

## CRITERII DE SELECȚIE A METODELOR DE TRATAMENT AL TUMORILOR HEPATICE MALIGNE SECUNDARE

E. Târcoveanu

Clinica I Chirurgie „I. Tănăsescu – Vl. Buțureanu”  
Centrul de Cercetare în Chirurgie Generală Clasică și Laparoscopică  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

Tumorile maligne hepatice reprezintă un domeniu de mare interes al patologiei chirurgicale. Progresele tehnice, anestezice și ale biologiei moleculare au permis lărgirea indicațiilor tratamentului chirurgical în acest tip de tumori, mai ales pentru metastazele hepatice, care sunt și cele mai frecvente.

Tratamentul optim al tumorilor hepatice maligne secundare este tratamentul multimodal, care crește numărul bolnavilor eligibili pentru rezecția hepatică, crește supraviețuirea la distanță, ameliorează calitatea vieții și, nu în ultimul rând, reduce morbiditatea și mortalitatea.

Din punct de vedere al originii, conduitei terapeutice și evoluției, tumorile hepatice maligne secundare (TMS) pot fi clasificate în [1]:

- 1) TMS cu origine colorectală;
- 2) TMS de origine non-colorectală (TMS de la cancere neuroendocrine (pancreatice și intestinale);
- 3) TMS non-colorectale și non-neuroendocrine (TMS digestive (gastrice, pancreatice, intestin subțire); TMS genito-urinare (ovar, rinichi); TMS mamare; TMS pulmonare; TMS melanoame.

În evoluția cancerelor colorectale, în 50% din cazuri pot apare metastaze sincrone (15-20%) sau metacrone (20-40%). Din nefericire, numai 31% din metastazele hepatice colorectale sunt rezecabile, rezecția tip R0 putând fi aplicată doar la 25% din bolnavi [2]. Numai 20-30% din bolnavi pot beneficia de o rezecție curativă [3]. Cu tratament simptomatic, speranța de viață a bolnavilor cu metastaze hepatice multiple este de doar 7,5 luni.

Singura metodă cu potențial curativ pentru tumorile maligne secundare de origine colorectală este rezecția hepatică, care reprezintă „gold-standardul” actual.

Pacientul ideal pentru rezecția hepatică este cel care are mai puțin de 4 metastaze, fiecare sub 5 cm, descoperite la mai mult de 2 ani de la rezecția tumorii primare, fără alte diseminări extrahepatice și cu valori mici ale ACE. [4]

Contraindicațiile absolute ale rezecției hepatice sunt insuficiența hepatică Child B și Child C și tumori care ocupă anatomic-funcțional mai mult de 79% din parenchimul hepatic.

S-au obținut supraviețuiri importante la bolnavi cu rezecție R0. Pacienții cu metastaze unice au supraviețuiri mai bune decât cei cu metastaze multiple. Rata de supraviețuire la bolnavi cu mai mult de patru TMS este similară cu cea a bolnavilor cu două sau trei TMS [5].

Rata de supraviețuire la bolnavi cu TMS mai mari de 5 cm este mai mică (25%) decât cea a bolnavilor cu TMS mai mici de 2 cm sau între 2 și 5 cm (34%, respectiv 36%) [6]. Invazia limfonodulară perihepatică întâlnită macroscopic până la 12% din

cazuri și microscopic până la 19% din cazuri scade supraviețuirea la 3 ani până la 12% și nu constituie prin ea însăși o contraindicație pentru hepatectomie.

În cazul metastazelor metacrone, rezecția lor se face în momentul descoperirii.

Pentru metastazele sincrone, sunt trei posibilități:

- rezecția simultană a TMS și a tumorii primare;
- rezecția tumorii primare + rezecție hepatică amânată;
- rezecția tumorii primare + distruicție focală + ligatură ram portal + chimioimunoterapie regională + rezecție hepatică amânată (metastaze bilobare) [7]. Dacă în anii '90, rezecția hepatică sincronă se recomanda doar în situația hemicolecțiilor drepte asociate cu hepatectomii minore [8], după 2000 indicațiile s-au extins la tumorile colice stângi și rectale și la TMS rezecabile prin hepatectomii majore [9].

