

## **Trattamento multimodale delle metastasi epatiche da carcinoma coloretale**

R. Tersigni

con la collaborazione di S. Tremiterra, L. Alessandrini, G. Baiano, R. Bertolini

Negli ultimi vent'anni un atteggiamento terapeutico più aggressivo nei confronti delle metastasi epatiche da carcinoma coloretale ha comportato un miglioramento significativo della sopravvivenza dei Pazienti. Tale miglioramento è in gran parte sostenuto dalla chirurgia resettiva epatica che rappresenta, al momento attuale, l'unico trattamento potenzialmente curativo.

Il 15-25% dei Pazienti con neoplasia coloretale presenta metastasi epatiche sincrone, mentre circa il 20% dei Pazienti sviluppa metastasi metacrone, usualmente entro un periodo di tre anni; circa un quarto di tali Pazienti è candidato ad un intervento di resezione epatica.

Negli ultimi 10 anni varie casistiche hanno documentato una mortalità operatoria dei Pazienti inferiore al 5% nei Centri con maggiore esperienza ed una sopravvivenza a 5 anni, nei Pazienti sottoposti ad intervento curativo, del 35-40%. Tali risultati sono in netto contrasto con la storia naturale delle metastasi epatiche da neoplasia coloretale non resecate, che non consente sopravvivenza a 5 anni dei Pazienti.

Complessivamente i risultati raggiunti negli ultimi anni sono da mettere in relazione alle migliori tecniche diagnostiche preoperatorie, all'affinamento delle tecniche anestesiologiche e chirurgiche, al più razionale inquadramento terapeutico, programmato sulle necessità del singolo caso, ed all'introduzione di nuove terapie integrate ed adiuvanti.

Un più ampio reclutamento di Pazienti in età avanzata e con maggior massa tumorale ha comportato, poi, un conseguente allargamento delle indicazioni chirurgiche. Mentre negli anni Settanta, infatti, la resezione epatica per metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto veniva proposta solo nel caso di lesione unica, nel decennio successivo l'indicazione veniva estesa alle resezioni curative di metastasi multiple (1). Negli anni Novanta, infine, è stato dimostrato che non vi è differenza prognostica nella resezione di metastasi singole, multiple unilaterali o multiple bilaterali, quando sia rispettato il concetto di resezione R0, in assenza, quindi, di tumore macroscopicamente o microscopicamente presente sul margine di resezione (2).

**Fattori prognostici.** La prognosi dei Pazienti dopo resezione epatica per metastasi da carcinoma coloretale è stata correlata a vari fattori:

1. la localizzazione del tumore primitivo nel retto, la presenza di metastasi linfonodali e la scarsa differenziazione comportano una prognosi peggiore (2-4);
2. la resezione delle metastasi metacrone sembra consentire una sopravvivenza più prolungata rispetto all'asportazione di metastasi sincrone (5, 6); in altre casistiche, peraltro, la sopravvivenza è risultata simile (7,8);
3. un numero di metastasi superiore a quattro non rappresenta una controindicazione assoluta all'intervento resettivo, poichè molti Autori riportano lunghe sopravvivenze in Pazienti resecati con intento curativo anche per un numero di metastasi maggiore di quattro (7,9); Fong et al. (4) hanno riportato il 24% di sopravvivenza a 5 anni in 68 Pazienti resecati con quattro o più metastasi verso il 31% in 140 Pazienti con 2-3 lesioni ed il 47% in 240 Pazienti con lesione unica.

Le attuali controindicazioni alla resezione sono rappresentate dall'impossibilità di asportare il tumore con margini indenni, dalla presenza di linfonodi metastatici all'ilo epatico e dalla presenza di neoplasia extraepatica.

**Scoring systems** Numerosi Autori hanno formulato *Scoring systems* per valutare esattamente l'approccio terapeutico e definire la prognosi dei Pazienti. Questi sistemi permettono una migliore valutazione del rapporto rischio-beneficio ed una migliore stratificazione dei Pazienti negli studi clinici (7,10,11). Dei diversi sistemi proposti, il più recente e più utilizzato è quello di Fong (4), i cui criteri sono: la presenza di più di una metastasi, un valore del CEA superiore a 200ng/ml, il diametro delle metastasi superiore a 5 cm, la presenza di metastasi linfonodali nel corso della resezione coloretale ed un intervallo libero da malattia inferiore a 12 mesi. Ad ogni variabile, quando presente, viene assegnato un punto. La prognosi è strettamente correlata allo score, con una sopravvivenza a 5 anni che va dal 60% nei casi con score 0, al 14% nei casi con score 5.

