

I tumori sincroni e metacroni del colon-retto. Revisione di 5 anni di attività (1999-2004)



Ann. Ital. Chir., 2006; 77: 233-240

Mario Benedetti, Francesco Paolo Tinozzi, Stefano Dini, Simone Albertario, Giacomo Rossi, Carlo Bianchi, Stefano Tinozzi

Istituto di Chirurgia Generale Gastro Enterologica e Mammaria, Dipartimento Chirurgia Generale e dei Trapianti d'organo, IRCCS Policlinico "San Matteo", Università degli studi di Pavia (Direttore: Prof. S. Tinozzi).

Synchronous and metachronous tumours of colon cancer. A review of 5 years of experience (1999-2004)

The authors report on 30 synchronous cancer (19%) and 9 metachronous cancer (5.7%) observed in 5 years (1999-2004) in 158 patient operated for colon cancer, defining metachronous cancer a tumor arisen at least 6 months after the first one or further then 5 cm from the anastomosis of the first colon resection.

International case records report an incidence of 0.6-14% for synchronous cancer and 1-8% for metachronous cancer. The incidence of synchronous cancer is increasing for the presence of more oncogenic factors in the environment, for the improvement in radiology and endoscopy, for the raise of medium life.

In accord with other authors, they show that the main risk factor for the developing of metachronous cancer is the coexistence of colon adenomas at the moment of the diagnosis of the tumor. The various incidence percentages can be explained by different way of diagnosis and classification.

KEY WORDS: Colon cancer, Metachronous colon cancer, Synchronous colon cancer.

Introduzione

Definiamo sincronismo neoplastico la presenza simultanea di duplici o multiple neoformazioni tumorali maligne a carico del colon retto e come metacronismo neoplastico la comparsa di un secondo tumore in uno o più segmenti di grosso intestino "residuo" in pazienti già sottoposti ad intervento di resezione per cancro. In letteratura internazionale si riporta un'incidenza tra lo 0,6% e il 14% per le forme sincrone¹, tra l'1% e l'8% per le metacrone^{2,3}.

L'incidenza dei cancri sincroni del grosso intestino è in graduale aumento, per una, ancora non completamente dimostrata, maggior carica oncogena ambientale, per l'affinamento della diagnostica radiologica ed endoscopica (aumento relativo), per l'incremento demografico e, da ultimo, per l'allungamento della vita media. Per quanto riguarda, invece, le forme metacrone, tale ampia oscillazione è da attribuirsi, in prima ipotesi, ad una insufficiente uniformità nei criteri di diagnosi e nella diversa valutazione della durata della sopravvivenza e dei parametri di follow-up dal primo intervento.

Stimolati da tutto questo, abbiamo voluto verificare ed analizzare la nostra casistica dell'ultimo quinquennio (1999-2004), al fine di confrontarci con gli altri autori della letteratura e dare un accurato contributo metodologico per la prevenzione e il trattamento.

Casistica e metodi

Secondo criteri anatomopatologici, topografici e cronologici abbiamo classificato **sincrone** due o più neoformazioni tumorali se:

- a) la pluricentricità neoplastica viene diagnosticata contemporaneamente;
- b) le neoplasie sono intervallate da pareti di mucosa colica esente da lesioni a tutto spessore con presenza di una zona di transizione tra mucosa neoplastica e mucosa normale;
- c) nessuna delle lesioni è metastasi dell'altra.

Il concetto di tumore sincrone quindi esclude l'estensione loco-regionale della malattia e la sua metastatizzazione endoluminale⁴.

A fronte di 158 pazienti operati per neoplasia del colon-retto (52% M 3 48% F), le forme sincrone sono state 30 (19%), e riguardavano 21 maschi e 9 femmine, compresi in un'età media di 67 anni. Le sedi interessate sono state prevalentemente il colon ascendente (25,6%), il tra-

Pervenuto in Redazione Giugno 2005. Accettato per la pubblicazione Febbraio 2006.

Per corrispondenza: Prof. Stefano Tinozzi, Via Soriani 7, 27020 Torre d'Isola (Pavia) (e-mail: s.tinozzi@smatteo.pv.it).

sverso (20%) il sigma (20,5%) e il retto (31,3%). Gli interventi eseguiti sono consistiti in 9 emicolectomie destre, di cui 2 allargate e una con resezione segmentaria di sigma; 3 resezioni segmentarie del trasverso, 10 emicolectomie sinistre, delle quali 2 allargate, 3 amputazioni addomino-perineali sec. Miles, 4 resezioni anteriori basse, 1 caso non è stato trattato per mancato consenso del paziente.

