



## Basi fisiopatologiche e ruolo della chirurgia oncologica nella formazione del chirurgo generale

A. Bolognese\*, A. Barbarosos, D. Biacchi, \*Professore Ordinario di Chirurgia Generale, Titolare di Chirurgia Oncologica, Università di Roma "La Sapienza", Dipartimento di Chirurgia "Pietro Valdoni"

Uno dei compiti del chirurgo oncologo, riferisce W. J. Temple Presidente della World Federation of Surgical Oncology Societies, al Congresso della ESSO del 2000, è quello di coordinare un team di medici qualificati per trattare nel modo più razionale il paziente oncologico e utilizzare le metodiche chirurgiche più valide indicando il timing più idoneo al fine di migliorare i risultati. A tal scopo il chirurgo oncologo dovrebbe istituire corsi di aggiornamento per chirurghi generali e medici specialisti secondo quanto stabilito dal WFSOS nel 1996, in quanto la chirurgia oncologica si basa su specifiche conoscenze fisiopatologiche in costante evoluzione e segue regole precise con basi razionali talora più complesse della stessa realizzazione. Le tecniche chirurgiche in particolare devono essere sufficientemente standardizzate in modo da poter essere effettuate da tutti i chirurghi che eseguono una chirurgia di alta qualità (1).

Il registro americano del cancro riporta che nel periodo 1975-1990 l'incidenza dei tumori e la mortalità sono aumentate rispettivamente del 15% e del 7% tenendo conto dell'incremento della popolazione e dell'aumento della vita media, afferma che la chirurgia rappresenta in termini di guarigione il più efficace trattamento dei tumori solidi e sottolinea che la sua integrazione con altre terapie migliora i risultati specie nelle neoplasie avanzate (2). Nello studio inoltre si sostiene che la radicalità chirurgica, anche per motivi di ordine economico, mantiene un ruolo prioritario nel panorama terapeutico del cancro considerando che nel terzo millennio il cancro sarà la prima causa di morte in quanto supererà le malattie cardiovascolari (3).

È noto che la reseccabilità rappresenta uno dei fattori prognostici più favorevoli nei pazienti con carcinoma dell'apparato digerente, specie se avanzato, considerando che la percentuale di sopravvivenza è statisticamente più significativa nei pazienti resecati. Purtroppo in più dei 2/3 dei casi l'estensione locale della neoplasia non consente exeresi curative; sono stati intrapresi, quindi, e sono

### Riassunto

*La chirurgia oncologica può attualmente essere definita "bio-chirurgia" in quanto sempre più frequentemente utilizza in fase pre-intra e postoperatoria sostanze biologiche quali fattori di crescita, citochine, molecole antiadesione ed inibitori della neoangiogenesi con potenziale riduzione delle recidive locali e miglioramento delle curve di sopravvivenza.*

*Il crescente e continuo sviluppo della terapia genica, delle terapie cellulari, dell'immunoterapia, della chemioterapia e della radioterapia, nel trattamento delle neoplasie, "obbligano" il chirurgo ad interrogarsi sul ruolo della chirurgia radicale soprattutto nelle neoplasie cosiddette "avanzate" dell'apparato digerente.*

*La chirurgia, da sola, continua ad essere in termini di guarigione il più efficace trattamento contro il cancro (62% delle guarigioni), anche se la sua integrazione con altre terapie migliora i risultati, specie nelle neoplasie avanzate.*

*La chemioterapia ha ottenuto risultati positivi nel trattamento di tumori solidi, talora come trattamento adiuvante o neoadiuvante ad una chirurgia radicale migliorando le curve di sopravvivenza.*

*La chirurgia oncologica del domani dovrà necessariamente essere una chirurgia di qualità eseguita da un chirurgo in possesso di alcuni indispensabili requisiti: abilità tecnica, formazione specifica basata su conoscenze fisiopatologiche in costante evoluzione, capacità di standardizzazione di metodiche chirurgiche e di protocolli terapeutici.*

*Tali requisiti consentiranno al chirurgo di raggiungere gli obiettivi fondamentali dell'oncologia chirurgica quali il controllo locale della malattia, la riduzione delle recidive loco-regionali, l'offerta di un'accettabile qualità di vita ottenendo tutte le informazioni possibili sullo sviluppo locale del tumore e sulle sue vie di diffusione.*

*Tutti questi elementi saranno, necessari per formulare un giudizio prognostico attendibile, quesito sempre più richiesto dai pazienti.*

*Parole chiave: Chirurgia oncologica, neoplasia avanzata, fisiopatologia, terapia.*

