



Estratto da «IL PROGRESSO MEDICO»
Vol. XLV, N. 2, marzo-aprile 1989

LOMBARDO EDITORE - ROMA

Neoplasie epatiche secondarie: attuali orientamenti terapeutici

VINCENZO VITTORINI BENIAMINO IORIO DARIO VENDITTI VALERIO CERVELLI ROBERTO FIORITO
GIUSEPPE CALDARELLI GIUSEPPE M. PIGLIUCCI CARLO UMBERTO CASCIANI

Progr. med., Roma 45: 27, 1989

Riassunto. Gli autori nel presente articolo prendono in considerazione gli attuali orientamenti nel trattamento delle metastasi epatiche da carcinoma colo-rettale. Dopo aver riconfermato il ruolo primario della chirurgia, basato su ben definiti parametri di operabilità, valutano i risultati ottenuti con le terapie associate. Essi affermano infine l'importanza dello sviluppo di sempre più precisi metodi diagnostici per una valutazione più attendibile del potenziale evolutivo del tumore primitivo e delle sue metastasi.

Abstract. In the present study the authors review recent trend in the treatment of liver metastases secondary to colo-rectal carcinoma. They reconfirm the role of surgery based on well defined parameters of operability and evaluate results obtained using multimodal therapy. In conclusion they stress the importance of current diagnostic developments for a better assessment of both the primary tumor and its metastases.

INTRODUZIONE

Nella storia naturale di molti tumori, il fegato spesso viene ad essere interessato in fase precoce o tardiva a seconda della sede del tumore primitivo.

La compartecipazione epatica alla malattia neoplastica viene considerata come una tappa finale della storia naturale della malattia, poiché il paziente, anche se con metastasi in altre sedi, muore quasi sempre a causa dell'insufficienza epatica progressiva. Di qui gli sforzi per controllare e l'insorgenza e l'accrescimento delle metastasi epatiche¹².

Per frequenza e gravità le metastasi (mts) epatiche da carcinoma colo-rettale rappresentano un problema di dimensione sociale. Negli ultimi tre decenni la loro incidenza è stata in aumento, di pari passo con quella del carcinoma colo-rettale, che rappresenta il 15% di tutti i tumori maligni ed è percentualmente secondo solo alle neoplasie polmonari.

In Occidente le mts epatiche prevalgono sui tumori epatici primitivi secondo un rapporto di 20:1; mts epatiche si riscontrano nel 30-40% dei casi di neoplasie colo-rettali, che d'altronde sono responsabili di localizzazione epatica secondaria nel 70% dei casi^{15, 16}.

La comparsa di mts epatiche in corso di carcinoma colo-rettale determina un notevole peggioramento della prognosi.

Anche se, per evidenti motivi etici, non disponiamo di studi randomizzati che dimostrino la superiorità del trattamento chirurgico di resezione rispetto agli altri tipi di trattamento, sappiamo che, indipendentemente dal tipo e dalla sede del tumore primitivo, la sopravvivenza media di pazienti con mts epatiche difficilmente è superiore ad un anno^{24, 18} ed è in stretta correlazione sia con l'età del paziente, sia con il numero e la sede delle localizzazioni secondarie.

Posto che la sopravvivenza media dei pazienti con mts epatiche da carcinoma colo-rettale trattati con resezione chirurgica è di circa il 25% a 5 anni, con variazioni dal 16% al 45% a seconda delle varie casistiche^{3, 23}, mentre è piuttosto bassa nei pazienti non operati^{3, 23}, e che la mortalità operatoria varia dallo 0,5% al 10%^{11, 15}, essendo quasi nulla per le resezioni epatiche di «minima», appare evidente l'importanza del trattamento chirurgico delle mts epatiche da cancro colo-rettale.

Possiamo distinguere le mts epatiche, in relazione al momento della loro comparsa rispetto alla diagnosi della neoplasia colo-rettale, in sincrone, metacrone e precoci (tumore primitivo occulto). Mts epatiche sincrone si osservano con frequenza variabile dal 10% al 25% dei casi^{19, 20}. Le precoci si verificano nel 10% dei casi e rappresentano l'espressione di un'alta attivi-

Cattedra di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica, II Università di Roma.

tà biologica del tumore, comportando una più bassa sopravvivenza. La metacronia non influenza la sopravvivenza post-operatoria, che non cambia rispetto a quella delle mts sincrone operate.

Per quanto riguarda la localizzazione delle mts epatiche, da uno studio di Ozarda emerge che il lobo destro è interessato nel 20% dei casi, il lobo sinistro in circa il 4%, mentre il coinvolgimento bilaterale ha una incidenza di circa il 76%.

