

JURNALUL DE CHIRURGIE

JURNALUL OFICIAL AL CENTRULUI DE CERCETARE ÎN CHIRURGIE GENERALĂ CLASICĂ ȘI LAPAROSCOPICĂ
CLINICA I CHIRURGIE "I.TĂNĂSESCU - BUȚUREANU" IAȘI



Vol.4, Nr.3, iulie - septembrie 2008

www.jurnaluldechirurgie.ro

ISSN: 1584 - 9341

Jurnalul de chirurgie își propune să devină în scurt timp o publicație cu impact în activitatea de cercetare chirurgicală și de pregătire profesională continuă.



Jurnalul apare ca o necesitate în condițiile cerute de noile forme de pregătire a rezidenților în chirurgie și se angajează să pună la dispoziția tinerilor chirurghi din diverse specialități, cunoștințele și modelele de bază a pregătirii lor ca specialiști pentru noul mileniu.

Editor emeritus

Robert van Hee (Belgia)

Editor șef

Eugen Târcoveanu

Redactor șef

Radu Moldovanu

Redactori

Viorel Filip

Radu Danila

Gabriel Dimofte

Liviu Lefter

Cristian Lupascu

Sorin Lunca

Cornel-Nicu Neacsu

Dragos Pieptu

Alin Vasilescu

Nutu Vlad

Corector

Oana Epure

Comitet științific

Alexander Beck (Ulm, Germania)

Patrick Boissel (Nancy, Franta)

Pierre Mendes da Costa (Bruxelles, Belgia)

Gheorghe Ghidirim (Chisinau, Rep. Moldova)

Christian Gouillat (Lyon, Franta)

Vladimir Hotineanu (Chisinau, Rep. Moldova)

Lothar Kinzl (Ulm, Germania)

Jan Lerut (Bruxelles, Belgia)

C. Letoublon (Grenoble, Franta)

Phillipe van der Linden (Bruxelles, Belgia)

John C. Lotz (Staffordshire, Marea Britanie)

Iacob Marcovici (Bristol, SUA)

Francoise Mornex (Lyon, France)

Andrew Rikkers (SUA)

Michel Vix (Strasbourg, Franta)

Monica Acalovschi (Cluj)

Nicolae Angelescu (Bucuresti)

Gabriel Aprodu (Iasi)

Serban Bancu (Tg. Mures)

Eugen Bratucu (Bucuresti)

N.M. Constantinescu (Bucuresti)

Silviu Constantinoiu (Bucuresti)

Constantin Copotoiu (Tg. Mures)

Nicolae Danila (Iasi)

Mihai Radu Diaconescu (Iasi)

Corneliu Dragomirescu (Bucuresti)

Stefan Georgescu (Iasi)

Virgil Gheorghiu (Iasi)

Ioana Grigoras (Iasi)

Avram Jecu (Timisoara)

Raducu Nemes (Craiova)

Alexandru Nicodin (Timisoara)

Dan Niculescu (Iasi)

Mircea Onofriescu (Iasi)

Florian Popa (Bucuresti)

Irinel Popescu (Bucuresti)

Doinita Radulescu (Iasi)

Vasile Sârbu (Constanta)

Liviu Vlad (Cluj Napoca)

Clinica I Chirurgie, Spitalul "Sf. Spiridon"

700111, Bd. Independenței nr.1

Iași, România

Tel. Fax: +40-232-218272

www.jurnaluldechirurgie.ro

e-mail: moldovar@iasi.mednet.ro

Întreaga responsabilitate a opiniilor exprimate în articolele **Jurnalului de chirurgie** revine autorilor. Republicarea parțială sau în întregime a articolelor se poate face numai cu menționarea autorilor și a **Jurnalului de chirurgie**. Includerea materialelor publicate pe acest site pe alte site-uri sau în cadrul unor publicații se poate face doar cu consimțământul autorilor.
© Copyright Jurnalul de chirurgie, Iași, 2008

STANDARD DE REDACTARE

Inițializare pagină: Format A4, margini de 2,5 cm.

Titlul: Times New Roman, 14, aldin (bold), centrat, la un rând; trebuie să fie cât mai scurt și elocvent pentru conținutul articolului;

Autorii, instituția: Times New Roman, 12, normal, centrat, la un rând; prenumele precede numele de familie și va fi scris în întregime numai pentru sexul feminin; trebuie precizată adresa de corespondență (de preferat e-mail).

Rezumat în engleză minim 200 cuvinte: Times New Roman, 10, la un rând, fără aliniate și precedat de titlul articolului scris în engleză, cu majuscule, urmat de cuvântul abstract (în paranteza, italic). La sfârșitul rezumatului se vor menționa cu majuscule, cuvintele cheie.

Textul: Times New Roman, 12, la un rând, structurat pe capitole: introducere, material și metodă, discuții, concluzii etc.

Tabelele vor fi inserate în text și nu vor depăși o pagină; titlul tabelului va fi numerotat cu cifre romane: Times New Roman, 10, aldin, la un rând, deasupra tabelului;

Figurile (inserate în text) vor fi menționate în text; titlul și legenda vor fi scrise cu Times New Roman, 10, aldin, la un rând și vor fi numerotate cu cifre arabe.

Bibliografia va fi numerotată în ordinea apariției în text; Times New Roman, 10, la un rând, redactată după cerințele internaționale - vezi http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html .

Articolele multimedia: filmele și fișierele Microsoft Power Point (cu extensia .ppt) vor fi însoțite de un rezumat consistent în engleză; dimensiunea fișierelor *.ppt < 5 Mb cu un număr de slide-uri < 50.

Articolele vor fi adresate redacției în formă electronică (e-mail, CD, DVD, floppy) și eventual tipărită.

Articolele nu vor depăși: - lucrări originale 15 pagini, - referate generale 20 pagini, - cazuri clinice 8 pagini, - recenzii și noutăți 2 pagini, - articole multimedia Power Point 5 Mb și 50 slide-uri.

CUPRINS**EDITORIAL****CRITERII DE SELECȚIE A METODELOR DE TRATAMENT AL TUMORILOR HEPATICE MALIGNĂ SECUNDARE.....153**

E. Târcoveanu

Clinica I Chirurgie „I. Tănăsescu – VI. Buțureanu”

Centrul de Cercetare în Chirurgie Generală Clasică și Laparoscopică

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

ARTICOLE DE SINTEZA**ABORDUL CHIRURGICAL AL LEZIUNILOR SECUNDARE HEPATICE DIN CANCERUL COLORECTAL.....158**

V. Scripcariu, Maria-Gabriela Roșca, I. Radu

Clinica a III-a Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași

Centru de Cercetare în Chirurgie Oncologică și Training în Chirurgie Generală

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

EVENIMENTE BIOLOGICE ÎN CASCADA METASTATICĂ ASOCIATĂ CANCERULUI DE COLORECTAL.....170

Irina-Draga Căruntu (1), Simona Eliza Giușcă (2), Gioconda Dobrescu (1)

(1) Disciplina Histologie

(2) Clinica I Chirurgie „I. Tănăsescu-VI. Buțureanu”

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

OPȚIUNI TERAPEUTICE ACTUALE ÎN CARCINOMUL HEPATOCELULAR.....186

L. Miron, M. Marinca

Clinica de Oncologie, Spitalul Clinic Județean de Urgențe “Sf. Spiridon” Iași

Universitatea de Medicină și Farmacie Iași

IMAGISTICA METASTAZELOR HEPATICE.....194

Corina Ursulescu (1), C. Lupașcu (2)

(1) Clinica Radiologică, (2) Clinica I Chirurgie

Spitalul „Sf. Spiridon” Iași

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

ARTICOLE ORIGINALE**METASTAZELE HEPATICE ALE CANCERULUI DE SÂN.....201**

E. Târcoveanu (1), A. Vasilescu (1), F. Zugun-Eloae (2), Simona Giușcă (2),

Irina Draga Căruntu (3), E. Carasievici (2)

(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

CAZURI CLINICE**LATE DIAGNOSIS OF AN END STAGE PANCREATIC ACTH-OMA;
CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW.....217**

R. Moldovanu (1), A. Vasilescu (1), E. Târcoveanu (1), C. Lupașcu (1),
H. Mehier (2), Felicia Crumpei (3), N. Vlad (1), Niculina Florea (4)
(1) First Surgical Clinic „I. Tănăsescu – Vl. Buțureanu” „St. Spiridon” Hospital Iași
University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa” Iași
(2) CERMA, Archamps, France
(3) Department of radiology, „St. Spiridon” Hospital Iași
(4) Department of pathology, „St. Spiridon” Hospital Iași

ANATOMIE SI TEHNICI CHIRURGICALE**CLASIFICAREA REZECȚIILOR HEPATICE.....225**

C. Lupașcu, R. Moldovanu
Clinica I Chirurgie „I. Tănăsescu – Vl. Buțureanu” Iași, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

ARTICOLE MULTIMEDIA**TRAITEMENT ACTUEL DES METASTASES HEPATIQUES
DES CANCERS COLO-RECTAUX.....230**

Christian Gouillat
Lyon France

ISTORIA CHIRURGIEI**ISTORICUL CHIRURGIEI DE EXEREZĂ HEPATICĂ.....235**

R. Moldovanu, E. Târcoveanu
Clinica I Chirurgie „I. Tănăsescu – Vl. Buțureanu” Iași, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

RECENZII SI NOUȚĂȚI**AL XXIV-LEA CONGRES NAȚIONAL DE CHIRURGIE.....237**

4-7 iunie 2008, Eforie Nord, România

**MONICA ACALOVSCI: LITIAZA BILIARĂ COLESTEROLICĂ,
DE LA EPIDEMIOLOGIE LA GENETICĂ.....242**

Ed. Clusium, Cluj 2008, ISBN 978-973-555-551-1, 119 pagini

WORLD JOURNAL OF SURGERY.....244

Vol. 32, nr. 6, 2008

ADENOCARCINOMUL DE JONCȚIUNE ESOGASTRICĂ.....248

Constantinoiu S., Bârlă Rodica, Copcă N., Iosif Cristina
Editura Medicală Almatea, București 2008

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 anatomo-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 + distrucción 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 distrucción 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 anticorpilor 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 Fl, 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.

ABORDUL CHIRURGICAL AL LEZIUNILOR SECUNDARE HEPATICE DIN CANCERUL COLORECTAL

V. Scripcariu, Maria-Gabriela Roșca, I. Radu
Clinica a III-a Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași
Centru de Cercetare în Chirurgie Oncologică și Training în Chirurgie Generală
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

SURGICAL APPROACH OF THE SECONDARY LIVER TUMORS FROM COLORECTAL CANCER (Abstract): It is estimated that colorectal cancer is the second leading cause of cancer mortality in the Europe. The liver is a common site for metastatic spread in patients with colorectal carcinoma. At the time of diagnosis of colorectal cancer, about 20% to 25% of the patients are found to have synchronous liver metastases and an average of 50% of all patients will develop metachronous liver metastases in the course of their disease. The only curative therapy of colorectal liver metastases is surgical resection with reported 5 year survival rates in 25% to 50% of cases. Depending on the number of metastases, the location, the volume, the extrahepatic spread, and the overall condition of the patient, complete resection is possible in only 25% of all cases and is associated with a perioperative mortality of 3% to 5% and a morbidity of 20% to 40%. If resection is not feasible, a large number of systemic or local palliative treatment options are available.

KEY WORDS: COLORECTAL LIVER METASTASES; SURGICAL RESECTION, METASTASECTOMY

Correspondență: Prof. Dr. Viorel Scripcariu, Clinica a III-a Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon Iași, Bd. Independenței nr. 1, Iași, România, 700111; e-mail: vscripcariu@gmail.com*

INTRODUCERE

Cancerul colorectal este la ora actuală o problemă majoră de sănătate publică în Europa și S.U.A., reprezentând a doua neoplazie ca incidență, în timp ce în alte arii geografice (de ex. Africa) boala este rar raportată [1]. Datele de epidemiologie au relevat riscul crescut al bolii la persoanele vârstnice, persoanele de sex masculin, persoanele din mediul urban, în special în ariile geografice cu un standard de viață ridicat. Factorii predispozanți ai cancerului colo-rectal sunt: dieta bogată în grăsimi, factori ereditari (polipoza colică familială), boli inflamatorii ale colonului (boala Crohn, rectocolita ulcero-hemoragică), fumatul, antecedentele personale sau familiale de cancer de sân, uterin, ovarian. Este una dintre formele cele mai „curabile” de cancer dacă este descoperit într-un stadiu precoce. Din păcate, nu există markeri tumorali specifici cancerului colorectal care să aibă semnificație diagnostică și, de aceea, diagnosticul prin screening are o importanță majoră. Evoluția multianuală este în sensul unei creșteri liniare susținute, atât a incidenței cât și mortalității în această boală, rezultând o dublare a numărului de cazuri noi, respectiv de decese în ultimele două decade [1].

* received date: 17.07.2008

accepted date: 31.07.2008

EPIDEMIOLOGIE

Cancerul colorectal este o problemă de sănătate publică, în unele state ocupând primul loc între neoplazii. Global, reprezintă a 3-a cauză de deces după cancerul pulmonar și gastric, la concurență cu neoplasmul mamar. Incidența anuală în țările U.E. este de 58%000, cu 30%000 decese pe an. Aproape 413.000 de persoane sunt diagnosticate anual cu această boală, în Europa. Dintre aceștia, aproape 20% dintre pacienți sunt, în momentul diagnosticării, deja în faza metastatică a bolii[2,3,4,5]. În țara noastră, incidența cancerului colorectal a crescut de la 13%000 în 1994 la 23%000 în 2002.

Conform B. Keighley, adenocarcinomul colorectal este considerat a fi cel mai frecvent neoplasm în Europa, reprezentând aproape jumătate din toate neoplasmul digestive. Astfel reprezintă 52.6% în Europa, ceea ce reprezintă 304.689 cazuri noi pe an. Țările cu o frecvență deosebit de mare de cancere colorectale sunt Norvegia (67%), Danemarca (65%), Olanda (65%), Suedia (63%), Luxembourg (62%), Germania (61%) și Irlanda (61%) (tabel 1) [6].

Tabel 1
Incidența și mortalitatea în cancerul colorectal în Europa

TĂRI U.E.	CAZURI NOI / AN	DECESE / AN
Austria	4765	4868
Belgium	6194	3308
Denmark	3321	2123
Finland	2060	1040
France	34 515	17 136
Germany	60 813	32 271
Greece	3298	1719
Ireland	1856	1005
Italy	33 315	16 773
Luxembourg	251	134
Netherlands	9299	4464
Portugal	5495	2672
Spain	19 166	10 952
Sweden	5199	2453
UK	33 173	18 388
România	5889	3406

CANCERUL COLO-RECTAL METASTATIC

După confirmarea diagnosticului de cancer colorectal, sunt necesare unele investigații suplimentare pentru a determina stadiul evolutiv al tumorii (metastaze), ce includ:

- explorări biologice, precum hemoleucograma sau biochimia sanguină, utile în cazul pacienților cu neoplasm colorectal la care se suspicionează metastaze la nivelul ficatului sau sistemului osos;
- radiografia toracică este o investigație ieftină, capabilă să identifice metastazele pulmonare ale neoplasmului colorectal;
- ecografia abdominală - este o metodă ușor de realizat, preț scăzut, neinvazivă, poate detecta leziuni de >1-2 cm;
- nivel antigen carcinoembrionar - poate evalua recidivele cancerului colorectal;

- computer tomografia (CT) este o metodă neinvazivă, care poate identifica determinările secundare (metastazele) la nivelul ficatului, plămânilor sau abdomenului;
- rezonanța magnetică nucleară (RMN) - oferă detalii suplimentare în ceea ce privește raporturile cu elementele vasculo-biliare intra și extrahepatice și facilitează diagnosticul diferențial cu alte leziuni hepatice, diferențiază nodulii benigni de cei maligni;
- portografia arterială CT- sensibilitate crescută, reduce rata nerezecabilității de la 25% la 7 %
- PET-CT – specificitate scăzută;
- Laparoscopie +/- ecografie laparoscopică – noduli hepatici bilobari multipli, invazie vasculară
- Metastazele în cancerul colo-rectal se pot dezvolta în: ficat (11-50%), peritoneu (6%), plămân (2%), alte organe (oase, creier – 1%) [7].
- Modalitățile de diseminare a cancerului colorectal sunt:
- invazia intramurală - se face în mod tridimensional prin limfaticile submucoasei și intermusculare, sub mucoasa aparent normală. Implicația majoră se referă la stabilirea limitelor de rezecție în cazul cancerului rectal - pentru moment această limită de siguranță este de 2 cm de la marginile macroscopice ale tumorii. În continuare invazia atinge seroasa - apar depozitele tumorale peritoneale și apoi invazia organelor vecine;
- diseminarea limfatică - este forma cea mai obișnuită, se face de-a lungul trunchiurilor vasculare până la originea mezenterice inferioare pentru cancerul rectal și al hemicolonului stâng și până la originea mezenterice superioare pentru cancerul hemicolonului drept;
- diseminarea hematogenă - pe această cale apar metastazele hepatice, pulmonare sau în alte teritorii (oase, rinichi, suprarenale, creier);
- diseminarea transperitoneală - conduce la carcinomatoză peritoneală și semnifică inoperabilitatea cazului;
- diseminarea perineurală - este un factor de prognostic nefavorabil.

Se consideră că tumora invadează 25% din circumferința colonului sau rectului în 6 luni, deci o tumoră inelară are aproximativ 2 ani de evoluție, în discordanță evidentă cu evoluția clinică a pacienților [8,9].

STADIALIZAREA CANCERULUI COLO-RECTAL

Există mai multe stadializări ale cancerului colo-rectal (Dukes, Astler-Coller, Turnbull, TNM), cea mai utilizată în prezent este stadializarea Dukes (tabel II):

- stadiul A - tumora limitată la peretele intestinal;
- stadiul B - tumora invadează structurile extraparietale;
- stadiul C1 - invazia ganglionilor regionali sub punctul de ligatură vasculară;
- stadiul C2 - invazia ganglionilor regionali la punctul de ligatură vasculară;
- stadiul D - prezența metastazelor hepatice sau viscerale, sau tumoră inextirpabilă.

Tabel II
 Stadializarea cancerului colo-rectal - Cancer Research UK 2004

	UICC/TNM	Clasificarea Duker modificată
Stadiul 0	Carcinom in situ	
Stadiul I	Tumora invadează submucoasa (T1)	A
	Tumora invadează muscularis propria (T2)	
	Fără afecatre ggl, fără metastaze la distanță	
Stadiul II	Tumora invadeaza si depășește muscularis propria (T3)	B
	Tumora invadează alte organe (T4)	
Stadiul III	Fără afecatre ggl, fără metastaze la distanță	C
	1 - 3 ggl limfatici regionali afectați- orice T (N1)	
	4 sau mai multi ggl regionali implicați (N2)	
Stadiul IV	Fără metastaze la distanță, orice T	D
	Metastaze la distanță (M1)	
	Orice T si orice N	

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL METASTAZELOR HEPATICE ÎN CANCERUL COLO-RECTAL

Cele mai frecvente metastaze hepatice sunt cele din cancerul colorectal, care survin în marea majoritate pe ficat normal. La momentul diagnosticului 25% din pacienții cu cancer colorectal prezintă metastaze hepatice, iar alți 25% le vor dezvolta ulterior. Rezecția chirurgicală rămâne tratamentul standard în metastazele hepatice, fiind singurul demonstrat cu potențial curativ. Supraviețuirea la 5 ani după rezecția metastazelor hepatice din cancerul colorectal este de 20-40%. Din nefericire numai 20% din metastazele de cancer colorectal sunt rezecabile chirurgical, iar rezecția este asociată cu o morbiditate și mortalitate de 2-10%. În plus recidivele hepatice survin la 53-68% din pacienți, iar la aceștia rezecția iterativă este în puține cazuri posibilă. În decursul timpului au apărut și s-au dezvoltat ca alternativă la rezecția hepatică noi modalități terapeutice. În prezent aceste modalități includ: chimioterapia sistemică și regională, iradierea intraarterială cu itriu-90 și tehnicile de ablație locală. Tehnicile de distrucție locală a tumorilor hepatice sunt: 1) ablația chimică prin injectarea intratumorală percutanată de etanol, acid acetic, hidroxid de sodiu sau soluție salină fierbinte; 2) ablația termică; 3) chemo-embolizarea (lipiodolizată) intraarterială; 4) injectarea intratumorală percutanată de citostatice; 5) electroliza [10].

Rezecția chirurgicală a metastazelor hepatice trebuie să fie opțiunea principală, cu condiția ca acestea să fie îndepărtate în totalitate. Metastazele hepatice pot fi rezecabile în totalitate de la început sau după un tratament neoadjuvant. Rezecția incompletă a metastazelor hepatice nu ameliorează rata de supraviețuire pe termen lung.

Factori de prognostic negativi pentru tratamentul chirurgical sunt:

- rezecție incompletă;
- numărul de metastaze hepatice (>4);
- dimensiunea metastazelor (>5cm);
- apariția sincronă a metastazelor;
- perioada scursă de la rezecția tumorii primare până la apariția metastazelor (<12 luni sau <24 luni);
- stadiul tumorii primare;

- nivelul seric ridicat al ACE (>200 ng/ml).
Vârsta nu este o contraindicație pentru rezecția chirurgicală a metastazelor hepatice[11,12].

Indicațiile rezecției metastazelor hepatice sunt:

- tumora primară extirpată;
- absența diseminării în alte organe, cu excepția metastazelor pulmonare;
- absența recidivelor locale;
- absența invaziei limfonodulilor hepatici;
- operație fezabilă tehnic;
- rezervă funcțională hepatică adecvată.

Prin analiza statistică a diferiților factori prognostici s-a identificat un subgrup de pacienți la care s-a înregistrat o rată a supraviețuirii semnificativ mai bună după rezecția hepatică, comparativ cu alți pacienți rezecați hepatic, stabilindu-se astfel profilul "pacientului ideal" pentru rezecția metastazelor hepatice colo-rectale [3,13]. În acest grup au fost incluși pacienții care întruneau următoarele criterii :

- prezența a mai puțin de patru metastaze, fiecare mai mică de 5 cm;
- leziuni hepatice apărute la mai mult de 2 ani de la ablația tumorii primare;
- tumora primară clasificată în clasa A, B1 sau B2 după Astler-Coller,(Dukes B sau cel mult C1);
- fără localizări extra-hepatice;
- nivel normal al antigenului carcino-embriionar;
- prezența metastazelor extrahepatice (pulmonare, peritoneale) sau a recidivei locale a tumorii primare nu contraindică rezecția hepatică, atât timp cât rezecabilitatea este totală.

Mijloacele imagistice moderne (CT cu substanță de contrast i.v., RMN, colangio-RM și angio-RM) permit stabilirea preoperatorie cu mare precizie a numărului, dimensiunilor și raporturilor metastazelor hepatice cu elementele vasculo-biliare intra și extrahepatice și estimarea prin volumetrie hepatică a parenchimului restant după hepatectomie extinse (aspect deosebit de important ținând cont că pentru a evita insuficiența hepatică postoperatorie este necesar ca volumul parenchimului restant să reprezinte cel puțin 30% din volumul hepatic). În plus permit aprecierea invaziei viscerelor adiacente, precum și prezența altor localizări ale bolii neoplazice (metastaze extrahepatice, recidivă tumorală locală - în cazul metastazelor hepatice metacrone), factori ce pot modifica strategia terapeutică [4,5,14].

Momentul rezecției metastazelor hepatice

Dacă în ceea ce privește metastazele hepatice în cancerul colo-rectal metacron rezecția hepatică este indicată chiar din momentul diagnosticării acestora (după efectuarea bilanțului preoperator care să stabilească rezecabilitatea), în cazul metastazelor hepatice sincrone au existat și continuă să existe controverse referitoare la momentul optim al rezecției hepatice. Numeroși autori au recomandat rezecția inițială a tumorii primare, urmând ca rezecția hepatică să se efectueze după un interval de supraveghere a evoluției tumorii primare, în care pacientul efectua chimioterapie (rezecție hepatică amânată). Această atitudine era justificată prin faptul că rezecția simultană a tumorii primare și a metastazelor hepatice era grevată de rate mai mari ale morbidității și nu permitea o selecție la fel de bună a cazurilor precum rezecția amânată. Ulterior, odată cu înregistrarea unor progrese importante în chirurgia hepatică materializate în rate reduse ale mortalității (sub 5%) și morbidității (sub 20%), unii

autori au recomandat, în cazuri selectate, efectuarea rezecției simultane (a tumorii primare și a metastazelor hepatice) în centre specializate în chirurgia hepatică [15,16].

Rezultatele obținute au arătat că rezecția simultană nu crește mortalitatea și morbiditatea și oferă rate de supraviețuire similare rezecției amânate, chiar și în cazul pacienților la care se practică rezecții ale colonului stâng sau rectului și/sau hepatectomii majore [9,17]. O serie de condiții trebuie însă îndeplinite pentru a putea realiza rezecțiile simultane în siguranță:

- a. pregătirea preoperatorie a colonului trebuie să fie corect efectuată;
- b. calea de abord trebuie să fie confortabilă. În acest sens, pentru tumorile localizate la nivelul colonului drept se poate efectua o incizie bisubcostală (sau mediană/pararectală dreaptă, eventual branșată subcostal drept). Pentru tumorile de colon stâng sau rect se utilizează o incizie mediană care poate fi branșată, la nevoie, subcostal drept;
- c. efectuarea rezecției și anastomozei colice/rectale anterior rezecției hepatice pentru a evita edemul peretelui colonic (produs prin eventuala clampare a pediculului hepatic) care ar stânjeni efectuarea anastomozei. În plus, o eventuală contaminare peritoneală masivă în cursul rezecției colorectale ar contraindica hepatectomia;
- d. datorită riscurilor mari la care este expus pacientul în cazul în care se intervine chirurgical în urgență pentru complicații ale tumorii primare (ocluzie, perforație), precum și în cazul rezecțiilor rectale laborioase se recomandă efectuarea unei rezecții hepatice amânate.

Alte contraindicații ale rezecției simultane sunt vârsta avansată și tarele asociate, precum și prezența unui parenchim hepatic patologic. Prezența unor factori de prognostic nefavorabil cum ar fi numărul mare de metastaze, prezența metastazelor extrahepatice asociate sau un nivel crescut al ACE poate reprezenta o contraindicație relativă a rezecției simultane. Decizia terapeutică trebuie să se bazeze exclusiv pe considerații legate de tehnica chirurgicală, rezecția simultană fiind recomandabilă ori de câte ori este posibil să se efectueze în condiții de siguranță pentru pacient.

Tipul de rezecție chirurgicală pentru metastazele hepatice în cancerul acolo-rectal poate fi:

- a. **anatomică**(segmentația hepatică descrisă de Couinaud) care presupune rezecții minore (uni- sau bisegmentectomii) și rezecții majore (cel puțin trei segmente hepatice contigue)(fig 1).
- b. **non-anatomică** - se îndepărtează o zonă de parenchim hepatic independentă de scizurile și pediculii glissonieni= metastazectomie

Rezecția hepatică trebuie să îndeplinească două obiective, întrucâtva contradictorii. Pe de o parte trebuie să fie suficient de largă pentru a îndepărta întreg țesutul tumoral cu o margine de siguranță oncologică de cel puțin 1 cm, iar pe de altă parte trebuie să fie cât mai "economică" posibil în privința parenchimului hepatic netumoral, pentru a evita insuficiența hepatică postoperatorie și a permite o eventuală hepatectomie iterativă în caz de recidivă a metastazelor hepatice[18,19,20].

Totuși, majoritatea autorilor nu au înregistrat diferențe semnificative între rezecțiile anatomice și cele non-anatomice, atâta timp cât ele au permis obținerea unei margini de siguranță de cel puțin 1 cm. În general, alegerea tipului de rezecție depinde de numărul, dimensiunile, topografia și într-o oarecare măsură de aspectul macroscopic al metastazei. Se consideră că metastazele bine delimitate pot fi rezecate cu o margine de siguranță mai redusă (dar nu mai mică de 1 cm), în timp ce pentru cele care prezintă

noduli sateliți este recomandabilă o limită de siguranță mai largă. În cazul metastazelor hepatice care invadează structurile anatomice adiacente, sau atunci când metastazele hepatice sunt asociate cu recidiva locală a cancerului colorectal sau cu metastaze extrahepatice, pentru efectuarea unei rezecții curative este necesară o atitudine mai agresivă. Pentru metastazele hepatice care invadează viscerele de vecinătate (colon, stomac, diafragm, suprarenala dreaptă) se recomandă rezecțiile pluriviscerale ori de câte ori obiectivul R0 poate fi astfel atins [8,21].

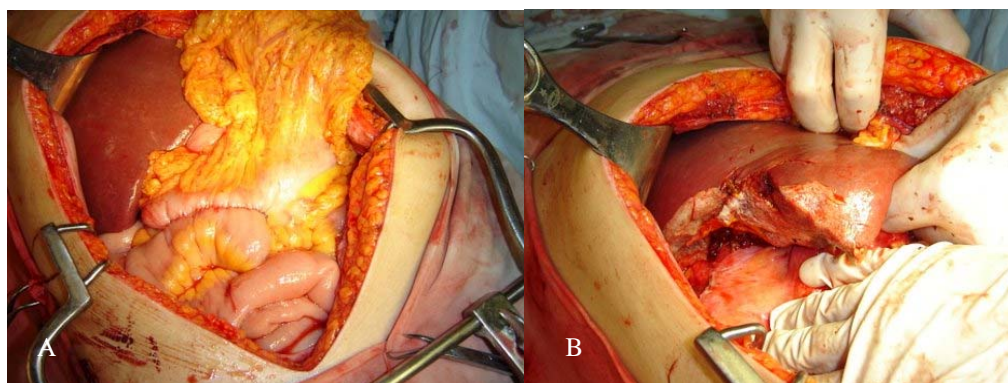


Fig.1 Aspecte intraoperatorii

A. cancer colon drept + metastază hepatică segment VII;
B. Segmentectomie VII

Întrucât rezecția hepatică este singurul tratament cu viză curativă, iar rata recidivei la nivelul tranșei hepatice este de circa 6% în cazul unei margini de siguranță de numai 2 mm, acești autori consideră legitimă efectuarea rezecției hepatice chiar și cu o margine de siguranță minimă atunci când datorită localizării, dimensiunilor, numărului de tumori sau rezecțiilor hepatice succesive nu se poate efectua în condiții de siguranță o hepatectomie cu margine de siguranță de minim 1 cm [22,23]. 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).

Rezecția hepatică trebuie să respecte următoarele principii:

- evitarea insuficienței hepato-celulare prin conservarea a cel puțin 30% din parenchimul hepatic functional;
- diminuarea riscului de recidivă prin respectarea unor margini de securitate de >2 mm (risc de recidivă de 6%);
- conservarea pediculiilor glissonieni ai segmentelor restante, pentru a nu exista parenchim exclus sau prost vascularizat - posibilă sursă de ischemie, necroză sau fistulă biliară postoperatorie [20,24].

EVALUAREA INTRAOPERATORIE A LEZIUNILOR, TIMPI OPERATORI.

Deși s-au descris mai multe tipuri de incizii, cum ar fi cea propusă de Makuuchi – în „J”, este de preferat să se utilizeze incizia subcostală bilaterală plasată la 5 cm sub rebordul costal. Incizia poate fi prelungită pe linia mediană, pentru un acces mai bun la segmentele superioare ale ficatului (segmentele IV posterior, VII, VIII). În cazul rezecției simultane a unui neoplasm de colon descendent sau rectal și a metastazelor

hepatice sincrone se practică o laparotomie mediană, prelungită cu o incizie subcostală dreaptă. Expunerea se realizează prin folosirea unui depărtător dotat cu 4 valve retractoare pentru rebordul costal (tip Kent sau Jakasago) [25,26].