**Abstract**

**PHYSIOPATHOLOGIC BASIS AND ROLE OF THE SURGICAL ONCOLOGY IN THE FORMATION OF THE GENERAL SURGEON**

*Surgical oncology can currently be definite «bio-surgery» in as more frequently uses in pre-, intra and postoperative phase biological substances what growth factors, cytokines, anti-adhesion and neoangiogenesis inhibiting molecules with a potential reduction of the local recurrences and improvement of survival rates.*

*The increasing and continuous development of the genic therapy, cellular therapies, immunotherapy, chemotherapy and radiotherapy in the cancer treatment, «force» surgeon to interrogate himself on the role of the radical surgery through the «advanced» tumors of the digestive tract.*

*Surgery alone, continuous to be in terms of recovery, the most effective treatment against tumor, (62% of the recoveries), also if its combination with other therapies improve the results especially in the advanced tumors.*

*Chemotherapy has had positive results in the treatment of solid tumors, sometimes like adjuvant or neoadjuvant treatment to a radical surgery, improving the survival rates.*

*Surgical oncology of «tomorrow» must be necessarily a quality surgery performed from a surgeon possessing some necessary requisite: technical ability, specific base-formation on physiopathologic knowledge in constant evolution, standardization ability of surgical techniques and therapeutic protocols.*

*Such requisite will allow surgeon reach the main goal of surgical oncology what the local control of tumor, reduction of local recurrences, offer an good enough quality of life getting all the possible information on the local development of tumor and on the ways of diffusion.*

*All these elements will be necessary for formulate a reliable prognostic judgment, more and more requested from the patients.*

*Key words: Surgical oncology, advanced tumor, physiopathology, treatment.*

ancora in corso studi clinici al fine di valutare la fattibilità e l'efficacia di terapie integrate neoadiuvanti sull'incremento percentuale della reseccabilità, valutando anche la progressione di malattia e la sopravvivenza.

La definizione di "cancro avanzato" peraltro non è univoca e varia frequentemente in letteratura in rapporto a numerosi fattori tra i quali sono alternativamente sottolineati: la sede dell'organo interessato, la stadiazione clinica e/o post chirurgica e le metodiche di valutazione diagnostica.

Si è soliti definire "cancro avanzato" la neoplasia che ha già dato metastasi oppure è inestirpabile o la cui resezione completa è impossibile (R2-R1).

Le neoplasie "avanzate" sono così etichettate con diversa denominazione: cancro "avanzato", cancro "localmente avanzato", cancro "fisso", "non reseccabile", "al limite della reseccabilità" (4).

Il cancro è fisso spesso a causa dell'infiltrazione tumo-

rale, ma nel 25-50% dei casi lo è per la presenza di aderenze infiammatorie la cui diagnosi preoperatoria risulta impossibile. Anche la valutazione peroperatoria è difficile. La difficoltà è legata ai rischi che l'esame estemporaneo può comportare (l'effrazione del tumore è associata a sopravvivenza nulla a 5 anni) (5). La neoplasia molte volte è "inestirpabile" a causa di aderenze che rendono il tumore fisso e che impongono spesso interventi più demolitivi. Talora, invece, il giudizio del chirurgo non corrisponde alla realtà. Newman a tal proposito ha sottoposto ad intervento chirurgico 52 pazienti con cancro del colon giudicato "non reseccabile" da altri chirurghi. Il 60% di questi pazienti è risultato reseccabile con una sopravvivenza del 30% a 5 anni (6).

In definitiva, di fronte ad una neoplasia avanzata sorge l'interrogativo quale possa essere il trattamento più idoneo (radicalità chirurgica con o senza associazione di terapie integrate) al fine di ottenere i migliori risultati in termini di qualità di vita, di ridurre la percentuale di recidiva e di migliorare le curve di sopravvivenza a distanza.

Il crescente e continuo sviluppo della terapia genica, delle terapie cellulari, dell'immunoterapia, della chemioterapia e della radioterapia, nel trattamento delle neoplasie, obbligano il chirurgo ad interrogarsi sul ruolo della radicalità della chirurgia soprattutto nelle neoplasie avanzate dell'apparato digerente. L'utilizzazione del bisturi e delle forbici sembrerebbe sempre più arcaica ed irrazionale in una era in cui il cancro viene spesso legato a modificazioni genetiche, la cui natura ed entità si cerca di poter manipolare.

L'integrazione della chemioterapia, della radioterapia e di altre soluzioni terapeutiche con la chirurgia è da tempo al vaglio dei ricercatori che ne verificano di volta in volta i risultati, modificando talora le modalità di approccio (timing, concentrazione di farmaci etc.). Esempi paradigmatici sono rappresentati dagli studi randomizzati prospettici dell'European Organisation for Research in Treatment of Cancer (E.O.R.T.C.)/Fédération Française de Cancérologie Digestive (F.F.C.D.) sulle terapie neoadiuvanti nel cancro del retto, dell'esofago e dello stomaco. I risultati di questi trial consentono di affermare che un'exeresi curativa è realizzabile una volta su due con una sopravvivenza a 5 anni pari al 40% circa (7, 9, 13).