Seguendo gli stessi criteri anatomopatologici, topografici e cronologici abbiamo classificato una neoplasia **metacrona** se:

a) la comparsa della lesione avviene ad una distanza di tempo superiore a sei mesi dal primo intervento, anche in prossimità della precedente anastomosi;

b) la comparsa della lesione avviene, convenzionalmente, su di un tratto di mucosa colica distante almeno 5 cm dall'anastomosi chirurgica del primo intervento ⁵.

Nella nostra casistica la seconda neoplasia è comparsa in media dopo 10 anni e 7 mesi dal primo intervento con un minimo di 24 mesi ed un massimo di 19 anni.

Sono state osservate 9 neoplasie metacrona (5,7%), 5 femmine e 4 maschi, con età media di 61 anni (comparsa della prima neoplasia). La distribuzione dei tumori metacroni lungo il grosso intestino, tenuto conto del pregresso intervento, è stata prevalentemente lungo il colon ascendente, trasverso ed il retto. Si sono potute praticare 5 resezioni coliche nelle localizzazioni interessanti il destro e il trasverso; 3 confezioni di ano praeter iliaco e 1 ileostomia. L'insorgenza in sede di pregressa anastomosi ha interessato 4 casi, ma è stata giudicata forma metacrona in quanto il lasso di tempo medio trascorso dal primo intervento è stato di 7,5 anni.

Considerazioni e discussione

La probabilità di sviluppare un cancro colon rettale sotto forma di duplici o multiple lesioni sincrone distribuite lungo uno o più segmenti colici è legata a fattori di rischio per nulla diversi da quelli ai quali sono associate le forme singole.

La maggior parte dei carcinomi colo rettali (CCR) sono di tipo sporadico e insorgono in assenza di accertata familiarità. È stato comunque calcolato che parenti primi di pazienti "sporadici" mostrano un rischio di CCR aumentato di 2-3 volte: tale aumento potrebbe essere dovuto, almeno in parte, a fattori genetici e che nel 10% dei CCR siano coinvolti geni di suscettibilità. Fra le sindromi caratterizzate da predisposizione ereditaria al carcinoma coloretale, le più importanti e meglio studiate sono la poliposi adenomatosa familiare del colon (FAP) ed il carcinoma coloretale ereditario senza poliposi (HNPCC) ⁶.

Il processo attraverso il quale un adenoma si trasforma in carcinoma è un processo graduale in cui alterazioni istopatologiche e morfologiche si accompagnano a specifiche lesioni genetiche.

Nel 1990 Vogelstein e Fearon proposero un modello molecolare di progressione neoplastica divenuto ormai paradigma dei processi di cancerogenesi a stadi successivi (Fearon F. et al. 1990). Secondo tale modello lo sviluppo di un carcinoma coloretale, sia esso sporadico o ereditario, richiede l'accumulo in una cellula epiteliale del colon di numerose alterazioni in oncogeni (*K-Ras*) e geni oncosoppressori (APC, DCC, p53), quindi essenzialmente una serie di mutazioni genetiche accumulate all'interno di una cellula e comunemente ascrivibili al modello, stabilito da Vogelstein, sequenziale adenoma carcinoma ⁷⁻¹⁰.

La probabilità di sviluppare un secondo cancro del colon retto è legata anch'essa in buona misura ai medesimi fattori di rischio che rendono suscettibili dello sviluppo di lesioni singole e multiple sincrone ¹¹ ma soprattutto è legata a:

- età al primo intervento = 60 anni;
- appartenenza al sesso maschile;
- precedente intervento chirurgico per resezione di cancro colon rettale;
- presenza al primo intervento di adenocarcinomi sincroni;
- sede del tumore primitivo al colon discendente, sigma e retto;
- presenza al primo intervento di adenocarcinomi e adenomi sincroni;
- presenza al primo intervento di soli adenomi sincroni;
- presenza al primo intervento di adenomi con diametro >20 mm;
- presenza al primo intervento di adenomi a struttura villosa o tub-villosa;
- tumore primitivo mucino secernente ¹²⁻¹⁵.

La definizione "neoplasie sincrone" può essere utilizzata per indicare l'esistenza di almeno due o più neoplasie del grosso intestino, ma non rende esplicita una distinzione e cioè se tali sincronismi siano costituiti esclusivamente da adenocarcinomi multipli, da adenocarcinomi e polipi adenomatosi o unicamente da polipi adenomatosi. Tenuto conto di tale distinzione nella nostra casistica abbiamo accertato nei sincronismi una netta prevalenza di adenocarcinomi e polipi rispetto agli altri due gruppi (Tab. I).