Alla luce del fatto che i risultati riportati dai vari autori sono di difficile interpretazione a causa della non omogeneità dei parametri classificativi utilizzati, è di fondamentale importanza ricorrere ad un unico criterio classificativo che permetta di suddividere i pazienti in gruppi dai caratteri omogenei. A tale riguardo, appare particolarmente interessante, ed è d'altra parte accettata dalla maggior parte degli autori, la classificazione proposta dal Gennari nel 1983 (e da lui stesso successivamente modificata), centrata sulla percentuale di parenchima epatico interessato dalla ripetizione neoplastica (Tabb. 1 e 2).

TAB. 1. CLASSIFICAZIONE DELLE METASTASI EPATICHE (SEC. L. GENNARI).

H	Metastasi sincrone
rH	Metastasi metacrona
(r)H ₁	Interessamento epatico uguale o inferiore al 25%
(r)H ₂	Interessamento epatico compreso tra il 25% ed il 50%
(r)H ₃	Interessamento epatico superiore al 50%
s	Metastasi singola
m	Metastasi multiple a carico di un solo lobo chirurgico
b	Metastasi bilobarie
i	Infiltrazione di organi o strutture adiacenti
*F	Alterazione della biochimica epatica
*C	Presenza di cirrosi

* Alterazioni della funzionalità epatica.

TAB. 2. STADIAZIONE DELLE METASTASI EPATICHE (SEC. L. GENNARI).

Stadio:	
I	H ₁ s
II	H ₁ mb H ₂ s
III	H ₂ mb H ₃ smb
IV	A. Diffusione minima intraddominale scoperta solo alla laparotomia. B. Diffusione extraepatica.

TRATTAMENTO

In base alle attuali conoscenze, le mts epatiche possono essere aggredite con la chirurgia, con la chemioterapia sistemica e con la chemioterapia distrettuale. Risultati non del tutto soddisfacenti sono stati finora ottenuti dalla radioterapia. Altre modalità terapeutiche recentemente introdotte sono l'immunoterapia, che nell'ambito delle terapie oncologiche rappresenta a tutt'oggi un settore in piena evoluzione e di cui non si riescono ancora a ben definire le reali potenzialità terapeutiche, e l'ipertermia, che trova sempre più frequente applicazione in associazione con la chemioterapia e la radioterapia.

CHIRURGIA

Tradizionalmente, il trattamento chirurgico delle mts epatiche è stato relegato in secondo piano sia per motivi tecnici, sia per la convinzione ampiamente diffusa che una metastasi epatica avesse significato prognostico infausto a breve termine per il paziente, tanto che da alcuni autori tale reperto veniva considerato una controindicazione non solo all'asportazione della metastasi ma anche a quella della neoplasia primitiva.

I citati problemi tecnici erano in gran parte dovuti al fatto di considerare il fegato come un organo privo di un'architettura vascolare e biliare ben definita, il che comportava una elevata mortalità intraoperatoria, legata soprattutto a fatti emorragici. La dimostrazione che il fegato possiede un'architettura bilio-vascolare costante ha creato le premesse per la diffusione di tecniche di resezione epatica cosiddetta «tipica», cui si deve il netto calo della mortalità operatoria (Tab. 3).

Eliminato il problema tecnico, rimaneva da chiarire in quale grado l'asportazione di una mts epatica riuscisse ad influenzare favorevolmente la prognosi; a tale riguardo, in virtù del fatto che la terapia medica, agendo su sottopopolazioni neoplastiche eterogenee, seleziona cloni cellulari resistenti che sono responsabili della risposta incompleta al trattamento, si è sempre di più affermato il ruolo della chirurgia in senso citoriduttivo.

Condizione fondamentale per il buon esito dell'intervento chirurgico è che la relativa indicazione venga posta sulla base di parametri ben definiti che fanno riferimento al tumore primitivo, alle mts in sé ed all'organismo del paziente nel suo insieme. Tale selezione colloca l'indice di operabilità per le mts epatiche su valori che si aggirano intorno al 5-10%^{6,8}.

TAB. 3. NEOPLASIE EPATICHE SECONDARIE: MORTALITÀ OPERATORIA E SOPRAVVIVENZA A 3 ED A 5 ANNI.