Alcuni ricercatori fanno rilevare che l'intervento chirurgico può avere conseguenze negative sulla crescita neoplastica, mettendo talora in discussione le stesse finalità della chirurgia oncologica.

È pertanto indispensabile sottolineare alcuni parametri della **fisiopatologia oncologica** per poter puntualizzare i meccanismi di propagazione del cancro, le metodiche di valutazione e i meccanismi di interazione della chirurgia con la crescita tumorale alla luce delle più attuali conoscenze.

È noto che la diffusione delle cellule neoplastiche è un

evento precoce e costante che inizia nel momento in cui il tumore primitivo diviene infiltrante con superamento della membrana basale ed invasione dello stroma interstiziale. Il potere immunitario dell'ospite peraltro, può modificare la progressione tumorale in modo da inibir-la o favorirla dando origine a diffusione ematogena e/o linfatica o ad impianti locali.

La *diffusione ematogena* è stata messa in evidenza sin dal 1965 ed è un fenomeno costante che comincia dalle vene peritumorali. La manipolazione tumorale e le perturbazioni biologiche peroperatorie possono fare aumentare la diffusione delle cellule tumorali in modo significativo (8). Salsbury ha dimostrato che dopo legatura dell'arteria mesenterica inferiore in pazienti operati per cancro del sigma-retto, la determinazione delle cellule neoplastiche nel sangue periferico risultava positiva nel 60% dei casi rispetto al 10% prima della legatura. (10) Peraltro la legatura d'ambledè di tutti i peduncoli vascolari è una evenienza poco frequente e trials prospettici controllati non hanno mostrato variazioni di sopravvivenza significative in pazienti con legatura preventiva confrontati con un gruppo senza. Queste constatazioni pertanto relativizzano il dogma classico della legatura preventiva dei peduncoli vascolari in chirurgia oncologica (8, 14).

È stato dimostrato inoltre che non sempre la presenza di cellule tumorali in circolo dà esito a metastasi considerando l'inefficacia metastatica di queste cellule, dal momento che solo alcuni cloni hanno il potere metastatizzante. Molti di questi cloni inoltre vengono eliminati dalle difese immunitarie dell'ospite, che sono variabili nel tempo e si riducono in seguito a situazioni di stress per l'organismo. Questi concetti costituiscono la teoria dell'inseminazione e del terreno ("seed and soil"): l'attecchimento è condizionato dalla concomitanza dell'aggressività cellulare e dal raggruppamento in ammassi, detti "clusters", in un terreno d'impianto propizio con scarsi poteri di difesa immunitaria dell'ospite.

La *diffusione linfatica* dei tumori è uno degli altri problemi maggiori della chirurgia oncologica, la cui valutazione è significativamente correlata all'accuratezza delle metodiche di rilevazione. La diffusione linfatica, come quella ematogena, è un evento precoce e pressoché costante. Segue le vie di minore resistenza attraverso i follicoli e i capillari a pareti sottili. I linfonodi si comportano come filtri e stazioni di arresto momentaneo delle cellule neoplastiche. (15) Il carattere linfocitofilo dei tumori è variabile a seconda del tipo istologico. È debole per neoplasie come i sarcomi e i carcinomi a cellule chiare del rene, mentre è marcata per gli adenocarcinomi dell'apparato digerente e della mammella. Isonò nel 1991 ha dimostrato che il coinvolgimento linfonodale dipende dal grado di infiltrazione tumorale evidenziando che il 30% dei carcinomi epidermoidi dell'esofago infiltranti la muscolaris mucosae dà metastasi linfonodali e che tale dato aumenta al 52% quando il tumore filtra anche la sottomucosa. (16)

La valutazione della diffusione linfatica dipende peraltro

dal numero dei linfonodi che il chirurgo offre all'anatomopatologo e dal tipo di metodica di rilevazione utilizzata. Hermaneck ha dimostrato che nel caso dei carcinomi colorettali aumentando il numero dei linfonodi esaminati aumenta la probabilità di trovare più linfonodi invasi (Tab. I) (17). Per tale motivo, la classificazione dell'UICC 1997 prende in considerazione il numero minimo dei linfonodi che devono essere esaminati in base alla sede del tumore primitivo, in modo da definire con accuratezza l'invasione linfonodale (Tab. II) (18).

Per quanto riguarda l'accuratezza delle tecniche di rilevazione è importante fare alcune considerazioni.