Con questa distinzione, che non vuole essere di natura meramente anatomopatologica, ci si prefigge lo scopo di individuare quel gruppo di pazienti che, mostrando al tumore primitivo adenocarcinomi e polipi sincroni, potranno manifestare una seconda primitività al colon retto.

TABELLA I - *Tumori sincroni.*

Adenocarcinomi sincroni	5/30	17%
Adenocarcinomi e polipi sincroni	22/30	73%
Polipi sincroni	3/30	10%

TABELLA II

Neoplasia	Adenoma tubulare	Adenoma tubulo-villoso	Adenoma villosa	Displasia L/M/G
Adenocarcinomi e polipi sincroni	11/22 (50%)	8/22 (36,4%)	3/22 (13,6%)	Lieve 15% Moder 54% Grave 20%
Polipi sincroni	1/3 (33%)	2/3	- (67%)	Grave 100%

È stato ampiamente dimostrato che il principale fattore di rischio per lo sviluppo di tumori metacroni è la presenza simultanea di carcinomi ed adenomi sincroni al primo intervento chirurgico per resezione di cancro del colon retto.

Tenuto conto della distinzione di cui sopra, nella nostra casistica è emersa la seguente situazione ora per i tumori sincroni ora per i metacroni.

Nella fattispecie abbiamo accertato una netta prevalenza di adenocarcinomi e polipi sincroni rispetto agli altri due gruppi con solo adenocarcinomi o solo polipi. Individuare quali pazienti presentino contemporaneamente un adenocarcinoma e polipi sincroni assume, quindi, un significato preciso in termini di prognosi.

A parità di pazienti che presentano entrambi i tipi di lesioni, l'incidenza di seconde primitività neoplastiche è più alta in coloro che al primo intervento mostrano adenomi di diametro >20mm e a parità di diametro l'incidenza è più alta in coloro i cui adenomi all'esame istopatologico mostrano una struttura ghiandolare di tipo villosa o villosa in massima parte^{12,14,15}.

L'esame istologico condotto sulle neoplasie sincrone ha rivelato l'esatta natura degli adenomi (Tab. II).

Soltanto l'11% degli adenomi del gruppo con associati adenocarcinomi mostrava focolai di cancerizzazione in atto. Il 30% dei soli polipi sincroni mostrava focolai di cancerizzazione. Il diametro medio degli adenomi era di 13 mm, minimo e massimo rispettivamente di 11 e 22 mm.

Oltre la metà dei casi di tumori metacroni era costituita da soli adenocarcinomi. Poco più di un terzo era rappresentato da soli polipi sincroni (Tab. III).

Focolai di cancerizzazione erano presenti nel 67% degli adenomi metacroni dei pazienti che mostravano entrambe le tipologie di lesione. Il diametro medio degli adenomi metacroni era di 27 mm.

Nella tabella IV vengono riportate le caratteristiche anatomopatologiche dei tumori sincroni e metacroni presenti nel nostro studio.

I tumori sincroni erano in massima parte degli adenocarcinomi, con una componente mucinosa per il 16%, presenti in forma di lesione vegetante ed ulcerata insieme, contraddistinti da un pattern di crescita in massima parte infiltrante e da un grading in G 2 per la maggior parte dei casi.

I tumori metacroni si sono manifestati in forma di lesio-

ne ulcero vegetante con una componente mucinosa per il 12% ed un pattern di crescita infiltrante per la quasi totalità dei casi. La maggior parte dei tumori era in G 2. Nonostante la presenza degli adenomi al primo intervento costituisca uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di un tumore metacrono, il 56% di coloro

TABELLA III – Tumori metacroni.

Adenocarcinoma	5/9	56%
Adenocarcinoma e polipi sincroni (FAP +)	1/9	11%
Polipi sincroni	3/9	33%

TABELLA IV – Tumori sincroni e metacroni: caratteristiche anatomopatologiche.

Tumore	Sincrono	Metacrono
MORFOLOGIA DELLE LESIONI		
Vegetante	35,4%	75%
Stenosante	14,6%	0%
Ulcerata	50%	25%
PATTERN DI CRESCITA		
Infiltrante	76%	56%
Espansiva	16,6%	-
Non riferito	7,4%	44%
GRADING		
G 1	0%	0%
G 2	80%	100%
G 2 - G3	13,3%	0%
G 3	6,7%	0%
STADIO SEC. DUKES		
A 1	10%	11%
B 1	0%	11%
B 2	37%	11%
C 1	3%	11%
C 2	43%	56%
D	7%	0%
CLASSIFICAZIONE SEC. JASS		
Classe I	6,7%	10%
Classe II	6,7%	23%
Classe III	43,3%	44%
Classe IV	43,3%	23%

che hanno sviluppato una seconda primitività neoplastica non mostrava polipi al primo intervento.