	Anno	Numero di pazienti	Mortalità operatoria	Sopravvivenza media	Sopravvivenza a 3 anni	Sopravvivenza a 5 anni
Adson ¹	1986	141	2,8%			23%
Bradpiece ³	1987	24	8,3%	30 mesi	44%	
Butler ⁵	1986	62	10%	36 mesi	50%	34%
Ekberg ⁷	1986	72	5,6%	22 mesi	30%	16%
Gennari ¹⁴	1986	48	2,1%	30 mesi	53%	
Hughes ^{15*}	1986	859				33%
Iwatsuki ¹⁶	1986	60	0%	48 mesi	45%	45%
Nordlinger ¹⁹	1987	80	5%		40,5%	24,9%
Sesto ²³	1987	61	7%		44%	28%

* Rilievo multicentrico.

Per quanto concerne il tumore primitivo, un dato ormai ampiamente acquisito è che l'indicazione chirurgica non si ponga per le mts da tumori primitivi particolarmente aggressivi come l'adenocarcinoma gastrico, il cancro del pancreas, il carcinoma polmonare ed il melanoma. L'indicazione è relativa per i tumori a decorso particolarmente lento (carcinoidi) oppure abbastanza sensibili ai trattamenti medici ormonali (cancro mammario, carcinoma embrionale del testicolo). In tal senso è certo che le maggiori possibilità sono offerte dal trattamento delle mts di origine colo-rettale.

Per quanto attiene specificamente alle mts, tutti i risultati riportati dalla letteratura attribuiscono grande importanza all'estensione dell'interessamento neoplastico del fegato, ed è ormai riconosciuto che l'indicazione prima è data dalle mts singole, seguite dalle mts multiple monolobarie, ma di numero inferiore a 4. Il raggruppamento unilobare, oltre che fattore prognostico favorevole, è motivo di importante semplificazione tecnica. Le localizzazioni multiple bilobarie sono al di fuori delle possibilità dell'exeresi, sebbene una resezione epatica maggiore, per una prevalente ma non esclusiva localizzazione in un emifegato, non escluda l'associazione di una o più resezioni atipiche a carico dell'altro.

È chiaro che la presenza di mts extraepatiche costituisce uno dei criteri di inoperabilità, così come la presenza di un'adenopatia metastatica a livello del peduncolo epatico è considerata una controindicazione alla resezione epatica. Allorché questi linfonodi sono invasivi, la sopravvivenza media è di 1,5 anni, con percentuale

di sopravvivenza nulla a 5 anni. In assenza di interessamento linfonodale, i predetti valori sono di 2,6 anni e del 26% rispettivamente¹⁵.

Un altro fattore prognostico che il chirurgo non deve trascurare è il volume della massa metastatica; a tale riguardo ricordiamo i dati riportati da Foster, secondo il quale la sopravvivenza a 5 anni passa dal 27% all'8% se le dimensioni della metastasi sono rispettivamente inferiori o superiori a 5 cm.

L'età avanzata non costituisce una controindicazione assoluta, soprattutto se l'intervento può essere condotto esclusivamente per via addominale. Nei pazienti anziani, tuttavia, in rapporto alle condizioni generali, cardiocircolatorie, respiratorie, di funzionalità renale ed ovviamente epatica, l'indicazione chirurgica può non essere giustificata anche di fronte ad un tumore tecnicamente operabile.

Il rilevamento di mts sincrone al tumore primitivo pone il problema della scelta del momento più opportuno in cui eseguire l'exeresi della metastasi. Il trattamento in tempo unico offre indubbiamente dei vantaggi, quali la riduzione dei tempi di anestesia (minor depressione dell'immunità cellulo-mediata e minor danno epatocellulare) ed un minore impegno psicologico del paziente. L'attuale orientamento è pertanto per una resezione simultanea del tumore primitivo e delle metastasi epatiche se queste sono di piccolo volume ed aggredibili attraverso la stessa via chirurgica utilizzata per l'asportazione del tumore primitivo. Quando si tratti di mts di una certa dimensione, tali da richiedere una epatectomia maggiore, o quando risulti difficile raggiungerle, si preferisce ricorrere ad un secondo

intervento, in genere dopo un periodo di due mesi, che permette anche di giudicare l'evoluzione della malattia.

TERAPIE ASSOCIATE

Nell'ambito delle terapie associate, nonostante le speranze inizialmente riposte nella chemioterapia sistemica, i risultati finora ottenuti non possono, nel complesso, essere ritenuti molto soddisfacenti, anche se ciò non è condiviso da alcuni autori. I risultati più apprezzabili sembrano aversi associando 5-FU e mitomicina C, oppure usando il FUDR, con risposte obiettive al massimo nel 20-40% dei casi trattati. Inoltre, vi è da considerare la tossicità di questi farmaci, nonché l'osservazione che a volte il chemioterapico può selezionare una popolazione cellulare a più alta malignità, creando i presupposti per una evoluzione più rapida della malattia in senso peggiorativo.

