

REFERATE GENERALE

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL METASTAZELOR HEPATICE ALE CANCERULUI COLORECTAL. REVISTA LITERATURII. SURGICAL TREATMENT OF LIVER METASTASES OF COLORECTAL CANCER. REVIEW.

Serghei Burgoci

Catedra Chirurgie Nr. 2, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Datorită progreselor înregistrate în chirurgia hepatică, mijloacelor de anestezie și terapie intensivă, chimioterapie, radioterapie, la ora actuală, tratamentul MHCCR este multimodal și individualizat. Aceste progrese au permis redefinirea rezecabilității MHCCR, la ora actuală, aceasta fiind apreciată în funcție de cantitatea și calitatea parenchimului hepatic restant. Un alt aspect important, care a suferit o serie de modificări în ultimii ani, este acela referitor la momentul optim al rezecției hepatice: astfel, în prezent, se recomandă efectuarea rezecției MHCCR (în special dacă sunt multiple) după câteva cure de chimioterapie neoadjuvantă, iar în cazul MHCCR sincrone se recomandă rezecția simultană a tumorii primare și metastazelor, atunci când aceasta poate fi efectuată în condiții de siguranță. Totodată, prezența metastazelor extrahepatice nu mai constituie o contraindicație a rezecției hepatice, atâta timp cât este posibilă rezecția completă a tuturor metastazelor. Prin aplicarea câtorva strategii terapeutice noi, aproximativ 30% din pacienții cu MHCCR inițial nerezecabile pot fi convertiți la rezecabile, oferindu-li-se astfel, acestor pacienți, șansa unor supraviețuiri îndelungate. În cazul MHCCR recidivate, rezecția hepatică iterativă reprezintă tratamentul de elecție, ratele supraviețuirii după acest tratament fiind similare celor obținute după prima rezecție hepatică.

Summary

Due to advances in liver surgery, anesthesia and intensive care, chemotherapy, interventional radiology and radiotherapy, current treatment of CRLM is multimodal and individualized. These advances have made it possible to redefine the CRLM resectability, actually being evaluated by the amount and quality of the remaining hepatic parenchyma. Another important aspect that has undergone a number of changes in recent years is the optimal time for liver resection: it is currently recommended to perform CRLM resection (especially if there are multiple) after several neoadjuvant chemotherapy courses, and in the case of synchronous CRLM, simultaneous resection of the primary tumor and metastases is recommended when it can be performed safely. By applying some new therapeutic strategies, approximately 30% of patients with initially nonresectable CRLM can be transformed to resectable, thus giving these patients the chance of long-term survival. For recurrent CRLM, iterative hepatic resection is the elective treatment, survival rates following this treatment being similar to those obtained after the first hepatic resection.

Introducere

În prezent, tratamentul MHCCR este multimodal, implicând colaborarea între chirurg, oncolog, chimioterapeut, radiolog și radioterapeut. Mijloacele terapeutice disponibile la ora actuală sunt reprezentate de: rezecția hepatică, chimioterapia sistemică sau loco-regională (administrarea de chimioterapice prin cateter introdus în artera hepatică) și radioembolizarea.

Rezecția hepatică. Deși, o lungă perioadă de timp, rezecția hepatică a fost considerată o intervenție chirurgicală riscantă (și chiar inutilă în cazul MHCCR), odată cu progresele din ultimele decade ale chirurgiei hepatice, oncologiei și ale metodelor de anestezie și terapie intensivă, reflectate în diminuarea ratei mortalității sub 5% și înregistrarea unor supraviețuiri la 5 ani de peste 20% la acești pacienți [1], s-a produs practic o schimbare a paradigmei în privința tratamentului MHCCR. Astfel, în prezent, rezecția hepatică (cu viză curativă) este terapia care oferă cele mai îndelungate rate ale supraviețuirii, cuprinse între 24 și 58% la 5 ani [2] și între 22 și 24% la 10 ani [3], fiind tratamentul de elecție și standardul în funcție de care se apreciază eficacitatea oricărei alte metode terapeutice [4].

Conferința de Consens asupra Rezecției MHCCR, organizată cu ocazia congresului de la San Francisco din 2006 al IHBPAA s-a stabilit că MHCCR sunt considerate rezecabile atunci când prin

evaluarea preoperatorie se anticipează că:

- Leziunile neoplazice pot fi rezecate complet (R0);
- Cel puțin două segmente hepatice adiacente pot fi păstrate integral, cu vascularizație și drenaj biliar indemne;
- Ficatul restant are un volum adecvat.

