

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA**

**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE ONCOLOGICHE

XXVI CICLO

*Coordinatore: Prof. Ferdinando Nicoletti*

---

DOTT.SSA MARIA SOFIA

**Applicazione del test al verde indocianina nel predire  
il danno epatico dopo chemioterapia nei pazienti con  
metastasi epatiche da cancro coloretale.**

\_\_\_\_\_  
TESI DI DOTTORATO  
\_\_\_\_\_

*RELATORE:*

*Chiar.mo Prof. Domenico Russello*

---

ANNO ACCADEMICO 2012-2013

## INDICE

<b>1. Epidemiologia e storia naturale delle metastasi epatiche da cancro colo rettale.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Diagnosi e staging.....</b>	<b>7</b>
<b>3. Terapia chirurgica e criteri di resecabilità.....</b>	<b>18</b>
<b>4. Chemioterapia preoperatoria e CALI (Chemotherapy associated liver injury).....</b>	<b>22</b>
<b>5. Test di clearance al verde indocianina.....</b>	<b>58</b>
<b>6. Progetto di ricerca.....</b>	<b>58</b>
<b>7. Risultati e prospettive future.....</b>	<b>68</b>

# 1

## EPIDEMIOLOGIA E STORIA NATURALE DELLE METASTASI EPATICHE DA CANCRO COLORETTALE

### INCIDENZA

Il cancro colo rettale rappresenta la quarta neoplasia più frequente con circa 1,2 milioni di casi diagnosticati ogni anno, con una maggiore incidenza in Europa, Nord America e Oceania.

In Italia il rischio cumulativo di sviluppare il cancro del colon durante la vita è del 3.4% per gli uomini e 2,2% per le donne<sup>(1)</sup>. Negli ultimi decenni la mortalità per tale neoplasia si è ridotta, tuttavia il cancro del colon rappresenta la seconda causa di morte per neoplasia. Questi dati sono espressione di come nonostante l'85% delle neoplasie del colon sia suscettibili di resezioni curative, più del 50% di questi negli anni sviluppa ripresa di malattia neoplastica e nei due terzi di questi casi il fegato è coinvolto.

L'incidenza delle metastasi sincrone varia dal 15 al 30%, in circa il 77% dei casi le metastasi epatiche rappresentano l'unica localizzazione secondaria del tumore, mentre nel 23% si trovano associate ad altre sedi metastatiche<sup>(2)</sup>. Le metastasi sincrone sono più frequenti negli uomini (15,9%) che non nelle donne (12,8%) con un tasso di incidenza standardizzato per età doppio negli uomini rispetto alle donne. L'incidenza delle metastasi sincrone è influenzato significativamente dall'età alla diagnosi, essendo più alta nei pazienti più giovani rispetto a quelli in età avanzata. Per contro non vi è correlazione con la sede del tumore primario. A confronto dei pazienti che sviluppano metastasi epatiche dopo il trattamento del tumore primitivo, i pazienti con metastasi sincrone presentano un più alto numero di metastasi e una più frequente disposizione bilobare.

Con un leggero disappunto l'analisi temporale dimostra come l'incidenza delle metastasi sincrone si mantiene relativamente stabile nel tempo.

Le metastasi metacrone si presentano nell'80% dei casi entro 3 anni dalla diagnosi del tumore primitivo. In generale le localizzazioni secondarie metacrone hanno come sede il fegato nel 43,5% dei pazienti, il peritoneo nel 14,6%, il polmone nel 10,2%, l'encefalo nel 1,7%, l'osso nel 1,9%, e altri siti nel 4,1%<sup>(3)</sup>. Il rischio cumulativo di sviluppare metastasi aumenta con lo stadio del tumore primitivo, pertanto il rischio a 5 anni sarà del 6,4% per lo stadio I, 21,4% per lo stadio II, 48% per lo stadio III. Questo significa che il rischio di sviluppare metastasi è 6 volte superiore per un T4 rispetto a un T1, e 4 volte superiore per un N2 rispetto a N0. analizzando complessivamente il rischio di sviluppare metastasi epatiche metacrone questo sarà del 4-4,3% a un 1 anno, 8,7-12% a 3 anni, 13,5-16,5% a 5 anni<sup>(2,4)</sup>. Anche in questo caso la sede del tumore primitivo non influenza l'incidenza delle metastasi metacrone.

## STORIA NATURALE

La storia naturale delle metastasi epatiche non trattate rappresenta il punto di riferimento contro cui confrontarsi per valutare l'efficacia di qualsiasi trattamento. Usando controlli storici del 1970 è stato riportato come senza alcun trattamento la sopravvivenza mediana dei pazienti con metastasi epatiche da cancro coloretale era di 6-12 mesi<sup>(5,6)</sup>. In tempi più vicini a noi i miglioramenti in campo sia medico che oncologico hanno drammaticamente cambiato la prognosi dei pazienti con metastasi epatiche da cancro colo rettale. In uno studio del 2009 che ha analizzato 2470 pazienti<sup>(7)</sup> è stato mostrato come non vi è alcuna differenza nella sopravvivenza mediana nei pazineti con diagnosi effettuata tra il 1990 e il 1997, mentre notevoli miglioramenti si sono visti negli anni successivi. In particolare è possibile distinguere due periodi di incremento, il primo inizia a partire dal 1998 con un incremento dell'utilizzo

delle resezioni epatiche come trattamento delle metastasi. Pertanto da allora circa il 20% dei pazienti affetti da metastasi epatiche è suscettibile di resezione epatica. Tutto questo ha prodotto un notevole beneficio in termini di sopravvivenza che è paragonabile all'avvento dell'irinotecan nelle linee chemioterapiche. Il secondo periodo di miglioramento della sopravvivenza inizia nel 2004 ed è principalmente attribuibile alla terapia medica. In quel periodo diventano infatti disponibili nuovi farmaci chemioterapici quali oxaliplatino, bevacizumab e cetuximab.

Sebbene la comparsa di metastasi dopo trattamento curativo del cancro colo rettale rappresenta ancora uno dei principali problemi in oncologia, l'uso delle resezioni epatiche e il miglioramento dei regimi chemioterapici hanno cambiato significativamente modificato la storia naturale dei tumori metastatici, determinando un miglioramento della sopravvivenza e in alcuni casi una speranza di cura.

## BIBLIOGRAFIA

1. Italian cancer trends (1998-2005). Report 2009. available at [http://registri-tumori.it/PDF/AIRTUM2009Trend/E&P33\\_4-5S1\\_38\\_colonretoo.pdf](http://registri-tumori.it/PDF/AIRTUM2009Trend/E&P33_4-5S1_38_colonretoo.pdf)
2. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006; 244: 254-259.
3. Leporrier J, Maruel J, Chiche L, et al. A population based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 465-474.
4. Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L, et al. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg* 1981;141: 586-589.
5. Norstein J, Silen W. Natural history of liver metastases from colorectal carcinoma. *J Gastrointest Surg* 1997; 1: 398-407.
6. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3677-3683.

## 2

### DIAGNOSI E STAGING

Nel 30-40% dei pazienti le metastasi da cancro colo rettale al momento della diagnosi sono confinate al fegato<sup>(1,2)</sup>. In questi pazienti l'imaging svolge un ruolo fondamentale nella diagnosi di malattia, nella stadiazione tumorale, nella risposta al trattamento e nel follow-up per le recidive tumorali dopo chirurgia.

La scelta della strategia terapeutica ottimale nei pazienti con metastasi epatiche dipende dai dati clinici ma è principalmente basata su un'accurata valutazione delle caratteristiche delle lesioni epatiche quali numero, dimensioni, sede, caratteristiche del parenchima, numero di segmenti epatici coinvolti<sup>(3)</sup>. Una mappa dettagliata delle metastasi epatiche è quindi essenziale per definire il trattamento più adeguato ed efficace.

La stadiazione preoperatoria è importante nella selezione dei pazienti al fine di evitare resezioni chirurgiche non necessarie<sup>(4,5)</sup>. Molti sono oggi gli strumenti a disposizione per la stadiazione delle metastasi epatiche, tuttavia la strategia di imaging ottimale rimane ancora da definire e dipende fortemente dalle risorse locali, dall'esperienza, e elemento più importante dalle modalità di imaging disponibili<sup>(1)</sup>.

#### ECOGRAFIA ADDOMINALE

L'ecografia addominale convenzionale viene ancora usata per identificare la presenza di metastasi epatiche, in quanto si offre come metodica rapida e non invasiva per lo screening di pazienti con sospette metastasi epatiche. La metodica prevede l'utilizzo di sonde tipo convex a 3.5-MHz con modalità B-mode. L'esame prevede scansioni longitudinali e trasversali del parenchima epatico, con paziente in posizione supina o in decubito laterale sinistro. Una

buona scansione si ottiene con scansione sottocostale trasversa visualizzando tutta la superficie posteriore e laterale del fegato.

La maggior parte delle metastasi epatiche da cancro colo rettale si presentano aree rotondeggianti ipoecogene rispetto al parenchima epatico circostante. La presenza di un orletto iperecogeno o calcificazioni è tipico ma non specifico delle metastasi epatiche. Tuttavia alcune metastasi sono difficilmente identificabili, in particolare se sono isoecogene rispetto al parenchima circostante, o iperecogene e quindi simili all'aspetto degli angiomi. La sensibilità dell'ecografia si riduce nei pazienti obesi, con cupole diaframmatiche molto alte, per interposizione dell'intestino o nei pazienti non collaboranti. Tuttavia l'ecografia può essere utile nel caratterizzare lesioni indeterminate diagnosticate con altre modalità e può fungere da guida per le biopsie<sup>(1)</sup>.

L'uso del mezzo di contrasto ecografico, che viene somministrato per via endovenosa ai pazienti, migliora la sensibilità della metodica nell'identificare le metastasi. Infatti dopo iniezione di mezzo di contrasto, le metastasi epatiche presentano un wash-out in fase portale, diventando marcatamente ipoecogene o anche anecogene in fase tardiva, a differenza delle lesioni benigne che presentano un enhancement maggiore rispetto al parenchima epatico circostante<sup>(6)</sup>.

## TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

La tomografia computerizzata (TC) è la metodica di imaging principale per lo studio del fegato, riuscendo a rispondere alla maggior parte dei quesiti clinici e valutando l'estensione della malattia tumorale intra ma anche extra epatica<sup>(7,8)</sup>. Attualmente le TC utilizzate sono multislice in grado di effettuare scansioni dello spessore anche 2,5 mm ottenendosi risultati superiori rispetto a scansioni di 5, 7 o 10 mm<sup>(9)</sup>. La visualizzazione delle metastasi è migliorata



dall'utilizzo del mezzo di contrasto endovenoso, infatti la differente capacità di uptake del mezzo di contrasto da parte dei tessuti permette una migliore identificazione delle metastasi.

La TC prevede una prima fase senza mezzo di contrasto per caratterizzare le lesioni piccole come cistiche o solide e per individuare eventuali calcificazioni. Successivamente viene iniettato il mezzo di contrasto iodato ottenendo le seguenti fasi: fase arteriosa, fase portale e fase tardiva. La fase arteriosa è utile per identificare le lesioni ipervascolarizzate, mentre la fase portale e quella tardiva per identificare le lesioni ipovascolarizzate<sup>(1)</sup>.

Mediante le ricostruzioni vascolari è possibile ottenere un quadro completo dell'anatomia vascolare arteriosa e portale, ovviando così alla necessità dell'angiografia convenzionale nella pianificazione chirurgica delle resezioni epatiche<sup>(10)</sup>.

La TC permette inoltre la quantificazione volumetrica delle dimensioni del tumore e del fegato sano<sup>(11)</sup>. La volumetria TC viene infatti routinariamente eseguita nella pianificazione di resezioni epatiche maggiori al fine di valutare la necessità o meno di un'embolizzazione portale preoperatoria.

La maggior parte delle metastasi epatiche da cancro colo rettale si presentano come lesioni solide ipovascolarizzate. Nella fase portale le lesioni diventano spiccatamente ipodense, presentano un sottile enhancement periferico circonferenziale dovuto ad un aumento dei vasi perilesionali<sup>(12)</sup>(figura 2.1). Tuttavia alcune metastasi colo rettali sono ipervascolarizzate e si presentano iperdense rispetto al parenchima circostante. Nell'11% dei casi le metastasi possono essere calcifiche<sup>(13)</sup>.

## RISONANZA MAGNETICA

Negli ultimi anni la risonanza magnetica (RM) si è dimostrata un importante strumento di imaging nell'identificazione e caratterizzazione delle metastasi epatiche colo rettali. La RM utilizza la capacità dei tessuti di rispondere ad un campo magnetico indotto, generalmente di 1,5-3 Tesla. Vengono così acquisite immagini nelle sequenze pesate in T1 e T2 con o senza soppressione del grasso. I mezzi di contrasto usati in risonanza vengono classificati in: extracellulari, reticoloendoteliali, epatobiliari e combinati. Quello più utilizzato per l'imaging epatico è il gadolinio, che fa parte dei mezzi di contrasto extracellulari. Tuttavia le differenze di intensità di segnale tra le lesioni focali e il parenchima circostante non sono sempre ottimali. Pertanto per ovviare alle limitazioni del Gadolinio è stata sviluppata una nuova classe di mezzi di contrasto specifici per il fegato. I due principali gruppi di mezzi di contrasto specifici per il fegato sono: gli ossidi di ferro superparamagnetici (SPIO), captati principalmente attraverso il sistema reticoloendoteliale del fegato e della milza, e i mezzi di contrasto epatobiliari, captati dagli epatociti ed escreti con la bile. Di questi ultimi tre sono in uso: mangafodipir trisodium (Teslacan; GE Healthcare Milwaukee, WI, US), gadobenate dimeglumine (MultiHance; Bracco Imaging S.p.a., Milan Italy), e il gadoxate (Primovist, Bayer Shering Pharma AG, Berlin, Germany)<sup>(14)</sup>.

