

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in Nuove tecniche e tecnologie in  
Chirurgia Epato-biliopancreatica avanzata

Ciclo XXI

**METASTASI EPATICHE AVANZATE DA CANCRO  
COLORETTALE: INDICAZIONI AL TRATTAMENTO  
CHIRURGICO E RISULTATI A DISTANZA**

Coordinatore:  
Chiar.mo Prof. Mario Sianesi

Tutor:  
Chiar.mo Prof. Paolo Soliani.

Dottorando: Dott. Davide Piccolo

<b>INTRODUZIONE .....</b>	<b>3</b>
<b>STORIA NATURALE DELLA MALATTIA .....</b>	<b>5</b>
<b>MANAGEMENT DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO .....</b>	<b>6</b>
<b>BILANCIO PREOPERATORIO DI RESECABILITA' .....</b>	<b>6</b>
Il paziente .....	7
La malattia epatica.....	8
La malattia extraepatica.....	11
<b>PROBLEMATICHE ONCOLOGICO-FUNZIONALI LEGATE ALLA RESEZIONE .....</b>	<b>12</b>
Il problema oncologico.....	12
Il problema funzionale.....	15
<b>METODICHE PER INCREMENTARE I LIMITI DELLA RESECABILITÀ .....</b>	<b>18</b>
Chemioterapia neoadiuvante di induzione .....	19
CT locale intra-arteriosa (HAI – Hepatic Arterial Infusion).....	20
Chemioterapia sistemica.....	21
Associazione CT sistemica e locoregionale .....	23
Procedure di "distruzione locale" .....	24
<b>VALUTAZIONE INTRAOPERATORIA DI RESECABILITÀ .....</b>	<b>26</b>
Ruolo degli ultrasuoni (I.O.U.S) .....	27
Dimensione e numero delle metastasi .....	29
Sede delle metastasi: bilateralità .....	30
Margine di resezione .....	30
Coinvolgimento vascolare .....	31
Estensione della resezione.....	34
Metodiche intraoperatorie per incrementare il limite di resecabilità .....	35
Resecabilità della malattia extraepatica .....	38
<b>OBIETTIVI DELLO STUDIO .....</b>	<b>42</b>
<b>PAZIENTI E METODI .....</b>	<b>42</b>
<b>RISULTATI .....</b>	<b>53</b>
<b>DISCUSSIONE.....</b>	<b>72</b>

## 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 occidentale<sup>1</sup>. Ogni anno nel mondo si formula la diagnosi di 700.000 nuovi casi di CRC ed è causa di 400.000 morti<sup>2</sup>. Negli USA l'incidenza è di 140.000 nuovi casi/anno ed i decessi sono 58.000<sup>3</sup>. Nel Regno Unito l'incidenza è di circa 34.000 casi/anno<sup>4</sup>.

In Italia, secondo i dati ISTAT, si assiste ormai da circa un decennio ad un trend in costante ascesa con un'incidenza di 41.005 nuovi casi nel 2005 di che rapportato ai 16.135 decessi determina un tasso di mortalità del 17.4%.<sup>5</sup>

Il fegato rappresenta il sito metastatico più frequente del cancro coloretale: dal 15 al 25% dei pazienti presentano già delle metastasi epatiche al momento della diagnosi del tumore del colon mentre il 20% la svilupperà con andamento metacrono.

La sopravvivenza senza trattamento dei pazienti con metastasi epatiche da cancro coloretale si colloca, a seconda dello stadio, tra i 2 e i 22 mesi di mediana con una sopravvivenza a 5 anni dello 0-1%.

Una resezione epatica palliativa (non R0) ottiene una media di sopravvivenza di 13-16 mesi e una sopravvivenza a 5 anni dello 0%.

Anche con i migliori protocolli di chemioterapia al di fuori di un protocollo di chirurgia radicale, le sopravvivenze a cinque anni sono aneddotiche, variando tra l'1% e il 3% a seconda della casistica.

Invece dopo resezione chirurgica con intento curativo (R0) la sopravvivenza a cinque anni è compresa tra il 25% e il 60% con sopravvivenze medie che variano da 15 a 40 mesi. Quindi si può affermare che la resezione chirurgica radicale (R0) rappresenta il miglior trattamento delle metastasi da cancro coloretale poiché è l'unico che risulti veramente curativo come magistralmente espresso da M. Makuuchi: "Liver resection offers the potential for the only curative treatment of metastases of colorectal cancer".

Attualmente la chirurgia si integra in un quadro di gestione “multiskills” nell'ambito di unità oncologica a competenza pluridisciplinare (MOMT: Multidisciplinary Oncologic Management Team) che hanno il compito di stabilire il ruolo della chirurgia e delle altre opzioni terapeutiche (CT±RT) nel timing di un corretto planning terapeutico.

Il management delle metastasi da cancro coloretale attualmente beneficia dei progressi considerevoli avvenuti nei campi della chirurgia epatobiliare e dell'anestesia, ma anche della radiologia, dell'oncologia e dello sviluppo di diverse innovazioni tecnologiche (procedure di “distruzione locale”).

Quali sono pertanto le problematiche riguardo il corretto processo decisionale in tema di metastasi epatiche da cancro coloretale?

Innanzitutto vanno considerate le modalità di un work up diagnostico il più possibile esaustivo e successivamente la necessità di una pianificazione terapeutico-chirurgica che si basi il più possibile su dati emersi da esperienze dove il livello di evidenza (EBM) rappresenti la base di scelta che informa tutti i successivi atti terapeutici e possa essere trdotta in linee guida universalmente condivise.

Per tali motivi è necessario prendere in considerazione aspetti diversi dello stesso problema, ovvero:

- Selezione dei pazienti;
- Work up diagnostico terapeutico da parte del MOMT;
- Modalità e timing di pianificazione delle terapie integrate;
- Follow-up oncologico funzionale.

## STORIA NATURALE DELLA MALATTIA

La letteratura riporta pochi lavori sulla storia naturale dei soggetti affetti da tumore colo-rettale con metastasi epatiche escluse dal trattamento chirurgico.

Uno studio prospettico eseguito dal gruppo di Schele e pubblicato su Lancet nei primi anni '90 riporta l'esperienza di un decennio ('80-'90) su 484 pazienti consecutivi con lesioni epatiche non trattate. Esso riporta un survival così distribuito: 31% ad un anno, 2.6% a 3 anni e 0.9% a 4 anni, senza alcuna sopravvivenza a 5 anni.<sup>6</sup>

Secondo altri autori la sopravvivenza mediana è di 6-12 mesi, con un range variabile tra i 2 e i 35 mesi, in rapporto con l'estensione intra- ed extra-epatica della malattia. Nelle lesioni solitarie non resecate 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 metastasi epatiche multiple sopravvive a 5 anni<sup>7-8</sup>.

A ciò si aggiunge che 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 neoplastica<sup>9</sup> indicando la reale portata del problema.

Khatri inoltre riporta che il 20% dei pazienti deceduti per cancro coloretale ad uno studio autoptico, mostravano una malattia a localizzazione esclusivamente epatica<sup>2</sup>.

Ancor più limitati i dati comparativi dei tassi di sopravvivenza di pazienti resecabili 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 metastasi epatica coloretale. 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, ovvero i non resecati, di soli 19 mesi<sup>10</sup>. Tutti questi risultati confermano "l'impressione clinica" peraltro ormai ostentata dalla maggior parte della letteratura, che la chirurgia sia l'unico trattamento potenzialmente curativo per questi pazienti.

## MANAGEMENT DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

### BILANCIO PREOPERATORIO DI RESECABILITA'

Il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione in tutti i casi di metastasi epatiche da cancro coloretale, ed è compito del chirurgo lo studio di ogni caso particolare al fine di determinare la resecabilità delle lesioni epatiche<sup>11</sup>.

Questa viene definita in base a criteri tecnici e oncologici:

- 1) realizzabilità tecnica : è possibile resecare le metastasi ?
- 2) correttezza oncologica: l'indicazione è oncologicamente corretta?

Tutto ciò considerato che:

- 1) sia possibile l'eliminazione di tutta la massa tumorale (R0 surgery) questo presuppone che il bilancio preoperatorio sia di buona qualità;
- 2) il parenchima residuo risulti ben vascolarizzato e con i sistemi di drenaggio sia venoso che biliare intatti (realizzabilità anatomica);
- 3) che la quantità di parenchima residuo sia in grado di assicurare una funzione epatocellulare sufficiente (realizzabilità secondo criteri volumetrici e funzionali);
- 4) che la mortalità operatoria e la morbidità risultino minime o il più possibile contenute.

In pratica possiamo trovarci di fronte a diverse situazioni, all'interno delle quali in rapporto al timing di comparsa, relativamente alla diagnosi del tumore primitivo, distinguiamo le metastasi i sincrone e in metacrone.

*Le metastasi sincrone* sono scoperte al momento della diagnosi di cancro coloretale, o in occasione del bilancio preoperatorio per il tumore primitivo. Esse possono anche essere evidenziate intraoperatoriamente in caso il bilancio preoperatorio non abbia potuto essere realizzato (intervento in urgenza per occlusione o perforazione intestinale) oppure in corso di esplorazione sistematica del fegato che mette in evidenza lesioni non viste nel corso dello studio iconografico preoperatorio.

*Le metastasi metacrone* vengono messe in evidenza durante il follow-up del paziente solo dopo chirurgia coloretale. Il tempo di raddoppiamento delle metastasi da cancro coloretale è stato valutato mediamente dell'ordine dei 3-6 mesi. Se tale scoperta avviene nei sei mesi successivi alla chirurgia del primitivo, le metastasi possono essere considerate biologicamente come equivalenti a metastasi sincrone.

In tutti questi casi la decisione chirurgica si basa sulla realizzabilità della resezione ma anche sulla scelta del miglior momento per eseguire la resezione.

La valutazione della resecabilità delle metastasi epatiche da cancro coloretale comporta uno studio preoperatorio ottimale che prevede la ricerca di tutta la massa tumorale, intra ed extraepatica visibile o clinicamente “occulta”, così come la determinazione precisa dei rapporti vascolari-biliari delle metastasi epatiche.

L'approccio chirurgico deve essere concepito in modo completo, basandosi su un bilancio ottimale che valuti l'insieme della malattia tumorale.

Compete al chirurgo la verifica della qualità e della completezza dello studio iconografico preoperatorio. La diagnostica per immagini deve consentire di caratterizzare le metastasi e di studiarne i rapporti vascolari e con gli organi vicini per programmare la tattica chirurgica.

### Il paziente

Si tratta di eseguire l'abituale valutazione di “operabilità” intesa nel senso più estensivo del termine considerandone rischi e benefici in relazione alla performance del paziente..

La morbilità per-operatoria delle resezioni epatiche risulta statisticamente correlata a 2 fattori prognostici:

- l'età anagrafico-biologica ovvero il reale performance status del cosiddetto “paziente geriatrico” che in diversi studi policentrici (RHM 1998 su 858 pazienti, AFC 1996 su 1568 pazienti, linee guida SFAR 2001) viene identificato variabile tra i 60 e i 70 anni;

- il bilancio anestesilogico inteso come stadio ASA

### La malattia epatica

*L'ecografia* (US) è l'esame di prima istanza per rapidità di esecuzione, accuratezza diagnostica, non invasività della metodica, facile ripetibilità ed basso costo e, inoltre, è spesso all'origine della scoperta delle metastasi.

Essa risulta quasi sempre indispensabile anche nel bilancio preoperatorio.

La sua specificità nella diagnosi delle metastasi è eccellente essendo compresa tra l'85% e il 95%. Ma a causa delle frequenti difficoltà tecniche (interposizione colica, obesità), la sensibilità dell'ecografia è scarsa e si colloca tra il 39 e il 68%, soprattutto per lesioni di piccole dimensioni.<sup>12</sup>

Si può anche aggiungere che l'integrazione con il color-doppler e la conseguente valutazione dei flussi intralesionali, anche se non rappresenta una discriminante assoluta nella diagnosi tra tumori primitivi e secondari, costituisce certamente un valore aggiunto riguardo la predittività nella diagnosi di malignità della lesione stessa<sup>13</sup>.

Un reale passo in avanti in campo ecografico si è ottenuto associando la metodica contrastografica (CEUS).

Il m.d.c. di più recente introduzione è il Sonovue (esofluoride disolfuro): un incluso di microbolle gassose stabilizzate da fosfolipidi.<sup>14</sup>

Quaia in uno studio del 2003, ha evidenziato una percentuale di concordanza diagnostica tra CEUS e TC con m.d.c. ev associati a FNAB, maggiore (  $P < 0.001$ ) rispetto all'esame ultrasonografico tradizionale ugualmente seguito da FNAB.<sup>15</sup>

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.<sup>16</sup>

Se è vero che l'ecografia è operatore-dipendente, occorre sottolineare i considerevoli progressi delle tecnologie impiegate e della confidenza tecnica degli operatori;



dovuta all'ormai larghissimo impiego della metodica in tutti i campi medici ed in particolare, in quelli della patologia epatobiliare.

Una volta pianificato il trattamento chirurgico, l'esecuzione dell'ecografia con apposite sonde intraoperatorie multifrequenza (IOUS) ed effettuata dal chirurgo stesso si pone come esame obbligatorio, dal momento che la sua sensibilità diagnostica si pone ai vertici delle metodiche più sofisticate.

La IOUS può infatti identificare lesioni epatiche focali non evidenziate precedentemente con diametro inferiore al centimetro e rivelare rapporti misconosciuti tra strutture vascolobiliari e la patologia in studio. Queste caratteristiche della IOUS contribuiscono al raggiungimento di margini di resezione liberi da malattia e definiscono nel contempo, una nuova metodica chirurgica, appunto la resezione ecoguidata.

La grande accuratezza di tale tecnica diagnostica intra-preoperatoria permette di modificare la strategia chirurgica nel 20-44% dei casi e gioca un ruolo cruciale nel determinismo del giudizio di operabilità <sup>17</sup> del paziente.

I due altri esami attualmente considerati come i migliori per lo studio della patologia epatica sono la tomografia computerizzata spirale e la risonanza magnetica.

*La TAC spirale* del fegato è indispensabile e deve essere realizzata nelle sue varie fasi: fase arteriosa, fase portale e fase parenchimale. La tecnologia spirale ne ha migliorato le prestazioni e la realizzazione dell'acquisizione multifasica permette una migliore caratterizzazione delle lesioni. Tuttavia, le piccole lesioni al di sotto del centimetro sono difficili da caratterizzare ed esiste una elevata percentuale di falsi negativi.<sup>18</sup>

Indubbiamente la TAC spirale con mdc è stata proposta come ottimale modalità per lo studio preoperatorio dei pazienti con metastasi da cancro coloretale poiché può vantare una sensibilità dell'85% un valore predittivo del 96% ed una percentuale di falsi positivi di solo il 3,9%. E' stata inoltre riportata una percentuale di predittività sulla reseccabilità del 94% .<sup>19</sup>

Una TAC spirale dell'addome e della pelvi è parte imprescindibile del work up preoperatorio e pare risulti superiore alla risonanza magnetica nella valutazione della malattia extraepatica.<sup>20</sup>

La risonanza magnetica (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<sup>21</sup>. La RM eseguita dopo infusione lenta endovenosa di una soluzione di particelle nano-colloidal di ferro (Endorem), si è rilevata ancora più accurata della porto-TC nell'identificazione delle metastasi coloretali.<sup>22</sup>

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 nascondere una funzione epatica deficitaria o borderline complicante il post-operatorio.<sup>23</sup>

La TAC con ricostruzione tridimensionale o la risonanza magnetica con le sue sezioni coronali permettono anche lo studio dei rapporti con gli elementi vascolari portal e sovraepatici, che sono importanti indicatori di reseccabilità. Le ricostruzioni tridimensionali realizzati al computer, sembrano migliorare la rappresentazione spaziale in tre dimensioni delle lesioni e dunque anche la valutazione della realizzabilità tecnica dell'exeresi.

*La PET 18-FDG (18-fluorodesossiglucosio) sembra essere limitata alla determinazione della presenza o meno di malattia extra-epatica, ed in particolar modo recidive locali, linfadenopatie, secondarismi polmonari e segni di carcinosi peritoneale, in una parola nel restaging della malattia neoplastica.*<sup>24</sup>

Altro aspetto fondamentale da considerare in fase preoperatorio, è lo studio dell'assetto funzionale epatico, per avere una ragionevole stima della capacità rigenerativa del parenchima epatico residuo (LRV) specie prima di programmare resezioni maggiori. I test funzionali appaiono essere, se integrati con la TC

volumetrica, assolutamente indispensabili specie laddove pazienti a “bassa riserva” incorrono funzionalmente nel rischio di insufficienza epatica post operatoria da “fegato piccolo”. A tal fine è sicuramente utile il test della *clearance del verde indocianina* (ICG R15 o analoghi tipo MEGX) oltre all’esecuzione degli esami ematochimici di funzionalità epatica ed alla volumetria soprattutto se:

- si deve effettuare una epatectomia maggiore;
- chirurgia epatica iterativa;
- □ il paziente è stato sottoposto a chemioterapia sistemica neoadiuvante (vasculite sinusoidale post FOLFOX o steatoepatite post FOLFIRI);
- □ il paziente è affetto da una malattia epatica pre-esistente alla diffusione neoplastica (epatite cronica, cirrosi, colostasi, fibrosteatosi maggiore).<sup>25</sup>

### La malattia extraepatica

Per malattia extraepatica in letteratura si intende la recidiva locoregionale, le metastasi linfonodali locoregionali e a distanza, le metastasi polmonari e del sistema nervoso centrale, l’infiltrazione degli organi ±adiacenti( colon, diaframma, stomaco, pancreas), la carcinosi peritoneale e le metastasi ovariche.

E’ ovviamente necessario procedere ad un bilancio completo della malattia tumorale ( restaging oncologico) prima di decidere la strategia chirurgica e pertanto deve essere sempre eseguito uno scrupoloso esame obiettivo del paziente, mirato alla ricerca di segni di metastasi extra epatiche e/o recidiva locale (esame obiettivo dell'addome ed esplorazione rettale per la ricerca di una recidiva della patologia primitiva o di una carcinomatosi; palpazione della stazioni linfatiche) e una corretta diagnostica per immagini che deve comprendere una tac toraco-addomino-pelvica per lo studio dei distretti di competenza che può essere associata alla PET-SCAN per l’individuazione di metastasi occulte.

La malattia extraepatica si presenta reseccabile, in circa il 20-30% dei casi ed attualmente non viene considerata una controindicazione all'intervento recettivo epatico,<sup>26</sup> purchè questo tenda a raggiungere la cosiddetta radicalità oncologica (R0) o intervento curativo che dir si voglia.

## PROBLEMATICHE ONCOLOGICO-FUNZIONALI LEGATE ALLA RESEZIONE

Quando si deve inquadrare un paziente affetto da malattia metastatica epatica da cancro coloretale, è necessario effettuare un rigoroso bilancio del rischio/beneficio dell'eventuale resezione epatica sulla scorta di concetti di buona pratica oncologica che mirano innanzitutto ad ottenere la cura del paziente attraverso la radicalità della nostra azione terapeutica (R0) (estensione della resezione). Contemporaneamente occorre tener presente tutte quelle problematiche funzionali, presenza di un fegato sano o a "bassa riserva" o di fegato residuo "piccolo" (chirurgia iterativa epatica), che incidono negativamente sulla performance rigenerativa postoperatoria.

### Il problema oncologico

Per pianificare una chirurgia oncologicamente radicale (R0) è necessaria la valutazione dei fattori prognostici e l'inserimento del paziente in una classe di rischio per poter valutare la potenziale insorgenza di una recidiva e la sopravvivenza a distanza.

Al fine di standardizzare ed ottimizzare la terapia nei soggetti affetti metastasi epatiche in passato sono state proposte diverse stadiazioni che, in base alla diffusione del processo neoplastico intraepatico, si ponevano l'obiettivo di identificare gruppi di pazienti omogenei per caratteristiche cliniche e prognosi al fine di ottimizzare le scelte terapeutiche.<sup>27</sup>

## **FORTNER (1984)<sup>28</sup>**

- 1) PHR < 50%
- 2) PHR 55-80%
- 3) PHR > 80%

PHR = % fegato sostituito da metastasi

- a) assenza metastasi extra epatiche  
no precedente CT
- b) metastasi linfonodali  
precedente CT

## **GENNARI (1984)<sup>29</sup>**

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 .

H1: PHR < 25%

H2: PHR 25-50%

H3: PHR > 50%

Stadio I: H<sub>1S</sub>

Stadio II : H<sub>1M</sub>, H<sub>1B</sub>, H<sub>2S</sub>

Stadio III : H<sub>2M</sub>, B; H<sub>3S</sub>, M, B

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

Stadio IVb : malattia extraepatica

S = metastasi singola

M = multiple, unilobari

B = multiple, bilobari

I = infiltrazione di organi e/o strutture adiacenti

F = alterazione della funzionalità epatica

C = presenza di cirrosi

Alcuni autori hanno proposto anche 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 anatomo-patologica considerata allo scopo di raggruppare i pazienti in classi di rischio omogenee onde stabilirne il trattamento più idoneo ed ipotizzarne la prognosi.

