

Laparoscopia vs. laparotomia nelle resezioni per cancro coloretale. Metanalisi dei principali trial

F. CORATTI, A. CORATTI¹, R. MALATESTI, W. TESTI, F. TANI

RIASSUNTO: Laparoscopia vs. laparotomia nelle resezioni per cancro coloretale. Metanalisi dei principali trial.

F. CORATTI, A. CORATTI, R. MALATESTI, W. TESTI, F. TANI

Scopo. Il primo obiettivo di questo studio è quello di definire le indicazioni, le tipologie di interventi, i dettagli tecnici e il percorso postoperatorio delle resezioni colo-retali laparoscopiche. Il secondo obiettivo consiste nell'analisi critica dei risultati della chirurgia laparoscopica e laparotomica nell'approccio al carcinoma colo-retale, attraverso la revisione metanalitica dei principali trials prospettici controllati.

Pazienti e metodi. È stata effettuata una ricerca sistematica degli studi comparativi tra chirurgia laparoscopica e laparotomica nel carcinoma colo-retale, utilizzando PubMed e Cochrane Library. Tra questi sono stati successivamente selezionati gli studi prospettici controllati, contenenti la descrizione accurata delle tecniche chirurgiche utilizzate, i risultati perioperatori precoci e i risultati oncologici a distanza.

Risultati. L'indicazione primaria per la chirurgia laparoscopica del carcinoma colo-retale riguarda lesioni limitate alla parete viscerale (cT1-3). L'approccio mini-invasivo a lesioni più avanzate (cT4) deve essere valutato nei singoli casi e riservato ad operatori esperti in laparoscopia. La malattia metastatica non è una controindicazione alla resezione laparoscopica. Tra gli outcome perioperatori sono state osservate, con significatività statistica, una riduzione delle perdite ematiche e della morbidità complessiva, una precoce ripresa della peristalsi e dell'alimentazione orale, una riduzione della degenza postoperatoria a favore della laparoscopia. I tempi operatori sono invece più brevi in caso di laparotomia.

Conclusioni. Non sono emerse differenze significative tra laparoscopia e laparotomia né sugli end-point perioperatori, né sulla recidiva di adenocarcinoma coloretale e la mortalità cancro-correlata, né, infine, sulla sopravvivenza a distanza.

SUMMARY: Laparoscopic versus open surgery resections for colorectal adenocarcinoma: a meta-analysis.

F. CORATTI, A. CORATTI, R. MALATESTI, W. TESTI, F. TANI

Background. The objective of this study is in the critical analysis of the results of the lap and open surgery in the colorectal carcinoma, through the meta-analysis of the principal trials.

Patients and methods. A systematic search of the comparative studies has been made among lap and open surgery in the colorectal carcinoma, using PubMed and Cochrane Library. Among these, have been selected perspective studies containing the description of the surgical techniques, the perioperative results and the oncological long term results. Statistic analysis has been performed with the program NCSS (Kaysville 2006, Utah).

Results. From the revision of the literature, 7 perspective studies have checked fit to a meta-analysis, for a total of 3580 patients. Among the operative outcomes, has been observed, with statistically significant, a reduction of the blood loss and of the morbidity, an earlier resumption to passing flatus and to normal diet, a reduction of the postoperative hospitalization for the lap; shorter operative time is released for the open surgery. Statistically significant differences have emerged neither on the other surgical outcomes (included mortality) nor on relapse of illness (regional or metastasis), crab-correlated mortality, long term survival.

Conclusions. The laparoscopic can be considered a valid alternative to the traditional open surgery in the therapy of the colorectal carcinoma: the advantages consist in smaller trauma and reduction of morbidity and postoperative stay. The oncological results are the same of the open surgery.

KEY WORDS: Cancro colo-retale - Chirurgia open - Chirurgia laparoscopica - Metanalisi. Colorectal cancer - Open surgery - Laparoscopic surgery - Meta-analysis.

Introduzione

Esistono numerosi studi di fase III (trial prospettici randomizzati) che hanno messo a confronto la tecnica laparoscopica con quella laparotomica nell'approccio chirurgico al carcinoma coloretale. Da tali esperienze si evince che le due tecniche sono sovrapponibili dal pun-

Ospedale "Le Scotte", Siena, Italia
Dipartimento di Chirurgia Generale
¹ Ospedale "Misericordia", Grosseto, Italia
Dipartimento di Chirurgia Generale

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

to di vista dei risultati oncologici a distanza (sopravvivenza globale e libera da malattia, incidenza di recidiva). È tuttavia da specificare che la maggior parte di tali lavori si riferisce al carcinoma colico: solo alcuni di essi considerano anche le neoplasie retali. Per quanto concerne i risultati postoperatori precoci, le conclusioni sono discordanti e oscillano tra assenza di differenze significative e un trend a favore della laparoscopia. Lo scopo del presente studio consiste nella revisione meta-analitica dei suddetti lavori scientifici, per approfondire il confronto tra chirurgia laparoscopica e laparotomica nel trattamento del carcinoma coloretale.

