

METASTAZELE HEPATICE ALE CANCERULUI DE SÂN

E. Tîlcoveanu¹, A. Vasilescu¹, F. Zugun-Eloae², Simona Giușcă²,
Irina Draga Căruntu³, E Carasievici²

1 Clinica I Chirurgie „Tănăsescu-Buțureanu”, Sp. Universitar „Sf. Spiridon” Iași

2 Catedra Imunologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa” Iași

3 Catedra Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa” Iași

HEPATIC METASTASIS FROM BREAST CANCER (Abstract): Patients with liver metastasis from breast cancer have a poor prognosis. The role of surgery in the management of this kind of metastasis is not well defined. The aim of this study is to evaluate the thermonecrosis by overheated steam (TOS) as a cytoreductive strategy in the management of liver metastasis from primary breast cancer. We present four cases with liver metastasis from breast cancer. Thermonecrosis with overheated steam of the liver metastasis has been performed and samples from the tumors have been cropped. The tumor samples were histologic and immunohistochemistry investigated. The postoperative course was uneventful. The median follow-up after TOS was 27.5 months (range 15–45). Conclusions: Control of hepatic metastasis from breast cancer is possible using TOS and may lead to a survival benefit, particularly in those patients with disease confined to the liver.

KEY WORDS: LIVER METASTASIS, BREAST CANCER, THERMONECROSIS BY OVERHEATED STEAM

Corespondență: Prof. Dr. E. Tîlcoveanu, Clinica I Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași, Bd. Independenței Nr. 1, 700111; e-mail: etarco@iasi.mednet.ro*

INTRODUCERE

Aproximativ 50% din bolnavele cu tumori maligne mamare vor dezvolta metastaze în diverse organe, constituind principala cauză de mortalitate prin cancer la femei. Dintre pacientele nou diagnosticate, doar 15% prezintă metastaze hepatice, din care doar 1/3 au numai metastaze hepatice. Dintre pacientele cu tumori maligne mamare în stadiul IV, aproape 50% vor dezvolta metastaze hepatice, cu o supraviețuire mediană între 3 și 15 luni. [1]

Pacientele cu metastaze hepatice ale cancerului de sân sunt, astfel, considerate incurabile, tratamentul lor constând doar în tratament simptomatic sau chimioterapie sistemică.

Deși tratamentul multimodal (chimioterapie sistemică cu antracicline și taxani, inhibitori de aromatază și agenți biologici de tipul trastuzumab) a devenit tot mai eficace pentru stadiile incipiente ale neoplasmului mamar, apariția diseminărilor secundare rămâne asociată cu un prognostic nefavorabil.

Spre deosebire de metastazele hepatice de origine colorectală, rezecția metastazelor hepatice de la un cancer de sân este rareori indicată, din cauza diseminărilor multiple în ambii lobi, coexistenței leziunilor extrahepatice nerezecabile, comportamentului biologic variabil al bolii.

În cazul prezenței metastazelor hepatice nerezecabile se recomandă termoablația metastazelor percutan, clasic sau laparoscopic, prin radiofrecvență, microunde sau vapori de apă.

* received date: 15.05.2008

accepted date: 25.06.2008

Rezultatele încurajatoare obținute prin tratamentul multimodal al metastazelor hepatice având ca origine un cancer de sân, dintr-un lot de 60 de pacienți cu tumori maligne hepatice secundare tratate prin hipertermie (vapori de apă și radiofrecvență), ne-au determinat să le prezentăm.

MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada 2004-2008 am efectuat în Clinica I Chirurgie, Sp. Universitar „Sf. Spiridon” un studiu prospectiv privind eficacitatea tratamentului chirurgical prin hipertermie (vapori de apă și radiofrecvență) în tumorile maligne hepatice secundare nerezecabile.

Studiul privind eficiența termonecrozei prin vapori de apă sub presiune (TVA) a fost avizat de Ministerul Sănătății, de Comisia de Etică a U.M.F. „Gr. T. Popa” Iași și de Comisia de Etică a Spitalului Universitar „Sf. Spiridon” Iași. Bolnavii au fost informați clar asupra studiului clinic și au semnat consimțământul informat. Selecția bolnavilor s-a efectuat în echipă multidisciplinară.

Criteriile de includere în studiu au fost: - metastaze hepatice unice sau multiple nerezecabile pornite de la un cancer mamar, tumoare primară rezecată chirurgical, fără ascită sau metastaze în alte organe abdominale; - stare generală de sănătate satisfăcătoare care să permită anestezia generală și o intervenție clasică sau laparoscopică.

Indicațiile TVA au fost mai largi decât pentru radiofrecvență: tumori hepatice multiple (sub 8 tumori), cu dimensiuni între 0,5 și 10 cm, volum tumoral sub 60% din volumul hepatic.

Contraindicațiile (criteriile de excludere) metodei au fost reprezentate de numărul mare de metastaze care interesează aproape în totalitate ficatul, ascită, insuficiență hepatică și renală severă, pacienți care nu pot fi urmăriți pe o perioadă lungă datorită contextului social sau duratei scurte de supraviețuire.

Bilanțul preoperator a cuprins evaluarea imagistică a metastazelor hepatice prin ecografie abdominală, examen CT, în unele cazuri IRM și scintigrafie, teste biologice privind funcția organelor vitale și, în special, funcția hepatică. Funcția hepatică a fost evaluată prin determinarea nivelului seric al transaminazelor, bilirubinei, fosfatazei alcaline, albuminei, proteinelor totale, colesterolului, electroforeză, probe de coagulare. Determinarea markerilor tumorali a fost utilă în orientarea diagnosticului și, mai ales, în monitorizarea postoperatorie pentru depistarea precoce a unei eventuale recidive sau apariției unor noi metastaze.

Diagnosticul de tumoră hepatică s-a suspiciat imagistic și a fost confirmat prin ecografie intraoperatorie, care a fost extrem de utilă în aprecierea gradului complet al termonecrozei.

Distrugerea completă a tumorii a fost apreciată ecografic evidențiindu-se o arie hiperecogenă care acoperă și depășește aria inițială a tumorii. Intraoperator au fost urmărite numărul și diametrul (volumul) formațiunilor tumorale tratate, precizarea sediului pe segmente pe o cartogramă hepatică, numărul de aplicații, volumul de apă folosit, numărul de ținte, energia aplicată.