Avantajele rezecției hepatice sincrone sunt:

- morbiditate, mortalitate și supraviețuire similare cu cele în doi timpi;
- imunosupresia provocată de prima intervenție favorizează proliferarea celulelor metastatice;
- inițial rezecabile, TMS pot deveni nerezecabile, ținând cont că doar 33–50% răspund chimioterapiei sistemice;
- confortul bolnavului, care suportă doar o intervenție [10-12].

Rezecția hepatică sincronă a mai puțin de 4 metastaze nu influențează morbiditatea, mortalitatea, spitalizarea sau supraviețuirea la distanță pe serii mari de cazuri europene. Statisticile japoneze raportează mortalitate 0% [13].

Totuși, rezecția hepatică amânată se impune în cazul cancerului colorectal complicat, la bolnavi vârstnici care au comorbidități, în cazul coexistenței metastazelor extrahepatice și la bolnavi cu valori mari ale ACE ( $>200$  ng/mL). Rezecția hepatică se realizează după 2-3 cicluri de chimioterapie sistemică (la 3 luni după rezecția tumorii primare).

Tipul rezecției hepatice (anatomică sau non-anatomică) nu influențează supraviețuirea atât timp cât se realizează R0 (marginii negative) [14,15]. Cei mai importanți factori de prognostic ai TMS hepatice de origine colorectală sunt invazia limfonodulară a pediculului hepatic, invazia limfonodulară a tumorii primare colorectale, valori ACE sub 50 sau peste 50 ng/mL, metastaze unice sau multiple. [16,17].

Deoarece nu toate metastazele hepatice sunt rezecabile de la început, s-au introdus în practică strategii care au ca obiective conversia cazurilor cu TMS inițial nerezecabile și creșterea ratei de rezecabilitate. Aceste noi strategii sunt rezecția hepatică după ligatura/embolizarea portală, rezecția hepatică “în doi timpi”, rezecția hepatică asociată cu distruicție tumorală focală a TMS [4].

Ligatura sau embolizarea unui ram portal are ca obiective hipertrofia compensatorie a ficatului netumoral și evitarea insuficienței hepatice postoperatorii. Indicațiile metodei sunt: TMS mari/multiple în ambii lobi și respectiv, TMS mari/multiple unilobare cu lob controlateral hipotrofic.

Rezecabilitatea ajunge la 71% cu o morbiditate între 0 și 10% și mortalitate 0%. Supraviețuirea la 5 ani este de 65,2% [18].

Rezecția hepatică „în doi timpi” se realizează astfel:

- în primul timp, rezecția a cât mai multe metastaze din viitorul ficat restant, urmată de chimioterapie locoregională eventual asociată cu anticorpi monoclonali anti-angiogeneză (Bevacizumab);

- în al doilea timp (după hipertrofie) se practică rezecția metastazelor restante prin hemihepatectomie.

Supraviețuirea la 3 ani este de 35% [19].

Rezecția hepatică asociată cu distrucție tumorală focală a TMS este indicată în TMS bilobare multiple. Se practică rezecția cât mai multor TMS, apoi se realizează termonecroza prin radiofrecvență sau crioablație. Supraviețuirea la 3 ani este de 61,1% [19].

Rezecția hepatică după chimioterapie sistemică devine posibilă doar la 12,5% din bolnavi, cu o supraviețuire de 39% la 5 ani [20].

Alte tratamente paleative se referă la: rezecția paleativă, chimioterapia locoregională intraarterială și hemoembolizarea, radioterapia interstițială internă (TheraSphere – nanofेरите), termonecroza (radiofrecvență, vapori de apă, microunde), injectarea de etanol, High Intensity Focused Ultrasound (HIFU), crioterapia, terapie fotodinamică [21,22].