Pazienti e metodi

Selezione degli studi

Gli studi sono stati selezionati su PubMed e Cochrane Library limitandosi a quelli pubblicati dal 2000 al 2007 e inserendo nel campo di ricerca le seguenti parole chiave: colon cancer, rectal cancer, colorectal cancer, colorectal surgery, colorectal resection, laparoscopic surgery, laparoscopic-assisted surgery, laparoscopic colectomy, laparoscopic rectal resections, laparoscopic versus open, laparoscopy.

Sulla base di rigidi criteri di inclusione, sono stati selezionati solo studi prospettici comparativi controllati (preferibilmente randomizzati), con le seguenti caratteristiche: confronto tra tecnica laparoscopica e laparotomica nella chirurgia resettiva colo-rettale per patologia neoplastica; descrizione chiara e inequivocabile delle tecniche operatorie laparoscopica e laparotomica; presenza della maggioranza degli outcome di interesse; accuratezza ed affidabilità nella descrizione dei risultati ottenuti. Qualora per uno stesso Autore/Istituzione risultassero pubblicati due o più studi, è stato utilizzato quello con maggior peso statistico o il più recente.

Sono stati esclusi dall'analisi: studi retrospettivi; studi in cui gli outcome di interesse principale non erano riportati per le due tecniche o considerati o era impossibile definire i dati necessari per la metanalisi.

Outcome

Gli outcome utilizzati per comparare le due tecniche sono: 1) outcome operatori: conversioni, tempo operatorio, perdite ematiche, numero di linfonodi asportati; 2) morbidità: deiscenze anastomotiche, infezione delle ferite, altre complicanze addominali, complicanze extra-addominali (cardiache, polmonari, urinarie); 3) mortalità perioperatoria (entro 30 giorni dall'intervento); 4) outcome funzionali: necessità di analgesici, ripresa della peristalsi, inizio dell'alimentazione orale, degenza postoperatoria; 5) recidiva neoplastica: recidive locoregionali, metastasi a distanza, metastasi su port o ferita laparotomica, recidiva peritoneale, tempo medio alla recidiva, sopravvivenza complessiva a 5 anni.

Analisi statistica

La metanalisi analizza una serie di studi clinici condotti sullo stesso argomento; come in un trial clinico si ricerca un'informazione complessiva a partire dall'osservazione di singoli pazienti e utilizzando uno specifico protocollo con precisi criteri di inclusione e di esclusione dei pazienti, così nella metanalisi si cerca di ottenere un'informazione complessiva a partire dall'analisi di singoli studi clinici e utilizzando un protocollo basato su criteri di inclusione e di esclusione degli studi (e non dei pazienti).

Nel nostro studio l'analisi statistica è stata condotta con il programma, NCSS 2006 (Hintze J., Kaysville, Utah) in due tempi diversi: utilizzando la *Meta-Analysis of Proportions* per i valori degli

outcome di interesse e successivamente la *Meta-Analysis of Means* per le variabili continue, tipo le perdite ematiche e la durata dell'intervento. Inoltre è stato utilizzato anche il software Intercooled Stata, version 7.0 per Windows per una conferma nell'analisi dei dati. La meta-analisi è eseguita in accordo con le raccomandazioni delle linee guida Cochrane *Collaboration e Quality of Reporting of Meta-analyses* (QUORUM). L'analisi statistica per le categorie variabili è condotta usando l'odds ratio (OR) come principale metodo statistico. Un *odds ratio* <1 favorisce il gruppo di trattamento e il valore dell'odds ratio è considerato statisticamente significativo quando <0.05, se l'intervallo di confidenza di 95% non include il valore 1.

Per quanto riguarda invece le variabili continue, l'analisi statistica è stata condotta usando il *Weighted Mean Difference* (WMD) come principale valore statistico. Il metodo di Mantel-Haenszel è usato per combinare l'odds ratio per gli outcome di interesse. La correzione di Yates è usata per gli studi che contengono zero come valore in una cella per il numero di eventi di interesse in uno dei due gruppi. Queste celle a valore zero creano problemi con il calcolo statistico, risolti aggiungendo il valore di 0.5 in ciascuna cella di 2x2 per lo studio in questione, se non ci sono eventi per entrambi i gruppi, lo studio è stato scartato dalla metanalisi (1-4).

