

Il trattamento chirurgico delle metastasi epatiche da carcinoma colo-rettale: nostra esperienza



Ann. Ital. Chir., LXXI, 4, 2000

S. Gangi, M. Fucci, G. Di Mauro, G. Basile*,
F. Catalano, F. Basile

Università degli Studi di Catania
Dipartimento di Chirurgia
Cattedra di Chirurgia d'Urgenza e P.S. II
Sezione di Chirurgia Generale ed Oncologica
Dipartimento di Chirurgia
Direttore: Prof. F. Basile
*Sezione di Chirurgia d'Urgenza e Generale

Introduzione

Allo stato attuale delle conoscenze, il trattamento chirurgico rappresenta senz'altro l'opzione terapeutica di scelta in molti pazienti con metastasi epatiche da carcinoma colo-rettale.

Molti studi dimostrano infatti che i risultati in termini di sopravvivenza a 5 anni dall'intervento (variabili fra il 21 e il 52%) sono decisamente superiori rispetto a quelli dei pazienti non trattati o sottoposti a trattamenti alternativi alla chirurgia ed in evidente riduzione appaiono le percentuali di morbidità (23-44%) e mortalità (0-14%) peroperatorie (1, 3, 4, 6, 8, 10).

Tuttavia, nella gran parte delle casistiche riportate in letteratura, le percentuali di recidive nei pazienti resecati sono non inferiori al 60% (11) ed un miglioramento di questa percentuale si osserva soltanto in presenza di stretti criteri di selezione dei pazienti chirurgici (8).

In considerazione di tutto questo, si è prodotta una importante mole di lavoro volta a valutare l'influenza di vari fattori prognostici nei pazienti sottoposti a resezione epatica per metastasi da carcinoma colo-rettale; molti fattori sono stati presi in considerazione: età del paziente, stadio della neoplasia primitiva, intervallo libero fra trattamento del tumore primitivo e comparsa della metastasi epatica, dimensioni e numero delle lesioni ripetitive epatiche, stato dei margini di resezione, interessamento dei linfonodi del legamento epatoduodenale, quantità di

Abstract

SURGICAL TREATMENT OF HEPATIC METASTASES FROM COLORECTAL CANCER

Data from twelve patients who had hepatic resections for colorectal liver metastases were retrospectively analyzed to determine: 1) whether the use of the ultrasonic surgical dissector and the Argon laser can significantly simplify major hepatic resections and decrease both perioperative blood loss and postoperative morbidity and mortality, and 2) whether an adequate patients selection for surgery can effectively determine an improvement in recurrence rate.

We performed 4 bisegmentectomies (2 of V and VI; 2 of VI and VII); 1 trisegmentectomy (V, VI, VII); 2 left lobectomies; 1 right hepatectomy and 4 wedge resections, using both the ultrasonic surgical dissector to fractionate and aspirate the hepatic parenchyma and to clear major vascular and biliary structures and the Argon laser for the coagulation of minor vascular and biliary vessels.

The resected metastases averaged 5,5 cm (range: 1,5-7,5); blood transfusion requirements were significantly reduced from previous reports, averaging only 1,25 units (range: 0,3); the average operative time was 238 minutes (110 to 420 minutes). There were no operative deaths, operative morbidity rate was 16,6.

The results indicate that the ultrasonic surgical dissector and the Argon laser have made a significant contribution to our marked decrease in the average blood loss and transfusion requirement.

The long-term results seems to be improved by an adequate patients selection.

Key words: Hepatic resection, hepatic metastases.

sangue trasfusa nel periodo peri-operatorio e, più recentemente, anche fattori molecolari, quali l'espressione della proteina p53 (9, 14, 15, 16, 17).

Le tecniche chirurgiche di resezione parenchimale possono ormai giovare di una buona esperienza sull'utilizzo di nuovi strumenti quali il dissectore ad ultrasuoni (Cavitron ultrasound surgical aspirator: CUSA) e il laser ad Argon che hanno senz'altro reso la chirurgia epatica di più facile esecuzione.

Nel presente studio retrospettivo viene esaminata l'esperienza da noi condotta su un gruppo selezionato di



Fig. 1: L'isolamento dei grossi vasi viene agevolmente eseguito mediante l'utilizzo del dissettore ad ultrasuoni.