Referitor la primul aspect, rezecția curativă a leziunilor neoplazice se referă nu doar la rezecția completă a metastazelor hepatice, ci și la rezecția cu viză radicală a localizărilor extrahepatice, în cazul pacienților cu metastaze extrahepatice. În privința volumului adecvat al ficatului restant (VFR), s-a stabilit că, pentru a evita insuficiența hepatică postoperatorie, VFR trebuie să reprezinte cel puțin 25% [5] din volumul hepatic funcțional la pacienții cu ficat normal, în timp ce la pacienții cu multiple cure de chimioterapie, sau la cei cu hepatopatie cronică etanolică sau secundară infecției cu virusuri hepatice, volumul minim al VFR trebuie să reprezinte cel puțin 30-40% [6]. Momentul rezecției hepatice pe de o parte, trebuie apreciat momentul optim al hepatectomiei în cazul pacienților cu MHCCR sincrone, iar pe de altă parte, rezecția hepatică trebuie încadrată în ansamblul diverselor secvențe ale tratamentului multimodal. La pacienții cu MHCCR sincrone, o lungă perioadă de timp, deoarece ratele morbidității și mortalității asociate rezecțiilor hepatice erau crescute, s-a recomandat rezecția inițială

a tumorii primare și, ulterior, la un interval de circa 2-3 luni, efectuarea rezecției hepatice (rezecție amânată) [7]. Rezultatele obținute (ratele morbidității, mortalității și supraviețuirii) au fost similare cu cele înregistrate în cazul rezecției amânate, la pacienții care erau operați electiv și nu prezentau comorbidități importante. Desigur, la pacienții care prezentau complicații ale tumorii primare (ocluzie, perforație), comorbidități importante, sau în cazul unor rezecții rectale laborioase, se preferă rezecția amânată. Avantajele rezecției simultane constau în confortul pacientului (care evita efectuarea a două intervenții chirurgicale sub anestezie generală) și în faptul că se evită posibilitatea progresiei la nerezecabilitate a metastazelor inițial rezecabile, în intervalul dintre cele două operații. În prezent, în centre cu experiență mare în tratamentul MHCCR (Spitalul Paul Brousse, Clinica M. D. Anderson), se aplică următoarea atitudine terapeutică:

În cazul metastazelor hepatice inițial rezecabile:

- la pacienții cu metastază hepatică unică sincronă cu tumora primară se efectuează, ori de câte ori este posibil, rezecția simultană a tumorii primare și a metastazei hepatice (excepție făcând cazurile în care pacientul este operat în urgență pentru o complicație a tumorii primare sau atunci când tumora primară are localizare rectală și implică o rezecție laborioasă, iar rezecția metastazei este dificilă datorită dimensiunilor acesteia sau a localizării – în aceste situații se preferă o rezecție amânată);

- la pacienții cu metastaze hepatice multiple sincrone cu tumora primară se recomandă efectuarea unui tratament chimioterapic neoadjuvant, această atitudine terapeutică prezentând în principal două avantaje: oferă posibilitatea unei aprecieri în dinamică a evolutivității metastazelor (ceea ce ar putea purta denumirea de “test al timpului”, putându-se astfel aprecia agresivitatea bolii) și ghidează chimioterapia postoperatorie (adjuvantă). Dacă metastazele diminuează după 4-6 cure de chimioterapie sau sunt staționare sub tratamentul neoadjuvant, urmează a se efectua, ori de câte ori este posibil, rezecția simultană a tumorii primare și a metastazelor hepatice, urmată de chimioterapie adjuvantă cu aceeași schemă ca și preoperator. Dacă însă sub tratamentul chimioterapic leziunile hepatice progresează, există două posibilități terapeutice: 1) se inițiază cât mai rapid un regim chimioterapic agresiv de linia a doua, sau 2) se efectuează rezecția simultană a tumorii primare și a metastazelor, pentru ca acestea din urmă să nu devină nerezecabile. În prima variantă se intenționează stabilizarea preoperatorie a bolii, ținându-se cont de faptul că supraviețuirea la 5 ani depășește 30%, dacă leziunile sunt controlate prin chimioterapia preoperatorie, dar există riscul ca leziunile hepatice să devină nerezecabile dacă boala continuă să progreseze și sub chimioterapia de linia a doua. În a doua variantă, este evitată posibilitatea ca metastazele, care inițial erau rezecabile să devină nerezecabile, dar beneficiul de supraviețuire pe termen îndelungat este foarte scăzut (întrucât s-a dovedit că la pacienții cu metastaze hepatice, care au progresat sub chimioterapie, supraviețuirea la 5 ani a fost de numai 8%). Este recomandată această atitudine terapeutică atunci când tumora primară nu este complicată. Dacă tumora primară este stenozantă și există riscul ca pacientul să dezvolte ocluzie intestinală în cursul chimioterapiei neoadjuvante, se recomandă introducerea unui stent la nivelul tumorii primare și efectuarea ulterioară a chimioterapiei, așa cum s-a prezentat anterior.

În cazurile în care tumora primară este diagnosticată atunci când pacientul a dezvoltat o complicație a acesteia (ocluzie

intestinală, perforație) se va efectua o rezecție amânată.

