

## ROLUL CHIRURGULUI ÎN TRATAMENTUL TUMORILOR MALIGNE CU METASTAZE HEPATICE

D. Andronic

Clinica I Chirurgie „I. Tănăsescu-Vl. Buțureanu”, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

**THE SURGEON ROLE IN THE TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS WITH LIVER METASTASIS (Abstract):** Liver resection is the treatment of choice for isolated colorectal hepatic metastases; improvements in surgical technique and in perioperative and postoperative management resulted in increased safety of liver surgery with a good 5-year survival. The role of liver resection for other hepatic metastases is still to be defined: there is a lack of controlled, randomized, prospective studies and most published series report only a small number of cases. Tumor histology is a vital factor in outcome: gastrointestinal tumors, other than colorectal, have a worst prognosis. Most significant advances in patient outcome are the result of development of better systemic therapies to use in combination with gross tumor resection. Being a surgical oncologist today is a permanent and complex challenge. The media advertising new and miraculous therapies, the increasing pressure from financial institutions, the dilemma of how far to push the will to do something, the difficulty to accept defeat, the drive to perform more operations more quickly, the importance of clinical trials – just a part of the myriad of factors that influence the everyday decisions of a surgical oncologist.

KEY WORDS: LIVER RESECTION, HEPATIC METASTASIS

Correspondență: Dr. Dan Constantin Andronic, Clinica I Chirurgie Spitalul „Sf. Spiridon” Iași, Bd. Independenței, nr. 1, 700111, Iași, România; e-mail: candroni@gmail.com

Literatura medicală a ultimilor ani consemnează o modificare importantă în atitudinea terapeutică în cazul pacienților cu cancer colorectal ce prezintă metastaze hepatice. Progresele înregistrate în tehnica chirurgicală, precum și în managementul pre- și postoperator al acestor pacienți au crescut mult siguranța chirurgiei hepatice. Aceste progrese permit ca pacienților cu metastaze de la cancer colorectal prezente doar la nivelul ficatului să li se recomande astăzi rezecția hepatică în condițiile în care parenchimul hepatic funcțional restant este de cel puțin 25%. Mortalitatea în chirurgia hepatică a scăzut sub 5%, iar în centrele de referință chiar sub 1% [1]. Rezecția hepatică a devenit tratamentul de elecție al metastazelor izolate ale cancerelor colorectale și este urmată de o supraviețuire la 5 ani de 30-40% [2].

Pe acest fundal, se pune firesc problema dacă aceste rezultate favorabile se pot extrapola și asupra metastazelor hepatice cu alte origini decât cancerul colorectal. Deși există metastaze hepatice și în cazul unor malignități primare de la nivelul unor organe care nu aparțin tubului digestiv (melanom malign, cancere ginecologice, cancere neuroendocrine), prima direcție în care s-a sperat extinderea rezultatelor pozitive a fost cea a tumorilor primare localizate la nivelul tubului digestiv.

Din nefericire, biologia tumorală și căile de diseminare sunt diferite față de cancerul colo-rectal. Tumorile primare gastrointestinale cu metastaze hepatice, altele decât cele colo-rectale, au un prognostic mult mai rezervat. Spre deosebire de frecvența ridicată a metastazelor hepatice izolate din cancerul colo-rectal, în celelalte localizări digestive apariția izolată de metastaze hepatice este rară; cel mai adesea, prezența

metastazelor hepatice este un semn de boală generalizată. Rezecția metastazei/metastazelor hepatice au influență asupra supraviețuirii atât timp cât nu sunt prezente alte localizări metastatice. Există opinii izolate care susțin că anumite localizări metastatice extrahepatice ar merita abordate agresiv chirurgical, totuși nu s-a demonstrat vreun beneficiu real al gestului chirurgical atât timp cât la finalul intervenției există țesut tumoral rezidual local sau la distanță [3].

Toate studiile realizate până în prezent sunt unanime în aprecierea că evoluția depinde esențial de biologia tumorală. Pacienții cu metastaze metacrone au un prognostic mai bun decât cei cu metastaze sincrone, ca și cei cu interval „disease-free” mai mare. Dincolo de numărul, dimensiunea și localizarea metastazelor hepatice, se pare că volumul tumoral total al metastazelor este în strânsă legătură cu supraviețuirea [4]. Toți acești indicatori reflectă până la urmă diferențe în potențialul metastazant al tumorii primare, asupra căruia se desfășoară în prezent cercetări ample. Progresul din ultima vreme în genetică și biologie moleculară oferă speranțe asupra descifrării adevăratelor mecanisme ale diseminării tumorale, pe baza cărora vom putea înțelege reala diversitate a unor malignități care astăzi sunt analizate doar pe baza unor mult prea grosiere criterii clinice și imagistice. Descifrarea malignității acolo unde începe de fapt, a originii genetice și a manifestărilor imediate prin modificări celulare și de comunicare intercelulară vor permite aplicarea cu adevărat a uneia dintre cele mai frecvente afirmații întâlnite în literatură despre tratamentul metastazelor hepatice: necesitatea selecției foarte riguroase a pacienților [5-7].