L'utilizzazione della "clearing technique" consente di ritrovare e di esaminare, mediante la dissoluzione completa del tessuto adiposo, linfonodi grandi 1-5 mm altrimenti non valutabili. (20) Esaminando quindi linfonodi grandi 5 mm la positività di invasione linfonodale salirebbe al 50% rispetto al 20% esaminando linfonodi di dimensioni più grandi. Tale tecnica peraltro è molto indaginosa e necessita più di 10 giorni per il suo completamento (19).

Greenson nel 1994 ha dimostrato che con l'immunostochimica e l'utilizzo di anticorpi anticitocheratina è pos-

Tab. I - POSITIVITÀ DI INVASIONE LINFONODALE IN BASE AL NUMERO DEI LINFONODI ESAMINATI CON EMATOSSILINA-EOSINA

<i>N° linfonodi esaminati</i>	<i>% positività linfonodale</i>
0 - 5	20
6 - 11	38
12 - 20	45
>20	55

Tab. II - UICC 1997 - NUMERO MINIMO DI LINFONODI ESAMINATI E SEDE DEL TUMORE PRIMITIVO

<i>Sede</i>	<i>N° di Linfonodi</i>
Tiroide	6
Esofago	6
Stomaco	15
Piccolo intestino	12
Colon e Retto	12
Canale anale	12
Fegato	3
Colecisti, dotti biliari extra epatici	3
Ampolla di Vater	10
Pancreas	10
Polmone, mesotelioma pleurico	6
Cute	6
Mammella	6
Vulva, vagina (1/3 superiore)	6
Vagina (1/3 inferiore)	10
Collo e corpo dell'Utero	10
Ovaia e tube	10

sibile evidenziare la presenza di cellule neoplastiche nel 28% di casi precedentemente classificati N0 con metodiche tradizionali. Il valore prognostico della rilevazione delle metastasi linfonodali si evidenzia dal fatto che la mortalità a 5 anni dal 3% nei casi N- sale al 43% nei casi N+. L'autore inoltre sottolinea che in tal modo casi classificati Dukes B, con la rilevazione di metastasi linfonodali precedentemente non rilevate, si possono inserire nel gruppo dei pazienti Dukes C e quindi in protocolli di chemioterapia adiuvante con miglioramento della sopravvivenza a distanza (21).

Ed ancora, Hayashi nel 1995 ha studiato 120 pazienti con carcinoma coloretale allo stadio Dukes B con la tecnica della Protein Chain Reaction (PCR) ricercando mutazioni dei geni K-ras e p53. Tali mutazioni sono state evidenziate nel 60% dei pazienti. Il 73% di questi hanno presentato a 5 anni di distanza recidiva locale rispetto allo 0% dei pazienti che non avevano mutazioni a carico dei geni studiati. Pertanto la PCR sembra una metodica capace di identificare cellule che esprimono i marcatori tumorali altrimenti non identificabili in pazienti con tumore localizzato o metastatico e può costituire un valido strumento di studio della biologia delle metastasi (12, 24).

Queste metodiche di indagine sofisticate consentono quindi di rilevare la presenza di micrometastasi e permettono di eseguire una stadiazione più precisa cui consegue l'ottimizzazione dei protocolli terapeutici. L'importanza dell'identificazione delle micrometastasi e delle cellule tumorali isolate come fattori che influiscono sulla prognosi è documentata dall'inserzione nella nuova classificazione dell'UICC delle sigle "i" e "mol" (immunostochimica e biologia molecolare) accanto al parametro N ed M (18).

Un altro rilievo che ha suscitato molto interesse è la presenza di *cellule tumorali nel midollo osseo*. Lindeman ha pubblicato nel 1992 uno studio su 88 pazienti affetti da cancro coloretale che sono stati sottoposti alla ricerca di cellule neoplastiche nel midollo osseo con l'utilizzo di anticorpi monoclonali anti-citocheratina CK18: il 32% dei pazienti hanno presentato cellule tumorali nel midollo osseo ed in seguito nel 57% di essi si sono sviluppate metastasi rispetto al 30% di quelli che non presentavano cellule tumorali nel midollo (22).

Cellule neoplastiche nel midollo osseo si possono ritrovare in vari tumori, specialmente in quelli dell'apparato digerente come ha dimostrato Collins nel 1995 riportando una incidenza del fenomeno del 27% per i tumori coloretali, del 14% per quelli esofagei e del 38% per il cancro gastrico. L'infiltrazione neoplastica del midollo non equivale, peraltro, a sviluppo certo di metastasi ossee considerando che il midollo osseo si comporta come un "cimitero" per le cellule neoplastiche circolanti. Il rilievo di esse può costituire, tuttavia, un fattore prognostico sfavorevole (23).