- la pacienții cu metastază hepatică unică metacronă se preferă rezecția acesteia încă din momentul diagnosticării;

- la pacienții cu metastaze hepatice multiple metacrone se recomandă inițierea unui tratament chimioterapic neoadjuvant, cu aceleași recomandări, beneficii și posibilități evolutive ca și la pacienții cu metastaze multiple sincrone.

Oricum, intervenția chirurgicală adresată tumorii primare se va efectua numai dacă pacientul prezintă o complicație a acesteia, sau atunci când se ia în considerare efectuarea unei rezecții seriate (adică, odată cu rezecția tumorii primare se efectuează ligatura portală sau se efectuează rezecția simultană a unora din metastazele hepatice, urmând ca rezecția completă a masei tumorale de la nivelul ficatului să se efectueze într-un al doilea timp).

Tipul rezecției hepatice. Având în vedere rata crescută a recidivei hepatice după rezecția metastazelor hepatice, trebuie, ori de câte ori este posibil, să fie efectuate hepatectomii cât mai economice, care să prezerve un volum hepatic suficient pentru a permite efectuarea în condiții de siguranță a unei rezecții hepatice iterative. Acest deziderat, evident, trebuie atins fără a face compromisuri în ceea ce privește curabilitatea hepatectomiei (obținerea unei margini de rezecție neinvadată tumoral fiind o condiție sine qua non pentru înregistrarea unor supraviețuiri îndelungate). Aceste obiective, pot fi atinse atât prin efectuarea unei hepatectomii reglate (se preferă rezecțiile segmentare), cât și printr-o hepatectomie atipică. În cazul MHCCR care invadează visceralele de vecinătate (colon, stomac, diafragm, glanda suprarenală dreaptă) se recomandă rezecțiile pluriviscerale ori de câte ori obiectivul R0 poate fi astfel atins, invazia directă a structurilor adiacente de către MHCCR nu a fost un factor de prognostic nefavorabil, spre deosebire de existența metastazelor extrahepatice sincrone cu cele hepatice [8]. Invazia venei cave inferioare sau a venelor hepatice nu mai reprezintă o contraindicație a rezecției hepatice. Invazia venei cave inferioare poate fi rezolvată fie prin rezecții laterale ale acesteia cu cavorafie, fie prin rezecții segmentare urmate de interpoziție de proteză din Goretex [9]. Uneori, poate fi necesară secționarea venei cave inferioare suprahepatic, ceea ce permite o mobilizare mai bună a ficatului și desfășurarea rezecției în condiții de mai mare siguranță. Este cazul tehnicilor chirurgicale “in vivo-ex situ” [10], “ante-situm” [11] sau, mai rar, “ex vivo” [12], descrise de Hannoun L, Sauvanet și Pichlmayr. Venele hepatice pot fi de asemenea rezecate, sub rezerva existenței unui drenaj venos de suplere. Chiar și atunci când acesta este absent sau insuficient, unii autori [13] recomandă rezecția datorită posibilității reconstrucțiilor vasculare cu grefon venos sau cu proteze. În unele situații, pentru obținerea obiectivului R0, poate fi necesară rezecția segmentară a elementelor vasculare ale pediculului hepatic, cu reconstrucție vasculară (autologă sau cu interpoziție de proteze) [14]. Ratele de supraviețuire înregistrate la pacienții cu metastaze hepatice invazive la care s-a efectuat o rezecție R0 nu sunt semnificativ diferite de cele consemnate în cazul MHCCR neinvazive, ceea ce justifică aceste rezecții complexe.

Paul Brousse recomandă efectuarea rezecției hepatice și limfadenectomia numai după ce pacienții au efectuat chimioterapie neoadjuvantă (dacă prezența metastazelor ganglionare a fost decelată preoperator). În plus, aceiași autori au evidențiat că în timp ce supraviețuirea la 5 ani a pacienților cu metastaze în ganglionii pediculari a fost de 25%, aceasta a

fost nulă în cazul pacienților cu metastaze la nivelul ganglionilor celiaci sau paraaortici, iar supraviețuirea pacienților cu vârsta mai mare de 40 de ani a fost (10% la 5 ani) semnificativ mai mică decât cea înregistrată la cei mai tineri de 40 de ani (45% la 5 ani) [15]. Ținând cont de cele de mai sus, în prezent, pare rațional să se efectueze rezecția hepatică asociată cu limfadenectomia regională în cazul pacienților tineri (sub 40 de ani), cu adenopatie neoplazică interesând numai ganglionii pediculari și la care boala este responsabilă sau staționară sub tratament chimioterapic preoperator, utilitatea rezecției hepatice fiind dubitabilă la pacienții cu metastaze în ganglionii celiaci sau cu localizare interaortico-cavă. Oricum, în cazul pacienților cu metastaze ganglionare sincrone cu MHCCR, supraviețuirea a fost semnificativ mai mică în comparație cu cea a pacienților care prezentau localizare pulmonară sau ovariană a leziunilor extrahepatice.