(Tab. 1).

<b>Tabella 1.</b>	
Indici di reseccabilità e indici prognostici.	
<b>Indice di reseccabilità di Jarnagin <i>et al.</i> [52]</b>	
Numero di metastasi coloretali	punti
1	0
2	1
>2	2
Carattere bilobare delle metastasi	
No	0
Si	1
<i>Esempio di reseccabilità: 95% per indice 0; 62% per indice 3</i>	
<b>Indici prognostici (somma di elementi peggiorativi) di Nordlinger <i>et al.</i> [38]</b>	
Età >60 anni	
Stadio T del colon (impegno della sierosa)	
Stadio N del colon: N+	
Intervallo tra ca primitivo e colon <2 anni	
Dimensione della metastasi più grossa ≥5 cm	
Numero di MCR >3	
Margine <1 cm	
<i>Un punto per criterio. Tre gruppi (sopravvivenza a 2 anni): 0-2 (79%); 3-4 (60%); 5-7 (43%)</i>	
<b>Indice clinico prognostico di Fong <i>et al.</i> [39]</b>	
Stade N+ del ca primitivo	
Intervallo di comparsa della MCR <12 mesi	
Numero di tumori >1	
ACE >200ng/ml	
Dimensione della metastasi più grossa >5 cm	
<i>Un punto per criterio. Da 0 (60% di sopravvivenza a 5 anni) a 5 (14% di sopravvivenza a 5 anni)</i>	
<b>Indice di Iwatsuki <i>et al.</i> [41]</b>	
Numero di metastasi >2	
Dimensione >8 cm	
Intervallo di comparsa >30 mesi	
Bilobare	
<i>Gradi (sopravvivenza a 5 anni): 1 = 0 fattori (48,3%); 2 = 1 fattori (36,6%); 3 = 2 fattori (19,9%); 4 = 3 fattori (11,9%); 5 = 4 fattori (0%); 6 = margini invasi o malattia extraepatica (0%).</i>	

*Tab. 1. Indici di reseccabilità e indici prognostici (da Chiche L: Il management chirurgico delle metastasi epatiche da cancro coloretale. J Chir 2002;139:194-204)*

Fong <sup>30</sup> 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 preoperatorio superiore ai 200 ng/ml sono fattori associati ad una cattiva prognosi, anche se la presenza di ciascuna condizione, “di per sé” 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 addizionarsi elementi derivanti dallo studio anatomico-patologico del campione, quali margini di sezione positivi e la presenza di malattia bilobare.

### Il problema funzionale

La chirurgia epatica si basa sull'anatomia segmentaria di Couinaud <sup>31</sup> che ha dimostrato come sia possibile realizzare decurtazioni parenchimali, anche ampie e/o plurime, dette anatomiche, seguendo i piani scissurali vascolari, realizzando così resezioni definite “tipiche” o appunto “anatomiche”.

Il solo imperativo è quello di lasciare un parenchima ben vascolarizzato e di volume sufficiente a mantenere la funzione minima d'organo.

L'insorgenza di un'insufficienza epatocellulare post operatoria dipende dalla capacità del fegato residuo di assicurare, appunto, una funzione sufficiente.

Quest'ultima dipende dalla quantità di massa epatica residua (RLV: remnant liver volume) e della sua qualità preoperatoria (esistenza o meno di un'epatopatia) e post operatoria (alterazioni parenchimali correlate all' ischemia intraoperatoria).

Se infatti dopo una resezione parenchimale epatica il RLV risulta inadeguato o “borderline”, si svilupperà necessariamente quella che viene definita dagli epatologi come “small for size liver syndrome” che esiterà inevitabilmente in insufficienza epatica transitoria (transient liver insufficiency) o irreversibile (irreversible liver failure). Se il RLV risulta invece congruo (rapporto ottimale tra RLV e massa corporea totale) si otterranno ottimi risultati con morbilità inferiori al 20% e mortalità dello 0-3%, come riportato ormai in tutta la letteratura.

La capacità e la rapidità della rigenerazione epatica, successiva a epatectomia, è nota da tempo anche se non sono ancora stati ben compresi i meccanismi di stimolo epatotrofo.

Essa è in relazione sostanzialmente con la quantità e la qualità del parenchima residuo (in particolare con l'esistenza o meno di una cirrosi) .

Sono state descritte epatectomie con asportazione prossime all'80% del volume totale del fegato. Ma è anche dimostrato che la mortalità e la morbilità sono correlate in modo significativo con l'estensione dell' epatectomia .

In effetti la percentuale minima di fegato da lasciare per assicurare una funzione sufficiente non è scientificamente stabilita per l'uomo.

Basandosi su studi di mortalità morbilità delle epatectomie, e sui dati derivanti dalla chirurgia del trapianto, in particolare quello del donatore vivente, si stima che:

- se la resezione è su *fegato sano* si possa realizzare una resezione che mantenga **RLV  $\geq$  30%**;

- se è un fegato *a bassa riserva funzionale*, **RLV  $\geq$  40%**; dove con bassa riserva funzionale si identificano le seguenti situazioni: fibrosi maggiore, cirrosi (HCV,HBV,alcool), statosi grave (obesità, CT), steato-epatite(CT con irinotecan)+/- danno vascolare sinusoidale (CT con Oxaliplatino)



-se è un *fegato "piccolo"* (pluriresecato). La resecabilità, in caso di recidiva tumorale su di un fegato già operato che abbia subito una o più decurtazioni parenchimali, rappresenta una sfida tecnica molto più complessa dal momento che delle strutture vascolari sono spesso già state sacrificate. Il problema è tuttavia frequente: dal 50% al 70% dei pazienti resecati per metastasi epatiche recidivano e tra questi il 40%-50% con una nuova localizzazione epatica. Dal 20 al 30% di questi pazienti recidiva in maniera epatica esclusiva. Oggi è provato che la chirurgia iterativa del fegato è fattibile e sicura.

Solo la morbilità risulta un po' più elevata dopo la terza epatectomia e oltre .

In caso di recidiva epatica dopo epatectomia, l'approccio tecnico, fatti i debiti distinguo, è praticamente sovrapponibile a quello della prima resezione, tenendo conto che la resecabilità dipende dalle caratteristiche volumetriche e di sede delle nuove metastasi e in eguale misura, dal tipo di exeresi eseguita all'atto del primo intervento.

In questi casi il calcolo volumetrico del RL, assume importanza cruciale per il buon esito dell'intervento.

Oggi disponiamo di mezzi affidabili per eseguire questo calcolo.

I volumi vengono estrapolati dalle immagini della TAC e i progressi delle tecniche di diagnostica per immagini hanno recentemente ulteriormente migliorato la precisione di questa calcoli (TAC ad acquisizione rapida, ricostruzioni tridimensionali, processori integrati). Rapportando virtualmente il volume di fegato restante (FR) dopo la resezione pianificata, al volume totale del fegato, previa integrazione del volume tumorale non funzionante, si ottiene la percentuale di fegato residuo. È quindi necessario che il chirurgo spieghi al radiologo quale epatectomia conta di eseguire e, ancora meglio, che la schematizzi su di un abbozzo o direttamente sulle immagini tac. Questo calcolo semplice è tratto dalla formula d'Okhamoto *et al.* <sup>32</sup> che viene rappresentata in questo modo:

%FR= volume del fegato residuo dopo l'epatectomia prevista/volume totale del fegato - volume tumorale

Il problema è più complesso se vi sono metastasi plurime, la sottrazione del volume tumorale risulta in quel caso complicata, si impiegano allora delle formule che mettono in rapporto il fegato residuo con il volume teorico del fegato calcolato in base alla superficie corporea del paziente (formula di Urata) .<sup>33-34</sup>

Liver Volume (cm<sup>3</sup>) = 706 x body surface area (m<sup>2</sup>) + 2.4.

LV (mL) = 2.223 × BW (kg) 0.426 × body height (BH) (cm)<sup>0.682</sup>

Importante sottolineare che il 50-70% dei pazienti con metastasi 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.

a maggior ragione, per questi casi di chirurgia iterativa dove una riresezione epatica si impone, con tutti i rischi legati agli esiti dei precedenti interventi il calcolo del volume epatico risulta di capitale importanza per prevedere e valutare appieno l'eventuale rischio funzionale, legato alla sindrome da "fegato piccolo".

## METODICHE PER INCREMENTARE I LIMITI DELLA RESECABILITÀ

Se il problema deriva dal *volume* delle metastasi, si può tentare di ridurre le dimensioni delle stesse mediante una chemioterapia neoadiuvante di induzione per permettere in seguito una resezione curativa (R0); oppure diminuire *il numero* delle metastasi epatiche trattando alcune di esse con procedure di distruzione locale (radiofrequenza, crioterapia). Se il problema deriva dal *volume di fegato residuo* (RLV) giudicato insufficiente è possibile tentare di ipertrofizzare il futuro fegato residuo mediante un embolizzazione portale controlaterale, al fine di realizzare in

seguito una resezione epatica che lasci almeno dal 25 al 40% di fegato sano prevenendo così il rischio di insufficienza epatica maggiore post operatoria.

Infine sono state descritte delle strategie complesse di exeresi in più tempi (staged hepatectomy) comprendenti una prima epatectomia che bonifichi la malattia epatica dal lato del fegato previsto come "remnant", seguita da un congruo intervallo di tempo che permetta la rigenerazione epatica (indotta mediante legatura intraoperatoria o embolizzazione portale intraoperatoria), e da un secondo tempo chirurgico (two stage hepatectomy) che contempra l'intervento maggiormente delvolitivo con resezione ad intento radicale (R0). Il tutto spesso associato a una chemioterapia adiuvante, "single agent" o "combined".

### Chemioterapia neoadiuvante di induzione

Grazie al miglioramento delle percentuali di risposta obiettiva post chemioterapia (circa 50% con le "combined")<sup>35</sup> è possibile rendere resecabili pazienti che inizialmente non lo erano affatto. In questi casi, la chirurgia sembra fornire risultati analoghi a quelli della chirurgia realizzata di prima intenzione.<sup>36</sup>

*La chemioterapia (CT) neoadiuvante di induzione* è in grado di ottenere un downstaging (↓TNM) della massa tumorale ed un downsizing (↓T) della stessa nel 12-38% dei casi con una sopravvivenza a 5 anni del 30-33%.

Se viene decisa una chemioterapia neoadiuvante, è necessario realizzare una rivalutazione morfologica periodica (ogni due o tre mesi) impiegando la TAC multifasica seguita ogni volta da una discussione multidisciplinare (MOMT) sull'atteggiamento da seguire. La decisione a favore dell'intervento effettivo deve essere presa non appena essa si dimostri realizzabile, al fine di ridurre in questo modo gli effetti secondari cumulativi della chemioterapia e quelle alterazioni del parenchima epatico, che potrebbero occultare da un punto di vista iconografico, la presenza di microlesioni metastatiche. Quando la decisione chirurgica è stata presa, viene raccomandato di attendere da tre a quattro settimane dopo l'ultima

chemioterapia prima di eseguire l'intervento, per evitare le problematiche sopraindicate.

La chemioterapia di induzione si avvale di due metodiche infusionali: locoregionale (con infusione diretta nell'A. epatica -HAI) e sistemica.

Dopo trattamento "di conversione" il tasso di resecabilità varia dal 16 al 38% a seconda delle casistiche esaminate.<sup>37</sup>

### 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 terapia.

In passato l' HAI è stata considerata la scelta migliore per il trattamento delle metastasi da cancro coloretale potendo vantare un tasso di responsività compreso tra il 42-62% e perché gravato da bassa epatotossicità.

Purtroppo, un'analisi più approfondita eseguita nel 1996 dal Meta-Analysis Group in Cancer<sup>38</sup> che si poneva lo scopo di valutare i benefici della HAI rispetto alla CT tradizionale infatti non confermò il precedente dato. HAI con FUDR ha mostrato un vantaggio significativo nella sopravvivenza paragonato al basale senza trattamento, ma nessuna differenza significativa tra HAI con FUDR e trattamento sistemico con 5-FU.

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 sovrapposibilità 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.<sup>18</sup>

### Chemioterapia sistemica

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

I nuovi regimi chemioterapici permettono di evidenziare come la responsività al trattamento (RR) e la mediana di sopravvivenza (OS) migliori nel tempo allorchè si prendano in considerazione associazioni terapeutiche diverse e studi più recenti.

(Tab 2).

Author	No. of pts	Regimen	Resection rate (%)	Response rate (%)	Median survival/ 5 year (%)
Bismuth <sup>55</sup>	330(chemonaive)	5-FU/FA+/-OHP	16	—	—/40
Wein <sup>56</sup>	53(chemonaive)	5FU/FA	11	41	— /—
Giacchetti <sup>57</sup>	151(chemonaive)	5-FU/FA + OHPchrono	38	59	48 months/50% 5 year
Pozzo <sup>58</sup>	40(chemonaive)	FOLFIRI	32.5	47.5	— /—
Falcone <sup>60</sup>	74(chemonaive)	FOLFOXIRI	26	71.4	39.6 months /—
Leonard <sup>62</sup>	44(pretreated)	HAI-FUDR+ i.v.OHP/ CPT-11 or i.v. 5-FU/FA/OHP	20	82	—/—
Abad <sup>52</sup>	47(chemonaive)	FOLFOXIRI	26	69	>22 months

*Tab. 2. Risultati di regimi chemioterapici preoperatori e percentuali di reseccabilità in pazienti con metastasi epatiche da CRC* (Tratta da Biasco et al: Treatment of hepatic metastases from colorectal cancer: many doubt)

Il primo studio che ha valutato con modalità retrospettiva l'impatto della CT sistemica in pazienti non reseccabili è stato quello del gruppo di Bismuth.<sup>39</sup>

In esso 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 + OHP. 56/330 pazienti (16%) sono stati recuperati alla chirurgia con intento curativo 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.

Lo stesso Bismuth <sup>40</sup> in un ulteriore lavoro retrospettivo datato 2003 ha esaminato 71 pazienti con metastasi 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 assoggettati direttamente alla chirurgia:

sopravvivenza a 3 anni: 67% VS 51,8 % e sopravvivenza a 5 anni: 38,9% VS 20,7% (P = 0,039).

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

Pozzo <sup>41</sup> in un lavoro del 2004 descrive uno studio condotto su 40 pazienti trattati con il protocollo FOLFIRI al fine di retrostadiare la massa epatica. 19/40 (RR = 47,5%) sono stati responsivi alla terapia farmacologica. 13/40 (32,5%) hanno subito l'intervento chirurgico resettivo. Nel follow-up a 2 anni 13/13 (100%) 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.

Come affermato da Wicherts <sup>42</sup> i nuovi protocolli chemioterapici fondati sull'associazione 5-FU/FA/OPH e/o CPT-11 possono assicurare in una percentuale di casi una retrostadiazione della malattia con possibilità di essere suscettibili di chirurgia radicale e ottenere discrete sopravvivenze ma il più recente uso di anticorpi monoclonali in combinazione agli schemi terapeutici succitati, 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.

Anche se inizialmente non è stato oggetto di studio per aumentare la percentuale di soggetti passibili di 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 metastasi epatiche <sup>43</sup>. 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%).

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 contemplano 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.

### Procedure di "distruzione locale"

L'impiego combinato delle procedure di distruzione locale delle metastasi da cancro coloretale con la terapia resettiva epatica effettuata successivamente o contemporaneamente permette di poter aggredire le metastasi multiple e bilaterali.

Le procedure di distruzione locale (radiofrequenza e crioterapia) hanno provato la loro efficacia nel trattamento delle piccole lesioni tumorali se la procedura viene realizzata secondo regole precise (posizionamento della sonda sotto controllo ecoguidato, rispetto della procedura in funzione dell'apparecchio impiegato) e se le indicazioni vengano rispettate (diametro, rapporti vascolari) .<sup>44-45</sup>

Il principio alla base di queste procedure è quello di creare una zona di necrosi completa, comprendente la lesione, con un margine di sicurezza di tessuto sano.

*La radiofrequenza* è stata sviluppata soprattutto per via percutanea ma può benissimo essere impiegata anche intraoperatoriamente. Quando la causa di non reseccabilità è rappresentata dall'esistenza di lesioni non asportabili, l'idea è quella di combinare queste procedure di distruzione locale con una o più resezioni.<sup>46</sup> L'applicazione di queste tecniche deve tenere conto delle dimensioni e della localizzazione topografica delle metastasi, ed è indispensabile riservare il loro impiego ai centri con un buon livello di esperienza multidisciplinare.

### Embolizzazione portale

L'embolizzazione portale selettiva ha come scopo quello di indurre un'ipertrofia del futuro fegato residuo. Sappiamo infatti da molto tempo che l'ostruzione di una branca della vena porta da invasione tumorale o da legatura chirurgica, provoca un'atrofia epatica omolaterale e un'ipertrofia controlaterale di compenso.<sup>47</sup>



Possiamo realizzare direttamente una legatura di una branca della vena porta o impiegare l'iniezione di sostanze sclerosanti (cianoacrilato, alcool) mediante un catetere introdotto operatoriamente nella vena ileo-colica, o per approccio percutaneo diretto dalla branca portale con tecnica radiologica. La legatura sembra peraltro essere meno efficace dell' embolizzazione. I metodi chirurgici possono essere impiegati in occasione della chirurgia coloretale per preparare la futura epatectomia in corso di metastasi sincrone oppure quando si rivela necessaria una two stages hepatectomy per il trattamento di metastasi bilaterali non resecabili in un solo tempo operatorio per il volume residuo epatico deficitario. In tutti gli altri casi è preferibile la via di accesso percutanea. La realizzabilità della tecnica si approssima al 100% per le equipe specializzate, e la sua morbilità risulta minima.<sup>48</sup>

L'embolizzazione portale selettiva preoperatoria del fegato affetto da patologia tumorale permette di ottenere un'ipertrofia del futuro fegato residuo che varia dal 40 al 90% (in funzione della qualità del fegato).

Un intervallo di 4-6 settimane tra la PVE e la resezione appare essere un buon compromesso per permettere un'ipertrofia sufficiente del fegato residuo, contenendo il rischio di evoluzione tumorale.

L'indicazione all'embolizzazione portale preoperatoria viene raccomandata in maniera assoluta se il volume del futuro fegato residuo è inferiore al 30% .

Tra il 30 il 40%, l'indicazione all'embolizzazione portale preoperatoria dev'essere discussa caso per caso, in funzione della durata di un eventuale chemioterapia di induzione e della complessità della resezione epatica prevista. Per migliori risultati la valutazione funzionale del parenchima residuo dev'essere eseguita sia in termini quantitativi sia qualitativi, associando test funzionali come l'ICGR15 e il MEGX.

Con la tecnica di embolizzazione portale è possibile associare le metodiche di distruzione locale o la two-stage hepatectomy ma soprattutto è stato dimostrato che la CT effettuata nel periodo di stimolo epatotropo dopo PVE non inficia l'ipertrofia epatica.<sup>49</sup>

## VALUTAZIONE INTRAOPERATORIA DI RESECABILITÀ

Le sole controindicazioni formali alla chirurgia resettiva epatica per metastasi coloretali desunte dalla letteratura sono:

-l'impossibilità di eseguire una resezione R0 delle metastasi da cancro coloretale;

-l'esistenza di una malattia extraepatica non resecabile che è rappresentata da: metastasi ossee, cerebrali, polmonari non resecabili, intra-addominali non resecabili in maniera radicale, da una carcinosi peritoneale disseminata non trattabile con HIPEC, da linfadenopatie celiache o retroperitoneali.

Se il diametro delle metastasi, il numero e il carattere bilobare sono elementi che singolarmente non si ritrovano in maniera costante nelle analisi prognostiche, ma se valutati in associazione definiscono gruppi di pazienti per i quali i risultati della chirurgia si dimostrano nettamente meno buoni. Una malattia coloretale avanzata, un breve intervallo di insorgenza delle metastasi coloretali, l'invasione biliare o vascolare rappresentano elementi prognostici negativi più o meno riconosciuti.

La chirurgia epatica deve essere una chirurgia programmata e sicura.

La struttura nella quale essa viene eseguita dev'essere attrezzata per supportare interventi a rischio. Naturalmente è indispensabile che il chirurgo possieda una buona esperienza epatobiliare, ma anche gli anestesisti devono avere confidenza con questo tipo di chirurgia. Alcuni autori hanno dimostrato come risulti preferibile un management specializzato per tutte le resezione epatiche . Questo punto merita di essere chiarito: per le epatectomie non maggiori risulta raccomandata la presa in carico da parte di un chirurgo esperto che abbia a disposizione almeno un ecografo intraoperatorio, nel contesto di una struttura adeguata. Al contrario per un' epatectomia maggiore o estrema, la gestione dev'essere realizzata in un centro specializzato (equipe di chirurghi e di anestesisti rianimatori specializzati,

attrezzature tecniche specifiche, unità di rianimazione chirurgica e unità di terapia intensiva - MOMT).