Risultati

Selezione degli studi

Tra gli studi pubblicati tra il 2000 ed il 2007, dopo lettura degli abstract, ne sono stati considerati 26 (5, 30). L'ulteriore selezione dei lavori, avvenuta mediante lettura integrale dell'articolo, ne ha identificati 7 idonei per la metanalisi: sei prospettici randomizzati ed uno prospettico controllato non randomizzato (Tabb. 1 e 2) (8-

TABELLA 1 - STUDI INCLUSI NELLA METANALISI.

- | | |
|---|---|
| 1 | Patankar SK et al. Prospective comparison of laparoscopic vs. open resections for colon-rectal adenocarcinoma over a ten-year period. <i>Dis Colon Rectum</i> , 2003; 46:601-611. |
| 2 | Lacy AM et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. <i>Lancet</i> 2002; 359: 2224-2229. |
| 3 | Guillou PJ et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colon-rectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> , 2002; 365: 1718-1726. |
| 4 | Veldkamp R et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. <i>Lancet Oncol</i> 2005; 6: 477-484. |
| 5 | Nelson H et al. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. <i>N Engl J Med</i> 2004; 350: 2050-2059. |
| 6 | Leung KL et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. <i>Lancet</i> 2004; 363: 1187-1192. |
| 7 | Kaiser AM et al. Laparoscopic-assisted vs. open colectomy for colon cancer: a prospective randomized trial. <i>Journal Laparosc Adv Surg Tech</i> ; 2004, 14: 329-334. |

TABELLA 2 - CARATTERISTICHE CLINICHE E DEMOGRAFICHE DELLO STUDIO.

Autore, anno	Tipo di studio	Casi		Totale casi	Età media	Uomini/ Donne	Stadio I		Stadio II		Stadio III		Stadio IV	
		LAP	OP				LAP	OP	LAP	OP	LAP	OP		
Patankar, 2003	PNR	172	172	344	67	152/192	63	65	51	48	47	51	11	8
Lacy, 2002	PR	111	108	219	N/D	106/113	27	18	42	48	37	36	5	6
Guillou, 2002	PR	345	276	621	69	333/288	17	9	48	36	175	141	36	33
Veldkamp, 2005	PR	536	546	1082	71	662/420	129	125	218	239	181	175	N/A	N/A
Nelson, 2004	PR	435	428	863	69	431/432	153	112	136	146	112	121	10	16
Leung, 2004	PR	203	200	403	N/D	218/185	4	7	15	3	5	10	4	0
Kaiser, 2004	PR	28	20	48	60	21/27	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D

PR: prospettico randomizzato. PNR: prospettico non randomizzato. LAP: laparoscopia. OP: open surgery. N/D: non disponibile.

14). Questi articoli sono risultati gli unici a trattare la maggior parte degli outcome prefissati e ci hanno consentito di raggruppare un totale di 3.580 pazienti. Gli altri studi sono stati esclusi per i seguenti motivi: 9 erano puramente descrittivi senza considerazione dei risultati degli interventi; 5 preliminari di studi già utilizzati nella nostra metanalisi; 2 inerenti esclusivamente la laparoscopia, senza comparazione con la "open"; uno prospettico non randomizzato con assenza della maggior parte degli outcome di interesse; uno retrospettivo; un altro inerente esclusivamente recidive dopo chirurgia primaria.

Outcome operatori (Tab. 3)

Il tasso di conversione è risultato oscillare tra il 20

e il 44,8%. Il tempo operatorio medio è stato tendenzialmente minore per la chirurgia open (112 min, range 65-144,2) rispetto alla laparoscopia (155,3 min, range 125-190): la differenza è risultata significativa (OR -43,247; IC 95% -51,821/-34,674; p 0,0001) (Tab. 7). La perdita ematica media è stata invece minore per la laparoscopia (118,5 ml, range 100-169) rispetto alla open (176,5 ml, range 100-238): anche questa differenza è risultata statisticamente significativa (OR 66,193; IC 95% 31,231/101,15; p 0,0001) (Tab. 7). Il numero medio dei linfonodi asportati, utilizzato come parametro di accuratezza della dissezione oncologica, è stato rispettivamente di 11 per la laparoscopia e 12,3 per la open; la differenza non è risultata significativa (p 0,926).