• Existența metastazelor peritoneale a constituit o contraindicație absolută a oricărui tratament cu viză curativă a cancerului colorectal, până în urmă cu circa 10-15 ani. La acel moment, prin utilizarea ca unic tratament a chimioterapiei sistemice, supraviețuirea la 5 ani era nulă, iar supraviețuirea mediană în jur de 6 luni [16].

Odată cu introducerea în practică a chirurgiei citoreductive asociată cu chimioterapia intraperitoneală perioperatorie și obținerea unor supraviețuiri la 5 ani de circa 33% la pacienții cu un număr limitat de metastaze peritoneale și de 11% la cei cu carcinomatoză peritoneală extensivă [17], s-a ridicat întrebarea dacă prezența carcinomatozei peritoneale trebuie să mai fie considerată o contraindicație absolută pentru rezecția hepatică la pacienții cu metastaze hepatice și peritoneale.

Încurajați de aceste rezultate favorabile, autori cu experiență în chirurgia hepatică și a carcinomatozei peritoneale, precum D. Elias și colab., au efectuat, la pacienți selectați cu carcinomatoză peritoneală limitată și metastaze hepatice colorectale controlate prin chimioterapie neoadjuvantă, rezecție hepatică asociată cu chirurgie citoreductivă și chimioterapie intraperitoneală perioperatorie [18]. Rata supraviețuirii la 5 ani a fost de 27%, dar această terapie adresată metastazelor peritoneale este grevată de o morbiditate majoră de peste 20%, fiind chiar mai mare atunci când se asociază și hipertermia. De aceea, se recomandă aplicarea acestui tratament agresiv numai pacienților aflați într-o condiție biologică bună, care prezintă metastaze peritoneale limitate asociate metastazelor hepatice.

Conversia la rezecabilitate a MHCCR inițial nerezecabile. În pofida extinderii frontierelor rezecției hepatice, s-a constatat că cel mult 24% din pacienții cu MHCCR prezintă leziuni rezecabile în momentul diagnosticării acestora, restul, peste trei sferturi, neputând beneficia de hepatectomie curative (R0), fiind considerați inițial nerezecabili. Cauzele nerezecabilității sunt reprezentate de:

- Prezența unei metastaze unice voluminoase, a cărei rezecție ar lăsa un parenchim hepatic insuficient;
- Prezența a numeroase metastaze diseminate în ambii lobi, a căror rezecție completă ar lăsa o cantitate insuficientă de parenchim hepatic;
- Metastaze care invadează sau sunt localizate în imediata vecinătate a trepidului venelor hepatice sau a bifurcației trunchiului venei porte și a căror rezecție nu ar permite prezervarea vascularizației a cel puțin două segmente hepatice adiacente.

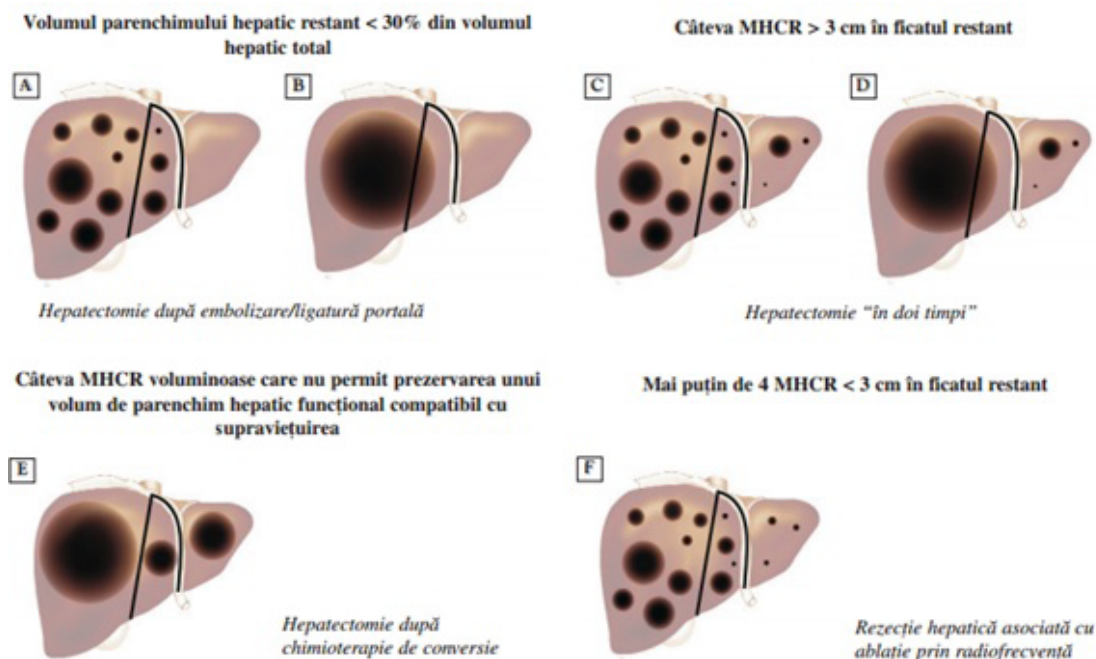


Figura 1. Posibilitățile de conversie la rezecabilitate ale MHCR, în funcție de localizarea, numărul și dimensiunile leziunilor.