Postoperator s-au înregistrat modificările biologice produse de termonecroză, modificările histochemice în fragmentele biopsiate și modificările imagistice imediate ale tumorilor hepatice necrozate. Astfel au fost urmărite dinamica transaminazelor hepatice (TGP, TGO), complicațiile postoperatorii, zilele de spitalizare postoperatorie. Bolnavii au fost internați pentru control, lunar până la 6 luni, apoi la 3 luni până la 1 an

și, după caz, ori de câte ori a fost necesar și au completat un chestionar privind calitatea vieții. S-a urmărit: - evoluția masei tumorale pe termen scurt și lung; - eventuala reapariție a tumorii demonstrată prin metode imagistice; - evoluția constantelor biologice; - evoluția stării generale a pacientului; - aprecierea calității vieții pacientului pe perioada supraviețuirii. Evaluarea la distanță s-a realizat prin ecografie abdominală, cu monitorizarea semnalului vascular în zonele tratate, CT, IRM, PET scan (tomografie cu emisie de pozitroni – la 2 pacienți), uneori scintigrafie, dinamica markerilor tumorali. Termonecroza nu a exclus chimioterapia adjuvantă.

REZULTATE

Termonecroza prin hipertermie s-a practicat la 60 de bolnavi cu tumori maligne hepatice secundare nerezecabile (Tabel 1).

Tabel 1

Originea tumorii primare a metastazelor hepatice termonecrozate	
Tumoră primară	Număr cazuri
Cancer Colorectal	42
Cancer gastric	5
Cancer pancreatic	5
Cancer sân	4
Cancer uter	3
Cancer rinofaringe	1

Din cei 60 de pacienți la care s-a practicat termonecroză cu vapori de apă, la 4 cazuri metastazele hepatice erau secundare cancerului de sân. În continuare vom prezenta cele 4 cazuri.

Caz 1

Pacientă R.A., 47 ani, din mediu urban, este internată în iunie 2006 pentru metastaze hepatice multiple bilobare, descoperite după un examen IRM efectuat în ambulator. Din antecedentele personale patologice reținem că pacienta a fost diagnosticată în 1998 pentru neoplasm sân drept T1NoMx, pentru care s-a practicat mastectomie radicală tip Madden, ovariectomie, și a urmat chimioterapie CAF 6 cicluri; în 2003 a fost diagnosticată cu neoplasm sân stâng pentru care s-a practicat mastectomie radicală tip Madden, pacienta urmând alte 6 cicluri de chimioterapie CAF. La examenul clinic găsim o bolnavă supraponderală cu IMC peste 30 Kg/m² (T=162cm, G=80 Kg), hipertensivă (TA= 155/100 mmHg), cicatrici postoperatorii de aspect normal și un abdomen ușor sensibil la palparea profundă în hipocondrul drept. În cadrul explorărilor biologice se descoperă o anemie (Hb = 10,5 g%, Ht = 31,6 %), probe hepatice ușor modificate (TGO = 36, TGP = 67) și o glicemie de 127 mg%. Determinarea markerilor tumorali arată CA 15-3 de 89 U/ml, CA 27-29 și ACE cu valori normale.

Ecografia abdominală decelează un ficat marit de volum, diam A-P LDH=171 mm, steatozic, formațiune hipoecogenă de 12,5 mm în patul vezicular, colecist voluminos, ocupat de 2 calculi de 10-15 mm și un calcul de 3 mm caliceal mijlociu în RD.

Examenul IRM efectuat anterior internării a descoperit la nivelul segm VII hepatic o imagine rotund-ovalară de 2,7 cm, care își crește intensitatea după administrarea substanței de contrast paramagnetice, iar la nivelul segm III o altă leziune de 1,9 cm cu aceleași caractere.

Se practică laparoscopie diagnostică, se descoperă pe fața superioară a lobului stâng hepatic (LSH) în segmentul III se găsesc 5 mts în forma de trapez care se necrozează cu 14 ml apă, 6 punctii. Pe fața superioară a lobului drept hepatic (LDH) se observă 10 mts subcentrice albicioase care se necrozează cu 18 ml apă. Pe fața inferioară a LDH se găsesc încă 3 mts; 1 mts în segm VI și 2 mts în segm IV; se rezecă o mts termonecrozată (Fig.2).

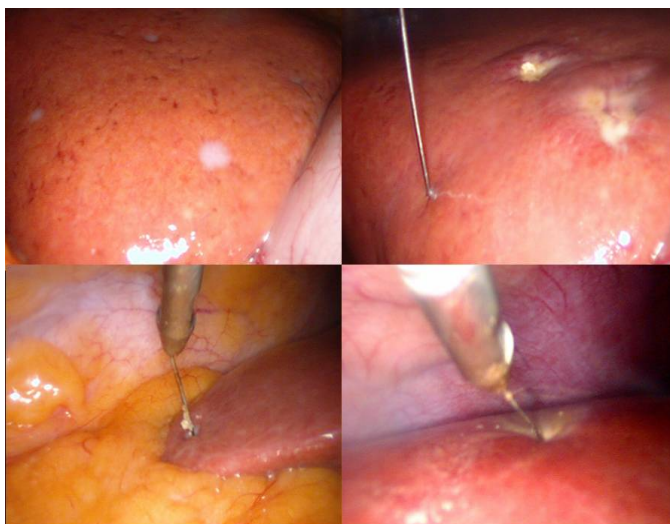


Fig. 1 Aspect intraoperator:
Metastaze hepatice multiple situate în ambii lobi
Termonecroză cu vapori de apă

Evoluție postoperatorie simplă fără complicații, pacienta fiind externată a treia zi postoperator. Controlul efectuat la 25 luni postoperator prin ecografie abdominală, CT, IRM nu decelează modificări patologice hepatice (Fig.2).



Fig. 2 Ecografie abdominală (A), CT (B) și IRM (C) fără modificări patologice hepatice, la 25 luni postoperator

Caz 2

Pacientă Ț.E., 61 ani, din mediu rural, diagnosticată în 2000 cu neoplasm sân drept pentru care s-a practicat mastectomie radicală tip Madden și a urmat 6 cicluri chimioterapie CAF. De 3 luni prezintă dureri în hipocondrul drept și astenie fizică, care

se accentuează, obligând bolnava să se interneze în iulie 2004. Examenul local evidențiază abdomen mărit de volum pe seama țesutului adipos, mobil cu mișcările respiratorii, dureros la palpate în hipocondrul drept, ficat la rebord. Probele biologice recoltate la internare sunt în limite normale. Ecografia abdominală descrie un ficat mărit de volum, neomogen, care conține în segmentele VI-VII, VIII o formațiune neomogenă, hiperecogenă, de 202/149 mm, în segmentul IV, V, VI multiple formațiuni de 15-20 mm., în segmentul II o formațiune hiperecogenă de 18-19 mm și alte câteva de 8-10 mm în segmentul III (Fig. 3).

