



Il trattamento chirurgico delle metastasi epatiche da carcinoma coloretale

FABIO CIANCHI, DESIRÈ PANTALONE, GIANLUCA CARASSALE, CAMILLO CORTESINI

Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal carcinoma.

From 1987 to 1991, 45 hepatic resections (of which 18 were major) were performed in 41 patients for treatment of metastases from colorectal carcinoma. The median follow-up period was 26.8 months. The overall actuarial 3-year survival rate was 33.7%; it was 57.1% after treatment of metachronous metastases and 20% after treatment of synchronous ones; 37.5% for solitary metastases and 16.0% for multiple ones. In our experience three factors correlated significantly with survival after hepatic resection. They were: a) timing of metastasis diagnosis; b) number of metastases; c) stage of primary colorectal carcinoma. Survival benefits and the improved quality of life justify surgical treatment of hepatic metastases due to colorectal carcinoma.

KEY WORDS: Colorectal neoplasms - Metastases - Hepatic resection - Prognostic factors.

È ormai acquisizione comune che il 50% circa dei pazienti con carcinoma coloretale sviluppa metastasi epatiche; solo nel 25% di essi, però, la malattia metastatica è limitata al fegato e di questo ultimo sottogruppo solamente il 25% avrà metastasi uniche o unilobari. Ciò significa che il trattamento chirurgico delle metastasi epatiche riguarderà non più del 5% dei pazienti con carcinoma coloretale¹.

Nonostante tali limitazioni l'efficacia del trattamento chirurgico è indiscutibile se si tiene conto che a fronte di una sopravvivenza media di 9 mesi dei pazienti con metastasi epatiche non trattate abbiamo, nei casi trattati chirurgicamente, una sopravvivenza a 3 anni che varia dal 23 al 65% ed a 5 anni, dal 25 al 45%^{2,3}.

La presente indagine aveva lo scopo di confrontare i risultati della nostra esperienza con quelli emersi recentemente in letteratura e di identificare eventuali indicatori

Lavoro eseguito con il contributo della Regione Toscana.
Pervenuto il 15 marzo 1994.
Accettato il 4 maggio 1994.

*Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica,
Università degli Studi di Firenze, Firenze*

di prognosi utili per una più appropriata impostazione del trattamento chirurgico.

Materiali e metodi

Nel periodo 1987-1991 sono state eseguite nella U.O. di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica, 45 resezioni epatiche per metastasi da carcinoma coloretale in 41 pazienti. Trenta di essi erano maschi con età media di 61,7 anni (range 51-74) e 11 femmine con età media di 64,4 anni (range 56-72). La lesione primitiva, sempre trattata con intento radicale, era localizzata nel colon destro in 10 casi, nel colon sinistro in 14 e nel retto in 17; era in stadio A di Dukes in 3 osservazioni, in stadio B in 15 ed in stadio C in 23.

La diagnosi delle metastasi è stata metacrona in 31 pazienti e sincrona in 10. In questi ultimi pazienti la resezione delle metastasi è stata sempre simultanea all'intervento sulla lesione primitiva, mentre le metastasi metacrone sono state rimosse dopo un intervallo medio di 23,4 mesi (range 6-53). In 30 pazienti le metastasi erano singole e in 11 multiple (tab. I); in accordo con la stadiazione di Ger-nari *et al.*⁴ 25 metastasi risultavano in stadio I (H1s: 8; rH1s: 17), 10 in stadio II (H1m/b: 2; rH1m/b: 3; rH2s: 5) e 6 in stadio III (rH2m/b: 6) (tab. II).

In nessun paziente era presente diffusione neoplastica extra-epatica, considerata controindicazione assoluta all'intervento. La resezione epatica è sempre stata ampia e comunque in grado di assicurare almeno 2 cm di parenchima epatico libero da infiltrazione macroscopica.

Gli interventi effettuati comprendono 8 epatectomie destre, 10 epatectomie sinistre, 7 segmentectomie laterali, 3 segmentectomie anteriori, 6 segmentectomie posteriori, 6 sottosegmentectomie e 1 resezione atipica. Quattro pazienti sono stati sottoposti a reintervento sul fegato residuo per ripresa di malattia (2 segmentectomie mediane e 2 resezioni atipiche) (tab. III).

Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott. Fabio Ciani, Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica, Università degli Studi, Policlinico Careggi, 50134 Firenze FI.