Vremea chirurgului care lupta de unul singur cu malignitatea, reminescență a secolului al XIX-lea, a trecut; astăzi chirurgul este doar o parte a unei echipe multidisciplinare ce cuprinde specialiști în imagistică, în radio- și chimioterapie, în fizioterapie și consiliere psihologică [7]. Cele mai semnificative progrese nu sunt astăzi datorate chirurgilor, ci dezvoltării unor terapii sistemice eficiente care să completeze rezecția macroscopică a tumorii. Poate cel mai recent și evident exemplu îl reprezintă introducerea inhibitorilor de tirozinkinază (Imatinib, Sunitinib) în tratamentul tumorilor stromale gastro-intestinale; dar, trebuie menționat totuși că rezecția metastazelor hepatice de la tumori stromale gastro-intestinale aduce un beneficiu semnificativ în ceea ce privește supraviețuirea [8,9].

Pe măsură ce progresele în terapia intensivă au permis creșterea complexității actului chirurgical, s-a ajuns la un punct în care chirurgul trebuie să decidă într-un context extrem de complex asupra atitudinii terapeutice în fiecare caz [10].

Pe de o parte, este dorința firească a pacientului și familiei de a beneficia de cele mai noi și avansate metode de tratament, adesea popularizate de mass-media într-o formă publicitară și nerealistă, sub titluri ce promit miracole și la care își aduc, din nefericire, contribuția și medicii cu intenții mai mult sau mai puțin sincere.

Pe de altă parte, trăim o perioadă în care problema costurilor asistenței medicale se acutizează în întreaga lume și în literatură sunt suficiente semnale că se va intensifica implicarea factorilor de decizie financiară (case naționale sau firme private de asigurări de sănătate) în managementul mai strict al activității medicale. Sensul raportului cost-beneficiu în practica medicală va fi tot mai încărcat de semnificație financiară, situație complet nouă pentru chirurgii români, dar prezentă de multă vreme în sisteme de sănătate precum cel din S.U.A. unde chirurgii consumă o parte consistentă a timpului justificând decizii terapeutice către instituții financiare [10,11]. Modificările din sistemul de sănătate românesc al ultimilor ani sunt doar începutul unei noi epoci în care criteriile medicale vor fi (din păcate) tot mai mult influențate de criteriile financiare.

Un alt aspect foarte important este dorința chirurgului de a ajuta pacientul, dificultatea de a renunța la luptă și sentimentul datoriei de a face pentru pacient mai mult și mai bine. Amploarea intervenției chirurgicale trebuie întotdeauna dimensionată în raport cu caracterul radical sau paliativ al acesteia. Rezecții extinse cu țesut tumoral restant, eventual rezecții ale metastazelor hepatice sau cu altă localizare în condițiile unei tumori lăsate parțial sau integral pe loc sunt greu de justificat medical sau moral, dar sunt citate ca frecvente în literatură și întâlnite mult prea des în practică [10]. Paliatia se referă la ameliorarea calității vieții și un chirurg trebuie să știe că nu poate fi vorba de paliatie la un pacient asimptomatic.

Nu trebuie să neglijăm și influența „luptei pentru pacienți” [10], un aspect mai puțin discutat, dar mereu prezent al mediului competitiv în care își desfășoară chirurgul activitatea. Un pacient căruia i se refuză o intervenție chirurgicală va fi aproape întotdeauna preluat de către un confrate, uneori de competență egală sau superioară, dar uneori cu mai puține dileme medicale sau morale. Dacă aceasta are ca rezultat doar o inutilă laparotomie nu este chiar atât de grav, dar este posibilă și angajarea într-o intervenție de amploare care depășește posibilitățile biologice ale pacientului sau ale chirurgului.