Generalmente le metastasi epatiche da cancro colo rettale si presentano ipointense nelle sequenze T1 e leggermente iperintense e disomogenee in T2 (figura 2.2), dopo la somministrazione di mezzo di contrasto extracellulare le metastasi si comportano in maniera analoga alla TC. Considerando che il tessuto tumorale metastatico non ha al suo interno le cellule del Kupffer e che il mezzo di contrasto superparamagnetico determina una riduzione di intensità da parte del parenchima epatico normale, si comprende come dopo la somministrazione di SPIO, le metastasi, che non captano tale mezzo di contrasto in quanto

prive di cellule del Kupffer, appariranno iperintense. Analogamente la somministrazione di mezzo di contrasto epatobiliare migliora il contrasto lesione-parenchima sano. Queste sostanze vengono captate dagli epatociti ed escrete con la bile, pertanto non si accumulano nelle lesioni epatiche che appaiono ipointense rispetto al parenchima circostante iperintenso.

## IMAGING A CONFRONTO

Convenzionalmente la sensibilità degli ultrasuoni è inferiore alla TC (53-77% vs 85%)<sup>(6,15)</sup>. Una recente metanalisi a messo a confronto le varie metodiche<sup>(4)</sup>, concludendo che la sensibilità dell'ecografia dipende dall'ecogenicità e dalle dimensioni delle metastasi, diminuendo fino al 20% per lesioni <10mm. Sicuramente l'utilizzo della CEUS migliora la sensibilità, pur tuttavia essa non si può sostituire all'esame TC nello screening preoperatorio per metastasi epatiche da cancro colo rettale a causa di fattori limitanti quali l'operatore dipendenza, apparecchiature differenti, e problemi nel confrontare le immagini durante il follow-up<sup>(6,15,16)</sup>. Pertanto a tutt'oggi la metodica goldstandard nell'identificazione, stadiazione e follow-up delle metastasi epatiche è la TC, in quanto in un'unica sessione è possibile valutare fegato, tutto l'addome ed il torace. I limiti della TC includono la bassa sensibilità nell'identificare malattia extraepatica e lesioni epatiche subcentimetriche<sup>(17)</sup>. Per lesioni <1cm la RM con mangafodipir offre una sensibilità maggiore rispetto alla TC e alla RM senza mezzo di contrasto<sup>(18)</sup>.

## PET

La PET (positron emission tomography) con fluorodesossiglucosio[18F] viene utilizzata nella stadiazione dei pazienti con metastasi epatiche e recidive di cancro colo rettale. Le basi biologiche del suo utilizzo consistono nel fatto che le cellule tumorali hanno un alto

metabolismo e sono quindi avidi di glucosio. Sebbene tale tipo di tracciante non sia tumore specifico ma vi può essere un ipercaptazione anche negli stati infiammatori, la PET viene utilizzata in quanto fornisce una valutazione funzionale delle lesioni in particolare in presenza di malattia extraepatica. Tuttavia il 67-92% delle metastasi <1 cm non vengono identificate alla PET<sup>(19,20)</sup>. Inoltre la sensibilità della PET così come della TC è ridotta nei pazienti che sono stati sottoposti a chemioterapia, soprattutto se questa è recente<sup>(19,20)</sup>. Per ridurre tali inconvenienti una nuova tecnica combina insieme la PET e la TC in quella che viene definita PET/TC. Uno studio recente ha dimostrato come la PET/TC abbia una sensibilità, specificità ed accuratezza maggiore rispetto alla sola PET e TC<sup>(21)</sup>.

L'efficacia è particolarmente evidente in presenza di progressivo incremento dei markers tumorali o imaging dubbie.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ong KO, Leen E. Radiological staging of colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2007; 16: 7-14.
2. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al. Surgical resection of hepatic metastases of colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006; 94: 982-999.
3. Regge D, Cirillo S, Macera A, et al. Mangafodipir trisodium: review of its use as an injectable contrast medium for magnetic resonance imaging. *Report in Medical Imaging* 2009; 2: 55-68.
4. Floriani I, Torri V, Rulli E et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31: 19-31.
5. Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. *Br Med Journal* 2000; 321: 531-35.
6. Larsen LPS, Rosenkilde M, Christensen H, et al. The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer; a prospective double-blinded study. *Eur J Radio* 2007; 62: 302-307.
7. Scott DJ, Guthrie JA, Arnold P, et al. Dual phase helical CT versus portal venous phase CT for detection of colorectal liver metastases: correlation with intraoperative sonography, surgical and pathological findings. *Clinical Radiology* 2001;56: 235-242.

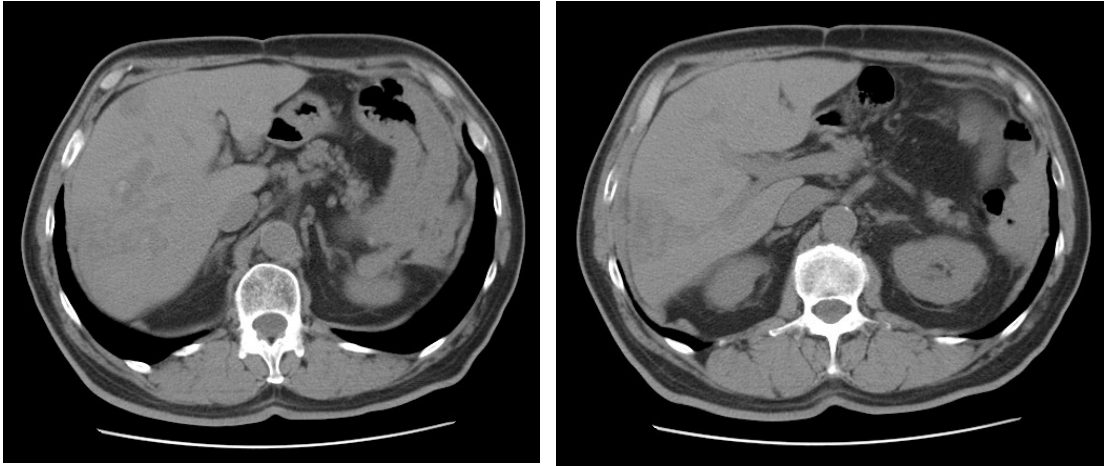
8. Bluemke DA, Paulson EK, Choti MA et al. Detection of hepatic lesions in candidates for surgery: comparison of ferumoxide-enhanced MR imaging and dualphase helical CT. *Am J Roentgenol* 2000; 175: 1653-1658.
9. Weg N, Scheer MR, Gabor MP. Liver lesions: improved detection with dual-detector-array CT and routine 2.5 mm thin collimation. *Radiology* 1998; 209:417-26.
10. Sahani D, Metha A, Blake M et al. Preoperative hepatic vascular evaluation with CT and MR angiography: implication for surgery. *Radiographics* 2004; 24: 1367-1380.
11. Yim PJ, Vora AV, Raghavan D, et al. Volumetric analysis of liver metastases in computed tomography with the fuzzy C-means algorithm. *J Comp Assisted Tomography* 2006; 30: 212-220.
12. Freeny PC, Gardner JC, von Ingersleben G, et al. Hepatic helical CT: effect of reduction of iodine dose of intravenous contrast material on hepatic contrast enhancement. *Radiology* 1995; 197: 89-93.
13. Hale HL, Husband JE, Gossios K, et al. CT of calcified liver metastases in colorectal cancer. *Clin Radiol* 1998; 53: 735-741.
14. Gandhi SN, Brown MB, Wong JG, et al. MR contrast agents for liver imaging: what, when, how. *Radiographics* 2006; 6: 1621-1636.
15. Scott DJ, Guthrie JA, Arnold P, et al. Dual phase helical CT versus portal venous phase CT for the detection of colorectal liver metastases: correlation with intraoperative sonography, surgical and pathological findings. *Clin Radiol* 2001; 56: 235-242.
16. Larsen LPS, Rosenkilde M, Christensen H, et al. Can contrast-enhanced ultrasonography replace multidetector-computed tomography in the detection of liver metastases from colorectal cancer? *Eur J Radiol* 2009; 69: 308-313.

17. Sharma S, Camci C, Jabbour N. Management of hepatic metastasis from colorectal cancer: an update. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15: 570-580.
18. Regge D, Campanella D, Anselmetti GC, et al. Diagnostic accuracy of portal phase CT and MRI with mangafodipir trisodium in detecting liver metastases from colorectal carcinoma. *Clin Rad* 2006; 61: 338-347.
19. Lubezky N, Metser U, Geva R et al. The role and limitation of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: comparison with operative and pathological findings. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 472-478.
20. Akhurst T, Kates TJ, Mazumdar M, et al. Recent chemotherapy reduces the sensitivity of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8713-8716.
21. Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ, et al. The impact of fluorine-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer* 2005; 104: 2658-2670.

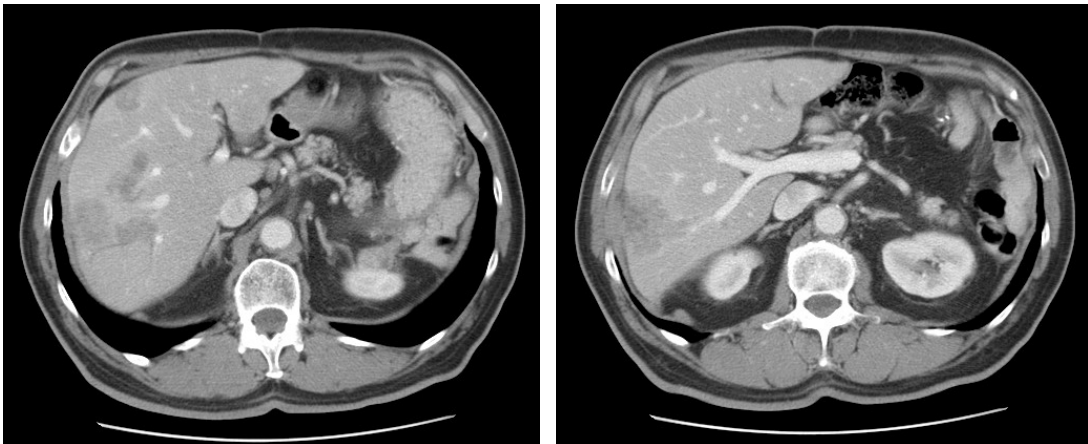
Figura 2.1

Esame TC di metastasi epatiche da cancro coloretta

a) senza mezzo di contrasto



b) in fase portale



c) fase tardiva

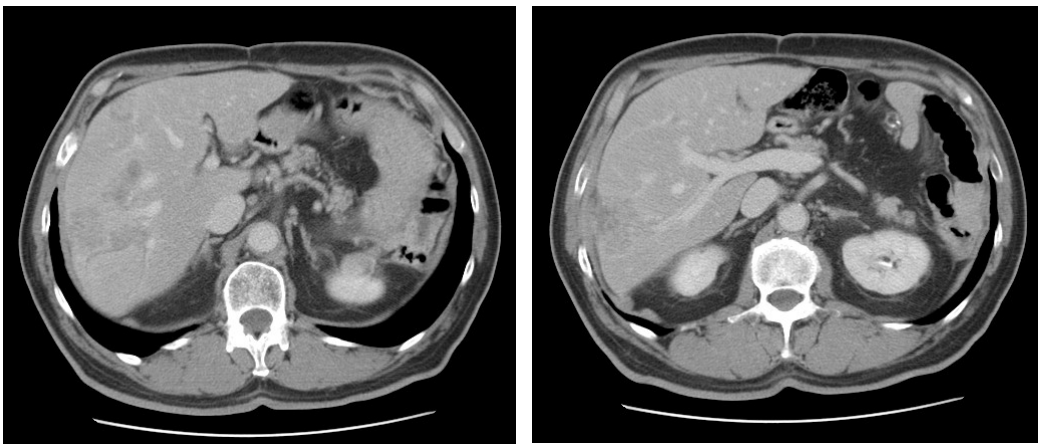
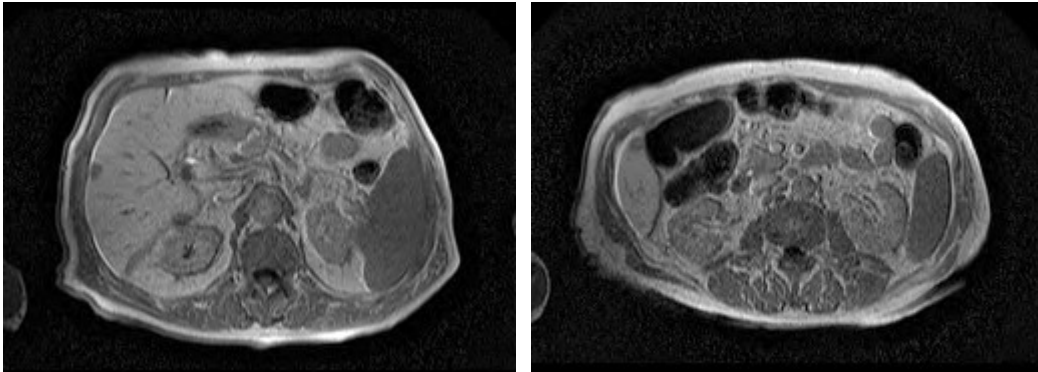




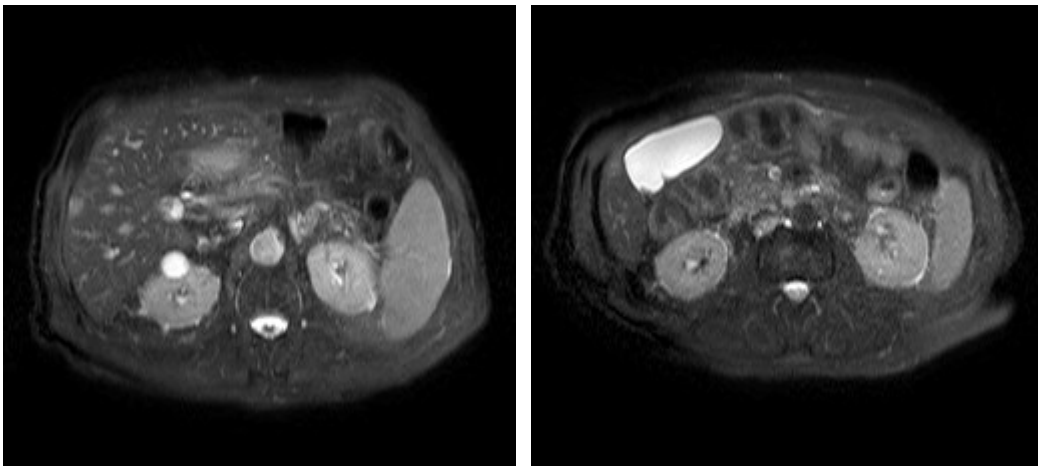
Figura 2.2

Esame RM di metastasi epatiche da cancro colo rettale

a) sequenze pesate in T1



b) sequenze pesate in T2



### 3

## TERAPIA CHIRURGICA E CRITERI DI RESECABILITÀ

La selezione preoperatoria dei candidati alla chirurgia epatica dipende da due fattori: le condizioni cliniche generali e l'estensione della malattia. Gli anestesisti dovrebbero identificare ed escludere dalla chirurgia i pazienti ad alto rischio operatorio (ad esempio quelli affetti da severa BPCO, o scompenso cardiaco), mentre in quelli con comorbilità trattabili è possibile migliorarne le condizioni così da ridurre il rischio chirurgico.