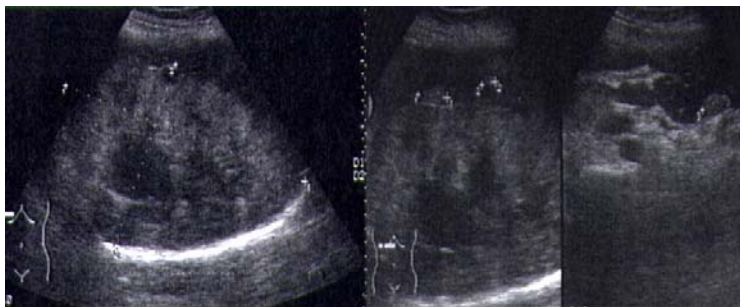


Fig. 3 Ecografie hepatică

Ficat mărit de volum, neomogen, conține în segmentele VI-VII, VIII o formațiune neomogenă, hiperecogenă, de 202x149 mm, în segmentul IV, V, VI multiple formațiuni de 15-20 mm. În lobul stâng hepatic, segmentul II o formațiune hiperecogenă de 18-19 mm și alte câteva de 8-10 mm în segmentul III.



Fig. 4 Examen CT

Hepatomegalie bilobară (diametru antero-posterior lob drept 23 cm). În segmentele VI, VII, VIII - formațiune expansivă hipodensă, neomogenă, cu septuri și arii de necroză în interior precum și o pseudocapsulă periferică cu dimensiuni de 14x11,5x20 cm..

Explorarea CT evidențiază la nivelul LDH, în segmentele VI, VII, VIII, o formațiune expansivă hipodensă, neomogenă, cu dimensiuni de 15/11,5/20 cm. Formațiunea își crește neomogen densitatea după administrarea substanței de contrast, prezentând numeroase septuri și arii de necroză în interior precum și o pseudocapsulă periferică (Fig. 4).

Se intervine chirurgical prin laparotomie mediană supraombilicală bransată în unghi drept spre dreapta, se practică ecografie intraoperatorie, termonecroza cu vapori de apă a metastazelor din segmentele II, III, V, VI și rezecție atipică segmentul V. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, pacienta fiind externată în ziua a 8-a

postoperator. Pacienta urmează chimioterapie de linia a IIa cu taxani; leziunile hepatice regresează în dimensiuni fără reluare de evoluție. În octombrie 2005 este diagnosticată scintigrafic cu multiple metastaze osoase pe calotă, grilaj costal, humerus drept, femur drept, coloana vertebrală, creastă iliacă (Fig.5).

În februarie 2006 este diagnosticată cu metastaze pulmonare, pentru care face chimioterapie și tratament simptomatic, iar în aprilie 2008 decedează.

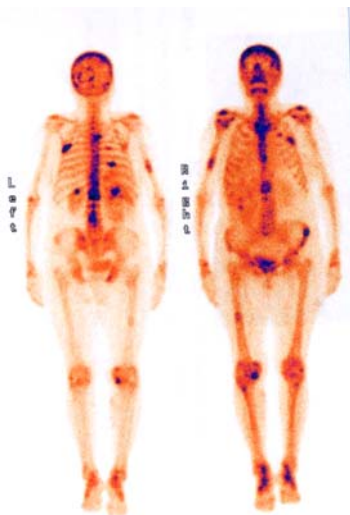


Fig. 5 Scintigrama osoasă

Multiple situsuri de hiperfixare osoasă patologică localizate la nivelul oaselor calotei craniene, aspect tipic de leziuni în gogoasă – hipofixatoare, cu margini hiperfixante; grilaj costal anterior și posterior, humerus drept, femur drept, coloana vertebrală dorsală D4, D5, lombare L1, L4, creasta iliacă anterioară superioară stângă, hiperfixare extraosoasă de radiofarmaceutic la nivelul ficatului.

Caz 3

Pacientă R.I., 46 ani, din mediul urban, diagnosticată în 2003 cu cancer sân drept pentru care s-a practicat mastectomie radicală tip Madden. Postoperator, a urmat 6 cicluri de chimioterapie CAF și 20 ședințe de radioterapie; în noiembrie 2005 este diagnosticată cu metastaze hepatice, urmează 4 cure de chimioterapie CAF și 3 cure cu Sindaxel și Farmorubicină. În aprilie 2005 este operată pentru fibrom uterin și chist ovar drept rupt, practicându-se histerectomie totală cu anexectomie bilaterală.

Examenul clinic arată o pacientă supraponderală, cu IMC=28,3 Kg/m², cu varice la membrele inferioare și un abdomen sensibil la palpate în hipocondrul drept. Explorările biologice decelează anemie (Hb=11,3g%, Ht=36,3%) și markeri tumorali crescuți (CA 15-3 = 102 U/ml).

Ecografia abdominală descrie un ficat discret mărit de volum, cu reflectivitate crescută, omogen la nivelul LSH; la nivelul segmentului IVB formațiune hipocogenă de 36/32 mm (mts), colecist fără calculi; VP, CBP, pancreas normale. Rinichiul drept - calcul caliceal mijlociu de 3-4 mm, rinichiul stâng calcul caliceal superior de 4 mm (Fig. 6).

Examenul CT efectuat preoperator descrie un ficat cu dimensiuni crescute, structură neomogenă prin prezența unor leziuni în segmentul VIII, expansivă, neomogenă, hipodensă, hipofixantă, imprecis delimitată, cu dimensiuni de 5/6/4 cm, situată adiacent venei suprahepatice medii, asupra căreia exercită efect de masă; alte 5 formațiuni de dimensiuni mai mici (1-1,5 cm) cu aceeași localizare și caracteristici; în segmentul VII formațiune expansivă, bine delimitată, hipodensă, precoce, hiperfixantă pe secțiunile tardive, cu diametru de aproximativ 1 cm și alte câteva mai mici cu diametru de 2-3 mm; în segmentul VI, formațiune expansivă, imprecis delimitată, neomogenă, hipodensă, hipofixantă, cu diametru de aproximativ 1 cm, iar în segmentul

IV B (la limita cu segmentul V), formațiune expansivă, imprecis delimitată, hipodensă, hipofixantă, cu diametru de 1 cm.



Fig.6 Ecografie hepatică

Ficat discret mărit de volum, reflectivitate crescută, omogen la nivelul LSH. La nivelul segm IVB se evidențiază o formațiune hipoeogenă de 36x32 mm (mts)

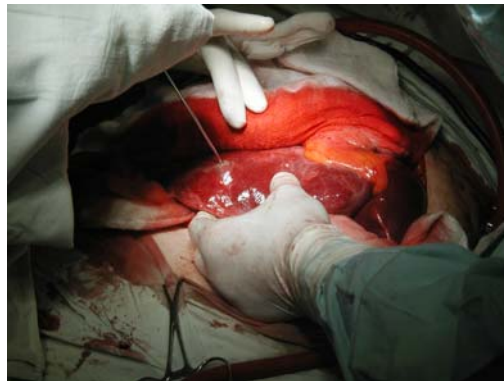


Fig.7 Aspect introoperator

Termonecroză cu vapori de apă pentru metastaze hepatice multiple lob drept.