Pentru acești pacienți, până în urmă cu 10-15 ani, singurul tratament era reprezentat de chimioterapia paliativă, care avea drept scop prelungirea supraviețuirii, fără a le oferi însă șansa unui tratament potențial curativ. Prin introducerea noilor agenți chimioterapici precum Oxaliplatinul sau Irinotecanul și a agenților biologici de tipul Bevacizumabului (Avastin) sau Cetuximabului (Erbix), deși ratele supraviețuirii s-au

ameliorat, rezultatele sunt încă modeste comparativ cu rezultatele rezecției hepatice. Din acest motiv, au fost elaborate o serie de modalități terapeutice care să permită conversia la rezecabilitate a metastazelor hepatice inițial nerezecabile [19]. În Fig. 1 am încercat să sintetizăm situațiile în care MHCCR sunt nerezecabile și să prezentăm modalitățile prin care acestea pot fi convertite la rezecabilitate.

Hepatectomia după embolizarea/ligatura portală. În general se consideră că, pentru a minimiza riscul insuficienței hepatice postoperatorii, volumul ficatului restant trebuie să reprezinte cel puțin 25% din volumul hepatic total la pacienții cu funcție hepatică normală [20]; în cazul pacienților cu steatoză sau ciroză hepatică, sau a celor care au efectuat multiple cure de chimioterapie preoperatorie, este recomandabil ca volumul parenchimului hepatic restant să reprezinte minimum 30-40% din volumul hepatic total [21]. De asemenea, la pacienții care deși nu au hepatopatii cronice, prezintă afecțiuni de tipul diabetului, sau la cei care necesită asocierea rezecției hepatice cu alte intervenții chirurgicale (de exemplu duodenopancreatctomie cefalică), este necesară o rezervă funcțională hepatică mai mare, pentru a scădea rata morbidității postoperatorii. Există cazuri în care, deși rezecția metastazei/metastazelor este fezabilă tehnic, parenchimul hepatic restant nu este suficient pentru a evita insuficiența hepatică postoperatorie severă. Pentru a evita insuficiența hepatică post hepatectomie la acest grup de pacienți, este necesar să se obțină o hipertrofie a parenchimului rezidual, întrucât creșterea volumului ficatului restant se corelează cu îmbunătățirea funcției parenchimului hepatic rezidual [22]. Pornind de la constatarea lui Kinoshita și Makuuchi că, la pacienții cu hepatocarcinoame sau colangiocarcinoame hilare, ligatura sau embolizarea ramului drept portal induce un proces de atrofie – hipertrofie hepatică, s-a aplicat același procedeu la cazurile de MHCCR a căror rezecție nu lăsa un parenchim hepatic restant suficient. Secundar acestei intervenții, fluxul prin ramul drept portal este abolit, ceea ce conduce la atrofia hemificatului drept și întrucât fluxul prin trunchiul portal nu se modifică, asistăm la o creștere a fluxului prin ramul stâng portal care conduce la hipertrofia hemificatului stâng, permițând în multe cazuri efectuarea unei hepatectomii drepte (extinse) în condiții de siguranță [23]. Ulterior, odată cu dezvoltarea tehnicilor de radiologie intervențională, în multe centre ligatura ramului portal a fost înlocuită cu embolizarea venei porte (PVE). Rata complicațiilor majore induse de embolizarea portală (reprezentate de abces hepatic, colangită, tromboză de ram stâng sau al trunchiului venei porte, hematom subcapsular sau hipertensiune portală) este de circa 1% [24], mortalitatea fiind nulă.

Procentul pe care îl reprezintă volumul ficatului restant (VFR) se calculează după formula: $\% \text{ VFR} = \frac{\text{volumul VFR} \times 100}{\text{volumul hepatic total} - \text{volumul tumoral}}$.

Rata rezecabilității MHCCR după embolizarea portală a fost cuprinsă între 60 și 84% [25]. Rata mortalității după rezecțiile efectuate la pacienții cărora li s-a practicat inițial ligatură/ embolizare portală nu a depășit 2% în niciuna din seriile raportate până în prezent [26], Adam a înregistrat într-o serie de pacienți convertiți la rezecabilitate prin rezecție seriată (“în doi timpi”), unii dintre acești pacienți beneficiind și de embolizare portală anterior celei de a doua rezecții hepatice, o rată a mortalității de 15%. Supraviețuirea pacienților rezecați după embolizarea portală a fost de cel puțin 35% la 3 ani, ajungând până la 40%.