I tempi della chirurgia delle metastasi epatiche prevedono dapprima la realizzazione di un'esplorazione accurata, che rappresenta l'ultima tappa della valutazione delle reseccabilità prima dell'utilizzo degli U.S. (IOUS).

La ricerca visiva e palpatoria di una recidiva locale o di una carcinosi rappresenta la regola. È pur vero che la via di accesso sottocostale e l'esistenza di aderenze dovute ad interventi precedenti rappresentano un fattore limitante. Alcuni autori propongono una via di accesso xifo-pubica per ottimizzare questa esplorazione. Quest'ultima risulta raccomandata allorquando esista una elevata probabilità di malattia extraepatica.

Il fegato dev'essere liberato dalle eventuali aderenze e mobilizzato sezionando i legamenti sospensori. L'esame dapprima è visivo alla ricerca di lesioni biancastre che possono essere anche molto piccole, successivamente la palpazione del fegato viene eseguita con le mani e deve riguardare ogni segmento. Ovviamente questo tipo "grossolano" di esplorazione non può valutare lesioni metastatiche profondamente poste nel parenchima epatico, né neoformazioni di dimensioni subcentimetriche scarsamente raggiungibili. A ciò si ovvia con la tecnica dell'ecografia intraoperatoria.

### Ruolo degli ultrasuoni (I.O.U.S)

Il solo mezzo per ottimizzare l'esame del fegato è rappresentato dall'ecografia intraoperatoria (IOUS) che risulta più indispensabile in chirurgia epatica che non in altri contesti.

Bisogna applicare la sonda in maniera metodica su tutta la superficie del parenchima. I punti di repere sono presentati dai vasi e risulta pratico iniziare sempre allo stesso modo: identificare la biforcazione portale e di là partire a esplorare ogni segmento. In

seguito si esamina il piano delle sovraepatiche che vengono seguite per tutta la loro lunghezza. In caso di scoperta di lesioni non viste preoperatoriamente è importante eseguire una biopsia ecoguidata per dimostrarne il carattere tumorale. Per le lesioni note, l'ecografia permette inoltre di valutare i rapporti con i vasi vicini e i dotti biliari dell'ilo.

La IOUS guida dunque la resezione epatica (US guided hepatic resections) permettendo al chirurgo di risparmiare parenchima epatico laddove è possibile farlo e nel contempo valutare direttamente una possibile invasione vascolare.

I dati della letteratura dimostrano la superiorità dell'ecografia intraoperatoria in termini di sensibilità e di specificità su tutti gli esami preoperatori. Essa permette di ottenere informazioni supplementari in un gran numero di casi (dal 30 al 90%) e conduce a modificare l'intervento previsto in una percentuale compresa tra il 10 e il 40% dei casi.<sup>50</sup> In ogni caso è l'associazione palpazione-ecografia intraoperatoria che si rivela più efficace. Al fine di ridurre il tasso delle laparotomie esplorative, probabilmente dannose sul piano immunologico, alcuni autori propongono l'esplorazione laparoscopica (*VL.US.*). In effetti la procedura è meno invasiva, la laparoscopia permette di esplorare tutta la cavità addominale e l'ispezione del fegato è possibile mediante ottiche a 30°. Infine la disponibilità di sonde ecografiche laparoscopiche consente di realizzare un esame di eccellente qualità. Essa evita quindi laparotomie inutili e sembra utile per la ricerca delle carcinosi peritoneali, delle piccole metastasi al di sotto del centimetro e per la scoperta di una epatopatia misconosciuta. L'esplorazione con US della cavità addominale può peraltro trovare limiti nella presenza di una sindrome aderenziale e anche suoi promotori sottolineano che è poco precisa per lo studio delle linfoadenopatie metastatiche e per apprezzare l'estensione vascolare o biliare del tessuto neoplastico. Inoltre l'esplorazione dei segmenti posteriori risulta difficile e l'assenza dei dati forniti dalla palpazione manuale resta un fattore limitante. Una delle sue indicazioni migliori riguarda pazienti che presentano una malattia ad elevata probabilità di non resecabilità ovvero

con associazione di molteplici fattori prognostici negativi come l'elevato numero di metastasi, la loro localizzazione bilaterale o il sospetto di carcinosi peritoneale.

### Dimensione e numero delle metastasi

La dimensione delle metastasi superiori a 5-10 cm ed il numero di metastasi superiore a 3-4 risultano essere fattori di prognosi negativa in numerosi studi retrospettivi (Tab.3).

Un recente studio italiano<sup>51</sup> evidenzia l'esistenza di una forte relazione tra pazienti con metastasi di dimensioni maggiore >5 cm o < 5 cm e sopravvivenze a 5 anni, rispettivamente del 18.8% e 30% (P<0.0074).

In un altro studio del 2007<sup>52</sup> vengono prese in considerazione la dimensione >8cm ed il numero di metastasi >2 con valori statisticamente significativi sia sulla sopravvivenza che sull'intervallo libero da malattia e sulla conseguente comparsa di recidiva.

**Tabella 2.**

Resezione delle MCR: fattori prognostici.

Autori	n	stadio del colon	Malattia extraepatica	Linfonodi iloepatici	Numero di metastasi	Bilobare	Dimensione	Intervallo colon/metastasi	Margine	ACE	Età
RHM [37]	859	TN	esclusa	-	≥ 3	-	> 8 cm	1 anno	U	-	> 70
AFC [38]	1568	TN	esclusa	-	> 3	-	> 5 cm	2 anni	1 cm	-	> 60
Beckurts <i>et al.</i> [46]	126	-	si	si	no	no	no	S/M	margin+	-	-
Rees <i>et al.</i> [56]	107	-	-	-	no	no	> 7 cm	no	> 5 cm	-	-
Elias <i>et al.</i> [57]	269	no	si	-	no	no	no	-	1 cm	-	-
Fong <i>et al.</i> [39]	1001	-	si	-	> 3	no	> 10 cm	1 anno	margin+	> 200	-
Iwatsuki <i>et al.</i> [41]	305	-	-	-	> 3	-	-	-	margin+	-	-
Yamamoto <i>et al.</i> [40]	96	TN	si	si	> 2	si	> 8 cm	30 mesi	1 cm	-	no
Minagawa <i>et al.</i> [42]	235	TN	-	si	> 3	-	-	-	-	-	-
Lise <i>et al.</i> [43]	132	-	-	-	si	no	no	-	-	-	-

Intervallo colon/metastasi: intervallo di comparsa delle metastasi; TN: stadio TN della malattia del colon; U: solamente in analisi univariata; S/M: sincrone/metacrone; margin: margine invasivo; ACE: antigene carcino embrionario.

*Tab. 3. Il management chirurgico delle metastasi epatiche da CRC. (da Chiche L: Il management chirurgico delle metastasi epatiche da cancro coloretale. J Chir 2002;139:194-204)*

## Sede delle metastasi: bilateralità

Un ulteriore fattore di rischio è costituito dalla bilateralità delle lesioni epatiche. Yamamoto <sup>53</sup> dimostra che la sopravvivenza a 5 anni in presenza di bilateralità è del 35% mentre in assenza è del 62%. Lo stesso dato viene confermato anche in uno studio del 2006 ad opera di Leporrier <sup>54</sup> che individua come fattore prognostico negativo la distribuzione bilaterale delle metastasi (P.<0.001)

## Margine di resezione

L'esistenza di un margine di resezione invaso classifica la procedura chirurgica come equivalente ad un intervento palliativo. Un margine di sicurezza di 1 cm è stato raccomandato per molto tempo in passato <sup>55</sup>, ma questa soglia può essere oggi contestata.

Questo valore di 1 cm, stabilito sulla scorta di studi ormai datati, è effettivamente riportato da parecchi autori come fattore prognostico importante. Esso rappresenta per molte equipe il fattore chirurgico di maggiore radicalità. Altri autori riducono questo valore a 5 mm . Elias et al.hanno messo in rapporto 30 pazienti con un margine nullo con altri 136 che avevano un margine compreso tra 1 e 9 millimetri .<sup>56</sup> La sopravvivenza a cinque anni di questi pazienti è stata, malgrado tutto, del 22,9%. Nello studio lo spessore del margine non influenzava la sopravvivenza, anche se l'autore riconosceva una prognosi migliore in caso di margini di resezione superiore al centimetro.

Un eccellente lavoro dell'equipe di Makuuchi <sup>57</sup>, ha associato una valutazione istologica con un'analisi genetica correlandoli in uno studio prognostico, basandosi su 62 reperti operatori: tale studio propone di ridurre questo margine indispensabile a 2 mm.

Un recente studio del gruppo di Blumgart <sup>58</sup> conclude dicendo che: “un margine di resezione di 1 cm è ottimale ed è un fattore predittivo indipendente di sopravvivenza

dopo resezione epatica per metastasi colorettales. Comunque resezioni al disotto del centimetro sono anch'esse associate con un outcome favorevole e non dovrebbero portare all'esclusione di questi gruppi di pazienti .

Alla luce di questi risultati, anche qualora il margine di sicurezza prevedibile sia solo di qualche millimetro, la resezione non deve essere controindicata.

Tuttavia, quando esistano fattori prognostici negativi oppure un rischio operatorio alto, questo margine ridotto deve far prendere in considerazione un trattamento preoperatorio neoadiuvante al fine di ottenere, quanto meno, un downsizing della metastasi.

### Coinvolgimento vascolare

I veri limiti di resecabilità non sono rappresentati né dalle dimensioni né dal numero di metastasi, bensì dai loro rapporti vascolari: cioè dal sacrificio vascolare necessario per realizzare l'exeresi del tessuto tumorale. Le tecniche di clampaggio vascolare, e di ricostruzione vascolare, permettono di resecare metastasi strettamente a contatto con i vasi o che ne presentano l'invasione della parete . Il limite tecnico di queste esclusioni vascolari, è rappresentato dal tempo di ischemia massimo tollerabile (dati controversi stimati tra i 45 e gli 85 min) . Alcune tecniche di induzione dell'ipotermia, già descritte 20 anni or sono, sono state perfezionate con la perfusione intraoperatoria del parenchima, associata o meno all'espianto del fegato (chirurgia *ex vivo in situ*) impiegando la tecnologia e la tecnica del trapianto.

A seconda della sede e delle dimensioni delle metastasi colorettales è possibile un coinvolgimento di diverse strutture vascolari epatiche che possono essere la vena cava inferiore (soprattutto se le lesioni interessano il I segmento), la vena porta o l'arteria epatica. Pertanto la necessità di asportare la massa neoplastica con "intent to cure" (R0) può comportare un sacrificio vascolare più o meno importante con la necessità di eseguire anche una resezione epatica "estrema".

Secondo la definizione data da Hannoun, per chirurgia epatica estrema si devono

intendere tutte le situazioni in cui sia necessario effettuare resezioni e successive ricostruzioni vascolari complesse di strutture del peduncolo epatico o del compartimento sovraepatico-cavale.

Vanno però considerate estreme anche le resezioni definite da Bismuth come “super allargate”, con volumi epatici residui minimi (<30%), interventi tecnicamente molto complessi, come la trisegmentectomia sinistra allargata a destra o la analoga destra. Pertanto con questa definizione, si vogliono identificare tutte quelle procedure chirurgiche che possono comportare sia una resezione vascolare complessa aggiuntiva (“estrema” per l’associazione di resezioni vascolari complesse) sia un’importante asportazione parenchimale (“estrema” per volume di parenchima da resecare).

L’infiltrazione vascolare del peduncolo epatico rappresenta un’evenienza frequente per le metastasi alla convergenza biliare o dei segmenti IV b o I dorsale.

Se l’infiltrazione interessa i vasi controlaterali alla neoplasia si pone la necessità di una ricostruzione vascolare.

La resezione portale, a seconda della sede anatomica di infiltrazione, può essere tangenziale e necessitare solamente di una ricostruzione parziale, o completa e costringere ad una sezione portale.

L’infiltrazione della vena cava da parte della neoplasia non costituisce più una controindicazione all’intervento chirurgico in quanto è possibile ottenere una completa esposizione ed un ottimo controllo della vena cava retroepatica e delle vene sovraepatiche.

### Resezione parziale della vena cava

La resezione tangenziale della vena cava è indicata qualora la parete sia interessata per un’estensione inferiore al 30% della sua circonferenza.



## Resezione completa della vena cava senza sostituzione cavale

Se si rende evidente una stenosi significativa della vena cava sarà necessario l'impiego di un patch per sostituire la perdita di sostanza.

Il patch può essere autologo (safena o una sovraepatica asportata insieme al pezzo) o in materiale sintetico (PTFE, dacron).

## Resezione completa della vena cava con sostituzione cavale

Se l'estensione cranio-caudale dell'infiltrazione supera l'1,5 cm e l'interessamento della circonferenza cavale è uguale o superiore ai 2/3 sarà necessario sostituire un tratto di vena cava con una protesi eterologa meglio se PTFE o Dacron, "armata".

L'interessamento della vena cava inferiore e/o vene sovraepatiche da metastasi epatiche era considerato in passato una controindicazione alla chirurgia. Attualmente, le metodiche di esclusione vascolare totale (TVE) del fegato eventualmente associate alle tecniche di ipotermia controllata, rendono possibile tale chirurgia, pur a prezzo di eventuali rischi in termini di morbilità e mortalità post operatorie.

La TVE è stata descritta per la prima volta da Heaney et al.<sup>59</sup> nel 1966 e nella pratica comune è una procedura relativamente sicura con morbilità e mortalità accettabili.<sup>60</sup>

L'esclusione vascolare totale convenzionale consiste nel clampaggio della triade portale per arrestare il flusso sanguigno in entrata (inflow) associato a clampaggio della vena cava inferiore al di sotto e al di sopra del fegato. Per prevenire l'ipotensione causata dal clampaggio totale della vena cava inferiore, può essere eseguito un controllo del flusso sanguigno in uscita (outflow) attraverso il clampaggio selettivo delle vene sovraepatiche maggiori con la tecnica di Cerqui che consente così la preservazione del flusso cavale nei pazienti senza infiltrazione tumorale della vena cava inferiore. Quando si verifica un'instabilità emodinamica ai test pre TVE, il by-pass veno-venoso con bio-pump, attraverso la vena cava sottoepatica, può rappresentare una valida alternativa.

L'interruzione del flusso sanguigno epatico in normotermia è possibile fino ad un massimo di 60 minuti. In realtà, i tempi necessari ad una complessa ricostruzione vascolare possono necessitare di un periodo di clampaggio maggiore: in questi casi è possibile attuare una perfusione ipotermica del fegato. La combinazione dell'esclusione vascolare totale e della perfusione ipotermica in situ è stata descritta per la prima volta da Fortner et al.<sup>61</sup> e recentemente rivalutata anche dall'esperienza del Paul Brousse Hospital.<sup>62</sup> Negli studi più recenti, l'esclusione vascolare totale associata alla perfusione ipotermica appare correlata con una significativa migliore tolleranza all'ischemia, una funzionalità epatica meglio conservata, ed una morbilità inferiore se comparata all'esclusione vascolare totale standard superiore ai 60 min.<sup>63</sup>

La resezione della vena porta con o senza sostituzione autologa pare non incrementare i tassi di morbilità e mortalità e i risultati migliori si hanno se la sezione vascolare cade a 2 cm dalla neoplasia.

Di contro la resezione vascolare aumenta morbilità e mortalità e diminuisce la sopravvivenza.

Pertanto attualmente l'infiltrazione dei vasi afferenti o efferenti dal fegato non sembra costituire una reale controindicazione alla resezione in casi selezionati, nei quali l'aumentato rischio associato a queste procedure sia bilanciato dai possibili futuri benefici in termini di migliorata sopravvivenza.

### Estensione della resezione

La realizzazione di *resezioni anatomiche o non anatomiche* rappresenta argomento di discussione già da molto tempo, e al momento nonostante una ricca letteratura sull'argomento non esiste un reale consensus unanimemente condiviso. Alcuni autori hanno testato il tipo di resezione in qualità di fattore prognostico, evidenziando che le resezioni non anatomiche emergono dallo studio come un fattore prognostico negativo. Tale risultato tuttavia risente di un bias di fondo poiché la scelta random tra

le due opzioni non è sempre possibile <sup>64</sup>. Altri studi viceversa, tenendo conto della frequenza delle recidive epatiche e della possibilità di reintervenire in modo iterativo anche più volte, sottolineano come appaia sensato un atteggiamento "economico" cercando di risparmiare il maggior volume di parenchima non tumorale. Lo studio di Kokudo<sup>65</sup> mostra infatti che la recidiva ipsilaterale risulta, nel 90% dei casi, trattabile mediante una ri-resezione di tipo "sparino" e Ekberg dimostra come le resezioni maggiori anatomiche siano accompagnate da un più alto rischio di recidiva rispetto alle wedge resection. <sup>66</sup>

Più recentemente si è arrivati a sostenere che non c'è una differenza significativa nella sopravvivenza a distanza valutando la procedura chirurgica effettuata<sup>67</sup> come fattore di rischio e addirittura che una resezione epatica anatomica non è superiore ad una wedge resection in termini di incidenza di margini positivi, recidiva o ad overall survival.<sup>68</sup>

### Metodiche intraoperatorie per incrementare il limite di resecabilità

Come già detto in precedenza i limiti di resecabilità sono rappresentati essenzialmente dalla necessità del sacrificio vascolare necessario per realizzare l'asportazione completa del tessuto metastatico, lasciando nel contempo una quantità di fegato residuo vitale, tale da assicurare una funzione sufficiente.

Qual è pertanto il comportamento corretto da tenere intraoperatoriamente nel caso in cui si debba estendere il limite di resezione per un problema legato al volume della massa metastatica, o al suo numero con il conseguente rischio di un LRV inadeguato e possibile sindrome da bassa riserva post operatoria?

Per volume delle metastasi

Una possibilità è decidere per esempio di impiantare un sistema di IHCT per chemioterapia locoregionale (porth-a-cath in arteria epatica) per cercare di ottenere

una downstaging o un downsizing della massa neoplastica. Un'altra possibilità è di optare per un approccio chirurgico tecnicamente molto impegnativo come nel caso di resezioni estese fino alla chirurgia cosiddetta “estrema” (chirurgia in situ-in vivo, ex situ-in vivo,in situ-ex vivo).

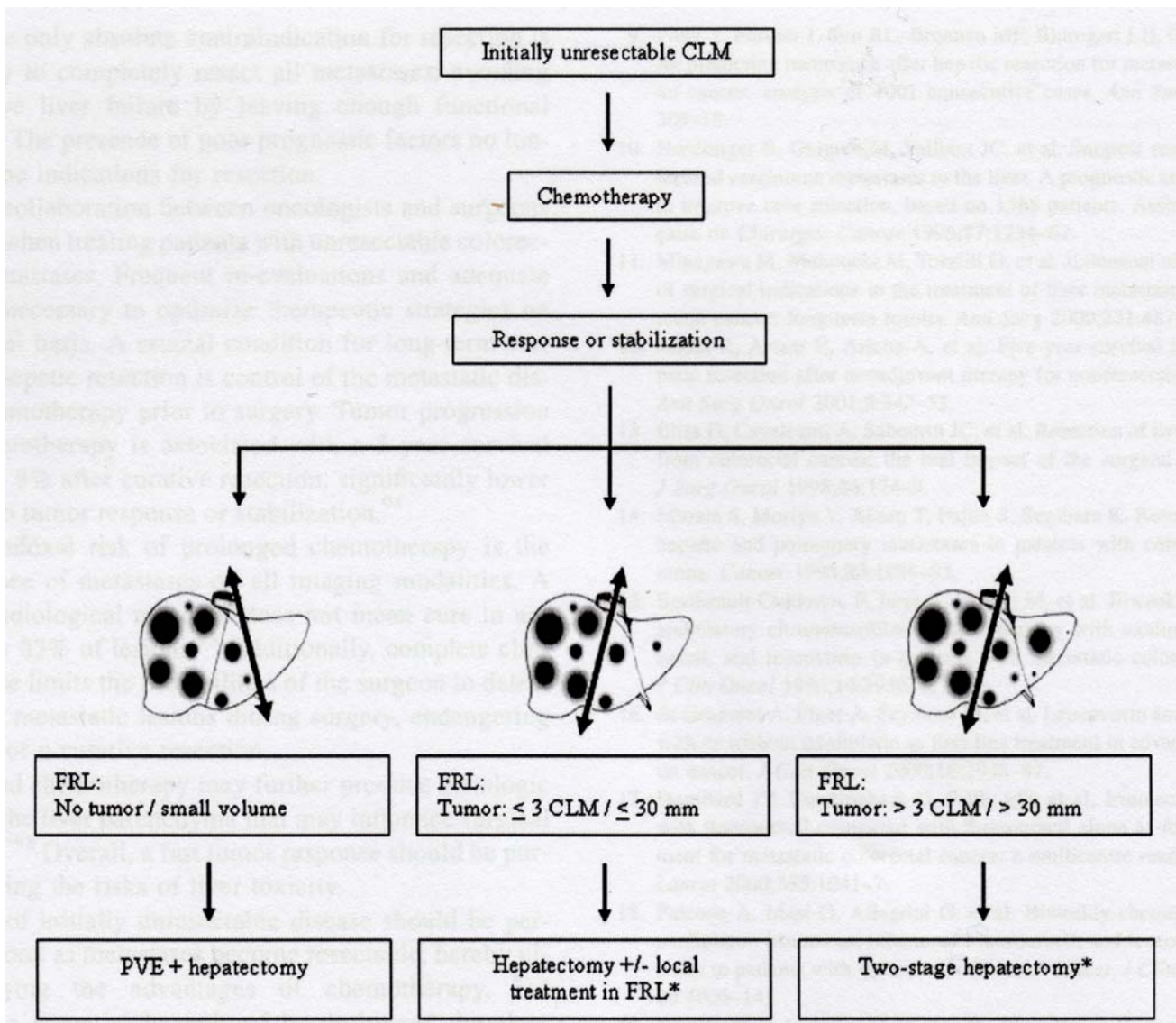
Per numero delle metastasi

In caso di metastasi multiple e/o bilaterali si può decidere di eseguire una two stage hepatectomy oppure di associare ad una chirurgia demolitiva maggiore trattamenti di distruzione locale intraoperatori come la I.O.RF o la I.O. Cryo al fine di trattare quelle metastasi non asportabili.