Chimioterapia sistemică folosește Oxaliplatină, Irinotecan (+ 5FU și acid folic) cu o rată de răspuns de 10-20%, cu o supraviețuire mediană de 6-18 luni și supraviețuire la 5 ani sub 5% [12]. Rezultate terapeutice foarte bune au fost obținute folosind taxoli și anticorpii anti-VEGF (Bevacizumab).

Tratamentul metastazelor hepatice neuroendocrine este multimodal. Tratamentul ideal este rezecția tumorii primare și a metastazelor, situație rar întâlnită în practica chirurgicală. TMS de la cancerle neuroendocrine (pancreatice și intestinale) pot beneficia de rezecții paleative (debulking), distrucții focale, octreotide, radioterapie cu octreotide marcate cu Ytrium [23].

Datorită evoluției relativ lente a metastazelor hepatice neuroendocrine s-a încercat chiar transplantul hepatic, în condițiile în care tumora primară este rezecabilă cu o supraviețuire la 5 ani de 51% [24].

Reducerea chirurgicală a masei tumorale metastatice ameliorează simptomatologia endocrină și diminuează efectele mecanice. Rezecția de reducere permite, în același timp, scăderea dozei de octreotid. O rezecție de 90% din masa tumorală are un beneficiu terapeutic evident. Pentru a extinde indicațiile de rezecție se poate recurge la embolizare portală, embolizare arterială hepatică, care produce citoreducție prin necroză tumorală ischemică și la rezecție hepatică seriată.

Tratamentul simptomatic se adresează cazurilor nerezecabile; pentru metastazele de gastrinoame maligne se recomandă tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni. Metastazele hepatice de insulinom, glucagonom și gastrinom pot fi tratate prin chimioterapie (5-FU, streptozotocină).

În ficat se pot dezvolta metastaze de la cancerle non-colorectale și non-neuroendocrine: cancerle genito-urinare (ovarian, testicular, renal); cancerle mamare; cancerle digestive non-colorectale (gastric, pancreatic, intestin subțire); cancerle non-colorectale și non-neuroendocrine (tiroidiene non-medulare, suprarenaliene); melanoame maligne și sarcoame.

În TMS non-colorectale și non-neuroendocrine, în număr de 1-3, localizate într-un singur lob/segment se practică rezecția hepatică. Rezecția metastazelor tip R0, la pacienții la care tumora primară este extirpată, are cele mai bune rezultate, dar este rareori practică. Supraviețuirea la 5 ani variază între 20 și 40% [1]. Hepatectomia paleativă de reducere poate fi indicată în unele cazuri pentru a ameliora simptomatologia sau premergător terapiei adjuvante.

În metastazele nerezecabile se pot folosi metode de ablație locală prin alcoolizare, criodistrucție sau radiofrecvență, prin abord clasic, laparoscopic sau percutan. Metodele de distrucție focală nu au rezultate încurajatoare deși, uneori, reprezintă singura indicație.

Prognosticul acestor metastaze este mai nefavorabil decât al celor provenite de la un cancer colorectal sau neuroendocrin [1].

#### **În concluzie:**

Rezecția hepatică este tratamentul optim pentru TMS de origine colorectală; sunt indicate atât rezecțiile anatomice, cât și cele atipice, dacă se obține R0.

Rezecția hepatică a TMS amânată este indicată pentru pacienții cu status biologic precar și după imuno-chimioterapia loco-regională de conversie.

Pentru TMS sincrone este indicată rezecția în același timp cu tumora primară; pentru cele metacrone rezecția este indicată în momentul diagnosticului.

Implementarea strategiilor moderne (ligatura/embolizarea portală, chemoembolizarea, tehnicile de distrucție focală) sunt indicate atât în asociere cu rezecția hepatică, cât și ca singură metodă terapeutică „de salvare”.