TABELLA I. — Caratteristiche dei pazienti.

Parametri	N. pazienti
Sesso:	
— Maschi (età media: 61,7 anni)	30
— Femmine (età media: 64,4 anni)	11
Sede tumore primitivo:	
— Colon destro	10
— Colon sinistro	14
— Retto	17
Stadiazione tumore primitivo:	
— Dukes A	3
— Dukes B	15
— Dukes C	23
Metastasi singole	30
Metastasi multiple	11
Metastasi sincrone	10
Metastasi metacrone	31

TABELLA II. — Distribuzione delle metastasi sec. la classificazione di Gennari et al.

	s	m	b		s	m	b
H ₁	8	1	1	rH ₁	17	—	3
H ₂	—	—	—	rH ₂	5	3	3
H ₃	—	—	—	rH ₃	—	—	—

TABELLA III. — Tipi di intervento.

Tipo	N. casi
Interventi:	
— Epatectomia destra (V-VI-VII-VIII)	8
— Epatectomia sinistra (II-III-IV)	10
Segmentectomia:	
— Laterale	7
— Anteriore	3
— Posteriore	6
Sottosegmentectomia	6
Resezioni atipiche	1
Reinterventi:	
— Segmentectomia mediana	2
— Resezioni atipiche	2

Il periodo medio di follow-up è stato di 26,8 mesi (range 3-103). Nessun protocollo preordinato di terapia adiuvante è stato utilizzato in questi pazienti. La sopravvivenza è stata calcolata dalla data dell'intervento di resezione epatica (il primo nei casi di reintervento) secondo la metodica di Kaplan Meier.

Risultati

Non vi è stata mortalità operatoria. La morbidità è stata del 31,5% (8 pazienti hanno presentato un modesto ver-

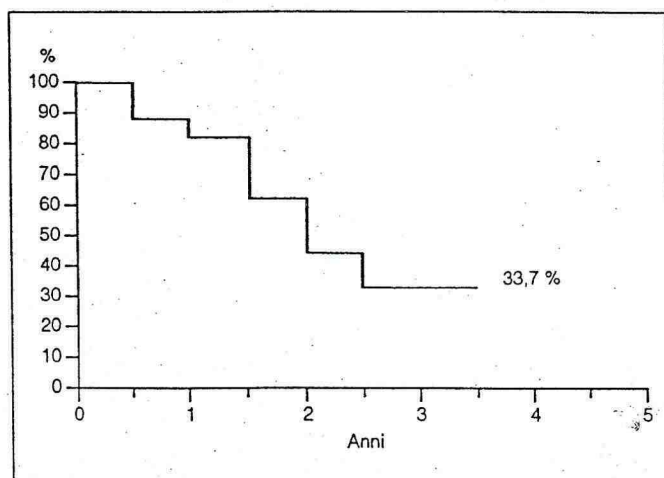


Fig. 1. — Sopravvivenza attuariale globale.

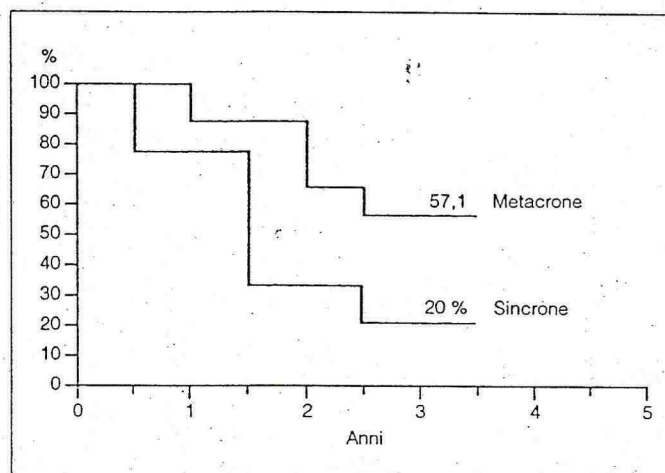


Fig. 2. — Sopravvivenza attuariale in base al tempo di diagnosi delle metastasi, sincrone o metacrone.

samento pleurico a risoluzione spontanea rapida, 2 pazienti un focolaio broncopneumonico, 1 paziente una fistola biliare minima regredita spontaneamente, 1 paziente un episodio di edema pancreatico, 1 paziente una flebite superficiale dell'arto inferiore).