Fig. 2: L'emostasi dei vasi dimensione inferiore ai 2 mm viene agevolmente eseguita mediante l'utilizzo del laser ad Argon.

pazienti sottoposti a resezione epatica per metastasi da carcinoma colo-rettale, allo scopo di valutare:

- 1) gli effettivi vantaggi ottenuti dall'utilizzo del dissettore ad ultrasuoni e del laser ad Argon, soprattutto in termini di semplificazione della tecnica chirurgica e di riduzione delle perdite ematiche intra-operatorie e delle complicanze postoperatorie;
- 2) se l'adozione di stretti criteri di selezione dei pazienti "chirurgici" possa effettivamente determinare un importante miglioramento delle percentuali di recidiva.

Materiali e metodi

Presso la Cattedra di Chirurgia d'Urgenza e P.S. II dell'Università di Catania, negli anni 1996-1998, sono stati osservati 37 pazienti con metastasi epatiche da carcinoma primitivo del colon-retto; di questi, 12 (32,4%) sono stati sottoposti a resezione chirurgica.

L'indicazione a tale soluzione terapeutica è stata posta in presenza dei seguenti parametri:

- 1) assenza di recidive locali del tumore primitivo e/o di metastasi extraepatiche;
- 2) numero di noduli metastatici = 0-3;
- 3) coinvolgimento epatico < 50%.

Le indagini strumentali effettuate in tutti i casi per selezionare i pazienti chirurgici sono state:

- ecografia epatica
- TC addome e pelvi
- Rxgrafia standard del torace
- pancoloscopia.

A queste ed agli esami ematochimici di routine è stato aggiunto, in tutti i pazienti, il dosaggio pre-operatorio del CEA, soprattutto al fine di valutarne l'eventuale abbattimento dei livelli nel post-operatorio.

Dei pazienti sottoposti a resezione epatica 8 erano di sesso maschile e 4 di sesso femminile; l'età media al momento della resezione è stata di 66,3 anni (range: 53-76). Il

tumore primitivo era localizzato al colon destro in 3 casi, al colon sinistro in 5 casi, al retto in 4 casi; le metastasi epatiche erano metacrone in 10 pazienti, sincrone in 2; lo stadio di Dukes dei tumori primitivi con metastasi metacrone era A in nessun paziente, B in 2 pazienti, C in 6 pazienti, non noto nei restanti 2 pazienti.

In 4 dei 12 casi (33,3%) la massa metastatica coinvolgeva oltre il 25% del parenchima epatico. Il numero di noduli resecati per paziente è stato di 1,58 (range 1-3). Sono state effettuate 4 bisegmentectomie (2 di V e VI segmento, 2 di VI e VII); 1 trisegmentectomia (V, VI, VII); 2 lobectomie sinistre; 1 epatectomia destra, 4 resezioni non anatomiche "à la demande".

Nel corso della nostra esperienza, si è andata sempre più codificando una ben definita tecnica chirurgica di resezione parenchimale: tramite l'elettrocoagulatore vengono segnati sulla capsula di Glisson i margini del segmento epatico da asportare, estendendo l'incisione sull'organo per qualche millimetro; a questo punto si pratica la manovra di Pringle, la quale viene protratta per un tempo medio di 30 min. (range: 25-40 min.); si inizia quindi la resezione-aspirazione del parenchima con CUSA procedendo per i primi 2 cm. di tessuto con lo strumento regolato pressoché al massimo della sua frequenza di vibrazione (90-95% della potenza massima); in prossimità di grossi vasi, la potenza dello strumento viene ridotta a circa il 70%, così come viene variata la direzione del movimento della punta, in modo che questa vibri parallelamente ai vasi (lateral sweeping motion): così procedendo è possibile isolare i vasi maggiori per almeno 1 cm. (Fig. 1) ed assicurarne quindi un agevole clampaggio e legatura.

Per l'emostasi dei vasi di dimensioni maggiori si è proceduto tramite l'apposizione di clips metalliche o mediante legatura; l'emostasi dei vasi di dimensione inferiore ai 2 mm è stata effettuata mediante l'utilizzo del laser ad Argon: ciò ha consentito di ottenere, oltre che un'emostasi agevole ed accurata, anche un soddisfacente controllo delle perdite dai dotti biliari (Fig. 2), garantendo

do così una maggiore "pulizia" del campo di sezione sia nel corso dell'intervento sia nel post-operatorio.

Il follow-up di tutti i pazienti nel primo anno prevede ogni tre mesi l'esecuzione di esami ematochimici (prove di funzionalità epatica e dosaggio del CEA) e una ecografia epatica. In assenza di sintomatologia clinica sospetta, la radiografia standard del torace e la TC dell'addome viene eseguita ogni sei mesi.

Risultati

Il numero medio di noduli metastatici asportati è stato di 1,58 (range: 1-3). Il diametro medio della massa metastatica (comprendente uno o più noduli) asportata è stato di 5,5 cm (range: 1,5-7,5). In tutti i casi è stata rispettata la distanza di 1 cm. tra i margini della lesione e quelli di resezione.