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

#### **BIBLIOGRAFIE**

1. Ciurea S. Metastazele hepatice ale cancerelor noncolorectale. In. Popescu I, editor. *Chirurgia ficatului* vol. I. Ed. Universitară Carol Davila, București: 2004. p. 427-432..
2. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*. 1994, 4;343:1405-10.
3. Popescu I, Ionescu M, Alexandrescu S, Ciurea S, Hrehoreț D, Sârbu-Boeți P, Boroș M, Croitoru A, Anghel R. Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Chirurgia* 2006;101(1):13-24.
4. Weber JC, Bachellier P, Jaeck D. Opțiuni terapeutice în tratamentul metastazelor hepatice ale cancerelor colorectale. In. Popescu I, editor. *Chirurgia ficatului* vol. I. Ed. Universitară Carol Davila, București: 2004. p. 411-424
5. Kokudo N, Imamura H, Sugawara Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Seki M, Makuuchi M. Surgery for multiple hepatic colorectal metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004;11(2):84-91.
6. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Imamura H. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg*. 2000;231(4):487-99
7. Lygidakis NJ, Bhagat AD, Vrachnos P, Grigorakos L. Challenges in everyday surgical practice: synchronous bilobar hepatic colorectal metastases--newer multimodality approach. *Hepatogastroenterology*. 2007;54(76):1020-4.
8. Jaeck D, Bachellier P, Weber JC, Mourad M, Walf P, Boudjema K. Surgical treatment of synchronous hepatic metastases of colorectal cancers. Simultaneous or delayed resection? *Ann Chir*. 1996;50(7):507-12
9. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg*. 2003;90(8):956-62.
10. de Santibañes E, Lassalle FB, McCormack L, Pekolj J, Quintana GO, Vaccaro C, Benati M. Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterm outcomes. *J Am Coll Surg*. 2002;195(2):196-202.
11. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, Morvan F, Louvet C, Guillot T, François E, Bedenne L. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol*. 1997;15(2):808-15

12. Lévi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. International Organization for Cancer Chronotherapy. *Lancet*. 1997;350:681-6.
13. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, Sekido H, Togo S. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. *Surgery*. 2004;136(3):650-9.
14. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, Matsubara T, Takahashi T, Nakajima T, Muto T. Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg*. 2001;181(2):153-9.
15. Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg*. 1999 Mar;86(3):332-7.
16. Mann CD, Metcalfe MS, Leopardi LN, Maddern GJ. The clinical risk score: emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases. *Arch Surg*. 2004;139(11):1168-72.
17. Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T, Matsuyama Y, Miyagawa S, Makuuchi M. Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis: development and validation. *Arch Surg*. 2007;142(3):269-76
18. Jaeck D, Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou E, Weber JC, Wolf P, Greget M. One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases. *Am J Surg*. 2003;185(3):221-9.
19. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, Levi F, Bismuth H. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg*. 2004;240(6):1052-61.
20. Kanemitsu Y, Kato T. Prognostic models for predicting death after hepatectomy in individuals with hepatic metastases from colorectal cancer. *World J Surg*. 2008 Jun;32(6):1097-107
21. Popescu I, Sîrbu-Boeți MP, Tomulescu V, Ciurea S, Boroș M, Hrehoreț D, Jemna C. Therapy of malignant liver tumors using microwave and radiofrequency ablation. *Chirurgia* 2005; 100(2):111-20
22. Târcoveanu E, Zugun FI, Mehier H. et al. Metode paleative de tratament al tumorilor hepatice maligne prin hipertermie. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2005; 109(3): 516-527.
23. Sato KT, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Atassi B, Ryu RK, Gates VL, Nemcek AA Jr, Barakat O, Benson A 3rd, Mandal R, Talamonti M, Wong CY, Miller FH, Newman SB, Shaw JM, Thurston KG, Omary RA, Salem R. Unresectable chemorefractory liver metastases: radioembolization with 90Y microspheres--safety, efficacy, and survival. *Radiology*. 2008; 247(2):507-15.
24. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12(1):231-42.