Diciannove pazienti (46,3%) sono tuttora viventi con una sopravvivenza media di 33,5 mesi e una mediana di 22 (range 3-103). Due sono sopravvissuti più di 5 anni dall'intervento epatico e sono attualmente viventi a 75 e 103 mesi.

La sopravvivenza attuariale globale comprensiva cioè di tutti i pazienti con metastasi sincrone, metacrone, uniche, multiple ed i reinterventi, risulta dell'88,2% a 12 mesi, del 60,7% a 24 mesi, del 33,7% a 36 mesi (fig. 1). In particolare per i pazienti con metastasi sincrone la sopravvivenza è stata del 77,7% a 12 mesi, del 33,3% a 24 mesi, del 20,0% a 36 mesi, mentre per quelli con metastasi metacrone, la sopravvivenza è stata del 100% a 12 mesi, dell'85,7% a 24 mesi, del 57,1% a 36 mesi (fig. 2).

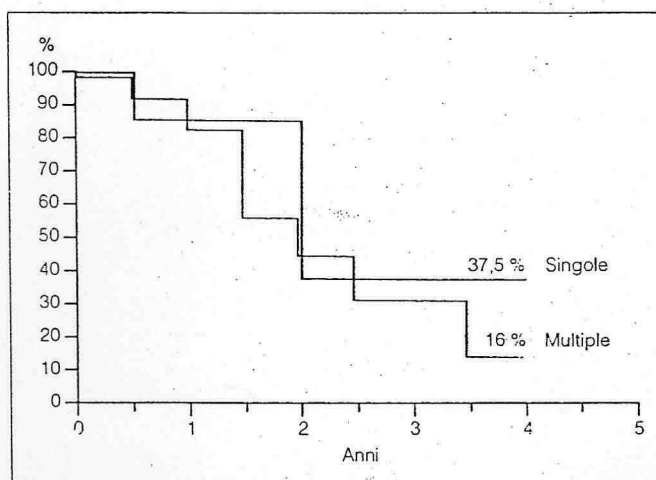


Fig. 3. — Sopravvivenza attuariale in base al numero delle lesioni, uniche o multiple.

In relazione al numero delle metastasi, la sopravvivenza per le singole è stata del 75% a 12 e 24 mesi, del 37,5% a 36 mesi, mentre per le multiple, del 92,3% a 12 mesi, del 56,1% a 24 mesi, del 32,1% a 36 mesi. A 48 mesi la sopravvivenza per le singole è rimasta del 37,5% mentre per le multiple si è ridotta al 16% (fig. 3).

Per quanto concerne la sopravvivenza in rapporto alla stadiazione della lesione primitiva, essa è risultata, per i Dukes B, pari all'87,5% a 12 mesi, al 75% a 24 mesi, al 53,5% a 36 mesi; per i Dukes C all'88,8% a 12 mesi, al 47,8% a 24 mesi ed al 15,9% a 36 mesi (fig. 4).

Discussione

L'utilità del trattamento chirurgico delle metastasi epatiche da carcinoma colorettale è ormai fuori discussione se si considera che non esiste attualmente una terapia alternativa di pari efficacia e che la mortalità e morbidità legati a questo tipo di chirurgia sono irrilevanti.

I nostri risultati sono in sintonia con quelli emersi recentemente in letteratura. In particolare, Gozzetti *et al.*⁵ riportano una sopravvivenza attuariale globale a 3 anni dopo resezione di metastasi da carcinoma colorettale del 32,6%, Holm *et al.*⁶ del 31%, Adson e Van Heerden⁷ del 40%; nel nostro studio, tale sopravvivenza è stata del 33,7%. Questi risultati sono soddisfacenti soprattutto se confrontati con la storia naturale di pazienti portatori di metastasi aggredibili chirurgicamente ma non trattate. Wilson e Adson⁸, a tale proposito, hanno condotto uno studio retrospettivo su 46 pazienti portatori di lesione epatica singola, istologicamente definita intraoperatoriamente ma non rimossa per scelta dell'operatore; nessuno di questi pazienti sopravvisse 5 anni dalla diagnosi e la sopravvivenza mediana risultò di 20 mesi. Più recentemente, Scheele *et al.*³ hanno individuato un gruppo di 62 pazienti portatori di metastasi reseccabili ma non trattate; la sopravvivenza media di questo gruppo è stata di 14,2 mesi; nessun paziente è sopravvissuto 5 anni.