Se intervine chirurgical, în mai 2006 prin laparoscopie deschisă, dar, din cauza aderențelor din etajul supravezocolic, se practică laparotomie subcostală dreaptă. În segm II-III se decelează două metastaze de 2 și 3 mm, plate, care se necrozează fiecare cu câte 0,5 ml apă. La limita dintre segmentele III-IV, în vecinătatea ligamentului rotund și pe baza de inserție a ligamentului falciform se identifică o metastază de 4/6 cm, care se necrozează central, apoi se practică metastazectomie cu pensa de LigaSure. Pe fața superioară a segmentelor VII și VIII, se observă două metastaze de 5-8 mm, care se necrozează cu 3 ml apă. Pe fața inferioară a segmentului VI se descoperă o altă metastază de 8 mm, care se necrozează cu 2 ml apă (Fig. 7).

Examenul anatomopatologic precizează diagnosticul de metastază hepatică de carcinom slab diferențiat, cu zone mucinoase.

Evoluția a fost favorabilă, cu o creștere în prima zi postoperator a transaminazelor și cu normalizarea lor în ziua a 5-a postoperator. Pacienta a fost externată în a 9-a zi postoperator.

În evoluție, aspectul imagistic al metastazelor hepatice este staționar până în august 2007, când determinarea markerilor tumorali și examenul ecografic constată reluarea de evoluție cu apariția de noi metastaze hepatice (CA 15-3=10,5 U/ml în martie 2007, iar în august 2007, CA 15-3= 60 U/ml). Se reintervine și se practică termonecroză cu vapori de apă, ablația unei metastaze hepatice termonecrozată anterior și injectare intratumorală de nanotaxoli (Fig. 8).

Pacienta urmează chimioterapie de linia a II-a cu taxoli; în februarie 2008 este diagnosticată cu metastaze osoase, iar în aprilie 2008 decedează prin insuficiență hepatorenală după un tratament naturist autoadministrat.

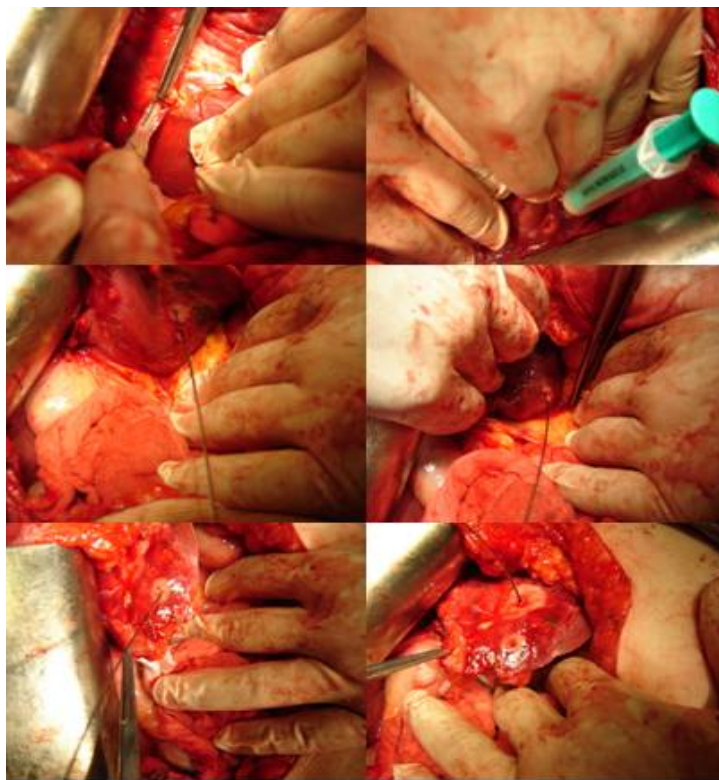


Fig. 8 Aspect intraoperator

Termonecroză iterativă cu vapori de apă și injectare intratumorală de nanotaxoli

Caz 4

Pacienta H.M., 58 ani, din mediul urban, se internează în aprilie 2007 pentru dureri în hipocondrul drept, apărute în urmă cu 2 luni și care nu cedează la medicația antalgică obișnuită. În 2000 a fost diagnosticată cu neoplasm sân stâng stadiul IIIB; s-a practicat mastectomie radicală tip Madden și a urmat chimioterapie CAF 6 cicluri. În 2004, pacienta prezintă paraplegie din cauza unor metastaze vertebrale la nivelul T5, pentru care s-a practicat decompresiune chirurgicală, cu evoluție postoperatorie favorabilă. Ecografia abdominală efectuată în clinica noastră decelează multiple formațiuni hipoecogene, bilobar – de 6/4 cm în lobul stâng, de 3,5/3,4 cm în segmentul VI, de 1,7/2 cm și de 3,3/2,5 cm în segmentul V, de 4/3 cm și de 3,5/3 cm în segmentul IV (Fig.9).

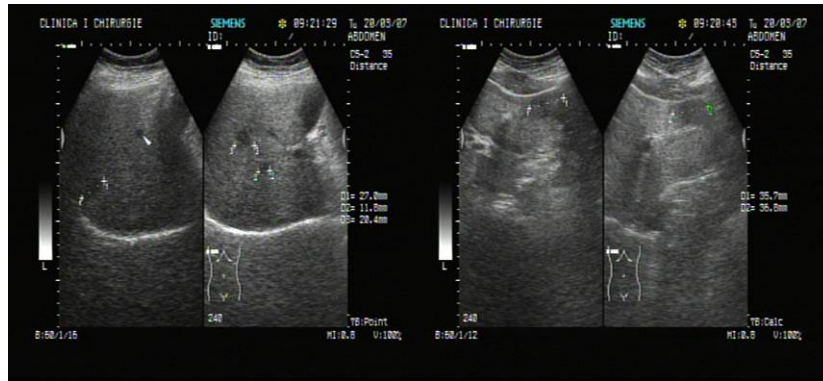


Fig. 9 Ecografie hepatică

Multiple formațiuni hipoecogene, bilobar – de 6x4 cm în lobul stâng, de 3,5x3,4 cm în segmentul VI, de 1,7x2 cm și de 3,3x2,5 cm în segmentul V, de 4x3 cm și de 3,5x3 cm în segmentul IV.

Laparoscopia diagnostică a confirmat metastazele multiple bilobare, pentru care se practică termonecroza cu vapori de apă sub presiune a 6 metastaze (60 ml) (Fig.10).

Examenul anatomopatologic evidențiază o metastază de carcinom slab diferențiat, cu stromă fibroasă, cu arhitectură trabeculară și insulară.