În etajul submezocolic, intestinul subțire este derulat pe toată lungimea sa pentru căutarea nodulilor de carcinomatoză. Cadrul colic este palpat și se controlează zona de anastomoză, dacă rezecția colorectală a fost realizată într-un timp operator anterior. Se inspectează mezourile și spațiul retroperitoneal median pentru identificarea adenopatiilor metastatice și a nodulilor de carcinomatoză.

În etajul suprmezocolic sunt căutate și biopsiate adenopatiile de la nivelul pediculului hepatic, duodeno-pancreatic și regiunii celiace.

Se practică manevra Kocher pentru o explorare corectă a regiunii interaorticocave și a pediculului mezenteric superior. Se explorează cu atenție cupolele diafragmatice.

La nivelul ficatului, o primă examinare este realizată prin palpate, apreciindu-se numărul, localizarea și dimensiunea metastazelor. Leziunile suspecte sunt biopsiate pentru examinare histo-patologică extemporanee. Dacă aspectul microscopic al ficatului pare modificat sau dacă se intenționează o hepatectomie majoră (≥ 3 segmente) se practică o biopsie din parenchimul hepatic netumoral pentru examen extemporaneu, cu scopul de a aprecia calitatea parenchimului hepatic (steatoză, fibroză, ciroză).

După efectuarea unei colecistectomii de principiu, se plasează un drenaj biliar transcistic. Se individualizează și tracționează cu ajutorul unui laț calea biliară, fără a fi devascularizată, pentru a fi exclusă din zona de clampare. Se sectionează ligamentul rotund, conservându-l lung; se sectionează de asemenea ligamentele falciform, triunghiular drept și stâng; odată ficatul mobilizat în întregime se poate realiza o ecografie intraoperatorie.

Atunci când este necesară clamparea vasculară, prin manevra Pringle se clampează pediculul hepatic în întregime, cu excluderea căii biliare principale. Această clampare „în masă” permite aplicarea clampului la nivelul țesutului adipos ce protejează elementele vasculare de posibilele leziuni traumatice ce ar fi provocate de un clampaj direct. Clamparea poate fi continuă sau intermitentă. Clamparea intermitentă se realizează dacă este necesară o perioadă mai mare de 30 minute, în caz de modificări ale parenchimului hepatic (steatoză, fibroză, ciroză) și în cazul rezecțiilor hepatice multiple. După incizia capsulei Glisson, secționarea parenchimului se realizează cu ajutorul unei pense fine hemostatice („Kellyclazie”) sau cu bisturiul cu ultrasunete [25, 26].

Pediculii accesorii sunt fie electrocoagulați cu pensa bipolară, fie sunt ligaturați cu fire resorbabile 2/0 sau 3/0, fie sunt clipați pe măsură ce se avansează cu clipuri, preferabil resorbabile. Pediculii principali și venele suprahepatice sunt suturate manual sau, mai rar, cu ajutorul unui stapler linear vascular sau de tip EndoGIA®; acesta din urmă este util în special în controlul venei suprahepatice drepte în caz de hepatectomie dreaptă [27].

După declampare se realizează o compresie ușoară a tranșei cu câmpuri moi, timp de câteva minute. Hemostaza este completată prin ligaturi cu fire monofilament non-resorbabile 4 sau 5/0. În cazul unei sângerări difuze poate fi folosită și coagularea cu argon, cu prudență în vecinătatea venelor suprahepatice, pentru a evita riscul emboliei gazoase. Bilistaza este verificată prin injectare de albastru de metilen prin tubul de dren transcistic; eventualele biliragii sunt rezolvate prin suturi cu fire monofilament 5/0. Acest timp operator se termină prin aplicarea unui gel /burete

hemostatic pe suprafața tranșei/lor hepatice. Evidarea ganglionară în pediculul hepatic, retro-duodeno- pancreatic și la nivelul trunchiului celiac se realizează în mod sistematic, mai ales în caz de metastaze la nivelul segmentelor IV și V [14,25, 26].

Categoriile de pacienți

Noile strategii terapeutice se adresează următoarelor categorii de pacienți [28]:

1. pacienți cu metastază unică, voluminoasă, a cărei rezecție ar lăsa un parenchim hepatic funcțional insuficient;
2. pacienți cu metastaze în ambii lobi;
3. pacienți cu recidivă de metastază hepatică după rezecție;
4. pacienți cu neoplasm colorectal și metastaze hepatice sincrone.

Pentru pacienții cu metastază hepatică unică, voluminoasă, a cărei rezecție ar lăsa un volum de parenchim hepatic funcțional insuficient pot fi adoptate două opțiuni terapeutice:

- a. embolizarea / ligatura ramului portal al hemifecatului la nivelul căruia se găsește cea mai mare parte a masei tumorale (în general este vorba de hemifecatul drept), în scopul producerii unei hipertrofii compensatorii a hemifecatului contralateral [25,29]. Dacă volumetria de reevaluare efectuată la 3-5 săptămâni după embolizarea portală evidențiază un volum al parenchimului hepatic rezidual de peste 30% din volumul hepatic rezecția hepatică poate fi efectuată.
- b. chimioterapie neoadjuvantă sistemică sau loco-regională în scopul diminuării masei tumorale.

În cazul pacienților cu metastaze hepatice multiple în ambii lobi nerezecabile d'emblée au fost propuse patru modalități terapeutice: a). Hepatectomia în doi timpi incluzând embolizarea/ ligatura portală a apărut ca urmare a constatării că după efectuarea embolizării portale se produce o creștere în dimensiuni a metastazelor din ficatul neembolizat. În această variantă, în primul timp se realizează rezecția metastazelor situate în parenchimul hepatic care va fi păstrat (hemifecatul stâng), ulterior embolizându-se hemifecatul tumoral (drept). În al doilea timp se va efectua hepatectomia dreaptă (eventual extinsă la segmental IV), după obținerea unei hipertrofii suficiente a hemifecatului stâng. b). Hepatectomia efectuată în doi timpi fără embolizare portală constă în rezecția cât mai multor metastaze în primul timp, urmată în timpul doi, după obținerea unei regenerări hepatice, de rezecția metastazelor restante. Între cei doi timpi operatorii pacienții urmează chimioterapie. În cazul pacienților cu metastaze multiple la care este indicată, din diverse motive, o intervenție seriată colorectală, cu ocazia rezecției colorectale pot fi abordate metastazele rezecabile printr-o hepatectomie minoră, urmând ca în al doilea timp (cu ocazia restabilirii tranzitului intestinal) să fie rezecate metastazele restante. c). Hepatectomia care asociază rezecția cu distrucția tumorală locală constă în rezecția celor mai voluminoase metastaze printr-o hemihepatectomie, și distrucția prin hipertermie a celor de dimensiuni reduse situate în hemifecatul restant. Limita acestei metode constă în faptul că metastazele cele mai voluminoase trebuie să fie localizate într-un singur lob. d). Hepatectomie în unul sau doi timpi după chimioterapie neoadjuvantă. Această metodă are scopul de a obține o diminuare a masei tumorale care să permită exereza metastazelor hepatice în unul sau doi timpi [30].

A fost demonstrat că și în cazul recidivei hepatice izolate sau asociate unei recidive extra-hepatice rezecabile, reintervenția chirurgicală pentru exereza completă a formațiunii tumorale rămâne singura variantă terapeutică cu viză curativă. Ratele de

supraviețuire a acestora fiind comparabile cu ale celor observate după prima rezecție. În acest context indicațiile distrucției tumorale prin radiofrecvență sau crioterapie, utilizate singure sau în asociere cu rezecția hepatică, pot fi extinse [28, 31].

Rezectia simultană a unei tumori primitive colorectale și a metastazelor hepatice sincrone - Într-o primă fază se practică rezecția de colon, iar dacă se identifică contraindicații ale rezecției hepatice într-un timp, operația se oprește aici. În plus, este de preferat să se realizeze anastomoza colo-colică înaintea unei eventuale clampări a pediculului, aceasta putând provoca edemul peretelui colonic [32].

FOLLOW-UP PENTRU PACIENȚI CU REZECȚIE DE METASTAZE HEPATICE ÎN CANCERUL COLO-RECTAL

În prezent, nu există studii publicate care să cuprindă un protocol de urmărire a pacienților cu cancer acolo-rectal cu rezecție de metastaze hepatice. Urmărirea uzuală în majoritatea centrelor constă în determinarea nivelului antigenului carcino-embriionar care prezintă o sensibilitate de 59% și o specificitate de 84%, completată cu explorări imagistice (ecografie, CT, Rx. torace) pentru determinarea eventualelor leziuni secundare, la interval de 6 luni pentru primii 2 ani și anual pentru următorii 3 ani [33,34].

CONCLUZII

În prezent tratamentul metastazelor hepatice ale cancerului colorectal este multimodal (rezecție, distrucție, chimioterapie).

Rezecția chirurgicală a metastazelor hepatice constituie tratamentul de elecție, el permițând obținerea unor rate de supraviețuire de ordinul 40% la 5 ani, net superioare altor tratamente și mai ales chimioterapiei. Rezecția metastazelor hepatice reprezintă singurul tratament potențial curativ, neexistând alternative terapeutice la fel de eficiente, motiv pentru care rezecția hepatică este standardul în funcție de care se apreciază eficacitatea oricărei alte metode terapeutice.

Pentru a aprecia eficiența rezecției hepatice trebuie luată în considerare istoria naturală a metastazelor hepatice în cancerul colo-rectal. În cazul pacienților neoperați supraviețuirea mediană este de 6-18 luni [6], supraviețuirea la 5 ani fiind extrem de rară [7,8], majoritatea autorilor neconsemnând nici un caz de supraviețuire la 5 ani [9-11].

Totuși, doar 15-20% dintre metastazele de cancer colorectal sunt rezecabile. Îmbunătățirea tehnicilor rezecționale hepatice și a suportului reanimator a condus la abordarea mai curajoasă a acestor pacienți care prezintă metastaze hepatice ale cancerului colorectal.

Nu există factori limitativi ai rezecției, în afară de cantitatea și calitatea parenchimului restant. Rezecția simultană a metastazelor hepatice și a cancerului colorectal poate fi realizată cu o morbiditate, mortalitate și supraviețuire similare cu ale rezecțiilor amânate. Tratamentul sincron al acestor leziuni este avantajos pentru pacient dar este însoțit de un procent mai ridicat de complicații postoperatorii, în care creșterea ratei fistulei anastomotice, este cel mai important. Mai multe studii au arătat că metastazele hepatice sincrone au un prognostic mai puțin favorabil decât cele metacrone [10,25,28].

Rezultatele postoperatorii imediate în rezecțiile majore sunt direct proportionale cu experiența echipei chirurgicale. Supraviețuirea la distanță, aplicând schemele de tratament multimodal de care dispunem în prezent, a fost net ameliorată.

BIBLIOGRAFIE

1. Miyagawa S., Makuuchi M., Kawasaki S., Kakazu T. Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg.* 1995, 169:589.
2. Jaeck D., Bachellier P. Quel traitement chirurgical proposer dans les cancers du colon avec métastases viscérales (synchrones et métachrones)? *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1998, 22:168.
3. Fong Y., Blumgart L. H. Hepatic colorectal metastasis: current status of surgical therapy. *Oncology*, 1998, 12:1489.
4. Wagner J.S., Adson M.A., Van Heerden J.A., Adson M.H., Ilstrup D.M. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann. Surg.*, 1984, 199:502.
5. Doci R., Bignami P., Montalto F., Gennari L. Prognostic factors for survival and disease-free survival în hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection. *Tumori*, 1995, 81:143.
6. Keighley M. R. B. Blackwell Publishing Ltd, *Aliment Pharmacol* 2003, 18 (3): 7–30
7. Fuhrman G.M., Curley S.A., Hohn D.C., Roh M.S. Improved survival after resection of colorectal liver metastases. *Ann. Surg. Oncol.*, 1995, 2:537.
8. Zibari G.B., Riche A., Zizzi H.C., Mcmillan R.W., Aultman D.F., Boykin K.N., Gonzalez E., Nandy I., Dies D.F., Gholson C.F., Holcombe R.F., McDonald J.C. Surgical and nonsurgical management of primary and metastatic liver tumors. *Am. Surg.*, 1998, 64:211.
9. Scheele J., Stangl R., Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br. J. Surg.*, 1990, 77:1241.
10. Scheele J., Altendorf-Hofmann A. Resection of colorectal liver metastases. *Arch. Surg.*, 1999, 384:313.
11. Fong Y., Fortner J., Sun R.L., Brennan M.F., Blumgart L.H. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann. Surg.*, 1999, 230:309
12. Scheele J., Stangl R., Altendorf-Hofmann A., Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J. Surg.*, 1995, 19:59.
13. Scheele J., Altendorf-Hofmann A. Surgical treatment of liver metastases . In Blumgart L., Fong Y. editors, *Surgery of the liver and biliary tract*, Ed. W.B. Saunders (London) 2000, p. 1475-1502
14. Scheele J., Stangl R., Altendorf-Hofmann A., Gall F. P. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery*, 1991, 110:13.
15. Sugawara Y., Yamamoto J., Yamasaki S., Shimada K., Kosuge T., Makuuchi M. Estimating the prognosis of hepatic resection în patients with metastatic liver tumors from colorectal cancer with special concern for the timing of hepatectomy. *Surgery*, 2001, 129:408.
16. Khatria V.P., Cheeb K.G., Petrelli N.J. Modern Multimodality approach to hepatic colorectal metastases: Solutions and controversies. *Surgical Oncology*, 2007, 16: 71–83.
17. Moug S.J., Horgan P.G. The role of synchronous procedures in the treatment of colorectal liver metastases. *Surgical Oncology* 2007, 16: 53–58.
18. Weber, J. C., Bachellier, P., Oussoultzoglou, E., Jaeck, D. - Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br. J. Surg.*, 2003, 90:956.
19. Weber S.M., Jarnagin W.R., Dematteo R.P., Blumgart L.H., Fong Y. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann. Surg. Oncol.*, 2000, 7:643
20. Jaeck D., Bachellier P., Weber J.C., Mourad M., Walf P., Boudjema K. Le traitement chirurgical des métastases hépatiques synchrones des cancers colorectaux. Résection simultanée ou résection différée? *Ann. Chir.*, 1996, 50:507.
21. De Santibanes E., Lassalle F.B., McCormack L., Pekolj J., Quintana G.O., Vaccaro C., Benati M. Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterm outcomes. *J. Am. Coll. Surg.*, 2002, 195:196.
22. Purkiss S.F., Williams N.S. Growth rate and percentage hepatic replacement of colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.*, 1993, 80:1036.
23. 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, 181:153.
24. Kokudo N., Miki Y., Sugai S., Yanagisawa A., Kato Y., Sakamoto Y., Yamamoto J., Yamaguchi T., Muto T., Makuuchi M. Genetic and histological assessment of surgical margins în resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch. Surg.*, 2002, 137:833.

25. Popescu I. Rezectia hepatică. In Popescu I. editor, *Chirurgia ficatului*, Ed. Universitară "Carol Davila", Bucuresti, 2004, p. 537-656.
26. Popescu I., Tulbure D., Ionescu M., Ciurea S., Brasoveanu V., Pietroreanu D., Boeti P., Hrehoret D., Boros M. Rezectiile hepatice: indicatii, tehnică, rezultate - analiza unei experiente clinice de 445 de cazuri. *Chirurgia*, 2003, 98:17.
27. Elias D., Lasser P., Stambuck J., Lusinchi A., Souadka A., Bognel C., Rougier P., Eschwege F. Un traitement agressif est-il justifié dans les récidives loco-régionales des cancers colorectaux? *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1991, 15:3.
28. Weber J.C., Bachellier P., Jaeck D. Optiuni terapeutice în tratamentul metastazelor hepatice ale cancerelor colorectale. In Popescu I. editor, *Chirurgia ficatului*, Ed. Universitară "Carol Davila", Bucuresti, 2004, p. 413-424.
29. Bismuth H., Adam R., Levi F., Farabos C., Waechter F., Castaing D., Majno P., Engerran L. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Surg.*, 1996, 224:509.
30. Shankar A., Leonard P., Renaut A.J., Lederman J., Lees W.R., Gillams A.R., Harrison E., Taylor I. Neo-adjuvant therapy improves resectability rates for colorectal liver metastases. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 2001, 83:85.
31. Popescu I., Ciurea S., Brasoveanu V., Pietroreanu D., Tulbure D., Georgescu S., Stanescu D., Herlea V. Rezectiile hepatice iterative. *Chirurgia*, 1998, 93:87.
32. Adam R., Bismuth H., Castaing D., Waechter F., Navarro F., Abascal A., Majno P., Engerran L. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann. Surg.*, 1997, 225:51.
33. Muratore A., Polastri R., Bouzari H., Vergara V., Ferrero A., Capussotti L. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: A worthwhile operation? *J. Surg. Oncol.*, 2001, 76:127.
34. Sugarbaker P.H. Repeat hepatectomy for colorectal metastases. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 1999, 6:30.

EVENIMENTE BIOLOGICE ÎN CASCADA METASTATICĂ ASOCIATĂ CANCERULUI DE COLORECTAL

Irina-Draga Căruntu¹, Simona Eliza Giușcă², Gioconda Dobrescu¹

1 Disciplina Histologie

2 Clinica I Chirurgie „I. Tănăsescu-Vl. Buțureanu”

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

BIOLOGICAL EVENTS IN THE METASTATIC CASCADE ASSOCIATED TO COLORECTAL CANCER (Abstract): The hepatic metastasis process, a specific study subject within the carcinogenesis framework is characterized by the selection, at the primary tumor level, of a tumoral cell population able to undergo several mandatory stages, generally designed as the metastasis cascade. The study of the mechanisms involved in the biology of the metastasis, by molecular cell-to-cell and cell-to-matrix interactions, respectively, opens new perspectives for a clinical and therapeutic approach oriented towards the intrinsic events that govern over the transformation from normal to malignant. The article concentrates the information present in the publications mainstream, the text organization being focused on the angiogenesis, the overcoming adhesive interactions at the primary tumor, the disruption of the basement membrane followed by the initiation of tumoral invasion, the arrest and adhesion of metastatic tumor cells in target organs. The overview of the metastasis cascade from the point of view of the general rules acting disregarding the location is doubled by details referring strictly to the hepatic metastasis secondary to colorectal cancer. The presentation of some molecular biology notions supports the intention to achieve a connection between the pathologist' and the surgeon's insight.

KEY WORDS: METASTASIS, COLORECTAL CANCER, MECHANISM

Corespondență: Prof. dr. Irina-Draga Căruntu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași, Disciplina Histologie, str. Universității, nr.16.

Cancerul colorectal este cea mai frecventă cauză a metastazelor hepatice, evidente clinic în momentul diagnosticului la 10-25% dintre pacienți și prezente în 60-70% din cazurile decedate [1]. Apariția metastazelor hepatice, 70-80% în intervalul de 2 ani după rezecția primară, constituie un factor de prognostic negativ, existența lor fiind asociată cu o rată de supraviețuire la 5 ani de sub 5% [1].

Metastazarea este definită ca un proces multistadial complex, a cărui desfășurare nu este întâmplătoare și în cadrul căruia celulele tumorale părăsesc tumora primară, stabilind noi focare neoplazice [2-7]. Subpopulații de celule tumorale cu diferite abilități de metastazare există în interiorul aceleiași tumori primare, iar metastazele rezultă din diseminarea selectivă a acelor celule tumorale care sunt capabile să participe la toate etapele cascadei de metastazare [2,3,4,5,7,8].

Celulele maligne, componente ale tumorii primare vascularizate, trebuie să invadeze structurile vasculare și limfatice, să formeze emboli în curentul sanguin, să supraviețuiască interacțiunii cu elementele figurate ale sângelui și cu sistemul imun și să fie transportate în situsuri organice situate la distanță [2,3,7,9]. La acest nivel vor fi extravazate, vor adera la structurile țintă și vor realiza tumori secundare [2,3,7,9]. Fenomenele de inițiere și progresie tumorală care au loc în noile localizări implică o serie de interacțiuni dinamice gazdă – tumoră [5,8]. Studiul mecanismelor intime ale carcinogenezei și metastazării a creat premisele de înțelegere a proprietăților biologice

ale celulelor tumorale [2,3,4,8,10]. Consecutiv activității diferitelor grupuri de cercetare axate asupra acestui domeniu a fost dezvoltat un model fiziopatologic care presupune – sintetic – succesiunea următoarelor evenimente: [1] angiogeneza; [2] afectarea adeziunii intercelulare la nivelul tumorii primare; [3] distrugerea membranei bazale și inițierea invaziei tumorale; [4] sechestrarea și adeziunea celulelor tumorale în organele țintă. Un rol extrem de important revine micromediului tumoral [2,3,4,7], în ultimii ani fiind descriși o multitudine de factori moleculari și genetici (ținte terapeutice potențiale) prezenți la acest nivel și intervenind în modularea imunologică în scop protumoral [4,10,11].

Lucrarea de față își propune să realizeze, în baza datelor din fluxul principal de publicații, o prezentare sistematizată a evenimentelor majore care caracterizează procesul de metastazare, în principal prin prisma elementelor definitorii de biologie moleculară. Cu toate că metastazarea urmează în principiu aceleași reguli generale, textul face trimiteri concrete către localizarea hepatică, secundară cancerului colorectal. Fără a ne propune o abordare exhaustivă a subiectului (practic imposibilă datorită avalanșei de studii dedicate carcinogenezei și metastazării), considerăm că informația oferită are un grad ridicat de utilitate în instruirea celor interesați, accentuând acele repere esențiale care asigură trecerea de la perspectiva patologicului, la cea a chirurgului.

1. ANGIOGENEZA

Termenul de angiogeneză, definit ca formare de noi vase de sânge, a fost introdus în 1787 de John Hunter [12]. Corelarea angiogenezei cu carcinogeneza s-a realizat câteva sute de ani mai târziu, în 1971, ca urmare a observațiilor legate de limitarea extinderii tumorale în absența unei vascularizații proprii [13,14]. S-a stabilit astfel că în dezvoltarea unei tumori există inițial o fază prevasculară urmată, odată cu creșterea volumului tumoral peste 2-3 mm³ – echivalentul a 100-300 celule tumorale [12], de o fază de angiogeneză tumorală. Formarea de vase sanguine noi și, implicit, translarea spre fenotipul tumoral angiogenic sunt controlate prin factori angiogenetici stimulatori și inhibitori, eliberați atât de celulele neoplazice, cât și de matricea extracelulară sau celulele gazdei [15-19]. Neovascularizația este extrem de importantă în evoluția unei tumori deoarece, prin creșterea perfuziei în teritoriul celulelor maligne, asigură aportul de nutrienți și oxigen, în paralel cu eliminarea cataboliților, cu rezultat în stimularea creșterii tumorale [9]. Într-o tumoră primară, zonele cu microdensitate vasculară crescută sunt cele care conțin celulele apte de metastazare, exprimând fenotipul angiogenic [2,18].

Conceptul angiogenezei tumorale a fost susținut în principal prin numeroase dovezi experimentale și clinice, rezultate ca urmare a unor investigații axate pe studiul factorilor pro și anti-angiogenici și ai receptorilor endoteliali corespunzători [19]. Cercetările, orientate în principal spre identificarea celulelor responsabile de producerea factorilor angiogenici și aprofundarea mecanismelor moleculare și genetice de stimulare / inhibare a procesului de angiogeneză [9,12,17,18,20,21,22], au avut impact direct în creșterea valorii prognostice a angiogenezei tumorale [23]. Sunt descriși în prezent peste 12 factori angiogenici, cei mai mulți fiind proteine sau citokine [9,24]. Ei acționează fie direct, prin stimulare endotelială, fie indirect, prin intermediul unor mecanisme paracrine care implică participarea altor celule [16].

Angiogeneza poate fi evaluată printr-o serie largă de markeri endoteliali, foarte utilizați fiind factorul VIII (von Willebrand), CD31 (PECAM-1), CD34, CD105, Tie [9,12,18]. Deoarece acești markeri sunt exprimați de celulele endoteliale atât în

țesuturile normale, cât și în cele tumorale, identificarea microvascularizației exclusiv tumorale este dificilă [12]. Preocupările specialiștilor au vizat prioritar markerii specifici statusului malign, recent fiind identificați, prin compararea ADN-ul celulelor endoteliale din mucoasa colonică normală cu cel al celulelor endoteliale obținute din tumorile colorectale, 9 markeri endoteliali tumorali (*eng.* TEMs – Tumor Endothelial Markers), implicați direct în angiogeneza tumorală [25,26].

Dintre factorii angiogenici implicați în reglarea angiogenezei tumorale, cei mai cunoscuți sunt VEGF (*eng.* Vascular Endothelial Growth Factor – factorul de creștere endotelial vascular), FGF (*eng.* Fibroblast Growth Factor – factorul de creștere fibroblastic), TGF α/β (*eng.* Transforming Growth Factor - factorul de transformare a creșterii α/β) și angiogenina. VEGF a fost intens studiat în raport cu cancerul colorectal și în metastazele hepatice corespondente [9,17]. Pentru ceilalți factori, rolurile specifice în promoția metastazelor cancerelor colorectale nu sunt clar stabilite, ei având multiple activități și o varietate de efecte pe diferite celule [12].

VEGF a fost inițial descris ca un produs care induce creșterea permeabilității vasculare (motiv pentru care a primit denumirea de factor de permeabilitate vasculară) și care determină un important răspuns angiogenic [19,28,29,30]. Mai mult, VEGF induce producerea de colagenază, de activatori ai plasminogenului ca și ai inhibitorilor lor și stimulează transportul hexozei în aceste celule [2]. Gena VEGF produce 5 tipuri de ARNm care codifică variante VEGF diferite prin greutatea moleculară și proprietățile biologice [31]. Familia VEGF (factori de creștere cu care leagă heparina) [30,31,32,33] include 5 molecule distincte cu structură de glicoproteină homodimerică: VEGF-A, -B, -C, -D, și PLGD (factorul de creștere placentar-like), alături de receptorii tirozin-kinazici specifici: VEGFR1, R2 și R3. Efectul biologic al VEGF este mediat prin activarea acestor receptori, localizați la nivel endotelial [34-37]. VEGF-A și VEGF-B sunt liganzi pentru FLT-1 sau VEGF-R1 [32, 35], VEGF-A și VEGF-C pentru Flk-1/KDR sau VEGF-R2 [32,36], iar VEGF-C și VEGF-D pentru FLT-4 sau VEGF-R3 [38,39,40]. VEGF-R3 este similar ca structură celorlalți doi receptori, dar care nu leagă VEGF-A, PlGF sau VEGF-B. VEGF-R1 și VEGF-R2 sunt exprimați în principal pe endoteliul vascular sanguin, în timp ce VEGF-R3 este restricționat la endoteliul limfatic, caracterizând procesul de limfangiogenază [12].

Nivelul activității angiogenice tumorale este strâns legat de proprietățile biologice și de prezența membrilor familiei VEGF. Valoarea VEGF ca factor prognostic este în atenția specialiștilor în domeniu, numeroase studii retrospective de evaluare fiind publicate în literatură - uneori cu rezultate și concluzii diferite, datorită numărului relativ redus de pacienți la care diferitele echipe de cercetare fac raportarea [41].

Expresia VEGF a fost intens studiată la nivelul mucoasei normale, în cancerul colonic primar și în cancerul colonic metastazat, precum și experimental, în liniile celulare de cancer colorectal, în fluxul principal de publicații existând peste 500 de articole concentrate pe acest subiect [19,42,43]. Expresia VEGF și a receptorilor se corelează cu extinderea neovascularizației și, implicit, cu microdensitatea vasculară [40,44,45], apreciată nu numai intratumoral, ci și la marginea de invazie, iar microdensitatea vasculară este mai mare în tumorile metastatice, comparative cu cele non-metastatice [46,47]. Deoarece expresia altor factori angiogenici nu diferă între tumora primară și cea secundară, VEGF este considerat un factor angiogenic important în cancerul de colon metastazat, VEGF și receptorii corespunzători fiind indicatori prognostici pentru risc metastatic crescut și pentru supraviețuire [43,44,48,49,50]. Nivelele VEGF sunt semnificativ mai mari în metastazele la distanță, comparative cu

cele apropiate, iar expresia VEGF scăzută se asociază cu o rată de supraviețuire semnificativ crescută comparativ cu expresia VEGF crescută [49]. KDR și flt 1 sunt puternic exprimați de către celulele endoteliale tumorale localizate în metastazele hepatice [2].

Rolul VEGF în angiogeneza tumorală are impact direct în dezvoltarea terapiei anti-angiogenice [51], administrarea de anticorpi monoclonali anti-VEGF inhibând creșterea tumorală *in vivo* și, experimental, reducând numărul și dimensiunea metastazelor hepatice [18,19,32,52-55].

2. AFECTAREA ADEZIUNII CELULARE LA NIVELUL TUMORII PRIMARE

Cele mai multe dintre celulele tumorale sunt reținute în interiorul tumorii primare datorită adeziunii intercelulare (interacțiuni de tip homotipic) sau adeziunii dintre receptorii de suprafață celulari și structurile membranei bazale (interacțiuni de tip heterotipic) [2]. Procesul de metastazare este condiționat de pierderea acestor adeziuni, iar celulele implicate direct sunt considerate celule metastazante, care pot invada local sau la distanță.

Moleculile cu rol determinant în adeziune la nivelul tumorii primare sunt integrinele, caderinele și proteinele imunoglobulin-like (molecule de adeziune celulară, CEA (*eng.* Carcinoembryonal Antigen – antigenul carcinoembrionar), DCC (*eng.* Deleted in Colorectal Cancer) [2,3,56,57].

Integrinele

Integrinele [58] constituie o superfamilie moleculară de importanță deosebită prin implicarea lor în comunicarea și interacțiunea între celule și materialul extracelular. Aceste molecule reprezintă de fapt receptori celulari membranari care mediază atașamentul celular la matricea extracelulară și migrarea celulară. Au o răspândire extrem de largă, majoritatea celulelor având mai mult decât o integrină pe suprafața lor. Integrinele [59] sunt proteine transmembranare formate din lanțuri α și β asociate necovalent; există 14 tipuri de subunități α și 8 tipuri de subunități β , astfel încât se formează cel puțin 20 de heterodimeri. Un singur lanț β poate interacționa cu o serie de lanțuri α , producând integrine care pot lega diferite componente ale matricei. Fiecare heterodimer are un domeniu intracelular, un domeniu transmembranar și un domeniu extracelular. Domeniul intracelular (intracitoplasmatic) se leagă, prin intermediul altor molecule intracelulare (talină, vinculină, α -actinină), de filamentele de actină. Domeniul extracelular prezintă situsurile de recunoaștere pentru liganzii (moleculele) matricei extracelulare – în mod concret pentru secvențe specifice de aminoacizi, inclusiv secvența Arg-Gly-Asp (RGD) caracteristică anumitor proteine matriciale. Integrina $\alpha 2 \beta 1$ recunoaște, în principal, colagenul de tip IV și laminina, integrina $\alpha 5 \beta 1$ recunoaște fibronectina. Deși nu în totalitate, majoritatea integrinelor sunt calciu-dependente; pentru cele mai multe ADN-ul corespunzător a fost clonat și secvențat.

În țesutul epitelial normal integrinele sunt prezente la nivelul celulelor stratului bazal, localizat pe membrana bazală, și sunt responsabile de realizarea joncțiunii de tip contact în focar [59]. Acest tip de joncțiune implică legarea integrinelor de citoschelet. Proteinele intracelulare care participă la formarea contactului în focar sunt: talina, vinculina, α -actinina, tensina și paxilina. Odată asamblat, complexul integrină-citoschelet funcționează similar cu receptorii activați și recrutează componente ai sistemelor de semnalizare intracelulară [58]. Pe lângă rolul important în dezvoltarea embrionară și menținerea integrității țesuturilor adulte, integrinele reprezintă

principalele molecule capabile să recepționeze semnale extracelulare destinate unei bune funcționări celulare (de exemplu, inducția expresiilor unor gene) [58].