Per LRV inadeguato

In questi casi è opportuno effettuare una legatura portale chirurgica intraoperatoria o una PVE i.o.

Molto interessante ai fini di una corretta strategia operatoria l'algoritmo decisionale utilizzato dal Paul Brousse Hospital. (Tab . 4)



Tab. 4. Algoritmo decisionale per il trattamento chirurgico di pazienti con metastasi epatiche non resecabili da CRC. (da Wicherts D.A., de Haars R.J., Adam R.: *Bringing unresectable liver disease to resection with curative intent*. Eur J Surg Oncol (33) 2007 S42-S51).

CLM: metastasi epatiche coloretali FRL: fegato residuo PVE: embolizzazione portale

\* combinato con PVE se volume FRL < 30%

## Resecabilità della malattia extraepatica

Una delle maggiori caratteristiche clinico-patologiche delle metastasi epatiche di origine coloretale è la loro tendenza all'invasione dei linfonodi regionali e degli organi contigui o a distanza.

Può accadere di scoprire o confermare l'esistenza di una malattia extraepatica: il problema principale è quello di sapere se anche la resezione di questa localizzazione può essere eseguita secondo le regole della radicalità oncologica. Se la risposta a questa domanda è positiva, allora il trattamento chirurgico globale può essere intrapreso con buone possibilità di successo.

Attualmente la resezione epatica costituisce il gold standard nel trattamento dei pazienti con metastasi epatiche coloretali quando è possibile ottenere una resezione macroscopicamente completa (R0).

Negli anni '90 la malattia extraepatica era considerata una controindicazione assoluta alla resezione epatica. Oggi in pazienti selezionati e dopo trattamento ad intento curativo si possono ottenere intervalli liberi da malattia e sopravvivenze di tutto rispetto.

La malattia extraepatica può essere a sua volta extraddominale (polmone, cervello, ossa) o intraddominale (linfonodi del peduncolo epatico, organi vicini al fegato, strutture vascolari, carcinomatosi peritoneale).

In pazienti selezionati con metastasi epatiche coloretali associate con una malattia extraepatica resecabile limitata una chirurgia aggressiva (debulking R0) può offrire speranza per sopravvivenze anche a lungo termine.

Peraltro questi pazienti possono ottenere un reale miglioramento della prognosi a distanza soltanto con un approccio multidisciplinare che includa una chemioterapia adiuvante sistemica e in casi selezionati, intraperitoneale.

## Metastasi linfonodali

L'incidenza di metastasi linfonodali da cancro coloretale a carico del peduncolo epatico varia dal 3% al 33%.

La sopravvivenza a cinque anni in tale categoria di pazienti è riportata dal 5% al 42% con una media di sopravvivenza di 23 mesi <sup>69</sup>. Pertanto l'interessamento linfonodale del peduncolo epatico deve considerarsi come fattore prognostico decisamente negativo.(Tab.5)

	Patients, n	Deaths, n	Median survival (mo)	Survival (%)			Log-rank p Value
				1 y	3 y	5 y	
<b>Hepatic lymph node*</b>							
Negative	133	58	45	88	56	43	<0.001
Positive	23	20	23	70	27	5	—
<b>Blood transfusions</b>							
No	261	148	40	87	53	37	0.93
Yes	50	34	33	78	49	34	—
<b>Postoperative morbidity</b>							
No	218	118	45	90	58	43	0.001
Yes	93	64	30	74	40	22	—
<b>Adjuvant chemotherapy</b>							
No	173	101	39	85	51	36	0.98
Yes	138	81	40	86	55	38	—

\*Data are not available for all patients.

*Tab . 5. Interessamento linfonodale come fattore prognostico negativo* (da Laurent C et al. Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastases. Am Coll Surg 2004)

Uno studio recente <sup>70</sup> ha potuto poi dimostrare come la sopravvivenza fosse significativamente superiore in pazienti con interessamento linfonodale limitato alla area 1 (linfonodi del legamento epatoduodenale e retropancreatico) rispetto a quelli con interessamento dell'area 2 (arteria epatica comune e tripode celiaco). Inoltre lo stesso studio ha evidenziato che le metastasi linfatiche nodali erano

significativamente più frequenti nei pazienti con più di tre localizzazioni epatiche, con una localizzazione peritoneale solitaria e con un adenocarcinoma primitivo scarsamente differenziato. Non esistono ancora dati che dimostrino in modo convincente come l'asportazione dei linfonodi del peduncolo epatoduodenale esiti in un vantaggio in sopravvivenza.

## Metastasi polmonari

La sopravvivenza a 5 anni dopo resezione di metastasi polmonari varia negli studi più recenti dal 37% al 40,5%.(Tab. 6)<sup>71</sup>

**Table 2.** Reported Survival and Prognostic Factors in Lung-Liver Colorectal Metastasectomy

First author	Year	n	5-y Survival (%)	Negative prognostic factors
Goya <sup>19</sup>	1989	5	20 <sup>†</sup>	Multiple and large pulmonary mets
Griffith <sup>20</sup>	1990	2	—	Multiple hepatic mets
Smith <sup>21</sup>	1992	10	52 <sup>†</sup>	Not mentioned
Yano <sup>22</sup>	1993	7	68 <sup>†</sup>	Multiple pulmonary mets
Elias <sup>23</sup>	1993	5	50 <sup>†</sup>	Peritoneal lymph nodes
Gough <sup>24</sup>	1994	9	11 <sup>†</sup>	Not mentioned
Girard <sup>25</sup>	1996	13	*	High CEA level, radical resection
Regnard <sup>11</sup>	1998	43	11*	High CEA level, low number of lung resections
Ambiru <sup>14</sup>	1998	6	50 <sup>†</sup>	Not mentioned
Murata <sup>15</sup>	1998	30	43 <sup>†</sup>	Synchronous, bilateral lung mets
Robinson <sup>16</sup>	1999	25	11 <sup>†</sup>	Multiple liver mets, advanced age, short free interval
Lehenert <sup>17</sup>	1999	17	39 <sup>†</sup>	Not mentioned
Kobayashi <sup>13</sup>	1999	47	31 <sup>†</sup>	Multiple lung mets, multiple liver mets
Headrick <sup>12</sup>	2001	58	30*	High CEA level, mediastinal nodes involvement
Nagakura <sup>18</sup>	2001	27	27 <sup>†</sup>	Simultaneous lung & liver mets
Hamy <sup>22</sup>	2001	9	33 <sup>†</sup>	Not mentioned
Ike <sup>23</sup>	2002	15	50*	Primary histology, type of preceding recurrence
Labow <sup>24</sup>	2002	12	60* (3y)	Concurrent extrapulmonary mets
Yamada <sup>25</sup>	2002	10	10*	Not mentioned
Present series	2003	29	51 <sup>†</sup>	High CEA plus CA19-9 levels

*Tab. 6. La sopravvivenza a 5 anni dopo resezione di metastasi polmonari ( da Mineo TC, Ambrogi V, et al. Longterm results after resection of simultaneous and sequential lung and liver metastases from colorectal carcinoma. Am Coll Surg 2003)*



Anche in questo caso il più importante fattore prognostico, è l'ottenimento di una resezione completa.

Metastasi epatiche infiltranti gli organi contigui

Per l'estensione agli organi vicini (colon, stomaco, ileo, diaframma, etc.) non esiste una controindicazione alla resezione epatica, sincrona o differita, a condizione di eseguire una exeresi en-bloc curativa.

La sopravvivenza a 5 anni nelle varie casistiche varia dal 30 al 40% e la sopravvivenza media è di circa 36 mesi.

Se la localizzazione extraepatica è resecabile, l'epatectomia associata alla resezione della malattia extraepatica o di un'invasione per contiguità può essere realizzata durante lo stesso intervento con buoni risultati a distanza. (biblio)

## OBIETTIVI DELLO STUDIO

Scopo di questo studio retrospettivo, con raccolta dati prospettica è di valutare:

- Fattori prognostici (rischio oncologico);
- Morbilità;
- Mortalità;
- Intervallo libero da malattia;
- Sopravvivenza a distanza

in un gruppo di pazienti affetti da **metastasi epatiche con estensione extraepatica (gruppo E)**, da ca. coloretale, sottoposti a resezione “en bloc” radicale (R0) in tempo unico, del fegato e degli organi vicini infiltrati. Tale coorte di soggetti è stata confrontata con un gruppo-controllo di pazienti ugualmente resecati con intento curativo per **malattia metastatica da CRC (Colorectal Cancer) a esclusiva localizzazione epatica (gruppo I)**. Tutti i pazienti sono stati operati nello stesso centro, dallo stesso chirurgo e nel periodo di tempo indicato, costituendo così un campione omogeneo di studio.

## PAZIENTI E METODI

Dal gennaio 1997 al novembre 2008 presso la Clinica Chirurgica Generale dei Trapianti d'Organo dell'Università di Parma sono stati trattati con intervento chirurgico ad intento curativo (R0) 247 pazienti con metastasi epatiche di diversa origine. In 151 casi, che rappresentano la coorte di studio, il tumore primitivo alla base del processo metastatico era ascrivibile a neoplasia colo-rettale (114 colon e 37 retti). La popolazione era costituita da 91 maschi e 60 femmine, di età compresa tra i 39 e gli 86 anni (media 66 anni).(Tab. 7).

	Gruppo E (%)	Gruppo I (%)
<b>N. Pz</b>	61	90
<b>Pazienti</b>		
<b>Età media (anni)</b>	65 (range 39-84)	67(range 44-86)
<b>Maschi</b>	35 (57.4)	56 (62.2)
<b>Femmine</b>	26 (42.6)	34 (37.8)

*Tab. 7 Caratteristiche demografiche dei pazienti*

Di questi una quota pari al 40,3% (61/151) è stata sottoposta a resezione radicale “en bloc” di fegato e malattia metastatica extraepatica (gruppo E). Gli altri 90 pazienti (90/151: 59.7%) sono stati trattati con la sola resezione epatica curativa per malattia ad esclusiva localizzazione epatica (gruppo I) (Fig. 1)

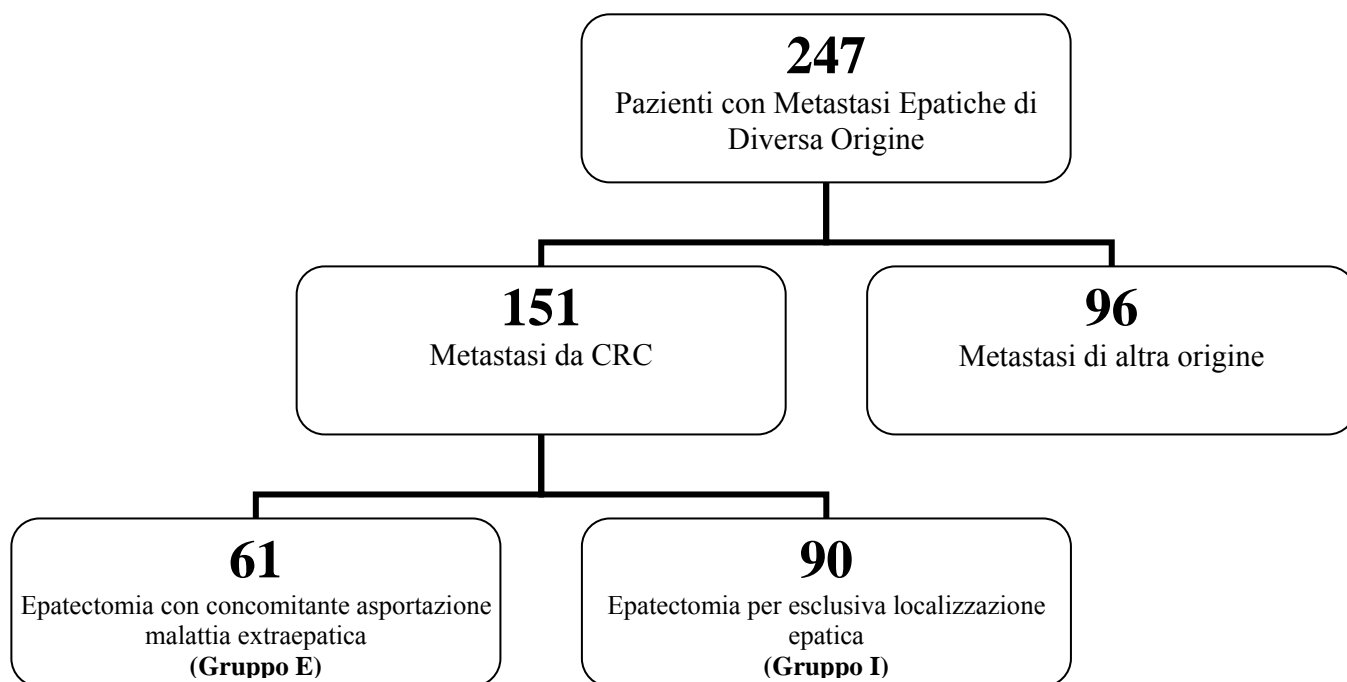


Fig. 1: stratificazione della coorte di studio (gruppo E vs gruppo I)

Tutti i pazienti sono stati sottoposti preventivamente a chirurgia resettiva del tumore primitivo nel caso di metastasi metacrone (128/151: 84.7% ) e nel caso di sincronicità (23/151: 15.3%), ad intervento combinato "in unico tempo".

Come indicato anche dalla letteratura, è stata definita **malattia extraepatica** l'infiltrazione da parte della metastasi degli organi contigui al fegato, in particolare diaframma, stomaco, ileo, colon, rene e surrene, ed apparato vascolare (vena porta, vena cava inferiore, arteria epatica). La presenza di linfonodi metastatici del peduncolo epatico (legamento epato-duodenale), così come l'estensione transdiaframmatica al lobo polmonare inferiore destro sono state parimenti considerate come malattia metastatica "localmente avanzata", potenzialmente resecabile.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con malattia metastatica accertata "ai due lati del diaframma" (metastasi polmonari  $\pm$  diffuse, sincrone e/o metacrone con interessamento diverso dal lobo inferiore destro) e a localizzazione francamente sistemica (ossa, sistema nervoso centrale, carcinosi peritoneale).

Sono stati individuati i seguenti criteri per la selezione dei pazienti:

- accertamento preoperatorio di malattia extraepatica attraverso le routinarie tecniche di imaging in uso presso la nostra U.O. (US, CEUS, TC spirale, RMN, PET scan);
- accertamento intraoperatorio all'esplorazione laparotomica e allo IOUS (metastasi e/o infiltrazione extraepatica occulta);
- lesioni intra-extraepatiche completamente resecabili con intento curativo ovvero, con presumibile ottenimento di margini indenni da malattia alla valutazione macroscopica, agli US e alla valutazione istopatologica, indipendentemente dalla localizzazione;
- asportazione "en bloc" di tutta la malattia con tecnica "no touch", con esecuzione di diversi controlli istologici estemporanei al criostato per

- verificare la negatività dei margini di resezione su entrambe le sedi (fegato, altre strutture asportate in associazione);
- resezione parenchimale epatica, eseguita indipendentemente dal numero, dalle dimensioni e dalla sede delle metastasi, valutando come unici elementi l'ottenimento di margini indenni in associazione a un volume di fegato residuo uguale o superiore al 30% del volume epatico totale nel fegato sano e del 40% nel fegato a bassa riserva funzionale (epatopatie). In caso contrario esecuzione di embolizzazione portale preoperatoria (PVE) a scopo ipertrofizzante per ridurre il rischio di insufficienza da "fegato piccolo" (small for size liver syndrome);
  - valutazione funzionale con Test di Clearance al Verde D'Indocianina (ICG R15), estesa a tutti i pazienti (161/161), mantenendo un valore di cut-off per l'inclusione nello studio di R15 pari al 14%.

Le caratteristiche biologiche (origine del T, grading del T, CEA preoperatorio, sincronicità/metacronicità), anatomo-chirurgiche (sede, numero, dimensioni) e cliniche (CT neoadiuvante) dei due gruppi di pazienti sono riassunte nella Tab. 8.

		Gruppo E (%)	Gruppo I (%)
<b>Tumore primitivo</b>			
<b>Colon</b>		40	<b>74</b>
<b>Retto</b>		21	<b>16</b>
<b>Grading</b>	G1	9	<b>11</b>
	G2	23	<b>34</b>
	G3	29	<b>45</b>
<b>Metastasi</b>			
<b>sincrone</b>		10(15.4)	<b>13 (14.4)</b>
<b>metacrone</b>		51 (83.6)	<b>77 (85.6)</b>
<b>bilobari</b>		21 (34.4)	<b>17(18.9)</b>
<b>monolobari</b>			
<b>dx</b>		25(41)	<b>48(53.3)</b>
<b>sn</b>		15(24.6)	<b>25(27.8)</b>
<b>Numero</b>			
<b>• 1</b>		7(11.5)	<b>15(16.7)</b>
<b>• 2</b>		19(31.1)	<b>29(32.2)</b>
<b>• 3</b>		5(8.2)	<b>5(5.6)</b>
<b>• &gt;3</b>		30(49.2)	<b>41(45.5)</b>
<b>Dimensioni (cm)</b>			
<b>• &lt;5</b>		33(54.1)	<b>49(54.4)</b>
<b>• 5-10</b>		23(38)	<b>35(39)</b>
<b>• &gt;10</b>		5 (8.2)	<b>6(6.7)</b>
<b>CEA medio</b>		38.9	<b>54.2</b>
<b>CT preop. (neoad.)</b>		<b>3</b>	<b>5</b>

*Tab 8. Caratteristiche anatomico-chirurgiche della patologia neoplastica*

L'ecografia intraoperatoria (IOUS) con sonda multifrequenza ad alta risoluzione (Esaote Logos HV 3-10Mhz) è stata utilizzata sistematicamente (100%) per evidenziare possibili metastasi occulte, non emerse allo studio radiologico preoperatorio. Lo IOUS ha determinato una variazione del planning operatorio nel 28% dei casi (42/151). Il trattamento chirurgico effettuato nei due gruppi è schematizzato nella tab. 9, che mostra una sostanziale equivalenza riguardo la distribuzione globale tra resezioni minori (< 3 segmenti) e resezioni maggiori (> 3 segmenti) rispettivamente 48.3% (73/151) e 51.7% (78/151). La stratificazione per singola categoria di pazienti (gruppo E vs gruppo I) evidenzia ugualmente un'equilibrata distribuzione: resezioni minori: gruppo E 29/61: 47.5% vs gruppo I 44/90: 48.8%; resezioni maggiori: gruppo E 32/61: 52.4% vs gruppo I 36/90: 40%.

Tipo di trattamento chirurgico	Gruppo E (61 pz)	Gruppo I (90 pz)
Resezioni minori (<3 segm.)		
<b>Biunitectomia</b>	19 (31.1)	<b>28 (31.1)</b>
<b>Unitectomia</b>	6 (9.8)	<b>4 (15.5)</b>
<b>Wedge</b>	4 (6.6)	<b>12 (13.3)</b>
Resezioni maggiori (>3 segm.)		
<b>Epatectomia destra (S5-S6-S7-S8)</b>	5(8.2)	<b>14(15.5)</b>
<b>Epatectomia sinistra (S2-S3-S4a-S4b)</b>	5(8.2)	<b>5(5.6)</b>
<b>Trisegmentect. dx (S5-S6-S7-S8-S4a-S4b)</b>	9(14.7)	<b>9(10)</b>
<b>Trisegmentect. sn (S2-S3-S4a-S4b-S5-S8)</b>	7(11.5)	<b>3(3.4)</b>
<b>Meso-epatectomia (S5-S8-S4a-S4b)</b>	5(8.2)	<b>5(5.6)</b>
<b>Epatectomia traversa (S3-S4B-S5-S6)</b>	<b>1(1.6)</b>	<b>0</b>

Tab. 9. Tipo di trattamento chirurgico

Durante la resezione epatica anatomica o meno (wedge resections) è stato impiegato un clampaggio tipo Pringle intermittente del peduncolo epatico (modalità: 10 min di clampaggio e 5 min di declampaggio) (21.8%), un'emiliver vascular exclusion destra o sinistra (23.2%), o nei casi di resezione più estesa, un'esclusione vascolare totale del fegato (0.66%) con o senza interruzione del flusso cavale (sec. Cherqui) (6%). Allorché era presente un'infiltrazione della VCI, al fine di raggiungere l'intento curativo, si è proceduto a resezione tangenziale (3/5) o nei casi con infiltrazione uguale o maggiore dei due terzi della circonferenza del vaso (valutazione TC), a sostituzione cavale con protesi in PTFE (2/5) associando alla procedura una TVE (0.66%) o un bypass veno-venoso con biopump (1.3%) (®Bio-Medicus). In una percentuale pari al 47% non è stato necessario effettuare alcun clampaggio vascolare, durante le procedure di decurtazione parenchimale (Tab. 10).