**Timing della resezione epatica.** Nei tumori esiste, al momento attuale, una vivace controversia sul *timing* della resezione epatica. Alcuni Autori preferiscono adottare un atteggiamento di attesa sono a circa sei mesi dopo l'intervento di exeresi coloretale, con la convinzione che durante tale periodo un tumore curabile sottoposto a chemioterapia raramente diviene non reseccabile mentre, al contrario, l'aumento di numero e/o volume delle metastasi epatiche durante il trattamento chemioterapico postoperatorio è segno di progressione di malattia che rende inutile un intervento resettivo epatico. Altri Autori sostengono la necessità di una resezione contestuale poiché le lesioni epatiche possono produrre metastasi linfatiche all'ilo o ematogene al polmone (1,12).

In caso di metastasi sincrone è, attualmente, universalmente accettata l'associazione di resezione epatica, anche estesa, ad una emicolectomia destra. In caso di colectomia sinistra o di proctocolectomia la resezione epatica dovrebbe comprendere al massimo due segmenti, procrastinando eventuali trattamenti resettivi maggiori. Di fatto la scelta della estensione dell'intervento è demandata all'esperienza del chirurgo ed alle condizioni generali del Paziente.

**Aspetti tecnici della resezione epatica.** L'obiettivo principale della chirurgia è la rimozione completa del tumore con margini liberi da malattia e con rischi operatori minimi. Oltre il 50% del parenchima epatico può essere resecato con rischi limitati, con possibile estensione al 75%. La resezione non anatomica dovrebbe essere riservata solo alle lesioni inferiori a 2 cm, localizzate sulla superficie o alla periferia dell'organo. La resezione anatomica dovrebbe sempre essere preferita, poiché limita il numero di casi con infiltrazione dei margini.

La resezione epatica può essere effettuata con digitoclasia o 'kellyclasia' oppure utilizzando strumenti più sofisticati come il bisturi bipolare, il bisturi ad ultrasuoni, il bisturi a radiofrequenza o il dissectore *water-jet*. Questi ultimi strumenti consentono la rimozione di parenchima epatico, lasciando integre le strutture vasali e biliari, e permettono legature più mirate, con una trancia di resezione netta e conseguente riduzione dei rischi di complicanze.

La manovra di Pringle, continua od intermittente, associata ad una bassa pressione venosa centrale (1-4 cm H<sub>2</sub>O), riduce drasticamente la perdita ematica. Il clampaggio ripetuto dell'ilo per circa 15 minuti, associato ad una riperfusione di circa 5 minuti, sembra dare risultati migliori rispetto alla ischemia continua (13,14).

**Rischi della resezione.** La mortalità dopo resezioni epatiche maggiori in Pazienti non cirrotici varia nelle varie casistiche tra lo 0% ed il 5% e sembra lievemente più elevata dopo procedure combinate chirurgiche e perfusionali (2, 4, 9). La morbilità nelle resezioni epatiche è stata considerevolmente ridotta negli ultimi anni, grazie all'applicazione di innovative tecniche di resezione parenchimale ed emostasi. Attualmente il 10-15% dei Pazienti sottoposti a resezione epatica presenta complicanze maggiori.

Circa la metà dei Pazienti sottoposti a resezioni epatiche maggiori destre presenta un versamento pleurico, nella maggior parte dei casi clinicamente non rilevante.

**Opzioni terapeutiche in caso di recidiva.** La recidiva dopo resezione epatica frequentemente si presenta entro due anni dal primo intervento. In circa il 20% dei Pazienti con recidiva epatica dopo resezione R0 è possibile una ri-resezione epatica. Minagawa (9) ha riportato 50 resezioni iterative su 98 Pazienti osservati con metastasi epatiche.

La mortalità e la morbilità delle ri-resezioni risultano identiche a quelle della pregressa resezione epatica, così come le curve di sopravvivenza dei Pazienti risultano sovrapponibili a quelle della iniziale resezione epatica (15,17).

Petrowsky et al. (18) hanno presentato una casistica di 128 Pazienti sottoposti a resezioni epati-

che iterative, con una morbilità del 28% ed una sopravvivenza a 5 anni del 34%. Questi dati impongono un follow-up stretto dopo resezione epatica R0, anche perché recidive sintomatiche difficilmente possono essere trattate.