Confrontando lo sviluppo di secondi polipi con la presenza di polipi al momento del primo intervento è emerso che il 67% dei pazienti che inizialmente aveva un cancro con associati polipi sincroni successivamente ha sviluppato uno o più polipi metacroni contro il 33% di coloro che hanno sviluppato polipi metacroni avendo un tumore primitivo isolato.

I tumori sincroni del colon retto nella nostra casistica si sono manifestati con un corteo sintomatologico assai eterogeneo e diffuso, con una prevalenza del dolore addominale, della rettorragia e del calo ponderale sui disordini dell'alvo.

Il 70% dei pazienti con duplici o multiple neoplasie erano sintomatici.

Per valutare nell'insieme tutti i pazienti con e senza rettorragia si è ricorsi alla colonscopia, esame fondamentale nella diagnostica delle neoformazioni del grosso intestino. Le indagini di laboratorio hanno confermato l'anemizzazione nel 16% dei pazienti, con valori medi di emoglobina compresi tra i 9 e gli 11 gr/100 ml.

I valori di CEA e di Ca 19.9 erano preoperatoriamente aumentati rispettivamente nel 40% e nel 20% dei pazienti con tumori sincroni, con valori medi di CEA pari a 32,8 ng/ml e di Ca 19.9 pari a 89,4 UI/ml.

Il 45% dei pazienti con neoplasia metacrona era sintomatico al momento del ricovero, negli altri (55%) la diagnosi di tumore metacrono è stata posta al follow-up o in seguito a controllo colonscopico occasionale.

Il corteo sintomatologico si è caratterizzato per la presenza di alterazioni dell'alvo e crisi sub occlusive.

I valori di CEA e Ca 19.9 erano aumentati rispettivamente nel 34% e nel 23%, con valori medi di CEA pari a 254 ng/ml e di Ca 19.9 pari a 41 UI/ml.

Nel nostro studio i pazienti che in fase di accertamenti diagnostici (TC) ed in sede di esplorazione chirurgica hanno mostrato la presenza di metastasi d'organo al fegato sono stati 6 (6/39 pari al 15,4%): 5 in pazienti con neoplasie sincrone e 1 metacrona a carico del colon prossimale (ascendente e trasverso).

L'interessamento del parenchima epatico è stato in 4 casi (3 sincroni e il metacrono) ad entrambi i lobi, mentre in 2 casi era coinvolto il solo lobo destro.

In un caso tra, i sincroni, oltre ad una secondarietà epatica era presente carcinosi peritoneale.

La resecabilità delle metastasi epatiche è stata giudicata possibile solo in un caso tra i tumori sincroni e si trattava di una lesione nodulare localizzata al settimo segmento.

Abbiamo verificato che il 28% dei pazienti (11/39) mostrava segni di diffuso interessamento linfonodale metastatico peri colico e peri rettale.

L'82% dei casi di metastasi linfonodali riguardava pazienti con neoplasie sincrone del colon retto (9/11- 82%); il restante 18% ha interessato pazienti con neoplasie metacrone.

I pacchetti linfonodali contenevano mediamente 17 linfo-

nodi per i tumori sincroni ed 8 per i tumori metacroni con un minimo di 1 ed un massimo di 7 linfonodi positivi ed una media di 4 e di 2 linfonodi positivi rispettivamente per i sincroni e per i metacroni.

Tra metastasi d'organo epatiche e metastasi linfonodali complessivamente solo 4 pazienti con neoplasie sincrone mostravano un interessamento metastatico nodale ed epatico insieme.

Il trattamento chirurgico dei tumori sincroni ha comportato differenti approcci in relazione alla loro localizzazione nello stesso segmento colico o in altri tratti intestinali non vicini. La strategia chirurgica adottata è quella descritta delle linee guida ormai universalmente accettate.

Nelle localizzazioni al solo colon ascendente (25,6%) si è proceduto alla tradizionale emicolectomia destra, con ricostruzione latero-laterale nel 60%, termino laterale nel 20%, e termino terminale nel 20% dei casi.

Le neoplasie, invece, a sede simultanea nel colon ascendente ed in altri segmenti colici, sono state trattate in parte allargando i margini di exeresi al trasverso, e in altra parte procedendo a resezioni coliche segmentarie più o meno ampie sedi di sincronismo neoplastico.