I criteri di resecabilità sono stati modificati nel corso degli anni. Nel 1986 le resezioni epatiche per metastasi colo rettali erano indicate solo se erano soddisfatti tre requisiti: <3 metastasi, un chiaro margine di resezione >10mm, e l'assenza di malattia extraepatica<sup>(1)</sup>. Tuttavia la sicurezza in chirurgia epatica è aumentata, sono state introdotte tecniche chirurgiche avanzate, nuovi regimi terapeutici sono disponibili ed infine i chirurghi epatici hanno più dimestichezza nel gestire le metastasi epatiche. Successivamente vi è stato un incremento delle indicazioni chirurgiche, anche in presenza di malattia extraepatica, ottenendo anche delle sopravvivenze accettabili, anche grazie alla chemioterapia, ma incrementando le recidive<sup>(2)</sup>.

Viene così formulato lo score di Fong che è in grado di predire la prognosi postoperatoria considerando quali parametri lo stato linfonodale del tumore primitivo, l'intervallo libero da malattia, numero e dimensioni delle metastasi e valori del CEA<sup>(3)</sup>. Purtroppo l'applicazione di questo score può determinare un'inappropriata selezione dei pazienti escludendo pazienti con alto score ma che potrebbero comunque avvantaggiarsi della chirurgia. Questo perché in questi casi la sopravvivenza del 15-25% a 5 anni anche se a confronto del 60% può sembrare bassa, risulta sicuramente migliore del 0% senza terapia chirurgica.

Attualmente le indicazioni alla resezione epatica sono determinate da due fattori. Il primo consiste nella fattibilità tecnica della resezione, che essenzialmente dipende dalla sede e dalla relazione che hanno le metastasi con le strutture vascolari principali, dallo stato del parenchima epatico non tumorale (NAFLD, SOS indotte da chemioterapia) e se viene programmata una resezione epatica, dal volume epatico residuo. Quest'ultimo dipende dallo stato del parenchima epatico residuo: se il fegato è normale il volume residuo deve essere >25%, mentre in presenza di danno epatico da chemioterapia o cirrosi epatica deve essere >30-40%<sup>(4,5)</sup>. Il secondo fattore consiste nella possibilità di avere un margine di resezione indenne.

In tabella vengono mostrate le indicazioni alle resezioni epatiche nel corso del tempo (tabella 3.2).

L'ultima Consensus Conference dell'HPBA considera resecabili le metastasi epatiche se possono essere completamente asportate, due segmenti epatici adiacenti vengono risparmiati e viene preservato un adeguato flusso vascolare e biliare ed il fegato residuo è sufficiente<sup>(6)</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ekberg H, Tranberg JG, Andersson R, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg* 1986; 73: 727-731.
2. Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy. A contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240: 1052-64.
3. Fonf Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Analysis of 1001 consecutive cases *Ann Surg* 1999; 230: 309-321.

4. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies. Evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg* 2009; 250: 540-548.
5. Ferrero A, Viganò L, Polastri R, et al. Postoperative liver dysfunction and future remnant liver where is the limit? Results of a prospective study. *World J Surg* 2007; 31: 1643-1651.
6. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases : expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1261-68.

Tabella 3.1

Indicazioni tradizionali e attuali per il trattamento chirurgico delle metastasi epatiche coloretali

<b>Indicazioni tradizionali</b>	<b>Indicazioni attuali (più aggressive)</b>
<3metastasi, unilobari	No limite numerico o di sede (chemioterapia neoadiuvante, epatectomia in due tempi, ablazione con radiofrequenza)
Dimensioni<5cm	Non limite di dimensioni
No malattia extraepatica	Resezione di malattia extraepatica (metastasi ai linfonodi del peduncolo epatico, recidiva locale di cancro colo rettale, metastasi polmonari)
Margine di resezione >1cm	Margine di resezione negativo
Adeguate FLR	Embolizzazione portale in caso di FLR inadeguato
Metastasi metacrone	Metastasi sincrone o metacrone
Non infiltrazione di vena cava inferiore, vene epatiche, strutture ilari	No limiti, possibile resezione e ricostruzione vascolare
Resezione radicale	

FLR: future liver remnant (fegato residuo)

## 4

# CHEMIOTERAPIA PREOPERATORIA E CALI (Chemotherapy associated liver injury)

### METASTASI NON RESECABILI

Sebbene la chirurgia rappresenti l'unico trattamento curativo per le metastasi epatiche da cancro colo rettale, l'80% dei pazienti alla diagnosi non è candidabile alla resezione per le dimensioni, la sede, e l'estensione della malattia metastatica. Per questi pazienti la chemioterapia rimane l'unica opzione terapeutica.

A partire dagli anni 50 in poi il 5-fluorouracile (FU) è stato l'unico agente chemioterapico efficace nel trattamento delle metastasi epatiche. Tuttavia la percentuale di risposta e la sopravvivenza media erano rispettivamente del 10-15% e 10 mesi. Questa risposta è stata successivamente incrementata al 25% con l'aggiunta della leucovorina (LV). Successivamente negli anni quattro nuovi chemioterapici hanno espanso l'armamentario di chemioterapici attivi contro il cancro colo rettale. Infatti l'aggiunta di irinotecan e oxaliplatino ai regimi di base FU/LV ha determinato un incremento di risposta al 50% ed una sopravvivenza di circa 20 mesi<sup>(1-6)</sup>. Inoltre l'aggiunta a questi regimi dei nuovi agenti biologici come gli anticorpi monoclonali contro il vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) e l'epidermal growth factor receptor (EGFR), hanno ulteriormente aumentato la sopravvivenza. Diversi trials clinici hanno dimostrato che l'aggiunta di oxaliplatino ed irinotecan al FU/LV come regime chemioterapico di prima linea sia superiore al solo FU/LV<sup>(1,2,5,6)</sup>. Livelli di evidenza di I tipo indicano che gli schemi FOLFOX e FOLFIRI si eguagliano in termini di attività ed efficacia<sup>(4)</sup>. In alcuni autori hanno dimostrato che la sopravvivenza aumenta se

vengono somministrati tutti e tre i tipi di chemioterapici indipendentemente dall'ordine in cui vengono somministrati<sup>(7)</sup>. Ed per questo è stato sviluppato un triplo regime chemioterapico quale il FOLFOXIRI come prima linea.

A questo punto la scelta del trattamento più adatto deve considerare diversi fattori quali il tipo di agente, la sua efficacia, il profilo tossicologico, lo schema da seguire ed infine fattori inerenti il paziente. Infatti in pazienti con malattia irresecabile che non potrà mai diventare resecabile lo scopo del trattamento è quello di prolungare la sopravvivenza e quindi avere un effetto palliativo sui sintomi. Invece nei pazienti con malattia potenzialmente resecabile la chemioterapia può determinare un downsizing tale da permettere la chirurgia e passare così dalla palliazione a un trattamento efficace.

Come accennato in precedenza esistono a tutt'oggi due nuove classi di farmaci, definiti "target", inseriti negli attuali schemi chemioterapici: gli antagonisti del EGFR e gli antiangiogenetici.

Della prima fa parte il Cetuximab, un anticorpo monoclonale contro il dominio extracellulare dell'EGFR, che rappresenta il primo inibitore ad essere approvato per il trattamento delle metastasi da cancro colo rettale. Lo studio CRYSTAL nel valutare l'efficacia del cetuximab in aggiunta allo schema FOLFIRI ha dimostrato una risposta significativamente maggiore nei pazienti a cui era stato somministrato il cetuximab<sup>(8)</sup>. Risultati analoghi si sono ottenuti in aggiunta allo schema FOLFOX<sup>(9)</sup>. Tuttavia recenti sviluppi sulla biologia dell'EGFR hanno ristretto il campo di azione del cetuximab ad un sottogruppo di pazienti. Infatti è stato identificata una mutazione del gene k-ras, che codifica per una G-protein coinvolta nella cascata del segnale di EGFR, che determina resistenza agli anticorpi anti-EGFR. Le mutazioni del gene k-ras si riscontrano in circa il 40% delle neoplasie colo rettali. Pertanto nello studio OPUS è stato dimostrato che se si analizzano i pazienti con k-ras wild-type (non mutato) la

percentuale di risposta allo schema FOLFOX+cetuximab è del 60,7% a confronto del FOLFOX da solo che è pari al 37%<sup>(9)</sup>.

Il bevacizumab è un anticorpo monoclonale contro il VEGF-A, ed ha l'azione di inibire l'angiogenesi. Il bevacizumab è in grado di aumentare la sopravvivenza quando inserito negli schemi chemioterapici di prima e seconda linea, ed incrementando la percentuale di risposta del 10%<sup>(10)</sup>.

Nonostante gli ottimi risultati nell'uso delle target terapie (tabella 4.1), i dati provengono da studi crociati e non prospettici e pertanto definirne i reali benefici resta uno dei compiti futuri. L'utilizzo di tali regimi chemioterapici ha creato quella che viene definita resecabilità secondaria che nelle casistiche riportate in letteratura varia dal 12.5% al 40%<sup>(11-14)</sup>.

In quest'ambito un elemento controverso è il momento in cui interrompere la chemioterapia, se quando è stato raggiunto l'effetto massima o quando la malattia è stata ridotta al punto tale da permettere un trattamento chirurgico. Quest'ultimo atteggiamento è quello più utilizzato in chirurgia oncologica in quanto la politica di inseguire l'effetto massimale presenta diversi svantaggi. Innanzitutto l'effetto massimo potrebbe coincidere con la risposta radiologica completa con la scomparsa di una o più lesioni epatiche rendendo difficile se non inattuabile la chirurgia. Secondo la chemioterapia prolunga può avere effetti dannosi sul parenchima epatico non metastatico, infatti è stato dimostrato che le complicanze postoperatorie e l'insufficienza epatica dipendono dalla durata del trattamento preoperatorio, ed è maggiore quando si superano i 6-9 cicli<sup>(15,16)</sup>. I risultati della chirurgia nelle resecabilità secondaria sono buoni in termini di sopravvivenza a lungo termine, ottenendo una sopravvivenza a 5 e 10 anni del 33% e 23% rispettivamente<sup>(12)</sup>. Tuttavia pur aspettandoci un miglioramento della sopravvivenza la questione rimane se la chirurgia in questi casi può essere considerata veramente curativa o meno. Infatti alcuni lavori indicano che la maggior parte dei pazienti



sottoposti a resezione epatica dopo terapia neoadiuvante ha recidiva di malattia. I dati indicano una recidiva nel 94% dei casi con una disease free survival di 8.7 mesi<sup>(17)</sup>. Ulteriori studi sono necessari per chiarire l'outcome di questi pazienti.

## METASTASI RESECABILI

Come già ribadito la chirurgia rappresenta un cardine nel trattamento delle metastasi epatiche da cancro colo rettale, e nonostante venga definita come potenzialmente curativa la maggior parte dei pazienti sviluppa recidiva di malattia. In considerazione di ciò e dell'efficacia dei nuovi regimi terapeutici si è ampliato l'uso della chemioterapia anche nei pazienti con malattia inizialmente resecabile, ottenendo diversi vantaggi. Primo, la possibilità di testare la chemio responsività del tumore, in quanto dimostrare l'efficacia di uno specifico regime chemioterapico è utile per determinare quale schema utilizzare nel postoperatorio ed evitare chemioterapie inefficaci. Per contro si potrebbe pensare che la progressione di malattia in corso di chemioterapia potrebbe rendere le metastasi non resecabili, mentre la chirurgia avrebbe potuto agire con un potenziale effetto curativo. Tuttavia è stato dimostrato che la progressione tumorale è rara (circa il 7%) e che un terzo di questi pazienti sono ancora candidabili alla chirurgia<sup>(18)</sup>. Inoltre la progressione tumorale in corso di chemioterapia è un indice prognostico negativo dopo chirurgia, in quanto è espressione di una biologia tumorale particolarmente aggressiva e pertanto il decorso naturale non sarebbe influenzato dalla chirurgia. Sebbene la scelta di alcuni di chirurghi di controindicare la resezione epatica in corso di progressione neoplastica potrebbe essere criticata, ciò previene una chirurgia non necessaria e permette al paziente di essere sottoposto a regimi chemioterapici di seconda linea. Secondo, la chemioterapia sistemica preoperatoria può eliminare le micro metastasi presenti intra ed extraepatiche. Terzo, essa può facilitare e permettere una resezione epatiche

tecnicamente più semplice diminuendo la quantità di parenchima epatico da asportare, che rappresenta un punto chiave nel ridurre la morbilità postoperatoria. Inoltre al confronto con le resezioni primarie, è possibile ridurre la percentuale di margini positivi e limitare la morbilità evitando interventi non necessari facendo un'opportuna selezione dei pazienti. Lo studio EORTC ha infatti riportato una riduzione delle laparotomie non necessarie da 11% al 5%<sup>(18)</sup>. In ultimo la valutazione della risposta anatomopatologica alla chemioterapia adiuvante può fornire dati riguardo la prognosi del paziente. Le modifiche istologiche tumorali e l'estensione della regressione tumorale sono indipendenti dalla durata della chemioterapia<sup>(16,19)</sup>. Quindi brevi cicli di chemioterapia adiuvante hanno effetti positivi sulla sopravvivenza riducendone gli effetti collaterali.