Un fenomeno particolare specifico della chirurgia oncologica riguarda il possibile *impianto locale* di cellule tumo-

rali. Tale evento è un processo ad alto rendimento caratterizzato da meccanismi biologici semplici, che interessa soprattutto tumori poco aggressivi e con basso grado istologico, ma dotati di grande capacità d'impianto come gli pseudomixomi all'interno della cavità peritoneale (25).

La disseminazione e l'impianto locale di cellule neoplastiche avviene, di solito, in seguito a perforazione spontanea del tumore, dopo sua effrazione durante biopsia o exeresi, o quando un tumore affiora alla sierosa. A tale evento segue l'intrappolamento delle cellule tumorali nei depositi di fibrina che ricoprono precocemente la regione cruentata o il letto dell'exeresi tumorale dopo la sua asportazione. Ci sono casi, tuttavia, in cui la causa della disseminazione non è così evidente come quelli sudescritti. L'alto rendimento dell'impianto locale delle cellule tumorali deriva dal fatto che le cellule neoplastiche, presenti nel campo operatorio, hanno una affinità specifica per le normali aderenze fibrinose post-operatorie; queste sono già presenti dopo 30 minuti dall'inizio dell'intervento; e ad esse aderiscono le cellule per la ricca presenza del complesso tripeptidico arginina-glicina-aspartato (RDG) tramite integrine che sono numerose sulla loro membrana (28).

Gli impianti di cellule tumorali, di conseguenza, possono rappresentare il "primum movens" di una recidiva locale e di una carcinosi peritoneale che può caratterizzare l'evoluzione delle neoplasie intra-addominali. Le cellule tumorali intrappolate nella fibrina si trovano in una sorta di "santuario", dove non sono aggredibili da alcun farmaco per via ematica per l'assenza di neovascolarizzazione, e nel quale trovano un terreno di crescita propizio (30). Tale fenomeno, che si riproduce in ogni tessuto traumatizzato dall'atto chirurgico (superficie di exeresi, incisione parietale, tramite di drenaggi o di trocar) può comportare un impianto locale ad alto rendimento. Inoculando 10.000.000 di cellule tumorali per via venosa è possibile ricavare 10 impianti tumorali che diventano 1000 se l'inoculazione è intraperitoneale e 1.000.000 se avviene per via sottocutanea (26, 32).

La comprensione di tali meccanismi ha contribuito allo sviluppo di strategie tendenti ad evitare gli impianti delle cellule tumorali. L'uso di fibrinolitici ha da un lato una azione antitrapping, dall'altro può aumentare l'incidenza di emorragie. Il trattamento delle carcinosi peritoneali secondo Sugarbaker, invece, consiste nell'associare all'exeresi chirurgica completa di tutte le lesioni macroscopiche >1 mm una chemioterapia intraperitoneale immediata con o senza ipertermia di potenziamento prima che avvenga il "trapping" delle cellule tumorali nella fibrina, in modo da trattare la malattia microscopica residua. Tale trattamento della carcinosi peritoneale offre in casi selezionati ed in centri specializzati la possibilità di una sopravvivenza del 20% a 5 anni (25, 29, 30).

Un aspetto particolare della chirurgia oncologica, al quale negli ultimi tempi è stata attribuita eccessiva importanza, è la ripercussione che l'intervento chirurgico può

avere sulla crescita tumorale (conseguenze meccaniche delle manipolazioni peroperatorie, *immunodepressione* indotta dalla chirurgia) (33-35).

Fielding e Wells già nel 1974 dimostrarono che la sopravvivenza a 5 anni era migliore dopo interventi di exeresi d'ablée rispetto quelli effettuati in due o più tempi, mentre Yokoyama nel 1991 evidenziava l'influenza dell'immunodepressione sulla crescita tumorale analizzando il tempo di raddoppio tumorale di lesioni epatiche da epatocarcinomi in pazienti trapiantati e quindi sottoposti a trattamenti di immunodepressione rispetto a pazienti resecati (39 giorni nei primi rispetto ai 274 giorni nei secondi) (36, 37).

Valori di immunodepressione paragonabili a quelli indotti dall'intervento chirurgico sono stati registrati peraltro in corso di radioterapia, chemioterapia, anestesia, trasfusioni di sangue e stress gravi (39).

Lo studio dell'immunodepressione ha indotto comunque alla ricerca di terapie capaci di ripristinare lo stato di sorveglianza immunitaria dell'organismo onde ridurre la percentuale di recidive e di metastasi a distanza. Uno studio randomizzato di fase I-II sull'infusione preoperatoria di interleuchina 2 prima di una epatectomia maggiore per metastasi ha permesso di ripristinare una immunità normale nel corso dell'intervento chirurgico in un numero cospicuo di casi (38).