Fig.10 Aspect intraoperator

Termonecroză cu vapori de apă – abord laparoscopic

În evoluția postoperatorie, bolnava prezintă o arsură a tegumentelor în jurul orificiului trocarului operator și o creștere tranzitorie a transaminazelor hepatice. Internată pentru control, la o lună, 3 luni, 6 luni, 12 luni se constată oprirea în evoluție a metastazelor.

Se află în viață la 15 luni postoperator.

DATE HISTOLOGICE ȘI IMUNOHISTOCHEMICE

Am analizat histologic și imunohistochemic materialul biopsic prelevat intraoperator, pentru a caracteriza fenomenele de angieneză și pentru a analiza determinanții citokinici și enzimatici ai invazivității. Analiza datelor acumulate în cadrul studiului nostru ne configurează un model descriptiv al relației tumoră secundară

hepatică – gazdă, dominat de interacțiuni moleculare ținând nu numai integrarea ca organ a țesutului neoplazic (asociind construirea unei rețele de suport vasculo-stromal și compartimentalizarea subpopulațiilor celulare constitutive), cât și controlul factorilor de apărare. În toate cazurile am remarcat prezența unui subset special de limfocite T – celulele T reglatoare la nivelul leziunilor neoplazice.

În esență, aceste celule îndeplinesc roluri multiple în sfera apărării imune, contribuind la menținerea toleranței față de antigene-self, la atenuarea reacțiilor inflamatorii în răspunsuri imune curente, precum și în acelea care se desfășoară în nișe imunologice privilegiate.

Limfocitele T reglatoare pot fi benefice pentru limitarea, între altele, a neoangiogenezei (și, astfel, a diseminării metastatice) din tumori. În contrast, funcțiile de inhibare/atenuare a generării și a potenței efectorii a limfocitelor Th, Tc antitumorale, a achiziției fenotipului efector pentru macrofage și celulele dendritice reprezintă activități pronunțat protumorale.

În absența marcării specifice, contribuția lor este imposibil de evidențiat direct în leziunea de studiu, și este ignorată.

Imaginile pe care le prezentăm în continuare argumentează importanța a două subseturi celulare critice pentru „destinul” evolutiv al cancerului metastatic – limfocitele T citotoxice și celulele T reglatoare.

Primul caz în care documentăm implicarea limfocitelor T reglatoare (codul zt004) este acela al unui cancer mamar metastazat hepatic la 3 ani de la excizia tumorii primare. Frontul de invazie al uneia dintre metastazele recent apărute este dominat de un infiltrat limfoid masiv, dispus în formațiuni pseudonodulare (în interiorul cărora identificăm celule T reglatoare) (Fig. 11) intercalate pe traseul unei veritabile pânze limfocitare care precede frontul de invazie tumoral în țesutul normal hepatic vecin.

Atât în pseudonodulii limfocitari, cât și în zona intercalară limfocitară (ce premerge frontul de invazie tumorală a metastazelor active, în plină expansiune) putem identifica celule intensIDO pozitive (Fig. 12).

Indolamin 2'3' dioxigenaza este o enzimă din lanțul metabolic al triptofanului, a cărei implicare imunologică este relativ recent descifrată. Relevanța detecției ei în leziunile cazurilor noastre este majoră: ea se constituie în argument direct, funcțional, de implicare a încă unui mecanism imunologic în evoluția acestor metastaze, și anume inducerea unui fenotip anergic pentru limfocitele T lezionale.

Atât celulele inflamatorii (cel mai probabil macrofage – Fig. 12), cât și celulele tumorale (Fig. 13) sunt surse demonstrabile deIDO.

Depășind așteptările noastre inițiale, amploarea anomaliilor moleculare și celulare în leziunile metastatice din ficat include atât tumora propriu-zisă și frontul de invazie, cât și țesutul hepatic la distanță.

Una dintre constatările noastre curente în probele analizate este achiziția de către hepatocite a unui fenotip de stress, concretizat nu numai în aspectul vacuolizat citoplasmatic/nuclear, cât, mai ales, în propensiunea (extrem de dificilă tehnic) de fixare nespecifică a cromogenilor în cazul unora dintre idiotipurile folosite în marcarea. Această tendință este clar prezentă în proximitatea frontului de invazie activ asociat cu infiltrat limfoid marcat și nu se manifestă în cazul interfețelor tumoră–ficat gazdă în care tumora, aparent, nu realizează invazie, și nici la foarte mare distanță (sute de microni) de interfață. La acest moment credem că tendința crescută de marcarea nespecifică (aparent nejustificată biologic prin posibilitatea pozitivității pentru acele antigene țintă) a hepatocitelor din frontul de invazie este consecința stress-ului inflamator local,

probabil potențat de citokinele și enzimele de remodelare ale infiltratului inflamator, și are ca suport inducerea marcată a expresiei fie de chaperoni (HSP-uri) de stress, fie de unor molecule FcR – like (ipoteze pe care va trebui să le validăm în următoarea etapă). În condițiile imunomarcajelor uzuale, discriminarea pozitivității reale de marcare a fost relativ ușor de realizat prin optimizarea tehnicii

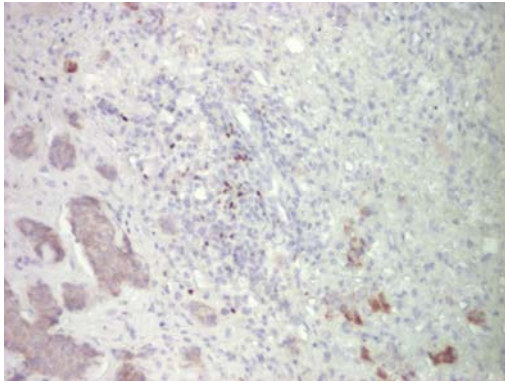


Fig. 11 Metastază hepatică de cancer mamar
Formațiune nodulară limfocitară intercalată în zona tranzițională, bogată în limfocite și alte celule inflamatorii, care premerge frontul de invazie tumorală în ficat. Nucleii Foxp3+ ai celulelor T reglatorii sunt evidenți în imunomarcaj intens DAB.