Per le lesioni localizzate al colon trasverso (20%) la chirurgia è stata meno demolitiva rendendosi necessarie esclusivamente resezioni segmentarie, cui hanno fatto seguito generalmente anastomosi latero-laterali o termino-terminali. La completa resezione del trasverso si è resa necessaria nell'unico caso in cui le due localizzazioni neoplastiche si trovavano nelle vicinanze delle due flessure. L'emicolectomia sinistra e sinistra allargata è stata eseguite rispettivamente nel 10% e nel 7% dei tumori sincroni.

Per i tumori confinati al sigma (20,5%) si è proceduto nella metà dei casi a resezione del sigma e a ricostruzione coloretale sec. Knight-Griffen.

Nella restante metà dei casi l'approccio chirurgico è stato quello di sezionare il tratto di colon sigmoide conservando solo l'arteria emorroidaria superiore e procedendo quindi ad anastomosi coloretale termino terminale.

In solo caso per la presenza di due lesioni sincrone confinate al solo tratto di sigma, l'intervento è stato meno demolitivo dal momento che si è proceduto alla resezione del relativo tratto colico preservando sia l'arteria emorroidaria superiore sia l'arteria colica sinistra ed i suoi rami prossimali.

Per i tumori sincroni del retto (31,3%) nel 75% dei casi abbiamo eseguito l'amputazione addomino perineale sec. Miles, con confezionamento di ano praeter iliaco sinistro.

La resezione anteriore bassa con anastomosi colo-ale è stata eseguita nel 25% dei casi.

Precisiamo che in un solo caso di sincronismo neoplastico del retto non si è intervenuti chirurgicamente per mancato consenso del paziente.

L'approccio chirurgico riservato ai tumori metacroni si è diversificato tenuto conto della localizzazione delle lesio-

ni lungo il tratto di grosso intestino residuo del precedente intervento.

Per le neoplasie del colon ascendente (20%) si è praticata l'emicolecotomia destra tradizionale con anastomosi ileo trasverso colica. In un caso, l'exeresi ha incluso, visto l'esistenza di due neoplasie metacrone e sincrone nello stesso tempo, la tradizionale emicolecotomia destra ed il tratto di colon trasverso compreso tra l'arteria colica media e la colica sinistra.

Per le lesioni del colon trasverso (40%) l'intento chirurgico è stato di due tipi: resezione completa nel 70% dei casi e segmentaria nei casi in cui l'intervento è stato condotto con finalità palliative a causa della progressione della malattia.

Per circa la metà delle forme metacrone del retto (40%) è stata possibile solo un trattamento altamente palliativo: confezionamento di ano praeter iliaco sul sigma e posizionamento di clip metalliche di repera, poichè la neoplasia infiltrava il piano osseo e tutti gli organi pelvici.

Nella rimanente metà dei casi si è proceduto in un caso al riconfezionamento di una nuova stomia in fossa iliaca sinistra; nel restante caso (25%) sono stati eseguiti l'intervento di amputazione addomino perineale sec. Miles e la realizzazione di una nuova ileo stomia terminale sec. Brooke.

Nella nostra casistica i tumori metacroni del colon retto in sede di pregressa anastomosi chirurgica sono stati 4 (4/9 dei metacroni), l'età media dei pazienti era di 69 anni ed il lasso di tempo medio trascorso dal primo intervento chirurgico pari a 7,5 anni.

La distinzione tra tumore metacrono e tumore metacrono del colon retto in sede di pregressa anastomosi chirurgica è d'obbligo dal momento che il comportamento biologico dell'uno e dell'altro è diverso così come differente ne è la prognosi.

Due criteri essenzialmente ci consentono di definire ora l'uno ora l'altro:

- la distanza in cm del tumore dall'anastomosi chirurgica;
- il tempo trascorso tra la prima e la seconda neoplasia.

Viene definito *tumore metacrono in sede di pregressa anastomosi chirurgica* una lesione intraluminali presente entro i 5 cm dall'anastomosi chirurgica e che compare dopo un lasso di tempo di sei mesi da una prima neoplasia trattata chirurgicamente.

Viene definito *semplicemente metacrono* un tumore che compare a più di 5 cm dalla pregressa anastomosi chirurgica ed almeno dopo un arco di sei mesi dal primo intervento.

L'eziologia del metacronismo neoplastico in sede di anastomosi viene sostanzialmente attribuita a:

- margini di resezione chirurgica prossimali e distali inadeguati;
- errori nella tecnica chirurgica;

– elevata "instabilità proliferativa" delle cellule della mucosa colica viciniori all'anastomosi e quindi maggiore potenziale tumorigeno;

– impianto di cellule tumorali in sedi attigue alla mucosa colica nel corso dell'intervento chirurgico.