Tuttavia nonostante i sopracitati benefici non vi è ancora un accordo generale sulla chemioterapia neoadiuvante nei pazienti con metastasi resecabili dovuto in parte alla questione dei benefici oncologici, all'epatotossicità e alla possibile risposta radiologica completa.

Una recente review sull'uso della chemioterapia sistemica preoperatoria in pazienti con malattia resecabile ha dimostrato come la chirurgia epatica può essere considerata sicura dopo 6 cicli di chemioterapia<sup>(20)</sup>. Per quanto riguarda i benefici oncologici alcuni studi hanno dimostrato che la chemioterapia prolunga la sopravvivenza nei pazienti ad alto rischio, ovvero nei pazienti a rischio di recidiva, ridotta sopravvivenza e in quelli con più di tre metastasi sincrone<sup>(21,22)</sup>. Altri hanno dimostrato che in pazienti con metastasi metacronia solitaria di dimensioni <5 cm, la chemioterapia non fornisce vantaggi sulla sopravvivenza<sup>(23)</sup>. Tuttavia i vantaggi della chemioterapia preoperatoria richiede ancora studi di livello di evidenza I.

## CALI (Chemotherapy associated liver injury)

La CALI ovvero il danno epatico causato dalla chemioterapia, si caratterizza per l'associazione tra farmaci specifici e modifiche istologiche del parenchima epatico. Le tipologie di modifiche patologiche possono essere classificate in due categorie: non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) e danno sinusoidale.

Complessivamente le modifiche istopatologiche associate all'accumulo di grassi negli epatociti viene definita NAFLD<sup>(24)</sup>(figure 4.1). La NAFLD è riconosciuta come la manifestazione epatica dell'insulino resistenza e fa parte di un sistema complesso conosciuto come sindrome metabolica<sup>(25-26)</sup>. Nei paesi occidentali la prevalenza della NAFLD varia dal 3% al 23%<sup>(27,28)</sup> e va di pari passo con l'epidemiologia dell'obesità<sup>(29,30)</sup>. Il decorso clinico della NAFLD è asintomatico nella maggior parte dei pazienti, ma in alcuni casi può progredire fino alla fibrosi e negli stadi più avanzati alla cirrosi<sup>(31-34)</sup>. La steatosi macrovescicolare, caratterizzata dall'accumulo di grasso degli epatociti, rappresenta la manifestazione più lieve della NAFLD (figura 4.2). La steatosi è classificata in lieve, quando <30% degli epatociti sono colpiti dall'infiltrazione grassosa, moderata, con un infiltrazione tra 30 e 60%, e severa quando è >60%. Negli stadi più avanzati la steatosi evolve verso la steatoepatite (NASH) (figura 4.3), caratterizzata da steatosi, infiltrazione infiammatoria monolitica e neutrofila degli spazi portalì e lobulari e fibrosi perisinusoidale nelle zone lobulari. Altre caratteristiche morfologiche sono gli epatociti balloniformi, i corpi ialini di Mallory, e i nuclei glicogenati. Riconosciuta come una forma progressiva di NAFLD, la NASH aumenta il rischio di epatocarcinoma<sup>(29,35,36)</sup>. Sebbene i test di funzionalità epatica e l'imaging possono suggerire la presenza di una NAFLD, l'unico modo per valutare il danno epatocitico è l'esame istologico, così da poter distinguere la steatoepatite dalla semplice steatosi<sup>(37)</sup>.

La steatoepatite viene valutata mediante il NAFLD Activity Score, che valuta il grado di steatosi, l'infiammazione lobulare, e la degenerazione balloniforme<sup>(38)</sup>. Pertanto uno score >5 indica la presenza di steatoepatite. Numerosi studi suggeriscono che la chemioterapia per metastasi epatiche da cancro colo rettale è associata alla steatosi. Nel 47% dei pazienti trattati con FU/LV si manifestano segni radiologici (TC) di infiltrazione grassosa<sup>(39)</sup>. Tuttavia non è stata riscontrata correlazione tra i test di funzionalità epatica, la dose di chemioterapico e lo sviluppo di steatosi. Dalla trapiantologia epatica abbiamo imparato che empiricamente per ogni 1% di aumento del contenuto in grasso del fegato determina una diminuzione del 1% della massa funzionante epatica del donatore<sup>(40)</sup>. Tuttavia non ci è dato conoscere se la steatosi postchemioterapia determina un simile decremento funzionale e quindi un outcome peggiore dopo resezione epatica. Tutti gli agenti chemioterapici usati nel trattamento del cancro del colon possono causare steatosi epatica, senza esserci una specifica correlazione tra agente chemioterapico e steatosi<sup>(41)</sup>. L'outcome post-resezione epatica è stato preso in considerazione da alcuni autori, concludendo che l'incidenza di complicanze in generale e più specificatamente complicanze infettive correlano con il grado di steatosi, anche se non vi è associazione con la mortalità postoperatoria<sup>(41-43)</sup>.

Diversi meccanismi sono stati identificati per dimostrare la progressione da steatosi a steatoepatite<sup>(44)</sup>. Tra questi svolgono un ruolo centrale lo stress ossidativo e la produzione di specie reattive dell'ossigeno dovute a disfunzioni mitocondriali<sup>(45)</sup>. È stato dimostrato come alcuni farmaci chemioterapici, come ad esempio il FU, i derivati del platino e i taxani, inducono lo stress ossidativo sia nelle cellule cancerose che nelle cellule normali esposte al farmaco. Questo stress ossidativo chemioterapico indotto in presenza di un quadro di steatosi potrebbe portare alla NASH. Ciò corrisponde alla teoria patogenetica dei due "hit", in cui il primo hit è la steatosi e il secondo hit è la produzione di specie reattive dell'ossigeno<sup>(44)</sup>. La

steatoepatite è stata osservata prevalentemente nei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia a base di irinotecan<sup>(41,46)</sup>. Da uno studio multicentrico è emerso che lo sviluppo di steatoepatite nei pazienti sottoposti ad irinotecan è significativamente più alto nei soggetti con BMI>25 kg/m<sup>2</sup><sup>(41)</sup>. Pertanto è raccomandabile evitare regimi chemioterapici a base di irinotecan nei soggetti con BMI>25 kg/m<sup>2</sup>, soprattutto se sono dei potenziali candidati alla resezione epatica<sup>(41)</sup>, ma anche nei soggetti a rischio per steatosi ovvero pazienti affetti da diabete mellito e sindrome metabolica. La presenza di steatoepatite ha delle conseguenze cliniche rilevanti determinando un aumento significativo della mortalità a 90 giorni, soprattutto a causa di insufficienza epatica<sup>(41)</sup>.

Il danno sinusoidale deriva dagli insulti offerti alle cellule endoteliali che rivestono i sinusoidi. Questo danno ha come effetto ultimo la sindrome da ostruzione sinusoidale (SOS), che può condurre ad ipertensione portale, ascite, iperbilirubinemia e in alcuni casi anche ad insufficienza epatica. La prima modifica anatomopatologica della SOS è la dilatazione sinusoidale.

La SOS fu descritta per la prima volta nel 1920 a seguito di un'intossicazione letale da alcaloidi pirrolidizidici presenti in alcune piante<sup>(47)</sup>. Negli anni successivi la SOS fu osservata raramente, tuttavia con l'introduzione del trapianto di midollo ed i trattamenti chemioterapici più citotossici, tale sindrome iniziò ad essere più frequente<sup>(48-50)</sup>, in particolare l'uso dell'oxaliplatino è stato implicato nello sviluppo della SOS<sup>(51)</sup>. Il meccanismo patofisiologico che conduce alla SOS coinvolge la depolimerizzazione della F-actina nelle cellule sinusoidali endoteliali, l'attivazione di metallo proteasi<sup>(52)</sup>, ed il conseguente sviluppo dello stress ossidativo<sup>(53)</sup>. Nel 78% dei soggetti sottoposti a chemioterapia a base di oxaliplatino si riscontrano lesioni perisinusoidali che includono dilatazione e congestione con fibrosi e occlusione venosa<sup>(51)</sup>. Più in generale l'oxaliplatino è associato ad un più ampio spettro di

danno epatico che include l'iperplasia nodulare rigenerativa, la peliosi e la fibrosi venosa centro lobulare (figura 4.4 e 4.5)<sup>(54)</sup>. Tuttavia non vi è correlazione tra la dose cumulativa di oxaliplatino e la presenza o la severità del danno sinusoidale<sup>(41)</sup> (tabella 4.2). Inoltre non è stato ancora dimostrato se il danno sinusoidale sia causato esclusivamente dall'oxaliplatino o dalla sua associazione con altri agenti chemioterapici. Le implicazioni cliniche di queste modifiche anatomopatologiche sono ancora oggetto di studio in quanto la maggior parte dei pazienti con SOS hanno ricevuto brevi cicli di chemioterapia (3-4 cicli) e questa terapia breve non è associata con un aumento di morbilità e mortalità dopo resezione epatica<sup>(41)</sup>.

Il bevacizumab, potente inibitore dell'angiogenesi, ha il potenziale di interferire con la rigenerazione epatica, aumenta il rischio di sanguinamento, e la guarigione delle ferite chirurgiche<sup>(55)(27)</sup>. Queste complicanze si manifestano se il farmaco viene somministrato entro 8 settimane prima della chirurgia, pertanto è consigliabile pianificare la resezione epatica circa 6-8 settimane dopo la somministrazione del bevacizumab (in pratica è sufficiente non inserirlo nell'ultimo ciclo di chemioterapia). Alcuni autori sostengono che il bevacizumab sia protettivo nei confronti del danno sinusoidale<sup>(19)</sup>, mentre non vi è dimostrazione che il danno indotto da oxaliplatino sia reversibile con la somministrazione di bevacizumab.

Non sono state dimostrati danni anatomopatologici specifici da attribuire al cetuximab.

In conclusione è evidente che le lesioni epatiche postchemioterapia non sono mutualmente esclusive. Pazienti con statosi sono a rischio di sviluppare steatoepatite, SOS o altri quadri patologici. Rimane comunque di rilevante importanza valutare lo stato del parenchima epatico non metastatico nel momento in cui si pianifica una resezione epatica. Infatti, una resezione estesa fino anche all'80% del parenchima funzionale può essere virtualmente ben tollerata da un fegato normale<sup>(56)</sup>. Per contro anche un a resezione minore può essere pericolosa in pazienti con un fegato compromesso. Attualmente non vi è uno studio prospettico in grado di validare

un approccio sistematico a i pazienti con danno epatico indotto da chemioterapia. Una soluzione potrebbe essere l'utilizzo della biopsia percutanea prima di pianificare il trattamento da attuare. Purtroppo il danno epatico potrebbe non è diffuso ma localizzato in alcune aree e ciò potrebbe indurre ad errori di campionamento e quindi non ottenere una stima accurata della severità della malattia epatica. Quindi in pazienti con sospetto o a rischio di danno epatico, la laparoscopia combinerebbe l'ispezione diretta del fegato con la biopsia ottenendo risultati più attendibili.

Ulteriori informazioni potrebbero provenire dall'utilizzo dell'embolizzazione portale nei pazienti con un fegato residuo piccolo, in quanto fungerebbe da test per valutare la riserva funzionale epatica, e valutare se la resezione maggiore sarebbe fattibile e sicura. Infatti durante il periodo di embolizzazione la chemioterapia va continuata e ciò non altera l'ipertrofia del fegato residuo, tuttavia in considerazione del danno epatica da chemioterapia il fegato rimanente non è considerato sano. Vi è un consenso generale che indica l'embolizzazione portale quando il fegato rimanente (FLR) è <20% del totale in pazienti con fegato normale, <30% del totale in pazienti che hanno ricevuto chemioterapia e <40% nei pazienti con cirrosi compensata<sup>(57)</sup>(Figura 4.6).

I progressi nella chemioterapia ed in chirurgia epatica hanno incrementato il numero di candidati alle resezioni epatiche per metastasi da cancro colo rettale. Il riconoscimento del danno epatico indotto da chemioterapia ha enfatizzato ancora di più la necessità di una pianificazione multidisciplinare, paziente per paziente, al fine di ottimizzare le cure. Questo implica che il paziente dovrebbe essere valutato da chirurghi epatici e da medici oncologi con esperienza prima di iniziare una terapia al fine di evitare trattamenti estesi e non necessari. I due principali schemi chemioterapici FOLFOX e FOLFIRI ottengono gli stessi risultati a fronte però di differenti lesioni epatiche (SOS per FOLFOX e steatoepatite per FOLFIRI), e

ciò deve essere considerato nel momento in cui viene scelta la prima linea verso la seconda linea di trattamento soprattutto se il paziente dovrà essere sottoposto a resezione epatica. I dati che indicano come la steatoepatite sia associata ad un maggior rischio di insufficienza epatica dopo resezione a differenza della SOS dovrebbe ulteriormente influenzare la pianificazione terapeutica. In particolare vanno considerati anche i fattori di rischio per steatoepatite conosciuti del paziente ovvero BMI>25 kg/m<sup>2</sup>, diabete mellito e steatosi preesistente. Obiettivi futuri includono la valutazione della funzionalità epatica, stabilire quale sia il miglior metodo per valutare e diagnosticare il danno epatico da chemioterapia, e scoprire cosa protegge il fegato dal danno chemio-indotto. Pertanto la risposta al trattamento non può più essere considerata il solo fattore per la selezione dei pazienti con metastasi epatiche da cancro colo rettale.