Tipi Esclusione Vascolare	N° pazienti
<b>Pringle</b>	<b>33/151 (21.8%)</b>
<b>Hemiliver Vascular Exclusion</b>	<b>35/151 (23.2%)</b>
<b>TVE</b>	<b>1/151 (0.66%)</b>
<b>TVE sec. Cherqui</b>	<b>9/151 (6%)</b>
<b>Bio-pump</b>	<b>2/151 (1.3%)</b>
<b>NO Esclusione Vascolare</b>	<b>71/151 (47%)</b>

*Tab. 10: metodi di esclusione vascolare*



In tutti i casi di linfadenomegalia (N1: lnn ilo epatico, lnn pericoledocici; N2: lnn peripancreatici, periduodenali, periportali, celiaci, mesenterici superiori), maggiore di 1.5 cm, segnalata all' US e/o TC e/o alla RMN preop. si è proceduto, previo controllo intraoperatorio (IOUS + esame palpatorio), a “mappatura” dei lnn sospetti metastatici con escissione degli stessi ed invio per esame istologico estemporaneo al criostato.

In caso di positività è stata eseguita una clearance linfonodale completa dei nodi di I e II livello (gruppo E vs gruppo I). In 12 pazienti (gruppo E: 8; gruppo I: 4), con apparente interessamento neoplastico dei lnn paraortici (N3), è stata ugualmente eseguita una biopsia escissionale con esame istopatologico estemporaneo, risultato negativo in tutti i casi. La tab. 11 schematizza la distribuzione all'interno dei due gruppi

N° pazienti			
Gruppo E	Gruppo I	N1	N2
47	73	-	-
11	12	+	-
3	5	+	+

*Tab. 11 Linfadenopatia metastatica, stratificazione nel gruppo I e nel gruppo E.*

Un trattamento **chirurgico epatico iterativo**, intendendo con questa definizione interventi resettivi multipli (>1; >2), reiterati nel tempo e successivi al primo approccio chirurgico R0 sulla patologia metastatica del fegato, ha interessato 22 pazienti pari complessivamente al 14.5% (gruppo E 8/61: 13.1% vs gruppo I 14/90: 15.15%). 19 (12.5%) pazienti hanno subito più di una resezione epatica e 3 (2%) più di due per metastasi recidive, ancora potenzialmente passibili di resezione curativa.

Tab. 12

Chirurgia iterativa (22/151: 14.5%)	Gruppo E (8/22: 36.3%)	Gruppo I (14/22: 63.6%)
<b>Epatectomia dx</b>	1	<b>1</b>
<b>Mesoepatectomia</b>	1	-
<b>Biunitectomia</b>	-	<b>2</b>
<b>Unitectomia</b>	3	<b>8</b>
<b>Wedge</b>	3	<b>3</b>
N° Reinterventi		
<b>&gt;1 (12.5%)</b>	7	<b>12</b>
<b>&gt;2 (2%)</b>	<b>1</b>	<b>2</b>

*Tab. 12 Chirurgia resettiva epatica iterativa*

Riguardo le localizzazioni viscerali extraepatiche, la tab. 13 riassume le diverse sedi del coinvolgimento neoplastico degli organi vicini, evidenziando un interessamento particolarmente frequente del colon destro-trasverso, prossimale e distale (27.8%), del diaframma omolaterale alla lesione metastatica (23%), del surrene destro (18.1%) e, in minor misura, della VCI (8.2%). Le altre sedi (VBP, HA, milza, ileo, rene destro, polmone destro) appaiono essere interessate in modo relativamente sporadico con range variabile da 1.6 a 4.9%. In tre casi, alla frenectomia destra sono state associate due wedge resection del lobo polmonare inferiore omolaterale ed una lobectomia inferiore tipica dello stesso, effettuate rispettivamente per via transfrenica e laparo-toracotomica, seguite da una frenoplastica totale con protesi eterologa in PTFE (®Dual-Mesh).

GRUPPO E (mts loc. avanzate) (61/151)		
Sede malattia extraepatica	n	%
<b>Colon destro-trasverso prossimale</b>	11	<b>18.1</b>
<b>Colon. Trasverso distale</b>	6	<b>9.8</b>
<b>Via Biliare Principale</b>	1	<b>1.6</b>
<b>Surrene destro</b>	11	<b>18.1</b>
<b>Diaframma (isolato)</b>	14	<b>23</b>
<b>Ileo</b>	3	<b>4.9</b>
<b>Vena Cava Inferiore</b>	5	<b>8.2</b>
<b>Arteria epatica destra</b>	1	<b>1.6</b>
<b>Vena porta</b>	1	<b>1.6</b>
<b>Rene destro</b>	3	<b>4.9</b>
<b>Milza (associata al colon trasverso)</b>	2	<b>3.3</b>
<b>Polmone (lobo inf.+diaframma)</b>	3	<b>4.9</b>

*Tab. 13 Localizzazione della malattia extraepatica sottoposta a resezione “en bloc” (gruppo E).*

La resezione parenchimale con bipolare “umida” è stata la tecnica di transezione epatica in assoluto più impiegata (149/161: 92.5%). Nella restante piccola percentuale di pazienti (12/161: 7.5%) si è ricorsi per vari motivi ad approcci alternativi, utilizzando anche tecnologie più recenti e sofisticate (4 ®Ultracision, 3 ®Ligasure, 3 ®Cavitron, 2 ®Hydro-jet).

Il follow-up (range: 5 aa - 11 aa; medio 7 aa) e le eventuali procedure di restaging della malattia metastatica sono stati condotti secondo il work up diagnostico attualmente condiviso dai più qualificati centri oncologici, sia occidentali che orientali, come di seguito riportato:

- **Visita clinica e anamnesi:** ogni 3 mesi per i primi due anni, poi ogni 6 mesi fino al quinto anno.
- **CEA:** ogni 3 mesi per i primi due anni, ogni 6 mesi fino al quinto anno, poi annualmente fino al decimo anno.
- **TC Toraco-addomino-pelvica :** a 3 e 6 mesi e successivamente ogni 6 mesi nei primi due anni. Annualmente fino al quinto anno.
- **Pancoloscopia:** nei pazienti senza uno studio preoperatorio completo del colon deve essere eseguita appena possibile, comunque entro 6 mesi dall'intervento.

Nei pazienti in cui l'esame endoscopico evidenzia "colon indenne" la ripetizione dell'esame endoscopico è consigliata a 1 anno dall'intervento e successivamente ogni 3-5 anni.

### **Analisi statistica**

L'analisi statistica sulle diverse variabili è stata condotta utilizzando il programma MedCalc vers. 10.02.

Per testare l'ipotesi di indipendenza tra variabili categoriali (tabelle 2x2) è stato utilizzato il test del Chi<sup>2</sup> o il test esatto di Fisher nel caso in cui il numero di occorrenze era inferiore a 5. L'analisi della varianza (ANOVA) e il test di Wilcoxon sono stati utilizzati per valutare l'associazione tra variabili ordinali e categoriali.

Tutti i test sono a due code.

Stime della probabilità di sopravvivenza sono state calcolate utilizzando il metodo di Kaplan-Meier, e il test del logrank ha permesso di verificare l'ipotesi nulla di eguaglianza delle sopravvivenze tra i gruppi. Il rischio associato è stato stimato mediante regressione proporzionale di Cox.

## RISULTATI

### Morbilità

La morbilità postoperatoria globale (overall) (Tab. 14) è risultata pari al 36.4% (55/151), così distribuita tra i due gruppi: gruppo E 57.3% (35/61), gruppo I 22.2% (20/90).

	Gruppo E (%)	Gruppo I (%)
Morbilità post operatoria	35 pz (57.3%)	20 pz (22.2%)
<b>Complicanze maggiori (18.5%)</b>		
<b>Sepsi</b>	3 (1 †)	<b>3</b>
<b>Trombosi cavale</b>	1 †	-
<b>Edema polmonare</b>	4	<b>4</b>
<b>Insuff. epatica</b>	3 (1 †)	<b>1 †</b>
<b>Tromboembolia polmonare</b>	3 (1 †)	<b>1</b>
<b>Fistola biliare</b>	2	<b>1</b>
<b>Emoperitoneo</b>	1	<b>1</b>
<b>Complicanze minori (17.8%)</b>		
<b>Versamento pleurico</b>	9	<b>8</b>
<b>Fibrillazione atriale</b>	2	<b>1</b>
<b>Seroma prefasciale</b>	4	<b>2</b>
<b>Focolaio broncopneumonico</b>	<b>1</b>	-

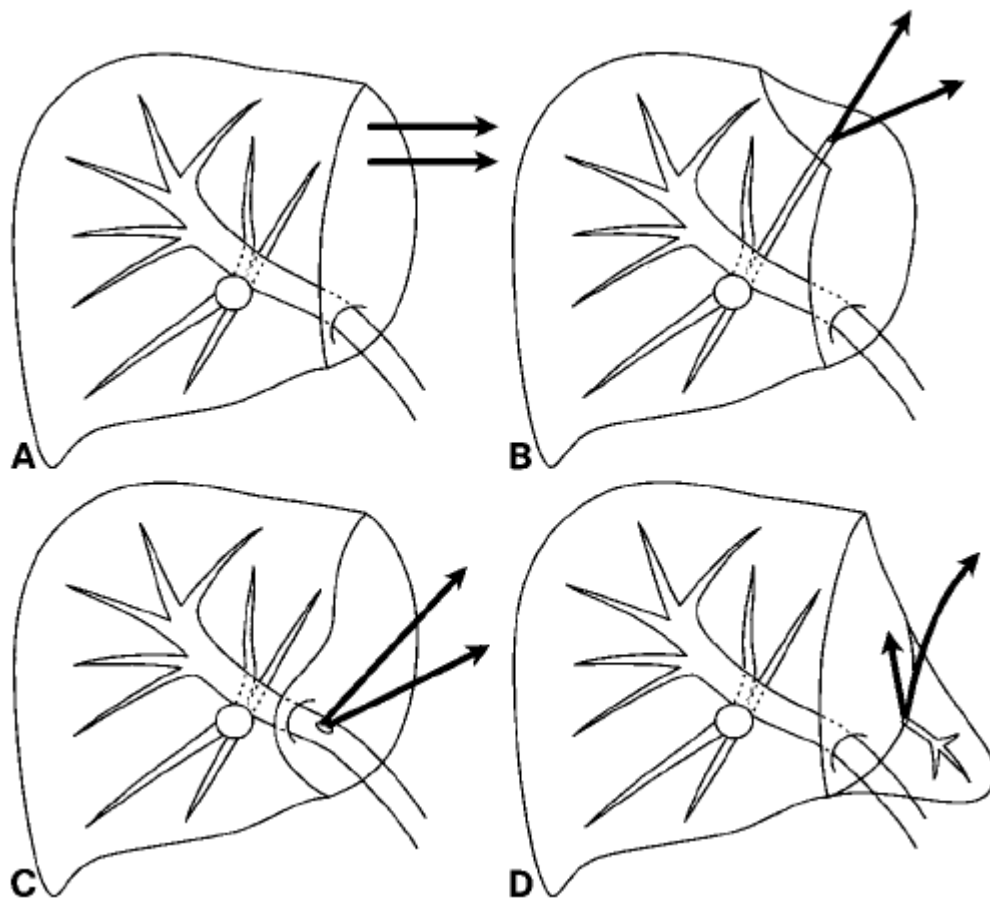
(†): paziente deceduto

*Tab. 14 Morbilità post operatoria*

Complessivamente considerate, le complicanze maggiori (28/151: 18.5%), quelle cioè associate a rischio di vita (life treathening), pur in assenza di una vera

significatività statistica ( $p = 0.08$ ), indicano comunque una tendenza verso una più elevata incidenza nel gruppo E (19/61: 31,1%) rispetto al gruppo I ( 9/90: 10%).

Quattro pazienti hanno sviluppato un'insufficienza epatica postoperatoria: due di essi, affetti da “transient liver insufficiency”, sono pervenuti a guarigione con semplice supporto medico rispettivamente dopo 23 e 14 gg di degenza, mentre gli altri (2/4: 50%) sono deceduti in seguito a “irreversible liver failure” per lo sviluppo di MOF (multiple organ failure), conseguente a sindrome da “fegato piccolo (small for size liver syndrome)”, in un caso con grave stato colangitico associato. Le fistole biliari “maggiori”, quelle cioè a mancata risoluzione spontanea e necessitanti di un trattamento invasivo (“ENBD, PBD, ethanol injection, fibrin glue injection,”) e/o chirurgico (reintervento) e classificate sec. Nagano (tipo A, B, C, D)<sup>72</sup> hanno inciso complessivamente per un 5.5% (3/55). (Fig. 2 )



**Fig. 2** *Classificazione sec. Nagano delle fistole biliari postoperatorie: identificazione di quattro (A, B, C, D) gruppi in base alle fistolografie e alle scintigrafie biliari. TIPO A* fistola minore con solo una piccola quantità di bile o una quantità che decresce quotidianamente; **TIPO B** fistola maggiore dovuta a una insufficiente chiusura del moncone del dotto biliare; **TIPO C** fistola maggiore dovuta a danno diretto del dotto biliare ; **TIPO D** sezione del dotto biliare.

In nessun paziente è stato necessario reintervenire chirurgicamente, dal momento che in un caso si è pervenuti alla guarigione con posizionamento, via ERCP, di un sondino naso-biliare in aspirazione, in un altro mediante stenting della VBP via ERCP e, nell'ultimo, drenando il biloma per via percutanea, rimuovendo poi progressivamente il drenaggio lasciato in sede e obliterando la cavità residua con iniezione di colla di fibrina (Tab. 15).

N pz	ClassNagano	Trattamento
2	Tipo A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ENBD</li> <li>• PBD + fibrin glue injection</li> </ul>
1	Tipo B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stenting via ERCP</li> </ul>

*TAB. 15 Trattamento delle fistole biliari maggiori*

Non è stata rilevata alcuna differenza statistica tra i due gruppi per quanto riguarda la comparsa di complicanze minori (27/151: 17.8%) (gruppo E 16 vs 11 gruppo I: p 0,189).

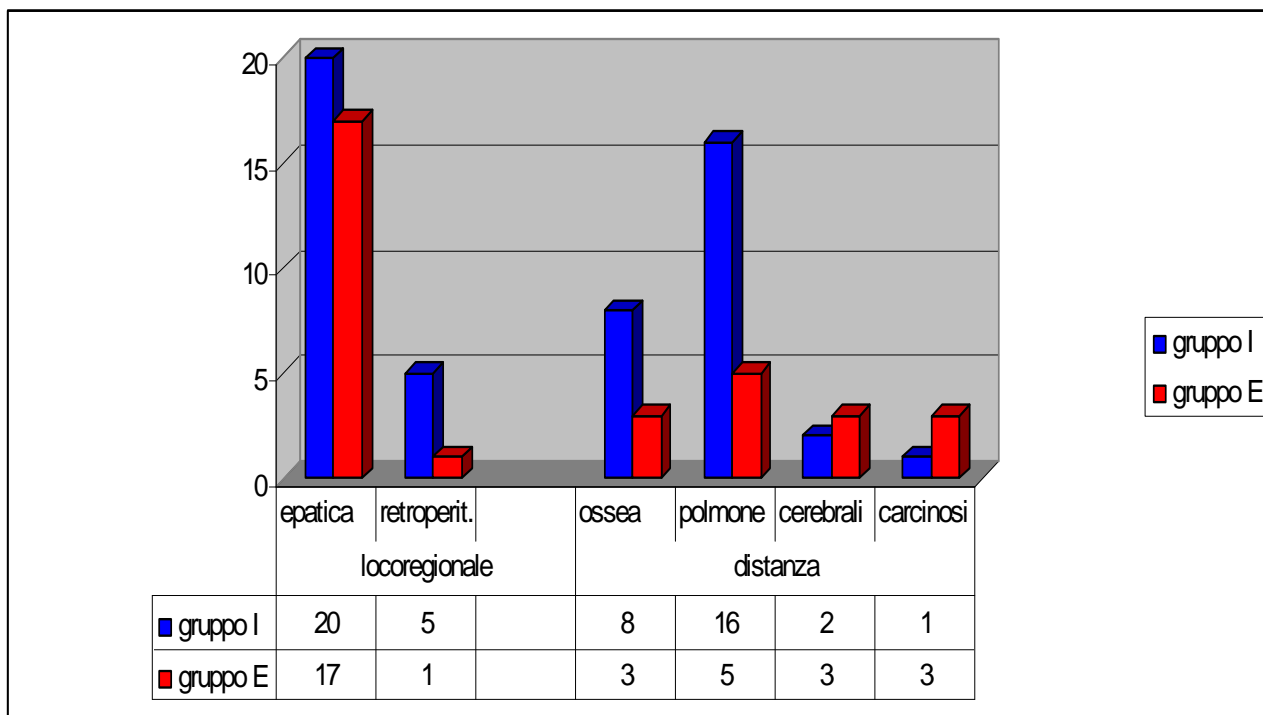
La mortalità perioperatoria, intesa come “in hospital mortality” (tab.16) ha fatto registrare globalmente 5 decessi (5/151: 3.3%) e risulta sovrapponibile nei due gruppi E (4/61: 6.5% vs 1/90: 1.1%; p 0.1267). In un caso si è trattato di una trombosi massiva di protesi vascolare in PTFE, sostitutiva di VCI, in un intervento di epatectomia associato a resezione della vena cava infraepatica per fatti infiltrativi. Il caso di sepsi pervenuto ad exitus riguarda un paziente con stato colangitico evoluto in setticemia per colonizzazione polimicrobica con ceppi di *P. aeruginosa* pluriresistente. Un ulteriore decesso si è verificato per embolia polmonare massiva in VIII gg p.o. in un paziente panvasculopatico, affetto da fibrillazione atriale cronica, sottoposto ad epatectomia destra associata a resezione del colon traverso prossimale ed omentectomia.