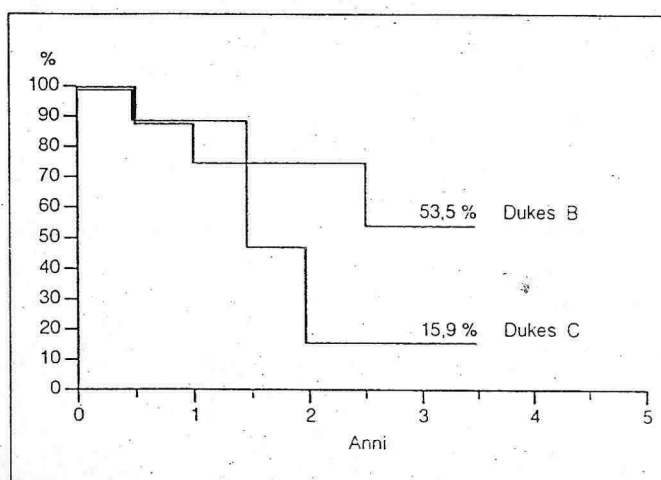


Fig. 4. — Sopravvivenza attuariale in base alla stadiazione del tumore primitivo.

Numerosi studi sono stati condotti allo scopo di selezionare dei fattori prognostici in grado di individuare i pazienti a maggior rischio di recidiva dopo trattamento chirurgico delle metastasi da carcinoma colorettale. Nel nostro studio sembrano emergere almeno 3 fattori correlabili con la sopravvivenza dopo resezione epatica. Essi sono il momento della diagnosi delle metastasi rispetto a quello della lesione primitiva, il numero delle lesioni epatiche e la stadiazione del tumore primitivo.

Per quanto riguarda il primo fattore, abbiamo osservato che i pazienti operati per metastasi metacrone hanno una prognosi migliore di quelli trattati per metastasi sincrone. La sopravvivenza a 3 anni dei 2 gruppi di pazienti è infatti risultata rispettivamente del 57,1 e del 20%. In letteratura sono riportati risultati simili; nell'esperienza di Scheele *et al.*³ ad esempio, la sopravvivenza a 5 anni è stata del 45% per le metastasi metacrone e del 32% per quelle sincrone. Altri Autori hanno analizzato il rapporto tra durata dell'intervallo libero da malattia dopo asportazione della lesione primitiva e sopravvivenza dopo resezione epatica. Hughes e Sugarbaker⁹ hanno riscontrato una sopravvivenza a 5 anni del 40% dei pazienti con intervallo libero superiore ad un anno e del 28%, sovrapponibile in pratica a quella delle metastasi sincrone, quando tale intervallo era minore. Analogamente Logan *et al.*¹⁰ hanno osservato che i pazienti trattati per metastasi comparse dopo un intervallo libero di malattia di più di 2 anni presentavano una sopravvivenza media di 40,5 mesi contro i 23,3 mesi dei pazienti trattati per metastasi sincrone. Nella nostra esperienza la durata media dell'intervallo libero da malattia è stata di 19,9 mesi e la sopravvivenza a tre anni, come già accennato, del 57,1%.

Il secondo fattore in grado di influenzare la prognosi è stato quello relativo al numero delle metastasi. Nella nostra esperienza la sopravvivenza a 4 anni dei pazienti con metastasi singola è stata del 37,5% mentre quella dei pazienti con metastasi multiple del 16,0%. Risultati analoghi sono stati quelli di Fegiz *et al.*¹¹ che riferiscono una sopravvivenza a 3 anni del 33,8% per le metastasi singole

e del 17% per le multiple. Nell'esperienza di Holm *et al.*⁶ le sopravvivenze a 2 anni sono state rispettivamente del 73% e del 50%.

Lo stadio del tumore primitivo, infine, è il terzo fattore in grado di condizionare il risultato del trattamento resettivo delle metastasi epatiche. Nel nostro studio la sopravvivenza a 3 anni dalla resezione epatica dei pazienti con lesione primitiva in stadio B di Dukes è risultata del 53,5% contro una sopravvivenza del 15,9% di quelli in Dukes C. Risultati sovrapponibili sono quelli di Hughes e Sugarbaker¹², che riportano sopravvivenze a 5 anni per i 2 gruppi rispettivamente del 40 e 20%, e di Fegiz *et al.*¹¹, con risultati rispettivamente del 48,8 e del 23,8%.