Dopo aver analizzato quindi alcune caratteristiche fisiopatologiche della malattia neoplastica nella sua evoluzione e le attuali metodiche di rilevazione di alcuni parametri biologici, è necessario definire quale è il ruolo che l'exeresi chirurgica svolge nel trattamento di una patologia che talora si può considerare "diffusa" al suo primo apparire (11).

È lecito, senza dubbio, affermare che la chirurgia, da sola, costituisce in termini di guarigione il più efficace trattamento contro il cancro nella terapia dei tumori solidi; che la sua integrazione con altre terapie può offrire migliori risultati, per quanto concerne riduzione di recidive locali, miglioramento delle curve di sopravvivenza, specie nelle neoplasie avanzate. In termini di rapporto costo-beneficio la chirurgia si pone immediatamente dopo la prevenzione, ma precede di gran lunga tutte le altre forme di trattamento e continua a progredire orientando il proprio sviluppo in diverse direzioni: tendenza minimalista e massimalista, integrazione terapeutica multidisciplinare, modificazione del timing terapeutico, utilizzazione dei modificatori delle risposte biologiche, standardizzazione dei trattamenti (40).

In particolare, la chirurgia oncologica, per quanto riguarda l'orientamento, in molte situazioni, è più conservativa grazie alle conoscenze più precise sulla prognosi, alla scelta più appropriata del tipo di intervento modulato in rapporto allo stadio clinico del tumore, all'efficacia di terapie integrate multidisciplinari.

In alcuni casi, al contrario, la scarsa efficacia delle terapie neo e/o adiuvanti, specie nei tumori avanzati, e la

conoscenza più accurata della storia naturale e dello stadio impongono interventi notevolmente più demolitivi supportati, peraltro, dal progresso delle tecniche di anestesia e rianimazione; si possono eseguire quindi linfadenectomie estese, exeresi di metastasi epatiche e polmonari nonché trattamenti multidisciplinari contemporanei per carcinosi peritoneali (16).

Per quel che concerne le prospettive future della chirurgia oncologica, è da sottolineare il particolare rilievo che hanno assunto recentemente le ricerche sulle "micrometastasi" suscitando interesse, entusiasmo e perplessità.

Interesse ed entusiasmo, per la messa a punto di metodiche di rilevazione sempre più affidabili (RT-PCR, immunoistochimica, radioimmunorilevazione); perplessità, per quanto attiene il ruolo che il rilievo di micrometastasi linfonodali, nel midollo osseo e nel sangue circolante, può comportare sulla prognosi e conseguentemente sulla scelta e sul timing dei trattamenti integrati al fine di un miglioramento della sopravvivenza (12).

Per quanto riguarda l'utilizzazione di alcune sostanze capaci di modificare la risposta biologica attualmente è possibile inibire un processo biologico naturale nocivo o al contrario stimolare un evento fisiologico favorevole (41).

Studi recenti inoltre hanno dimostrato una riduzione del tasso di immunodepressione operatoria utilizzando durante l'intervento farmaci citotossici o citostatici meno aggressivi come gli inibitori delle metalloproteinasi (41). È da sottolineare infine l'interesse di alcuni studi clinici in corso che, sebbene in fase preliminare, hanno dimostrato il ruolo importante della neoangiogenesi sulla crescita tumorale. Questi studi utilizzando alcuni inibitori della neoangiogenesi, quali l'angiostatina, l'interferone A 2-a e il TNP 470, hanno evidenziato l'assenza di resistenza farmacologica malgrado il trattamento a lungo termine, un alto grado di specificità ed una diminuzione degli effetti collaterali. Fin ora una risposta completa è data solamente dall'angiostatina efficace nel ridurre le cellule neoplastiche ad uno stato quiescente (42, 43).

In definitiva la chirurgia oncologica, quindi, può attualmente essere definita con pieno diritto "biochirurgia" in quanto sempre più frequentemente può utilizzare in fase pre-intra e postoperatoria sostanze biologiche quali fattori di crescita, citochine, molecole antiadesione ed inibitori della neoangiogenesi con potenziale riduzione delle recidive locali e miglioramento delle curve di sopravvivenza.

La chirurgia oncologica del domani dovrà necessariamente essere una chirurgia di qualità eseguita da un chirurgo in possesso di alcuni indispensabili requisiti: abilità tecnica, formazione specifica basata su conoscenze fisiopatologiche in costante evoluzione, capacità di standardizzazione di metodiche chirurgiche e di protocolli terapeutici.