	Gruppo E (4/61: 6.5%)	Gruppo I (1/90: 1.1%)
<b>Trombosi cavale massiva</b>	1	-
<b>Sepsi</b>	1	-
<b>Insufficienza epatica</b>	1	<b>1</b>
<b>Embolia polmonare</b>	<b>1</b>	-

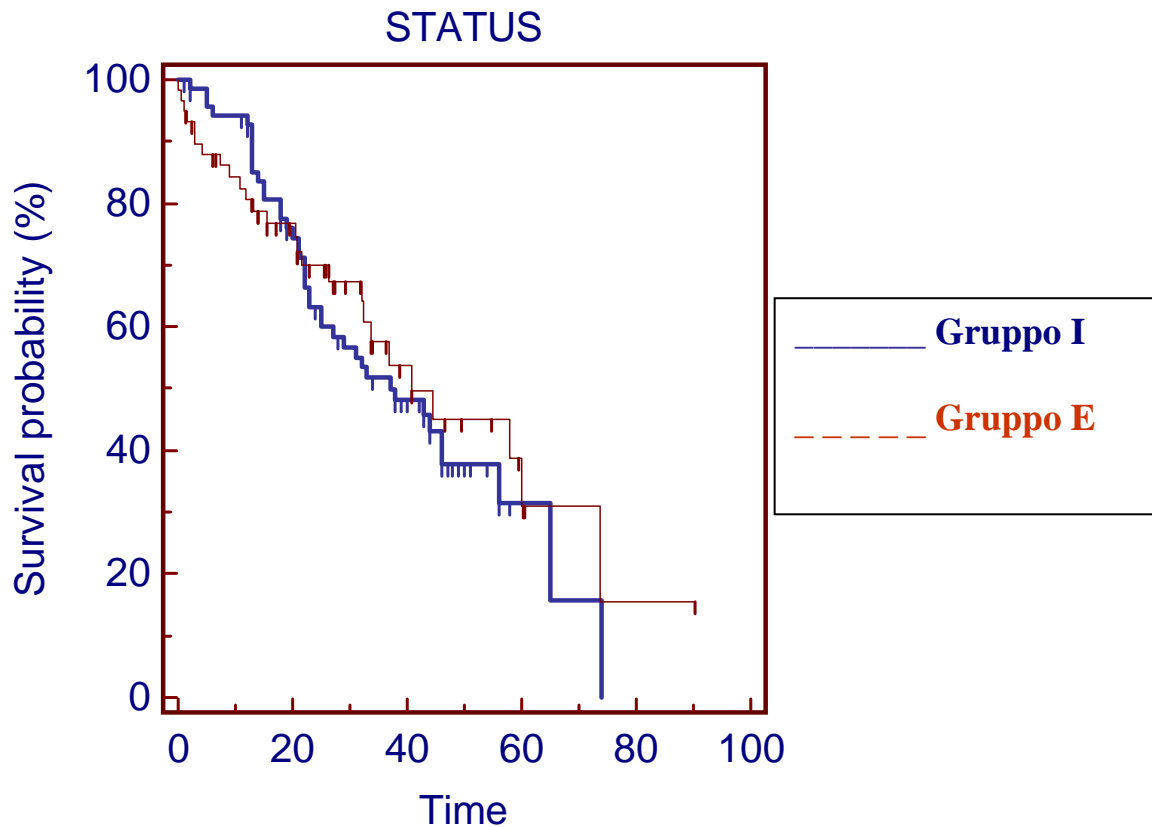
*Tab. 16. Mortalità perioperatoria (in hospital mortality)*

La recidiva neoplastica, locoregionale e/o a distanza, si è manifestata complessivamente nel 54.3% della casistica (82/151), incidendo per il 49.1% nel gruppo E (30/61) e per il 57.7% nel gruppo I (52/90). La distribuzione della recurrence all'interno del gruppo osservazionale (E) e del gruppo controllo (I) non ha fatto rilevare differenze statisticamente significative ( $p = 0.15\%$ ). Stratificando la variabile "recidiva" a seconda della sede di comparsa in "loco-regionale" (epatica, parieto-retroperitoneale) e a "distanza" (polmonare diffusa, cerebrale, ossea, carcinosi peritoneale), si è osservato un significativo maggior sviluppo di localizzazioni sistemiche, a prognosi peggiore, nel gruppo I (27/90: 30%) nei confronti del gruppo con patologia metastatica a localizzazione extraepatica, che pare riproporre più frequentemente la malattia nella stessa sede della pregressa rimozione e/o comunque a livello endoaddominale. (gruppo E 14/61: 23%). ( $P=0.048$ ). (Tab. 17)



Tab. 17 Recidive locoregionali e a distanza

La sopravvivenza valutata a 1-3-5 anni è risultata sovrapponibile e senza alcuna differenza statisticamente rilevabile ( $p = 0.16$ ) nella distribuzione tra gruppo E: 84.3%; 55.6%; 27.3% versus gruppo I :85.7%; 57.2%; 29.8%, con una mediana di sopravvivenza di 23.3 e 38 mesi, come riportato nella tab. 18.



*Tab. 18. Sopravvivenza nei due gruppi*

*Gruppo E: Epatectomia con concomitante asportazione malattia extraepatica  
 Gruppo I: Epatectomia per esclusiva localizzazione epatica*

Similmente l'intervallo libero da malattia (disease free survival –DSF-) non ha evidenziato disparità significative tra i due gruppi ( $P=0.74$ ) con mediane di DSF sovrapponibili: 16.8 mesi (gruppo E) vs 15.9 mesi (gruppo I).

## Fattori prognostici

Riguardo la sopravvivenza a lungo termine dopo intervento resettivo R0, è stata valutata l'influenza dei seguenti fattori prognostici, selezionati tra quelli maggiormente indagati in letteratura<sup>73</sup> :

- CEA preoperatorio;
- Sede della malattia primitiva (colon, retto);
- Complicanze postoperatorie;
- Linfadenopatia metastatica;
- Recidiva loco-regionale e/o a distanza;
- Sesso;
- Timing di comparsa: sincronicità/metacronicità;
- N° metastasi epatiche (< o > 3);
- Dimensioni (< o > 10 cm).

Dall'analisi **univariata**, nel gruppo E sono emersi quali fattori prognostici negativi, ovvero significativamente associati ad una riduzione della sopravvivenza a lungo termine, la presenza di **complicanze postoperatorie** (p 0.02245), la **metastatizzazione linfonodale** (p 0.00148), la **recidiva globalmente intesa (intra-extra-epatica)** (p 0.01513), la **recidiva extraepatica** (p 0.008925) e le **dimensioni della metastasi (>10 cm)** (p 0.0310) (Tab. 19). Sempre all'univariata, sul gruppo I, il **CEA** (p 0.03614), la **positività linfonodale** (p 0.005165), la **recidiva globalmente intesa** (p 0.000002197) e la **recidiva extraepatica** in particolare (p 0.003943) hanno condizionato un significativo peggioramento della prognosi quoad vitam . (Tab. 20). La **multivariata** ha identificato, in entrambi i gruppi analizzati separatamente, quale unico fattore prognostico negativo indipendente lo sviluppo nel tempo di **recidiva extraepatica** (Tab 21, Tab. 22).

Tab. 19. Analisi univariata dei fattori prognostici nel gruppo E

**ANALISI UNIVARIATA GRUPPO E (61 PZ)**  
**Coefficients and Standard Errors**

Variable	Coefficient	Std.Error	P
CEA	0,007892	0,006003	0,1886
Constant	-0,6964		

**Odds Ratios and 95% Confidence Intervals**

Variable	Odds Ratio	95% CI
CEA	1,0079	0,9961 to 1,0199

**Coefficients and Standard Errors**

Variable	Coefficient	Std.Error	P
COLRETTO	0,05609	0,5337	0,9163
Constant	-0,3185		

**Odds Ratios and 95% Confidence Intervals**

Variable	Odds Ratio	95% CI
COLRETTO	1,0577	0,3716 to 3,0108

**Coefficients and Standard Errors**

Variable	Coefficient	Std.Error	P
COMPLICANZE	1,2928	0,5663	0,02245
Constant	-1,0986		

**Odds Ratios and 95% Confidence Intervals**

Variable	Odds Ratio	95% CI
COMPLICANZE	3,6429	1,2005 to 11,0538

**Coefficients and Standard Errors**

Variable	Coefficient	Std.Error	P
GG_DEGENZA	0,01316	0,03384	0,6973
Constant	-0,7431		

### Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
GG_DEGENZA	1,0132	0,9482 to 1,0827

### Coefficients and Standard Errors

Variable	Coefficient	Std.Error	P
NODES	1,8563	0,5840	0,00148
Constant	-1,0296		

### Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
NODES	6,4000	2,0373 to 20,1049

### Coefficients and Standard Errors

Variable	Coefficient	Std.Error	P
REC	1,3370	0,5504	0,01513
Constant	-1,0116		

### Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
REC	3,8077	1,2947 to 11,1987

### Coefficients and Standard Errors

Variable	Coefficient	Std.Error	P
REC_EXTRA	2,3979	0,9170	0,008925
Constant	-0,6061		

### Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
REC_EXTRA	11,0000	1,8231 to 66,3694

### Coefficients and Standard Errors

Variable	Coefficient	Std.Error	P
TGD	0,1251	0,0580	0,0310

Constant	-1,3799		
----------	---------	--	--

### Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
TGD	1,1333	1,0115 to 1,2697

### Coefficients and Standard Errors

Variable	Coefficient	Std.Error	P
TRASFUSIONI	0,3341	0,1781	0,06073
Constant	-1,1421		

### Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
TRASFUSIONI	1,3967	0,9851 to 1,9803

### Coefficients and Standard Errors

Variable	Coefficient	Std.Error	P
SEX	-0,02247	0,5237	0,9658
Constant	-0,2877		

### Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
SEX	0,9778	0,3503 to 2,7290

Tab. 20. Analisi univariata dei fattori prognostici nel gruppo I

ANALISI UNIVARIATA GRUPPO I (91 PZ)

Coefficients and Standard Errors

Variable	Coefficient	Std.Error	P
CEA	0,01207	0,005762	0,03614
Constant	-0,6242		

Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
CEA	1,0121	1,0008 to 1,0236

Coefficients and Standard Errors

Variable	Coefficient	Std.Error	P
COLRETTO	-0,04857	0,4509	0,9142
Constant	-0,1591		

Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
COLRETTO	0,9526	0,3936 to 2,3053

Coefficients and Standard Errors

Variable	Coefficient	Std.Error	P
COMPLICANZE	0,4595	0,4656	0,3237
Constant	-0,3054		

Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
COMPLICANZE	1,5833	0,6357 to 3,9437

Coefficients and Standard Errors

Variable	Coefficient	Std.Error	P
GG._DEGENZA	0,03118	0,04936	0,5276
Constant	-0,5319		

Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
----------	------------	--------



GG_DEGENZA	1,0317	0,9365 to 1,1365
------------	--------	------------------

Coefficients and Standard Errors

Variable	Coefficient	Std.Error	P
NODES	1,5069	0,5388	0,005165
Constant	-0,5261		

Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
NODES	4,5128	1,5695 to 12,9755

Coefficients and Standard Errors

Variable	Coefficient	Std.Error	P
REC	2,3453	0,4953	0,000002197
Constant	-1,4137		

Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
REC	10,4359	3,9526 to 27,5533

Coefficients and Standard Errors

Variable	Coefficient	Std.Error	P
REC_EXTRA	2,1231	0,7365	0,003943
Constant	-0,2513		

Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
REC_EXTRA	8,3571	1,9730 to 35,3979

Coefficients and Standard Errors

Coefficients and Standard Errors

Variable	Coefficient	Std. Error	P
MTS METACRONE vs SINCRONE (61 PZ)	-0,1292	0,7047	0,8545
Constant	-0,2763		

### Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
MTS_METACRONE	0,8788	0,2208 to 3,4973

### Coefficients and Standard Errors

Variable	Coefficient	Std.Error	P
MTS_METACRONE (91 PZ)	0,2828	0,6155	0,6459
Constant	-0,4700		

### Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
MTS_METACRONE	1,3268	0,3971 to 4,4332

Variable	Coefficient	Std.Error	P
TGD	0,09653	0,08256	0,2423
Constant	-0,6615		

### Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
TGD	1,1013	0,9368 to 1,2948

### Coefficients and Standard Errors

Variable	Coefficient	Std.Error	P
TRASFUSIONI	-1,0443	1,1661	0,3705
Constant	1,9752		

### Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
TRASFUSIONI	0,3519	0,0358 to 3,4597

### Coefficients and Standard Errors

Variable	Coefficient	Std.Error	P
----------	-------------	-----------	---

SEX	-0,08004	0,4293	0,8521
Constant	-0,1431		

### Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
SEX	0,9231	0,3979 to 2,1412

Tab. 20. Analisi multivariata dei fattori prognostici nel gruppo E

ANALISI MULTIVARIATA GRUPPO E (61 PZ)

Dependent Y	STATUS
-------------	--------

Method	Enter
--------	-------

Sample size	31
Cases with Y=0	13 (41,94%)
Cases with Y=1	18 (58,06%)

**Overall Model Fit**

Null model - 2 Log Likelihood	42,16514
Full model -2 Log Likelihood	27,82822
Chi-square	14,3369
DF	4
Significance level	P = 0,0063

**Coefficients and Standard Errors**

Variable	Coefficient	Std.Error	P
COMPLICANZE	2,0785	1,0992	0,05863
NODES	0,8421	1,0683	0,4306
REC_EXTRA	2,3812	1,0708	0,02616
TGD	0,05416	0,1640	0,7413
Constant	-2,0311		

**Odds Ratios and 95% Confidence Intervals**

Variable	Odds Ratio	95% CI
COMPLICANZE	7,9922	0,9269 to 68,9122
NODES	2,3211	0,2860 to 18,8378
REC_EXTRA	10,8183	1,3264 to 88,2341
TGD	1,0557	0,7654 to 1,4559

**Classification table (cut-off value p=0,5)**

Actual group	Predicted group	Percent correct
--------------	-----------------	-----------------

	0	1	
Y = 0	9	4	69,23 %
Y = 1	3	15	83,33 %
Percent of cases correctly classified			77,42 %

### **ROC curve analysis**

Area under the ROC curve (AUC)	0,872
Standard error	0,0638
95% Confidence interval	0,702 to 0,963

Tab. 21. Analisi multivariata dei fattori prognostici nel gruppo E

ANALISI MULTIVARIATA GRUPPO I (91 PZ)

Dependent Y	STATUS
-------------	--------

Method	Enter
--------	-------

Sample size	46
Cases with Y=0	13 (28,26%)
Cases with Y=1	33 (71,74%)

Overall Model Fit

Null model - 2 Log Likelihood	54,77683
Full model -2 Log Likelihood	43,84351
Chi-square	10,9333
DF	3
Significance level	P = 0,0121

Coefficients and Standard Errors

Variable	Coefficient	Std.Error	P
CEA	0,0118	0,01035	0,2542
NODES	0,2066	0,7928	0,7944
REC_EXTRA	2,1712	0,7655	0,004566
Constant	-0,8080		

Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
CEA	1,0119	0,9916 to 1,0326
NODES	1,2295	0,2600 to 5,8152
REC_EXTRA	8,7686	1,9557 to 39,3161

Classification table (cut-off value p=0,5)

Actual group	Predicted group		Percent correct
	0	1	
Y = 0	5	8	38,46 %
Y = 1	5	28	84,85 %
Percent of cases correctly classified			71,74 %

## ROC curve analysis

Area under the ROC curve (AUC)	0,803
Standard error	0,0654
95% Confidence interval	0,659 to 0,905

## DISCUSSIONE

Una delle caratteristiche clinico-patologiche più importanti delle metastasi da cancro coloretale è la loro capacità di invadere i linfonodi loco-regionali, di estendersi agli organi adiacenti per contiguità e la tendenza alla disseminazione per via ematogena a distanza.<sup>74</sup>

Agli inizi degli anni '90<sup>75</sup>, sulla base di un consensus largamente condiviso dai chirurghi dell'epoca, i criteri di selezione dei pazienti affetti da metastasi epatiche da CRC includevano:

- numero di metastasi epatiche < 5;
- diametro della lesione di maggiori dimensioni < 5 cm;
- metacronicità con intervallo libero > 12 mesi dall'intervento sul tumore primitivo colo-rettale.

La presenza di malattia extraepatica, locoregionale e/o a distanza, era considerata una controindicazione assoluta all'approccio chirurgico.<sup>76</sup> Tale "dogma" partiva dalla convinzione che solo le metastasi ad esclusiva localizzazione epatica potevano essere considerate "malattia confinata" e come tale passibile di un trattamento chirurgico "efficace", con un outcome nettamente migliore rispetto ai casi con diffusione extraepatica che appariva, viceversa, espressione di una sistematizzazione della patologia.

In effetti un'ampia serie di pubblicazioni, a partire dal 1990, descrivevano una prognosi assolutamente sfavorevole nel caso sussistesse malattia neoplastica al di fuori di un fegato metastatico. Nella loro serie multicentrica di 859 pazienti, Huges et al.<sup>77</sup> riportavano, per esempio, 37 pazienti con malattia metastatica "localmente avanzata", sottoposti a trattamento estensivo ad intento radicale, senza alcuna sopravvivenza a cinque anni.

Attualmente la resezione epatica costituisce il trattamento gold-standard in pazienti con metastasi coloretali epatiche potenzialmente resecabili, a condizione che sussista la possibilità di eseguire una resezione curativa, con asportazione di tutto il tessuto



neoplastico macroscopicamente visibile, ottenendo margini indenni (R0 resection), anche in presenza di malattia extraepatica resecabile “en bloc”.<sup>76</sup>

A queste condizioni Elias in un recente lavoro ha dimostrato che è possibile conseguire risultati apprezzabili anche sul lungo termine con percentuali di sopravvivenza a 5 anni attorno al 30% .

Abbiamo analizzato:

- Fattori prognostici di rischio oncologico;
- Morbilità;
- Mortalità;
- Sopravvivenza a distanza;
- Intervallo libero da malattia;
- Entità della recidiva loco-regionale e a distanza

in un gruppo di pazienti affetti da **metastasi epatiche con estensione extraepatica (gruppo E)**, da ca colorettales, sottoposti a resezione “en bloc” radicale (R0) in tempo unico, del fegato e degli organi vicini infiltrati. Tale coorte di soggetti è stata confrontata con un gruppo-controllo di pazienti ugualmente resecati con intento curativo per **malattia metastatica da CRC a esclusiva localizzazione epatica (gruppo I)**.

In casi selezionati di metastasi epatiche colorettales associate a malattia extraepatica limitata resecabile, un atteggiamento chirurgico aggressivo rappresenta l'unico trattamento potenzialmente curativo in grado di garantire una sopravvivenza a medio-lungo termine come dimostrato recentemente da un lavoro di Elias che riporta percentuali di sopravvivenza a 5 anni del 28%.<sup>78</sup>

Attualmente grazie alle nuove acquisizioni di tipo biologico e fisiopatologico in campo oncologico sono stati elaborati nuovi concetti che rendono inattuale questa corrente di pensiero. Innanzitutto, la presenza di micrometastasi e cellule neoplastiche circolanti nel sangue, nel midollo osseo e nelle stazioni linfonodali è

stata dimostrata essere una costante nelle neoplasie di stadio avanzato anche in assenza di malattia extraepatica.<sup>79</sup> Sadaihiro et al.<sup>80</sup> hanno dimostrato con un fondamentale studio pubblicato su Cancer nel 2001 che molte cellule derivanti dal tumore primitivo non sono arrestate dal filtro epatico ma passano direttamente nella circolazione sistemica. Infine è un dato acquisito che cellule neoplastiche siano sempre presenti nel sangue aspirato sul campo operatorio e possono facilmente essere individuate con le routinarie metodiche citomorfologiche.<sup>81</sup> Così la disseminazione sistemica della malattia che prescinde dalla localizzazione extraepatica “di per sé” non può più essere indicata come un limite assoluto all’intervento chirurgico ad intento curativo. Quindi un intervento “radicale” può essere considerato, da un certo punto di vista, solamente un intervento “citoriduttivo” ovvero un trattamento che appare inadeguato ad eliminare completamente tutte le cellule neoplastiche, anche se è in grado di eradicare tutta la malattia visibile macroscopicamente. L’eresi chirurgica del tumore può inoltre determinare un beneficio immunologico eliminando cellule neoplastiche che producono citochine immunosoppressive, che danno luogo alla precipitazione di immuno-complessi, e diffondono peptidoglicani che interferiscono con le difese naturali.<sup>82</sup>

Ancora, secondo la teoria del “log-kill” ogni dose di un agente chemioterapico distrugge una frazione costante di cellule, piuttosto che un numero specifico di esse, riducendo in modo quantitativamente importante il volume iniziale della neoplasia metastatica. Su tale base un trattamento chirurgico estensivo, risulterebbe in grado di incrementare la capacità del chemioterapico di ridurre il numero delle cellule circolanti fino al desiderato endpoint di zero.<sup>83</sup>

Uno degli obiettivi di questo studio era di valutare se la presenza di malattia extraepatica rappresentasse un fattore prognostico negativo dopo intervento chirurgico ad intento radicale (R0).

I risultati ottenuti indicano che in casi selezionati la presenza di malattia extraepatica non controindichi l’intervento chirurgico, ma avendo ottenuto curve di

sopravvivenza sovrapponibili, possa rappresentare al momento attuale l'unica terapia in grado di ottenere sopravvivenze a lungo termine di tutto rispetto.

Questo dato viene sostenuto in letteratura anche da Elias et al. che dimostrano sopravvivenze a 5 anni del 28% in casi selezionati di pazienti resecati anche in presenza di malattia extraepatica.<sup>73</sup>

L'interessamento extraepatico, in pazienti con metastasi epatiche da cancro coloretale, non deve essere più considerato una controindicazione assoluta all'approccio chirurgico con intento curativo (R0) allorché sia possibile l'asportazione oncologicamente completa delle metastasi epatiche e di quelle extraepatiche con margini indenni.

### **Fattori prognostici**

Nel nostro studio, analogamente ai risultati di Hohenberger<sup>84</sup>, la presenza di livelli di **CEA** preoperatorio (cut-off >10 ng/mL) non è risultato essere un fattore prognostico negativo (p 0.2601) contrariamente a quanto generalmente riportato in letteratura, dove già alla fine degli anni '90 Fong dello Sloan-Kettering National Cancer Center, in uno studio su 1001 pazienti proponeva un Risk Scoring System basato su 5 criteri, uno dei quali era costituito da elevati livelli di CEA preop. (> 200 ng/mL)<sup>30</sup>, influenzanti negativamente la sopravvivenza a distanza.

Altri Autori segnalano che solo un CEA persistentemente elevato nel postoperatorio costituisca un elemento predittivo sfavorevole sulla durata dell'intervallo libero da malattia e sulla sopravvivenza in generale (Hohenberger) essendo probabilmente indice di resezione non radicale e/o malattia residua occulta.

Riguardo il **sex**, in accordo con la quasi totalità degli Autori<sup>73-85</sup>, non abbiamo riscontrato differenze sostanziali in termini di sopravvivenza a lungo termine (p 0.7457). Tuttavia, nell'esperienza di altri Centri, il sesso maschile emerge quale fattore prognostico negativo indipendente. In due studi effettuati tra la fine degli anni '80 e la prima metà degli anni '90<sup>84-86</sup> era stata evidenziata una migliore prognosi a distanza in pazienti femmine sottoposte ad epatectomia per metastasi da CRC e più

recentemente, in un report del 2007, il gruppo di Capussotti <sup>87</sup>, studiando 127 pazienti, ha confermato tale dato, evidenziando come questa variabile demografica influenzi l'outcome a distanza all'analisi multivariata. Al momento tale dato è stato genericamente interpretato in chiave endocrinologica, ipotizzando un ruolo protettivo, peraltro non ancora chiaramente definito, da parte della frazione ormonale estrogenica <sup>86</sup>, in assenza di altre plausibili spiegazioni.