Resta infine il problema della ripresa di malattia dopo trattamento chirurgico delle metastasi epatiche da carcinoma coloretale con una incidenza stimata attorno al 50%¹³⁻¹⁴. Se si considera però che in un terzo circa di questi pazienti la ripresa di malattia è confinata esclusivamente al fegato, ci si rende conto della razionalità del reintervento. Nella nostra esperienza il 28% dei pazienti con metastasi epatiche resecate ha presentato recidiva con esclusivo interessamento epatico. I risultati preliminari ottenuti con resezioni ripetute sono incoraggianti. Due dei nostri pazienti ad esempio, sono viventi a distanza di 50 e 75 mesi dal primo intervento. Anche nell'esperienza di Dagradi¹⁵, la sopravvivenza a 3 anni dei pazienti resecati più volte è stata del 67%.

Per concludere, i risultati in termini di sopravvivenza e di qualità di vita ci sembrano giustificare il trattamento chirurgico delle metastasi epatiche da carcinoma coloretale.

Riassunto

Nel periodo 1987-1991 sono state eseguite 45 resezioni epatiche (18 resezioni maggiori) per metastasi da carcinoma coloretale in 41 pazienti.

Il periodo medio di follow-up è stato di 26,8 mesi.

La sopravvivenza attuariale globale a tre anni è stata del 33,7%; 57,1 per le metacrone e 20 per le sincrone; 37,5 per le singole e 16,0 per le multiple.

Da questa esperienza sono emersi almeno 3 fattori correlabili con la sopravvivenza dopo resezione epatica. Essi sono: a) il mo-

mento della diagnosi (sincrona o metacrona) delle metastasi; b) il numero delle metastasi; c) lo stadio del tumore primitivo. I risultati in termini di sopravvivenza e di qualità di vita giustificano l'indicazione del trattamento chirurgico delle metastasi epatiche da carcinoma coloretale.

PAROLE CHIAVE: Carcinoma coloretale - Metastasi - Resezione epatica - Fattori prognostici.

Bibliografia

1. Ballantyne GH, Quin J. Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Cancer* 1993;71:4252-4266.
2. Registry of hepatic metastases. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of indications for resection. *Surgery* 1988;103(3):278-287.
3. Scheele J, Stangl R, Alterndorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma; impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990;77:1241-1246.
4. Gennari L, Doci R, Bozzetti F, Veronesi U. Proposal for a clinical classification of liver metastases. *Tumori* 1982;68:443-449.
5. Gozzetti G, Mazziotti A, Jovine E *et al.* Esperienza su 400 resezioni epatiche. *Chirurgia* 1992;5:398-408.
6. Holm A, Bradley E, Aldrete JS. Hepatic resection of metastases from colorectal carcinoma: morbidity, mortality and pattern of recurrence. *Ann Surg* 1989;209:428-434.
7. Adson M, Van Heerden J. Major hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 1980;191:563-576.
8. Wilson SM, Adson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. *Arch Surg* 1976;111:330-334.
9. Hughes K, Scheele J, Sugarbaker PH. Surgery for colorectal cancer metastatic to the liver. *Surg Clin North Am* 1989;69:340-359.
10. Logan SE, Meier SJ, Ramming KP, Morton DL, Longmire WP jr. Hepatic resection of metastatic colorectal carcinoma: a ten-year experience. *Arch Surg* 1982;117:25-28.
11. Fegiz G, Ramacciato G, Gennari L *et al.* Hepatic resections for colorectal metastases: the italian multicenter experience. *J Surg Oncol* 1991;2:144-154.
12. Hughes KS, Sugarbaker PH. Resection of the liver for metastatic solid tumors. In: Rosenberg S, ed. *Surgical treatment of metastatic cancer*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1987:125-164.
13. Hughes K, Simon R, Songhorabodi S *et al.* Resection of liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986;100:278-284.
14. Fegiz G, Ramacciato G, D'Angelo F *et al.* Patient selection and factors affecting results following resection for hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Int Surg* 1991;76:58-63.
15. Nicoli N, Musajo FG, Marchiori L *et al.* Metastasi epatiche da carcinoma coloretale: terapia chirurgica. In: Delaini GG, ed. *Attualità chirurgiche nelle malattie del colon-retto-ano*. Verona: Bi & Gi Editori, 1992:243-247.