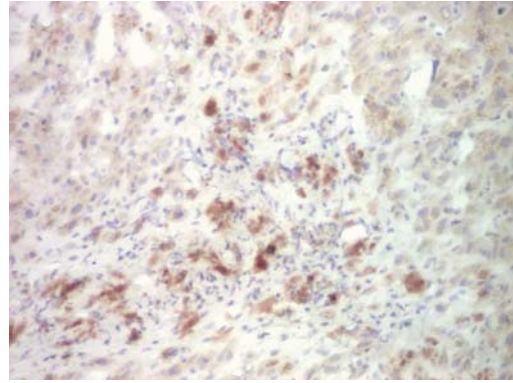


Fig. 12 Metastază hepatică de cancer mamar
Spot de celule inflamatorii IDO intens pozitive plasat la vârful de expansiune în ficat a unei formațiuni metastatice de cancer mamar (marcaj DAB; contracolorare Hematoxilină)

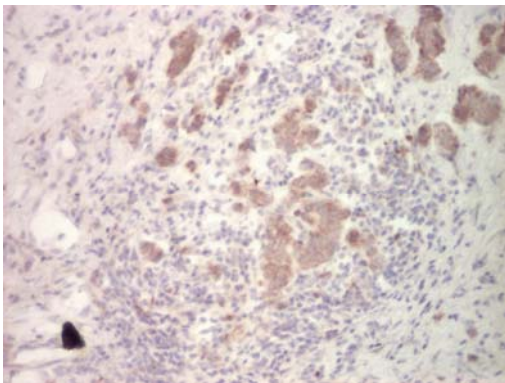


Fig. 13 Metastază hepatică de cancer mamar
Marcaj IDO în celulele tumorale ale vârfului de expansiune în ficat a unei formațiuni metastatice de cancer mamar (marcaj DAB; contracolorare Hematoxilină)

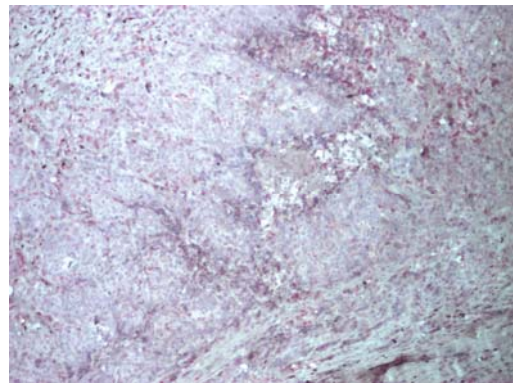


Fig. 14 Metastază hepatică de cancer mamar
Distribuție contrastantă a celulelor T reglatorii FoxP3+ (imunomarcare nucleară cu DAB-marro) în stroma ariilor floride (stânga sus) versus nonproductive (centru și diagonală) și, respectiv, a celulelor T CD8+ (imunomarcaj citoplasmatic cu fucsină – roșu); ob. 4x

În mod surprinzător, zonele de tumoră cele mai bogate în limfocite T reglatoare sunt axele stromale ale formațiunilor tumorale în plină expansiune (teritoriu strategic de pasaj intermediar pentru toate limfocitele care pot deveni TIL-uri – *tumor infiltrating lymphocytes* – inclusiv Tc-uri, ca în Fig. 14 stânga sus).

În contrast, zonele de tumoră aparent vetuste (suprapopulate cu celule tumorale, cu stromă săracă, fără evidență de remodelare tisulară asociată cu expansiunea tumorală floridă, și adesea desfășurând arii de necroză) sunt clar lipsite (sau depletate) de limfocite T reglatorii, în condițiile în care limfocite Tc CD8+ (și, probabil, și Th FoxP3) pot avea o reprezentare variabilă).

Implicațiile funcționale directe ale determinărilor fenotipice evidențind expresia nucleară a FoxP3 în celulele T reglatorii transcend caracterul static, constatativ, tipic imaginilor imunohistochemiei de fenotipare de lineaj și demonstrează desfășurarea unor procese imunologice active.

Astfel, analizând câmpul microscopic (10x) care arată o formațiune tumorală reprezentativă pentru un cancer mamar (Fig. 16) constatăm că leziunea neoplazică propriu-zisă este infiltrată cu TIL-uri, chiar CD8+ (marcajul citoplasmatic cu Fucsina roz în Fig 16), dar că multe dintre acestea sunt în relație directă cu celulele T reglatorii (nucleii DAB+ maro, Fig. 15).

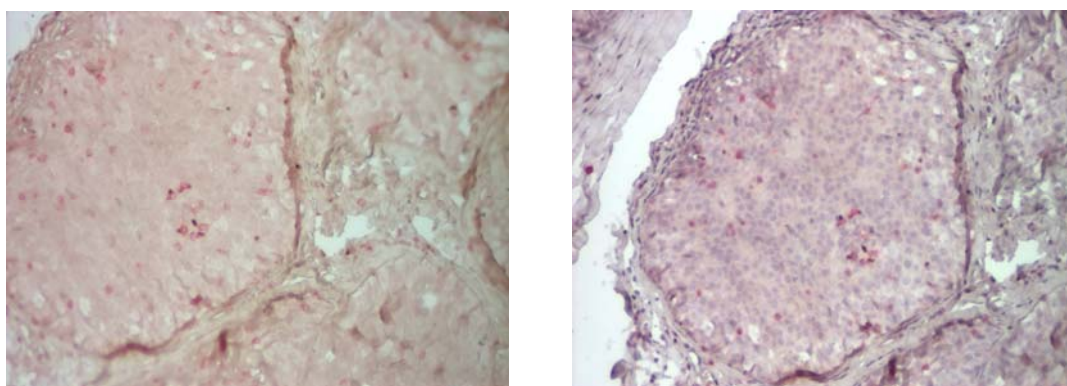


Fig. 15 Cancer mamar – tumoră primară

Se evidențiază relativ numeroase TIL-uri de tip Tc CD8+ (marcaj roz, fucsina), dintre care unele în contact direct sau în proximitatea unor T reglatorii FoxP3+ (marcaj nuclear DAB maroniu); ob. 10x. Stânga - secțiunea necolorată; dreapta – secțiunea după contracolorare cu Hematoxilina Meyer

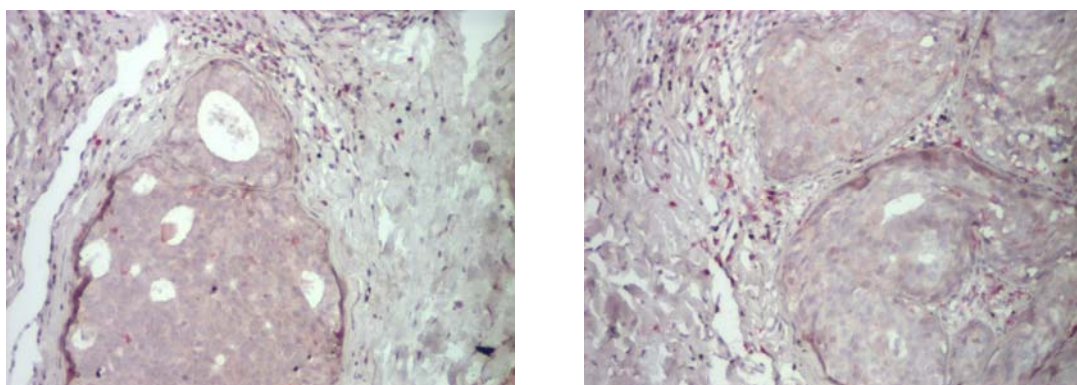


Fig. 16 Cancer mamar – tumoră primară

Filtu virtual creat în stroma tumorală de celulele T reglatorii FoxP3+ (colorație maro nucleară cu DAB) probabil destinat a asigura dezactivarea efectorilor antitumorali de tip Tc (colorație roz membranară/citoplasmică, cu fucsina) sau Th care ar putea intra efectiv în formațiunile tumorale, devenind TIL-uri.