Expresia alterată a integrinelor determină modificări în adeziunea celulelor la matricea extracelulară și, implicit, crește abilitatea celulară de metastazare [58, 60, 61]. Literatura de specialitate raportează, în carcinomul colorectal, fie diminuarea expresiei integrinelor [62], fie alterarea expresiei lor (de exemplu, alterarea glicozilării, comparativ cu mucoasa colonică normală [63], care conduce la scăderea adezivității la laminină, collagen IV și fibronectină). Promovarea detașării celulelor tumorale din tumora primară și migrarea lor poate fi asociată cu o scădere în expresia integrinelor și corelată cu progresia tumorală [64]. Consecutiv acestor constatări, integrinele ar putea fi utilizate ca metodă precoce de tratament în metastazele hepatice secundare cancerului colorectal [65]. Datele obținute sunt rezultate în principal din studii experimentale, utilizând linii celulare tumorale [61, 66-69], existând puține studii realizate pe subiecți umani [64].

E-caderina

Caderinele [70] reprezintă o superfamilie de molecule glicoproteice, calciu-dependente și cu localizare transmembranară, specifice diferitelor tipuri de joncțiuni intercelulare de tip aderent și contribuind la menținerea organizării citoscheletale. Formează, prin interacțiuni homotipice, complexe cu moleculele intracitoplasmatiche numite catenine (α , β și γ), acestea din urmă fiind localizate sub membrana plasmatică și fixându-se pe filamentele de actină intracelulară [71].

După localizarea lor, au fost împărțite în două tipuri: caderine clasice și caderine desmozomale. Caderinele clasice au fost evidențiate în joncțiunile aderente, denumirile fiind în corelație cu celulele la care aparțin. Pentru țesutul epitelial este specifică E-caderina, cu rol de menținere a integrității straturilor epiteliale. Caderinele desmozomale sunt prezente în structura desmozomilor și sunt reprezentate de către desmogleine și desmocoline. Sunt codificate de gene identificate pe cromozomul 18 și sunt implicate în unele procese patologice de tip autoimun.

Dispariția E-caderinei conduce la pierderea structurii normale tisulare, rezultate din asamblarea celulelor și respectarea unei anumite polarități histoarhitectonice și, consecutiv, contribuie la procesele de carcinogeneză și metastazare [70]. Scăderea expresiei complexului de adeziune celulară E-caderină – alfa catenină facilitează desprinderea celulelor tumorale din tumora primară și este asociată cu un potențial metastatic crescut, diferențiere redusă și prognostic infaust [60, 70-75].

Datele din literatura de specialitate atestă că inhibarea expresiei E-caderinei este asociată cu dediferențierea, progresia și metastazarea cancerului colorectal [57, 70, 75-77], utilizarea anticorpilor anti-E-caderină blocând interacțiunea dintre celulelor tumorale colonice și favorizând invazia tumorală [78]. Gena APC (*eng.* Adenomatous Polyposis Coli) codifică, în statusul de normalitate, o proteină care se asociază cu cateninele și E-caderina, favorizând adeziunea. Mutațiile care afectează gena APC dezvoltate în polipoza adenomatoasă familială, în peste 60% din carcinoamele corectale sporadice și în uneori în adenoame, conduc, consecutiv, la pierderea acestei adeziuni, care se repercută în dinamica procesului de metastazare [79, 80].

Proteine imunoglobulin-like

Aceste molecule sunt încadrate în superfamilia imunoglobulinelor datorită organizării sub forma de bucle peptidice consolidate prin legături disulfidice și au rolul de a stabili adeziuni intercelulare calciu-independente, spre deosebire de celelalte clase, fără a implica structurile citoscheletale. Din această clasă fac parte câteva molecule de

adeziune cu localizare restrânsă la nivelul celulelor endoteliale: ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, implicate într-o etapă ulterioară a metastazării, prin facilitarea extravazării celulelor tumorale circulante [81], CEA și gena DCC.

CEA, descoperit în 1965 și utilizat ca marker tumoral clinic în carcinomul colorectal [82], este o moleculă de adeziune intercelulară homotipică, calciu-independentă, stabilizată prin legături fosfatidil-inozitol [83-85]. În mucoasa colonică normală, CEA este exprimat numai la nivelul domeniului apical [86, 87]. În celulele maligne din cancerul colorectal, CEA este exprimat pe toată suprafața celulară; adeziunea intercelulară fiind compromisă, rezultă alterarea histoarhitectoniei în teritoriul respective [86-88]. Prezența CEA facilitează, în schimb, în metastazele hepatice, adeziunea între celulele tumorale sau adeziunea cu celulele gazdei [86, 89].

La nivelul regiunii q21 a cromozomului 18 există o genă care codificată o proteină cu rol de moleculă de adeziune pentru celulele din mucoasa colonică [90]. Pierderea unei alele, cunoscută ca pierdere a heterozigozității (*eng.* Loss of Heterogeneity - LOH), conduce la pierderea proteinei respective, fiind raportată în peste 70% din carcinoamele colorectale [91, 92]. Consecutiv, gena implicată, membru al familiei de supergene imunoglobulinice, cu o omologie substanțială cu alte molecule de suprafață celulară, este denumită DCC și este considerată o genă tumorală supresor candidată [93]. DCC are nivele scăzute în mucoasa normală, prezența sa fiind asociată cu implicații prognostice [94, 95], datorită alterării interacțiunilor de adeziune celulă-celulă sau celulă-substrat în tumora primară, care facilitează procesul de metastazare [92, 93, 96-98].

3. DISTRUGEREA MEMBRANEI BAZALE ȘI INIȚIEREA INVAZIEI TUMORALE

Pentru a explica modul în care se realizează invazia tumorală în țesutul gazdă au fost propuse mai multe mecanisme, fiind luate în discuție rolul presiunii mecanice rezultate printr-o creștere tumorală rapidă, care poate orienta angajarea celulelor maligne de-a lungul planurilor tisulare de minimă rezistență [99], sau motilitatea celulară crescută care conduce la creșterea capacității de invazie [100]. Mecanismul cel mai larg acceptat este fundamentat pe degradarea membranei bazale și a matricei extracelulare, aceste structuri funcționând ca bariere între celulele epiteliale și stroma adiacentă [3, 101].

Membrana bazală [102] este o structură histologică specială constituită între țesutul epitelial și țesutul conjunctiv. Denumită și complex bazal datorită aspectului său ultrastructural care traduce o organizare mai complexă, este formată din trei lamine: lamina lucida, lamina densa – care formează lamina bazală – și lamina reticularis. Lamina bazală este sintetizată de celulele epiteliale, iar lamina reticularis – de țesutul conjunctiv.

Lamina lucida este o zonă aparent clară, de 45 nm grosime, în care apar condensări moderate în zonele corespunzătoare hemidesmozomilor. Acestea constau din filamente foarte fine, numite filamente de ancorare, care traversează lamina lucida. Din punct de vedere biochimic, la acest nivel au fost identificate glicoproteine (laminina, entactina, glicoproteina de membrană bazală), precum și proteine transmembranare din familia integrinelor care se proiectează din membrana celulelor epiteliale în lamina bazală. Lamina densa este un strat de material fin granular sau filamentos, de 50 nm grosime. Din punct de vedere biochimic lamina densa este formată din laminină și collagen tip IV, aranjate sub formă de “gard de plasă metalică” și înconjurate de

proteoglicani de tipul perlecanului; lanțurile laterale ale heparansulfatului, care se prelungesc din miezul proteic al perlecanului, au capacitatea de a forma polianioni și de a lega proteinele, limitând trecerea printre ele. Sunt prezente și componente extrinseci: fibronectină, entactină/nidogen, collagen tip V, molecule de adeziune din familia integrinelor. În lamina densa mai există inserate anse mici de fibrile bandate fin – fibrile de ancorare, formate din collagen tip VII, prin care trec fibrilele de collagen tip I și III din lamina reticularis. Se realizează astfel, prin această manieră de ancorare, un atașament flexibil. Lamina reticularis este formată din collagen tip I și III. Ea se interpune între membrana bazală și țesutul conjunctiv subjacent, grosimea ei variind în raport cu forțele care se exercită la nivel epitelial. Fibrile de collagen tip I și III fac anse în lamina reticularis. Ele interacționează și sunt legate la microfibrilele de fibrilină și la fibrilele de ancorare din lamina densa. Mai mult, grupările bazice ale fibrilelor de collagen formează legături cu grupările acide ale glicozaminoglicanilor din lamina densa, iar domeniile care leagă collagenul și domeniile pentru glicozaminoglicani ale fibronectinei facilitează și mai mult ancorarea laminei bazale de lamina reticularis.

Conform datelor din literatură, procesul de metastazare este strict dependent de capacitatea invazivă a celulelor tumorale din tumora primară, care acționează asupra structurii și/sau compoziției membranei bazale [103-105], distrugând-o, realizând inițial invazie locală și, ulterior, penetrare în sistemul vascular sanguin și/sau limfatic. Procesul de invazie este esențial pentru progresia tumorală, motiv pentru care evaluarea histopatologică a profunzimii de penetrare a tumorii este un element major în stadializare și tratament [3]. În mod concret, integrinele exprimate pe suprafața celulelor tumorale în cancerul colorectal [106,107] interacționează cu componente ale membranei bazale sau ale matricei extracelulare, această adeziune fiind recunoscută ca un pas critic în procesul de invazie. Dacă în statusul de normalitate fibroblastele, responsabile de sinteza collagenului IV, realizează împreună cu colonocitele o membrană bazală integră, pierderea interacțiunilor epitelio-mezenchimale în carcinogeneză determină un defect în producerea collagenului tip IV și afectarea membranei bazale, care conduce în mod direct la diseminarea celulelor tumorale [108].

Distrugerea membranei bazale poate rezulta și ca urmare a producerii insuficiente, sau datorită unei degradări enzimatică accelerată, în care sunt implicate metaloproteinazele. Metaloproteinazele (MMP) sunt enzime proteolitice zinc-dependente, caracterizate prin capacitatea de a degrada nu numai membrana bazală, ci și componente ale matricei extracelulare [109,110]. Există 6 clase principale de MMP: collagenaze, gelatinaze, stromelizine, matrilizine, MMP de tip membranar și alte MMP. Conform datelor din literatură, expresiile MMP-1 (colagenaza 1), MMP-13 (colagenaza 2), MMP 2 (gelatinaza A), MMP-9 (gelatinaza B), MMP-3 (stromelizina 1), MMP-10 (stromelizina 2), MMP-11 (stromelizina 3) și MMP-7 (matrilizina 1) sunt crescute în cancerule colorectale [2,109,111-117], fiind mai mari în cancerul colorectal invaziv, cu metastaze, comparative cu formele non-invazive, fără metastaze. Studii experimentale realizate pe linia de celule tumorale colonice SW620 au arătat că reducerea nivelului de matrilizina determină scăderea agresivității tumorale și, consecutiv, a metastazării la nivel hepatic [118]. Această constatare deschide perspective pentru un tip nou de tratament, dirijat împotriva metaloproteinazelor, inclusiv prin inhibitorilor tisulari endogeni (TIMP) sau produși sintetic (de exemplu batimastat / BB-94), a căror utilizare poate determina reducerea potențialului metastatic [109,110,117,119,120].

Alte enzime identificate în etapa de inițiere a invaziei tumorale sunt activatorul plasminogenului tip urokinază (uPA) – o serin-protează care acționează prin

transformarea plasminogenului în plasmină, care intervine în degradarea matricei extracelulare și activează alte proteaze [121-124], hialuronidaza – care degradează acidul hialuronic, proteoglican component ale matricei extracelulare [125-127] și trombospondina [128,129].

După depășirea membranei bazale, celulele maligne migrează, eveniment crucial deoarece permite accesul spre sistemul circulator. În aceste condiții se discută despre motilitatea celulară, stimulată prin intermediul unor citokine – de exemplu HGF (*eng.* Hepatocyte Growth Factor) și TGFbeta. HGF, considerat proteină prototip, este produs de hepatocite în cantități importante, contribuind la formarea metastazelor hepatice în carcinomul colorectal [130-132]. Expresia TGFbeta este semnificativ crescută la nivelul metastazelor, comparativ cu tumora primară sau mucoasa colonică normală, fiind astfel asociat cu fenotipul tumoral agresiv și metastatic [133].

4. SECHESTRAREA ȘI ADEZIUNEA CELULELOR METASTATICE TUMORALE ÎN ORGANELE ȚINTĂ

Celulele metastazante au o mare capacitate de coeziune, formând frecvent emboli tumorali. Acest fapt crește posibilitatea de sechestrare în microcirculația organelor țintă și, implicit, crește potențialul metastatic [3], secvența de evenimente implicând aderare inițial la endoteliu și ulterior la membrana bazală subendotelială și matricea extracelulară adiacentă, apoi extravazare și invazie în parenchimul adiacent. În această etapă, celulele tumorale care exprimă intens molecule de adeziune specifice au prioritate în metastazare [3].

Aderarea la endoteliul activat citokinic presupune cuplarea cu molecule de suprafață celulară din grupul selectinelor, lectine legate de acidul sialic [134-136]. Aici intervin liganzii oligozaharidici pentru E-selectină, structuri lactozaminice sialate, fucozilate, prezente pe glicoproteinele asociate celulelor tumorale din cancerul colonic [3,137,138]. Liganzii pentru E-selectină includ două antigene asociate cancerului de colon, denumite sialil-Lewis x (sialil-Le-x) [138,139] și sialil-Lewis a (sialil-Le-a) [140]. Din clasa moleculelor ce conțin sialil Le-x fac parte mucine asociate cancerului colorectal, membri ai familiei CEA, și glicoproteine de membrană lizozomală. Celulele metastazante din cancerul colonic exprimă puternic aceste molecule și, în consecință, pacienții cu metastaze prezintă nivele serice crescute de sialil-Lex [138,141] și CEA [83].

Date raportate în literatura de specialitate [2,3] relevă faptul că adeziunea poate fi inhibată prin anticorpi anti-E-selectină, mucine sintetizate (competitiv) de celulele tumorale, inhibitori ai glicozilării mucinelor sau prin substanțe cu efect anti-apoptoteine asociate mucinelor, sugerând astfel un alt tip de conduită terapeutică care ar putea fi dezvoltat.

Integrinele au și ele un rol important în adeziunea și detașarea dinamică a celulelor tumorale la endoteliu, în condițiile curgerii laminare a sîngelui în microcirculația organelor țintă [3,68].

Aderarea, distrugerea și depășirea membranei bazale subendoteliale se realizează prin mecanisme similare celor prezentate în contextul inițierii invaziei tumorale. Pentru cancerul colorectal, în etapa de populare a organelor țintă sunt implicate mai multe molecule: CEA, CD44, laminina. Modul în care fiecare dintre ele acționează constituie posibile mecanisme care pot explica dezvoltarea tumorilor secundare. Astfel, CEA ar interveni prin legarea sa homofilică de celulele tumorale cu CEA asociate ficatului [88], CD44 (și variantele sale) – prin stimularea celulelor

tumorale de a migra pe acidul hialuronic prezent în matricea extracelulară hepatică [142,143], iar laminina, prin stimularea adeziunii, creșterii și migrării celulare, precum și a sintezei de colagenază IV [144-148]. Blocarea acestor molecule reprezintă alte căi prin care specialiștii tentează oprirea procesului de metastazare. Dovezi concrete în acest sens rezultă, de exemplu, din faptul că administrarea experimentală de peptide sintetice similare unei zone din lanțul alfa al lamininei inhibă colonizarea hepatică, probabil printr-o competiție pentru receptorul lamininic [144].

Sechestrarea în organele țintă este dependentă și de modificările glicoproteinelor de suprafață celulară sintetizate de către celulele tumorale [149], în cadrul cărora sunt incluse galectina 3, membră a familiei de lectine endogene legate de B-galactozidă și sialil-Tn, un carbohidrat asociat mucinei. Sialil-Tn pare a avea rol în adeziunea celulelor metastazante la membrana bazală și în depășirea supravegherii imunologice [150,151]. Metastazele prezintă nivele crescute de galectină 3, comparativ cu tumorile primare, expresia sa corelându-se cu stadiile avansate Dukes și cu reducerea semnificativă a supraviețuirii pe termen lung [152-155]. Ca mecanism de acțiune, galectina aderă în manieră homotipică la celulele tumorale și determină creșterea adezivității acestora la endoteliu [156].

CONSIDERAȚII FINALE

Celulele metastatice sunt considerate celule competitive, înalt selecționate din ansamblul populației tumorale prezente la nivelul tumorii primare. Această selecție urmărește acele caracteristici de biologie celulară și moleculară care asigură capacitatea de a participa la etapele successive ale cascadei metastazării. Orientarea cercetărilor asupra mecanismelor intime, moleculare și genetice, ale carcinogenezei și, implicit, ale metastazării oferă, prin rezultatele concrete obținute, nu numai perspectiva înțelegerii procesului de transformare a normalului în malign, ci și a dezvoltării unei terapii țintite.

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

BIBLIOGRAFIE

1. Majer M, Akerley W, Kuwada SK. Oncologists' current opinion on the treatment of colon carcinoma. *Anticancer Agents Med Chem* 2007; 7(5): 492-503
2. Bresalier RS. The biology of colorectal cancer metastasis. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25(4): 805-820
3. Portera CA Jr, Berman RS, Ellis LM. Molecular determinants of colon cancer metastasis. *Surgical Oncology* 1998; 7: 183-195
4. Berman RS, Portera CA Jr, Ellis LM. Biology of liver metastases. *Cancer Treat Res* 2001; 109: 183-206
5. Ahmad SA, Berman RS, Ellis LM. Biology of colorectal liver metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12(1): 135-150
6. Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006; 127(4): 679-695
7. Bacac M, Stamenkovic I. Metastatic cancer cell. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 221-247
8. Radinsky R, Ellis LM. Molecular determinants in the biology of liver metastasis. *Surg Oncol Clin N Am* 1996; 5(2):215-229
9. Takeda A, Stoeltzing O, Ahmad SA, Reinmuth N, Liu W, Parikh A, Fan F, Akagi M, Ellis LM. Role of angiogenesis in the development and growth of liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(7): 610-616
10. Rudmik LR, Magliocco AM. Molecular mechanisms of hepatic metastasis in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005; 92(4): 347-359
11. Nadal C, Maurel J, Gascon P. Is there a genetic signature for liver metastasis in colorectal cancer? *World J Gastroenterol* 2007; 13(44): 5832-5844

12. Rmali KA, Puntis MCA, Jiang WG. Tumour-associated angiogenesis in human colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2006; 9: 3–14
13. Folkman J. Tumour angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182–1186
14. Folkman J. Anti-angiogenesis: new concept for therapy of solid tumours. *Ann Surg* 1972; 175: 409–416
15. Folkman J. The role of angiogenesis in tumour growth. *Semin Cancer Biol* 1992; 3: 65–71
16. Liekens S, De Clercq E, Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol* 2001; 61(3): 253-270
17. Ellis LM. Angiogenesis and its role in colorectal tumor and metastasis formation. *Semin Oncol* 2004; 31(6 Suppl 17): 3-9
18. Sharma S, Sharma MC, Sarkar C. Morphology of angiogenesis in human cancer: a conceptual overview, histoprognotic perspective and significance of neoangiogenesis. *Histopathology* 2005; 46(5): 481-489
19. Khosravi Shahi P, Fernández Pineda I. Tumoral angiogenesis: review of the literature. *Cancer Invest* 2008; 26(1): 104-108
20. Bouck N. Tumour angiogenesis: the role of oncogenes and tumour suppressor genes. *Cancer Cells* 1990; 2: 179–185
21. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86: 353–364
22. Ellis LM. A targeted approach for antiangiogenic therapy of metastatic human colon cancer. *Am Surg* 2003; 69(1): 3-10
23. Tomanek RJ, Schatteman GC. Angiogenesis: new insights and therapeutic potential. *Anat Rec* 2000; 261(3): 126-135
24. Folkman J. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995; 333(26): 1757-1763
25. St Croix B, Rago C, Velculescu V, Traverso G, Romans KE, Montgomery E, Lal A, Riggins GJ, Lengauer C, Vogelstein B, Kinzler KW. Genes expression in human tumour endothelium. *Science* 2000; 289: 1197–1201
26. Carson-Walter EB, Watkins DN, Nanda A, Vogelstein B, Kinzler KW, St Croix B. Cell surface tumour endothelial markers are conserved in mice and humans. *Cancer Res* 2001; 61: 6649–6655
27. Connolly DT, HeuvelmanDM, Nelson R, Olander JV, Eppley BL, Delfino JJ, Siegel NR, Leimgruber RM, Folkman J. Tumour vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J Clin Invest* 1989; 84: 1470–1478
28. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 15: 851–858
29. Plouet J, Schilling J, Gospodarowicz D. Isolation and characterization of a newly identified endothelial cell mitogen produced by AtT-20 cells. *EMBO J* 1989; 8: 3801–3806
30. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev* 1992; 13: 18–32
31. Neufeld G, Tessler S, Gitay-Goren H, Cohen T, Levi BZ, Cohen T, Gengrinovitch S. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *Faseb J* 1999; 13: 9–22
32. Shinkaruk S, Bayle M, Laín G, Déléris G. Vascular endothelial cell growth factor (VEGF), an emerging target for cancer chemotherapy. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2003; 3(2): 95-117
33. Breen EC. VEGF in biological control. *J Cell Biochem* 2007; 102(6): 1358-1367
34. Terman BI, Carrion ME, Kovacs E, Rasmussen BA, Eddy RL, Shows TB. Identification of a new endothelial cell growth factor receptor tyrosine kinase. *Oncogene* 1991; 6: 1677–1683
35. de Vries C, Escobedo JA, Ueno H, Houck K, Ferrara N, Williams LT. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science* 1992; 255: 989–991
36. Terman BI, Dougher-Vermazen M, Carrion ME, Dimitrov D, Armellino DC, Gospodarowicz D, Bohlen P. Identification of the KDR tyrosine kinase as a receptor for vascular endothelial cell growth factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 187: 1579–1586
37. Millauer B, Wizigmann-Voos S, Schnurch H, Martinez R, Moller NP, Risau W, Bohlen P. High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell* 1993; 72: 835–846

38. Joukov V, Pajusola K, Kaipainen A, Chilov D, Lahtinen I, Kukk E, Saksela O, Kalkkinen N, Alitalo K. A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases. *EMBO J* 1996; 15: 290–298
39. Achen MG, Jeltsch M, Kukk E, Makinen T, Vitali A, Wilks AF, Alitalo K, Stacker SA. Vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) is a ligand for the tyrosine kinases VEGF receptor 2 (Flk1) and VEGF receptor 3 (Flt4). *Cell Biol* 1998; 95: 548–553
40. Hu WG, Li JW, Feng B, Beveridge M, Yue F, Lu AG, Ma JJ, Wang ML, Guo Y, Jin XL, Zheng MH. Vascular endothelial growth factors C and D represent novel prognostic markers in colorectal carcinoma using quantitative image analysis. *Eur Surg Res* 2007; 39(4): 229-238
41. Zlobec I, Lugli A. Prognostic and predictive factors in colorectal cancer: A critical review. *J Clin Pathol* 2008; doi:10.1136/jcp.2007.054858
42. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor-dependent and -independent regulation of angiogenesis. *BMB Rep* 2008; 41(4): 278-286
43. Abdou AG, Aiad H, Asaad N, Abd El-Wahed M, Serag El-Dien M. Immunohistochemical evaluation of vascular endothelial growth factor (VEGF) in colorectal carcinoma. *J Egypt Natl Canc Inst* 2006; 18(4): 311-322
44. Weidner N. Intratumour microvessel density as a prognostic factor in cancer. *Am J Pathol* 1995; 147: 9–19
45. Nakasaki T, Wada H, Shigemori C, Miki C, Gabazza EC, Nobori T, Nakamura S, Shiku H. Expression of tissue factor and vascular endothelial growth factor is associated with angiogenesis in colorectal cancer. *Am J Hematol* 2002; 69(4): 247-254
46. Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana CD, Cleary KR, Ellis LM. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 3964–3968
47. Boxer GM, Tsiompanou E, Levine T, Watson R, Begent RH. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor and microvessel counting as prognostic indicators in node-negative colorectal cancer. *Tumour Biol* 2005; 26(1): 1-8
48. Tokunaga T, Oshika Y, Abe Y, Ozeki Y, Sadahiro S, Kijima H, Tsuchida T, Yamazaki H, Ueyama Y, Tamaoki N, Nakamura M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA isoform expression pattern is correlated with liver metastasis and poor prognosis in colon cancer. *Br J Cancer* 1998; 77: 998–1002
49. Ellis LM, Takahashi Y, Liu W, Shaheen RM. Vascular endothelial growth factor in human colon cancer: biology and therapeutic implications. *Oncologist* 2000; 5(Suppl. 1): 11–15
50. Takeda A, Shimada H, Imaseki H, Okazumi S, Natsume T, Suzuki T, Ochiai T. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor in colorectal cancer patients: correlation with clinicopathological factors and tumour markers. *Oncol Rep* 2000; 7: 333–338
51. Folkman J. Endogenous angiogenesis inhibitors. *APMIS* 2004; 112(7-8): 496-507
52. Stoeltzing O, Liu W, Reinmuth N, Parikh A, Ahmad SA, Jung YD, Fan F, Ellis LM. Angiogenesis and antiangiogenic therapy of colon cancer liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(7): 722-733
53. Whisenant J, Bergsland E. Anti-angiogenic strategies in gastrointestinal malignancies. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6(5): 411-421
54. Rennel ES, Hamdollah-Zadeh MA, Wheatley ER, Magnussen A, Schüller Y, Kelly SP, Finucane C, Ellison D, Cebe-Suarez S, Ballmer-Hofer K, Mather S, Stewart L, Bates DO, Harper SJ. Recombinant human VEGF(165)b protein is an effective anti-cancer agent in mice. *Eur J Cancer* 2008; 44(13): 1883-1894
55. Goodin S. Development of monoclonal antibodies for the treatment of colorectal cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65(11 Suppl 4): S3-7
56. Agrez MV. Cell adhesion molecules and colon cancer. *Aust N Z J Surg* 1996; 66(12): 791-798
57. Ngan CY, Yamamoto H, Seshimo I, Ezumi K, Terayama M, Hemmi H, Takemasa I, Ikeda M, Sekimoto M, Monden M. A multivariate analysis of adhesion molecules expression in assessment of colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2007; 95(8): 652-662
58. Hehlhans S, Haase M, Cordes N. Signalling via integrins: implications for cell survival and anticancer strategies. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1775(1): 163-180
59. Arnaout MA, Goodman SL, Xiong JP. Structure and mechanics of integrin-based cell adhesion. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19(5): 495-507
60. Buda A, Pignatelli M. Cytoskeletal network in colon cancer: from genes to clinical application. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36(5): 759-765

61. Enns A, Korb T, Schlüter K, Gassmann P, Spiegel HU, Senninger N, Mitjans F, Haier J. Alphavbeta5-integrins mediate early steps of metastasis formation. *Eur J Cancer* 2005; 41(7): 1065-1072
62. Stallmach A, Von Lampe B, Matthes H, Bornhöft G, Riecken EO. Diminished expression of integrin adhesion molecules on human colonic epithelial cells during benign to malignant tumor transformation. *Gut* 1992; 33(3): 342-346
63. Von Lampe B, Stallmach A, Riecken EO. Altered glycosylation of integrin adhesion molecules in colonectal cancer cells and decreased adhesion to extracellular matrix. *Gut* 1993; 34(6): 829-836
64. Yang GY, Xu KS, Pan ZQ, Zhang ZY, Mi YT, Wang JS, Chen R, Niu J. Integrin alpha v beta 6 mediates the potential for colon cancer cells to colonize in and metastasize to the liver. *Cancer Sci* 2008; 99(5): 879-887
65. Robertson JH, Iga AM, Sales KM, Winslet MC, Seifalian AM. Integrins: a method of early intervention in the treatment of colorectal liver metastases. *Curr Pharm Des* 2008; 14(3): 296-305
66. Yamada KM, Kennedy DW, Yamada SS, Gralnick H, Chen WT, Akiyama SK. Monoclonal antibody and synthetic peptide inhibitors of human tumor cell migration. *Cancer Res* 1990; 50(15): 4485-4496
67. Lehmann M, Rabenandrasana C, Tamura R, Lissitzky JC, Quaranta V, Pichon J, Marvaldi J. A monoclonal antibody inhibits adhesion to fibronectin and vitronectin of a colon carcinoma cell line and recognizes the integrins alphavbeta3, alphavbeta5, and alphavbeta6. *Cancer Res* 1994; 54(8): 2102-2107
68. Haier J, Nasralla MY, Nicolson GL. Beta1-integrin-mediated dynamic adhesion of colon carcinoma cells to extracellular matrix under laminar flow. *Clin Exp Metastasis* 1999; 17(5): 377-387
69. van der Bij GJ, Oosterling SJ, Bögels M, Bhoelan F, Fluitsma DM, Beelen RH, Meijer S, van Egmond M. Blocking alpha2 integrins on rat CC531s colon carcinoma cells prevents operation-induced augmentation of liver metastases outgrowth. *Hepatology* 2008; 47(2): 532-543
70. Stemmler MP. Cadherins in development and cancer. *Mol Biosyst* 2008; 4(8): 835-850
71. Gooding JM, Yap KL, Ikura M. The cadherin-catenin complex as a focal point of cell adhesion and signalling: new insights from three-dimensional structures. *Bioessays* 2004; 26(5): 497-511
72. Raftopoulos I, Davaris P, Karatzas G, Karayannacos P, Kouraklis G. Level of a-catenin expression in colorectal cancer correlates with invasiveness, metastatic potential and survival. *J Surg Oncol* 1998; 68: 92-99
73. Gofuku J, Shiozaki H, Tsujinaka T, Inoue M, Tamura S, Doki Y, Matsui S, Tsukita S, Kikkawa N, Monden M. Expression of E-cadherin and alpha-catenin in patients with colorectal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1999; 111(1): 29-37
74. Hiscox S, Jiang WG. Expression of E-Cadherin, alpha, beta and gamma-catenin in human colorectal cancer. *Anticancer Res* 1997; 17: 1349-1354
75. Truant SC, Gouyer VP, Leteurtre EA, Zerimech F, Huet GM, Pruvot FR. E-Cadherin and beta-catenin mRNA levels throughout colon cancer progression. *J Surg Res* 2008; Epub ahead of print
76. Dorudi S, Sheffield JP, Poulson R, Northover JM, Hart IR. E-cadherin expression in colorectal cancer. An immunocytochemical and in situ hybridization study. *Am J Pathol* 1993; 142(4): 981-986
77. Delektorskaya VV, Perevoshchikov AG, Golovkov DA, Kushlinskii NE. Expression of E-cadherin, beta-catenin, and CD-44v6 cell adhesion molecules in primary tumors and metastases of colorectal adenocarcinoma. *Bull Exp Biol Med* 2005; 139(6): 706-710
78. Kinsella AR, Lepts GC, Hill CR, Jones M. Reduced E-cadherin expression correlates with increased invasiveness in colorectal carcinoma cell lines. *Clin Exp Metast* 1994; 12: 335-342
79. Senda T, Iizuka-Kogo A, Onouchi T, Shimomura A. Adenomatous polyposis coli (APC) plays multiple roles in the intestinal and colorectal epithelia. *Med Mol Morphol* 2007; 40(2): 68-81
80. Aoki K, Taketo MM. Adenomatous polyposis coli (APC): a multi-functional tumor suppressor gene. *J Cell Sci* 2007; 120(Pt 19): 3327-3335
81. Kobayashi H, Boelte KC, Lin PC. Endothelial cell adhesion molecules and cancer progression. *Curr Med Chem* 2007; 14(4): 377-386
82. Gold P, Freedman S. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121: 439-462

83. Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shirota K, Stanners CP. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. *Cell* 1989; 57(2): 327-334
84. Maxwell P. Carcinoembryonic antigen: cell adhesion molecule and useful diagnostic marker. *Br J Biomed Sci* 1999; 56(3): 209-214
85. Téllez-Avila FI, García-Osogobio SM. The carcinoembryonic antigen: apropos of an old friend. *Rev Invest Clin* 2005; 57(6): 814-819
86. Ishi S, Steele G, Ford R, Paliotti G, Thomas P, Andrews C, Hansen HJ, Goldenberg DM, Jessup JM. Normal colonic epithelium adheres to carcinoembryonic antigen and type IV collagen. *Gastroenterology* 1994; 106(5): 1242-1250
87. Ogura E, Senzaki H, Yoshizawa K, Hioki K, Tsubura A. Immunohistochemical localization of epithelial glycoprotein EGP-2 and carcinoembryonic antigen in normal colonic mucosa and colorectal tumors. *Anticancer Res* 1998; 18(5B): 3669-3675
88. Hostetler RB, Augustus LB, Mankarious R, Chi KF, Fan D, Toth C, Thomas P, Jessup JM. Carcinoembryonic antigen as a selective enhancer of colorectal cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 380-385
89. Jessup JM, Petrick AT, Toth CA, Ford R, Meterissian S, O'Hara CJ, Steele G Jr, Thomas P. Carcinoembryonic antigen: enhancement of liver colonisation through retention of human colorectal carcinoma cells. *Brit J Cancer* 1993; 67(3): 464-470
90. Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, Kern SE, Simons JW, Ruppert JM, Hamilton SR, Preisinger AC, Thomas G, Kinzler KW, et al. Identification of a chromosome 18q gene which is altered in colorectal cancers. *Science* 1990; 247(4938): 49-56
91. Kern SE, Fearon ER, Tersmette KWF, Enterline JP, Leppert M, Nakamura Y, White R, Vogelstein B, Hamilton SR. Clinical and pathological associations with allelic loss in colorectal carcinoma. *JAMA* 1989; 261(21): 3099-3103
92. Jen J, Kim H, Piantadosi S, Liu ZF, Levitt RC, Sistonen P, Kinzler KW, Vogelstein B, Hamilton SR. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331(4): 213-221
93. Cho KR, Oliner JD, Simons JW, Hedrick L, Fearon ER, Preisinger AC, Hedge P, Silverman GA, Vogelstein B. The DCC gene: Structural analysis and mutations in colorectal carcinomas. *Genomics* 1994; 19:525
94. Aoyama N, Minami R, Fujimori T, Maeda S. Structure and function of DCC (deleted in colorectal cancer) gene and its product. *Nippon Rinsho* 1996; 54(4): 972-980
95. Gal R, Sadikov E, Sulkes J, Klein B, Koren R. Deleted in colorectal cancer protein expression as a possible predictor of response to adjuvant chemotherapy in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(7): 1216-1224
96. Saito M, Yamaguchi A, Goi T, Tsuchiyama T, Nakagawara G, Urano T, Shiku H, Furukawa K. Expression of DCC protein in colorectal tumors and its relationship to tumor progression and metastasis. *Oncology* 1999; 56(2): 134-141
97. Tarafa G, Villanueva A, Farré L, Rodríguez J, Musulén E, Reyes G, Seminago R, Olmedo E, Paules AB, Peinado MA, Bachs O, Capellá G. DCC and SMAD4 alterations in human colorectal and pancreatic tumor dissemination. *Oncogene* 2000; 19(4): 546-555
98. Aschele C, Debernardis D, Lonardi S, Bandelloni R, Casazza S, Monfardini S, Gallo L. Deleted in colon cancer protein expression in colorectal cancer metastases: a major predictor of survival in patients with unresectable metastatic disease receiving palliative fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(18): 3758-3765
99. Gabbert H. Mechanisms of tumor invasion: evidence from in vivo observations. *Cancer Metastasis Rev* 1985; 4(4): 293-309
100. Gutman M, Fidler IJ. Biology of human colon cancer metastasis. *World J Surg* 1995; 19(2): 226-234
101. Nerenberg PS, Salsas-Escat R, Stultz CM. Collagen - a necessary accomplice in the metastatic process. *Cancer Genomics Proteomics* 2007; 4(5): 319-328
102. LeBleu VS, Macdonald B, Kalluri R. Structure and function of basement membranes. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007; 232(9): 1121-1129
103. Burtin P, Chavenel G, Fodart JM, Martin E. Antigens of the basement membrane and the peritumoral stroma in human colonic adenocarcinomas: an immunofluorescence study. *Int J Cancer* 1982; 30(1):13-20

104. Pujuguet P, Hammann A, Martin F, Martin M. Abnormal basement membrane in tumors induced by rat colon cancer cells. *Gastroenterology* 1994; 107(3): 701-711
105. Kleinman HK, Jacob K. Invasion assays. *Curr Protoc Cell Biol* 2001; Chapter 12: Unit 12.2.
106. Hemler ME, Crouse C, Sonnenberg A. Association of the VLA alpha 6 subunit with a novel protein. A possible alternative to the common VLA beta 1 subunit on certain cell lines. *J Biol Chem* 1989; 264(11): 6529-6535
107. Koretz K, Schlag P, Boumsell L, Moller P. Expression of VLAalpha 2, VLA-alpha 6, and VLA-beta 1 chains in normal mucosa and adenomas of the colon, and in colon carcinomas and their liver metastases. *Am J Pathol* 1991; 138(3): 741-750
108. Martin M, Pujuguet P, Martin F. Role of stromal myofibroblasts infiltrating colon cancer in tumor invasion. *Pathol Res Pract* 1996; 192: 712-717
109. Bodey B, Bodey B Jr, Siegel SE, Kaiser HE. Prognostic significance of matrix metalloproteinase expression in colorectal carcinomas. *In Vivo* 2000; 14(5): 659-666
110. Wagenaar-Miller RA, Gorden L, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases in colorectal cancer: is it worth talking about? *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23(1-2): 119-135
111. Levy AT, Cioce V, Sobel ME, Garbisa S, Grigioni WF, Liotta LA, Stetler-Stevenson WG. Increased expression of the Mr 72,000 type IV collagenase in human colonic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1991; 51(1): 439-444
112. Matrisian LM. The matrix-degrading metalloproteinases. *Bioessays* 1992; 14(7): 455-463
113. Matrisian LM, Wright J, Newell K, Witty JP. Matrix-degrading metalloproteinases in tumor progression. *Princess Takamatsu Symp* 1994; 24: 152-161
114. Masaki T, Sugiyama M, Matsuoka H, Abe N, Izumisato Y, Sakamoto A, Atomi Y. Coexpression of matrilysin and laminin-5 gamma2 chain may contribute to tumor cell migration in colorectal carcinomas. *Dig Dis Sci* 2003; 48(7): 1262-1267
115. Masaki T, Matsuoka H, Sugiyama M, Abe N, Goto A, Sakamoto A, Atomi Y. Matrilysin (MMP-7) as a significant determinant of malignant potential of early invasive colorectal carcinomas. *Br J Cancer* 2001; 84(10): 1317-1321
116. Mook OR, Frederiks WM, Van Noorden CJ. The role of gelatinases in colorectal cancer progression and metastasis. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1705(2): 69-89
117. Zucker S, Vacirca J. Role of matrix metalloproteinases (MMPs) in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23(1-2): 101-117
118. Witty JP, McDonnell S, Newell KJ, Cannon P, Navre M, Tressler RJ, Matrisian LM. Modulation of matrilysin levels in colon carcinoma cell lines affects tumorigenicity in vivo. *Cancer Res* 1994; 54(17): 4805-4812
119. Wang X, Fu X, Brown PD, Crimmin MJ, Hoffman RM. Matrix metalloproteinase inhibitor BB-94 (batimastat) inhibits human colon cancer growth and spread in a patient-like or orthotopic model in nude mice. *Cancer Res* 1994; 54(17): 4726-4728
120. Watson SA, Morris TM, Robinson G, Crimmin MJ, Brown PD, Hardcastle JD. Inhibition of organ invasion by the matrix metalloproteinase inhibitor batimastat (BB-94) in two human colon carcinoma metastasis models. *Cancer Res* 1995; 55: 3629-3633
121. Dano K, Andreasen PA, Grondahl-Hansen J, Kristensen P, Nielsen LS, Skriver L. Plasminogen activators, tissue degradation, and cancer. *Adv Cancer Res* 1985; 44: 139-266
122. deBruin PA, Griffioen G, Verspaget HW, Verheijen JH, Dooijewaard G, van den Ingh HF, Lamers CB. Plasminogen activator profiles in neoplastic tissues of the human colon. *Cancer Res* 1988; 48(16): 4520-4524
123. Berger DH. Plasmin/plasminogen system in colorectal cancer. *World J Surg* 2002; 26(7): 767-771
124. Danø K, Behrendt N, Høyer-Hansen G, Johnsen M, Lund LR, Ploug M, Rømer J. Plasminogen activation and cancer. *Thromb Haemost* 2005; 93(4): 676-681
125. Csoka TB, Frost GI, Stern R. Hyaluronidases in tissue invasion. *Invasion Metastasis* 1997; 17: 297-311
126. Laurich C, Wheeler MA, Iida J, Neudauer CL, McCarthy JB, Bullard KM. Hyaluronan mediates adhesion of metastatic colon carcinoma cells. *J Surg Res* 2004; 122(1): 70-74
127. Stern R. Hyaluronidases in cancer biology. *Semin Cancer Biol* 2008; 18(4): 275-280
128. Yamashita Y, Kurohiji T, Tuszynski GP, Sakai T, Shirakusa T. Plasma thrombospondin levels in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1997; 82(4): 632-638
129. Sargiannidou I, Qiu C, Tuszynski GP. Mechanisms of thrombospondin-1-mediated metastasis and angiogenesis. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30(1): 127-136

130. To CTT, Tsao MS. The roles of hepatocyte growth factor/scatter factor and Met receptor in human cancers. *Oncol Rep* 1998; 5: 1013-1024
131. Hiscox SE, Hallett MB, Puntis MC, Nakamura T, Jiang WG. Expression of the HGF/SF receptor, c-met, and its ligand in human colorectal cancers. *Cancer Invest* 1997; 15(6): 513-521
132. Fujita S, Sugano K. Expression of c-met proto-oncogene in primary colorectal cancer and liver metastases. *Jap J Clin Oncol* 1997; 27(6): 378-383
133. Picon A, Gold LI, Wang J, Cohen A, Friedman E. A subset of metastatic human colon cancers expresses elevated levels of transforming growth factor beta1. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 497-504
134. Varki A. Selectins and other mammalian sialic acid binding lectins. *Cum Opin Cell Biol* 1992; 4: 257
135. Gout S, Tremblay PL, Huot J. Selectins and selectin ligands in extravasation of cancer cells and organ selectivity of metastasis. *Biochem Pharmacol* 2001; 61(3): 253-270
136. Witz IP. The selectin-selectin ligand axis in tumor progression. *Cancer Metastasis Rev* 2008; 27(1): 19-30
137. Kaila N, Thomas BE 4th. Design and synthesis of sialyl Lewis(x) mimics as E- and P-selectin inhibitors. *Med Res Rev* 2002; 22(6): 566-601
138. Hanski C, Hanski ML, Zimmer T, et al. Characterization of the major sialyl-Lex- positive mucin present in colon, colon carcinoma, and sera of patients with colorectal cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 928
139. Kannagi R. Molecular mechanism for cancer-associated induction of sialyl Lewis X and sialyl Lewis A expression-The Warburg effect revisited. *Glycoconj J* 2004; 20(5): 353-364
140. Kannagi R. Carbohydrate antigen sialyl Lewis a--its pathophysiological significance and induction mechanism in cancer progression. *Chang Gung Med J* 2007; 30(3): 189-209
141. Hoff SD, Matsushita Y, Ota DM, Cleary KR, Yamori T, Hakomori S, Irimura T. Increased expression of sialyl-dimeric LeX antigen in liver metastases of human colorectal carcinoma. *Cancer Res* 1989; 49(24 Pt 1): 6883-6888
142. Tanabe KK, Ellis LM, Saya H. Expression of CD44R1 adhesion molecule in colon carcinomas and metastases. *Lancet* 1993; 341: 725-726
143. Yamaguchi A. Expression of variant CD44 in colorectal cancer and its relationship to liver metastasis. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1998; 99(7): 409-414
144. Bresalier RS, Schwartz B, Kim YS, Duh QY, Kleinman HK, Sullam PM. The laminin alpha 1 chain Ile-Lys-Val-Ala-Val (IKVAV)-containing peptide promotes liver colonization by human colon cancer cells. *Cancer Res* 1995; 55(11): 2476-2480
145. Mafune KI, Ravikumar TS, Wong JM, Yow H, Chen LB, Steele GD Jr. Expression of a Mr 32,000 laminin binding protein messenger RNA in human colon carcinoma correlates with disease progression. *Cancer Res* 1990; 50(13): 3888-3891
146. Lenander C, Habermann JK, Ost A, Nilsson B, Schimmelpenninck H, Tryggvason K, Auer G. Laminin-5 gamma 2 chain expression correlates with unfavorable prognosis in colon carcinomas. *Anal Cell Pathol* 2001; 22(4): 201-209
147. Aoki S, Nakanishi Y, Akimoto S, Moriya Y, Yoshimura K, Kitajima M, Sakamoto M, Hirohashi S. Prognostic significance of laminin-5 gamma2 chain expression in colorectal carcinoma: immunohistochemical analysis of 103 cases. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(11): 1520-1527
148. Masaki T, Matsuoka H, Sugiyama M, Abe N, Izumisato Y, Sakamoto A, Atomi Y. Laminin-5 gamma2 chain expression as a possible determinant of tumor aggressiveness in T1 colorectal carcinomas. *Dig Dis Sci* 2003; 48(2): 272-278
149. Byrd JC, Bresalier RS. Mucins and mucin binding proteins in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23(1-2): 77-99
150. Bresalier RS, Ho SB, Schoeppner HL, Kim YS, Sleisenger MH, Brodt P, Byrd JC. Enhanced sialylation of mucin-associated carbohydrate structures in human colon cancer metastasis. *Gastroenterology* 1996; 110(5): 1354-1367
151. Ogata S, Ho I, Maklansky J, Chen A, Werther JL, Reddish M, Longenecker BM, Sigurdson E, Iishi S, Zhang JY, Itzkowitz SH. A rat model to study the role of STn antigen in colon cancer. *Glycoconj J* 2001; 18(11-12): 871-882
152. Schoeppner HL, Raz A, Ho SB, Bresalier RS. Expression of an endogenous galactose binding lectin correlates with neoplastic progression in the colon. *Cancer* 1995; 75(12): 2818-2826

153. Nakamura M, Inufusa H, Adachi T, Aga M, Kurimoto M, Nakatani Y, Wakano T, Nakajima A, Hida JI, Miyake M, Shindo K, Yasutomi M. Involvement of galectin-3 expression in colorectal cancer progression and metastasis. *Int J Oncol* 1999; 15(1): 143-148
154. Nagy N, Legendre H, Engels O, André S, Kaltner H, Wasano K, Zick Y, Pector JC, Decaestecker C, Gabius HJ, Salmon I, Kiss R. Refined prognostic evaluation in colon carcinoma using immunohistochemical galectin fingerprinting. *Cancer* 2003; 97(8): 1849-1858
155. Endo K, Kohnoe S, Tsujita E, Watanabe A, Nakashima H, Baba H, Maehara Y. Galectin-3 expression is a potent prognostic marker in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2005; 25(4): 3117-3121
156. Yu LG, Andrews N, Zhao Q, McKean D, Williams JF, Connor LJ, Gerasimenko OV, Hilken J, Hirabayashi J, Kasai K, Rhodes JM. Galectin-3 interaction with Thomsen-Friedenreich disaccharide on cancer-associated MUC1 causes increased cancer cell endothelial adhesion. *J Biol Chem* 2007; 282(1): 773-781

OPȚIUNI TERAPEUTICE ACTUALE ÎN CARCINOMUL HEPATOCELULAR

L. Miron, M. Marinca

Clinica de Oncologie, Spitalul Clinic Județean de Urgențe “Sf. Spiridon” Iași
Universitatea de Medicină și Farmacie Iași

ACTUAL THERAPEUTIC OPTIONS IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA (Abstract): Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common malignancy worldwide, with the number of new cases closely resembling the number of deaths. HCC incidence has doubled over the last 20 years in Europe. The management of HCC patients depends mainly on the extent and location of the tumor and the underlying liver disease. Three curative methods are currently available: orthotopic liver transplantation, surgical resection and local destruction. Local destruction of HCC is the most recent curative treatment that may be done using chemical (alcohol or acetic acid) or physical destruction by thermal ablation (cryotherapy, radiofrequency). Thermal ablation gives a more homogenous and larger necrosis and has replaced ethanol injection in many centers. Trans-arterial-chemo-embolisation (TACE) suggested a potential benefit: administration of intra-arterial radioactive lipiodol resulted in encouraging results in one randomised trial. Systemic chemotherapy has given disappointing results in inoperable HCC, possibly owing to the strong multidrug resistance gene expression. As novel molecular targeted therapy, *sorafenib*, an oral multikinase inhibitor that inhibits the VEGF receptor, is the only drug that improves median time to disease progression and median overall survival of the HCC patients. Identification of appropriate targets and effective therapies in HCC currently represents a significant challenge and new hope for the future.

KEY WORDS: HEPATOCELLULAR CARCINOMA, ABLATION, TARGETED THERAPIES.

Correspondență: Conf. dr. Lucian Miron, Clinica de Oncologie, Spitalul Clinic Județean de Urgențe “Sf. Spiridon” Iași, str. Independenței, nr.1, email lucmir@gmail.com, dr. Mihai Marinca, email m.marinca@gmail.com

INTRODUCERE

Carcinomul hepatocelular (CHC) reprezintă a șasea mare neoplazie umană și a treia cauză de mortalitate prin cancer în întreaga lume. Incidența globală reprezintă aproximativ 626.000 cazuri anual, cu predominanță la sexul masculin 2,5:1 (667.000 cazuri noi în 2005 în lumea întreagă). Indicele de mortalitate prin CHC atinge 94% [1]. În Europa, incidența CHC este de la 14/100000/an (Italia) până la 1,7/100000/an (Olanda) la bărbați, și de la 4/100000/an (Spania) până la 0,3/100000/an (Irlanda) la femei; mortalitatea de la 1,9/100000/an (SUA, Anglia) până la 1,5-20/100000/an (Austria, Africa de Sud), respectiv 115/1000000 locuitori/an (China, Thailanda). În România incidența este de 7,54/100000/an la bărbați, respectiv 3,79/100000/an la femei; cu o mortalitate de 6,73/100000/an la bărbați și 3,91/100000/an la femei.

În 60% la 90% din cazuri, CHC este datorat cirozei hepatice secundară alcoolului, hepatitei C sau B, cu o incidență anuală de 4% [2].

Tumorile maligne primare hepatice sunt în general adenocarcinoame, cu două tipuri majore: *carcinomul hepatocelular* (90%) și *colangiocarcinomul (carcinomul căilor biliare intrahepatice)* [3].

Carcinomul hepatocelular varianta fibrolamelară (1% din CHC) nu se asociază cu ciroza hepatică, este frecvent la vârste mai tinere, prezintă o evoluție clinică lentă și

poate fi de obicei rezecată chirurgical. O variantă frecvent confundată cu metastazele de carcinoame renale și suprarenale este *carcinomul primitiv cu celule clare*.

Mult mai rar, se întâlnesc *sarcoame hepatice* (hemangioendoteliom, sarcom cu celule Kupfer). *Hepatoblastomul* apare rar la adult, fiind mult mai frecvent la copiii și adolescenții [4,5,6].

Alfafetoproteina (AFP) este un marker biologic util atât în diagnosticul cât și în prognosticul CHC. Circa 50-70% dintre pacienții cu CHC prezintă valori crescute ale AFP la momentul diagnosticului, aceștia având o supraviețuire mediană mai redusă [7,8].

Prognosticul implică participarea unor variabile precum:

- statusul de performanță
- funcția hepatică (rezervă hepatică adecvată: bilirubină <2.0 mg/dl, albumină serică >3.5 g/dl, absența ascitei și a disfuncțiilor neurologice, status nutrițional excelent)
- prezența și severitatea cirozei în relație cu clasificarea *Child-Pugh*.

Prognosticul pacienților netratați rămâne nefavorabil, cu o supraviețuire mediană de 3-6 luni care depinde de gradul afectării hepatice.

Tratamentul CHC (cu intenție curativă sau paliativ) depinde în principal de extensia locală a tumorii și de boala hepatică preexistentă. Rezecția chirurgicală reprezintă tratamentul de elecție la pacienții cu hepatocarcinom localizat, asimptomatici, cu funcție hepatică conservată sau cu ciroză ușoară [6].

TRATAMENTUL CURATIV

Segmentectomia/lobectomia hepatică rămâne ce mai eficientă metodă terapeutică, dar numai 13-35% dintre pacienții cu CHC sunt candidați la chirurgie.

Cele mai bune rezultate (supraviețuire la 5 ani de 30-40%) se obțin în stadiile I și II de boală, la care pot fi obținute margini de rezecție chirurgicală de cel puțin 2 cm în parenchimul hepatic normal. Supraviețuirea este mai scăzută (12-37%) la pacienții cu tumori mari, cu invazie vasculară și ciroză avansată. Mortalitatea perioperatorie este < 5% (mai crescută în prezența cirozei). Recidiva este frecvent observată în țesutul restant. Extinderea hepatectomiei este posibilă la 10-29% dintre pacienți.

Tumorile mari pot fi înlăturate prin hemihepatectomie extinsă; riscul este reprezentat de metastazele mici în țesutul hepatic. Reintervențiile pot fi de asemenea utile.

Prognosticul este sumbru: supraviețuirea la 5 ani este de numai 25% chiar după operația cu intenție curativă (recidive intrahepatice sau metastaze pulmonare și osoase) [9].

Transplantul hepatic ortotopic este considerat actual cel mai eficace tratament al CHC (se adresează concomitent tumorii primare, leziunilor hepatice secundare și cirozei). Este indicat la pacienții cu ciroză severă sau cu rezecție extensivă dar cu rezervă minimă hepatică; se efectuează efectiv la doar 5-15% dintre pacienți (contraindicații numeroase, absența donatorilor).

Criteriile de transplant sunt cunoscute sub numele de „*criteriile Milano*”: tumoră unică < 5 cm sau 2-3 tumori, fiecare cu diametru maxim <3 cm și absența invaziei vasculare. Pacienții cu colangiocarcinom intrahepatic nu sunt candidați la transplant.

Supraviețuirea pe termen lung (4 ani) este de 60 până la 75% (mortalitatea datorată complicațiilor transplantului atinge 12-14%), dar rezultatele pot fi datorate selecției mai atente a pacienților. Recidivele survin în mai puțin de 15% din cazuri [10].

TEHNICILE ABLATIVE

Distrucția locală reprezintă cea mai recent introdusă metodă curativă; utilizează metode simple (spitalizare scurtă), bine tolerate și care pot fi administrate percutan:

- chimice (alcool, acid acetic)
- fizice (hipertermie, laser, crioterapie, radiofrecvență, coagularea cu microunde, radioterapie intraoperatorie, radioterapie interstițială).

Distrucția locală nu este fezabilă în cazurile cu ascită, hipocoagulare, localizare subcapsulară cu risc crescut de hemoragie și diseminare tumorală [11]. Nu se înregistrează diferențe de supraviețuire între metodele de ablație percutană [13].

Injecția percutană de etanol 95% (IPE) (Sugira, 1983) determină o asociere de efecte distructive prin deshidratare celulară și necroză de coagulare. Totuși, aceasta nu reușește să distrugă celulele maligne de la periferia tumorii și nici nu poate fi folosită în tratamentul tumorilor prea mici, nedetectabile la examenul echografic. Avantajele acestei metode sunt: simplitatea procedurală, prețul scăzut și efectele adverse minime. Ratele de răspuns sunt variabile, de la 90-100% (CHC <2 cm, tumoră unică, Child-Pugh A) la 70% (CHC 3-5 cm, tumori multiple, Child-Pugh B) și respectiv 50% (CHC >5 cm, insuficiență hepatică avansată). La pacienții selectați, cu răspunsuri complete, supraviețuirea la 5 ani este de 40-70% [12].

Ablația termică prin radiofrecvență (ARF) reprezintă o alternativă de tratament percutan la pacienții cu CHC nerezecabile dezvoltate pe ciroză cu scor Child-Pugh A sau B. Este contraindicată în CHC localizate hilar, în organe extrahepatice, diafragm sau vase. Determină o necroză mai mare și mai omogenă, alte avantaje potențiale față de injecția cu etanol incluzând numărul mai mic de ședințe de tratament și un mai bun control local; supraviețuirea la 2 ani pare mai avantajoasă pentru radiofrecvență în unele studii (96% vs. 62%) [13].

Patru studii recente, ce au comparat ARF cu IPE în CHC mici, au indicat un beneficiu semnificativ în favoarea RF în termenii controlului local (rate de recidivă locală la 2 ani de 2-18% vs. 11-45%). Totuși, aceste date nu sunt suficiente pentru a susține un beneficiu de supraviețuire după RF [14].

Crioterapia a fost utilizată în tumorile >3 cm, dar necesită efectuarea unei laparotomii.

Radioterapia prezintă un rol limitat în tratament, datorită intoleranței la iradiere a țesuturilor hepatice normale [15].

TRATAMENTUL ADJUVANT ȘI NEOADJUVANT: CHIMIOTERAPIA

Rezultatele prevenției secundare după (sau înainte) de intervențiile terapeutice cu succes necesită a fi ameliorate și confirmate în studii mai mari, pentru a obține un impact asupra supraviețuirii pe termen lung a pacienților cu CHC.

Chemoembolizarea transarterială hepatică (CHEAT) poate influența pozitiv o eventuală procedură chirurgicală ulterioară (scade riscul de hemoragie) și ratele de supraviețuire. CHEAT a fost testată la pacienții cu CHC aflați în așteptarea unui transplant hepatic, unii dintre aceștia prezentând un beneficiu de supraviețuire, dar care nu a fost confirmat în alte studii. Polichimioterapia intra-arterială hepatică ar permite obținerea unor rate de răspuns de 41-60%, cu supraviețuire mediană de 19-20 luni [16].

CHT adjuvantă sistemică a fost studiată în câteva trialuri, o meta-analiză din 2001 (de mici dimensiuni !) relevând un efect detrimental al acestei modalități terapeutice. În concluzie, la pacienții cu hepatocarcinom nu este recomandată

chimioterapia adjuvantă/neoadjuvantă cu administrare sistemică sau intraarterială hepatică [17,18].

TRATAMENTUL PALIATIV: CHIMIOTERAPIA

Chimioterapia sistemică a determinat rezultate dezamăgitoare în CHC inoperabil, posibil și datorită rezistenței multidrog (MDR) genetic native a acestei neoplazii.

Chimioterapia este uzual utilizată pentru paliția bolii nerezecabile, iar în cazul tumorilor diseminate reprezintă principala opțiune de tratament la pacienții cu status bun de performanță [1,6].

Doxorubicin (adriamicin) a fost considerată mult timp citostatic de referință, deși a demonstrat o foarte scăzută eficacitate: rate de răspuns (RR) de 0-29% și nici un beneficiu de supraviețuire (media 4 luni), înregistrând în schimb o tolerabilitate redusă și decese toxice la 25% din pacienți [2].

Alte citostatice „clasice” precum 5-FU (RR 17%), cisplatin (RR 17%) și etoposid (RR 18%) sunt chiar mai puțin active.

Citostaticele de generația III nu au demonstrat activitate superioară (irinotecan - RR 14%, capecitabină - 13%, paclitaxel - RR 0-6%, doxorubicin liposomal - RR 0%) [3].

Nolatrexed (Thymaq® 800 mg/m²/zi, cicluri la 3 săptămâni), un nou antimetabolit care inhibă direct și specific timidilat-sintetaza, se află în studii de fază III, cu rezultate preliminare promițătoare [19].

Polichimioterapia asociază citostatice precum: cisplatin, adriamicin, 5-FU și interferon (PIAF) sau etoposid, cisplatin și 5-FU (ECF), care determină rate de răspuns cuprinse între 15 și 35%, fără un beneficiu cert asupra supraviețuirii. Nu există în prezent un regim de chimioterapie de referință [17,18,19]. Mai recent, regimul GEMOX (gemcitabină, oxaliplatin) a fost evaluat cu rezultate promițătoare într-un studiu pilot și un altul de fază II. Ratele de răspuns observate au variat de la 17% la 40% iar controlul bolii a fost obținut în 67%, și respectiv 77% din cazuri; supraviețuirea fără boală (DFS) a fost de 6-8 luni, iar supraviețuirea generală (OS) de 9-13 luni [20].

Chimioterapia sistemică nu este recomandată de rutină în cazul hepatocarcinoamelor nerezecabile/ metastatice [21].

(CHEMO)EMBOLIZAREA TRANSARTERIALĂ HEPATICĂ

În contrast cu rezultatele dezamăgitoare ale chimioterapiei sistemice în CHC metastatic, rezultate încurajatoare au fost obținute utilizând o varietate de tehnici de administrare locală a chimioterapiei. Astfel, datorită particularităților de vascularizație, tumorile hepatice (primitive și secundare) sunt candidate la proceduri de embolizare ± CHT regională (pe calea arterei hepatice). Embolizarea arterei hepatice s-a dezvoltat ca o alternativă la ligatura arterială intraoperatorie. Substanța de embolizare (amidon, polivinil alcool, ulei iodat, Gelfoam, Spherex, colagen) se va administra, eventual în mod repetat, prin cateterizarea sub ghidaj fluoroscopic a arterei femurale până la artera hepatică și selectiv ramurile ce irigă tumora), cât mai aproape de periferia teritoriului irigat, [22, 23].

Chemo-embolizarea transarterială hepatică (CHEAT) este un tratament activ pentru pacienții ce nu pot beneficia de tratamentul chirurgical curativ, dar care prezintă încă o funcție hepatică bună (Child-Pugh A), sunt asimptomatici, au un status de

performanță ECOG/OMS 0-2), fără hipertensiune/tromboză portală, fără insuficiență renală sau metastaze extrahepatice.

Se utilizează un amestec de lipiodol (colorant utilizat în limfangiografie) și citostatic, efectul chimic fiind combinat cu embolizarea arterială. Citostaticele utilizate – antracicline (doxorubicin 40-60 mg/m² I.A. zilele 1-2, epirubicin), fluoropirimidine (5-FU, FUDR), mitomicin C, cisplatin, ifosfamid – se administrează în bolus; lipiodolizarea crește ischemia tumorală, realizând o microembolizare periferică.

CHEAT este indicată la circa 10% din pacienți, iar supraviețuirea la 3 ani a pacienților bine selecționați poate atinge chiar 50%; permite obținerea unor rate de răspuns de 41-60% (superioare CHT sistemice), cu supraviețuire mediană de 19-20 luni. Prezența unui nodul hepatic bine vascularizat, retenția crescută de lipiodol în interiorul tumorii după CHEAT sunt factori de prognostic favorabil [24].