## BIBLIOGRAFIA

1. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl Med* 2000; 343: 905-914.
2. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-47.
3. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combination in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:23-30.
4. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-237.
5. Kohne CH, van Cutsem E, Wils J, et al. Phase III study of weekly high dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patient with metastatic colorectal cancer: European Organization for research and treatment of cancer gastrointestinal group study 40986. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4856-4865.
6. Giachetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III study multicentre randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil –leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18: 136-147.
7. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil leucovorin, irinotecan and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1209-1214.

8. van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417.
9. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663-667.
10. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 2004; 350:2335-42.
11. Giachetti S, Itzhaki M, Gruria G, et al . Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5fluorouracil, leucovorin oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999; 10: 663-669.
12. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 240: 644-657.
13. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, et al. Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases. *Br J Cancer* 2007; 97: 1035-39.
14. Alberts SR, Horwart WL, Maohoney MR, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: A north central cancer treatment group phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1-7.
15. Karoui M, Penna C, Amin-Ashem M, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006; 243: 1-7.

16. Zorzi D, Kishi Y, Maru DM, et al. Extended preoperative chemotherapy doesn't improve pathologic response and increase postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. American Society of clinical oncology 2009 gastrointestinal symposium.
17. Capussotti L, Muratore M, Mulas MM, et al. Neoadjuvant chemotherapy and resection for initially irresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2006; 93: 1001-6.
18. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-16.
19. Ribero D, Wang H, Donadon M, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007; 110: 2761-67.
20. Chua TC, Saxena A, Liauw W, et al. Systematic review of randomized and non randomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 492-501.
21. Capussotti L, Viganò L, Ferrero A, et al. Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis based decisional model. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:1143-50.
22. Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S, et al. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastases. *Arch Surg* 2006; 141: 1006-12.

23. Adam R, Delvart V, Gorden L, et al. Is perioperative chemotherapy useful for metachronous solitary colorectal liver metastases? *Ann Surg* 2010; 252: 774-87.
24. Salt WB II. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a comprehensive review. *J Insur Med* 2004; 36: 27-41
25. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917-923.
26. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 722-728.
27. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-1657.
28. McCullough AJ. The epidemiology and risk factors of NASH. In *Fatty Liver Disease: NASH and Related Disorders*, Farrell GC, George J, de la M Hall P, McCullough AJ (eds). Blackwell Publishing: Malden, 2005; 23-37.
29. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 255-262.
30. Mulhall BP, Ong JP, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1136-1143.
31. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 521-533, viii.
32. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219.

33. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113–121.
34. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P et al. Expanding the natural history of non-alcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123: 134–140.
35. Sanyal AJ. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(Suppl 3): S385–S388.
36. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, Durand F, Abdalla E, Degott C et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10(Suppl 1): S69–S73.
37. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 3–20.
38. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313–1321.
39. Peppercorn PD, Reznick RH, Wilson P, Slevin ML, Gupta RK. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 77: 2008–2011.
40. Marcos A. Right lobe living donor liver transplantation: a review. *Liver Transpl* 2000; 6: 3–20.
41. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2065–2072.

42. Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF, Krishna MK, Ludwig J, Nagorney DM. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 292–298.
43. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 1034–1044.
44. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two ‘hits’? *Gastroenterology* 1998; 114: 842–845.
45. Begriche K, Igoudjil A, Pessayre D, Fromenty B. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion* 2006; 6: 1–28.
46. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467–2474.
47. Wilmont FC, Robertson GW. Senecio disease, or cirrhosis of the liver due to senecio poisoning. *Lancet* 1920; ii: 848–849.
48. Barker CC, Anderson RA, Sauve RS, Butzner JD. GI complications in pediatric patients post-BMT. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 51–58.
49. El-Sayed MH, El-Haddad A, Fahmy OA, Salama II, Mahmoud HK. Liver disease is a major cause of mortality following allogeneic bone-marrow transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1347–1354.
50. Reiss U, Cowan M, McMillan A, Horn B. Hepatic venoocclusive disease in blood and bone marrow transplantation in children and young adults: incidence, risk factors, and outcome in a cohort of 241 patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 746–750.

51. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 460-66.
52. Deleve LD, Wang X, Tsai J, Kanel G, Strasberg S, Tokes ZA. Sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) in the rat is prevented by matrix metalloproteinase inhibition. *Gastroenterology* 2003; 125: 882–890.
53. Bengtsson T, Orselius K, Wettero J. Role of the actin cytoskeleton during respiratory burst in chemoattractant-stimulated neutrophils. *Cell Biol Int* 2006; 30: 154–163.
54. Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology* 2010; 56: 430-39.
55. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005; 91: 173-180.
56. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, Arens JF, Nemr RA, Wei SH et al. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? *Ann Surg* 2004; 239: 722–730.
57. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi DM. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1271–1280

Figura 4.1

Immagine intraoperatoria di fegato steatosico





Figura 4.2  
Steatosi epatica

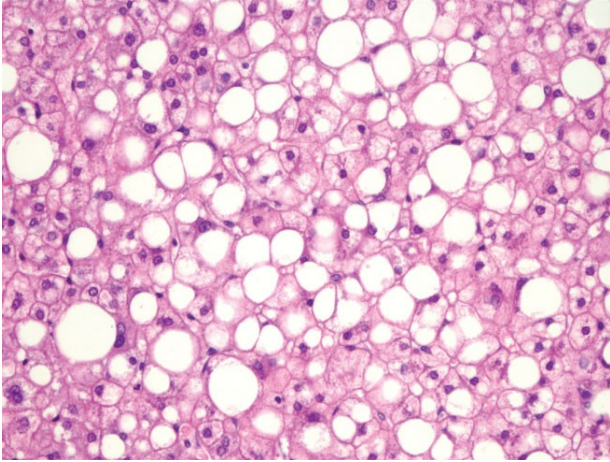


Figura 4.3  
Steatoepatite, le frecce nere indicano l'infiltrato infiammatorio

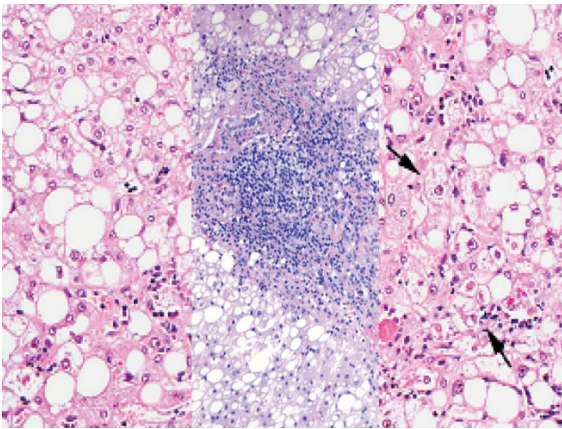


Figura 4.4  
Immagine intraoperatoria di fegato con malattia veno-occlusiva



Figura 4.5  
Dilatazione sinusoidale

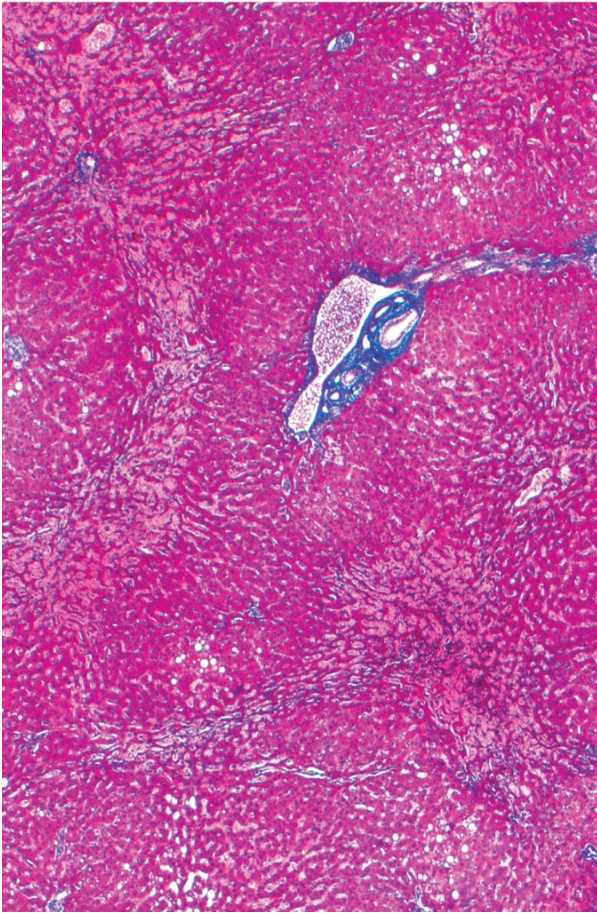


Figura 4.6

Indicazioni all'embolizzazione portale. I pazienti sottoposti a chemioterapia dovrebbero avere al meno il 30% di fegato residuo dopo resezione epatica, per evitare il rischio di complicanze postoperatorie. BMI: body mass index.

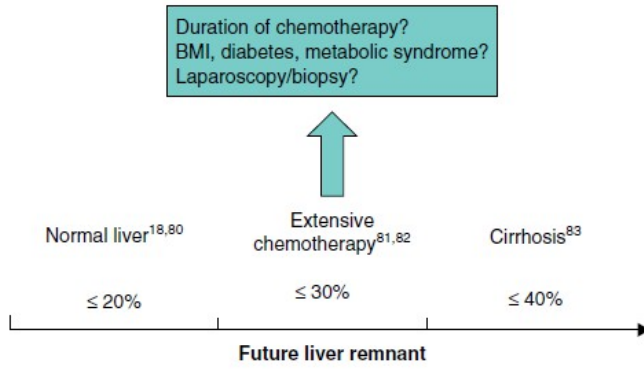


Tabella 4.1

Chemioterapia preoperatoria e percentuale di resecabilità in paziente con metastasi epatiche da cancro coloretale inizialmente non resecabili

Autore	Tipo di studio	N° pazienti	Chemioterapia	Risposta (%)	Resezione (%)
Giachetti (11)	Retrospettivo	151	FU/LV+oxaliplatino	-	38
Adam (24)	Retrospettivo	1104	FU/LV+oxaliplatino o irinotecan o entrambi	-	12.5
Capussotti (17)	Retrospettivo	104	FOLFOX	-	32.7%
Barone (13)	Phase II	40	FU/LV+irinotecan	47.5	33
Alberts (14)	Phase II	42	FOLFOX	60	40
Salts (1)	Phase III	226	Irinotecan	29	-
		226	FU/LV	28	-
		231	Irinotecan + FU/LV	50	-
Tournigand (4)	Phase III	109	FOLFIRI	56	9
		111	FOLFOX	54	22
Van Cutsem (8)	CRYSTAL	599	FOLFIRI+cetuximab	46.9	7
		599	FOLFIRI	38.7	3.7
Bokemeyer (9)	OPUS	170	FOLFOX+cetuximab	45.5	6.5
		168	FOLFOX	35.7	3.6

Tabella 4.2

Outcome dopo chirurgia epatica correlato ai regimi chemioterapici

Autore	N° tot paz	5-FU		Irinotecan		Oxaliplatino		Steatosi	NASH	SOS	Correlazione con la durata della terapia
		N° paz	Compl post op	N° paz	Compl post op	N° paz	Compl post op				
Parikh	108	27	10(37%)	34	10(29%)	0	0	Si			-
Rubbia-Brandt	153	27	-	17	-	43	-	Si		Si	No
Fernandez	37	10	-	10	-	4	-		si		No
Karoui	67	8	3(38%)	37	14(38%)	37	14(38%)	Si		Si	Si
Vauthey	406	63	17(27%)	94	17(18%)	79	21(27%)	Si	Si	Si	No

## 5

# TEST CLEARANCE AL VERDE INDOCIANINA E SUE APPLICAZIONI

La valutazione della funzionalità epatica è importante sia per i pazienti epatopatici, per determinare il danno epatico oppure per decidere in sede pre-operatoria l'opportunità di un intervento di chirurgia, sia per tutti i pazienti critici, nei quali le condizioni del sistema cardiovascolare possono compromettere anche la funzionalità epatica.

La capacità funzionale residua dell'organo è un parametro di interesse fondamentale prima di un intervento di resezione epatica o per valutare le caratteristiche di un fegato da trapiantare, mentre una funzionalità ridotta nella fase post-chirurgica può costituire un elemento di prognosi sfavorevole.

Gli epatociti sono le unità elementari del fegato, e rappresentano circa il 90% della massa cellulare dell'organo. La diminuzione della capacità escretoria dell'epatocita dipende da diversi fattori, quali l'alterazione degli organelli o cambiamenti di tipo morfologico, che alterano le funzioni biochimiche del fegato. Una perfusione sanguigna insufficiente, oppure la riduzione della capacità di drenaggio dei dotti biliari e delle vene epatiche può alterare la funzione epatica e coinvolgere contemporaneamente vaste aree del parenchima.

A causa della complessità della funzione epatica, per valutare correttamente le performance del fegato possono essere necessari più test. I test standard per la valutazione della funzione epatica possono essere distinti nei test per la valutazione della funzione "sintetica" dell'organo (ad esempio l'albumina), della funzione escretoria (bilirubina) e dello stato infiammatorio (aminotrasferasi). Tutti questi test forniscono indicazioni sull'integrità degli epatociti, ma presi singolarmente forniscono informazioni poco specifiche, indirette e che



possono essere influenzate da fattori extra-epatici. Inoltre richiedono un prelievo di sangue e la conseguente analisi di laboratorio, che richiede un certo tempo.

Sicuramente lo standard di riferimento per definire l'eziologia di una serie di disturbi rimane la biopsia del fegato, ma a prezzo di un alto grado di invasività.

La valutazione della perfusione del fegato è possibile mediante l'analisi della saturazione arteriosa dell'ossigeno nella vena epatica, ma anche questo approccio si presenta come altamente invasivo. Un'altra tipologia di test è quella relativa alla clearance di sostanze endo o xenobiotiche, che permette un'analisi in tempo reale della performance epatica. La clearance di una sostanza non metabolizzata dipende strettamente dalla capacità escretoria dell'organo, che è legata alla frazione funzionale di epatociti e dalla perfusione epatica.