Il numero medio di unità di sangue (globuli rossi concentrati) trasfuse per paziente è stato di 1,25 (range: 0-3 unità): per 4 pazienti (33,3%) non è stata necessaria alcuna trasfusione; in 3 pazienti (25%) è stata trasfusa una sola unità di sangue, mentre in altri 3 pazienti (25%) ne sono state necessarie due; in 2 casi (16,6%) si è dovuto invece procedere alla trasfusione di tre unità.

La durata media di ogni intervento (escludendo i 2 casi di metastasi sincrone) è stata di 238 minuti (range: 110-420), la degenza ospedaliera media di 13,3 giorni (range: 8-21).

La morbilità postoperatoria è stata complessivamente del 16,6% (2 pazienti), nulla la mortalità; in 1 paziente (8,3%) si è osservata entro il primo anno (9 mese) la comparsa di recidiva epatica, un altro (8,3%) ha presentato ripresa della malattia diffusa (13° mese).

Per quanto concerne il monitoraggio del CEA, si è notata, dopo la resezione, una netta riduzione dei livelli ematici con il raggiungimento di valori pressoché normali in tutti i pazienti. Abbiamo potuto tra l'altro notare che pre-operatoriamente i livelli di CEA erano più elevati nei pazienti in cui maggiore era il numero di noduli e minore il grado di differenziazione.

Discussione

Morbilità e mortalità peroperatoria, stando a quanto emerso da recenti studi (2, 4, 8, 15, 16, 17), sembrano essere influenzate anche dalla quantità di sangue perduta durante l'intervento chirurgico e/o trasfusa nel periodo peri-operatorio.

È infatti documentata una correlazione statisticamente significativa tra quantità di sangue perduta durante l'intervento di resezione epatica ed incidenza di insufficienza epatica e polmonare post-operatoria (17) e di ascessi intra-addominali (18), così come tra quantità di sangue trasfusa e mortalità post-operatoria (8).

Tali dati conferiscono certamente importanza a quelle

tecniche chirurgiche che, avvalendosi anche dell'utilizzo di nuove tecnologie, determinano una riduzione delle perdite ematiche intra-operatorie: da vari studi (4, 5) emerge che l'utilizzo del dissectore ad ultrasuoni determina una netta riduzione delle perdite ematiche intra-operatorie e quindi delle unità di sangue trasfuse.

La nostra équipe, essendo già convinta della praticità di impiego del CUSA e delle sue potenziali performances in chirurgia epatica, ha voluto ottimizzare i risultati in termini di perdite ematiche intraoperatorie, associando ad esso l'utilizzo del laser ad Argon.

Ciò ha consentito di limitare sia le perdite ematiche intraoperatorie (in media 480 ml; range 190-1250), sia lo scolo dai dotti biliari, influenzando, a nostro parere in modo significativo, il decorso post-operatorio.

Se comunque l'importanza del contenimento delle perdite ematiche durante una resezione epatica appare senz'altro evidente nel ridurre morbilità e mortalità nell'immediato postoperatorio, risulta invece più difficile spiegare come la quantità di sangue trasfusa nel perioperatorio abbia un'influenza statisticamente significativa sulla prognosi a lungo tempo dei pazienti sottoposti a resezione per metastasi epatiche di carcinoma colo-rettale.

Hodgson et al. (8), in effetti, notarono che i pazienti sopravvissuti più a lungo erano coloro i quali avevano ricevuto meno trasfusioni di sangue.

In maniera più precisa, furono Stephenson et al. (16) che, allo scopo di individuare eventuali associazioni tra unità di sangue trasfuse ed altre variabili prognostiche, condussero uno studio retrospettivo dei dati raccolti tra 55 pazienti sottoposti a resezione epatica: oltre alla quantità di sangue trasfusa, furono inclusi nell'analisi altri fattori tra cui le dimensioni, il numero e la distribuzione delle metastasi, lo stato dei margini di resezione, la lunghezza dell'intervallo libero da malattia, lo stato di Dukes del tumore primitivo, il tipo di resezione e la durata dell'anestesia. Si calcolò che per ogni unità di sangue trasfusa, il rischio di recidiva della malattia e di mortalità a 5 anni saliva rispettivamente del 5% e del 7%.