Tali requisiti consentiranno al chirurgo di raggiungere gli obiettivi fondamentali dell'oncologia chirurgica quali il controllo locale della malattia, la riduzione delle recidive locoregionali, l'offerta di un'accettabile qualità di vita

ottenendo tutte le informazioni possibili sullo sviluppo locale del tumore e sulle sue vie di diffusione.

Tutti questi elementi saranno, infine, necessari per formulare un giudizio prognostico attendibile, quesito sempre più richiesto dai pazienti.

## Bibliografia

- 1) Temple W.J.: *World Federation of Surgical Oncology Societies*. J Surg Oncol, 72(3):119-120, 1999.
- 2) Beardsley T.: *A war not won*. Sci Am, 270(1):130-138, 1994.
- 3) Schwartz L.: *Le cancer résiste à la science*. Le Recherche, 284:54, 1996.
- 4) Baigrie R.J., Berry A.R.: *Management of advanced rectal cancer*. Br J Surg, 81(3):343-352, 1994.
- 5) Eldar S., Kemeny M.M., Terz J.J.: *Extended resections for carcinoma of the colon and rectum*. Surg Gynecol Obstet, 161(4):319-322, 1985.
- 6) Newman H.K., Stearns M.W. Jr.: *Re-exploration for «unresectable» colonic cancer*. Dis Colon Rectum, 18(7):576-580, 1975.
- 7) Rougier P., Mitry E., Clavero-Fabri M.C., Penna C., Nordlinger B.: *Established data and practical recommendations concerning pre- and postoperative chemotherapy of rectal cancer*. Ann Chir, 53(10):1011-1018, 1999.
- 8) Wiggers T., Jeekel J., Arends J.W., Brinkhorst A.P., Kluck H.M., Luyk C.I., Munting J.D., Povel J.A., Rutten A.P., Volovics A., et al.: *No-touch isolation technique in colon cancer: a controlled prospective trial*. Br J Surg, 75(5):409-415, 1988.
- 9) Chari R.S., Tyler D.S., Anscher M.S., Russell L., Clary B.M., Hathorn J., Seigler H.F.: *Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum*. Ann Surg, 221, 778, 1995.
- 10) Salisbury A.J.: *The significance of the circulating cancer cell*. Cancer Treat Rev, 2(1):55-72, 1975.
- 11) Elias D.: *La chirurgie dite de réduction tumorale: mythe ou réalité?* J Chir, 129, 479, 1992.
- 12) Raj G.V., Moreno J.G., Gomella L.G.: *Utilization of polymerase chain reaction technology in the detection of solid tumors*. Cancer, 82, 1419, 1998.
- 13) Stryker S.J., Kiel K.D., Rademaker A., Shaw J.M., Ujiki G.T., Poticha S.M.: *Preoperative «chemoradiation» for stages II and III rectal carcinoma*. Arch Surg, 131, 514, 1996.
- 14) Sugarbaker P.H., Corlew S.: *Influence of surgical techniques on survival in patients with colorectal cancer*. Dis Colon Rectum, 25(6):545-557, 1982.
- 15) Weiss L.: *The pathobiology of metastasis within the lymphatic system*. Surg Oncol Clin N Am, 5(1):15-24, 1996.
- 16) Isono K., Sato H., Nakayama K.: *Results of a nationwide study on the three-field lymph node dissection of esophageal cancer*. Oncology, 48(5):411-420, 1991.
- 17) Hermanek P., Altendorf A.: *Classification of colorectal carcinomas with regional lymphatic metastases*. Pathol Res Pract, 173(1-2):1-11, 1981.
- 18) Hermanek P., Hutter R.V.P., Sobin L.H., Wagner G.: *International Union Against Cancer. TNM atlas, IV edition*, Springer, 1997.
- 19) Morikawa E., Yasutomi M., Shindou K., Matsuda T., Mori N., Hida J., Kubo R., Kitaoka M., Nakamura M., Fujimoto K.: *Distribution of metastatic lymph nodes in colorectal cancer by the modified clearing method*. Dis Colon Rectum, 37(3):219-223, 1994.
- 20) Herrera L., Villarreal J.R.: *Incidence of metastases from rectal adenocarcinoma in small lymph nodes detected by a clearing technique*. Dis Colon Rectum, 35(8):783-788, 1992.
- 21) Greenson J.K., Isenhardt C.E., Rice R., Mojzisek C., Houchens D., Martin E.W. Jr.: *Identification of occult micrometastases in pericolic lymph nodes of Duke's B colorectal cancer patients using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. Correlation with long-term survival*. Cancer, 73(3):563-569, 1994.
- 22) Lindemann F., Schlimok G., Dirschedl P., Witte J., Riethmuller G.: *Prognostic significance of micrometastatic tumour cells in bone marrow of colorectal cancer patients*. Lancet, 340(8821):685-689, 1992.
- 23) Maguire D., O'sullivan G.C., Collins J.K., Morgan J., Shanahan F.: *Bone marrow micrometastases and gastrointestinal cancer detection and significance*. Am J Gastroenterol, 95(7):1644-1651, 2000.
- 24) Hayashi N., Ito I., Yanagisawa A., Kato Y., Nakamori S., Imaoka S., Watanabe H., Ogawa M., Nakamura Y.: *Genetic diagnosis of lymph-node metastasis in colorectal cancer*. Lancet, 345(8960):1257-1259, 1995.
- 25) Sugarbaker P.H.: *Surgical management of peritoneal carcinosis: diagnosis, prevention and treatment*. Langenbecks Arch Chir, 373(3):189-196, 1988.
- 26) Weiss L.: *Metastatic inefficiency: intravascular and intraperitoneal implantation of cancer cells*. Cancer Treat Res, 82:1-11, 1996.
- 27) Jacquet P., Elias D., Sugarbaker P.H.: *Tumor implantation in cicatrization sites following surgery for digestive cancers*. J Chir (Paris), 133(4):175-182, 1996.
- 28) Yamamoto K., Murai M., Yasuda M.: *RGD-containing peptides inhibit experimental peritoneal seeding of human ovarian cancer cells*. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi, 43(12):1687-1692, 1991.
- 29) Sugarbaker P.H., Schellinx M.E., Chang D., Koslowe P., Von Meyerfeldt M.: *Peritoneal carcinomatosis from adenocarcinoma of the colon*. World J Surg, 20(5):585-591, 1996.
- 30) Elias D., Gachot B., Bonvallot S., Blot F., Sabourin J.C., Ducreux M., Rougier P., Lasser P.: *Peritoneal carcinosis treated by complete excision and immediate postoperative intra-peritoneal chemotherapy. Phase II study in 54 patients*. Gastroenterol Clin Biol, 21(3):181-187, 1997.
- 31) Zoetmulder F.A.: *Cancer cell seeding during abdominal surgery: experimental studies*. Cancer Treat Res, 82:155-161, 1996.
- 32) Sugarbaker P.H.: *Metastatic inefficiency: the scientific basis for resection of liver metastases from colorectal cancer*. J Surg Oncol Suppl, 3:158-160, 1993.
- 33) Elias D.: *Repercussions of surgery effecting tumor growth*. Ann Chir, 44(9):699-704, 1990.
- 34) Slade M.S., Simmons R.L., Yunis E., Greenberg L.J.: *Immunodepression after major surgery in normal patients*. Surgery, 78(3):363-372, 1975.
- 35) Belghiti J., Langonnet F., Boursstyn E., Fekete F.: *Surgical impli-*