TABELLA 3 - RISULTATI.

Studio	Conversione (%)	Durata intervento, min (media)		Perdite ematiche, ml		Linfonodi asportati, n	
		LAP	OP	LAP	OP	LAP	OP
Patankar, 2003	34/170 (20%)	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
Lacy, 2002	N/D	142	118	105	193	11	11
Guillou, 2002	143/345 (41,4%)	180	135	N/D	N/D	N/D	N/D
Veldkamp, 2005	N/D	145	115	100	175	N/D	N/D
Nelson, 2004	90/435 (20,7%)	150	95	N/D	N/D	N/D	N/D
Leung, 2004	N/D	190	144,2	169	238	11	12
Kaiser, 2004	13/29 (44,8%)	125	65	100	100	11	14

LAP: laparoscopia. OP: open surgery. N/D: non disponibile.

TABELLA 4 - MORBIDITÀ E MORTALITÀ.

Studio, anno	Morbilità casi totali (%)		Deiscenza anastomosi		Infezione ferita		Complicanze addominali, n		Complicanze extra-addominali, n		Complicanze polmonari, n		Complicanze cardiache, n		Complicanze urinarie, n		Mortalità (%)	
	LAP	OP	LAP	OP	LAP	OP	LAP	OP	LAP	OP	LAP	OP	LAP	OP	LAP	OP	LAP	OP
Patankar, 2003	29 (17)	20 (11,6)	0	2	3	2	10	3	7	5	3	2	2	2	N/D	N/D	2 (1,2)	4 (2,3)
Lacy, 2002	12 (10,8)	31 (28,7)	0	2	8	18	3	14	3	3	0	0	N/D	N/D	3	1	19 (17)	27 (25)
Guillou, 2002	99 (28,64)	86 (10,5)	20	15	24	23	99	86	89	77	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	21 (6)	13 (4,7)
Veldkamp, 2005	111 (20,7)	110 (20,1)	15	10	20	16	N/D	N/D	24	35	8	13	4	9	12	13	6 (1,1)	10 (1,8)
Nelson, 2004	92 (21,1)	85 (31,1)	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	2 (0,4)	4 (0,9)
Leung, 2004	40 (19,7)	45 (22,5)	1	4	9	15	23	26	28	23	8	6	6	3	13	10	38 (18,7)	40 (20)
Kaiser, 2004	5 (17,2)	4 (25)	0	0	0	0	1	2	4	2	3	1	0	1	1	0	0	0

LAP: laparoscopia. OP: open surgery. N/D: non disponibile.

Morbilità e mortalità perioperatorie (Tab. 4)

La morbilità media è risultata minore per la laparoscopia in quattro studi su sette, oscillando tra 10,8 e 28,6%; per la chirurgia open la morbilità media è oscillata invece tra 11,6 e 31,1%. Nella valutazione metanalitica la morbilità complessiva è risultata minore nel gruppo laparoscopico con differenza statisticamente significativa (OR 0,981; IC 95% 0,718/1,342; p 0,0166): tale parametro ha incluso la valutazione cumulativa di tutte le complicanze addominali ed extra-addominali (Tab. 7). Anche l'incidenza complessiva delle complicanze addominali, inclusa di eventi postoperatori precoci e tardivi, è risultata tendenzialmente minore per la laparoscopia, con un livello prossimo alla significatività statistica (OR 0,991; IC 95% 0,749/1,312; p 0,0560) (Tab. 7).

L'analisi delle singole complicanze non ha invece mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto concerne leakage anastomotico, infezioni delle ferite chirurgiche, complicanze extra-addominali (polmonari, urinarie, cardiache).

Anche la mortalità postoperatoria è risultata sovrapponibile nei due gruppi, con una media del 4,8% (range 0,4-18,7%) e del 5,6% (range 0,9-25%) rispettivamente per la laparoscopia e per la open.

Outcome funzionali postoperatori (Tab. 5)

Una differenza significativa a favore del gruppo laparoscopico è stata rilevata per tutti i principali outcome funzionali postoperatori.

La ripresa media della peristalsi è avvenuta in media

TABELLA 5 - RISULTATI FUNZIONALI.