Rezecția hepatică “în doi timpi” (seriată). Această modalitate terapeutică a fost descrisă de grupul de la Paul Brousse în 2000 [27] și se adresează pacienților care prezintă MHCCR bilobare, dar la care masa tumorală principală este localizată în segmentele 4(5)-8 și numai câteva leziuni mai mari de 3 cm se află în segmentele 2-3 (4). În cazul acestei strategii terapeutice, în primul timp se realizează rezecția metastazelor situate în

parenchimul hepatic care va fi preservat (hemificatul stâng sau secțiunea laterală stângă), iar în al doilea timp operator se va efectua hemihepatectomia dreaptă sau triseccionectomia dreaptă (după regenerarea hemificatului stâng sau a secțiunii laterale stângi). Rata conversiei la rezecabilitate, prin această strategie terapeutică a fost de 81%, iar rata morbidității, în aceeași serie, a fost de 45%. La acești pacienți s-au înregistrat rate ale mortalității variabile, cuprinse între zero – în seria prezentată de Jaeck și colab. și 15% – în seria lui R. Adam și colab. [28].

Hepatectomia după chimioterapie de conversie. Această modalitate de conversie este adresată în special pacienților care prezintă câteva metastaze voluminoase, a căror rezecție nu ar permite preservarea unui volum hepatic rezidual compatibil cu supraviețuirea și a fost prezentată pentru prima dată de Henri Bismuth și colab. în 1996 [29]. Prin introducerea noilor agenți chimioterapici precum Oxaliplatin și Irinotecan s-au obținut rate de răspuns net superioare (de peste 50%) [30] și s-a observat că, la un număr din ce în ce mai mare de pacienți, dimensiunile metastazelor au scăzut suficient de mult, astfel încât să permită rezecția cu viză curativă a acestora, existând o relație de proporționalitate directă între rata de răspuns la chimioterapie și rata de conversie la rezecabilitate. Odată cu utilizarea tot mai frecventă a Oxaliplatinului și/ sau a Irinotecanului ca tratament de primă linie la pacienții cu MHCCR inițial nerezecabile, precum și a chimioterapiei intraarteriale, rezultate similare au fost raportate și de alte centre [31]. Rata mortalității postoperatorii a fost similară cu cea a pacienților convertiți la rezecabilitate prin chimioterapia de primă linie, ceea ce sugerează faptul că adăugarea anticorpilor monoclonali, de tipul Bevacizumabului sau Cetuximabului, în tratamentul pacienților cu MHCCR inițial nerezecabile pare să crească rata rezecabilității, fără a crește riscurile intervenției chirurgicale. Principalele dezavantaje ale acestor anticorpi monoclonali sunt reprezentate de riscul mai mare de sângerare intra- și postoperatorie, și de cicatrizarea mai dificilă a plăgilor, motiv pentru care tratamentul cu acești agenți biologici trebuie întrerupt cu circa 28 de zile înaintea operației. Chimioterapia de conversie implică însă o serie de probleme care trebuie cunoscute, iar pentru a putea fi evitate sau rezolvate este necesară o foarte bună colaborare între chirurg, oncolog, radiolog și anatomopatolog:

- S-a observat că nu există certitudinea persistenței răspunsului la chimioterapie, astfel încât, după câteva cicluri de chimioterapie în cursul cărora metastazele au diminuat în dimensiuni, este posibil să se producă o creștere a acestora. În această situație, se poate întâmpla ca MHCCR care la un moment dat au devenit rezecabile să redevină nerezecabile, închizându-se practic “fereastra de oportunitate” pentru rezecția hepatică.

- Este posibil, de asemenea, ca atunci când chimioterapia este continuată chiar și după ce metastazele au devenit rezecabile, acestea să nu mai poată fi decelate prin explorările imagistice (“vanishing metastases”). Din păcate, această situație nu corespunde cu obținerea unui răspuns histopatologic complet în mai mult de 80% din cazuri, ținând cont de această constatare, devine evidentă necesitatea efectuării unei laparotomii exploratorii. La aproximativ o treime din acești pacienți, intraoperator se constată prezența la nivel hepatic a unor formațiuni tumorale macroscopice reziduale sau a unor arii cicatriciale restante care trebuie rezecate, examenul histopatologic evidențiind adeseori prezența de celule tumorale viabile la acest nivel. În aceste situații, ecografia intraoperatorie