Totuși, studiile randomizate mai mari și meta-analizele nu au confirmat că CHEAT ar ameliora supraviețuirea față de terapia simptomatică (*best supportive care*, BSC) [18]. Mai mult, comparația chemoembolizare vs. embolizare nu a identificat nici o diferență în rata de răspuns sau supraviețuire [25].

Complicațiile embolizării transarteriale sunt redutabile: febră (95% din cazuri), durere abdominală (60%), anorexie (60%), toxicitate hepato-biliară (abces hepatic, insuficiență hepatică), ulceratii ale stomacului și duodenului. Decompensarea hepatică survine în 20% din cazuri (mortalitate 3%, în special la cei cu hiperbilirubinemie, timp de protrombină crescut și ciroză avansată), procedura fiind riscantă la pacienții cu boală avansată. Mai mult de 20% din pacienți remarcă creșterea ascitei sau o creștere tranzitorie a transaminazelor. Alte complicații relativ frecvente sunt spasmul arterei cistice și colecistita [23,26].

TRATAMENTUL PALIATIV: IMUNOTERAPIA

Interferonii (IFN) au demonstrat o oarecare eficacitate în prevenția CHC la pacienții infectați cu virusurile hepatitei B sau C, chiar în stadiul de ciroză. Interferonul-alfa (IFN- α) reduce leziunile hepatice și progresia spre ciroză în 10-30% dintre pacienții cu hepatită cronică B.

Totuși, IFN- α prezintă eficacitate minimă în tratamentul CHC, cu o creștere marginală a supraviețuirii generale (14,5 vs. 7,5 săptămâni) comparativ cu terapia de susținere (BSC), la pacienții fără indicație de chirurgie, transplant, embolizare sau ablație locală.

În asociere cu CHT (protocolul PIAF), IFN- α pare să crească răspunsul tumoral, dar nu ameliorează supraviețuirea [24].

TRATAMENTUL PALIATIV: HORMONOTERAPIA

Factorii care ar sugera dependența androgenică a CHC, conducând la evaluarea hormonoterapiei, sunt: predominanța masculină, posibilitatea inducerii prin terapia androgenică, expresia fiziologică a receptorilor androgeni în ficatul normal (valori mari în CHC), și prezența receptorilor pentru hormoni gonadotrofinici în unele linii celulare de CHC.

Antiestrogenii nu au demonstrat eficacitate nici singuri, nici în asociație cu agonistii hipofizari (LH-RH) cum ar fi flutamida și triptorelin. Tamoxifen a determinat rezultate încurajatoare, cu rate de supraviețuire >1 an, dar pe loturi de pacienți foarte bine selecționați; datele nu au fost reproductibile [1,2,6].

Analogii de somatostatin inhibă proliferarea celulară prin stimularea subtipurilor de receptori (SRS) care sunt exprimați diferit în CHC. Nu au confirmat nici un avantaj de supraviețuire în ciuda obținerii unor aspecte de boală staționară [28].

RADIOTERAPIA

Radioterapia externă (RT) are rol limitat în CHC, datorită toleranței slabe a iradierii de către ficat. Totuși, doze sigure și eficiente pot fi administrate pentru paliatia durerii.

Administrarea pe artera hepatică de izotopi radioactivi, precum Iod-131 (¹³¹I), asociați cu lipiodol, poate determina ameliorarea intervalului liber de boală (un singur studiu) [1,2,6].

TERAPII MOLECULARE

Hepatocitele (atât normale, cât și maligne) prezintă capacitate de regenerare, prin intermediul a numeroși factori de creștere, inclusiv factorul de creștere epidermal (EGF) și factorul de transformare alfa (TGF- α) [1].

Prin utilizarea inhibitorilor de transducție, în special ai factorului de creștere epidermal EGFR, incluzând gefitinib (Iressa[®]), erlotinib (Tarceva[®]) și cetuximab (Erbix[®]) au fost așteptate rezultate promițătoare în tumorile ce supraexprimă EGFR.

Administrarea de *cetuximab* monoterapie a demonstrat un bun profil de siguranță, dar cu răspuns slab tumoral și efect minim asupra supraviețuirii. Noi combinații cu chimioterapia sau cu alte terapii biologice (ex. GEMOX plus cetuximab) sunt în curs de studiu [24].

Genistein, un inhibitor specific de tirozinkinază, prezintă activitate în celulele de hepatocarcinom uman (HepG2), ceea ce sugerează un rol în tratamentul acestei boli.

AGENȚII ANTIANGIOGENETICI

CHC sunt tumori bogat vascularizate asociate cu nivele crescute de factor de creștere endotelial (VEGF) și fibroblastic (bFGF).

Thalidomida determină, singură sau în asociație cu chimioterapia (doxorubicin liposomal pegilat, gemcitabină), o rată de răspuns de 5% în CHC. Deoarece toxicitatea thalidomidei este minimă, cu excepția neuropatiei periferice, aceasta pare o opțiune atractivă în formele avansate de CHC(29).

Sorafenib, inhibitor al receptorului VEGF și al kinazei *raf*, a demonstrat o activitate clinică semnificativă: sorafenib în doză de 400 mg x 2/zi determină creșterea supraviețuirea generală cu 44% față de placebo la pacienții cu CHC avansat (studiul SHARP, 602 pacienți, ASCO 2007), creșterea supraviețuirii generale (10.7 luni vs. 7.9 luni), un timp crescut până la progresia radiologică (5.5 vs. 2.8 luni) și status de boală staționară mai frecvent (71% vs. 67%), cu o toxicitate tratabilă – cel mai frecvent reacții cutanate tip *hand-foot syndrome* (31%), diaree (43%), astenie (30%), *rash* (17%) și vărsături (16%). Sorafenib apare astfel ca primul agent molecular testat riguros care determină un beneficiu de supraviețuire la pacienții cu CHC avansate. Asociația sorafenib plus doxorubicin determină, de asemenea rezultate încurajatoare [30].

Bevacizumab, inhibitor de VEGF administrat în doză de 10 mg/kg, determină rate de răspuns parțial de 12.5% și boală staționară în 54% din cazuri. Asociația bevacizumab cu erlotinib determină rezultate încurajatoare, cu un bun profil toxic.

Inhibitorii de farnesil-transferază, de metaloproteinază, agenții antisens și noi molecule cu efect antiangiogenetic – NP70, AM1470, PTK787 (vatalanib), SU5416

(semaxinib) – sunt de asemenea studiați în tratamentul CHC, rezultatele fiind așteptate cu interes.

Inhibitorii de 2-ciclooxigenază (COX2) sunt în curs de studiu în CHC.

Pravastatin (inhibitor de HMG-CoA reductază) prezintă activitate citostatică pe celulele canceroase, demonstrând (în asociere cu embolizarea transarterială) un beneficiu de supraviețuire (19 luni *vs.* 9 luni) într-un studiu japonez recent [24].

TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

Tratamentul paliativ simptomatic trebuie luat în considerare la mai mult de 50% din pacienții cu cancer hepatic. În absența posibilității de vindecare, scopul tratamentului este ameliorarea calității vieții și eventual prelungirea supraviețuirii.

Tratamente precum: octreotid, radioterapia internă cu ^{131}I , radioterapia cu protoni, antiandrogenii, IFN- α , tamoxifen au fost studiate numai în trialuri mici, necomparative, unele fiind asociate cu rate de răspuns crescute, fără o ameliorare a supraviețuirii (1,6,30)

CONCLUZII

Tratamentele medicale sunt puțin eficiente actual în CHC avansat, iar rolul acestora după transplantul hepatic, rezecția hepatică sau disecția limitată trebuie explorate, în continuare.

Speranțele actuale se îndreaptă spre noile terapii moleculare „țintite” care explorează căile de semnal biologic implicate în carcinogeneza hepatică. Până atunci, alegerea tratamentelor în CHC avansate rămân un subiect de alegere în funcție de experiență și de posibilități.

Până atunci, tratamentul CHC rămâne o provocare importantă, deschisă însă multor speranțe în viitor.

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

BIBLIOGRAFIE

1. Barlett DL, Di Bisceglie AM, Laura Dawson W. Cancer of the liver. În: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg A, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. 8th ed. Wolter Kluwer/Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2008: 1129- 1156.
2. Alberts RS, Goldberg RM. Gastrointestinal tract cancers. In: Casciato DA, ed. *Manual of clinical oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004:185-232.
3. Leonard GD, Jarnagin WR, Allegra CJ. Primary cancers of the liver. In: Abraham J, Allegra CJ, Gulley J, eds. *Bethesda Handbook of clinical oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005:99-105.
4. Engstrom PF, Sigurdson ER, Evans AA, Pingpank JF. Primary neoplasms of the liver. In: Holland JF, Frei BC, eds. *Cancer medicine*. 6th ed. Hamilton: Decker, 2003:1543-1553.
5. Fong Y, Kemeny N, Lawrence TS. Cancer of the liver and biliary tree. În: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001:1162-1187.
6. Weber S, Jarnagin W, Duffy A, O'Reilly EM, Abou-Alfa GK, Blumgart L. Liver and bile duct cancer. În: Abeloff MD, Armitage JE, Niderhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds. *Abeloff's Clinical oncology*, 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2008:15691-1594.
7. Izumi R, Shimizu K, Kiriyama M, et al. Alpha-fetoprotein production by hepatocellular carcinoma is prognostic of poor patient survival. *J Surg Oncol* 1992;49(3):151-5.
8. Yamashita Y, Takahashi M, Koga Y, et al. Prognostic factors in the treatment of hepatocellular carcinoma with transcatheter arterial embolisation and arterial infusion. *Cancer* 1991;67(2):385-391.

9. Hegate U, Grem J. Primary cancers of the liver. În: Abraham J, Allegra CJ, ed. *Bethesda Handbook of clinical oncology*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001:87-93.
10. Hemming AW, Cattral MS, Reed AI, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2001;233(5):652-259.
11. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210(3):655-661.
12. Dannielle B, DeSio I, Izzo F et al. Hepatic resection and percutaneous ethanol injection as treatment of small hepatocellular carcinoma: a Cancer of the Liver Italian Program (CLP 08) retrospective case-control study. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:63-67.
13. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992;69(4):925-629.
14. Groupe d'Etude et de Traitement du carcinome hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995;332(19):1256-1261.
15. Zhou XD, Tang ZY. Cryotherapy for primary liver cancer. *Semin Surg Oncol* 1998;14(2):171-4.
16. Ciuleanu TE. Aportul chimioterapiei în tratamentul tumorilor hepatice primitive. *Rad & Oncol Med* 2003;9(4):250-257.
17. Epstein B, Ettinger D, Leichner PK, et al. Multimodality cisplatin treatment in nonresectable alpha-fetoprotein-positive hepatoma. *Cancer* 1991;67(4):896-900.
18. Sitzmann JV, Abrams R: Improved survival for hepatocellular cancer with combination surgery and multimodality treatment. *Ann Surg* 1993;217(2):149-154.
19. Farmer DG, Rosove MH, Shaked A, et al. Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1994;219(3):236-47.
20. Venook AP: Treatment of hepatocellular carcinoma: too many options? *J Clin Oncol* 1994;12(6):1323-34.
21. Bruix JB, Lovet MJ. Is there an optimal loco-regional therapy for hepatocellular carcinoma? *American Society of Clinical Oncology 26th Meeting Educational Book*, 2002:316-320.
22. Johnson PJ. Is there a role for systemic therapy in hepatocellular carcinoma and if so, can we assess responses? *American Society of Clinical Oncology 26th Meeting Educational Book*, 2002: 310-315.
23. Ruff P. Therapeutic options in hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer* 2004;3(2):119-131.
24. Taieb J, Barbare JC, Rougier P. Medical treatments for hepatocellular carcinoma (HCC): what's next ? *Ann Oncol* 2006;17(10):x308-x314.
25. Mor E, Kasper RT, Sheiner P, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the era of liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998;129(8):643-53.
26. Kendrick LM, Grambihler A, Gores GJ, et al. Cancer of the liver and bile ducts. În: Chang AE, Ganz PF, eds. *Oncology: an evidence-based approach*, New York: Springer, 2006:745-763.
27. Wagman LD, Robertson JM, O'Neill B. Liver, gallbladder, and biliary tract cancers. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, eds. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. 10th ed. New York: CMP Medica Oncology 2007:319- 337.
28. Chaudhary RT. Carcinomas of the pancreas, liver, gallbladder, and bile ducts. In: Skeel RT, ed. *Handbook of cancer chemotherapy*, 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott, Williams & Wilkins, 2007:294-297.
29. Lopez PM, Patel P, Uva P, et al. Current management of liver cancer. *Eur J Cancer* 2007;5(5):444-446.
30. Miron L, Marinca M. Cancerul hepatic. In Miron L, ed. *Terapia oncologică: opțiuni bazate pe dovezi*. Institutul European 2008: 238-249.

IMAGISTICA METASTAZELOR HEPATICE

Corina Ursulescu¹, C. Lupașcu²

1 Clinica Radiologică, 2 Clinica I Chirurgie

Spitalul „Sf. Spiridon” Iași

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

LIVER METASTASIS IMAGING (Abstract): Imaging liver metastasis is complex and aims: detection of focal liver lesions, morphological and functional assessment, evaluation of resectability (segmental anatomy, size and number of metastasis, relationship with vascular structures and diaphragm), volumetric studies of metastasis (for follow-up studies) and liver remnant after surgery, guiding percutaneous or laparoscopic treatment (thermal ablation, ethanol injection, injection of monoclonal antibodies or chemotherapy with nanoparticles). Ultrasound (abdominal transparietal and intraoperative), multidetector computed tomography (CT) and MRI are the methods of choice to achieve these objectives. For each method, specific intravascular contrast media injection improves the accuracy. The latest method, PET-CT, is used to identify metabolic active tumoral tissue, especially for recurrence diagnosis and for guiding biopsies and local treatments. Techniques, typical features of hypo- and hypervascular metastasis in native and postcontrast examination, sensitivity and specificity for each method are discussed, as well as their place in the diagnostic algorithm.

KEY WORDS: LIVER METASTASIS, ULTRASOUND, COMPUTED TOMOGRAPHY, MRI, PET-CT

Corespondență: Dr. Corina Ursulescu, Clinica Radiologică, Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Spiridon” Iași, str. Independenței, nr. 1, 700111; e-mail: corina.ursulescu@gmail.com

INTRODUCERE

Metastazele hepatice sunt cele mai frecvente leziuni maligne hepatice, cu o incidență de 20 de ori mai mare decât a tumorilor maligne primitive [1]. Sursa metastazelor hepatice este, cel mai adesea, o neoplazie localizată la nivelul tractului digestiv (colon, stomac, pancreas), sânelui, plămânului sau rinichiului. Dar o leziune hepatică la un pacient cu o neoplazie cunoscută nu este obligatoriu secundară, studiile de autopsie raportând până la 25-50% din leziunile hepatice sub 2 cm la pacienții cu tumori maligne ca fiind leziuni benigne [1]. De aceea, diagnosticarea corectă a metastazelor hepatice necesită o explorare imagistică complexă, ce vizează mai multe obiective:

1. detectarea leziunilor focale hepatice și caracterizarea lor (aspect imagistic sugestiv pentru metastaze, număr, localizare, dimensiuni) – în cadrul stadializării preterapeutice a tumorilor maligne și a monitorizării evoluției lor;
2. aprecierea rezecabilității, în funcție de localizarea în segmentele hepatice, relația cu venele hepatice, vena portă, hilul hepatic și diafragma;
3. realizarea volumetriei leziunilor metastatice și a ficatului;
4. ghidarea tratamentului paliativ (chemoembolizare, alcoolizare percutană), ghidarea tratamentului de distrucție termică, a chimioterapiei locale sau a tratamentului cu anticorpi monoclonali prin puncții percutane sau laparoscopice.

METODELE DE EXPLORARE IMAGISTICĂ

Ecografia este metoda de primă intenție pentru detectarea tumorilor hepatice, fiind neinvazivă, eficientă și cu cost redus.

Se utilizează două modalități de examinare: ecografia transabdominală și ecografia intraoperatorie.

Ecografia transabdominală, cu traductor de 2-5 MHz, care permite evaluarea morfologică a leziunilor focale: contur, dimensiuni, ecostructură, relația cu vasele intrahepatice, precum și evaluarea patologiei difuze subiacente: ciroză, hipertensiune portală. Examinarea în mod B este îmbunătățită, din punct de vedere al rezoluției spațiale și de contrast, prin utilizarea armonicilor tisulare [1,2]. Asocierea tehnicii Doppler permite caracterizarea vascularizației lezionale, dar sunt necesari agenți de contrast cu administrare intravenoasă, care cresc impedanța acustică a vaselor tumorale și permit evaluarea cu acuratețe a vascularizației metastazelor deoarece metastazele sunt frecvent hipovascularizate [1,2].

Dacă pentru ecografia în mod B, sensibilitatea este de 50-75%, iar specificitatea de 50-65%, utilizarea contrastului crește sensibilitatea la peste 90% [1,3,4].

Ecografia intraoperatorie combină examinarea ecografică cu inspecția și palparea intraoperatorie [1]. Utilizează traductor de 5-7,5 MHz, cu forme și dimensiuni ce permit explorarea în spații înguste (de exemplu, între grilajul costal și partea laterală a ficatului).

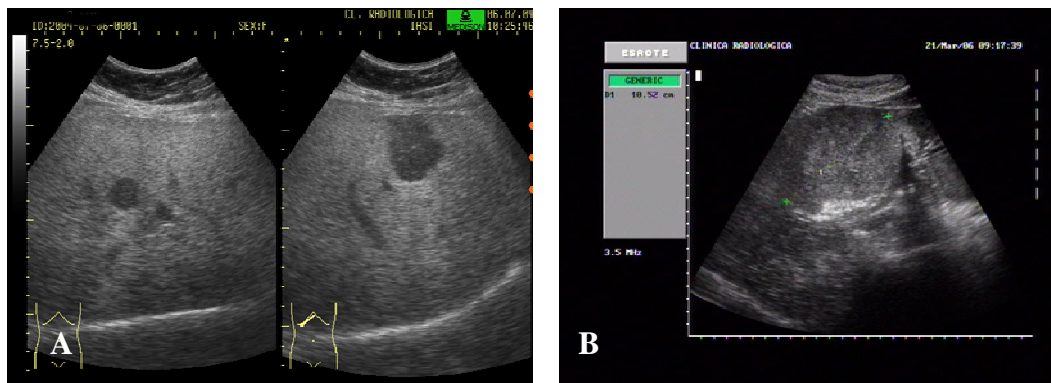


Fig. 1 Ecografie hepatică

A. Ecografie hepatică: leziuni hipoeogene multiple – metastaze; B. Ecografie hepatică: metastază izoecogenă.

Are acuratețe mare atât pentru detectarea leziunilor, evidențiind leziuni solide de la 3-5 mm, cât și pentru caracterizarea lor (mai bună localizare la nivelul segmentelor hepatice și mai bună caracterizare a relației cu structurile vasculare, cu identificarea planului vascular de rezecție), de aceea este considerată metoda cu cel mai mare impact asupra conduitei intraoperatorii [1,5]. Sensibilitatea este de peste 95% și specificitatea de 98%, depistând cu 10-15% mai multe metastaze decât examenul CT și cu 19-32% mai multe decât examenul IRM [1,5,6].

Deteția ecografică a unei leziuni focale depinde de dimensiunile, localizarea, ecogenitatea și efectul de masă pe care îl determină asupra vaselor intrahepatice și conturului hepatic [1]. Ecogenitatea este foarte variabilă: leziuni hiperecogene cu halou

hipoecogen periferic, leziuni hipoecogene sau mixte „în cocardă”, „bull’s eye” (Fig. 1). Fără a exista o corelație strictă între aspectul ecografic și tumora primară, unele aspecte sunt mai frecvent asociate cu o anumită tumoră: metastaze hiperecogene în cancerul de colon, tumori neuroendocrine, cancerul renal, coriocarcinom, metastaze hipoecogene în cancerul mamar, pulmonar, pancreatic, metastaze calcificate în adenocarcinoame mucinoase (colon, ovar, stomac, sân).

Comportamentul la contrast este caracteristic în cele trei faze: faza arterială diferențiază metastazele hipovascularizate, care sunt hipoecogene, de cele hipervascularizate, care devin intens și omogen hiperecogene, în timp ce în faza portală și cea tardivă toate metastazele devin hipoecogene comparativ cu restul parenchimului, care rămâne contrastat [1]. Astfel, ultimele două faze îmbunătățesc detecția leziunilor cu diametrul sub 1 cm și a celor izoecogene [1].

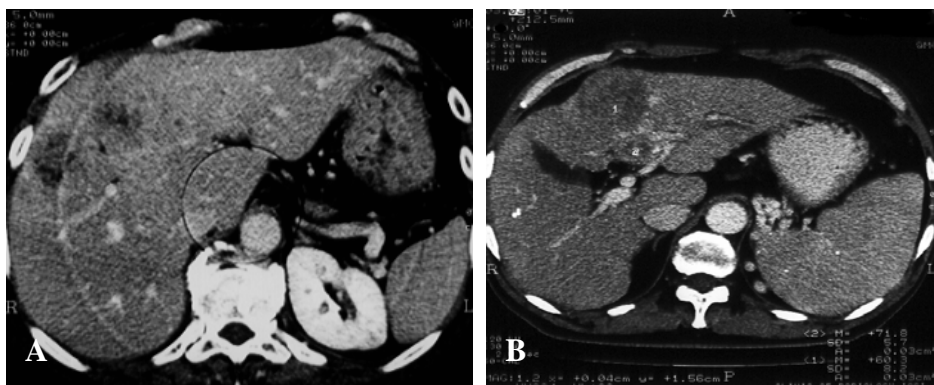


Fig. 2 CT abdominal

- A. metastaze hepatice hipodense în faza portală
 B. metastaze hepatice: caracterizarea raportului cu structurile vasculare

Examinarea CT este utilizată pentru depistarea și caracterizarea leziunilor secundare, stadializarea preterapeutică și depistarea recurenței după tehnicile de ablație. De asemenea, este metoda standard pentru realizarea volumetriei și are rol de ghidaj al unor proceduri percutane.

Examinarea se realizează cu un echipament multidetector, cu colimare de 5 mm și reconstrucție de 5 mm. Achiziția se face după injectarea intravenoasă a contrastului iodat hidrosolubil (2 ml/kg corp), în timp arterial și portal. Acest protocol de examinare permite diferențierea metastazelor hipervascularizate de cele hipovascularizate și a leziunilor benigne de cele maligne. În ultimii ani, pentru a reduce cât mai mult doza de iradiere a pacienților ce efectuează examene CT repetate, pentru monitorizarea evoluției, se recomandă doar achiziția în fază portală (la 60-70 secunde de la injectare), cu o bună acuratețe în depistarea metastazelor [7].

Aspectul CT caracteristic este de leziuni nodulare hipodense native, ce captează contrast în timp arterial (omogen, heterogen sau periferic, în funcție de gradul de vascularizație), și devin hipodense față de restul parenchimului hepatic în faza portală (Figura 2).

Rata de detecție a metastazelor este de 75-85% comparativ cu rezultatele explorării intraoperatorii (cu examen anatomo-patologic și ecografie intraoperatorie) [8,9].

Rezultatele fals negative se datorează leziunilor mai mici de 1,5 cm (difícil de depistat și caracterizat). Rezultatele fals pozitive sunt date de leziuni hepatice benigne (hemangioame, adenoame biliare, hamartoame biliare, fibroză periportală) [8].

Imagistica prin rezonanță magnetică este considerată în unele studii cea mai bună metodă pentru depistarea leziunilor secundare. Protocolul standard include secvențe ponderate T1 și T2 native și post-contrast [5,9]. Secvențele rapide ponderate în T1, de tip ecou de gradient (GRE) sunt utile pentru depistarea infiltrării adipoase a parenchimului. Pentru secvențele ponderate T2 se preferă cele de tip turbo-spin echo (TSE) [9]. Pe secvențele native T1 metastazele hepatice sunt, în general, ușor hipointense; ele pot deveni hiperintense față de parenchimul hepatic în prezența hemoragiei și a melaninei (metastaze de melanom). Pe secvențele T2, metastazele sunt ușor hiperintense, diferența de semnal fiind accentuată de prezența edemului și a necrozei. Secvențele postcontrast sunt esențiale în depistarea și caracterizarea leziunilor. Tipul contrastului utilizat, doza și timpul de scanare sunt factori decisivi pentru acuratețea diagnosticului [9].

Există trei tipuri de substanțe de contrast utilizate în IRM:

- a) contrast extracelular (chelate de gadoliniu), care oferă informații identice cu cele date de contrastul iodat la CT: metastazele hipervascularizate contrastează precoce, intense și de scurtă durată în faza arterială, iar cele hipovascularizate contrastează tardiv; maximul de contrast între parenchimul hepatic și leziuni este atins în faza portală;
- b) substanțe captate în sistemul reticuloendotelial (superparamagnetice), numite și contrast negativ, care determină scăderea intensității parenchimului hepatic în secvențele ponderate T2, astfel încât metastazele, care nu conțin celule Kupffer, apar hiperintense pe secvențele postcontrast;
- c) substanțe specifice cu captare hepatocitară și excreție biliară, care determină creșterea intensității parenchimului postcontrast, în timp ce metastazele, care nu conțin hepatocite, rămân hipointense [9].

IRM permite o caracterizare mai bună a leziunilor, în special a celor de mici dimensiuni, comparativ cu examenul CT, precum și o detecție mai bună, dar încă limitată pentru leziunile infracentimetrice [5,7,9]. Scade rata rezultatelor fals pozitive, astfel încât acuratețea diagnosticului crește spre 93-95% cu noile secvențe și utilizarea contrastului superparamagnetic [4,6].

Secvențele dinamice oferă informații funcționale asupra țesutului tumoral, evaluarea vascularizației tumorale fiind utilă atât pentru predicția răspunsului la tratament, cât și pentru monitorizarea acestui răspuns [10].

Dezavantajele metodei sunt date de prețul explorării și accesibilitatea încă redusă.

Spre deosebire de metodele imagistice secționale, care aduc informații predominant morfologice, **PET-CT** este o metodă imagistică ce adaugă informații funcționale localizării secționale a leziunilor. PET era deja recunoscută ca fiind metoda cea mai sensibilă în depistarea metastazelor hepatice de la cancerul digestiv și în diferențierea leziunilor active de cele cicatriceale, iar combinarea cu examinarea CT permite localizarea lor cu precizie [4,9,11].

Este utilizată atât pentru depistarea leziunilor secundare, cât și pentru caracterizarea lor din punct de vedere funcțional, în vederea predicției răspunsului terapeutic la chimioterapie, prin aprecierea gradului de vascularizație sau hipoxie a țesutului tumoral.

PET-CT este utilă și pentru aprecierea recurenței după ablație, având avantajul identificării zonelor cu activitate metabolică ridicată în cadrul țesutului tumoral, aspect nu totdeauna evidențiat corect prin comportamentul la contrast în studiile CT și IRM [11].

Aceste informații permit ghidarea cu precizie a biopsiilor sau a tehnicilor de ablație, în special pentru leziuni care nu sunt detectabile prin alte metode imagistice [11,12]. Metoda are dezavantajul expunerii pacientului unui grad mare de iradiere.

ROLUL METODELOR IMAGISTICE ÎN EXPLORAREA TUMORILOR MALIGNHE HEPATICE SECUNDARE

1. Detectarea leziunilor și caracterizarea metastazelor

Nu există un consens asupra metodei imagistice optime pentru depistarea metastazelor. Metoda ideală pentru îndeplinirea acestui obiectiv ar trebui să aibă o bună rezoluție spațială, un contrast optim între leziune și parenchim, un semnal sau o densitate specifice leziunii [7]. De asemenea, comportamentul caracteristic la contrast ar permite o mai bună caracterizare a leziunilor, cu evitarea rezultatelor fals pozitive. Depistarea metastazelor hepatice este esențială pentru alegerea opțiunii terapeutice, evaluarea corectă preoperatorie reducând rata recidivei.

Cele două metode imagistice care îndeplinesc în mare parte aceste criterii sunt examenul CT multidetector și IRM (Fig. 3). Utilizarea lor în algoritmul de diagnostic ține cont atât de acuratețea fiecărei metode (mai mare pentru examenul IRM cu contrast), cât și de costul explorării, disponibilitatea echipamentelor, iradierea pacienților și contraindicațiile metodelor sau a substanțelor de contrast [7,9].

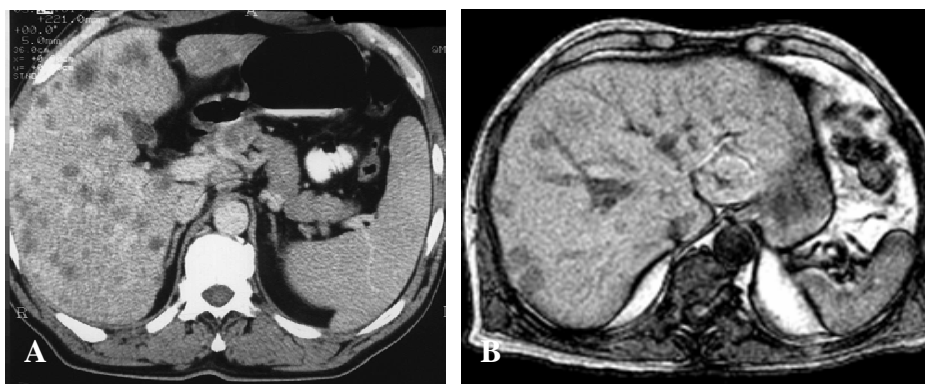


Fig. 3 Examen CT multidetector și IRM

A. CT abdominal – metastaze hepatice bilobare

B. IRM hepatic: evidențiază leziunile metastatice și caracterizează relația lor cu structurile vasculare

2. Aprecierea rezecabilității

Localizarea cu precizie în segmentele hepatice, caracterizarea relației cu venele hepatice, vena portă, hilul hepatic și diafragma sunt elemente esențiale pentru alegerea opțiunii terapeutice optime (rezeția hepatică vs. tehnici de distrucție termică sau chimică percutane sau laparoscopice). și pentru acest obiectiv, nu există un consens în privința celor două metode (CT vs. IRM). Examinarea postcontrast și tehnicile de reconstrucție multiplanară sunt necesare pentru caracterizarea acestor elemente. Metoda

imagistică ce influențează, de multe ori, decizia chirurgului este ecografia intraoperatorie [5].

3. Realizarea volumetriei vizează două aspecte:

- aprecierea volumului leziunilor metastatice hepatice, element important pentru evaluarea corectă preterapeutică și, implicit, alegerea metodei terapeutice optime, precum și pentru monitorizarea răspunsului la tratament. Calcularea volumului metastazelor se face pe metode secționale (CT, IRM), fie prin măsurarea celor 3 diametre, fie prin utilizarea unor algoritmi de calcul [13,14];
- calcularea volumului hepatic în vederea aprecierii parenchimului restant post-rezecție și a riscului de apariție a insuficienței hepatice [15].
- Ghidarea tehnicilor intervenționale
- vasculare: embolizarea metastazelor hipervascularizate (chemoembolizare intraarterială terapeutică);
- puncții diagnostice cu ac fin: ghidaj ecografic sau CT;
- puncții terapeutice ghidate ecografic sau CT: injectare intratumorală de alcool absolut (necroză tisulară intensă) cu ghidaj ecografic sau CT, pentru tumori cu diametrul mai mic de 3 cm; termonecroză percutană (radiofrecvență, vapori apă, microunde); injectare de anticorpi monoclonali intratumorali; efectuarea chimioterapiei liposomale intratumorală, eventual asociată cu nanoparticule radioactive.