Studio, anno	Necessità analgesici		Canalizzazione, giorni		Ripresa alimentazione, giorni		Durata degenza, giorni	
	LAP	OP	LAP	OP	LAP	OP	LAP	OP
Patankar, 2003	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
Lacy, 2002	N/D	N/D	1,5	2,25	2,25	3,50	5,2	7,9
Guillou, 2002	N/D	N/D	6	5	5	6	N/D	N/D
Veldkamp, 2005	N/D	N/D	3,6	4,6	N/D	N/D	8,2	9,3
Nelson, 2004	3 giorni	4 giorni	N/D	N/D	N/D	N/D	5	6
Leung, 2004	4-5 iniezioni	6-9 iniezioni	4	4,6	4,2	4,9	8,2	8,7
Kaiser, 2004	2 giorni	4 giorni	N/D	N/D	1	3	5	6

LAP: laparoscopia. OP: open surgery. N/D: non disponibile.

TABELLA 6 - RECIDIVE.

Studio	Locoregionali, n (%)		Metastasi a distanza, n (%)		Metastasi su ferita, n (%)		Diffusione peritoneale, n (%)		Tempo medio alla recidiva (mesi)		Mortalità per recidiva		Sopravvivenza a 5 anni	
	LAP	OP	LAP	OP	LAP	OP	LAP	OP	LAP	OP	LAP	OP	LAP	OP
Patankar, 2003	6 (3,5)	5 (2,9)	18 (10,5)	21 (12,2)	1 (0,6)	0	0	0	N/D	N/D	N/D	N/D	69%	64%
Lacy, 2002	7 (6,3)	14 (12,9)	7 (6,3)	9 (8,3)	1 (0,9)	0	3 (2,7)	5 (4,6)	15	17	10 (9)	21 (19,4)	82%	74%
Guillou, 2002	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
Veldkamp, 2005	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
Nelson, 2004	76 (17,4)	84 (19,6)	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	91 (20,9)	95 (22,2)	79,1%	77,8%
Leung, 2004	11 (5,4)	7 (3,5)	30 (14,7)	26 (13)	0	0	N/D	N/D	N/D	N/D	26 (12,8)	20 (10)	79%	76%
Kaiser, 2004	1 (3,4)	0	2 (6,8)	30 (5)	0	0	0	0	N/D	N/D	1 (3,4)	1 (5)	93,1%	95%

LAP: laparoscopia. OP: open surgery. N/D: non disponibile.

dopo 3,8 giorni (range 1,5-6) per la laparoscopia, contro 4,1 giorni (range 2,2-5) per la open (OR 0,332; IC 95% -0,874/1,539; p 0,0001) (Tab. 5); parallelamente il ritorno ad una alimentazione normale è avvenuto dopo 3,1 giorni (range 1-5) e 4,3 giorni (range 3-6) rispettivamente nei due gruppi (OR 1,229; IC 95% 0,909/1,549; p 0,0001).

La degenza media postoperatoria è stata di 6,3 giorni (range 5-8,2) per la laparoscopia e di 7,6 giorni (range 6-9,3) per la open (OR 2,249; IC 95% -0,155/4,654; p 0,0001) (Tab. 7).

Il consumo di analgesici è stato valutato soltanto in tre studi su sette e con parametri diversi (giorni di analgesia o numero di dosi), per cui non è stato possibile estrapolare dati omogenei: la richiesta media è stata comunque minore nel gruppo laparoscopico (Tab. 7).

Risultati a distanza (Tab. 7)

L'incidenza di ripresa di malattia in termini di recidiva loco-regionale, metastasi a distanza, metastasi su "port" o ferita laparotomica e carcinosi peritoneale è risultata sovrapponibile nei due gruppi, senza differenze significative all'analisi statistica. In particolare il tasso di recidiva su "port" è risultato sempre inferiore all'1%.

Non sono state osservate differenze significative neppure in termini di mortalità tumore-correlata e di sopravvivenza totale a 5 anni.

Discussione

Attualmente gli studi controllati di confronto tra laparoscopia e chirurgia tradizionale nella terapia del car-

cinoma colo-rettale sono abbastanza numerosi e corretti per supportare alcune considerazioni tecniche e cliniche: i sette studi considerati in questa revisione (di cui sei prospettici randomizzati) raggruppano infatti un totale di 3580 pazienti e considerano tra gli end-point sia la maggior parte dei risultati perioperatori, sia la valutazione a distanza delle recidive neoplastiche, della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza totale.