*cations of malnutrition and immunodeficiency in patients with carcinoma of the oesophagus.* Br J Surg, 70(6):339-341,1983.

36) Fielding L.P., Wells B.W.: *Survival after primary and after staged resection for large bowel obstruction caused by cancer.* Br J Surg, 61(1):16-18, 1974.

37) Yokoyama I., Carr B., Saitsu H., Iwatsuki S., Starzl T.E.: *Accelerated growth rates of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation.* Cancer, 68(10):2095-2100, 1991.

38) Elias D., Farace F., Triebel F., Hattchouel J.M., Pignon J.P., Lecesne A., Rougier P., Lasser P., Duvillard P., Escudier B.: *Phase I-II randomized study on prehepatectomy recombinant interleukin-2 immunotherapy in patients with metastatic carcinoma of the colon and rectum.* J Am Coll Surg, 181(4):303-310, 1995.

39) Pollock R.E., Roth J.A.: *Cancer-induced immunosuppression: implications for therapy?* Semin Surg Oncol, 5(6):414-419, 1989.

40) Weed D.L., Greenwald P., Cullen J.W.: *The future of cancer prevention and control.* Semin Oncol, 17(4):504-509, 1990.

41) Brown P.D., Giavazzi R.: *Matrix metalloproteinase inhibition: a review of anti-tumour activity.* Ann Oncol, 6(10):967-974, 1995.

42) Folkman J.: *Angiogenesis and angiogenesis inhibition: an overview.* EXS, 79:1-8, 1997.

43) O'Reilly M.S., Holmgren L., Chen C., Folkman J.: *Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice.* Nat Med, 2(6):689-692, 1996.

*Autore corrispondente:*

Prof. A. BOLOGNESE  
Università di Roma «La Sapienza»  
Dipartimento di Chirurgia «Pietro Valdoni»  
Viale del Policlinico, 155  
00161 ROMA  
E-mail: antonio.bolognese@uniroma1.it