În lumea de azi, în țara noastră ca și în străinătate, există necesitatea de a realiza un număr cât mai mare de operații într-un interval cât mai scurt de timp. Motivele sunt multiple și diverse, de la costurile legate de timpul ocupării sălii de operație și până la relația de proporționalitate dintre numărul de operații și veniturile chirurgului. Această constrângere poate avea consecințe asupra tipului de intervenție: o rezecție de tumoră și limfadenectomie extinsă, completată cu un timp de rezecție al eventualelor metastaze hepatice sau doar o simplă derivație sau stomie. Literatura oferă semnale de alarmă asupra necesității de a transmite rezidenților de chirurgie o normală și justificată ordine de priorități, altfel există riscul plasării interesului pacientului pe o poziție nu tocmai favorabilă [10].

O problemă deosebită o reprezintă imposibilitatea metodelor curente de tratament de a asigura vindecarea în majoritatea cazurilor de malignități. Bineînțeles că există la fiecare moment istoric un anumit grad de consens asupra atitudinii terapeutice pentru fiecare tip și stadiu tumoral și este de așteptat ca marea majoritate a chirurgilor să respecte aceste recomandări. Pe de altă parte, progresul cunoașterii umane în general și al medicinei în particular nu a fost niciodată obținut din respectarea necondiționată a regulilor, ci tocmai din contestarea lor. În medicină, această contestare se realizează în cadrul testelor clinice („trialuri clinice”) prin care noi metode terapeutice sunt aplicate comparativ cu terapia considerată standard la un moment dat. Implicarea în aceste teste clinice este importantă, iar chirurgul trebuie să înțeleagă că beneficiul adus de progresul cunoașterii are o dimensiune mai largă decât beneficiul direct al pacientului care poate să existe sau nu. Toate aceste teste clinice reprezintă faza finală a unor cercetări care pornesc adesea de la cercetarea fundamentală, care au trecut prin etape succesive de validare preclinică și care, în mod absolut necesar, trebuie să respecte norme foarte stricte de etică medicală.

Dacă avem în vedere toate aceste aspecte, contextul în care chirurgul se implică în tratarea cancerului este astăzi complex și dificil. Noile generații de chirurghi nu au nevoie doar de acumularea unor cunoștințe solide de tehnică operatorie precum înaintașii lor, ci au nevoie de o permanentă conectare la fluxul noutăților în domeniu și de capacitatea de a se adapta și de a-și modifica practica în consecință. Chirurgii de azi și mai ales cei de mâine au nevoie de pregătire în domenii străine până nu demult,

precum aspectele financiare ale practicii medicale, rolul factorilor de decizie extramedicali în politicile de sănătate, relația cu aspectele medico-legale ale profesiei, capacitatea de a implica personal pacientul și familia acestuia în luarea deciziilor informate pe tot parcursul terapiei, inclusiv în etapa îngrijirilor paliative și terminale.

#### BIBLIOGRAFIE

1. Alseidi A, Helton WS, Espot J. Does the Literature Support an Indication for Hepatic Metastasectomy Other Than for Colorectal Primary? *J Gastrointest Surg.* 2006; 10: 99-104.
2. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Ramacciato G, Cescon M, Varotti G, Gaudio M, Vetrone G, Pinna AD. The role of liver resections for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: experience with 142 observed cases. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12(6): 1-8.
3. Zacherl J, Zacherl M, Scheuba C, Steininger R, Wenzl E, Mühlbacher F. Analysis of hepatic resection of metastasis originating from gastric adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2002; 6: 682-689.
4. Imamura H, Matsuyama Y, Shimada R, Kubota M, Nakayama A, Kobayashi A, Kitamura H, Ikegami T, Miyagawa S, Kawasaki S. A study of factors influencing prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal and gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 3178-3184.
5. Shirabe K, Wakiyama S, Gion T, Watanabe M, Miyazaki M, Yoshinaga K, Tokunaga M, Nagaie T. Hepatic resection for the treatment of liver metastases in gastric carcinoma: review of the literature. *HPB* 2006; 8: 89-92.
6. Weitz J, Blumgart LH, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica M, Harrison LE, DeMatteo RP. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma. *Ann Surg* 2005; 241(2): 269-276
7. Yedibela S, Gohl J, Graz V, Pfaffenberger MK, Merkel S, Hohenberger W, Meyer T. Changes in indication and results after resection of hepatic metastases from noncolorectal primary tumors: a single-institutional review. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12(10): 778-785.
8. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, Gonen M, Brennan MF, Antonescu CR. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg.* 2007; 245: 347-352.
9. Raut CP, DeMatteo RP. Evidence-Guided Surgical Management of GIST: Beyond a Simple Case of Benign and Malignant. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15(5): 1542-1543.
10. Singletary SE. Mentoring Surgeons for the 21st Century. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12(11): 848-860.
11. Weese JL. Knowing when not to operate on cancer: the essence of surgical oncology and the challenge for the mentor. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13(4): 450-452.