Dall'analisi degli outcome operatori emergono due dati significativi riguardo tempi operatori e perdite ematiche. La durata dell'intervento è mediamente minore in chirurgia open (112 vs 155,3 minuti): questo dato è abbastanza comune a tutte le esperienze, ma è spesso gravato dal training iniziale che notoriamente presenta costi elevati in termini di tempi operatori. Con il crescere dell'esperienza tecnica la durata dell'intervento laparoscopico viene progressivamente abbattuta, sino a raggiungere gli stessi tempi medi della chirurgia open. È inoltre da notare che gli studi in questione presentano un tasso medio di conversione da laparoscopia ad open molto elevato, che oscilla tra il 20 ed il 44,8%: al contrario questo tasso risulta generalmente più basso (inferiore al 10%) se valutato soltanto per équipe esperte. Poiché la selezione dei pazienti in tutti gli studi è stata controllata, è verosimile che gli elevati tassi di conversione siano secondari non tanto ad un eccessivo riscontro di patologia oncologicamente avanzata, quanto alla presenza di operatori meno esperti in laparoscopia: ciò può accadere facilmente soprattutto nei trials multicentrici. In tal senso anche i tempi operatori medi del gruppo laparoscopico potrebbero risultare gravati dalla relativa esperienza degli operatori.

TABELLA 7 - RISULTATI DELLA METANALISI: LAPAROSCOPIA VS OPEN SURGERY.

Outcome	Pazienti, n	Numero studi	OR/WMD	95% IC	Chi-quadro	p
Durata intervento	3237	6	-43,2476	-51,8212-34,6741	2066,7	0,0001*
Perdite ematiche	1753	4	66,1930	31,231-101,15	29,7155	0,0001*
Numero linfonodi asportati	671	3	0,9535	0,5857-1,5521	0,4638	0,9268
Morbilità totale	3188	6	0,9816	0,7180-1,3420	15,5197	0,0166*
Deiscenza anastomosi	2667	5	1,0274	0,5823-1,8127	4,5908	0,4678
Infezione ferita	2667	5	1,2311	0,8455-1,7925	5,8578	0,3203
Complicanze addominali	1585	4	1,1418	0,6213-2,0985	9,2138	0,0560
Complicanze extra-addominali	1585	4	0,9919	0,7494-1,3129	0,8834	0,9269
Complicazioni polmonari	2095	5	1,0372	0,5792-1,8571	1,6374	0,8967
Complicazioni cardiache	1876	4	1,2224	0,5778-2,5864	3,1940	0,5259
Complicazioni urinarie	1753	4	0,8566	0,5006-1,4658	1,2228	0,8743
Mortalità	2909	5	1,2845	0,9136-1,8059	3,3184	0,6510
Canalizzazione	2325	4	0,3322	-0,8746-1,5390	626,4	0,0001*
Ripresa alimentazione	1292	4	1,2291	0,9092-1,5490	881,6	0,0001*
Degenza	1753	4	2,2497	-0,1551-4,6545	1535,1	0,0001*
Recidiva locoregionale	964	3	0,9705	0,5248-1,7947	1,1208	0,7721
Metastasi a distanza	622	2	0,9677	0,5958-1,5717	0,4673	0,7916
Metastasi su "port" o ferita	964	3	0,4432	0,0621-3,1611	0,8878	0,8284
Diffusione peritoneale	219	1	1,000	1,000-1,000	N/A	0,5000
Tempo della recidiva	219	1	2,0000	-1,4770-5,4770	N/A	0,5000
Mortalità per recidiva	671	3	1,1805	0,5569-2,5022	4,0861	0,2523

OR: Odds Ratio. WMD: Weighted Mean Difference (differenza delle medie pesate). IC: Intervallo di confidenza.

* statisticamente significativo. ($p < 0,05$).

Le perdite ematiche sono state significativamente minori in laparoscopia (118,5 vs 176,5 ml): ciò conferma quanto accade abitualmente anche in altri campi di applicazione delle tecniche chirurgiche mini-invasive, che implicano minor trauma tissutale e sanguinamento ridotto. E' importante sottolineare che in laparoscopia la ridotta perdita ematica è essenziale per l'esecuzione sicura rapida dell'intervento ed è sinonimo di correttezza tecnica. Sebbene nella nostra revisione non venga considerato il numero medio di emotrasfusioni (dati insufficienti negli studi esaminati), questo va di pari passo con le perdite ematiche medie: è quindi verosimile che la tecnica laparoscopica consenta di ridurre l'uso delle emotrasfusioni a vantaggio del paziente e dei costi operatori complessivi.

Il numero medio dei linfonodi asportati è stato considerato come parametro di accuratezza della dissezione chirurgica: sebbene sia stato possibile valutarlo solo in tre studi su sette, non sono emerse differenze tra i due gruppi. Questo conferma la validità tecnica della dissezione laparoscopica, purché eseguita con metodica analoga a quella laparotomica.