Il 50% dei *tumori metacroni in sede di anastomosi* si è verificato dopo resezione di neoplasie primitive del colon discendente, sigma e retto distale. Nessuna correlazione con il tipo di intervento svolto per il trattamento della neoplasia primitiva. La metà dei pazienti era asintomatica e per loro la diagnosi è stata posta durante lo svolgimento del follow-up. I sintomatici accusavano prevalentemente dolore addominale diffuso, irregolarità dell'alvo in senso stitico ed un lieve calo ponderale. Il 50% (2/4) dei pazienti mostrava segni di diffuso interessamento extra colico in sede prevalentemente pelvica, mentre il 25% (1/4) mostrava metastasi linfonodali multiple. In tre casi è stato eseguito un nuovo trattamento chirurgico risolutivo, mentre in uno, in presenza di pelvi congelata, è stato confezionato ano praeter.

Nel nostro studio, sfortunatamente, nello 80% dei casi le metastasi epatiche erano diffuse ad entrambi i lobi e multifocali all'interno di uno stesso lobo. Ciò ha costituito una severa controindicazione ad una ampia resezione del parenchima epatico.

Che la colectomia subtotale giochi un ruolo fondamentale nel ridurre drasticamente l'incidenza di nuove primitività neoplastiche del colon retto in pazienti in precedenza sottoposti a resezione per cancro colon rettale diffuso a più segmenti colici (forme sincrone primitive) costituisce un fatto ampiamente accettato e documentato¹⁶.

Ciò che vogliamo segnalare, a questo proposito, è il caso di una serie di nuove primitività neoplastiche manifestatesi in una paziente portatrice di poliposi adenomatosa familiare, sottoposta 15 anni prima ad intervento di colectomia subtotale per la presenza di multipli polipi degenerati e di una neoplasia del colon discendente sincrona dei precedenti polipi. A distanza di 15 anni, la paziente ha ripresentato, in sede di anastomosi ileo-rettale sul versante rettale, una nuova neoplasia contornata da una moltitudine di adenomi tubulo villosi e villosi in massima parte.

Nonostante la colectomia subtotale costituisca una tappa fondamentale per la profilassi dei tumori metacroni, sembra plausibile che l'impronta genetica del cancro colon rettale (appartenenza al modello poliposico) possa avere per così dire favorito se non determinato la comparsa delle lesioni metacrone^{17,18}.

Conclusioni

Con o senza il contributo dell'endoscopia, riteniamo che nel corso di interventi per neoplasia del grosso intestino il chirurgo debba sempre procedere ad una accurata e minuziosa esplorazione del colon⁴.

Questa condotta attenta e meticolosa la si impone soprattutto allorché il paziente giunge alla osservazione del chirurgo con un quadro sub occlusivo o francamente occlusivo non potendosi allora effettuare esami strumentali pre operatori che possano escludere la presenza di una seconda neoplasia o di polipi a valle della lesione più prossimale.

La diagnosi radiologica ed endoscopica dei tumori sincroni del colon retto purtroppo non sempre risulta agevole, in particolar modo quando esistono neoplasie occupanti la totalità del lume colico che non consentono la progressione dello strumento e del mezzo di contrasto e quando neoformazioni sub occludenti possono essere fonte di errore diagnostico sia per l'ostacolo che esse possono costituire per una corretta toilette mucosa, per il possibile misconoscimento di neoformazioni residue¹.

Si comprende quindi come possa venire meno il riconoscimento precoce di una o più neoplasie e di formazioni polipoidi ed essere i tumori sincroni, in particolare, un accidentale reperto intra operatorio¹⁹.

Vista la frequente associazione tra cancro colon rettale e adenomi sincroni, la presenza dei polipi deve essere costantemente oggetto di ricerca; per essi s'impone, quando possibile la rimozione endoscopica ed il seguente esame istopatologico completo. L'eventuale comprovata benignità istologica ridurrà sensibilmente il rischio di sviluppare in un'epoca successiva un nuovo cancro metacrono²⁰.

Al contrario l'avvenuta degenerazione carcinomatosa, l'infiltrazione del peduncolo vascolare e/o della base d'impianto e/o del relativo linfatico del polipo, comporteranno un allargamento dei limiti di resezione chirurgica.

Dal 30 al 50% dei tumori metacroni sono solitamente diagnosticati entro i primi 24-36 mesi dal primo intervento²¹. Questo dato suffraga l'affermazione che tra 2 e 6 mesi dal primo intervento possono essere diagnosticati quei tumori metacroni definiti early metachronous cancer (tumore metacrono precoce) che altro non sono che tumori non diagnosticati al primo intervento e quindi ascrivibili, alla classe dei sincroni^{21,22}.