**Incremento della reseccabilità** . Poiché solo il 20% circa dei Pazienti con metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto è reseccabile, un obiettivo ambizioso della ricerca clinica è quello dell'incremento del tasso di reseccabilità. Attualmente, le possibilità concrete sono essenzialmente tre: la chemioterapia neoadiuvante, l'embolizzazione portale e l'epatectomia in due tempi.

**Chemioterapia neoadiuvante** . Un trattamento oncologico neoadiuvante sistemico od intra-arterioso può ridurre il numero e le dimensioni delle metastasi epatiche, così da renderle reseccabili (19,20). Bismuth et al. (21) hanno ottenuto un tasso di reseccabilità del 16% in 330 Pazienti giudicati inizialmente non reseccabili usando una chemioterapia preoperatoria cronomodulata con oxaliplatino, leucovorina e 5-fluorouracile. Nei 53 Pazienti in cui è stata possibile una resezione R0, la sopravvivenza dei Pazienti a 5 anni è risultata del 40%.

Rivoire et al. (22) hanno recentemente evidenziato come l'associazione di chemioterapia neoadiuvante, crioterapia e chirurgia rappresenti una promettente strategia di trattamento nei casi con un interessamento metastatico massivo del fegato.

**Embolizzazione della vena porta** . Tale tecnica consente di ottenere un'atrofia del parenchima interessato dalle metastasi ed una ipertrofia compensatoria del fegato sano. Il trattamento è indicato nei Pazienti a rischio per insufficienza epatica postoperatoria, a causa di una ridotta funzionalità epatica (epatopatia cronica, chemioterapia prolungata, colestasi) o in previsione di resezioni epatiche maggiori con fegato residuo non sufficiente. Il risultato è un reclutamento maggiore per la chirurgia resettiva di Pazienti altrimenti considerati non operabili. A tal fine sono indispensabili gli studi per la funzionalità epatica ed una TC volumetrica per valutare il volume presunto del fegato residuo.

L'embolizzazione portale può essere effettuata per via cutanea (il materiale attualmente utilizzato per l'embolizzazione è il cianoacrilato) o chirurgica (con iniezione di cianoacrilato o legatura diretta) e precedere la resezione epatica di 15-60 giorni. Le complicanze maggiori incorrono in circa il 3% dei casi e sono rappresentate da emobilia, embolizzazione controlaterale ed emoperitoneo. Nel 5% dei casi si può osservare migrazione di piccoli emboli di cianoacrilato, di solito senza un riscontro clinico (23). I risultati a distanza sembrano comparabili con le resezioni effettuate in casi che non necessitano embolizzazione. Nella casistica di Azoulay et al. (24), su 30 Pazienti trattati con embolizzazione 2 (7%) non sono stati operati, 9 (30%) sono stati operati ma non resecati e 19 (63%) sono stati resecati; in quest'ultimo gruppo la sopravvivenza dei Pazienti a 5 anni è risultata del 40%.

**Resezione epatica in due tempi** . In presenza di metastasi bilaterali più estese a destra, il protocollo consiste nel resecare in un primo tempo il maggior numero di metastasi e di completare in un secondo tempo la resezione, dopo la comparsa di ipertrofia epatica compensatoria.

Nel primo tempo viene effettuata la resezione delle metastasi del fegato sinistro e la legatura del ramo portale destro, con conseguente atrofia del lobo destro ed ipertrofia del lobo sinistro. Il Paziente viene successivamente sottoposto a chemioterapia e, dopo 4 settimane dal primo intervento, ad epatectomia destra. La morbilità e la mortalità della seconda epatectomia sono sovrapponibili a quelle del primo intervento e la sopravvivenza libera da malattia sembra identica a quella dei Pazienti trattati con resezione curativa in un tempo.

Nella casistica del Villejuif (25), su 398 Pazienti giudicati non reseccabili 105 (26%) sono risultati reseccabili dopo chemioterapia neoadiuvante, mentre altri 16 (4%) sono stati indirizzati al protocollo di resezione in due tempi; in quest'ultimo gruppo 13 hanno completato l'intero trattamento, con una sopravvivenza a 3 anni del 35%.

**Trattamenti adiuvanti** . Dopo una resezione R0 non esistono chiare indicazioni ad un trattamento chemioterapico, benché un recente studio del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* di New York sembri supportare il ruolo della chemioterapia infusionale intra-arteriosa (26).