La **sede del tumore primitivo** (colon o retto) non influenza l'overall survival nella nostra esperienza (p 0.7883), come in quasi tutte le pubblicazioni di diversi Autori nazionali e internazionali <sup>75-88-89-73</sup>, che ne negano il ruolo di fattore prognostico negativo.<sup>30-90</sup>

**L'interessamento linfonodale loco-regionale (N1: nodi ilari, pericoledocici, periportali, retroduodenopancreatici; N2: nodi arteria epatica e tripode celiaco)**, non del tumore primitivo, bensì presente al momento della diagnosi di localizzazione epatica e quindi presumibilmente in relazione diretta con essa (“metastasi che metastatizza”), è emerso quale fattore prognostico negativo, in entrambi i gruppi in esame (gruppo E: p 0,00148 vs p 0.008925: gruppo I), soltanto all'analisi univariata, mentre la multivariata ne ha escluso il ruolo di variabile indipendente nel condizionare la sopravvivenza nel tempo (p 0.2501). D'altra parte i più recenti dati della letteratura non sono univoci come in passato nell'attribuire “tout court” un ruolo prognosticamente sfavorevole al coinvolgimento linfonodale, argomento che costituisce tuttora motivo di dibattito. Fino agli anni'90 la presenza di metastasi associate a localizzazioni linfonodali del peduncolo epatico era ritenuta un indiscusso fattore di prognosi negativa; di più, una vera controindicazione all'intervento resettivo di bonifica del fegato.<sup>91</sup> Sulla scorta di tali convinzioni, ancora recentemente (2003), Jaeck,<sup>92</sup> in uno studio specifico sull'interessamento linfonodale nei pazienti affetti da metastasi epatiche da carcinoma coloretale, ha definito il coinvolgimento linfonodale N1-N2 come “more significant prognostic factor than others”. Lo stesso Autore, paragonando tali pazienti con quelli affetti da localizzazione linfonodale a distanza (**N3: nodi paraortici**), sottolinea come la

sopravvivenza a 3 anni di quest'ultimo gruppo, sia significativamente peggiore ( $p < 0.001$ ), prefigurando così una sorta di “stratificazione gerarchica” con significato di sistematizzazione di malattia mano a mano che il coinvolgimento linfatico raggiunge le stazioni più distali. Elias, in diversi interventi in letteratura, <sup>75-93</sup> ha peraltro ridimensionato il ruolo della metastatizzazione linfonodale ilare, giungendo ad affermare, in relazione specifica alla patologia metastatica localmente avanzata, che essa non sia sinonimo di prognosi sfavorevole dal momento che la sopravvivenza a tre anni si attesta su un non disprezzabile 27%. Lo stesso Autore <sup>93</sup> evidenzia come la resezione epatica associata a una linfadenectomia “en bloc” permetta di ottenere risultati rimarchevoli e che in tal senso la positività linfonodale loco-regionale non rappresenti “di per sé” una controindicazione assoluta alla resezione, se trattata con un'adeguata strategia chirurgica “intent to cure”.

D'altra parte, una recentissima review di Gurusamy<sup>94-95-96</sup> sembrerebbe riportare i termini della questione alle posizioni precedenti gli studi di Elias, ribadendo come i pazienti operati di resezione epatica con linfonodi positivi abbiano una prognosi quoad vitam nettamente peggiore (1nn +:3 yrs survival: l'11.3%; 5 yrs survival: 0-4.3% vs 5 yrs survival 60-65% 1nn -) e negando nel contempo un ruolo di reale efficacia della linfadenectomia. <sup>97-98</sup>. Dello stesso parere risulta essere anche Rodgers, che analizzando sistematicamente i risultati di una serie di 15 lavori, ha segnalato come su 145 pazienti con linfonodi positivi, solo 5 sopravvivessero a 5 anni, affermando quindi che tale sconcertante risultato debba farci considerare la positività dei nodi epatici alla stregua di qualsiasi altra localizzazione sistemica <sup>99</sup>.

Le **complicanze postoperatorie**, in particolare le “maggiori” (life-threatening), valutate come fattore prognostico, sono risultate essere un elemento negativo all'analisi univariata solo nel gruppo E ( $p 0.02245$ ) con persistenza di un trend ai limiti della significatività anche alla multivariata ( $p 0.05863$ , OR 7.9922).

D'altra parte un confronto con la letteratura appare difficile, poiché la morbilità p.o. risulta scarsamente indagata quale fattore prognostico, come peraltro sottolinea anche Schiesser in una recente segnalazione<sup>100</sup>. L'Autore, per primo, ha analizzato le

complicanze postoperatorie, correlandole all'outcome dei pazienti sottoposti a resezione epatica per metastasi da CRC e, pur evidenziando che la morbilità perioperatoria ha un impatto negativo sulla sopravvivenza di questi pazienti all'analisi multivariata (p 0.003), tuttavia ammette che tale variabile non è del tutto oggettivabile e risulta difficilmente definibile anche quando inquadrata secondo criteri di gravità crescente, come riportato nella classificazione da lui seguita e proposta dal gruppo di Dindo-Clavien su una coorte di studio di 6336 pazienti (tab. 22).

<b>Grado 1</b>	Deviazione dal normale decorso post operatorio senza necessità di trattamenti specifici.
<b>Grado 2</b>	Complicanze che necessitano di cure farmacologiche, trasfusioni ematiche o supporto nutrizionale adeguato (NPT)
<b>Grado 3</b>	Complicanze che necessitano di trattamento chirurgico o metodiche terapeutiche invasive
<b>Grado 4</b>	Complicanze life-threatening e necessitano di ricovero in ICU
<b>Grado 5</b>	Morte

*Tab. 18 Classificazione delle complicanze post operatorie per severità*

*(da Dindo D. et al Classification of surgical complication: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004;240(2);205-13.)*

In accordo con la maggior parte della letteratura<sup>83-101</sup>, anche nella nostra esperienza, il timing di comparsa dell'interessamento metastatico epatico, sincronicità vs metacronicità, non ha fatto registrare variazioni significative nella prognosi a distanza né nel gruppo E né nel gruppo I (p, all'univariata, rispettivamente di 0.8545 e di 0.6459).

Il **numero delle metastasi** (cut-off: 3) non è risultato correlabile ad un peggioramento della prognosi (p 0.4474). Dello stesso avviso è il gruppo di Staudacher che, in un recente lavoro, conferma il dato da noi rilevato<sup>73</sup>.

Particolarmente degne di nota ci sembrano le conclusioni del gruppo di Capussotti, riportate in due differenti studi. Nel primo<sup>102</sup> (2004) la presenza di addirittura 5 lesioni sostitutive (ben oltre il valore soglia pari a 3, assunto dalla maggior parte degli Autori) non è apparsa correlabile ad una riduzione della sopravvivenza a lungo termine. Nel successivo (2007) il numero delle metastasi non risulta essere un fattore prognostico negativo in caso di metacronicità, ma emerge quale elemento determinante ad impatto prognosticamente sfavorevole, all'analisi multivariata, in caso di sincronicità<sup>103</sup>.

Le **dimensioni della lesione metastatica** (< o >10 cm) risultano correlabili ad un peggioramento della prognosi soltanto all'univariata nel gruppo E, ovvero nei pazienti con malattia metastatica localmente avanzata (p 0.0310). D'altra parte nella maggior parte della letteratura persistono pareri discordanti a questo riguardo<sup>74-88</sup>, anche se la tendenza più recente nega che il volume dei secondarismi rappresenti realmente un indicatore prognostico attendibile.

La **recidiva** neoplastica (REC), locoregionale e/o a distanza, si è manifestata complessivamente nel 54.3% dei nostri pazienti (82/151), incidendo per il 49.1% nel gruppo E (30/61) e per il 57.7% nel gruppo I (52/90), in linea con i valori della letteratura<sup>104-105-106-107-108-109</sup>.

Infatti, dopo resezioni epatiche per metastasi da cancro colo-rettale, viene segnalato un tasso di incidenza globalmente compreso fra il 60 e il 90%<sup>106</sup>, maggiore nei primi tre anni di follow up<sup>108-109-30-110</sup> e una percentuale costante di comparsa di circa il 10% per anno fino al quinto anno, oltre il quale il rischio pare ridursi<sup>107</sup>.

Tra tutti i fattori prognostici analizzati durante lo studio, la comparsa di ricorrenza neoplastica, addominale o extra-addominale, emerge all'analisi univariata come significativo elemento prognostico sfavorevole comune a entrambi i gruppi (gruppo E: p 0.01513, OR 3.80; gruppo I 0.000002197, OR 10.43).

Un rilevante impatto negativo sull'outcome a distanza viene mantenuto anche allo studio analitico multivariato, ma solo per ciò che concerne lo sviluppo di una **recidiva extraepatica, sia locoregionale che a distanza** (Gruppo E: p 0.02616, OR

10.81; Gruppo I: p 0.004566, OR 8.76), mentre sembra non influire sulla sopravvivenza il riproporsi del tumore all'interno del fegato, qualora esso venga adeguatamente trattato nell'ambito di un protocollo di chirurgia iterativa. Tale dato è condiviso da altri Autori, sia occidentali che orientali <sup>111-112</sup>, che sostengono come la prognosi dei pazienti sottoposti a ripetute resezioni epatiche ad intento curativo (R0) facciano registrare analoghe percentuali di sopravvivenza a distanza, come se i reiterati approcci chirurgici non influissero negativamente sull'outcome finale.

Infatti è un concetto largamente condiviso che la prognosi, in caso di recidiva epatica, sia strettamente correlata alla radicalità del nuovo intervento sul sito neoplastico <sup>113</sup>. A tale proposito Elias <sup>114-115</sup> ha evidenziato che, talora, l'intervento si risolve in una sostanziale operazione citoriduttiva, nonostante la rimozione della malattia macroscopicamente visibile per la presenza di microfoci neoplastici occulti residui. Tuttavia tale "riduzione di massa" eliminerebbe quei fattori immunosoppressivi prodotti dalle cellule neoplastiche che interferiscono negativamente sulle normali difese, migliorando così le performances immunologiche del paziente e facilitando l'ulteriore azione di clearance di eventuali terapie adiuvanti. Molti Autori hanno riportato infatti un miglioramento della sopravvivenza dopo reiterati interventi resettivi ad "intent to cure", anche in sedi distanti, in particolare per malattia sincrona "ai due lati del diaframma" o polmonare isolata <sup>116-117-118-119</sup>. Recentemente il gruppo di Capussotti <sup>78</sup>, diversamente dalla nostra esperienza, in uno studio su 125 pazienti, ha riscontrato miglioramenti significativi di sopravvivenza agendo chirurgicamente in tutte le categorie di soggetti affetti da recidiva: esclusivamente epatica, epatica ed extraepatica o soltanto extraepatica.

Nella nostra casistica si sono dimostrati eligibili per una **chirurgia iterativa** complessivamente 22 pazienti, 8 appartenenti al gruppo E e 14 al gruppo I. Paragonando i soggetti sottoposti a ri-resezioni, anche reiterate (>1 >2), contro quelli affetti da una recidiva non trattabile chirurgicamente è emersa una sopravvivenza significativamente migliore a favore dei primi: 5yrs surv. 21% vs 0% (p 0.0043). Non sono state invece riscontrate differenze degne di nota in termini di survival rispetto a



quelli sottoposti a intervento chirurgico in unico tempo per assenza di recidiva (56 mesi vs 43 mesi p: 0.9). Ciò in accordo con Adam (2003)<sup>120</sup>, il quale riporta una percentuale di sopravvivenza dopo la terza epatectomia per recidiva, assolutamente paragonabile a quella dopo la prima resezione e indica nell'iterazione dell'intervento la possibilità di riportare allo status quo ante la condizione oncologica del paziente, ottenendone così un vero e proprio down staging. D'altra parte la prevalenza delle recidive locoregionali nei pazienti appartenenti al gruppo E, cioè con malattia extraepatica non sistemica, giustifica l'indicazione ad una chirurgia aggressiva, perché come riportato in letteratura<sup>78</sup> ed emerso anche dall'esperienza personale, questi pazienti hanno comunque migliori prospettive di vita rispetto a quelli non trattati.

La **morbilità postoperatoria** globale nella nostra esperienza è pari al 36,4% e appare in linea con altre segnalazioni della letteratura mondiale (range 20%-50%)<sup>121</sup>.

La **mortalità perioperatoria**, overall, intesa come “in hospital mortality” risulta essere nel nostro studio del 3.3%, entro i limiti propri dei maggiori centri di chirurgia epatobilipancreatica sia occidentali che orientali, dove valore è inferiore al 5%.(Tab. 23)

Study	No. of patients	Mortality (%)	Median survival (months)	Survival		
				1 year	5 years	10 years
Adson 1984	141	2	24	82	25	–
Hughes 1986	607	–	–	–	33	–
Schlag 1990	122	4	32	85	30	–
Docì 1991	100	5	28	–	30	–
Gayowski 1994	204	0	33	92	33	–
Scheele 1995	469	4	40	83	33	20
Fong 1995	577	4	40	85	35	–
Nordlinger 1996*	1568	2.5	–	88	28	–
Jenkins 1997	131	4	33	81	25	–
Rees 1997	150	1	–	94	37	–
Jamison 1997	280	4	33	84	27	20
Elias 1998	136	1.5	–	–	28	–
Fong 1999	1001	2.8	42	89	37	22
Minagawa 2000	235	0	36	–	38	26

\*Multicentre study.

*Tab. 23 Mortalità perioperatoria in diverse casistiche occidentali ed asiatiche*

( da G. Fusai et al. *Management of colorectal liver metastases Colorectal Disease (2003);5,2-23*)

Nella casistica di Elias <sup>76</sup>, riguardo la malattia metastatica epatica localmente avanzata, l' "in hospital mortalità" si attesta intorno al 4% dei casi osservati e in un recentissimo report di Capussotti <sup>78</sup> su un 3.2%, valori accettabili per pazienti affetti da malattia metastatica epatica, extraepatica addominale e a distanza, sottoposti ad interventi resettivi di chirurgia maggiore. Il fatto che sia nella nostra esperienza sia in diverse segnalazioni di altri autori <sup>122-123</sup> la mortalità non incida significativamente in uno dei gruppi e, in particolare, nel gruppo E (p 0.1267), in cui la decurtazione parenchimale del fegato si associava costantemente a un tipo di demolizione viscerale anche altamente impegnativo da un punto di vista tecnico (VCI, etc.) sta a indicare l'ottimale selezione dei pazienti assieme al fondamentale contributo delle singole specificità professionali all'interno di un gruppo decisionale interdisciplinare come il MOMT (Multidisciplinary Oncologic Management Team), da anni operativo presso la nostra istituzione.

L'**intervallo libero da malattia** (disease free survival –DFS), a 1-3-5 anni, considerato globalmente in entrambi i gruppi è risultato pari a 88.7%, 54.9% e 9.9%. Vagliato separatamente nelle due categorie di pazienti non ha subito diversificazioni significative tra i due gruppi (p 0.2458) con mediane di DFS sovrapponibili: 16.8 mesi (gruppo E) vs 15.9 mesi (gruppo I).

In una review di Simmonds <sup>124</sup> l'**intervallo libero da malattia** in tale categoria di pazienti è compreso tra il 9 e il 35% a 5 anni.

Nella nostra esperienza la valutazione del DFS diversificata per gruppo si attesta su un valore pari al 13.3% (15.9 mesi) nel gruppo I e 7.7%% (16.8) nel gruppo E (Tab. 24), in assenza di differenze statisticamente significative (p 0.2458), confermando ancora come, nei pazienti con malattia ad estrinsecazione extraepatica, se adeguatamente trattati, non si registri una maggiore precocità nella recidiva neoplastica.

<b>DFS GRUPPO E</b>		<b>DFS GRUPPO I</b>	
30/61 pz (49%)		52/90 pz (58%)	
12 mesi	19/30 (66.7%)	12 mesi	49/52 (94.2%)
36 mesi	11/30 (36.7%)	36 mesi	32/52 (61.5%)
60 mesi	4/30 (13.3%)	60 mesi	4/52 (7.7%)

*Tab. 24: Disease Free Survival, Gruppo E vs Gruppo I (p 0.2458)*

Ancora una volta l'idea che un trattamento radicale , anche se da alcuni considerato in realtà come una “citoriduzione”, dal momento che viene resecato ciò che di

macroscopico appare visibile o ciò che di microscopico si può discernere all'esame istologico estemporaneo, viene confermata nei fatti (percentuale di recidiva e più o meno precocità della stessa), indicando così come l'associazione di una chirurgia R0, vera o supposta che sia secondo i comuni parametri biologici, possa comunque raggiungere livelli curativi con DFS rimarchevoli e sopravvivenze a distanza importanti<sup>78</sup>. Il beneficio immunologico che deriva dall'eliminazione del "carico neoplastico" intra o extraepatico, con drastica riduzione di concentrazione di citochine iimmunosoppressive e di immunocomplessi e peptoglicani che interferiscono con le normali difese, è un dato ormai largamente acquisito e condiviso in letteratura<sup>114-115</sup>. Laddove il solo atto chirurgico risultasse insufficiente ad ottenere tale risultato, l'associazione di una chemioterapia neo e/o adiuvante rappresenta oggi il gold standard di un approccio ragionato a tali problematiche<sup>78-87-93-104-125</sup>.

La **sopravvivenza** overall, a 1-3-5 anni, è risultata dell' 86,6%, 51,8%, 25,7% (mediana di 29 mesi), con un follow up medio di 7 anni. L'analisi dei singoli gruppi (E vs I) non ha evidenziato alcuna differenza statisticamente rilevabile (gruppo E: 84.3%-55.6%-27.3% vs gruppo I: 85.7%-57.2%- 29.8%; mediana di sopravvivenza: 23.3 vs 38 mesi; p 0.16). I dati della nostra esperienza indicano chiaramente come la presenza di malattia metastatica localmente avanzata, estesa cioè agli organi vicini, purchè questi siano radicalmente resecabili "en bloc" con la patologia epatica d'origine, non rappresenta di per sè un fattore peggiorativo della sopravvivenza a breve, a medio e a lungo termine. Risulta peraltro difficile un confronto con la letteratura, dal momento che "a nostra conoscenza" esistono solo due studi<sup>87-126</sup> che hanno preso in considerazione l'infiltrazione delle strutture vicine da parte di metastasi epatiche correlandola alla prognosi. Secondo il più recente lavoro di Capussotti, l'epatectomia associata a resezione delle strutture infiltrate ha mostrato una sopravvivenza a 3 anni pari allo 0% nelle resezioni sincrone, al confronto con una sopravvivenza a 3 anni pari al 60% nelle forme di tipo metacrono (delayed resection), indicando come una chemioterapia neoadiuvante possa costituire, nel primo caso, un approccio più corretto per la selezione biologica del malato piuttosto

che la resezione d'emblo<sup>87</sup>. D'altra parte lo stesso Autore<sup>104</sup> in un altro recentissimo lavoro, nel quale valuta l'outcome a distanza in pazienti con follow up di lunga data (10 anni) operati per metastasi epatiche, riporta valori di sopravvivenza globale a 1-3-5 anni, rispettivamente, del 92.6%, 42.1% e 23.1%, ovvero del tutto sovrapponibili ai nostri, ma ribadisce il ruolo dell'infiltrazione delle strutture viciniori quale fattore prognosticamente sfavorevole alla multivariata (p 0.0003).