La conclusione alla quale giungiamo è che riteniamo ragionevole eseguire la prima colonscopia ad una distanza di tempo ravvicinata dal primo intervento chirurgico (da 2 a 6 mesi) ripetendo le successive ad una distanza di 10-18 mesi l'una dall'altra.

Un problema da affrontare è quello relativo alla contemporanea presenza di un carcinoma avanzato del grosso intestino con uno o più polipi in degenerazione carcinomatosa. Si vuole stabilire quale trattamento riservare a tali polipi adenomatosi tenuto conto che una terapia chirurgica si impone necessariamente per la presenza del carcinoma in stadio avanzato.

D'accordo con altri autori^{1,23} riteniamo che l'exeresi endoscopica sia d'obbligo (ad eccezione dei polipi sessili di grosse dimensioni) e che solo dopo un accurato esame istologico può porsi o meno la necessità di un successivo tempo chirurgico.

Tuttavia insieme ad alcuni autori²⁴ a fronte di un'alta incidenza di metastasi linfonodali in casi di carcinoma invasivo su polipo sottoposto ad una prima resezione endoscopica e all'intervento chirurgico successivamente, riteniamo sia corretto eseguire l'intervento su tutti i pazienti portatori di carcinoma invasivo su polipo dopo avere avuto la conferma dell'esame istologico post biotico.

Il comportamento biologico dei tumori metacroni in sede di pregressa anastomosi è stato osservato e le conclusioni alle quali si è giunti sono le seguenti. Tali tumori sono spesso in uno stadio avanzato e sono associati ad un alto tasso di metastasi d'organo e linfonodali prediligendo fegato, pelvi e polmoni²⁵.

Spesso il decorso della malattia può essere asintomatico o paucisintomatico e non essendo i pazienti il più delle volte all'interno del follow-up, questo spiega perché quando viene formulata la diagnosi di tumore metacrono in sede di anastomosi chirurgica (in sede di esplorazione chirurgica) la malattia si trovi in uno stadio avanzato da non rendere possibile alcun trattamento chirurgico radicale. Anche in questi casi riteniamo che la colonscopia, in accordo ai tempi del follow-up, sia uno degli strumenti principali per porre la diagnosi precocemente²⁶. Altrettanto utile è il dosaggio periodico dei marker tumorali CEA e Ca. 19.9 spesso abnormemente al di sopra dei valori soglia²⁷.

Diversamente i tumori metacroni in buona misura sintomatici mostrano un comportamento biologico più "benigno" o meno aggressivo se vogliamo, e non sempre sono associati a malattia in stadio avanzato²⁸. Ragion per cui questi tumori possono essere nuovamente trattati, al pari dei primitivi, nella piena osservanza dei principi di radicalità chirurgica oncologica.

Bibliografia

- 1) Mandarano R, Ciccone A: *Synchronous carcinomas of the colon and rectum*. Minerva Chir, 1995; 50:1089-94.
- 2) Caracino AM, Antonucci S, Tarone F: *Synchronous carcinomas of the large intestine*. Ann. Ital. Chir, 1994; 65(2):229-31.
- 3) Cerdan J, Torres Mulero J, Diaz M, Balsamo T, Balibrea JL: *Colorectal metachronous cancer*. Rev. Esp Enferm Dig, 1996; 88(10):655-55.
- 4) Lago TF, Pandolfi U, Castagnoli L, Malaspina GR, Arcidiaco M, Uggeri G: *Synchronous and metachronous carcinoma of the large intestine*. Chir. Ital., 1998; 40(2):93-103.
- 5) Barillari P, Ramacciato G, De Angelis R, Gozzo P, Indinmeo M, Valabrega S, Aurello P, Fegiz G: *Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms*. Acta. Chir. Scand, 1990; 156(2):163-66.
- 6) Levine EG, King RA, Bloomfield CD: *The role of heredity in cancer*. J Clin Oncol., 1989; 7(4):527-40.
- 7) Pedroni M, Tamassia MG, Percesepe A, Roncucci L, Benfatti P, Lanza G Jr, Gafa R, Di Gregorio C, Fante R, Losi L, Gallinari L, Scorpioni F, Vaccina F, Rossi G, Cesinaro AM, Ponz De Leon M:

- Microsatellity instability in multiple colorectal tumors.* Int. J. Cancer, 1999; 81(1):1-5.
- 8) Hayakumo T, Cho E, Nakajima M, Kato G, Kawai K, Azima T: *Point mutations in the c K ras 2 gene in multiple colorectal carcinomas.* Journal of Gastroenterology Hepatology, 1995; 10(1):70-5.
- 9) Asakawa H, Koido S, Torii A, Ikagami M: *Alterations of p 53 gene, microsatellity instability and proliferation associated antigen Ki 67 in the synchronous multiple colorectal cancers.* Nippon Shokakibio Gekkaizasshi, 2001; 98(11):1263-71.
- 10) Eguchi K, Yao T, Konomoto T, Hayashi K, Fujishima M, Tsumayashi H: *Discordance of p 53 mutations of synchronous colorectal carcinomas.* Mod. Pathology, 2000; 13(2):131-9.
- 11) Neugut AI, Garbowski GC, Waye JD: *Dietary risk factor for the incidence and recurrence of colorectal adenomatous polyps: a case control study.* Ann. Inter. Med., 118(2):91, 1993-8.
- 12) Yamazaki T, Takii Y, Okamoto H, Sakai Y, Hatakeyama K: *What is the risk factor for metachronous colorectal carcinoma?* Dis Colon Rectum, 1997; 40(8):935-38.
- 13) Triantafyllou K, Papatheodoritis GV, Paspatis GA, Vasilakaki TH, Elemenoglou I, Karamanalis DG: *Predictors of the "early development" advanced metachronous colon cancer.* Haepatogastroenterology, 1997; 44(14):553-8.
- 14) Kellokumpu I, Kyllonen L: *Multiple adenomas and synchronous hyperplastic polyps as predictors of metachronous colorectal adenomas.* Ann. Chir Gynaecol, 1991; 80(1):30-35.
- 15) Miura S, Shikata J, Hosoda Y: *Villous component as a marker for synchronous and metachronous colorectal adenomas.* Dis Colon Rectum, 1992; 35(12):1148-53.
- 16) Demeter JG, Freeark RJ: *The role of prophylactic subtotal colectomy in metachronous carcinoma of the colon and rectum.* Surg. Gynaecol. Obstet, 1992; 175(1):1-7.
- 17) Aaltonen LA, Vogelstein B, Jass JR. *Tumors of Colon and Rectum.* In: Robbins: *Pathologic Basis of Disease.* 6th ed. Philadelphia:WB Saunders, 1999; 104-43.
- 18) Kumar V, Cotran RS, Robbins SL: *Carcinoma del colon retto.* In: *Basic Pathology 1995;* Quinta Edizione: 559-68.
- 19) Sugrue M, Black R, Watts J, Rich C, Toouli J: *Perioperative colonoscopy detects synchronous tumors in patients with colorectal cancer.* Austr NZ. J Surg, 1991; 61(1):25-28.
- 20) Winawer SJ, Zauber AG, Ho MH, O'Brien MJ et Al: *Prevention of colorectal cancer by colonoscopy polypectomy.* N Eng J Med; 329:1978-93.
- 21) Barillari P, Manetti G, Bovino A, Puce Y, Piovanello P, Cioe I, Sammartino P, Stipa V: *Il ruolo della colonoscopia nella diagnosi precoce delle recidive intra luminali nei pazienti già trattati per carcinoma colon rettale.* Minerva Chir, 1996; 51(11):911-18.
- 22) Legget BA, Cornwell M, Thomas LR, Buttenshow RL, Searle J, Young J, Ward M: *Characteristics of metachronous colorectal carcinoma occurring despite colonoscopic surveillance.* Dis Colon Rectum, 1997; 40(5):603-8.
- 23) Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD: *Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy.* Gastroenterology, 1985; 89:328-36.
- 24) Colacchio TA, Fordek A, Scantlebury VP: *Endoscopic polypectomy: inadequate treatment for invasive colorectal carcinoma.* Ann Surg, 1981; 194:704-07.
- 25) Rodrigez Bigas MA, Stule JP, Danibon B, Petrelli NJ: *Prognostic significance of anastomotic recurrence from colorectal adenocarcinoma.* Dis Colon Rectum, 1992; 35(9):838-42.
- 26) Brady PG, Straker RJ, Goldsmith S: *Surveillance colonoscopy after resection for colon cancer.* South Med Journ, 1990; 83(7):765-68.
- 27) Vladonov IP, Kuznetzova LF, Ananiev VS: *Carcinoembryonic antigen in multiple primary cancer of colon.* Med. Radial (Mosk), 1988; 33(12):5-9.
- 28) Picardi N, Monti M, Forte A, Citarella A. *Cancro del colon. significato delle lesioni multiple.* Ann Ital Chir, 1979; 51:603.