Esistono in realtà dati clinici a sostegno di un ruolo immunomodulatore svolto dalle trasfusioni ematiche nei pazienti da sottoporre a trapianto renale: si è visto, infatti, che (7) nei pazienti politrasfusi è presente una ridotta funzionalità delle cellule NK ed una depressa risposta dei linfociti ai mitogeni e ciò potrebbe essere alla base del minor rischio di rigetto cui tali pazienti sono esposti. Tuttavia, nonostante tali evidenze statistiche, non ci è possibile a tutt'oggi invocare una relazione causale diretta tra unità di sangue trasfuse ed un'azione prognostica negativa su sopravvivenza ed intervallo libero da malattia nei pazienti affetti da metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto.

Per quanto riguarda i risultati a distanza, sebbene si tratti di dati preliminari nell'ambito tra l'altro di una casistica ancora non sufficientemente ampia, ci sentiamo di poter affermare che l'attuazione di stretti criteri di selezione dei pazienti "chirurgici" possa effettivamente deter-

minare un miglioramento delle percentuali di sopravvivenza e intervallo libero da malattia: un solo paziente (8,3%) nella nostra serie ha presentato entro il primo anno recidiva epatica, ed un altro (8,3%) ha sviluppato ripresa della malattia diffusa ed incurabile. Il proseguimento del follow-up ci permetterà di valutare in maniera più completa i risultati.

Conclusioni

Dai dati della nostra casistica, sebbene ancora preliminari, sembra emergere un miglioramento delle percentuali di sopravvivenza e di intervallo libero da malattia in presenza di adeguati criteri di selezione dei pazienti affetti da metastasi epatiche da carcinoma coloretale da sottoporre a resezione epatica.

L'esperienza ormai maturata nell'utilizzo dei moderni strumenti per la resezione e l'emostasi ha inoltre certamente contribuito alla riduzione dei tempi operatori e delle percentuali di morbilità e mortalità peroperatoria.

Riassunto

Vengono presi retrospettivamente in esame 12 pazienti con metastasi epatiche da carcinoma coloretale, sottoposti dopo un'accurata selezione a resezione epatica, allo scopo di valutare: 1) gli effettivi vantaggi ottenuti dall'utilizzo del dissettore ad ultrasuoni e del laser ad Argon, soprattutto in termini di semplificazione della tecnica chirurgica e di riduzione delle perdite ematiche intraoperatorie e delle complicanze postoperatorie; 2) se l'adozione di stretti criteri di selezione dei pazienti "chirurgici" possa effettivamente determinare un importante miglioramento delle percentuali di recidiva.

Sono stati eseguiti i seguenti interventi chirurgici: 4 bisegmentectomie (2 di V e VI segmento, 2 di VI e VII); 1 trisegmentectomia (V, VI, VII); 2 lobectomie sinistre; 1 epatectomia destra; 4 resezioni non anatomiche "à la demande"; la sezione del parenchima epatico è stata effettuata mediante l'utilizzo del dissettore ad ultrasuoni; l'emostasi dei vasi di dimensione inferiore ai 2 mm è stata praticata con il laser ad Argon: ciò ha consentito di ottenere, oltre che un'emostasi agevole ed accurata, anche un soddisfacente controllo delle perdite dai dotti biliari.

Il diametro medio della massa metastatica asportata è stato di 5,5 cm (range: 1,5-7,5); il numero medio di unità di sangue trasfuse per paziente è risultato inferiore a quello riportato in letteratura con le tecniche tradizionali: 1,25 (range: 0-3 unità); la durata media degli interventi è stata di 4 ore, la degenza ospedaliera media di 13,3 giorni (range: 4-21); la mortalità peroperatoria è stata nulla, la morbilità complessiva del 16,6%.

Per quanto riguarda i risultati a distanza, sebbene si tratti di dati preliminari nell'ambito tra l'altro di una casi-

stica ancora non sufficientemente ampia, ci sentiamo di poter affermare che l'attuazione di stretti criteri di selezione dei pazienti "chirurgici" possa effettivamente determinare un miglioramento delle percentuali di sopravvivenza e intervallo libero da malattia: un solo paziente (8,3%) nella nostra serie ha presentato entro il primo anno recidiva epatica, ed un altro (8,3%) ha sviluppato ripresa della malattia diffusa ed incurabile.