Comunque, in un trial prospettico Lorenz et al (27) non hanno ottenuto vantaggi significativi con l'infusione intra-arteriosa epatica di 5-fluorouracile e folina dopo resezione epatica R0; inoltre, il gruppo di Pazienti sottoposto a chemioterapia ha mostrato una maggiore mortalità postoperatoria a causa degli effetti collaterali della chemioterapia. Di fatto non esistono dati convincenti che dimostrino un miglioramento prognostico dopo una resezione non curativa integrata da un trattamento chemioterapico, mentre alcuni studi non recentissimi mostrano come la distruzione di un

minimo residuo di malattia con laser, crioterapia o radiofrequenza comporti migliori risultati a distanza (21, 28).

**Trattamenti locali.** I trattamenti locali sono diventati nell'ultima decade argomento di studio sempre più frequente, soprattutto a causa degli scarsi risultati ottenuti con i trattamenti palliativi convenzionali.

La *crioterapia*, che comportava inizialmente un intervento chirurgico laparotomico, attualmente, è effettuata per via percutanea o laparoscopica. Opzioni attuali sono la combinazione della crioterapia con la chirurgia per eradicare margini infiltrati o la distruzione di metastasi nel parenchima residuo dopo una epatectomia maggiore. La mortalità dopo questa procedura è stata riportata tra lo 0,9 ed il 3,7%, con una morbilità del 27% (29, 30). Complicanze specifiche comprendono *hepatic cracking* con associata emorragia, coagulopatia ed insufficienza renale. Una serie australiana ha riportato su 116 Pazienti una sopravvivenza a 5 anni del 13.4% (31).

L'*alcoolizzazione* con iniezione percutanea di etanolo (PEI) è il più semplice e meno costoso dei trattamenti locali. La PEI si è dimostrata efficace nel trattamento delle neoplasie primitive mentre nelle metastasi epatiche la distribuzione non omogenea dell'alcool comporta trattamenti incompleti. Lesioni epatiche resecate dopo PEI hanno mostrato spesso necrosi incompleta, nella casistica di Livraghi (32). La morbilità e la mortalità di queste tecniche, comunque piuttosto invasive, sono solo leggermente inferiori alla resezione epatica, mentre potrebbero essere causa di disseminazione intraddominale di cellule tumorali.

La *radiofrequenza*, utilizzata prevalentemente per trattare tumori primitivi del fegato, può essere effettuata per via percutanea, per via laparoscopica e laparotomica. Le complicanze comprendono ascessi, biliomi ed emorragie. Questo trattamento presenta risultati migliori se eseguito su lesioni minori di 4 cm. In uno studio di Rossi et al. (33), su 14 Pazienti affetti da metastasi epatiche l'82% ha sviluppato una recidiva entro 12 mesi. Tecniche comparabili in termini di risultati sono la coagulazione con microonde e la termoterapia laser-indotta. Stimolante sembra essere l'uso della radiofrequenza associata a resezioni epatiche, eseguita allo scopo di ottenere un'ampia bonifica in caso di metastasi epatiche multiple. Nella casistica di Elias et al. (34), in 18 Pazienti trattati con terapia combinata e con risultato finale R0, non sono stati osservati decessi postoperatori, mentre l'incidenza di recidiva locale, ad un follow-up medio di 17 mesi, è risultata del 3%. La radiofrequenza rappresenta attualmente il trattamento locale di maggiore diffusione.

**Prospettive future.** Il trattamento chirurgico rimane, ancora oggi, l'opzione più valida ma applicabile solo in una minoranza di Pazienti. Probabilmente, inoltre, il trattamento chirurgico ha raggiunto lo zenith. Dovranno essere valutati in trial multidisciplinari le strategie neoadiuvanti e adiuvanti con nuovi agenti chemioterapici, protocolli di immunoterapia, di chemioembolizzazione preoperatoria e di chirurgia radioimmunoguidata, e la combinazione di resezioni e terapie locali ablative. È auspicabile e probabile che, negli anni futuri, tali trials consentano di stabilire il valore effettivo delle differenti modalità terapeutiche attuali e permettano, insieme allo sviluppo delle nuove tecnologie diagnostiche, di migliorare ulteriormente i risultati del trattamento delle metastasi epatiche da carcinoma coloretale.