este obligatorie, fiind preferabil să se efectueze ultrasonografie cu substanță de contrast pentru a evidenția eventualele leziuni metastatice restante în profunzimea parenchimului hepatic. În 2009 a fost prezentată de Oldhafer și colab. prima rezecție hepatică efectuată prin tehnica de “navigație stereotactică ghidată imagistic, combinată cu planificarea virtuală a hepatectomiei”, pentru o metastază hepatică preexistentă chimioterapiei, ce nu a mai putut fi decelată intraoperator. și în acest caz, pe piesa de exereză hepatică s-au evidențiat celule tumorale viabile. Totuși, atunci când după rezecția hepatică există suspiciunea unor metastaze hepatice reziduale care nu au putut fi evidențiate intraoperator (“vanishing metastases”), se recomandă plasarea în artera hepatică a unui cateter de chimioterapie pentru administrarea de Oxaliplatin și administrarea de 5-FU și Calciu folinat pe cale sistemică. Prin această metodă, 62% din pacienții la care, cu certitudine, o serie de metastaze evidențiate de explorările imagistice prechimioterapie nu au fost rezecate, nu au dezvoltat metastaze hepatice după o perioadă medie de urmărire de 51 de luni. Astfel, administrarea chimioterapiei intraarteriale postoperator s-a corelat cu o rată semnificativ mai mică de recidivă a MHCCR, în comparație cu cea observată la pacienții care au beneficiat numai de chimioterapie sistemică postoperatorie [32]. Factorii care s-au corelat semnificativ statistic cu obținerea acestui răspuns histologic complet la chimioterapie au fost vârsta mai mică de 60 de ani, diametrul maxim al metastazelor sub 3 cm., nivelul plasmatic al CEA sub 30 ng/ml și existența unui răspuns obiectiv la chimioterapie [33], iar administrarea intraarterială a chimioterapiei preoperatorii s-a corelat semnificativ cu un răspuns histologic complet (în comparație cu administrarea acesteia pe cale sistemică) [32].

• Tratamentul cu noii agenți chimioterapici induce modificări ale parenchimului hepatic netumoral care constau în leziuni de “încărcare grasă a ficatului de cauză non-alcoolică” – indusă de Irinotecan sau modificări vasculare (induse de Oxaliplatin). Modificările parenchimului hepatic din prima categorie pot evolua de la leziuni de steatoză macroveziculară până la leziuni de steatohepatită non-alcoolică și par a fi dependente, în mai mare măsură, de indicii de masă corporală al pacientului, decât de numărul de cicluri de chimioterapie efectuată [34]. S-a observat că rata complicațiilor posthepatectomie se corelează cu gradul steatozei [35]. Astfel, dacă la pacienții cu steatoză crește riscul de sângerare intraoperatorie importantă, precum

și rata complicațiilor infecțioase postoperatorii [36]. În urma tratamentului cu Oxaliplatin, parenchimul hepatic poate prezenta diverse grade de afectare vasculară, de la congestie și vasodilație sinusoidală, până la boală veno-ocluzivă sau sindrom obstructiv sinusoidal și hiperplazie nodulară regenerativă. În practică, la pacienții la care se suspicionează existența unor astfel de leziuni induse de chimioterapie, aprecierea preoperatorie a calității parenchimului hepatic netumoral prin biopsie hepatică percutanată (“core-biopsy”) este crucială în vederea planificării tipului de rezecție hepatică. Aceste trei aspecte prezentate mai sus conduc la recomandarea ca rezecția hepatică să se efectueze imediat ce MHCCR au devenit rezecabile, pentru a se evita neajunsurile prezentate anterior.

Rezecția hepatică asociată cu ablația prin mijloace fizice a MHCCR nerezecabile. Acest tip de tratament este recomandabil pacienților cu MHCCR bilobare la care masa tumorală principală este localizată în segmentele 4(5)-8, iar în parenchimul hepatic rezidual se află cel mult 3 metastaze ale căror diametru maxim nu depășește 3 cm. Intervenția constă în rezecția masei tumorale principale (de obicei printr-o hemihepatectomie dreaptă sau printr-o triseccionectomie dreaptă) și ablația prin mijloace fizice a leziunilor hepatice reziduale de mici dimensiuni, localizate în parenchimul restant [37]. Rata de supraviețuire a pacienților la care s-a practicat un tratament combinat (rezecție și ablație) a fost semnificativ mai mare decât a pacienților tratați numai prin chimioterapie paliativă, motiv pentru care această modalitate terapeutică este recomandabilă atunci când nu se poate efectua rezecția completă a MHCCR. Putem deci afirma, că toate eforturile depuse pentru conversia la rezecabilitate a pacienților cu MHCCR inițial nerezecabile sunt pe deplin justificate, rezecția hepatică R0 oferind șansa unei supraviețuiri îndelungate multora dintre acești pacienți, în seria noastră, supraviețuirea la 3 ani a pacienților cu MHCCR inițial nerezecabile convertite la rezecabilitate fiind de 36% [38].

Concluzii

Tratamentul MHCCR este în prezent multimodal, implicând colaborarea între chirurg, oncolog, radioterapeut și radiolog. Având în vedere marea variabilitate a situațiilor întâlnite, precum și multiplele posibilități terapeutice, se recomandă individualizarea tratamentului pentru fiecare pacient.