CONCLUZII

Explorarea imagistica a metastazelor hepatice este esențială pentru selectarea și planificarea atitudinii terapeutice optime. Nu există un consens asupra metodei optime de explorare a ficatului în vederea depistării și caracterizării leziunilor secundare

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

BIBLIOGRAFIE

1. Albrecht T. Sonography of Liver Metastases. In R. Lencioni, D. Cioni, C. Bartolozzi, *Focal Liver Lesions. Detection, Characterization, Ablation*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2005, 261-274.
2. Badea R. Ficatul În: Dudea S, Badea R. *Ultrasonografie vasculară*. Ed. Medicală București, 2004.
3. Albrecht T, Oldenburg A, Hohmann J, et al Imaging of liver metastases with contrast-specific low-MI realtime ultrasound and SonoVue. *Eur Radiol*, 2003, 13(3): 79–86.
4. Kinkel K et al. Detection of Hepatic Metastases from Cancers of the Gastrointestinal Tract by Using Noninvasive Imaging Methods (US, CT, MR Imaging, PET): A Meta-Analysis. *Radiology* 2002; 224:748–756.
5. Sahani DV, Kalva SP, Tanabe KK, Hayat SM, O'Neill MJ, Halpern EF, Saini S, Mueller PR. Intraoperative US in Patients Undergoing Surgery for Liver Neoplasms: Comparison with MR. *Radiology* 2004; 232:810–814.
6. Bluemke DA, Paulson EK, Choti MA, et al (2000) Detection of hepatic lesions in candidates for surgery: comparison of ferumoxides-enhanced MR imaging and dual-phase helical CT. *Am J Roentgenol* 175:1653–1658.
7. Ward J et al. Liver Metastases in Candidates for Hepatic Resection: Comparison of Helical CT and Gadolinium- and SPIO enhanced MR Imaging. *Radiology* 2005; 237:170–180.
8. Valls C, Andía E, Sánchez A, Guma A, Figueras J, Torras J, Serrano T. Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Preoperative Detection and Assessment of Resectability with Helical CT. *Radiology* 2001; 218: 55–60.

9. C. Kulinna, W. Schima: Imaging Features of Hepatic Metastases: CT and MR. In R. Lencioni, D. Cioni, C. Bartolozzi (Eds.) *Focal Liver Lesions. Detection, Characterization, Ablation*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2005, 275-294.
10. Laarhoven H et al. Gadopentetate Dimeglumine and FDG Uptake in Liver Metastases of Colorectal Carcinoma as Determined with MR Imaging and PET. *Radiology* 2005; 237: 181–188.
11. Barker DW, Zagoria RJ, Morton KA, Kavanagh PV, Shen P. Evaluation of liver metastases after radiofrequency ablation: utility of 18F-FDG PET and PET/CT. *Am J Roentgenol*. 2005; 184(4): 1096-102.
12. Prior JO, Kosinski M, Delaloye AB, Denys A Initial report of PET/CT-guided radiofrequency ablation of liver metastases. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(6):801-803.
13. Yim PJ, Foran DJ. Volumetry of Hepatic Metastases in Computed Tomography Using the Watershed and Active Contour Algorithms *6th IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS'03)*. 329.
14. Pfeifer T, Häussler MD, Tomczak R, Rilinger N, Zeitler H, Laasch HU, Friedrich JM, Safi F. The value of tumor volumetry as opposed to bidimensional determination of tumor size during follow-up of hepatic metastases from colorectal carcinoma *Rofo*. 1992; 157(6): 548-551.
15. Dinant S, Graaf W, Verwer BJ, Bennink RJ, van Lienden K, Gouma DJ, van Vliet A, van Gulik TM Risk Assessment of Posthepatectomy Liver Failure Using Hepatobiliary Scintigraphy and CT Volumetry. *Journal of Nuclear Medicine* 2007; (48)5: 685-690.

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 hipocogenă 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 termonecrotată (Fig.2).

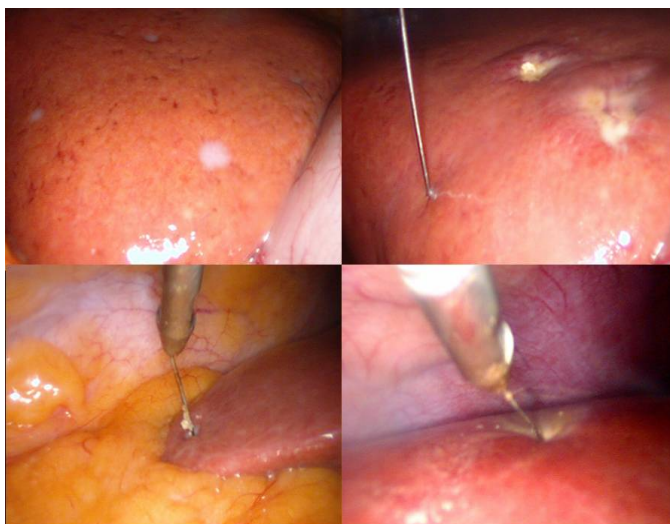


Fig. 1 Aspect intraoperator:
Metastaze hepatice multiple situate în ambii lobi
Termonecroză cu vapori de apă

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.

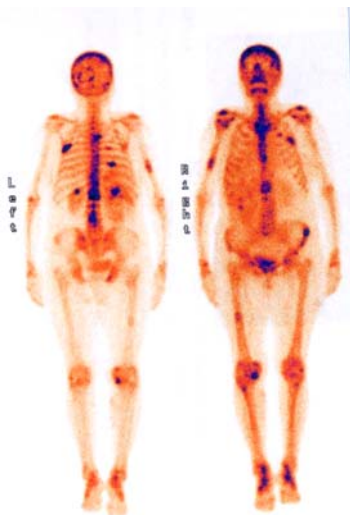


Fig. 5 Scintigrama osoasă

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 hipocogenă de 36x32 mm (mts)

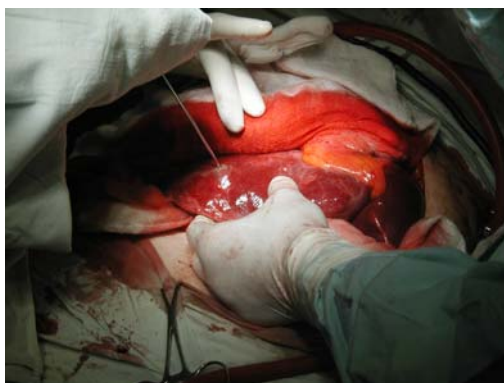


Fig.7 Aspect intraoperator

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.

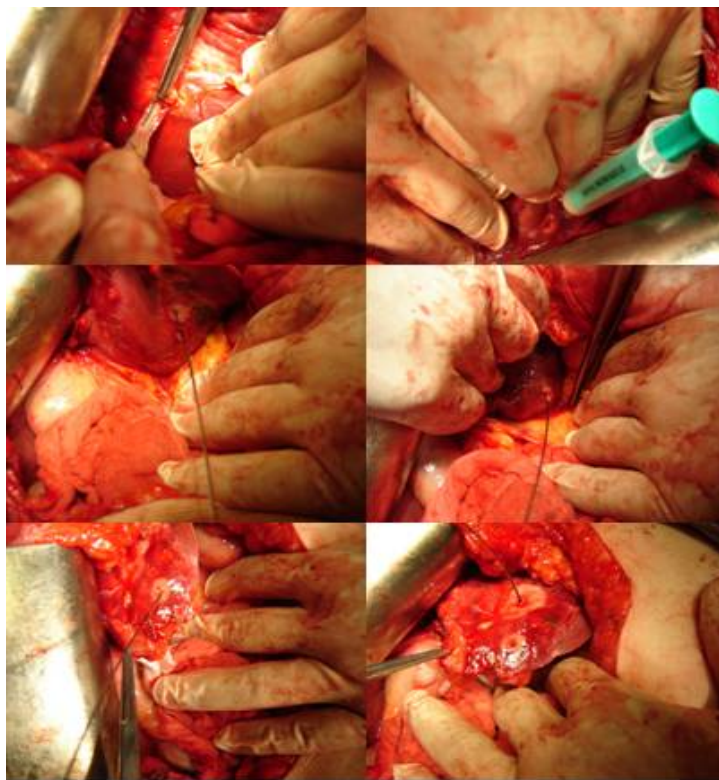


Fig. 8 Aspect intraoperator

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).

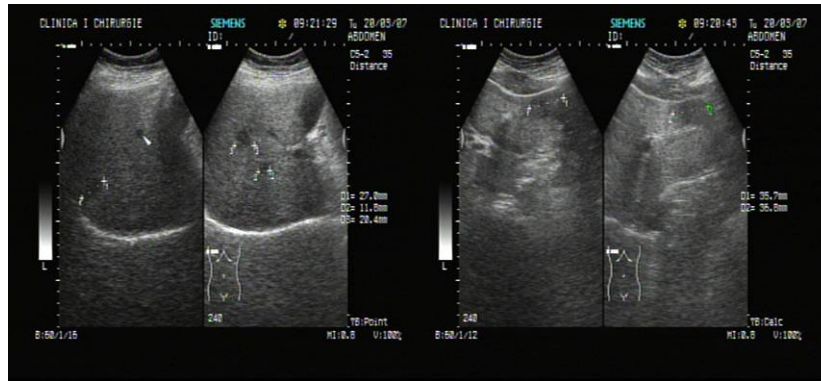


Fig. 9 Ecografie hepatică

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 angiogeneză 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 țintind 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

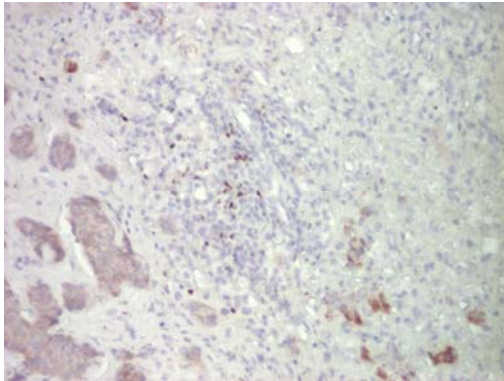


Fig. 11 Metastază hepatică de cancer mamar
Formațiune nodulară limfocitară intercalată în zona tranzițională, bogată în limfocite și alte celule inflamatorii, care premerge frontul de invazie tumorală în ficat. Nucleii Foxp3+ ai celulelor T reglatorii sunt evidenți în imunomarcaj intens DAB.

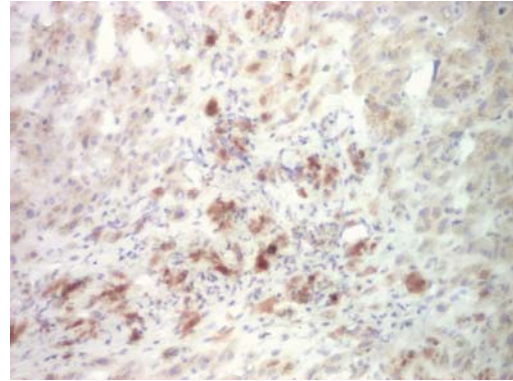


Fig. 12 Metastază hepatică de cancer mamar
Spot de celule inflamatorii IDO intens pozitive plasat la vârful de expansiune în ficat a unei formațiuni metastatice de cancer mamar (marcaj DAB; contracolorare Hematoxilină)

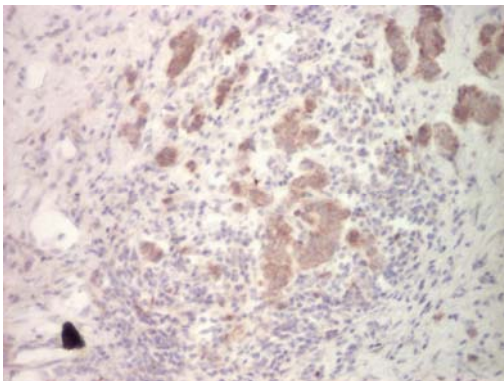


Fig. 13 Metastază hepatică de cancer mamar
Marcaj IDO în celulele tumorale ale vârfului de expansiune în ficat a unei formațiuni metastatice de cancer mamar (marcaj DAB; contracolorare Hematoxilină)

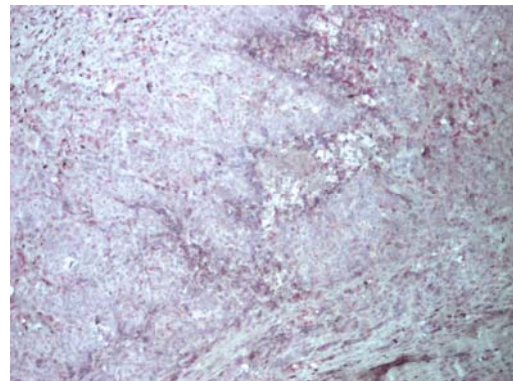


Fig. 14 Metastază hepatică de cancer mamar
Distribuție contrastantă a celulelor T reglatorii FoxP3+ (imunomarcare nucleară cu DAB-mar) în stroma ariilor floride (stânga sus) versus nonproductive (centru și diagonală) și, respectiv, a celulelor T CD8+ (imunomarcaj citoplasmatic cu fucsină – roșu); ob. 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 Fucsină roz în Fig 16), dar că multe dintre acestea sunt în relație directă cu celulele T reglatorii (nucleii DAB+ maro, Fig. 15).

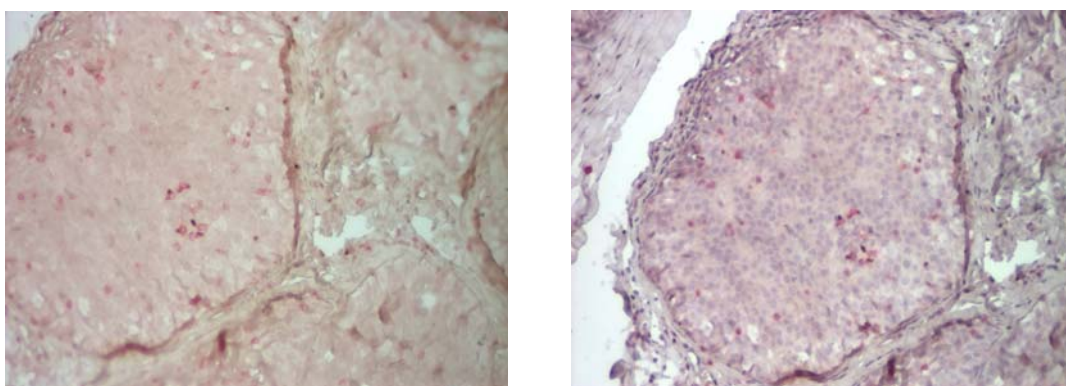


Fig. 15 Cancer mamar – tumoră primară

Se evidențiază relativ numeroase TIL-uri de tip Tc CD8+ (marcaj roz, fucsină), 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 Hematoxilină Meyer

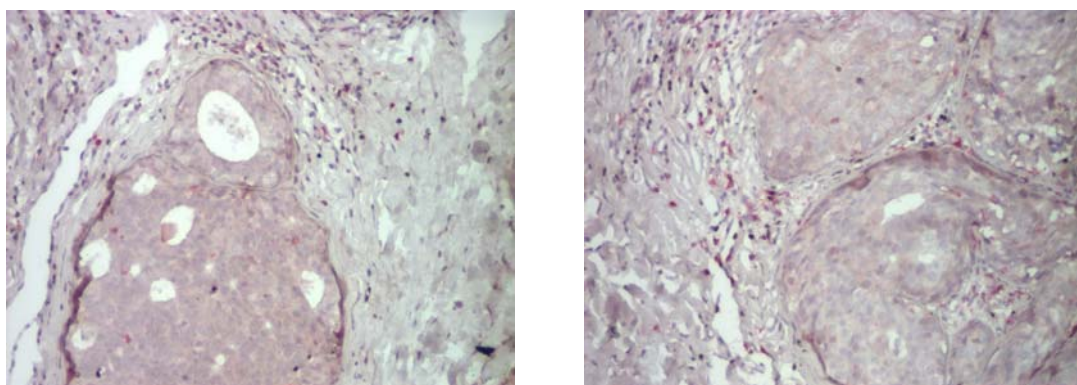


Fig. 16 Cancer mamar – tumoră primară

Filtru 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 membranală/citoplasmică, cu fucsină) 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.

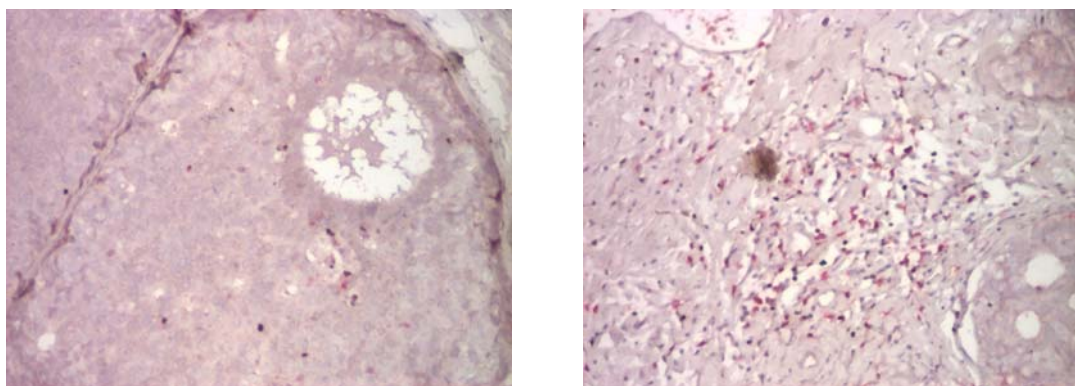


Fig. 17 Cancer mamar – tumoră primară

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, Maissonette F, Druet-Cabanac M, Ouellet JF, Guinebretiere 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.

LATE DIAGNOSIS OF AN END STAGE PANCREATIC ACTH-OMA; CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

R. Moldovanu¹, A. Vasilescu¹, E. Târcoveanu¹, C. Lupașcu¹, H. Mehier², Felicia Crumpei³, N. Vlad¹, Niculina Florea⁴

1 First Surgical Clinic „I. Tănăsescu – Vl. Buțureanu” „St. Spiridon” Hospital Iași
University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa” Iași

2 CERMA, Archamps, France

3 Department of radiology, „St. Spiridon” Hospital Iași

4 Department of pathology, „St. Spiridon” Hospital Iași

LATE DIAGNOSIS OF AN END STAGE PANCREATIC ACTH-OMA; CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW (Abstract):

Background: The management of digestive endocrine tumors is often challenging. These tumors are classified in two groups: pancreatic endocrine tumors (PEnT) and endocrine tumors from digestive tract. Methods: A 27 years old, woman was admitted in the First Surgical Clinic Iași for ectopic Cushing syndrome and unknown origin liver metastasis. A laparoscopic liver metastasectomy (for biopsy) and thermonecrosis of the other liver metastasis by overheated steam were performed. The histological and immune-histochemistry exams diagnosed metastasis from endocrine tumors. The biological exams revealed high levels of cortisol, ACTH and persistent hypokaliemia. Further imagery exams (CTscan, PETscan and Octreoscan) diagnosed the primary tumor in the pancreas (ACTH-oma) and other metastasis in ovaries. The patient was admitted again for upper GI hemorrhage and near-total dysphagia. The endoscopy and enteroscopy diagnosed multiples ulcers on the stomach, duodenum and jejunum, and peptic esophageal stenosis with reflux esophagitis. Other three surgical procedures have been performed: bilateral ovariectomy due to metastasis, bilateral adrenalectomy (to control the hypercortisol levels) and jejunostomy. The postoperative course was complicated by bone (vertebral) metastasis with paraplegia. The patient died after 18 months. Conclusions: PEnTs are rare tumors, and their management is always challenging. For these tumors it is necessary to recognize the clinical signs of the secreting tumors (inclusive carcinoid syndrome) and to carefully explore the patients. Unfortunately, Octreoscan and Positron Emission Tomography are not available in Romania.

Aggressive surgical treatment - excision of the primary lesion and multimodality approach of the liver metastasis (resection, ablative techniques, chemotherapy) - is indicated for PEnTs, even in advanced stages. Liver transplant for non-resectable liver metastasis from PEnTs, it is also recommended in selected patients (after resection of the primary tumor).

KEY WORDS: PANCREATIC ENDOCRINE TUMORS, LIVER, METASTASIS, LAPAROSCOPY, THERMONECROSIS

Correspondence to: Radu Moldovanu, MD, PhD, First Surgical Clinic, „St. Spiridon” Hospital Iași, Independenței Street, No. 1, 700111, Iași, Romania; e-mail: moldovar@iasi.mednet.ro*

BACKGROUND

Neuroendocrine tumors are rare, slow-growing tumors derived from neural crest cells. Common types of neuroendocrine tumors include carcinoids, pancreatic endocrine tumors (PEnT), melanomas, pheochromocytomas and medullary thyroid carcinomas. These tumors are classically considered as part of APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) system, defined by Capella as „a network of nerves and endocrine cells with a common phenotype characterized by simultaneous expression of general

* received date: 16.04.2008

accepted date: 25.06.2008

protein markers of neuroendocrine cells and hormonal product specific to each cell type” [1,2].

The management of PEnT is often challenging. These tumors are usually classified in functioning (e.g. insulinoma, gastrinoma etc.) and non-functioning tumors, benignant, border-line or malignant. PEnTs can be associated with other endocrine tumors in multiple endocrine syndromes: MEN, Recklinghausen disease, Hippel-Lindau disease. Usually, malignant PEnTs have a better survival prognosis than pancreatic adenocarcinoma. However, these tumors frequently metastasize to regional lymph nodes, bones and liver. In addition, neuroendocrine hepatic metastases can lead to incapacitating symptoms and can also decrease long-term survival.

CASE PRESENTATION

We present a case with synchronous liver metastasis from a PenTs.

A 27 years old woman was admitted in First Surgical Clinic Iași, for the first time, in September 2006 for pain in the right abdominal quadrant, flush, amenorrhea, Cushing syndrome. Ultrasound exam revealed multiple hypoechoogenous tumors disseminated in the liver in segments VI, VII and III with different dimensions (30-45 mm) (Fig. 1).

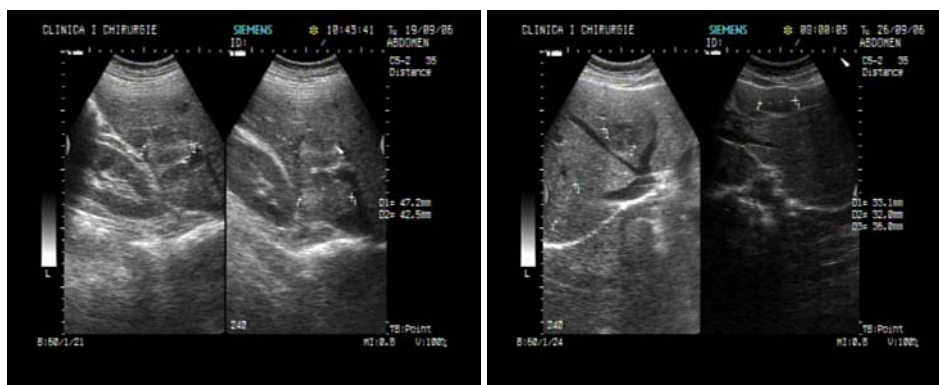


Fig. 1 Ultrasound exam

Multiple hypoechoogenous tumors disseminated in the liver in segments VI, VII and III with different dimensions (30-45 mm).

CT scan also confirmed the number and sites of liver tumors, but no other abdominal tumors were found and pancreas was described as “normal”.

We performed a diagnosis laparoscopy associated with non-anatomic metastasectomy using a LigaSure[®] device (for histological exam); for the other liver tumors thermonecrosis with overheated steam has been performed (Fig. 2).

Histopathological exam revealed metastasis from a malignant endocrine tumor confirmed by immunohistochemistry (the tumour was chromogranin positive, neuron specific enolase positive and citokeratine positive (Fig. 3).

The diagnosis was hepatic metastasis from a malignant endocrine tumors and ectopic (neoplastic) Cushing syndrome.

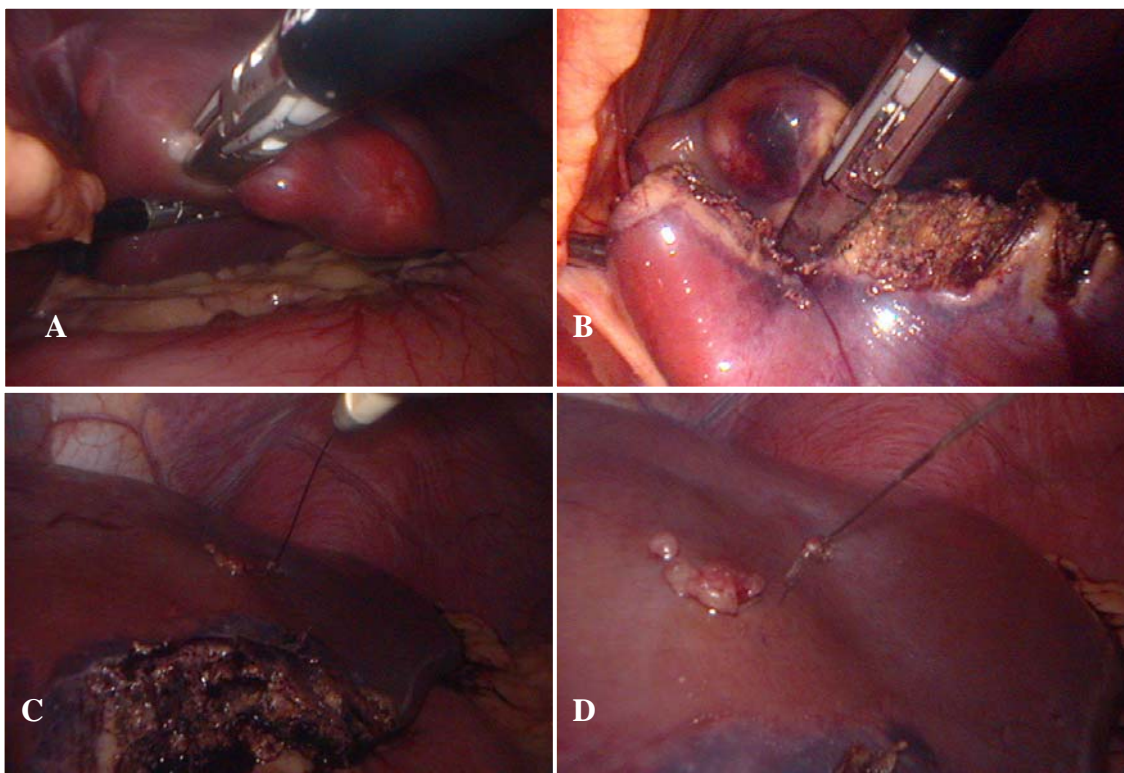


Fig. 2 Intraoperative view

A,B Metastasectomy, using LigaSure
C,D Thermonecrosis with overheated steam

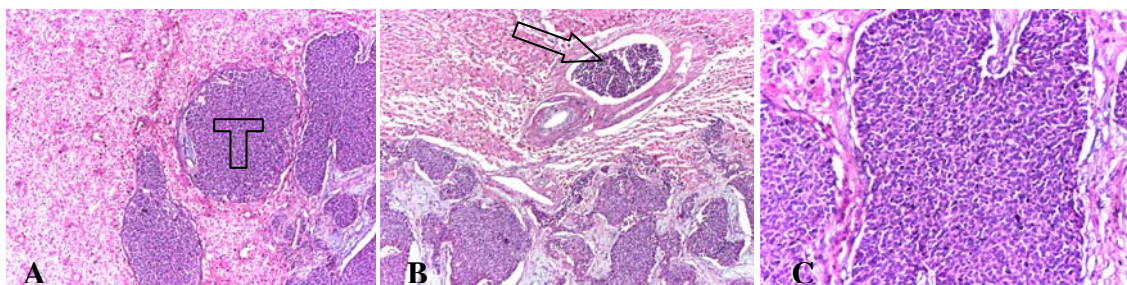


Fig. 3 Histopathological exam - metastasis of malignant endocrine tumor

A. tumour, HE, 4x; B. tumoral embolus in a portal vein HE, 10x;
C. detailed view of the tumor - monoclonal growth HE, 10x.

After a few weeks, she was admitted in emergency at the Gastroenterological Institute Iași, for acute pain in the upper abdominal region, Cushing syndrome, haematemesis and melena. The lab tests revealed hyperglycemia and hypokaliemia. A enteroscopy using videocapsule has been performed; multiple ulcers located on the duodenum and jejunal loop, some of them with diffuse bleeding, were diagnosed. She was treated with Octreotide, insulin and H⁺ pump blockers. She was then admitted at the Endocrinological Clinic to complete the tests (November 2006). The lab tests revealed a high cortisol levels – 754.56 ng/mL (60-285), a low kalium levels – 2.8 mEq/L and a high ACTH levels – 1141.82 pg/mL. The treatment was completed with ketoconazole and then, with Metirapone, obtaining the decreasing of cortisol plasma levels. Also, a new CT scan was performed and diagnose a pancreatic tumor (3x2.5x1

cm), situated in the pancreatic neck. A PET scan performed in Lyon (France) also revealed large adrenal glands with intense absorption of the marker, nodule of 7 cm in 6-th liver segment and other 2 nodules in 7-th segment, small pancreatic tumor (Fig. 4).

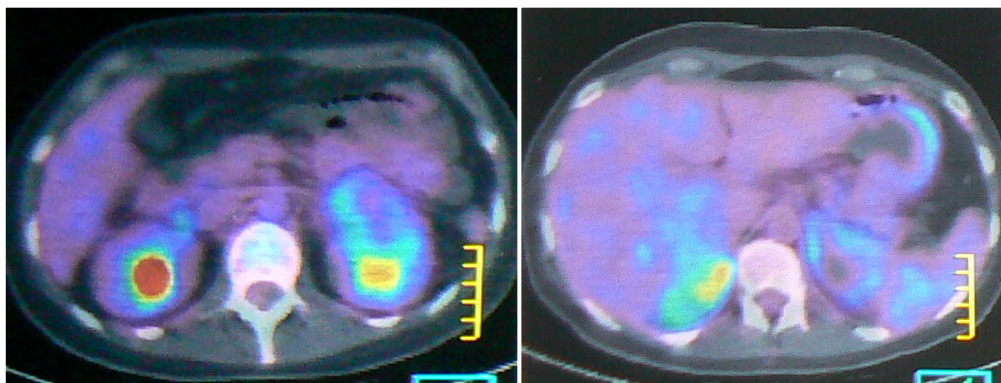


Fig. 4 PET scan

Large adrenal glands with intense absorption of the marker; nodule of 7 cm in 6-th liver segment

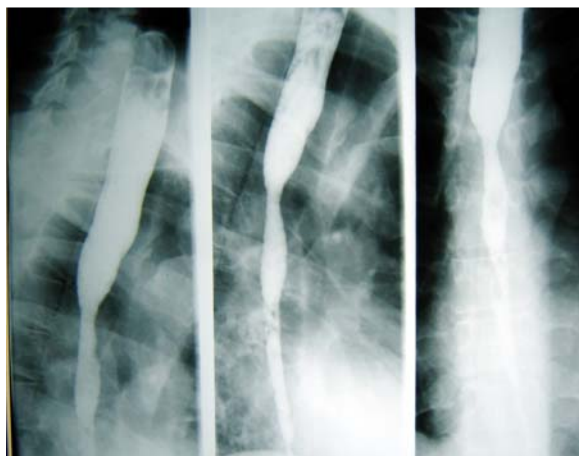


Fig. 5 Barium meal

Stenosis of the esophagus

Octreoscan with Indium 111-Pantetide diagnosed 5 nodules in the liver, one nodule in the pancreas (body), and a right pelvic nodule into the right ovary.

In evolution the patient present a new episode of upper digestive bleeding and dysphagia. A upper GI tract endoscopy diagnosed acute esophagitis, esophageal stenosis and Barrett esophagus, confirmed by barium meal (Fig. 5).