Bibliografia

- 1) Adson M.A., Van Heerden J.A., Adson M.H.: *Resection of hepatic metastases from colo-rectal cancer*. Arch Surg, 119:647-651, 1984.
- 2) Andrus C.H., Kaminski D.L.: *Segmental hepatic resection utilizing the ultrasonic dissector*. Arch Surg, 121:5515-620, 1986.
- 3) Cady B., Mc Dermott W.V.: *Major hepatic resection for metastatic metastases from color cancer*. Ann Surg, 201:204-219, 1985.
- 4) Farid H., O'Connell T.: *Hepatic resection: changing mortality and morbidity*. Am Surg, 60:748-752, 1994.
- 5) Fasulo et al.: *Cavitron ultrasound surgical aspirator in liver resection*. Int Surg, 77:64-5, 1992.
- 6) Fong Y., Cohen A.M., Fortner J.G. et al.: *Liver resection for colorectal metastases*. J Clin Oncol, 15:938-46, 1997.
- 7) Gascon P., Zoumbos N.C., Young N.S.: *Immunologic abnormalities in patients receiving multiple blood transfusion*. Ann Intern Med, 100:173-7, 1984.
- 8) Hodgson W.J.B., Morgan J., Byrne D. et al.: *Hepatic resection for primary and metastatic tumors using the surgical dissector*. Am J Surg, 163:246-256, 1992.
- 9) Jessup J.M., Summerhayes I.C., Shibata D. et al.: *Multivariate analysis of tissue-based prognostic markers in stage II - III colorectal carcinoma*. Proc Am Soc Clin Oncol, 16:A910, 1997.
- 10) Karanjia K., Rees J.: *Hepatic resection for colo-rectal secondaries*. Br J Surg, 77:27-9, 1990.
- 11) Lise M., Da Pian P.P., Nitti D. et al.: *Colorectal metastases to the liver: present results and future strategies*. J Surg Oncol, 2:69-73, 1991.
- 12) Mason G.R.: *Hepatic resection technique*. Am J Surg, 157:343-5, 1989.
- 13) Nagause N., Hayashi T., Uchida M.: *Techniques of hepatectomy for hepatocellular carcinoma*. Dig Surg, 12:34-39, 1995.
- 14) Nitti D., Belluco C., Montesco M.C., et al.: *Nuclear p53 protein expression in resected hepatic metastases from colorectal cancer: an independent prognostic factor of survival*. Eur J Cancer, 6:851-55, 1998.
- 15) Ryan J.A., Faulkner D.J.: *Liver resection without blood transfusion*. Am J Surg, 157:472-5, 1989.
- 16) Stephenson K.R., Steinberg S.M., Huges K.S., et al.: *Perioperative blood transfusions are associated with decreased time recurrence and decreased survival after resection of colo-rectal liver metastases*. Ann Surg, 208:679-687, 1988.
- 17) Stimpson R.E.J., Pellegrini C.A., Way L.W.: *Factors affecting the morbidity of elective liver resection*. Am J Surg, 153: 189-95.

- 18) Wanebo H.J., Chum Q.D., Vezeridis M.P. et al.: *Patients selection for hepatic resection of colorectal metastases*. Arch Surg, 131:322-29, 1996.
- 19) Yanaga K., Kishikawa K., Shimada M. et al.: *Extracorporeal hepatic resection for previously unresectable neoplasm*. Surgery, 113:637-643, 1993.

Commento

Commentary

Prof. Ercole CIRINO

Ordinario di Chirurgia Generale
Università di Catania

Da un'attenta revisione della letteratura, risulta evidente come, nel campo della chirurgia epatica, l'affinarsi delle tecniche operatorie e la disponibilità di nuove tecnologie abbiamo consentito di ottenere una drastica riduzione delle percentuali di morbilità e mortalità peroperatorie. Ciò ha determinato un sempre più frequente ricorso alla chirurgia epatica, cui ha fatto seguito, soprattutto nei pazienti portatori di metastasi epatiche da carcinoma colo-rettale, un netto miglioramento prognostico, con aumento delle percentuali di sopravvivenza ad uno e cinque anni.

Del presente lavoro ci preme sottolineare l'accuratezza della selezione dei pazienti chirurgici ed il corretto utilizzo, nell'ambito di ben delineati tempi operatori, del dissettore ad ultrasuoni e del laser ad Argon.

Concordiamo pertanto sulla bontà del metodo comprovata peraltro sia dai risultati ottenuti in termini di morbilità e mortalità sia dai risultati a distanza.

A review of recent reported series reveals that the development of new surgical techniques using modern instruments, such as intraoperative ultrasound dissector, has permitted us to obtain a drastic reduction in postoperative morbidity and mortality rates. This has resulted in wider application of hepatic surgery which has followed, particularly in patient with metastatic colorectal cancer to the liver, net prognostic improvement in the percentage of long-term survival.

We emphasize both the accuracy of patients selection for hepatic resection and the appropriate use of the ultrasonic surgical dissector and the Argon laser in this study.

I do agree with the value of the study, confirmed in terms of perioperative morbidity and mortality rates and long-term survival.

Autore corrispondente:

Dott. S. GANGI
Via Canfora, 16
95125 CATANIA