In alternativa alla chemioterapia sistemica, negli ultimi anni si sono sviluppati trattamenti loco-regionali per via arteriosa o portale (metodo infusaid ed «infuse a port») allo scopo di aumentare l'efficacia del trattamento riducendo gli effetti tossici sistemici. Tali trattamenti si basano sul presupposto, derivato da dati sperimentali o anatomopatologici, che le neoplasie epatiche siano irrorate prevalentemente dal circolo arterioso. Da ciò il tentativo di portare direttamente a contatto con la cellula tumorale il farmaco antiblastico, adattandolo alla biologia della cellula stessa. I dati attuali, però, dimostrano che l'infusione di chemioterapici per via arteriosa determina risposte positive in una percentuale variabile dal 35% al 67% dei casi, con una sopravvivenza che varia dai 6 ai 14 mesi^{4,27}. Quindi, l'infusione di chemioterapici per via arteriosa non determina un sensibile miglioramento della sopravvivenza rispetto alla somministrazione sistemica. Una particolare forma di chemioterapia loco-regionale è quella che prevede la somministrazione intraperitoneale di 5-FU mediante dialisi peritoneale, con il vantaggio di ottenere una elevata concentrazione portale ed un'alta estrazione epatica del farmaco.

L'impiego della radioterapia nel trattamento delle mts epatiche da cancro colo-rettale ha una importanza relativa, essendo stato dimostrato con studi biotici che anche il parenchima epatico sano può essere danneggiato con esiti fibrotici secondari più o meno reversibili. In particolare, è stato stabilito un rapporto tra dose di radiazioni ed incidenza di tali lesioni, riscontrando che le dosi che il fegato tollera bene sono comprese

tra i 25 ed i 30 Gy, risultando perciò nettamente inferiori ai 50-60 Gy necessari per un trattamento adeguato^{2,22}.

Negli ultimi anni è andata via via assumendo sempre maggior significato la termoterapia delle lesioni neoplastiche, il cui impiego si basa su studi sperimentali che hanno dimostrato come l'applicazione alle masse neoplastiche di temperature comprese tra i 42° ed i 43°C induca regressione tumorale. Questo aumento di temperatura nel tessuto neoplastico è realizzabile con l'ipertermia loco-regionale (perfusione), con quella localizzata e con quella sistemica.

Un maggiore campo applicativo incontra l'ipertermia che utilizza un generatore a radiofrequenze a 13.56 MHz, per la sua capacità di ottenere temperature superiori a 41-42°C a profondità considerevoli (≈ 10 cm). Da numerosi autori è stato messo in evidenza come i maggiori successi si abbiano associando all'ipertermia la chemioterapia, per i comprovati effetti di potenziamento reciproco²⁵.

L'associazione radioterapia-ipertermia, per l'effetto radiosensibilizzante di quest'ultima, determina un guadagno terapeutico nei confronti della sola radioterapia, in quanto l'impiego di una dose minore di radiazioni consente di ottenere lo stesso effetto citoriduttivo. D'altra parte l'esperienza clinica ha ormai confermato come l'ipertermia sia in grado di agire prevalentemente su cellule iposiche ed in fase S del ciclo cellulare, e quindi in condizioni in cui è ben nota la scarsa efficacia della terapia radiante.

Attualmente l'immunoterapia, sia aspecifica che specifica, rappresenta un settore in piena evoluzione nel trattamento del paziente oncologico.

CONCLUSIONI

Alla luce di quanto esposto, finché non si conoscerà la reale biologia della cellula neoplastica, non esistendo al momento valide alternative, riteniamo la chirurgia di exeresi delle mts epatiche da carcinoma colo-rettale l'unica possibilità terapeutica che consenta di ottenere sopravvivenze a 5 anni intorno al 35% dei casi.

Mentre la maggior parte dei problemi chirurgici ha oggi trovato, sia pure con orientamenti diversi, soddisfacenti soluzioni, ulteriori miglioramenti sono attesi sia dallo sviluppo di sempre più precisi metodi diagnostici che dalla valutazione sempre più attendibile del potenziale evolutivo del tumore primitivo e delle sue metastasi.