Tra i vari sistemi disponibili per la valutazione della funzionalità epatica, l'utilizzo del verde indocianina è ben noto e rappresenta il test di funzionalità epatica più utilizzato in Asia, ma attualmente è ampiamente utilizzato anche nei paesi occidentali<sup>(1)</sup>. Il verde indo cianina (Pulsion, Medical System) (figura 5.1) è un colorante organico, tricarbocianino, solubile in acqua che si lega con le proteine del plasma e non viene metabolizzato. Viene eliminato esclusivamente dal fegato mediante un meccanismo di carrier ed escreto, in modo nel sistema biliare.

Dopo la somministrazione ematica esso si lega completamente all'albumina e alla beta-lipoproteina raggiungendo una rapida diffusione ematica e successivamente eliminato nella bile praticamente immodificato, in quanto non viene assorbito dall'intestino e pertanto non partecipa al circolo enteroepatico<sup>(2)</sup>. L'eliminazione dal sangue del verde indo cianina dipende principalmente dal flusso sanguigno epatico e dall'assorbimento ed escrezione cellulare. L'escrezione biliare dell' ICG correla con la riduzione della concentrazione epatica di adenosina trifosfato<sup>(3)</sup>, tale riduzione dell'energia epatica riflette una diminuita capacità di

rigenerazione dopo chirurgia. L'ICG rappresenta, pertanto, la sostanza ideale per valutare la funzionalità epatica, in quanto rifletterà sia il flusso epatico, espressione degli shunt porto venosi e la capillarizzazione sinusoidale, che la massa epatocitaria funzionante<sup>(4)</sup>.

Ma l'ICG viene utilizzato ampiamente anche in altre diagnostiche: cardiaca, circolatoria, oftalmica, oltre che epatica (tabella 5.1). Inoltre può essere somministrato a tutti fatta eccezione di specifiche controindicazioni (tabella 5.2), quali ipersensibilità allo iodio e iperbilirubinemia.

Diversi studi, infatti, hanno indicato il test di clearance del ICG come metodo altamente sensibile per la quantificazione della funzionalità epatica<sup>(5,6)</sup>. Tale test è stato ampiamente utilizzato nella valutazione della funzionalità epatica nei pazienti cirrotici da sottoporre a resezione. Nelle persone con fegato sano la ritenzione di ICG a 15 min (ICGR-15) dall'iniezione intravenosa è circa del 10%, mentre per una resezione epatica maggiore il valore di cut-off del ICGR-15 è di 14%<sup>(7)</sup>, che può essere aumentato a 17% in caso di pazienti giovani con un buon volume di fegato residuo<sup>(8)</sup>. In caso di percentuali di ritenzione superiori sono indicate solo resezioni epatiche limitate, fino ad un massimo di ritenzione consentito del 40%<sup>(9,10)</sup>. Sulla base di ciò il test fa parte dello schema decisionale formulato da Makuuchi (figura 5.2) che utilizzandolo ha osservato una drastica riduzione della mortalità<sup>(11)</sup>. Secondo quest'algoritmo terapeutico i pazienti cirrotici con bilirubina normale ed una ritenzione a 15 minuti del colorante inferiore al 20% possono essere sottoposti a resezioni maggiori o settoriectomie, man mano che la percentuale di colorante presente in circolo aumenta, diminuisce la quantità di parenchima epatico da poter resecare.

Più recentemente il test di clearance al ICG ha avuto altre applicazioni: valutazione precoce del graft e del dosaggio della terapia immunosoppressiva nel trapianto di fegato, nello studio

preoperatorio nel trapianto da donatore vivente ed infine come fattore prognostico nell'insufficienza epatica acuta<sup>(12-15)</sup>.

Tabella 5.1

Indicazione diagnostiche all'uso del ICG

<p>Diagnostica cardiaca, circolatoria e micro circolatoria:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• misurazione della gittata cardiaca e della gittata sistolica</li> <li>• misurazione dei volumi di sangue circolante</li> <li>• misurazione della perfusione cerebrale</li> </ul>
<p>Diagnostica della funzione epatica:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• misurazione del flusso sanguigno epatico</li> <li>• misurazione della funzione escretoria del fegato</li> </ul>
<p>Diagnostica per angiografia oftalmica:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• misurazione della perfusione della coroide</li> </ul>

Tabella 5.2

Controindicazioni all'uso del ICG

Pazienti con ipersensibilità al verde indocianina o allo ioduro di sodio senza che siano stata prese precauzioni speciali
Pazienti con ipersensibilità allo iodio
Pazienti con ipertiroidismo, pazienti con adenomi della tiroide
Dal momento che gli esperimenti <i>in vitro</i> hanno dimostrato che il verde indocianina spiazza la bilirubina dal suo legame con le proteine plasmatiche il Verde indocianina PULSION non deve essere utilizzato nei prematuri o nei neonati nei quali è indicata una exsanguinotrasfusione in seguito a iperbilirubinemia,
Se precedentemente l'iniezione di Verde indocianina PULSION è stata poco tollerata non deve essere utilizzato di nuovo, dal momento che possono manifestarsi gravi reazioni anafilattiche.
A causa di un'aumentata incidenza di reazioni avverse in pazienti con grave <a href="#">insufficienza renale</a> , il Verde indocianina PULSION deve essere usato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

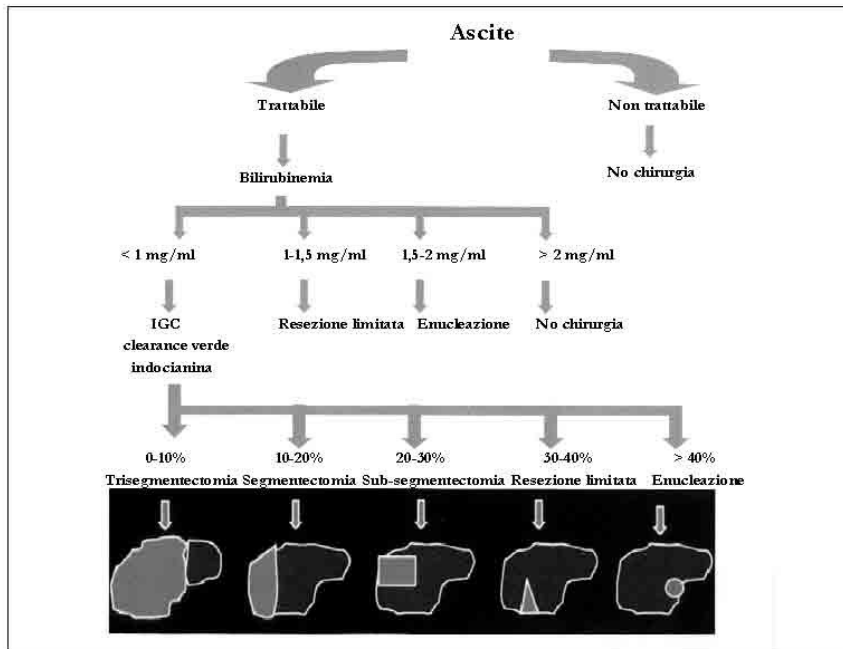
Fig 5.1

Come si presenta commercialmente il verde indo cianina



Fig 5.2

Algoritmo di Makuuchi



## BIBLIOGRAFIA

1. Fan ST. Liver functional reserve estimation: state of art and relevance for local treatments. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 380-384.
2. Caesar J, Shaldon S, Chiandussi L, et al. The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. *Clin Sci* 1961; 21:43-57.
3. Chijjiwa K, Watanabe M, Nakano K, Noshiro H, Tanaka M. Biliary indocyanine green excretion as a predictor of hepatic adenosine triphosphate levels in patients with obstructive jaundice. *Am J Surg* 2000;179:161-166.
4. Morris-Stiff G, Gomez D, Prasad R. Quantitative assessment of hepatic function and its relevance to the liver surgeon. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:374–85.
5. Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much? *Am J Surg* 2005;190:87-97.
6. Fazakas J, Mándli T, Ther G, Arkossy M, Pap S, Füle B, et al. Evaluation of liver function for hepatic resection. *Transplant Proc* 2006;38:798-800.
7. Fan ST, Lai EC, Lo CM, Ng IO, Wong J. Hospital mortality of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Arch Surg.* 1995;130:198–203.
8. Lam CM, Fan ST, Lo CM, Wong J. Major hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with an unsatisfactory indocyanine green clearance test. *Br J Surg.* 1999;86:1012–7.
9. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Indication for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Shindan Chiryō.* 1986;74:1225–30.



10. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12:16–22.
11. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, et al. Surgery for small liver cancer. *Sem Surg Oncol* 1993; 9: 298-304.
12. Levesque E, Saliba F, Benhamida S, et al. Plasma Disappearance Rate of Indocyanine Green: A Tool To Evaluate Early Graft Outcome After Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2009; 15:1358-1364
13. Parker BM, Cywinski JB, Alster JM, et al. Predicting immunosuppressant dosing in the early postoperative period with noninvasive indocyanine green elimination following orthotopic liver transplantation. *Liver Transplantation* 2008;14:46-52.
14. Olmedilla L, Pe´rez-Pe˜na JM, Ripoll C, et al. Early noninvasive measurement of the indocyanine green plasma disappearance rate accurately predicts early graft dysfunction and mortality after deceased donor liver transplantation. *Liver Transplantation* 2009; 15:1247-1253-
15. Merle U, Sieg O, Stremmel W, et al. Sensitivity and specificity of plasma disappearance rate of indocyanine green as a prognostic indicator in acute liver failure. *BMC Gastroenterology* 2009, 9:91

## PROGETTO DI RICERCA:

Applicazione del test al verde indocianina nel predire il danno epatico dopo chemioterapia nei pazienti con metastasi epatiche da cancro colorettales.

### INTRODUZIONE

Circa un terzo dei pazienti con cancro colorettales presenta metastasi epatiche sincrone al momento della diagnosi e fino al 50% dei pazienti svilupperà metastasi durante il corso della malattia neoplastica<sup>(1)</sup>. La resezione epatica rappresenta il trattamento di scelta per le metastasi epatiche da cancro colo rettale resecabili, offrendo inoltre una speranza di cura in quanto in pazienti selezionati la sopravvivenza a 5 anni è del 60%<sup>(2,3)</sup>. Purtroppo la maggior parte dei pazienti (circa l'80%) presentano una malattia non suscettibile di trattamento chirurgico, per la presenza di metastasi bilobarie estese, per metastasi in prossimità delle strutture vascolari o biliari principali, o malattia extraepatica non resecabile<sup>(4-6)</sup>. Pazienti con metastasi non resecabili vengono indirizzati verso la chemioterapia palliativa, con un'aspettativa di vita a 5 anni inferiore al 5%. Negli ultimi anni la risposta alla chemioterapia, del 20% nell'era del 5-FU, è stata di molto incrementata grazie alla combinazione con farmaci quali l'oxaliplatino ed l'irinotecan e dall'introduzione di anticorpi monoclonali aventi come target il recettore dell'EGF e del VEGF<sup>(7-11)</sup>. Con queste terapie combinate sono possibili risposte fino al 70%, rendendo resecabili il 13-16% delle metastasi non resecabili<sup>(12,13)</sup>. Inoltre la chemioterapia neoadiuvante si è dimostrata efficace nel downstaging delle metastasi epatiche da cancro colo rettale, aiutando a risparmiare parenchima epatico e a rendere resecabili le metastasi non resecabili, ed a prolungare la sopravvivenza libera da malattia<sup>(14)</sup>. L'uso di questi nuovi schemi chemioterapici ha quindi numerosi vantaggi clinici, ma per contro essi hanno degli

effetti dannosi sul parenchima epatico non colpito dalla malattia. Alcuni studi hanno infatti dimostrato una correlazione tra determinati agenti chemioterapici e danno epatico, si ha così che l'oxaliplatino determina ostruzione sinusoidale, fibrosi perisinusoidale e malattia veno-occlusiva mentre l'irinotecan causa steatoepatite, soprattutto nei pazienti obesi, essendo inoltre correlata con un aumento della mortalità postoperatoria<sup>(15,16)</sup>. Inoltre modificazioni steatosiche di tipo aspecifico si riscontrano dopo trattamento con 5-FU e acido folinico<sup>(17)</sup>. L'insufficienza epatica postoperatoria viene attualmente considerata la principale complicanza postoperatoria dopo resezione epatica ed al fine di ridurre l'insorgenza sono state migliorate le tecniche operatorie, il management postoperatorio ma anche un'attenta selezione dei pazienti riguardo le comorbilità, i segni di alterata funzionalità epatica, e la misura del futuro fegato residuo<sup>(18,19)</sup>.

Pertanto alla luce del danno epatico causato dalla chemioterapia la possibilità di avere dei test preoperatori in grado di valutare la funzionalità epatica e predire il rischio di insufficienza epatica risultano di grande importanza nel management del paziente affetto da metastasi epatiche.

La funzionalità epatica può essere stimata con diverse metodiche. Imprescindibile è una primaria valutazione mediante i routinari test ematici che includono il dosaggio di: transaminasi (AST e ALT), bilirubina, fosfatasi alcalina, gammaglutammiltranspeptidasi (GGT), colisterasi epatiche, albumina, piastrine, ed infine il tempo di protrombina e l'INR<sup>(20)</sup>. Tuttavia i test sierologici utilizzati routinariamente in corso di valutazione preoperatoria non sono stati dimostrati efficaci nel predire la funzionalità epatica postoperatoria. Il test di clearance al verde indocianina (ICG), attualmente utilizzato per valutare la funzionalità epatica nei trapianti e nelle resezioni epatiche per epatocarcinoma<sup>(21-23)</sup>, potrebbe avere un ruolo discriminante anche nei pazienti affetti da metastasi epatiche da cancro colo rettale da

sottoporre a resezione epatica. La percentuale di scomparsa dal sangue del ICG e la ritenzione ematica a 15 minuti (ICGR15) sono i parametri clinici più utilizzati derivanti dalla clearance epatica del ICG<sup>(24)</sup>.