Din nou, și în tumora primară (Fig. 16), ca și în metastaze, celulele T reglatorii FoxP3+ par să constituie în stroma din vecinătatea formațiunilor tumorale un veritabil filtru, sugestia cea mai realistă fiind aceea a asigurării unei instrucții (probabil inhibitorii) pentru efectorii Tc (Fig. 16, colorație roz citoplasmatică și membranară pentru CD8) sau Th (nemarcați în acest cadru) care ar putea intra în formațiunea tumorală propriu-zisă.

Aparent, tumora pare să-și distribuie și celulele T reglatorii și acelea Tc infiltrante (TIL) la distanțe strategice (Fig 17), atât pentru compartimentele diferențiate, cât și pentru acelea de invazie în stromă, probabil în sensul acoperirii unei sfere de acțiune inhibitorie (prin secreție de citokine), aspect care va trebui, probabil, demonstrat în cadrul unei direcții de extensie a studiului de tip morfometric.

O alta pistă interesantă deschisă pentru etapele următoare de studiu este cuantificarea exactă a prezenței în leziuni a celulelor T CD8+ FoxP3+ (Fig. 17), subiect complet lipsit de date în literatura de specialitate.

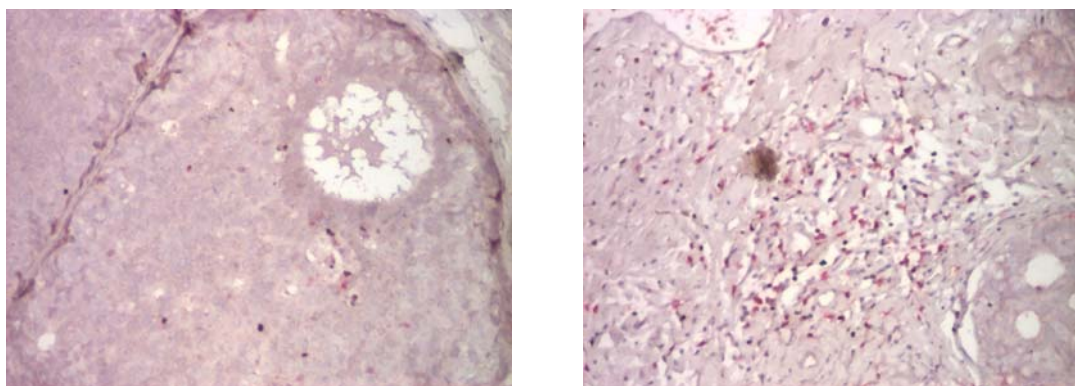


Fig. 17 Cancer mamar – tumoră primară

Diversitate de fenotipuri tumorale într-o formațiune tumorală de cancer mamar (stânga) și de fenotipuri și localizare în raport cu stroma limfocitelor lezionale. Nucleii maro (DAB) semnifică pozitivitatea pentru FoxP3; citoplasmele roz semnifică pozitivitatea pentru CD8. Ob. 10x.

DISCUȚII

În cancerul de sân metastatic, metastazele hepatice apar izolate doar în 4-5% din cazuri. Tratamentul standard în aceste situații este reprezentat de chimioterapia sistemică și hormonoterapia. Datorită răspunsul slab al metastazelor hepatice la chimio, hormonoterapie, chirurgia hepatică reprezintă o opțiune promițătoare de tratament adjuvant chimioterapiei sistemice.

Majoritatea studiilor efectuate demonstrează că prezența metastazelor hepatice nu înrăutățește foarte mult prognosticul, rezecția hepatică fiind indicată chiar în prezența diseminărilor extrahepatice dacă acestea sunt rezecabile sau pot fi bine controlate prin alte metode de tratament. [2]

Din datele din literatură (Tabel 1) și din experiența proprie (85 cazuri), Adam stabilește că factorii cei mai importanți de prognostic în metastazele hepatice cu origine cancer de sân sunt: răspunsul la chimioterapia preoperatorie, marginile de rezecție (R0, R1, R2), hepatectomie iterativă pentru recidivă intrahepatică. Astfel, rata de supraviețuire la 5 ani după rezecția hepatică și chimioterapie asociată (21-61%) este

mult mai bună decât după utilizarea doar a chimioterapiei sistemice (15%) și net favorabilă tratamentului simptomatic în care supraviețuirea nu depășește 6 luni. [1]

În studiul lui Thelen și colab pe un lot de 39 de paciente cu metastaze hepatice de la cancer de sân, care au suferit rezecție hepatică, doar marginile de rezecție negative ca factor de prognostic, au fost semnificativ statistic. [3]

După unii autori un important factor de prognostic îl reprezintă intervalul diagnostic tumoră primară-apariție metastaze hepatice. Astfel Pocard și colab declară o supraviețuire la 36 de luni după hepatectomie de 55% când metastazele hepatice au apărut la mai puțin de 48 de luni de la diagnosticul tumorii primare și de 85 % când au apărut la mai mult de 48 de luni.[4]

Tabel 1

Date literatură privind rezecții hepatice pentru metastaze hepatice cu origine cancer de sân

Autor	An	Perioada	Nr. pacienți	Mortalitate postop (%)	Supraviețuire mediană (luni)	Supraviețuire la 5 ani (%)
Elias	1995	1986–1994	21	0	26	22
Raab	1998	1983–1993	34	3	27	18
Seifert	1999	1985–1997	15	0	57	18
Kondo	2000	1990–1999	6	0	36	40
Maksan	2000	1984–1998	9	0	—	51
Selzner	2000	1987–1999	17	6	25	22
Yoshimoto	2000	1985–1998	25	—	34	—
Pocard	2001	1988–1999	65	0	47	46
Carlini	2002	1990–1999	17	0	53	46
Vlastos	2004	1991–2002	31	0	63	61
Sakamoto	2005	1985–2003	34	0	36	21
d'Annibale	2005	1984–1999	18	0	32	30
Ercolani	2005	1990–2003	21	0	42	25
Adam	2006	1984-2004	85	0	32	37
Thelen	2008	1988-2006	39	0	—	42

După Elias și colab cei mai importanți factori de prognostic au fost receptori hormonal, supraviețuirea fiind de 48 de luni când receptorii au fost pozitivi și de 19 luni când receptorii au fost negativi.[5]