L'analisi delle singole complicanze specifiche non ha mostrato differenze significative tra le due tecniche: in particolare è risultata sovrapponibile l'incidenza di deiscenza anastomotica e di infezioni della ferita chirurgica; analogo risultato per le complicanze urinarie, polmonari e cardiache. Tuttavia la morbilità complessiva, che ha accumulato le complicanze sia addominali che ex-

tra-addominali, è risultata significativamente minore nel gruppo laparoscopico; analogo andamento, seppure con differenza non significativa, è risultato per la morbilità addominale complessiva, che ha incluso tutti gli eventi postoperatori precoci e tardivi.

Un dato significativo è l'analogia incidenza di complicanze cardiache e polmonari nei due gruppi: ciò evidenzia che lo pneumoperitoneo indotto durante la laparoscopia, seppure possa determinare transitorie alterazioni emodinamiche, non si associa a significativo incremento di morbilità cardio-polmonare. In tal senso è verosimile che anche gli eventi tromboembolici non subiscano un incremento a seguito dello pneumoperitoneo, ma ciò non è dimostrabile dagli studi in questione.

Anche la mortalità postoperatoria è sovrapponibile. È da notare che in due studi è risultata particolarmente elevata per entrambi i gruppi, con valori oscillanti intorno al 20%: questo fenomeno è difficilmente spiegabile e può essere secondario sia all'arruolamento anche di pazienti ad elevato rischio operatorio sia alla relativa esperienza degli operatori (come già notato in riferimento al tasso di conversione).

Tutti gli outcome funzionali postoperatori sono invece a favore della laparoscopia, che consente una ripresa significativamente più rapida della peristalsi e dell'alimentazione orale, nonché una minor degenza ospedaliera post-chirurgica; anche il consumo medio di analgesici, seppure valutato solo in tre studi su sette, è risultato

minore. Sulla base di questi dati sono stati sperimentati con successo negli ultimi anni numerosi protocolli di gestione postoperatoria rapida del paziente sottoposto a chirurgia colo-rettale laparoscopica: tali percorsi, noti come *fast-track*, hanno consentito di minimizzare l'assistenza post-chirurgica riducendo l'uso di fluidi endovenosi, di analgesici e antibiotici, nonché di drenaggi, sondino naso-gastrico e catetere vescicale. In tal modo si sono ridotti degenza postoperatoria e costi relativi all'assistenza.

L'analisi dei risultati oncologici a distanza non ha mostrato differenze tra laparoscopia e open: i tassi di recidiva locoregionale e di metastasi a distanza sono risultati sovrapponibili, così come la mortalità specifica tumore-correlata e la sopravvivenza complessiva a 5 anni. Negli studi che hanno stratificato la sopravvivenza libera da malattia e quella complessiva per stadio del tumore non sono emerse differenze correlate a stadio I, II e III tra i due gruppi. In un solo lavoro (Lacy) è emersa una differenza significativa a favore del gruppo laparoscopico nell'analisi di sopravvivenza libera e complessiva per i pazienti in stadio III (Kaplan-Meyer). Sulla scorta di questi dati tutti gli studi

concludono validando dal punto di vista oncologico l'approccio laparoscopico al carcinoma colo-rettale.

È infine da sottolineare che l'incidenza di metastasi su "port" è stata inferiore all'1%: questo fenomeno, a lungo considerato un limite della laparoscopia nella patologia maligna è dunque un mito da sfatare.

Conclusioni

È ormai dimostrato che l'approccio chirurgico laparoscopico al carcinoma colo-rettale è fattibile, standardizzato e sicuro. All'accuratezza della tecnica chirurgica e al minor trauma tissutale si uniscono una riduzione complessiva della morbilità e un recupero postoperatorio più rapido. I risultati oncologici a distanza sono sovrapponibili a quelli della chirurgia tradizionale laparotomica in termini di recidiva di malattia, sopravvivenza libera e totale.

Attualmente la laparoscopia è da considerare dunque una valida alternativa alla chirurgia laparotomica nel trattamento del carcinoma colo-rettale, purché preceduta da adeguato e specifico training.