## **SCOPO DEL PROGETTO**

Il presente progetto di ricerca si prefigge, quindi, di analizzare l'evoluzione del danno epatico dopo chemioterapia, retrospettivamente con data base già esistente e prospettivamente mediante l'analisi quantitativa della funzionalità epatica utilizzando il test di clearance al ICG anche al fine di poter selezionare i pazienti con metastasi epatiche da sottoporre a trattamento resettivo e successivamente predirne l'outcome postoperatorio.

## **Materiali e Metodi**

In una prima fase del progetto di ricerca sono stati analizzati retrospettivamente i pazienti affetti da metastasi epatiche da cancro coloretale e sottoposti a resezione epatica dopo trattamento chemioterapico, afferenti a tre U.O. di Chirurgia siciliane. Considerando il periodo 2002-2008 sono stati inseriti nello studio 97 pazienti affetti da metastasi epatiche da cancro colo rettale sottoposti a resezione epatica. I pazienti sono stati divisi in due gruppi in base al tempo intercorso tra la fine della chemioterapia e l'intervento chirurgico: il gruppo A costituito da 44 pazienti (45,4%) tempo <8 settimane e gruppo B 53 pazienti (54,6%) con tempo >8 settimane. In ogni gruppo sono stati valutati età, genere, BMI, tipo di chemioterapia (5FU, oxaliplatino, irinotecan), numero di cicli di chemioterapia, tipo di CALI (steatosi, steatoepatite, SOS), complicanze, secondo la classificazione di Clavien, e mortalità.

Scopo di quest'analisi è stato quello di valutare se il numero di cicli di chemioterapia, e il tempo di "riposo" tra la fine della chemioterapia e la resezione epatica, influivano

sull'incidenza e il tipo di CALI e sull'outcome dei pazienti. Tale lavoro ha quindi fornito le basi per la seconda parte del progetto ovvero di poter predire il danno epatico da chemioterapia nei pazienti con metastasi epatiche da cancro colo rettale, con il test di clearance al verde indocianina.

Successivamente sono stati inseriti nel progetto prospetticamente i pazienti con metastasi epatiche da cancro colo-rettale sottoposti a chemioterapia sistemica intravenosa neoadiuvante e successivamente sottoposti a resezione epatica e i pazienti affetti da cancro colo-rettale sottoposti a trattamento resettivo intestinale e successivamente a chemioterapia sistemica intravenosa adiuvante. Inizialmente il progetto includeva altri gruppi di pazienti da porre a confronto che successivamente sono stati esclusi dal progetto per difficoltà a reperirne in numero adeguato: pazienti con metastasi epatiche da cancro colo-rettale sottoposti a chemioterapia sistemica intravenosa neoadiuvante non candidabili alla resezione epatica, pazienti con metastasi epatiche da cancro colo-rettale sottoposti a resezione epatica senza chemioterapia sistemica intravenosa neoadiuvante, pazienti affetti da steatosi epatica e pazienti con fegato sano.

In tutti i pazienti sono stati annotati i dati anagrafici, genere, BMI, comorbilità (diabete mellito, epatopatie, patologie cardiovascolari, respiratorie e renali).

Nella valutazione preoperatoria sono stati effettuati i seguenti esami ematochimici: transaminasi (AST e ALT), bilirubina, fosfatasi alcalina, gammaglutammiltranspeptidasi (GGT), colisterasi epatiche, albumina, piastrine, tempo di protrombina ed INR, CEA, CA19-9 e CA125.

È stato eseguito il test di clearance al ICG come segue, previa autorizzazione da parte del paziente mediante consenso informato specifico. Un bolo di ICG alla dose di 0.5 g per Kg di peso corporeo è stato somministrato per via endovenosa in una delle vene del braccio. Nel

braccio controlaterale sono stati prelevati campioni ematici in basale ed a 3 e 15 minuti dopo la somministrazione del colorante. Dopo centrifugazione è stata calcolata la concentrazione plasmatica del ICG mediante spettrofotometro a 605 nm.

Sono stati inoltre considerati: sede, numero e diametro delle lesioni neoplastiche, stadiazione del tumore primitivo, tempo di comparsa dalla neoplasia primitiva, resecabilità, tipo di chemioterapia, durata della chemioterapia e risposta alla chemioterapia, tipo di resezione epatica, distanza temporale dall'ultimo ciclo di chemioterapia (se effettuata), durata dell'intervento, perdite ematiche intraoperatorie, numero di unità di emazie trasfuse, complicanze postoperatorie, insufficienza epatica postoperatoria, radicalità della resezione (R0, R1, R2), numero e dimensione delle metastasi all'esame istologico definitivo. È stata inoltre eseguita la valutazione anatomopatologica del parenchima epatico esente da patologia tumorale. Dall'esame sono state escluse le porzioni di parenchima adiacenti alla neoplasia o vicino al margine di resezione, per la presenza di artefatti. Il parenchima epatico è stato quindi esaminato applicando lo score CALI (chemotherapy associated liver injury).

I pazienti sono stati seguiti durante il decorso postoperatorio analizzando la mortalità e la morbilità a 30 e 90 giorni, e la valutazione della funzionalità epatica in 1°, 3° e 5° giornata mediante i seguenti esami ematochimici: transaminasi (AST e ALT), bilirubina, fosfatasi alcalina, gammaglutammiltranspeptidasi (GGT), colisterasi epatiche, albumina, piastrine, tempo di protrombina ed INR.

Nei pazienti affetti da cancro colo-rettale sottoposti a trattamento resettivo intestinale e successivamente a chemioterapia sistemica intravenosa adiuvante sono stati valutati i seguenti esami ematochimici: transaminasi (AST e ALT), bilirubina, fosfatasi alcalina, gammaglutammiltranspeptidasi (GGT), colisterasi epatiche, albumina, piastrine, tempo di

protrombina ed INR, CEA, CA19-9 e CA125, durata e n° di cicli della chemioterapia, e test ICG dopo la fine della chemioterapia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*. 1994;343:1405–10.
2. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*. 2005;241:715–22.
3. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2002;235:759–66.
4. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg*. 2008;248:994–1005.
5. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004;240:1037–49.
6. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:347–53.
7. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:136–47.
8. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:2938–47.



9. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as firstline treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000;355:1041–7.
10. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:337–45.
11. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2335–42.
12. Tabernero J, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E, et al. Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:5225–32.
13. Falcone A, Masi G, Allegrini G, et al. Biweekly chemotherapy with oxaliplatin, irinotecan, infusional Fluorouracil, and leucovorin: a pilot study in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:4006–14.
14. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1007–16.
15. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2004;15:460–6.

16. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006;24:2065–72.
17. Peppercorn PD, Reznick RH, Wilson P, Slevin ML, Gupta RK. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1998;77:2008–11
18. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*. 2006;94:982–99.
19. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med*. 2007;356:1545–59.
20. Fan ST. Liver functional reserve estimation: state of art and relevance for local treatments. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 380-384.
21. de Liguori Carino N, O'Reilly DA, Dajani K, et al. Perioperative use of the LiMON method of indocyanine green elimination measurement for the prediction and early detection of post-hepatectomy liver failure. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:957–62.
22. Akita H, Sasaki Y, Yamada T, et al. Real-time intraoperative assessment of residual liver functional reserve using pulse dye densitometry. *World J Surg*. 2008;32:2668–74.
23. Scheingraber S, Richter S, Igna D, et al. Indocyanine green elimination but not bilirubin indicates improvement of graft function during MARS therapy. *Clin Transplant*. 2007;21:689–95.
24. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of invasive and noninvasive measurements of indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients

with mechanical ventilation and stable hemodynamics. *Intensive Care Med.* 2000;26:1553–6.

## RISULTATI E PROSPETTIVE FUTURE

Nell'analisi retrospettiva dei 97 pazienti sottoposti a resezione epatica per metastasi colorettali vi erano 52(53,6%) uomini e 45(46,4%) donne con un'età media di 62,4 anni (range 42-87). Il BMI medio è stato di 24,8 (range 18-33), ed il 58,7% dei pazienti aveva un BMI>25. Il 5FU è stato utilizzato come principale ed unico agente chemioterapico nel 23,7% dei pazienti ed in combinazione con altri agenti nel 95,8% dei casi; l'oxaliplatino, prevalentemente all'interno dello schema chemioterapico FOLFOX, è stato utilizzato nel 47,4% dei pazienti; l'irinotecan, prevalentemente all'interno dello schema FOLFIRI, è stato utilizzato nel 24,7% dei pazienti; in 4 pazienti sono stati utilizzati altri farmaci chemioterapici. L'analisi istologica del parenchima epatico non neoplastico ha prodotto i seguenti risultati in termini di CALI: l'88,6% dei pazienti presentava steatosi al momento della resezione epatica, il 73,1% presentava steatoepatite e il 45,4% SOS. L'alta prevalenza della steatosi può essere correlata al fatto che comunque anche negli schemi chemioterapici FOLFOX e FOLFIRI è presente il 5FU e pertanto il 95,8% dei pazienti è stato sottoposto alla somministrazione di 5FU; inoltre il 58,7% dei pazienti aveva un BMI>25 e quindi un maggior rischio di avere già prima dell'inizio della chemioterapia fenomeni steatosici a livello del parenchima epatico. La presenza di steatoepatite associata o meno a steatosi non è stata specifica dell'irinotecan, infatti nell'76,3% dei casi si è riscontrata nei pazienti sottoposti ad altre linee chemioterapiche. Una spiegazione di ciò può risiedere nel fatto che solo il 50% dei pazienti sottoposti ad irinotecan aveva un BMI>25, contro il 61,6% dei rimanenti pazienti, elemento che è stato dimostrato essere un cofattore di rischio per lo sviluppo di steatoepatite. La sindrome da ostruzione sinusoidale è prevalente nei pazienti sottoposti a chemioterapia a base

di oxaliplatino, così come riportato anche dai dati presenti in letteratura. Nel 10,3% dei pazienti non sono state ritrovate alterazioni morfologiche da danno epatico, mentre il 36% dei pazienti presentava tutte e tre le alterazioni descritte. In particolare l'oxaliplatino rappresenta l'agente chemioterapico che determina con maggior frequenza tutti e tre le tipologie di danno associato a chemioterapia. La tabella 7.1 mostra inoltre come nel 86,6%(84/97) dei pazienti fosse presente più di un tipo di CALI, e solo in 6(6,1%) fosse presente la sola steatosi ed in 1(1%) caso la SOS, a dimostrazione del fatto che oltre alla semplice associazione farmaco-danno, altri fattori sarebbero coinvolti nella genesi dei vari tipi di CALI.

La tabella 7.2 confrontando i due gruppi di pazienti A e B rispettivamente con tempo alla chirurgia  $< o >$  a 8 settimane, evidenzia come non vi siano differenze in età, rapporto M/F, e BMI. Analizzando i regimi chemioterapici somministrati si evidenzia come il 5FU sia stato più utilizzato nel gruppo B (p 0,05), mentre l'oxaliplatino è stato più utilizzato nel gruppo A (p 0,04). Tuttavia nonostante le differenze farmacologiche non vi sono state differenze statisticamente significative nelle tipologie di CALI, anche se si evidenzia come la steatosi sia la tipologia di CALI più frequentemente associata alla somministrazione preoperatoria di tutte le linee chemioterapiche e come il danno permanga anche con un tempo alla chirurgia superiore a 8 settimane (92,4%). Inoltre i pazienti del gruppo B sono stati sottoposti ad un maggior numero di cicli di chemioterapia rispetto al gruppo A (8,2 vs 6,7 p 0,01) ed il 58,5% di questi è stato sottoposto a  $>$  di 6 cicli.

Complessivamente 20 pazienti su 97(20,6%) hanno sviluppato 47 complicanze postoperatorie, con una media di 2,35 complicanze a paziente. In base alla classificazione di Clavien, sono state osservate 17(36,2%) complicanze di grado I, 9(19,1%) di grado II, 16(34%) di grado IIIa, 5(10,6%) di grado IIIb (tabella 7.3). Il 35% dei pazienti hanno sviluppato un'insufficienza epatica seppur di grado lieve e risoltasi spontaneamente. Tra i pazienti, che

hanno sviluppato tale complicanza, 6 erano stati sottoposti a chemioterapia con 5FU, 3 pazienti in monoterapia, 3 pazienti in associazione con oxaliplatino ed 1 solo paziente era stato sottoposto a chemioterapia con irinotecan. Tutti i pazienti presentava steatosi epatica, in 6 casi associata anche a steatoepatite ed in 3 casi erano presenti anche alterazioni vascolari. Tuttavia nell'85,7% dei casi in questo gruppo di pazienti il tempo alla chirurgia è stato >8 settimane con una media di 19,4 settimane. Inoltre il confronto tra pazienti con TTS >0 a 8 settimane, ha evidenziato come nel gruppo con un TT > 8 settimane si sia verificata una morbilità statisticamente superiore al gruppo con TTS < 8 settimane (p 0,04). Probabilmente questi dati possono essere spiegati dal fatto che in questo gruppo la media del numero di cicli di chemioterapia era superiore e la maggior parte dei pazienti erano stati sottoposti a più di 6 cicli di chemioterapia. Solo un caso di mortalità (1%), per evento ischemico cerebrale, è stato riportato.