Another three operations have been performed: bilateral ovariectomy (Fig. 6), jejunostomy and bilateral adrenalectomy for a better control of cortisol secretion and to exclude a metastasis. Histopathological exam revealed in resected ovary a metastasis of endocrine tumor (Fig. 6) and hyperplasia in adrenal gland.

Complete diagnosis of this patient is: Pancreatic ACTH-oma with liver and ovarian metastasis; Ectopic Cushing syndrome; Peptic esophagitis, Barrett esophagus; Esophageal peptic stenosis; Upper GI tract bleeding.

She was proposed for Ytrium Octreotide radiotherapy ... BUT bone (vertebral) metastasis with paraplegia complicated the course and she died after 18 months from the diagnosis of the liver metastasis!

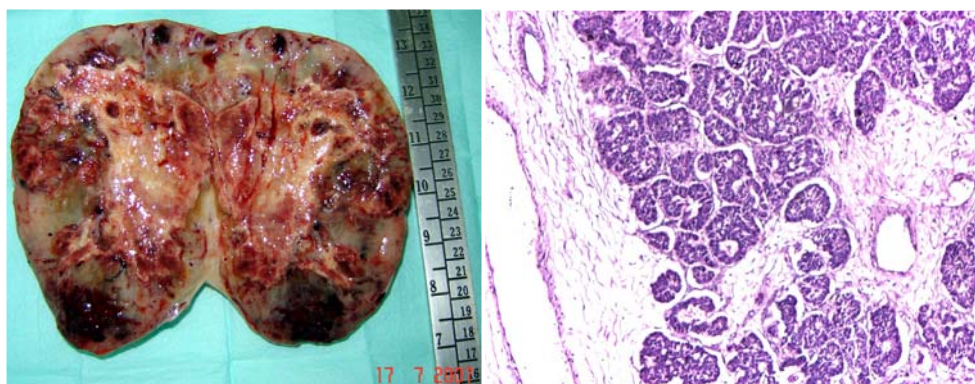


Fig. 6 Histopathological exam
Resected ovary - metastasis of endocrine tumor (HE 4x):
macroscopic (left) and microscopic (right) views

DISSCUSIONS

The estimated incidence of digestive endocrine tumors is 1.5/100,000 [1]. The small bowel was the most common site (38.9% of cases), preceding large bowel localisations (27.1%) and pancreatic localisations (20.5%) [2]. The other sites were much less frequent: stomach (6.1%), gallbladder (2.2%), liver (1.8%), oesophagus (0.4%), peritoneum (0.4%), and digestive localisation not otherwise stated (2.6%) [2]. Appendix malignant endocrine tumors represented 8.1% of large bowel localisations [2].

These tumors are more frequent in men and the age specific incidence rates of malignant digestive endocrine tumors in men and women [1] are 60-80 years.

Most malignant digestive endocrine tumors were already at a late stage at the time of diagnosis. In this way, only 26.6% did not extend beyond the organ, 20.1% had lymph node metastases, and 53.3% had visceral metastases or were unresectable. Among the metastatic cases, the proportion of patients with hepatic metastases was 59.7% [2]. The other main metastatic sites were peritoneal carcinosis (23.2% of cases), lung (3.7%), skin (2.4%), bone (1.2%), and other sites (9.7%) [2].

As we previous noted, PEnTs can be classified in secreting or non-secreting, unique or multiples, associated with MEN or alone, tumoral or diffuse [3]. All these PEnTs are possible to be benignant, border-line, malignant [3]. The diagnosis algorithm for these tumors include: recognition of the clinical syndrome (especially for the functioning PEnT), laboratory tests to identify the hormones or the biochemical parameters influenced by the hormones, topographic diagnosis and histological diagnosis.

Even the clinical signs of the PEnTs are for only one type of hormone these tumors usually have a multiple endocrine secretion: 52% form secreting PEnTs and 50% from non-secreting PEnTs produce hormones without any clinical sign [3]. In a series, Heitz cited by Jensen and Norton [4] describe that 33% from insulinomas excrete glucagone, 100% from glucagonomas excrete insuline, 22% from insulinomas +

glucagonomas excrete somatostatine, 35% from insulinomas + glucagonomas excrete PP and 5% from insulinomas + glucagonomas excrete gastrine.

Ectopic ACTH syndrome (EAS) occurs in about 5–10% of all patients with ACTH-dependent hypercortisolism, and 64% of affected patients presented hypokalemia, rarely seen in patients with Cushing's disease and highly suggestive of EAS [5]. The intense hypokalemia in EAS can be explained by the mineralocorticoid effect of cortisol, which in EAS tends to be higher than in Cushing's disease and because the activity of 11-hydroxysteroid dehydrogenase type 2, for reasons yet to be clarified, is decreased in patients with ectopic secretion of ACTH [6].

Regarding the topographic diagnosis, CT, MRI, and scintigraphy with radioisotopes can be used [3,4]. In Salgado series [6], CT was positive in 15 out of 21 cases and MRI in 8 out of 17 cases and the latter was unable to identify any case not identified by CT. Both scans failed to localize the tumor in 5 out of 25 (20%) of our patients [6]. Positron emission tomography has been used in oncology and whole body scintigraphy with fluorodeoxyglucose (FDG) is presently the most broadly used method to identify occult tumors, although it has little accuracy [8]. Scintigraphy with somatostatin analog (111 In-pentetreotide scintigraphy) identified some occult tumors not identified by conventional CT or MRI scans [4,9].

During the localization diagnosis period, even in occult cases, given the severity of the case, clinical treatment was necessary with cortisol synthesis blockers, ketoconazole being the most often used due to its efficacy [7]. After the localization of ACTH-secreting tumor source was accomplished, surgical removal of these lesions is the treatment of choice [6]. Another therapeutic alternative was the use of octreotide, as ectopic ACTH-producing tumors can express receptors for somatostatin and thus, respond to the administration of this polypeptide [10].

During the management of the presented case, the topographic diagnosis of the primary tumor was delayed until the imagery tests performed in France (helical CT scan, PET and Octreoscan). In this time, the patient was treated with ketoconazole and somatostatin associated with H⁺ pump blockers. Unfortunately the topographic diagnosis of the primary tumor was established too late, after the diagnosis of extrahepatic metastasis.

In recent years, aggressive treatment of hepatic metastasis from neuroendocrine tumors has been shown to relieve symptoms [11,12]. With improved safety of liver resection and advances in technology, treatment of liver tumors has evolved into a more aggressive, multimodality approach, incorporating surgery, ablative techniques, and transarterial chemoembolization (TACE). Resection, ablation, and TACE for neuroendocrine hepatic metastases have been shown to be an extremely effective treatment of the symptoms related to the metastases [11,12]. We must note that the aggressive treatment of the liver metastasis from PEnTs is usefully only after the removal of the primary tumor. In these conditions the total hepatectomy and liver transplant could also be performed [13-15].

We reviewed the medical literature to find other cases of ACTH-oma.

Oberg KC et al [16] describe a case of a 41-year-old woman presented with hirsutism, a pelvic mass, and Cushing's syndrome. Imaging studies revealed bilateral ovarian masses and a solid and cystic mass within the pancreas. Partial pancreatectomy, bilateral oophorectomy, and excision of several peritoneal tumor nodules were performed. Pathological examination revealed a neuroendocrine islet cell tumor of the pancreas with bilateral ovarian metastases. The tumor was immunoreactive for ACTH,

chromogranin, neuron-specific enolase, and keratin. The patient received postoperative chemotherapy and has been disease-free for 6 years.

In another study, Amikura K et al [17] report 12 cases of ACTH-oma. From these, 83% had liver metastases at the time of diagnosis, like in our case. The management of the patients was different: 3 patients underwent distal pancreatectomy combined with hepatic resection; one patient underwent laparoscopic enucleation of a tumor from the pancreatic tail; 8 of 12 patients underwent bilateral adrenalectomy to control symptoms of Cushing's syndrome, including 3 patients who underwent concurrent distal pancreatectomy and hepatic resection.

Doppman JL [18] also report a series of 11 cases and his conclusion was “When ectopic ACTH production is caused by an islet cell tumor, the tumor is large and malignant and has usually metastasized to the liver by the time when Cushing syndrome is diagnosed”. The same author studied the hormones secretion of ACTH-omas and discovered a simultaneous secretion of gastrin in 8 from 11 cases [18]. In this way we think that our case could be also associated with hypergastrinemia, because of the severe esophagitis accompanied with Barrett esophagus and upper GI tract bleeding; unfortunately the gastrin wasn't measured.

The octreotide-targeted radiotherapy is the last choice for the last stage of malignant PEnTs [19,20].

Classically survival in patients with pancreatic neuroendocrine tumors is significantly better than pancreatic adenocarcinomas [3]. However, survival and quality of life are diminished in patients with neuroendocrine hepatic metastases, as in our case. Several groups have reported improved 5-year survival of 50% to 70% with R0 resection (primary pancreatic tumor resection associated with liver resection of the metastasis) [12].

CONCLUSIONS

PEnTs are rare tumors, and their management is always challenging. For these tumors it is necessary to recognize the clinical signs of the secreting tumors (inclusive carcinoid syndrome) and to carefully explore the patients. Unfortunately, Octreoscan and Positron Emission Tomography are not available in Romania.

Aggressive surgical treatment - excision of the primary lesion and multimodality approach of the liver metastasis (resection, ablative techniques, chemotherapy) - is indicated for PEnTs, even in advanced stages. Liver transplant for non-resectable liver metastasis from PEnTs, it is also recommended in selected patients (after resection of the primary tumor).

Acknowledgment

The study was funded by the CEEEX grant 122 /2006 of the Romanian Ministry of Education and Research.

Conflicts of interest

The authors have not conflict of interest in relation to this article.

REFERENCES

1. Newton JN, Swerdlow AJ, dos Santos Silva IM, Vessey MP, Grahame-Smith DG, Primates P, Reynolds DJ. The epidemiology of carcinoid tumours in England and Scotland. *British Journal of Cancer*. 1994; 70: 939–942.

2. Lepage C, Bouvier AM, Phelip JM, Hatem C, Vernet C, Faivre J. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut*. 2004; 53: 549–553.
3. Târcoveanu E, Moldovanu R, Georgescu S, Niculescu D, Lupașcu C, Dimofte G. Tumorile pancreatice endocrine. *Chirurgia*. 2006; 101(2): 175-181.
4. Jensen TR, Norton AJ. Pancreatic endocrine tumors. In Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease, 7-th edition; Saunders Elsevier Science; 2002. p. 988-1016.
5. Stewart PM, Walker BR, Holder G, O'Halloran D, Shackleton CH. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase activity in Cushing's syndrome: explaining the mineralocorticoid excess state of the ectopic adrenocorticotropin syndrome: explaining the mineralocorticoid excess state of the ectopic adrenocorticotropin syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1995; 80: 3617–3620.
6. Salgado LR, Fragoso MC, Knoepfelmacher M, Machado MC, Domenice S, Pereira MA, de Mendonça BB. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155(5): 725-733.
7. Sonino N, Boscaro M, Merola G, Mantero F. Prolonged treatment of Cushing's disease by ketoconazole. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1985; 61: 718–722.
8. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hor G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1998; 25: 1255–1260.
9. De Herder WW, Lamberts SW. Octapeptide somatostatin-analogue therapy of Cushing's syndrome. *Postgraduate Medical Journal*. 1999; 75: 65–66.
10. Hearn PR, Reynolds CL, Johansen K, Woodhouse NJ. Lung carcinoid with Cushing's syndrome: control of serum ACTH and cortisol levels using SMS 201–995 (sandostatin). *Clinical Endocrinology*. 1988; 28: 181–185.
11. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg*. 2003;197: 29–37.
12. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, Rilling WS, Quebbeman EJ, Wilson SD, Pitt HA. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Ann Surg*. 2005; 241(5): 776-783;
13. Lang H, Schlitt HJ, Schmidt H, Flemming P, Nashan B, Scheumann GF, Oldhafer KJ, Manns MP, Raab R. Total hepatectomy and liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors of the pancreas - a single center experience with ten patients. *Langenbecks Arch Surg*. 1999; 384(4): 370-377.
14. Fernández JA, Robles R, Marín C, Ramírez M, Ramírez P, Sánchez-Bueno F, Luján J, Rodríguez JM, Parrilla P. Liver transplantation in the management of unresectable bilateral neuroendocrine metastases. *Cir Esp*. 2005; 78(3): 161-167.
15. Dousset B, Houssin D, Soubrane O, Boillot O, Baudin F, Chapuis Y. Metastatic endocrine tumors: is there a place for liver transplantation? *Liver Transpl Surg*. 1995; 1(2): 111-117.
16. Oberg KC, Wells K, Seraj IM, Garberoglio CA, Akin MR. ACTH-secreting islet cell tumor of the pancreas presenting as bilateral ovarian tumors and Cushing's syndrome. *Int J Gynecol Pathol*. 2002; 21(3): 276-280.
17. Amikura K, Alexander HR, Norton JA, Doppman JL, Jensen RT, Nieman L, Cutler G, Chrousos G, Fraker DL. Role of surgery in management of adrenocorticotrophic hormone-producing islet cell tumors of the pancreas. *Surgery*. 1995; 118(6): 1125-1130.
18. Doppman JL, Nieman LK, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Fraker DL, Norton JA, Jensen RT. Adrenocorticotrophic hormone--secreting islet cell tumors: are they always malignant? *Radiology*. 1994; 190(1): 59-64.
19. Barone R, Walrand S, Konijnenberg M, Valkema R, Kvolts LK, Krenning EP, Pauwels S, Jamar F. Therapy using labelled somatostatin analogues: comparison of the absorbed doses with 111In-DTPA-D-Phe1-octreotide and yttrium-labelled DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide. *Nucl Med Commun*. 2008; 29(3): 283-290.
20. Frilling A, Weber F, Saner F, Bockisch A, Hofmann M, Mueller-Brand J, Broelsch CE. Treatment with (90)Y- and (177)Lu-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2006; 140(6): 968-976.

CLASIFICAREA REZECȚIILOR HEPATICE

C. Lupașcu, R. Moldovanu

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

CLASIFICATION OF THE LIVER RESECTIONS (Abstract): Liver resections are complex surgical procedures. Due to the different names of these procedures used in French or English literature, some confusion can appear. The aim of this study is to present the terminology and the classification criteria used for liver resections: we present the procedures from point of view of: liver scissures, anatomic data (portal segments and hepatic vein pedicles), the quantity of resected liver parenchyma, the surgical approach etc. The classification criteria and correct liver resections terminology have to be known, to avoid the confusions and to perform the correct surgical technique.

KEY WORDS: LIVER, RESECTIONS, SURGICAL TECHNIQUES, ANATOMY

Correspondență: Conf. Dr. Cristian Lupașcu, Clinica I Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași, Bd. Independenței, nr. 1, 700111, Iași, România*

INTRODUCERE

Rezecțiile hepatice sunt intervenții complexe, a căror denumire duce uneori la confuzii. Aceste confuzii se datoresc fie diferitelor terminologii folosite de literatura franceză sau anglo-saxonă, fie necunoașterii anatomiei hepatice.

Obiectivul lucrării este de a prezenta criteriile de clasificare și terminologie a exerezelor hepatice.

CRITERII DE CLASIFICARE A REZECȚIILOR HEPATICE

1) În funcție de raporturile cu scizurile hepatice [1-3]:

- a. *Hepatectomii tipice (anatomice)* – planul de exereză este delimitat de o scizură anatomică, rezecția fiind realizată în funcție de segmentele și sectoarele ficatului;
- b. *Hepatectomii atipice (non-anatomice)* – constau în rezecția unui teritoriu hepatic care nu corespunde unui segment/sector; ca urmare, planul de rezecție intersectează scizurile. Acest tip de rezecție hepatică este întâlnit în literatură ca „excizie cuneiformă” [4] sau „wedge resection” [5].

Trebuie menționat termenul de rezecție *hepatică reglată*, provenit în general din literatura franceză [3] și care poate naște confuzii. Bismuth H [3] atrage atenția asupra acestei confuzii și definește hepatectomia reglată ca fiind rezecția cu abordul primar al pediculilor vasculari; deci, hepatectomia tipică poate fi reglată sau nu. Ulterior, același autor [6] completează definițiile cu termenul de tumorectomie (rezecția țesutului tumoral care înlocuiește parenchimul hepatic), iar pentru hepatectomiile reglate consideră important de precizat: hepatectomie tipică cu control vascular primar de tip „portal”, „portal și suprahepatic”, „portal, suprahepatic și cav inferior”.

* Received date: 7.03.2008

Accepted date: 20.04.2008

Couinaud C folosește termenul de hepatectomie controlată (*controlled hepatectomy*), referindu-se la rezecțiile hepatice tipice (anatomice) pentru a le deosebi de rezecțiile „necontrolate” (exerze hepatice prin abord transparenchimatous, fără intercepția hilară a pediculilor) [1,7].

2) În funcție de datele anatomice și distribuția pediculilor portali și suprahepatici

Couinaud C descrie următoarele tipuri de rezecții anatomice [7]:

- a. *Hepatectomii după segmentația portală:*
 - i. Hepatectomii drepte și stângi;
 - ii. Sectorectomii (paramediane sau laterale, dreaptă sau stângă);
 - iii. Hepatectomie stângă extinsă la sectorul paramedian drept;
 - iv. Hepatectomia centrală (rezecția celor două sectoare paramediane);
 - v. Segmentectomii (V, VI, VII, VIII).
- b. *Hepatectomii după distribuția venelor suprahepatice:*
 - i. Sectorectomii (dreaptă, mijlocie, stângă (lobectomia stângă));
 - ii. Hepatectomia stângă mediană (sectoarele stâng și mijlociu);
 - iii. Hepatectomia dreaptă mediană (sectoarele drept și mijlociu (lobectomia dreaptă)).
- c. *Hepatectomii mixte:*
 - i. Segmentectomia IV (abord la dreapta prin scizura portală principală, iar la stânga prin cea ombilicală (suprahepatica stângă));
 - ii. Segmentectomia III (abord la dreapta prin scizura ombilicală (suprahepatica stângă), iar posterior prin scizura portală stângă);
 - iii. Hepatectomia dreaptă intermediară (delimitată de scizura dreaptă portală și cea ombilicală);
 - iv. Hepatectomia stângă intermediară (planul de rezecție trece prin scizura suprahepatică dreaptă și respectiv scizura portală stângă).
- d. *Hepatectomii distale și intermediare (centrale).*

Terminologia prezentată duce la confuzii; astfel, frecvent, hepatectomia dreaptă și stângă sunt confundate cu lobectomia dreaptă și respectiv stângă. Menționăm din nou, că hepatectomia dreaptă este delimitată la stânga de scizura portală principală, deci până la segmentul IV, în timp ce lobectomia dreaptă se întinde până la scizura ombilicală (include segmentul IV); hepatectomia stângă se întinde până la scizura principală portală (include și segmentul IV), în timp ce lobectomia stângă este delimitată de scizura ombilicală (deci cuprinde numai segmentele II și III).

3) Din clasificarea menționată rezultă terminologia utilizată de majoritatea autorilor; de altfel, Prof. Popescu I [1] menționează că, în funcție de pediculii portali interceptați se descriu următoarele tipuri de rezecții hepatice tipice: hepatectomii (intercepția pediculilor portali primari), sectorectomii (secționarea pediculilor glissonieni secundari), segmentectomii (secționarea pediculilor glissonieni terțiari).

4) După cantitatea de țesut hepatic rezecată

Hepatectomiile sunt clasificate în: *majore* și *minore*. Nu există un consens în literatură asupra acestor noțiuni. După Ton That Tung (cit. de [1]) hepatectomiile majore sunt intervențiile care ridică cel puțin două segmente, iar cele minore, când se rezecă un segment sau mai puțin de un segment, iar după Bismuth H et al [6], cele

majore sunt definite ca exereza a cel puțin trei segmente, iar cele minore, când se rezecă sub două segmente). Același autor propune și denumirea de *hepatectomii lărgite* (când se ridică 5 segmente) și *super-lărgite* (când se ridică 6 segmente). Într-un studiu recent Helling TS și Blondeau B [8] definesc similar hepatectomiile majore: rezecția a cel puțin segmentelor V, VI, VII și VIII în ficatul drept și respectiv a segmentelor II, III și IV în ficatul stâng, iar hepatectomiile minore ca rezecții segmentare, subsegmentare sau tip wedge resection. Într-un alt articol, Schindl MJ et al [9] consideră rezecții hepatice majore intervențiile care ridică peste 50% din volumul ficatului. Coelho et al [10], analizează experiența unui centru de chirurgie hepatică folosind clasificarea lui Couinaud C din 1957, care distinge *hepatectomii extinse* (rezecția a cel puțin 5 segmente), *majore* (rezecția a trei sau patru segmente) și *minore* (segmentectomii, bisegmentectomii sau rezecții subsegmentare) [11].

5) După tipul tehnicii chirurgicale

Bismuth H [3,6] clasifică hepatectomiile tipice în:

- a. *hepatectomie cu secțiune vasculară primară (Lortat-Jacob)* – pediculii portalii și suprahepatici sunt ligaturați și secționați înainte de abordul parenchimului;
- b. *hepatectomie prin abord parenchimos primar (Ton That Tung)* – secțiunea parenchimului la nivelul scizurilor cu identificarea și ligatura pediculilor vasculo-biliari transparenchimos; ligatura venei suprahepatice se realizează tot la nivelul tranșei de secțiune;
- c. *hepatectomia prin abord mixt (Bismuth H, Couinaud C)* – disecția pediculilor portalii și suprahepatici care sunt identificați și clampați, urmată de ligatura transparenchimotoasă a pediculilor vasculari și biliari; vena suprahepatică poate fi legată la nivelul tranșei de secțiune;
- d. de asemenea, trebuie adăugată *hepatectomia prin abordul pedicular extraglissonian transparenchimos posterior (Launois)* [1].

6) După calea de abord

Hepatectomiile pot fi clasificate în hepatectomii pe cale abdominală clasică sau laparoscopică [12,13] și pe cale toraco-abdominală. De asemenea, în ultimii ani, rezecțiile hepatice au fost efectuate utilizând roboți chirurgicali da Vinci, cu trei sau patru brațe [14]. Există, în literatură, cazuri la care s-au efectuat hepatectomii majore folosind tehnicile laparoscopice [15,16].

7) Utilizarea tehnicilor de distrucție focală. Apariția noilor tehnologii și mai ales a ablației prin radiofrecvenței, a condus la dezvoltarea unor dispozitive care să faciliteze rezecția hepatică din punct de vedere al controlului hemoragiei. Există descrise în literatură rezecții hepatice anatomice sau atipice realizate folosind radiofrecvența sau alte tehnici de distrucție focală (de ex. termonecroza cu vapori de apă) [17-19].

8) Rezecția hepatică fără pierderi de sânge intraoperatorii.

În ultimii ani a apărut termenul de „bloodless hepatic resection” [20], care se referă aplicarea diferitelor tehnici de control al hemoragiei (clampajul pediculilor, aplicarea de staplere [21], radiofrecvență, Ligasure® [22] etc.) astfel încât hemoragia intraoperatorie să fie minimă sau nulă. Majoritatea comunicărilor care raportează astfel de rezecții hepatice se referă însă la exereze folosind radiofrecvența [23,24].

CONCLUZII

Terminologia rezecțiilor hepatice este complexă și poate preta la confuzii; de aceea, cunoșterea criteriilor de clasificare, a anatomiei hepatice, a terminologiei franceze și respectiv, anglo-saxone, evită confuziile și permite raportarea unitară intervențiilor de exereză hepatică.

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

BIBLIOGRAFIE

1. Popescu I. Rezecția hepatică. In: Popescu I, editor. *Chirurgia ficatului*, vol. II. București: Editura Universitară „Carol Davila”; 2004. p. 539-659.
2. Vlad L. *Chirurgie hepatică. Aspecte actuale*. Cluj Napoca: Editura Casa Cărții de Știință; 1993. p. 191-204.
3. Bismuth H. Les hepatectomies. *Encycl. Med. Chir., Techniques Chirurgicales*. Paris: Editions Techniques; 1992. 4.2.07, 40762.
4. Kremer K, Schumpelick V, Hierholzer G. Resection hépatiques. In: *Atlas de techniques opératoires*. New York, Stuttgart: Thieme Verlag; Paris: Editions Vigot. 1994. p. 389-397.
5. Klein AS, Smith GW. Diagnostic operations of the liver and techniques of hepatic resection. In: Zuidema GD, editor. *Shackelford's Surgery of the alimentary tract*, vol. 3. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 578-598.
6. Bismuth H, Castaing D, Borie D. Conduite générale des hépatectomies. *Encycl. Med. Chir., Techniques Chirurgicales*. Paris: Elsevier; 1997. 40761.
7. Couinaud C. *Controlled hepatectomies and exposure of the intrahepatic bile ducts. Anatomical and technical study*. Paris: Imprimeries reunites de Chambéry. 1981.
8. Helling TS, Blondeau B. Anatomic segmental resection compared to major hepatectomy in the treatment of liver neoplasms. *HPB*. 2005; 7: 222-225.
9. Schindl M, Millar AM, Redhead DN, Fearon KCH, Ross JA, Dejong CHC, Garden JO, Wigmore SJ. The adaptative response of the reticuloendothelial system to major liver resection in humans. *Ann Surg*. 2006; 243(4): 507-514.
10. Coelho UJC, Claus CMP, Machuca TN, Sobottka WH, Goncales CG. Liver resection: 10-year experience from a single institution. *Arq Gastroenterol*. 2004; 41(4): 229-233.
11. Couinaud C. Les hepatectomies elargies. In: Couinaud C. *Le foie: études anatomiques et chirurgicales*. Paris: Masson; 1957. p. 400-409.
12. Angele MK, Schauer R, Schilderberg FW, Rau HG. Rezecțiile hepatice laparoscopice. In: Popescu I, editor. *Chirurgia ficatului*, vol. II. București: Editura Universitară „Carol Davila”; 2004. p. 657-662.
13. Târcoveanu E, Georgescu S, Lupașcu C, Bradea C, Crumpei F, Moldovanu R, Vasilescu A. Laparoscopic surgery of the liver, in 92 cases. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2006; 110(2): 334-346.
14. Ryska M, Fronek J, Rudis J, Jurenka B, Langer D, Pudil J. Manual and robotic laparoscopic liver resection. Two case-reviews. *Rozhl Chir*. 2006; 85(10): 511-516.
15. Gayet B, Cavaliere D, Vibert E, Perniceni T, Levard H, Denet C, Christidis C, Blain A, Mal F. Totally laparoscopic right hepatectomy. *Am J Surg*. 2007; 194(5): 685-689.
16. Gumbs AA, Bar-Zakai B, Gayet B. Totally Laparoscopic Extended Left Hepatectomy. *J Gastrointest Surg*. 2008; [epub ahead print].
17. Weber JC, Navarra G, Jiao LR, Nicholls JP, Jensen SL, Habib NA. New technique for liver resection using heat coagulative necrosis. *Ann Surg*. 2002; 236(5): 560-563.
18. Pellicci R, Percivale A, Pittaluga M, Pasqualini M, Habib N. Comment je fais une resection hépatique selon la technique de Habib. *J Chir*. 2004; 141(6): 371-376.
19. Târcoveanu E, Moldovanu R, Lupașcu C. Rezecția hepatică utilizând tehnici de distrucție focală. *Jurnalul de chirurgie*. 2007; 3 (4): 378-383.
20. van Gulik TM. Bloodless liver resection. *Dig Surg*. 2007; 24(4): 249.
21. Schemmer P, Friess H, Hinz U, Mehrabi A, Kraus TW, Z'graggen K, Schmidt J, Uhl W, Büchler MW. Stapler hepatectomy is a safe dissection technique: analysis of 300 patients. *World J Surg*. 2006; 30(3): 419-430.

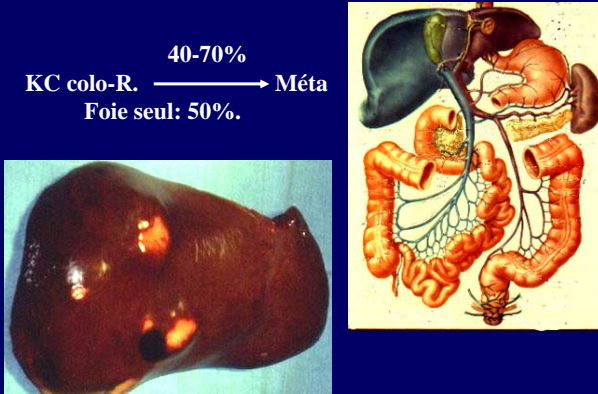
22. Sakamoto Y, Yamamoto J, Kokudo N, Seki M, Kosuge T, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M. Bloodless liver resection using the monopolar floating ball plus Ligasure diathermy: preliminary results of 16 liver resections. *World J Surg.* 2004; 28: 166-172.
23. Ayav A, Bachellier P, Habib NA, Pellicci R, Tierris J, Milicevic M, Jiao LR. Impact of radiofrequency assisted hepatectomy for reduction of transfusion requirements. *Am J Surg.* 2007; 193(2): 143-148.
24. Ayav A, Jiao LR, Habib NA. Bloodless liver resection using radiofrequency energy. *Dig Surg.* 2007; 24(4): 314-317.

Traitement actuel des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux

Christian GOULLAT
Lyon France

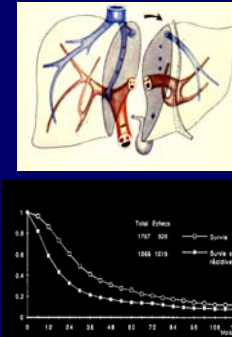
Métastases hépatiques des cancers Colo-rectaux

40-70%
KC colo-R. → Méta
Foie seul: 50%.



Métastases hépatiques des cancers Colo-rectaux Exérèse chirurgicale

- . mortalité PO < 5%
- . survie à 5 ans: m=35%
10 ans: m=25%
- . Survie R-: 25%
- . pronostic: (CI)
>3méta, marge<1cm,
N+, méta extra H



Registry of hepatic metastases Surgery 1988, 108, 278
Norlinger B, Jaeck D, rapport AFC 1992

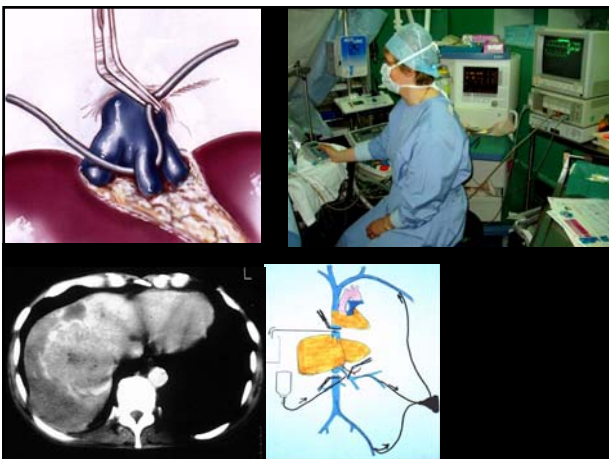
Métastases hépatiques des cancers Colo-rectaux Histoire naturelle

Etude prospective / 1099pts

Résécables: 31% RO: 25%
survie 5ans: 32%

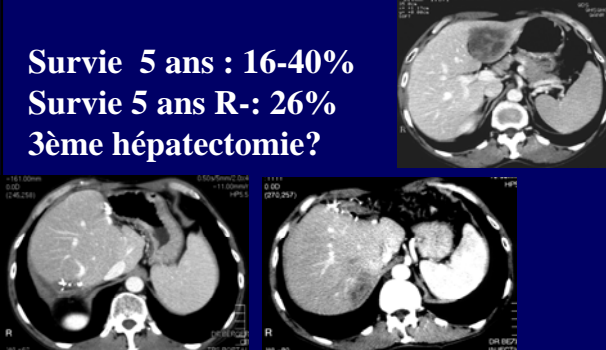
Non résécables: survie:
chimio: 12 mois
pas de chimio: 7.5 mois

Stangl R et al Lancet 1994; 343, 1405




Métastases hépatiques des cancers Colo-rectaux Hépatectomies itérative

Survie 5 ans : 16-40%
Survie 5 ans R-: 26%
3ème hépatectomie?