În cazul apariției recidivei intrahepatice este indicat să se practice hepatectomia iterativă, rata de supraviețuire a pacienților cu metastaze hepatice recidivate fiind, la 5 ani, de 81%, comparativ cu o supraviețuire la 5 ani de 29 % pentru recidivele tumorale intrahepatice nerezecabile. În studiul lui Adam nu s-au descoperit diferențe semnificative de supraviețuire între rezecția R0 și R1, acesta sugerând că invazia microscopică a marginilor de rezecție nu este un factor de prognostic negativ, spre deosebire de rezecția R2 în care prognosticul a fost nefavorabil. [1]

Răspunsul la chimioterapia neoadjuvantă este un alt factor important de prognostic, diferite studii stabilind că în cazul progresiei tumorale în timpul chimioterapiei sistemice neoadjuvante rata de supraviețuire la 5 ani este de 0%, cu sau fără rezecție hepatică asociată. Deasemenea, spre deosebire de cancerul colorectal, staționarea în evoluție a metastazelor hepatice sub chimioterapie neoadjuvantă nu este asociată cu un prognostic mai bun, rata de supraviețuire la 5 ani nedepășind 12%. [1]

Deoarece puține cazuri sunt candidate pentru rezecție hepatică, terapia ablativă locală prin radiofrecvență sau vapori de apă reprezintă alternative terapeutice paliative demne de luat în considerare în cadrul tratamentului multimodal al cancerului de sân metastatic.[6,7]

Lawes prezintă un studiu pe 19 pacienți cu metastaze hepatice nerezecabile, cu origine de la un cancer de sân, la care a practicat termonecoză prin radiofrecvență. Și în aceste cazuri este necesar controlul medical sau chirurgical al diseminărilor extrahepatice. Doar 8 paciente aveau doar metastaze hepatice, 11 paciente prezentând diseminări extrahepatice controlabile. Numărul de metastaze a variat între 1 și 7, iar diametrul mediu a fost de 3 cm. Supraviețuirea la 30 de luni fiind de 41,6%. [8]

Livraghi și colab. a practicat termonecroza percutană prin radiofrecvență a metastazelor hepatice la 24 de pacienți, cu 64 de metastaze, cu o rată de necroză de 92%. [9]

În ambele studii pacienții au primit tratament adjuvant cu taxani, inhibitori de aromatază și trastuzumab în tumorile Her2 pozitive, rezultatele fiind ușor mai scăzute față de rezecția hepatică (41% la 30 luni) dar cu o rată a morbidității mai mică.

Avantajele metodelor de termonecoză prin hipertermie prin abord minim invaziv (percutan sau laparoscopic) sunt relativ simplu de efectuat, dau puține complicații, au durată mică de spitalizare și pot fi ușor repetate în caz de recidivă. [10]

CONCLUZII

Metastazele hepatice ale cancerului de sân sunt rare, dar prezența lor nu semnifică întotdeauna un prognostic infaust. Se asociază frecvent cu metastazele osoase.

Metastazele hepatice ale cancerului de sân sunt multiple și o perioadă relativ lungă de timp sunt dormante, chiar în timpul chimioterapiei, rareori fiind evidențiate prin metode imagistice. O bolnavă cu cancer de sân operat va fi dispensarizată atent, riguros, la intervale mici de timp, oasele, ficatul și plămânii fiind siturile predilecte de diseminare secundară.

Tratamentul este multimodal, iar managementul cancerului de sân se realizează în echipă multidisciplinară: chirurg, anatomopatolog, imunolog, chimioterapeut, radioterapeut, psiholog. Rezecția hepatică reprezintă tratamentul ideal, dar este rareori posibilă. Metodele de distrucție focală hepatică sunt o alternativă a rezecției, prelungind supraviețuirea bolnavilor și asigurând o calitate mai bună a vieții. Bolnavele cu tumori Her2 pozitive trebuie să beneficieze de tratament cu Herceptin (trastuzumab) și anticorpi monoclonali antiVEGF (Avastin).

Mențiune: acest material a fost parțial susținut prin fondurile grantului CEEEX 122/2006.

BIBLIOGRAFIE

1. Adam R, Aloia T, Krissat J, Bralet MP, Paule B, Giacchetti S, Delvart V, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. Is Liver Resection Justified for Patients With Hepatic Metastases From Breast Cancer? *Ann Surg.* 2006 December; 244(6): 897–908.
2. Rath GK, Julka PK, Thulkar S, Sharma DN, Bahl A, Bhatnagar S. Radiofrequency ablation of hepatic metastasis: results of treatment in forty patients. *J Cancer Res Ther.* 2008; 4(1): 14-17.
3. Thelen A, Benckert C, Jonas S, Lopez-Hänninen E, Sehouli J, Neumann U, Rudolph B, Neuhaus P. Liver resection for metastases from breast cancer. *J Surg Oncol.* 2008; 97(1): 25-29.
4. Pocard M, Pouillart P, Asselain B, Falcou MC, Salmon RJ. Hepatic resection for breast cancer metastases: results and prognosis (65 cases) *Ann Chir.* 2001; 126: 413-420.

5. Elias D, Maisonnète F, Druet-Cabanac M, Ouellet JF, Guinebretière JM, Spielmann M, et al. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer *Am J Surg*. 2003; 185: 158-164.
6. Tomulescu V, Boroș Mirela, Popescu I Distrucția tumorilor hepatice folosind hipertermia in Popescu I editor, Chirurgia ficatului, Vol. I. Bucuresti: Ed. Universitară „Carol Davila”; 2004. p. 451-461.
7. E. Tarcoveanu, Fl. Zugun, H. Mehier, C. Lupascu, Oana Epure, A. Vasilescu, R. Moldovanu: Metode paliative de tratament al tumorilor hepatice maligne prin hipertermie. *Rev Med Chir Soc Med Nat* 2005; 109(3): 516-527.
8. Lawes D, Chopada A, Gillams A, Lees W, Taylor I. Radiofrequency ablation (RFA) as a cytoreductive strategy for hepatic metastasis from breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl*. 2006; 88(7): 639-642
9. Livraghi T, Goldberg SN, Solbiati L, Meloni F, Ierace T, Gazelle GS. Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases from breast cancer: initial experience in 24 patients. *Radiology* 2001; 220: 145–149.
10. E. Tarcoveanu, C. Lupașcu, Fl. Zugun, A. Vasilescu, V. Rusu, Doinița Rădulescu, H. Mehier, Simona Stolnicu. Termonecroza cu vapori de apă, o nouă metodă de tratament a tumorilor maligne hepatice nerezecabile. *Satu mare studii si comunicare seria stiintele naturale*. VII, 2006.