Bibliografia

1. Anwar S et al. Laparoscopic colorectal cancer surgery; is it really that good? *J Pak Med Assoc* 2007; 57(1):1-2.
2. Bemelman WA et al. Minimally invasive surgery for early lower GI cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 993-1005.
3. Bianchi PR et al. Laparoscopic surgery of colon cancer. State of art and literature review *Ann Ital Chir.* 2006; 77(4):289-94.
4. Delgado S et al. Acute phase response in laparoscopic and open colectomy in colon cancer: randomized study. *Dis Colon Rectum* 2001;44(5):638-46.
5. Feliciotti F et al. Results of laparoscopic vs open resections for colon cancer in patients with a minimum follow-up of 3 years. *Surg Endosc* 2002;16(8):1158-61.
6. Franklin ME et al. Prospective comparison of open vs. laparoscopic colon surgery for carcinoma five-years results. *Dis Colon Rectum* 1996 39 (10): s35 s46.
7. Frasson M et al. Laparoscopic-assisted versus open surgery for colorectal cancer: postoperative morbidity in a single center randomized trial. *Minerva Chir* 2006;61(4):283-92.
8. Gibson M. et al. Laparoscopic colon resections: a five-year retrospective review. *Am Surg* 2000 ; 66(3):245-8; discussion 248-9.
9. Guillou PJ et al. Experience with laparoscopic colorectal surgery for malignant disease. *J Surg Oncol* 2 1993 (Suppl 2); 43-49.
10. Guillou PJ et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*, 2002 vol. 365: 1718-1726.
11. Jacob B et al. Laparoscopic colectomy for colon cancer: lymph node number and survival rates. *Surg Endosc* 2007;21(3):492-3.
12. Janson M et al. Randomized trial of health-related quality of life after open and laparoscopic surgery for colon cancer. *Surg Endosc* 2007;21(5):747-53.
13. Jun L et al. Systematic review of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94(2):250.
14. Ka Lau Leung et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *N Engl Med* 2004; 350: 2050-9.
15. Kahn moui K et al. Laparoscopic surgery for colon cancer: a systematic review. *Can J Surg* 2007;50(1):48-57.
16. Kaiser AM et al. Laparoscopic-assisted vs. open colectomy for colon cancer: a prospective randomized trial. *Journal of laparoscopic & advanced surgical techniques* 2004, vol14: 329-334.
17. Lacy AM et al. Laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2224-2229.
18. Law WL et al. Impact of laparoscopic resection for colorectal cancer on operative outcomes and survival. *Ann Surg* 2007;245(1):1-7.
19. Leung KL et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 1187-1192.
20. Lezoche E et al. Long-term results of laparoscopic versus open colorectal resections for cancer in 235 patients with a minimum follow-up of 5 years. *Surg Endosc* 2006; 20(4):546-53.
21. Merletti F et al. La Metanalisi Unità di epidemiologia dei Tumori Università di Torino.

22. Nelson et al. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2050-9.
23. Noblett SE et al. A prospective case-matched comparison of clinical and financial outcomes of open versus laparoscopic colorectal resection. *Surg Endosc* 2007;21(3):404-8.
24. Patankar SK et al. Prospective comparison of laparoscopic vs. open resections for colorectal adenocarcinoma over a ten-year period. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:601-611.
25. Perniceni T et al. Results of elective laparoscopic partial colectomy for complicated diverticular disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 Feb;24(2):189-192. French.
26. Pugliese R et al. Outcomes of laparoscopic Miles' operation in very low rectal adenocarcinoma. Analysis of 32 cases. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(1):49-54.
27. Sanjay Purkayastha et al. Laparoscopic vs. Open for Diverticular Disease: A Meta-Analysis of Nonrandomized Studies *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 446-463.
28. Santoro et al. Colorectal carcinoma: laparoscopic versus traditional open surgery. A clinical trial. *Hepatogastroenterology* 1999 Mar-Apr;46(26):900-4.
29. Scatizzi M, De Prizio M, Kroning K. Fast track surgery: mito danese o realtà toscana?. *Toscana medica*.
30. Silecchia G et al. Abdominal wall recurrences after colorectal resection for cancer: results of the Italian registry of laparoscopic colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2002;45(9):1172-7.
31. Sterne JA et al. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *Clin Epidemiol* 2000; 53(11); 1119-29.
32. T.M. Young-Fadok et al Minimally invasive techniques for colorectal cancer. *Surg Oncol* 1998;7(3-4):165-73.
33. Veldkamp R et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 477-84.
34. Watanabe M et al. Laparoscopic bowel resection for early colon cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 1999 Dec;100(12):796-800. Japanese.
35. Weeks JC et al. Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2002; 16;287(3):321-8.
36. Young-Fadok TM., et al. Laparoscopic resection of curable colon and rectal cancer: an evidence-based review. *Surg Endosc* 2007
37. Zheng MH et al. Laparoscopic versus open right hemicolectomy with curative intent for colon carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005;11(3):323-6.