BIBLIOGRAFIA

- ADSON M. A. - Resection of liver metastases. When is it worthwhile? *World J. Surg.* 11: 511-520, 1987.
- BORGELT B. B. et al. - The palliation of hepatic metastases: result of the RTOG pilot study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7: 587, 1981.
- BRADPIECE H. A., BENJAMIN I. S., HALEVY A., BLUMGART L. H. - Major hepatic resection for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 74: 324-326, 1987.
- BUROKER T. et al. - Hepatic artery infusion of 5 FUDR after prior systemic 5-fluorouracil. *Cancer Treat. Rep.* 60: 1277-1279, 1976.
- BUTLER J., ATTIYEH F. F., DALY J. M. - Hepatic resection for metastases of the colon and rectum. *Surg. Gynecol. Obstet.* 162: 109-113, 1986.
- DAGRADI A., NICOLI N., DAGRADI V. - Trattamento chirurgico dei tumori primitivi e metastatici del fegato. In: *I tumori gastroenterici*, Casa Ed. Ambrosiana, Milano, 1984, p. 237.
- EKBERG H., TRANBERG K. G., ANDERSSON R., LUNSTEDT C., HAGERSTRAND I., RANSTAM J., BENGMARK S. - Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br. J. Surg.* 73: 727-731, 1986.
- FEGIZ G., ANGELINI L., BEZZI M., RAMACCIATO G., GOZZO P. - Metastasi epatica da carcinoma coloretale: attualità diagnostiche e trattamento chirurgico. In: *I tumori gastroenterici*. Casa Ed. Ambrosiana, Milano, 1984, p. 245.
- FOSTER J. H., BERMAN M. M. - *Solid liver tumor*. Saunders, Philadelphia, 1977.
- FOSTER J. H., LUNDY J. - Liver metastases. *Curr. Probl. Surg.* 18: 157-202, 1981.
- FUJIMOTO S., MIYASAKI M., KITSUKAWA Y., KIGUCHI M., OKUI K. - Long term survivors of colorectal cancer with unresectable hepatic metastases. *Dis. Colon Rectum* 28: 588-591, 1985.
- GENNARI L., DOCI R. - Istituto Nazionale Tumori, Milano: I tumori primitivi e secondari del fegato. Stato attuale e prospettive future. In: *I tumori del fegato*, Gozzetti G. et al. (Eds). Editrice Compositori, Bologna, 1985.
- GENNARI L., BIGNAMI P., QUAGLIUOLO V. - Indicazioni e risultati della chirurgia resettiva per metastasi epatiche. *Giorn. Chir.* 9 (2): 151-154, 1988.
- GENNARI L., DOCI R., BIGNAMI P., BOZZETTI F. - Surgical treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer. *Ann. Surg.* 203: 49-54, 1986.
- HUGHES K. S., SUGARBAKER P. H. - Resection of the liver for metastatic solid tumors. In: Rosemberg S. A. (Ed.): *Surgical treatment of metastatic cancer*. Lippincott, Philadelphia, 5, 1984, pp. 125-164.
- IWATSUKI S., ESQUIVEL C. O., GORDON R. D., STARTZ T. E. - Liver resection for metastatic colorectal cancer. *Surgery* 100: 804-810, 1986.
- NIEDERHUBER J. E., ENSMINGER W., GYVES J., THRALL J., WALKER S., COZZI E. - Regional chemotherapy of colorectal cancer metastatic to the liver. *Cancer* 53: 1336-1343, 1984.
- NIMS T. A. - Resection of the liver for metastatic cancer. *Surg. Gynecol. Obstet.* 158: 46-48, 1984.
- NORDLINGER B., QUILICHINI M. A., PARC R., HANNOUN L., DELVA E., HUGUET C. - Hepatic resection for colorectal liver metastases. Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrences in 80 patients. *Ann. Surg.* 205: 256-263, 1987.
- NORDLINGER B., QUILICHINI M. A., PARC R., HANNOUN L., DELVA E., HUGUET C. - Surgical resection of liver metastases from colorectal cancers. *Int. Surg.* 72: 70-72, 1987.
- OZARDA A., PICREN J. - The topographic distribution of liver metastases: its relation to surgical and isotope diagnosis. *J. Nucl. Med.* 149: 151, 1962.
- ROMANINI A. - Ruolo della radioterapia nel trattamento delle metastasi epatiche. In: *I tumori del fegato*, Gozzetti G. et al. (Eds). Editrice Compositori, Bologna, 1985.
- SESTO M. E., VOGT D. P., HERMANN R. E. - Hepatic resection in 128 patients: a 24 year experience. *Surgery* 102: 846-851, 1987.
- TAYLOR I. - Colorectal liver metastases: to treat or not to treat? *Br. J. Surg.* 72: 511-516, 1985.
- TEICHER B. A., HERMAN T. S., HOLDEN S. A. - Combined modality therapy with bleomycin, hyperthermia, and radiation. *Cancer Res.* 48: 6291-6297, 1988.

Richieste di estratti all'Editore o al
[Address for reprint requests: the Publisher or]

Dott. Vincenzo Vittorini
Via Deserto di Gobi, 125 - 00144 Roma