## Bibliografia

1. Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, et al: Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Arch Surg 1984; 119: 647-651.
2. Scheele J, Rudroff C, Altendorf-Hoffman A: Resection of colorectal liver metastases revisited. J Gastrointest Surg 1997; 1: 408-422.
3. Elias D, Ducres M, Rougier P, et al: Quelles sont les indications réelles des hêpatectomies pou metastasies d'origine colorectale? Gastroenterol Clin Biol 1998; 22: 1048-1055.
4. Fong Y, Fortener J, Sun RL, et al.: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 1999; 230: 309-318.
5. Sugihara K, Hojo K, Moriya Y, et al: Pattern of recurrence after hepaticresection for colorectal metastases. Br J Surg 1993; 80: 1032-1035.
6. Nuzzo G, Giuliani F, Giovannini I, et al.: Resection of hepatic metastases from colo-rectal cancer. Hepatogastroenterology 1997; 44: 751-759.
7. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al.: Surgical resection of colorectl carcinoma metastases metastases to the

- liver. A prognostic scoring system to improve case selection. *Cancer* 1996; 77: 1254-1262.
8. Taylor M, Forster J, Langer B, et al.: A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg* 1997; 173: 467-471.
  9. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, et al.: Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg* 2000; 231: 487-499.
  10. Gayowski TJ, Iwatsu S, Madaraga Jr, et al.: Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathological risk factors. *Surg* 1994; 116: 703-710.
  11. Cady B, Jenkins R, Steele G et al.: Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: clinical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg* 1998; 227: 566-571.
  12. Cady B, MC Dermott D: Major hepatic resection for metachronous metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1985; 201: 204-209.
  13. Kimura N, Muraoka R, Horiuchi T, et al.: Intermittent hepatic pedicle clamping reduces liver and lung injury. *J Surg Res* 1998; 78: 11-17.
  14. Uchinami M, Maruoka R, Horiuchi T, et al.: Effect of intermittent hepatic pedicle clamping on free radical generation in the rat liver. *Surg* 198;124:49-56.
  15. Fernandez-Trigo V, Shamsa F, Sugarbaker P, et al.: Repeat liver resections from colorectal metastasis. *Sur* 1995;117:296-304.
  16. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al.: Repeated hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997; 225: 51-62.
  17. Tuttle TM, Curley SA, Roh MA: Repeat hepatic resection as effective treatment of recurrent colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 125-130.
  18. Petrowsky H, Gonem M, Jarnagin W et al.: Second liver resection are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2002; 235: 863-871.
  19. Fowler WC, Eisenberg BL, Hoffmann A: Hepatic resection following systemic chemotherapy for metastatic colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 1992; 51: 122-125.
  20. Elias D, Lasser P, Rougier P, et al.: Frequency, technical aspects, results, and indications of major hepatectomy after prolonged intra-arterial hepatic chemotherapy for initially unresectable hepatic tumors. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 213-219.
  21. Bismuth H, Adam R, Levi F. et al: Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224: 509-522.
  22. Rivoire M, De Cian F, Meeus P, et al: Combination of neoadjuvant chemotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. Long-term results. *Cancer* 2002; 95: 2283-2291.
  23. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN: Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* 2001; 88: 165-175.
  24. Azoulay D, Castaing D, Smail A, et al.: Resection of non resectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg*. 2000; 231: 480-486.
  25. Adam R, Laurent A, Azoulay D et al.: Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumours. *Ann Surg* 2000; 232: 777-785.
  26. Kemeny N, Cohen A, Huang Y et al.: Randomized study of hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy versus systemic chemotherapy alone as adjuvant treatment following resection of hepatic metastases for colorectal cancer. *New Engl J Med* 1999; 341: 2039-2048.
  27. Lorenz M, Muller M, Schramm H, et al. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-U and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. *Ann Surg* 1998; 228: 756-762.
  28. Yamagata M, Matsumata T, Ikeda Y et al.: Resection near the resection line of hepatocellular carcinoma in the anterosuperior subsegmental of the liver, the effect of the argon beam coagulator. *Hepatogastroenterol* 1995; 42: 9-12.
  29. Seifert JK, Morris D: Prognostic factors after cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1998; 228: 201-208.
  30. Weaver A, Ashton J, Zemel R, et al.: Treatment of colorectal liver metastases by cryotherapy. *Sem Surg Oncol* 1998; 14: 163-170.
  31. Hewitt PM, Dwerryhouse SJ, Zhao J, Morris DL: Multiple bilobar liver metastases: cryotherapy for residual lesions after liver resection. *J Surg Oncol* 1998; 67: 112-116.
  32. Livraghi T: Guidelines for treatment of liver cancer. *Eur J Ultrasound* 1991; 13: 167-176.
  33. Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F et al.: Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *Am J Roentgenol* 1998; 170: 101-1022.
  34. Elias D, Goharin A, El Ormany A, et al.: Usefulness of intraoperative radiofrequency thermoablation of liver tumours associated or not to hepatectomy. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 763-769.