## CONCLUSIONI

Sulla base dei risultati del nostro studio in relazione agli obiettivi che ci eravamo prefissi di indagare, ci pare di poter proporre i seguenti elementi di riflessione e confronto, emersi dall'analisi statistica come fattori significativi di rischio, influenzanti la sopravvivenza:

- Tra i **fattori prognostici**, la recidiva neoplastica emerge quale elemento negativo all'analisi univariata in entrambi i gruppi (gruppo E: p 0.001513; gruppo I p 0.000002197). Tuttavia la ricorrenza di malattia nel tempo appare incidere come fattore prognostico sfavorevole indipendente all'analisi multivariata, esclusivamente come recurrence extraepatica, locoregionale e/o a distanza, con un rischio maggiore di morte significativo (gruppo E OR 10x; gruppo I OR 8x) rispetto alla popolazione standard. Un approccio resettivo iterativo (>1) anche plurimo (>2), migliora globalmente la sopravvivenza a distanza rispetto ai casi non trattati anche nella nostra esperienza (5 yrs survival 21% vs 0% p 0.0043);
- Nel gruppo con metastasi estese agli organi vicini (gruppo E) la **morbilità postoperatoria**, e in particolare le complicanze cosiddette “maggiori” o a rischio di vita, emergono come fattore sfavorevole solo all'analisi univariata (p 0.022245). Tale dato non viene peraltro confermato come reale fattore di rischio indipendente alla multivariata, anche se la statistica indica un trend border line (p 0.05863);
- La **mortalità perioperatoria** (“in Hospital”), in linea con quella dei maggiori centri nazionali e internazionali (3.3%) per pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, non ha significativamente inciso nel gruppo a maggiore impegno tecnico, dove la decurtazione epatica era associata ad ampie resezioni di visceri vicini o anche “strategici” (gruppo E vs gruppo I: p 0.1267);

- L'**intervallo libero da malattia (DFS)** non vede diversificazioni significative tra i due gruppi considerati (p 0.2458), evidenziando mediane sovrapponibili tra soggetti operati con malattia metastatica ad esclusiva localizzazione epatica (gruppo I 15.9 mesi) verso quelli trattati, aventi già estrinsecazione neoplastica extraepatica (gruppo E 16.8 mesi), che non presentano perciò una maggiore precocità di recidiva;
- L'analisi dei singoli gruppi non ha fatto registrare differenze statisticamente rilevabili riguardo la **sopravvivenza a distanza** (1-3-5 yrs survival: E 84.3%-51.8%-25.7% vs I 86.6%-57.2%-29.8%; mediana 23.3 mesi vs 38 mesi; p 016). Tale dato appare indicare come la malattia metastatica epatica, anche quando estesa in diverso grado agli organi vicini, purchè trattata con chirurgia radicale (R0: resezioni epatoviscerali "en bloc") non rappresenti "di per sè" un fattore peggiorativo della sopravvivenza.

- 
- <sup>1</sup> Geoghegan J.G., Scheele J.: *Treatment of colorectal liver metastases*. Br J Surg 1999 Feb;86(2):158-69.
- <sup>2</sup> Boyle P., Langman J.S.: *ABC of colorectal cancer*. Epidemiol BMJ 2000;321:805-8
- <sup>3</sup> 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.
- <sup>4</sup> Cancer Research Campaign (1997) *Annual Report* Website: [www.crc.org.uk](http://www.crc.org.uk).
- <sup>5</sup> CNESPS-ISS (Centro Nazionale Epidemiologia Sorveglianza Promozione Salute-Istituto Superiore Sanità).
- <sup>6</sup> Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. *Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases*. Lancet 1994;343:1405-10.
- <sup>7</sup> 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.
- <sup>8</sup> Mormorale C., Siquini W.: *L'evoluzione del trattamento chirurgico delle metastasi epatiche da neoplasie colo-rettali*. Bollettino Facoltà di Medicina di Ancona 2004 Editoriale "Lettere alla Facoltà":2-5
- <sup>9</sup> 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
- <sup>10</sup> 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.
- <sup>11</sup> Chiche L: *Il management chirurgico delle metastasi epatiche da cancro coloretale*. J Chir 2002;139:194-204.
- <sup>12</sup> 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 ColonRectum2002;45(4):476-84
- <sup>13</sup> 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



- 
- <sup>14</sup> 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.
- <sup>15</sup> 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.
- <sup>16</sup> Hohmann J., Skrok J., Pils R., Albrecht T.: *Characterization of liver lesion with contrastenhanced low MI real time ultrasound and Sonovue*. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 2003, 175(6):835-43.
- <sup>17</sup> Staren ED, Gamba M, Deziel DJ, et al. *Intraoperative ultrasound in the management of liver neoplasm*. Am Surg 1997; 63(7): 591-6.
- <sup>18</sup> Robinson PJ. *Imaging liver metastases: current limitations and future prospects*. Br J Radiol 2000; 73:234-41.
- <sup>19</sup> Valls C, Andia E, Sanchez A et al. *Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT*. Radiology 2001;218:55-60.
- <sup>20</sup> Ward J, Naik KS, Guthrie JA, Wilson D, Robinson FJ. *Hepatic lesion detection: comparison of MR imaging after the administration of superparamagnetic Iron Oxide with dual phase CT by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis*. Radiology 1999;210:459-66.
- <sup>21</sup> Robinson P.J.: *Imaging liver metastases: current limitation and future prospects*. Br J Radiol 2000;73:234-41.
- <sup>22</sup> 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.
- <sup>23</sup> 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
- <sup>24</sup> Strasberg SM, Dehdashti et al. *Survival of patients evaluated by FDG-Pet before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study*. Ann Surg 2001; 233(3):293-9.

- 
- <sup>25</sup> Weber J.C., Bachellier P., Oussoultzoglou, Jaeck D.: *Trattamento chirurgico delle metastasi epatiche*. Encycl Med Chir Elsevier Paris 2002;Tecnica chirurgica addome:40-784
- <sup>26</sup> Fusai G, Davidson BR. *Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer*. Dig Surg. 2003;20(6):481-96. Epub 2003 Sep 17. Review.
- <sup>27</sup> 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.
- <sup>28</sup> 21. Guglielmi A., Ruzzenente A.: *I tumori secondari del fegato*. Tratto da: Mazzeo F., Forestieri.
- <sup>29</sup> Craus W.: *I tumori secondari del fegato*. Vittorio Pironti, Napoli 2003:24-6.
- <sup>30</sup> 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.
- <sup>31</sup> Coinaud: *Le foie: études anatomique et chirurgicales*. 1957 Paris Masson.
- <sup>32</sup> Okamoto E., Kyo A., Yamanaka N., Kuwata K.: *Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function*. Surgery 1984;95:586-92.
- <sup>33</sup> Urata K., et al.: *Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation*. Hepatology 1995;21:1317-21.
- <sup>34</sup> 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.
- <sup>35</sup> Douillard JY et al. *Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial*. Lancet 2000;355:1041-7.
- <sup>36</sup> 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.
- <sup>37</sup> 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.

- 
- <sup>38</sup> 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.
- <sup>39</sup> 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.
- <sup>40</sup> 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.
- <sup>41</sup> 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.
- <sup>42</sup> Wicherts D.A., de Haars R.J., Adam R.: *Bringing unresectable liver disease to resection with curative intent.* Eur J Surg Oncol (33) 2007 S42-S51
- <sup>43</sup> Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., et al.: *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer.* N Engl J Med 2004;350:2335-42.
- <sup>44</sup> Elias D. De Baere T. *Radiofrequenze des tumeurs hepatiche.* J Chir 2001;138:81-8.
- <sup>45</sup> Rivoire M. et al. *Cryosurgery as a means to improve surgical treatment of patients with multiple unresectable liver metastases.* Anti-cancer Res 2000;20:3785-90.
- <sup>46</sup> Elias D et al. *Intraoperative use o radiofrequency treatment allows an increase in the rate of curative liver resection.* J Surg Oncol 1998;67:190-1.
- <sup>47</sup> Abdalla EK et al. *Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects.* Br J Surg 2001;88:165-75.
- <sup>48</sup> Azoulay D et al. *Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization.* Ann Surg 2000;231:480-6.
- <sup>49</sup> Goere D et al. *Chemotherapy does not impari hypertrophy of the left liver after right portal vein obstruction.* J Gastroint Surg vol 10, n°3 2006 during AHPBA annual meeting 2005.
- <sup>50</sup> Jarnagin WR et al. *What is the yield of intraoperative ultrasonography durino partila hepatectomy for malignant disease?* J Am Coll Surg 2001;192:577-83.

- 
- <sup>51</sup> Idrighetti L, Castoldi R, Di Palo S, Arru M, Stella M, Orsenigo E, Gavazzi F, Ferla G, Di Carlo V, Staudacher C. *Prognostic factors for long-term outcome of hepatic resection for colorectal liver metastases*. Chir Ital. 2005.
- <sup>52</sup> Zakaria s. et al. *Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring system?* Ann Surg 246(2), August 2007, 183-191.
- <sup>53</sup> Yamamoto J et al. *Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases*. Br J Surg 1999;86:332-37.
- <sup>54</sup> Leporrier J, Maurel J et al. *A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer*. Br J Surg 2006;93:463-474.
- <sup>55</sup> Recommandation de la FFCD Actualisation 2001. In: Gastroentero Clin Biol;1999;486-96.
- <sup>56</sup> Elias et al. *Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases*. J Surg Oncol 1998;69:88-93.
- <sup>57</sup> Kokudo N 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; 137:833-40.
- <sup>58</sup> Chandrakanth A et al. *The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metatases*. Ann Surg;2007;246:2.
- <sup>59</sup> Heaney JP, Stanton WK et al. *An improved technic for vascular isolation of the liver : experimental study and case reports*. Ann Surg 1966;163:237-41.
- <sup>60</sup> Berney T et al. *Total vascular esclusion of the liver for the resection of lesions in contact with the vena cava or the hepatic veins*. Br J Surg 1998;85:485-8.
- <sup>61</sup> Fortner JG et al. *Major hepatic resection using vascular isolation and hypothermic perfusion*. Ann Surg 1974;180:644-52.
- <sup>62</sup> Wicherts DA, de Haas RJ, Adam R. *Bringing unresectable liver disease to resection with curative intentent*. EJSO 33(2007) S42-S51.
- <sup>63</sup> Azoulay D et al. *In situ hypothermic perfusion of the liver versus standard total vascular esclusion for complex liver resection*. Ann Surg 2005; 241:277-85.

- 
- <sup>64</sup> DeMatteo RP, Palese C, Jarnagin WR, Sun RL, Blumgart LH, Fong Y. *Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases.* J Gastrointest Surg. 2000 .
- <sup>65</sup> Kokudo N et al. *Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma.* AmJSurg 2001;181:153-9.
- <sup>66</sup> Ekberg H et al. *Pattern of recurrence in liver resection for colorectal secondaries.* World J Surg. 11,541-547,1987.
- <sup>67</sup> Kokudo N. et al. *Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma.* Am J Surg 181(2001);153-59.
- <sup>68</sup> Zorzi D et al. *Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases.* J Gastrointest Surg 2006;10:86-94.
- <sup>69</sup> Laurent C et al. *Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastases.* Am Coll Surg 2004.
- <sup>70</sup> Jaeck D et al. *Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study.* Ann Surg Oncol 2002;9:430-8.
- <sup>71</sup> Mineo TC, Ambrogi V, et al. *Longterm results after resection of simultaneous and sequential lung and liver metastases from colorectal carcinoma.* Am Coll Surg 2003.
- <sup>72</sup> Nagano Y, Togo S, Tanaka K, Masui H, Endo I, Sekido H. et al. *Risk factors and management of bile leakage after hepatic resection.* World J Surg 2003;27:695-8.
- <sup>73</sup> Marcella Arru, Luca Aldrighetti, Renato Castaldi, Carlo Staudacher et al. *Analysis of prognostic factors influencing long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer.* World J Surg (2008) 32:93-103.
- <sup>74</sup> E.K. Abballa, R. Adam, A.J. Bilchik et al. *Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement.* AnnSurgOnc, 13(10);1271-80.
- <sup>75</sup> D.J. Bentrem, R.P. De matteo, L. Blumgart. *Surgical therapy for metastatic disease to the liver.* Ann.Rev.Med. 2005 56:139-56.
- <sup>76</sup> Eckberg H, Tranberg KG, Andersson R, et al. *Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries.* Br J Surg 1986;73:727-31.

- 
- <sup>77</sup> Hughes KS, et al. *Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection.* Surgery 1988;103:278-288.
- <sup>78</sup> D. Elias et al. *Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease.* Ann Surg Oncol 11(3):274-80.
- <sup>79</sup> Tsavellas G.,Patel H.,Aleen Mersh TG. *Detection and clinical significance of occult tumor cells in colorectal cancer.Review.* BrJSurg 2001;88:1307-20.
- <sup>80</sup> Sadaihro S, Suzuki T., Tokunaga N., et al. *Detection of tumor cells in the portal and peripheral blood of patients with colorectal carcinoma using competitive reverse transcriptase-polymerase chain reaction.* Cancer 2001;92:1251-8.
- <sup>81</sup> Hansen et al. *Tumor cells in blood shed from the surgical field.* Arch Surg 1995;130:387-93.
- <sup>82</sup> Cavanaugh DY et al. *Immunologic dysfunction in cancer.* Hematol Oncol Clin North Am 1996;10:927-51.
- <sup>83</sup> Muss HB. *Chemotherapy of gynecologic cancer.* 2nd editing. New York:Wiley-liss,1990.
- <sup>84</sup> P Hohenberger, P M Schlag, T Gerneth, and C Herfarth. Pre- and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal metastases. *Predictive value and implications for adjuvant treatment based on multivariate analysis.* Ann Surg. 1994 February; 219(2): 135–143.
- <sup>85</sup> Seifert JK, Böttger TC, Weigel TF, Gönner U, Junginger T. *Prognostic factors following liver resection for hepatic metastases from colorectal cancer.* Hepatogastroenterology. 2000 Jan-Feb;47(31):239-46.
- <sup>86</sup> Adson MA. *Resection of liver metastases: when is it worthwhile?* WorldJSurg 1987;11:511-20.
- <sup>87</sup> Capussotti L, Viganò L, et al. *Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model.* AnnSurgOncol 14(3):1143-1150
- <sup>88</sup> Masami Minagawa, MD, PhD; Junji Yamamoto, MD, PhD; Shiro Miwa, MD, PhD; Yoshihiro Sakamoto, MD, PhD; Norihiro Kokudo, MD, PhD; Tomoo Kosuge, MD, PhD; Shin-ichi Miyagawa, MD, PhD; Masatoshi Makuuchi, MD, PhD. *Selection Criteria for Simultaneous Resection in Patients With Synchronous Liver Metastasis.* Arch Surg. 2006;141:1006-1012

- 
- <sup>89</sup> George Miller MD, Peter Biernacki BS, Nancy E. Kemeny MD, Mithat Gonen PhD, Robert Downey MD, William R. Jarnagin MD, Michael D'Angelica MD, Yuman Fong MD, Leslie H. Blumgart MD, and Ronald P. DeMatteo MD. *Outcomes after Resection of Synchronous or Metachronous Hepatic and Pulmonary Colorectal Metastases*. Journal of the American College of Surgeons Volume 205, Issue 2, August 2007, Pages 231-238.
- <sup>90</sup> Ercolani G., Grazi GL, Ravaioli M, et al (2002) *Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival*. Arch Surg 137:1187-92.
- <sup>91</sup> Beckurts KT et al. *Significance of hepatic involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases*. BrJSurg 1997;84:1081-4.
- <sup>92</sup> D. Jaeck. *The significance of hepatic pedicle lymph nodes metastases in surgical management of colorectal liver metastases and of other liver malignancies*. AnnSurg Oncol 10(9);1007-1011.
- <sup>93</sup> Elias D et al. *Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases*. BrJSurg 2003;90:567-574.
- <sup>94</sup> Gerusamy K, et al. *Management of the hepatic lymph nodes during resection of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review*. HPB Surg 2008; 1-10.
- <sup>95</sup> Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E, Wolf P, Chenard-Neu MP. *Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study*. Ann Surg Oncol. 2002 Jun;9(5):430-8.
- <sup>96</sup> Jaeck D. *The significance of hepatic pedicle lymph nodes metastases in surgical management of colorectal liver metastases and of other liver malignancies*. Ann Surg Oncol. 2003Nov;10(9):1007-11. Review.
- <sup>97</sup> Beckurts KT, Hölscher AH, Thorban S, Bollschweiler E, Siewert JR. *Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases*. Br J Surg. 1997 Aug;84(8):1081-4.
- <sup>98</sup> Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E, Smith D, Rullier A, Saric J. *Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis*. J Am Coll Surg. 2004 Jun;198(6):884-91.

- 
- <sup>99</sup> Rodgers MS, McCall JL. *Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement: a systematic review*. Br J Surg. 2000 Sep;87(9):1142-55. Review. Erratum in: Br J Surg 2001 Mar;88(3):472.
- <sup>100</sup> Schiesser MJ et al. *Perioperative morbidity affects long-term survival in patients following liver resection for colorectal metastases*. J Gastroint Surg 2008 12;1054-60.
- <sup>101</sup> Sugawara Y et al. *Estimating the prognosis of hepatic resection in patients with metastatic liver tumors from colorectal cancer with special concern for the timing of hepatectomy*. Surgery 2001;129:408-13.
- <sup>102</sup> Ferrero A et al. *Extensive resection for colorectal liver metastases*. JHPS (2004) 11;92-96.
- <sup>103</sup> Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L. *Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity*. Ann Surg Oncol. 2008 Sep;15(9):2458-64. Epub 2008 May 8.
- <sup>104</sup> Viganò L, et al. *Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow up. Long term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity*. Ann Surg Oncol 15(9):2458-64.
- <sup>105</sup> Simmonds PC, et al. *Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies*. BrJCancer 2006;94:982-99.
- <sup>106</sup> D'Angelica M, Brennan MF, Fortner JG, Cohen AM, Blumgart LH, Fong Y. *Ninety-six five-year survivors after liver resection for metastatic colorectal cancer*. J Am Coll Surg. 1997 Dec;185(6):554-9.
- <sup>107</sup> Tanaka K, Shimada H, Ueda M, Matsuo K, Endo I, Togo S. *Long-term characteristics of 5-year survivors after liver resection for colorectal metastases*. Ann Surg Oncol. 2007 Apr;14(4):1336-46. Epub 2007 Jan 18.
- <sup>108</sup> James S. Tomlinson, William R. Jarnagin, Ronald P. DeMatteo, Yuman Fong, Peter Kornprat, Mithat Gonen, Nancy Kemeny, Murray F. Brennan, Leslie H. Blumgart, Michael D'Angelica *Actual 10-Year Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases Defines Cure* *Journal of Clinical Oncology*, Vol 25, No 29 (October 10), 2007: pp. 4575-4580



- 
- <sup>109</sup> Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, Nagorney DM. *Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems?* Ann Surg. 2007 Aug;246(2):183-91.
- <sup>110</sup> Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghémard O, Levi F, Bismuth H. *Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival.* Ann Surg. 2004 Oct;240(4):644-57; discussion 657-8.
- <sup>111</sup> Nordlinger B, Jaeck D. *Traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux.* Monographies de AFC pp141-159.
- <sup>112</sup> Nakamura S et al. (1999) *Resection of hepatic metastases of colorectal carcinoma: 20 years experience.* JHPS 6;16-22.
- <sup>113</sup> Gleisner et al. *Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation.* Arch Surg. 2008; 143: 1204-1212.
- <sup>114</sup> Pollock et al. *Camper induced immunosuppression: implications for therapy?* Semin Surg Oncol 1989;5:414-9.
- <sup>115</sup> Kavanaugh DY et al. *Immunologic dysfunction in cancer.* Hematol Oncol Clin North Am 1996;10:927-51.
- <sup>116</sup> Muratore A, Polastri R, Bouzari H, Vergara V, Ferrero A, Capussotti L. *Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: A worthwhile operation.* J Surg Oncol. 2001 Apr;76(4):243-4.
- <sup>117</sup> Adam R. et al. *Repeat hepatectomy for colorectal metastases.* Ann Surg 1997;225:51-62
- <sup>118</sup> Fernández-Trigo V, Shamsa F, Sugarbaker PH. *Repeat liver resections from colorectal metastasis. Repeat Hepatic Metastases Registry.* Surgery. 1995 Mar;117(3):296-304.
- <sup>119</sup> Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, Lorenz M, DeMatteo R, Heinrich S, Encke A, Blumgart L, Fong Y. *Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis.* Ann Surg. 2002 Jun;235(6):863-71.

---

<sup>120</sup> Adam R, et al. *Liver resection for colorectal metastases:the third hepatectomy.* Ann Surg 2003;238:871-83.

<sup>121</sup> G. Fusai et al. *Management of colorectal liver metastases* Colorectal Disease (2003);5,2-23

<sup>122</sup> S. Jonas, MD, A. Thelen, MD, C. Benckert, MD, A. Spinelli, MD, S. Sammain, MD, U. Neumann, MD, B. Rudolph, MD, P. Neuhaus, MD. *Extended Resections of Liver Metastases from Colorectal Cancer.* World J Surg (2007) 31: 511–521

<sup>123</sup> Juan Figueras, M.D., Jaume Torras, M.D., Carlos Valls, M.D., Laura Llado, M.D.,Emilio Ramos, M.D., Joan Marti-Rague', M.D., Teresa Serrano, M.D.,Juan Fabregat, M.D. *Surgical Resection of Colorectal Liver Metastases in Patients with Expanded Indications: A Single-Center Experience with 501 Patients.* Dis Colon Rectum, April 2007

<sup>124</sup> Simmonds PC, et al. *Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies.* BrJCancer 2006;94:982-99.

<sup>125</sup> Eddie K. Abdalla, MD, Rene' Adam, MD, PhD, Anton J. Bilchik, MD, PhD,Daniel Jaeck, MD, Jean-Nicolas Vauthey, MD, and David Mahvi, MD. *Improving Resectability of Hepatic Colorectal Metastases:Expert Consensus Statement.* Annals of Surgical Oncology, 13(10):1271\_1280

<sup>126</sup> Paul Moroz, Paul R. Salama and Bruce N. Gray. *Resecting large numbers of hepatic colorectal metastases.* Anz j. Surg. 2002; 72: 5–10