Da gennaio 2011 a Ottobre 2012 sono stati reclutati 10 pazienti affetti da metastasi epatiche cancro coloretale sottoposti resezione epatica. L'età media dei pazienti è stata 63.2 anni, il rapporto M/F è stato 8/2. Tutti i pazienti hanno ricevuto chemioterapia neoadiuvante e sono stati sottoposti preoperatoriamente al ICG test. La chemioterapia preoperatoria è stata principalmente basata su 5-FU, in 7 pazienti è stato associato l'oxaliplatino e in 3 l'irinotecan, in questi ultimi 2 avevano precedentemente ricevuto chemioterapia a base di oxaliplatino e successivamente passata ad irinotecan come seconda linea, 4 pazienti hanno inoltre ricevuto target therapy a base di cetuximab e bevacizumab. La chemioterapia neoadiuvante è stata somministrata per una media di 4.7 mesi (range 3-15 mesi). La media dell'ICG test a 15 minuti è stata 15% mentre quella a 3 minuti è stata 44,5%. In nessun paziente si è verificata alcuna reazione allergica al verde indocianina. In 6 pazienti le metastasi erano sincrone ed in 4 metacrone. In questi ultimi il tempo di comparsa delle metastasi dal tumore primitivo è stato

<12 mesi. Il numero medio di metastasi è stato di 2.5 (range 1-4). In tutti i pazienti sono state eseguite segmentectomie e/o resezioni epatiche non anatomiche. In nessun paziente sono state eseguite resezioni epatiche maggiori. In nessun caso è stato quindi necessario utilizzare la manovra di Pringle o altre tecniche di occlusione vascolare. Le perdite ematiche durante l'intervento sono state molte contenute con una media di 200 ml di sangue. Solo in un caso è stato necessario trasfondere il paziente nel postoperatorio. La mortalità è stata nulla. Le complicanze postoperatorie sono state: in tre casi versamento pleurico destro che non ha richiesto drenaggio toracico, in due casi febbre risoltasi con terapia antibiotica. In nessun caso si è verificata insufficienza epatica postoperatoria. La degenza media è stata di 8 giorni (range 6-12). L'analisi istopatologica del fegato non metastatico ha dimostrato la presenza di steatosi epatica in tutti i pazienti, in tre casi vi era associata steatoepatite ed in due sindrome da ostruzione sinusoidale.

Da Ottobre 2012 a Settembre 2013 sono stati reclutati 10 pazienti affetti da cancro colo rettale e sottoposti a chemioterapia adiuvante. L'età media dei pazienti è stata 61,7 anni, il rapporto M/F è stato 6/4. In 3 casi la neoplasia era localizzata nel colon di destra mentre in 7 casi nel colon di sinistra di questi 2 erano nel retto alto. La stadiazione della neoplasia primitiva è stata IIIa nel 40% dei casi e IIIb nel 60%. I regimi chemioterapici a cui sono stati sottoposti i pazienti sono stati FOLFOX e XELOX ( a base di capecitabina, un analogo del fluoro uracile) nell'80% dei casi e 5FU nel 20% in 2 casi vi è stata l'associazione con cetuximab. Il numero medio di cicli è stato 7,6 (range 6-12 cicli). Il test IGC è stato effettuato da 4 a 8 settimane dopo la fine dell'ultimo ciclo di chemioterapia con un valore medio di RR a 15 minuti del 13,6% e a 3 minuti del 54,3%. Non sono state effettuate biopsie epatiche in questo gruppo di pazienti al fine di valutare la CALI.

## Conclusione

Circa un terzo dei pazienti con cancro coloretale presenta metastasi epatiche sincrone al momento della diagnosi e fino al 50% dei pazienti svilupperà metastasi durante il corso della malattia neoplastica<sup>(1)</sup>. La resezione epatica rappresenta il trattamento di scelta per le metastasi epatiche da cancro colo rettale resecabili, può infatti definirsi curativa in quanto permette una sopravvivenza a 5 anni del 60% in pazienti selezionati<sup>(2,3)</sup>.

Purtroppo la maggior parte dei pazienti (circa l'80%) presentano una malattia non suscettibile di trattamento chirurgico, per la presenza di metastasi bilobarie estese, per metastasi in prossimità delle strutture vascolari o biliari principali, o malattia extraepatica non resecabile<sup>(4-6)</sup>. Pazienti con metastasi non resecabili vengono indirizzati verso la chemioterapia palliativa, con un'aspettativa di vita a 5 anni inferiore al 5%. Negli ultimi anni la risposta alla chemioterapia, del 20% nell'era del 5-FU, è stata di molto incrementata grazie alla combinazione con farmaci quali l'oxaliplatino ed l'irinotecan e dall'introduzione di anticorpi monoclonali aventi come target il recettore dell'EGF e del VEGF<sup>(7-11)</sup>. Con queste terapie combinate sono possibili risposte fino al 70%, rendendo resecabili il 13-16% delle metastasi non resecabili<sup>(12,13)</sup>. Inoltre la chemioterapia neoadiuvante si è dimostrata efficace nel downstaging delle metastasi epatiche da cancro colo rettale, aiutando a risparmiare parenchima epatico e a rendere resecabili le metastasi non resecabili, ed a prolungare la sopravvivenza libera da malattia<sup>(14)</sup>. L'insufficienza epatica postoperatoria viene attualmente considerata la principale complicanza postoperatoria dopo resezione epatica ed al fine di ridurre l'insorgenza sono state migliorate le tecniche operatorie, il management postoperatorio ma anche un'attenta selezione dei pazienti riguardo le comorbilità, i segni di alterata funzionalità epatica, e la misura del futuro fegato residuo<sup>(15,16)</sup>. Tuttavia recenti studi hanno dimostrato che la chemioterapia per metastasi epatiche da cancro colo rettale determina



un danno sia specifico che aspecifico sul parenchima epatico non neoplastico. L'oxaliplatino determina ostruzione sinusoidale, fibrosi perisinusoidale e malattia veno-occlusiva mentre l'irinotecan causa steatoepatite, soprattutto nei pazienti obesi, essendo inoltre correlata con un aumento della mortalità postoperatoria<sup>(17,18)</sup>. Inoltre modificazioni steatosiche di tipo aspecifico si riscontrano dopo trattamento con 5-FU e acido folinico<sup>(19)</sup>. Pertanto alla luce del danno epatico causato dalla chemioterapia la possibilità di avere dei test preoperatori in grado di valutare la funzionalità epatica e predire il rischio di insufficienza epatica risultano di grande importanza nel management del paziente affetto da metastasi epatiche.

Recentemente il test di clearance al verde indo cianina (ICG), storicamente utilizzato nella diagnostica preoperatoria dei pazienti affetti da cirrosi epatica, è stato anche utilizzato come possibile parametro per la valutazione del danno epatico da chemioterapia<sup>(19)</sup>. In questo studio pubblicato durante il periodo di svolgimento del presente lavoro, è emerso come i pazienti, affetti da metastasi epatiche da cancro colo rettale, sottoposti a chemioterapia neoadjuvante presentano valori più alti di ritenzione dell'ICG (>10%), modifiche istopatologiche più severe e una morbilità maggiore a confronto dei pazienti senza trattamento preoperatorio. Ciò può essere spiegato dal fatto che pazienti con un'alterata funzionalità epatica (espressa in questo caso con alterazioni del ICG test) sono più suscettibili alle infezioni e sono meno resistenti allo stress postoperatorio. Inoltre maggiore è la durata della chemioterapia peggiori sono i risultati al test, in particolare questo si verifica nei regimi chemioterapici a base di oxaliplatino rispetto all'irinotecan<sup>(19)</sup>.

Nel presente studio l'analisi dei risultati dei pazienti valutati retrospettivamente ha permesso di evidenziare, come le tipologie di CALI non cambiano sia in termini quantitativi che qualitativi nei due gruppi di pazienti. In particolare nonostante un maggior tempo intercorso tra la fine della chemioterapia e l'intervento chirurgico di resezione epatica è presumibile che

il danno chemioterapia non sia reversibile. Inoltre aumentando il numero di cicli di chemioterapia il danno epatico si consolida e permane, confermando come il n° di cicli di chemioterapia rappresenti fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze anche se prevalente di grado lieve e con bassa incidenza di insufficienza epatica postoperatoria life-threatening. La mancanza dell'effetto protettivo di un timing chirurgico più lungo dovrebbe essere considerata nei pazienti che devono essere sottoposti a resezione epatica e che hanno subito trattamenti chemioterapici anche a distanza di tempo. Pertanto proprio in questi pazienti potrebbe essere utile un'attenta valutazione sia della funzionalità che delle alterazioni morfologiche epatiche prima di programmare una resezione epatica o instaurare un trattamento chemioterapico neoadiuvante. Tuttavia l'analisi dei risultati nei pazienti valutati prospetticamente a causa del numero esiguo del campione non ha dimostrato vantaggi nell'utilizzo del test di clearance al IGC nel valutare il danno epatico da chemioterapia nei pazienti con metastasi epatiche da cancro colo rettale, a differenza dei dati riportati in letteratura<sup>(19)</sup>. Inoltre i risultati ottenuti in questo gruppo di pazienti sono analoghi a quelli ottenuti nel gruppo di pazienti affetti da cancro colo-rettale sottoposti a trattamento resettivo intestinale e successivamente a chemioterapia sistemica intravenosa adiuvante, ciò può essere spiegato dal maggior utilizzo dell'oxaliplatino negli schemi chemioterapici adiuvanti per gli stadi più avanzati di cancro colo rettale. Pertanto in relazione ai dati riportati nella prima parte dello studio è possibile dedurre che anche nei pazienti sottoposti a terapia adiuvante del tumore primitivo il danno epatico da chemioterapia non si ripristina con il passare del tempo e a tale danno potrebbe aggiungersene un ulteriore qualora il paziente fosse sottoposto a chemioterapia adiuvante in relazione a comparsa di metastasi epatiche metacrone. In conclusione il presente lavoro vuole solo essere l'inizio di ulteriori ricerche al fine di una migliore valutazione clinico-laboratoristica dei pazienti con metastasi epatiche da cancro colo

rettale che possono sviluppare diverse tipologie di CALI, e poter così collaborare nel chiarirne meglio i meccanismi patogenetici.

Tabella 7.1

Danno epatico da chemioterapia e regime chemioterapico

	<b>Farmaco principale del regime chemioterapico</b>			
	<b>Oxaliplatino</b>	<b>Irinotecan</b>	<b>5-FU</b>	<b>altro</b>
	<b>46(47,4%)</b>	<b>24(24,7%)</b>	<b>22(23,7%)</b>	<b>4(4,1%)</b>
<b>Danno complessivo</b>				
SOS	45,6%(21/46)	29,2%(7/24)	36,4%(8/22)	25%(1/4)
Steatoepatite	71,7%(33/46)	70,8%(17/24)	81,8%(18/22)	75%(3/4)
Steatosi	86,9%(40/46)	95,8%(23/24)	81,8%(18/22)	100%(4/4)
Nessun danno	6 (13%)	0	4(18,2%)	0
<b>Danno specifico</b>				
St+Step+Sos	41,3%(19/46)	20,8%(5/24)	36,4%(8/22)	50%(2/4)
St+Step	30,4% (14/46)	50% (12/24)	40,9%(9/22)	25%(1/4)
St+Sos	0	25%(6/24)	0	0
Step+Sos	4,3%(2/46)	0	0	0
Steatosi	10,8%(5/46)	0	0	25%(1/4)
Steatoepatite	0	0	0	0
SOS	0	4,1%(1/24)	0	0

St: steatosi

Step: steatoepatite

SOS: sindrome da ostruzione sinusoidale

Tabella 7.2

Confronto tra pazienti con TTS >0 < a 8 settimane

	<8 sett	>8 sett	p
	<b>44(45,4%)</b>	<b>53(54,6%)</b>	
Età media	63,4	61,6	0,08
M/F	25/19	27/26	0,68
BMI medio	24,4	25,2	0,64
BMI>25	25(56,8%)	32(60,4%)	0,83
Tipo di Chemioterapia			
5-FU	6(13,6%)	17(32,1%)	0,05
Oxaliplatino	26(59%)	20(37,7%)	0,04
Irinotecan	11(25%)	13(24,5%)	0,9
Altro	1(2,3%)	3(5,6%)	0,9
CALI			
SOS	15(34,1%)	29(54,7%)	0,06
Steatoepatite	31(70,5%)	40(75,4%)	0,64
Steatosi	37(84,1%)	49(92,4%)	0,21
Nessun danno	7(15,9%)	3(5,6%)	0,17
Cicli di chemioterapia			
N° >6 cicli	14(31,8%)	31(58,5%)	0,01
N° medio cicli	6,7	8,2	0,01
Morbilità	5(11,4%)	15(28,3%)	0,04
Mortalità	0	1(1,8%)	0,9

BMI: body mass index

5FU: 5-fluorouracile

CALI: chemotherapy associated liver injury

SOS: sindrome da ostruzione sinusoidale

Tabella 7.3

Complicanze dopo resezione epatica

Grado di Clavien	N°	N° e Tipo di complicanza
Grado I	17	7 lieve insufficienza epatica 4 versamento pleurico 1 raccolta addominale 1 atelettasia polmonare 1 ascite 1 versamento pericardico 1 pneumotorace 1 febbre
Grado II	9	4 sanguinamento che ha richiesto trasfusione 2 infezioni urinarie 1 infezione CVC 1 infezione polmonare 1 fibrillazione atriale
Grado IIIa	16	5 raccolta addominale 7 complicanze biliari 3 versamento pleurico
Grado IIIb	5	2 complicanze biliari 2 deiscenze della ferita chirurgica 1 paralisi diaframmatica

## BIBLIOGRAFIA

1. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*. 1994;343:1405–10.
2. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*. 2005;241:715–22.
3. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2002;235:759–66.
4. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg*. 2008;248:994–1005.
5. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004;240:1037–49.
6. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:347–53.
7. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:136–47.
8. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:2938–47.

9. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as firstline treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000;355:1041–7.
10. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:337–45.
11. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2335–42.
12. Tabernero J, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E, et al. Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:5225–32.
13. Falcone A, Masi G, Allegrini G, et al. Biweekly chemotherapy with oxaliplatin, irinotecan, infusional Fluorouracil, and leucovorin: a pilot study in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:4006–14.
14. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1007–16.
15. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*. 2006;94:982–99.
16. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med*. 2007;356:1545–59.



17. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2004;15:460–6.
18. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24:2065–72.
19. Krieger PM, Tamandl D, Herberger B, et al. Evaluation of chemotherapy associated liver injury in patients with colorectal cancer liver metastases using indocyanine green clearance. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1644-1650.