Bibliografie

1. Wilson SM, Adson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. *Arch Surg.* 1976;111(4):330-4.
2. Popescu I, Ionescu M, Alexandrescu S, Ciurea S, Hrehoret D, Sarbu-Boeti P, et al. Tratamentul chirurgical al metastazelor hepatice ale cancerului colorectal. *Chirurgia (Bucur).* 2006; 101(1):13-24.
3. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;230(3):309-18.
4. Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Surgical treatment of liver metastases. In: Blumgart LH, Fong Y, editors. *Surgery of the liver and biliary tract.* London: W. B. Saunders; 2000. p. 1475- 502.
5. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, Arens JF, Nemer RA, Wei SH, et al. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? *Ann Surg.* 2004;239(5):722-30.
6. Kopetz S, Vauthey JN. Perioperative chemotherapy for resectable hepatic metastases. *Lancet.* 2008;371(9617):963-5.
7. Belghiti J. Métastases hépatiques synchrones et résecables des cancers colorectaux: y a-t-il un délai minimum à respecter avant de faire la résection hépatique. *Ann Chir.* 1990;44(6): 427-9.
8. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. 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.
9. Popescu I. Rezecția hepatică. In: Popescu I, editor. *Chirurgia ficatului.* București: Editura Universitară “Carol Davila”; 2004. p. 537-662.
10. Hannoun L, Balladur P, Delva E, Panis Y, Camus Y, Honiger J, et al. “Ex situ-in vivo” surgery of the liver: a new technique in liver surgery. Principles and preliminary results. *Gastroenterol Clin Biol.* 1991;15(10):758-61.
11. Kim Z, Jeong GA, Chung JC, Chu CW, Shin EJ, Kim HC. Ante-situm liver resection in recurrent liver metastasis from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*

- 2009;56(90):508-11.
12. Pichlmayr R, Grosse H, Hauss J, Gubernatis G, Lamesch P, Bretschneider HJ. Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the in situ perfused liver. *Br J Surg.* 1990;77(1):21-6.
 13. Takayama T, Nakatsuka T, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, et al. Re-reconstruction of a single remnant hepatic vein. *Br J Surg.* 1996;83(6):762-3.
 14. Popescu I, Tulbure D, Ionescu M, Ciurea S, Brasoveanu V, Pietroreanu D, et al. Rezecțiile hepatice: indicații, tehnică, rezultate - analiza unei experiențe clinice de 445 de cazuri. *Chirurgia (Bucur).* 2003; 98:17-35.
 15. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol.* 2008;26(22):3672-80.
 16. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2002;89(12):1545-50.
 17. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multiinstitutional study. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3284-92.
 18. Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32(6):632-6.
 19. Jaeck D, Bachellier P, Weber JC, Oussoultzoglou E, Greget M. Progrès dans la chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques des cancers colorectaux. *Bull Acad Natl Med.* 2003;187(5):863-76.
 20. Capussotti L, Muratore A, Ferrero A, Anselmetti GC, Corgnier A, Regge D. Extension of right portal vein embolization to segment IV portal branches. *Arch Surg.* 2005;140(11):1100-3.
 21. Kianmanesh R, Farges O, Abdalla EK, Sauvanet A, Ruszniewski P, Belghiti J. Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. *J Am Coll Surg.* 2003;197(1):164-70.
 22. Ijichi M, Makuuchi M, Imamura H, Takayama T. Portal embolization relieves persistent jaundice after complete biliary drainage. *Surgery.* 2001;130(1):116-8.
 23. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, et al. Preoperative portal vein embolization for 167 major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2008; 247(1):49-57.
 24. Aussilhou B, Dokmak S, Faivre S, Paradis V, Vilgrain V, Belghiti J. Preoperative liver hypertrophy induced by portal flow occlusion before major hepatic resection for colorectal metastases can be impaired by bevacizumab. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(6):1553-9.
 25. Jaeck D, Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou E, Weber JC, Wolf P, et al. One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases. *Am J Surg.* 2003;185(3):221-9.
 26. Elias D, Ouellet JF, de Baere T, Lasser P, Roche A. Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases: long-term results and impact on survival. *Surgery.* 2002;131(3):294-9.
 27. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachellier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004;240(6):1037-49.
 28. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Twostage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg.* 2000;232(6):777-85.
 29. Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1996; 224(4):509-20.
 30. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Merymignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):229-37.
 31. Masi G, Loupakis F, Pollina L, Vasile E, Cupini S, Ricci S, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg.* 2009;249(3):420-5.
 32. Elias D, Goere D, Boige V, Kohneh-Sharhi N, Malka D, Tomasic G, et al. Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(11):3188-94.
 33. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Levi F, Paule B, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1635-41.
 34. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg.* 2005;200(6):845-53.
 35. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg.* 2003; 7(8):1034-44.
 36. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg.* 2000;191(1):38-46.
 37. Elias D, Goharin A, El Otmany A, Taieb J, Duvillard P, Lasser P, et al. Usefulness of intraoperative radiofrequency thermoablation of liver tumours associated or not with hepatectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(8):763-9.
 38. Popescu I, Alexandrescu S, Croitoru A, Boros M. Strategies to convert to resectability the initially unresectable colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology.* 2009;56(91-92):739-44.