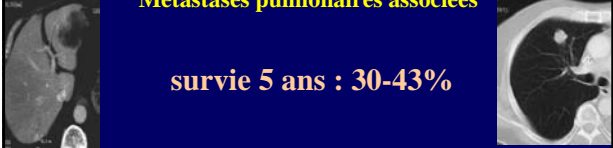
Métastases hépatiques des cancers colo-rectaux
Résection de plus de 4 métastases



Japon: 53pts
Survie à 10 ans: 29%
 Minagawa m et al Ann Surg 2000;231,487

USA: 155pts
Survie à 5 ans: 23%
 Weber SM et al Ann Surg Oncol 200;7,643

Métastases hépatiques des cancers colo-rectaux
Métastases pulmonaires associées



survie 5 ans : 30-43%

Survie	réséquées n=25	non réséquées n=23
5ans	43%	0
Médiane (mois)	47	7
métachrones	70	
synchrones	22	

Robinson BJ et al J Thorac Cardiovasc Surg 199; 117, 66


Métastases hépatiques des cancers colo-rectaux
Embolisation portale préopératoire

Indication: foie restant < 25 à 40%(foie patho.)

Vol foie restant: 19-36% → 31-59% (+40-90%)

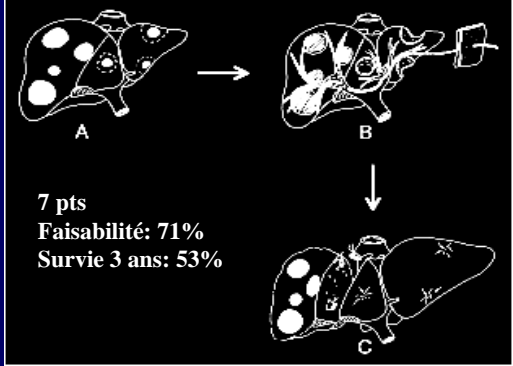
Complications: 0-10%

Hépatectomie II:
 63-100% des pts mortalité et morbidité non survie 5 ans: 30-40%



Curley SA et al Cancer Metast Review 2004 23 165

Métastases hépatiques des cancers colo-rectaux
Hépatectomie en 2 temps



7 pts
 Faisabilité: 71%
 Survie 3 ans: 53%

Jaeck D et al Am J Surg 2003, 185, 221

Métastases hépatiques des cancers Colo-rectaux
Envahissement ganglionnaire

Rare: 1 à 12% (macro) ; 11-19% (micro)

Survie 5 ans: 0-12%

N+ pré-op = CI

N+ per-op = pas une CI si classe 1


Curage sans intérêt

RPC 2002, GCB 2003,27,HSII

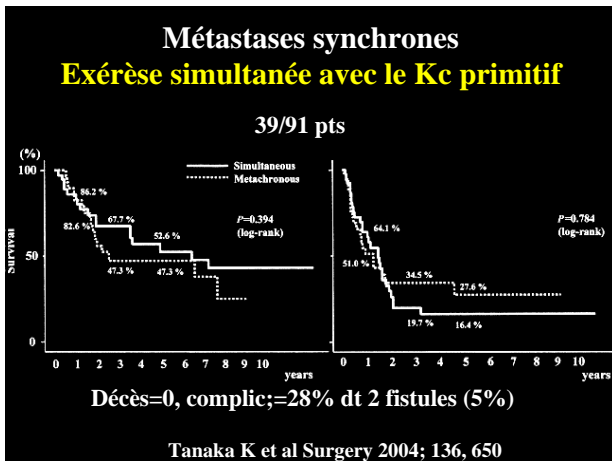
Métastases synchrones
Exérèse simultanée avec le Kc primitif

Chez pts sélectionnés:
 n<4, geste « simple »

N'augmente pas:
 la morbidité
 la durée de séjours



Weber JC et al Br J Surg 2003; 90, 856
 Chua HK et al DIS Colon Rectum 2004; 47,1310
 Tanaka K et al Surgery 2004; 136, 650



Métastases hépatiques des cancers Colo-rectaux

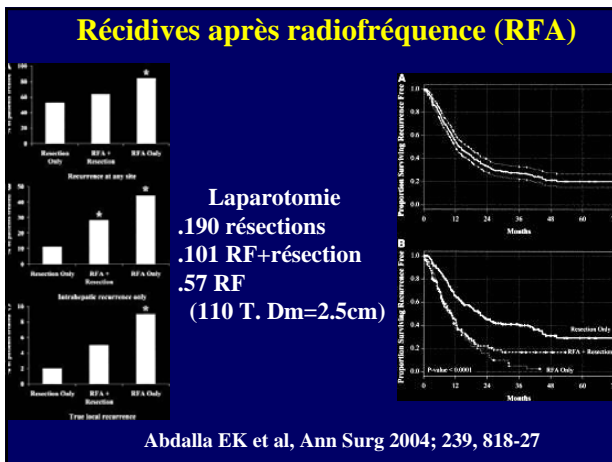
Destruction locale

Cryothérapie, Radiofréquence(RF)

En évaluation → indications:
méta non résecable en totalité
risque opératoire élevé
D T.<3cm (RF) ou 5cm (cryo)

Voie d'abord?
Surveillance

RPC 2002, GCB 2003,27,HSII



Métastases hépatiques des cancers Colo-rectaux

Progrès de la chimiothérapie

Oxaliplatine, Irinotecan (+5FU-ac Fol)

Tx de réponse: 10% → 20% → 50%

QDV améliorée

Survie médiane: 6 → 18 mois

Survie 5 ans < 5%

Métastases hépatiques des cancers colo-rectaux

Réséction après chimio d'induction

1988-99 1104 pts non résecables

138 devenus résecables (12.5%)
30% avec TT combiné,
30% + résection extra H.

Récidive: 80% traitées

Survie: 33% à 5 ans, 23% à 10 ans

Survie R-: 22% à 5 ans, 17% à 10ans

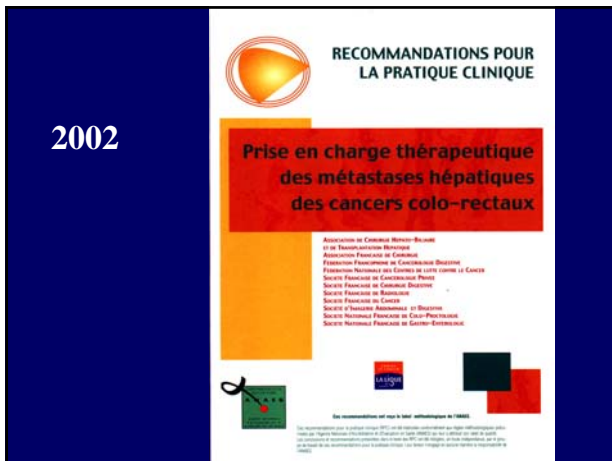
Adam R et al Ann Surg 2004, 240, 644

Métastases hépatiques des cancers Colo-rectaux

Chimiothérapie adjuvante

	n	ans	survie	
			globale %	R- %
FFCD	163	5	51vs39	32vs25
EORTC	129	4	57vs47	45vs35
chimio= 5FU-ac folinique			NS	

Guimbaud R, RPC 2002, GCB 2003,27,HSII



Métastases hépatiques des cancers colo-rectaux

Résécabilité: définitions

R0 + risque acceptable

Classe 1 (évidente):
< 5 sgts, reste >40%

Classe 2 (possible):
> 4 sgts, complexe

RPC 2002, GCB 2003,27,HSII

Métastases hépatiques résécables d'emblée

Classe	M1 (M Hépatique isolée)		M2 (M intra abdominale associée)		
			M2 a (isolée, résécable)		M2 b
	Np -	Np +	Np -	Np +	Np+ ou -
I	OUI	A discuter	OUI	A discuter	NON
II	OUI	NON	A discuter	NON	NON

Classe	M3 (M extra abdominale associée)		M4 (M2+M3)	
	M3 a (pulmonaire(s) résécable(s))		M3 b	
	Np -	Np +	Np+ ou -	Np+ ou -
I	OUI	A discuter	NON	NON
II	A discuter	NON	NON	NON

RPC 2002, GCB 2003,27, HSII

The Clinical Risk Score

77 pts 1993-2003
5 y survival=42%

- primary T. N+
- delay >12 mo
- n metast.>1
- D metast.>5cm
- CEA>200

Mann CD et al Arch Surg 2004 139 1168

Risk Factors Score

125 pts
1985-2003
5 y survival:43%

- Interval < 12 mo
- Number <4
- Preop CEA <10

Sasaki A et al J Gastrointest Surg 2005

Métastases hépatiques résécables d'emblée (2)

Résection R0 d'emblée
RF? = complément ou risque chir, T<3cm (essais)
Chimiothérapie?

- préop pas recommandée (sauf classe 2 et /ou mauvais pronostic)
- post-op.= option (LV5FU2)

Méta synchrones: Kc I ou extra H.:
-exérèse R0 en un temps
-ou 2 tps avec chimio d'intervalle

Récidive H.: exérèse itérative (RF, chimio)

RPC 2002, GCB 2003,27, HSII


Métastases hépatiques non résecable d'emblée
1) espoir de résection II

Chimiothérapie d'induction:
 bithérapie >3 mois
 Kc I pt rester en place
 évaluation / 2-3mois

Si devient résecable: exérèse R0
 3-4 sem après dernière cure
 en 1 ou 2 temps
 +/- EP, RF ou cryo
 chimio PO

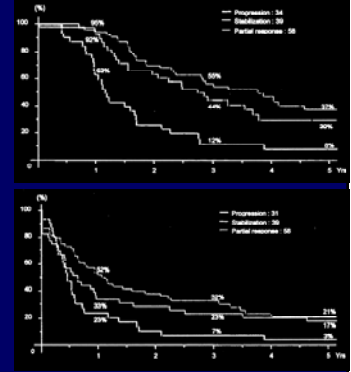
Sinon chimio palliative

RPC 2002, GCB 2003,27,HSII



Tumor progression while on chemotherapy

1993-2000
 131 pts
 N meta>3
 FUFOL+
 .oxaliplatin
 .irinotecan



Adam R et al Ann Surg 2004 240 1052

Métastases hépatiques non résecable d'emblée
2) pas d'espoir de résection II

Chimio palliative si possible
 LV5FU2 ou bithérapie
 Evaluation /2-3 mois:
 si progresse: 2ème ligne
 si stable: stop après 4-6 mois?
 Kc I pt rester en place si non compliqué

RPC 2002, GCB 2003,27,HSII

Missing colorectal metastases after chemotherapy

11 Patients

- No viable cancer cells In resected LM = 5
 - No re-appearance = 4 of missing LM
 - Re-appearance of = 1 of missing LM
- Viable cancer cells In resected LM = 6
 - Re-appearance of = 2 of missing LM
 - No re-appearance Of missing LM = 4

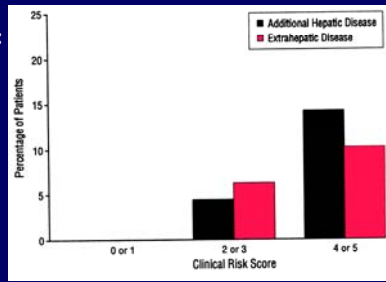
27%

Follow up: m=31 months (18-55)

Elias D et al J Surg Oncol 2004, 86, 4

Diagnostic laparoscopy prior resection


Clinical Risk Score:
 -primary T. N+
 -delay>12 months
 - n metast.>1
 -D metast.>5cm
 -CEA>200



Grobmyer SR et al Arch Surg 2004 139 1326

Métastases hépatiques des cancers colo-rectaux
Conclusion

- Résection = seul TT curatif
- Progrès → ↗ résecabilité:
 - . agressivité chir.
 - . embolisation Portale
 - . RF-cryo.
 - . Chimio d'induction
- Perspective: ↘ récidives (chimio?)
- Prise en charge multidisciplinaire



ISTORICUL CHIRURGIEI DE EXEREZĂ HEPATICĂ

R. Moldovanu, E. Târcoveanu

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

Rezecțiile hepatice sunt intervențiile care au ca obiectiv exereza unei porțiuni de ficat, la nivelul căreia există o leziune patologică. Sunt intervenții de mare amploare, dificile, cu pierderi importante de sânge intraoperator, asociate în trecut cu o morbiditate și mortalitate postoperatorie importantă [1,2]. Apariția centrelor specializate în chirurgia hepatică, precum și dezvoltarea tehnologică a ultimelor decenii, a permis reducerea importantă a morbidității și mortalității intra- și postoperatorii [1,2].

Chirurgia de exereză hepatică s-a dezvoltat relativ recent, în a doua jumătate a secolului XX. Prima rezecție hepatică a fost efectuată de G. Berta, în 1716, pentru o leziune traumatică [3-5].

După peste 100 de ani, în 1870, în timpul războiului franco-prusac, von Bruns efectuează o altă exereză hepatică la un soldat, tot pentru leziune traumatică [6,7].

Prima rezecție hepatică reușită a fost raportată de Carl von Langenbuch, în 1874, pentru o tumoră hepatică de 370 g, la o femeie de 30 ani [6,7]. Keen realizează prima hepatectomie stângă în 1899 [8]. În 1908, Hogarth Pringle descrie manevra de pensare a pediculului portal pentru controlul hemoragiei [9]. Trei ani mai târziu, Walter Wendel raportează o hemihepatectomie dreaptă asociată unei colectomii [5,7].

Chirurgul uruguaian Caprio efectuează, în 1932, o lobectomie stângă [cit. de 10]. Prima lobectomie dreaptă a fost realizată de Wangenstein OH, în 1949 și publicată în 1951, pentru o metastază metacronă de neoplasm gastric [11].

Principiile generale ale chirurgiei de exereză hepatică au fost enunțate în anii '50 de Quattlebaum JK [5,12]:

- expunere adecvată printr-o incizie largă (toraco-abdominală);
- completa mobilizare a ficatului prin secționarea tuturor atașelor peritoneale;
- disecția și ligatura pediculilor vasculari și biliari;
- secționarea parenchimului hepatic folosind „blunt instruments”;
- ligatura vaselor fine din parenchimul hepatic, cu evitarea suturilor hemostatice „în bloc” a parenchimului hepatic și plombarea suprafeței de rezecție cu folii hemostatice sau epiploon;
- drenaj adecvat.

În 1951, Jean Louis Lortat Jacob și Robert HG, efectuează o hepatectomie dreaptă extinsă la lobul pătrat (lobectomie dreaptă) efectuată prin abordul primar al hilului și al pediculilor vasculari – prima hepatectomie tipică [13].

Prima hepatectomie stângă tipică a fost raportată de Seneque în 1952 [cit. de 10]. În 1957, C Couinaud descrie segmentele ficatului [6]. În 1981, același autor, pe baza unui vast studiu anatomic, completează datele anterioare, insistând asupra principiilor moderne, ale chirurgiei de exereză hepatică [14]:

- abordul extrafascial al pediculilor portali;
- deschiderea primară a fisurilor;
- clampajul pediculilor (controlul hemoragiei);
- digitoclazia țesutului hepatic.

Couinaud C consideră că insuccesele chirurgiei de exereză hepatică sunt secundare erorilor în identificarea pediculiilor portali și hemoragiilor cu origine în cavă sau suprahepatice; de aceea, recomandă descoperirea suprahepaticelor sau cavei și clampaj vascular în timpul rezecției segmentelor posterioare [14].

Ton That Tung descrie abordul parenchimului prin dicitoclație („finger fracture”) [cit. de 7].

În deceniile următoare chirurgia de exereză hepatică s-a dezvoltat într-un ritm accelerat, odată cu tehnicile moderne de terapie intensivă și de control al hemoragiei. De menționat introducerea din 2002 a rezecțiilor hepatice folosind radiofrecvența (tehnica Habib), intervenție care a permis controlul eficient și, mai ales, facil al hemoragiei intraoperatorii [15]. De altfel, dezvoltarea tehnologică a ultimilor ani a permis realizarea a diferite instrumente (bisturiu cu argon, Ligasure[®], staplere etc.) care permit efectuarea de rezecții hepatice cu pierderi minime de sânge [2,16].

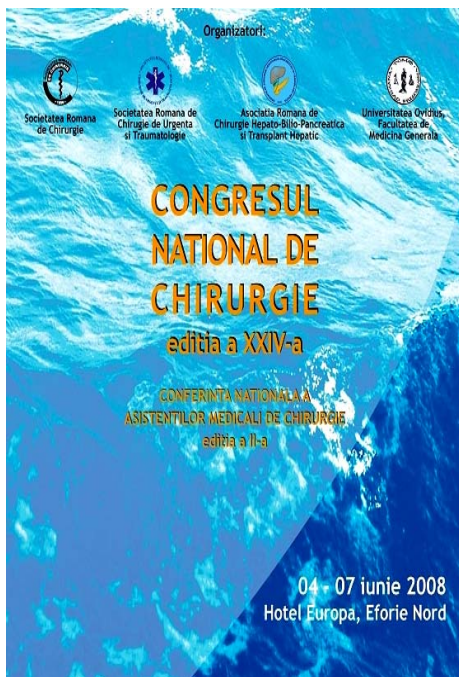
În privința chirurgiei hepatice din România, trebuie menționați Prof. Dr. I. Făgărășanu și Prof. Dr. I. Popescu, care a dezvoltat chirurgia hepatică, realizând rezecții hepatice complexe; de asemenea, a efectuat prima hepatectomie totală urmată de transplant (1997) [1].

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

BIBLIOGRAFIE

1. Popescu I. Rezecția hepatică. In: Popescu I, editor. *Chirurgia ficatului*, vol. II. București: Editura Universitară „Carol Davila”; 2004. p. 539-659.
2. van Gulik TM, de Graaf W, Dinant S, Busch OR, Gouma DJ. Vascular occlusion techniques during liver resection. *Dig Surg*. 2007; 24(4): 274-281.
3. Kremer K, Schumpelick V, Hierholzer G. Resection hepaticues. In: *Atlas de techniques operatoires*. New York, Stuttgart: Thieme Verlag; Paris: Editions Vigot. 1994. p. 389-397.
4. Rutkauskas S, Gedrimas V, Pundzius J, Barauskas G, Basevičius A. Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver. *Medicina (Kaunas)* 2006; 42(2): 98-106.
5. Quattlebaum JK, Quattlebaum JK Jr. Technic of hepatic lobectomy. *Ann Surg*. 1959; 149(5): 648-650.
6. Couinaud C. Les hepatectomies elargies. In: Couinaud C. *Le foie: études anatomiques et chirurgicales*. Paris: Masson; 1957. p. 400-409.
7. Jersenius U. *New techniques in liver surgery*. Stockholm: Karolinska University Press. 2006.
8. Klein AS, Smith GW. Diagnostic operations of the liver and techniques of hepatic resection. In: Zuidema GD, editor. *Shackelford's Surgery of the alimentary tract*, vol. 3. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 578-598.
9. Pringle JH. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg*. 1908; 48(4): 541-549.
10. Bismuth H. Les hepatectomies. *Encycl. Med. Chir., Techniques Chirurgicales*. Paris: Editions Techniques; 1992. 4.2.07, 40762.
11. Wangenstein OH. Cancer of the esophagus and stomach. *Am Cancer Soc*. 1951: 94-97.
12. Quattlebaum JK, Quattlebaum JK Jr. Techniques of hepatic resection. *Surgery*. 1965; 58(6): 1075-1080.
13. Lortat-Jacob JL, Robert HG. Hepatectomie droite reglee. *Presse Med*. 1952; 60: 549-551.
14. Couinaud C. *Controlled hepatectomies and exposure of the intrahepatic bile ducts. Anatomical and technical study*. Paris: Imprimeries reunites de Chambery. 1981.
15. Weber JC, Navarra G, Jiao LR, Nicholls JP, Jensen SL, Habib NA. New technique for liver resection using heat coagulative necrosis. *Ann Surg*. 2002; 236(5): 560-563.
16. van Gulik TM. Bloodless liver resection. *Dig Surg*. 2007; 24(4): 249.

AL XXIV-LEA CONGRES NAȚIONAL DE CHIRURGIE 4-7 Iunie 2008, EFORIE NORD, ROMÂNIA



În perioada 4-7 iunie 2008, Societatea Română de Chirurgie (SRC) (președinte – prof. dr. I. Popescu) și Universitatea „Ovidius” din Constanța (președinte comitet de organizare – prof. dr. V. Sârbu) au organizat în hotelurile Europa și Astoria din Eforie Nord cel de-al XXIV-lea Congres Național de Chirurgie. Capacitatea organizatorică deosebită a președintelui SRC și-a pus amprenta și asupra acestui eveniment științific de excepție la care au participat peste 1000 de specialiști din țară și străinătate (Franța, Germania, Italia, Suedia, Portugalia, Bulgaria, Serbia, Ungaria, Ucraina și Republica Moldova). Concomitent, s-a desfășurat și ediția a II-a a Conferinței Naționale a Asistenților Medicali de Chirurgie.

Programul științific dens și variat a cuprins cursuri precongres, conferințe, prezentări orale, postere, simpozioane și mese rotunde etc.

Foarte apreciate au fost cursurile pre-congres, care s-au bucurat de o largă participare: chirurgia cancerului de pancreas (prof. dr. Irinel Popescu), trauma viscerală (prof. dr. M. Beuran), chirurgia bariatrică (dr. C. Copăescu).

În cadrul ceremoniei de deschidere, Prof. dr. N. Constantinescu a evocat figura chirurgului Victor Climescu, personalitate chirurgicală ce a marcat în epoca sa aceste meleaguri. Prof. dr. Nicolae Angelescu a vorbit despre pasiune, precauție și înțelepciune în chirurgie și importanța fiecăreia dintre aceste calități la noile generații de chirurghi, iar Prof. dr. Schiappa (Portugalia) a definit rolul asociațiilor profesionale, importanța existenței unui cadru organizat de desfășurare a activității profesionale și caracteristicile pe care o astfel de organizație trebuie să le aibă. A urmat cuvântarea Președintelui Societății Române de Chirurgie, Prof. dr. Irinel Popescu, care a prezentat bogata activitatea a SRC din ultimii doi ani și a făcut publice noile evenimente conexe SRC: înființarea Asociației Rezidenților de Chirurgie din România și desfășurarea în România, în 2009, a Congresului Societății pentru Inovație Medicală și Tehnologii (www.smit2009.com). La sfârșit, Prof. dr. Vasile Sârbu, președintele comitetului local de organizare a rememorat cu patos înaintașii și a înmânat premii și medalii membrilor SRC.

În următoarele 3 zile lucrările s-au desfășurat în șase săli paralele, precedate, de obicei, de conferințe. Asociațiile sau societățile științifice, desprinse în ultimii ani din SRC – Societatea Română de Chirurgie de Urgență și Traumă (SRCUT), Asociația Română de Chirurgie Hepatobiliară și Transplant (ACHBT), Societatea Română de

Chirurgie Endocrină (ASRCE), Societatea Română de Herniologie (SRH) au organizat simpozioane tematice în cadrul congresului.

O mare reușită a congresului a fost simpozionul ACHBT, care a abordat mai multe aspecte. În cadrul conferinței “Transplantul hepatic în România” (I. Popescu) a fost prezentată experiența vastă a Centrului de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic (CCGTH) Fundeni, (150 de bolnavi transplantați, dintre care peste 100 sunt în viață). Prof. L. Vlad (Clinica a III-a Chirurgicală Cluj-Napoca) a prezentat rezecțiile hepatice asistate prin radiofrecvență utilizând aparatul Habib 4x. Tratamentul tumorilor hepatice primare și secundare a fost abordat în lucrări ale Clinicii Chirurgicale I din Târgu-Mureș (Dr. B. Moldovan), I.C. Fundeni (E. Matei - chemoembolizarea și chimioterapia sistemică, speranțe mari legându-se în prezent mai ales de Sorafenib), Clinicii III Chirurgie de la Spitalul Sf. Spiridon Iași. Distrucția cu radiofrecvență a fost abordată în lucrarea Clinicii de Chirurgie I de la Institutul Oncologic București (colectivul Prof. dr. E. Bratucu). O lucrare de la Chișinău (V. Hotineanu) a dezbătut problema abceselor hepatice.

Partea de chirurgie pancreatică a simpozionului a început cu prezentarea prof. J. P. Arnaud, președintele Asociației Franceze de Chirurgie, despre tumorile intraductale papilare și mucinoase ale pancreasului, o entitate nosologică rară, puțin cunoscută în țara noastră și al cărei diagnostic se bazează pe o imagistică foarte precisă. Tratamentul de elecție este cel chirurgical, cu condiția diagnosticării într-o fază precoce, înainte de a se produce fie invazie locală masivă, fie metastaze la distanță. L. Lefter și col. au prezentat date preliminare legate de Registrul Național de Cancer Pancreatic. Prof. M. Schilling de la Homburg a prezentat un algoritm personal de alegere a procedurii operatorii în pancreatita cronică justificând, pe baza experienței personale, când trebuie ales unul sau altul dintre multiplele procedee (Beger, Frey, Izbicki, Puestow etc.) de care dispunem în prezent în tratamentul chirurgical al acestei boli. R. Petrescu și col., de la Spitalul Militar Central de Urgență “Carol Davila” din București, au prezentat opțiunea acestui colectiv pentru pancreatogastroanastomoza ca modalitate de reconstrucție după duodenopancreatectomia cefalică, procedeu care, în experiența autorilor, a redus numărul fistulelor pancreatice postoperatorii. C. Stroescu și col., de la I.C. Fundeni, au prezentat experiența clinicii cu duodenopancreatectomia cefalică la vârstnici, cu rezultate similare bolnavilor sub această vârstă, cu condiția ca operația să fie efectuată în centre cu experiență.

Următoarea sesiune a fost dedicată tratamentului actual al metastazelor de cancer colo-rectal. Conferința lui F. Jakab (Ungaria) – „Este ceva nou în tratamentul metastazelor hepatice?” - a deschis această sesiune, care a continuat cu lucrări de la I.C. Fundeni (I. Popescu și col. – „Conversia la rezecabilitate a metastazelor hepatice colorectale inițial nerezecabile”, S. Alexandrescu și col. - „Tratamentul chirurgical al metastazelor hepatice de cancer colorectal recidivate”), SCUMC “Carol Davila” (L. Mosoia și col. – „Criodistrucția metastazelor hepatice de origine colorectală”), Clinica I Chirurgie “I. Tănăsescu - VI. Buțureanu Iași – (E. Târcoveanu - „Criterii de selecție a metodelor terapeutice în metastazele hepatice”), Clinica III Chirurgie UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca (A. Parau și col. – „Rezultatele tratamentului chirurgical și combinat chimioterapic în cancerul colo-rectal cu metastaze hepatice”).

În sesiunea de pancreas, conferința Prof.dr. F. Popa (Spital „Sf. Pantelimon” București) despre pancreatitele acute s-a bucurat de larg interes. S-a propus extinderea utilizării scorului Pantelimon (care folosește, față de alte scoruri, datele intraoperatorii) în evaluarea pacienților și s-a recomandat împărțirea pancreatitelor acute în două mari

categorii: pancreatite acute medicale și pancreatite acute chirurgicale. Celelalte comunicări au dezbătut markeri predictivi ai pancreatitei acute severe, tratamentul miniminvasiv al colecistopancreatitelor acute, statusul biologic și calitatea vieții după duodenopancreatectomiile cefalice etc.

În cadrul sesiunii dedicate căilor biliare, Prof. M. Schilling, de la Homburg (Germania), a prezentat conferința referitoare la rezecția segmentelor IVb/V pentru cancerul veziculei biliare; rezecția reglată a acestor segmente Couinaud reprezintă tratamentul standard în stadiile II și III ale cancerului vezicular, la care se asociază evidarea limfoganglionară la nivelul pediculului hepatic și retroduodenopancreatic. Celelate lucrări care au urmat au abordat complicațiile litiazei biliare, colecistita acută la vârstnici, icterele mecanice prin diverse etiologii, rolul endoscopiei în managementul complicațiilor chirurgiei hepatobiliare.

O secțiune importantă a acestui congres a fost dedicată chirurgiei de urgență și traumatologice. Acest simpozion a avut o largă participare internațională, fiind reprezentate două dintre marile societăți de chirurgie de urgență și traumă, respectiv Societatea Franceză de Chirurgie de Urgență (SFCU) și Societatea Italiană de Chirurgie de Urgență și Traumă (SICUT), reprezentate de K. Slim (Franța), S. Bageacu (Franța), M. Nacchiero (Italia), A. Cennamo (Italia), F. Stagnitti (Italia). Au fost prezentate noile curente în chirurgia de urgență și traumatologică, respectiv managementul non-operator al leziunilor de organe parenchimotoase intraabdominale, un loc important ocupându-l tratamentul conservator în leziunile hepatice, splenice și pancreatice, bazate pe folosirea scorurilor în traumă. A fost, de asemenea, abordat rolul chirurgiei videoasistate în decelarea leziunilor traumatice abdominale și toracice. O conferință actuală și interesantă, prezentată de prof. K. Slim, s-a referit la rolul ocupat de medicina bazată pe dovezi (EBM) în abordarea acestui tip de patologie și necesitatea efectuării de studii prospective tip cohortă (loturi mari), care să ducă la creșterea calității actului medical la această categorie de pacienți. Au fost luate în considerare și programele de învățământ în traumă și chirurgie de urgență, precum și elaborarea de protocoale terapeutice atât de necesare în activitatea chirurgicală.

Chirurgia bariatrică a constituit o temă bine reprezentată, făcând cunoscută experiența românească bogată în domeniu: C. Copăescu, N. Iordache, C. Duță, R.F. Galea, R. Munteanu, S. Olariu.

Chirurgia esogastrică a abordat limfoamele digestive primitive, tumorile stromale ale tubului digestiv, factorii de prognostic în tratamentul cancerului gastric, operațiile multiorganice în cancerul gastric avansat și, mai ales, problema tratamentului multimodal al cancerului esofagian și eso-gastric. S-au prezentat experiențe deosebite ale clinicilor din București (S. Constantinoiu, I. Popescu), Iași, Craiova, Oradea.

Sesiunea video a atras foarte mulți participanți prin lucrări de chirurgie toracoscopică, laparoscopică. Un interes deosebit l-a suscitată esofagectomia transtoracică utilizând abordul minim invaziv.

Sesiunea de chirurgie colorectală a fost deschisă prin conferința Prof. Marco Montorsi (Milano, Italia), care a expus experiența unui singur centru în rezecția laparoscopică a rectului pentru cancer, intervenție care respectă principiile oncologice și oferă rezultate similare chirurgiei clasice, având, în plus, avantajele chirurgiei laparoscopice și care devine un standard în tratamentul cancerului rectal. C. Copăescu și col., de la Spitalul „Sf. Ioan” (București), au prezentat importanța și fezabilitatea rezecției totale a mezorectului pe cale laparoscopică (112 cazuri), în cadrul rezecțiilor rectale pentru cancer. Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic Fundeni

(București) a prezentat o experiență de peste 180 de cazuri de rezecții colorectale laparoscopice, cu morbiditate și mortalitate minime (S. Vasile, I. Popescu). Pentru chirurgii cu experiență în chirurgia colorectală și tehnici avansate de chirurgie laparoscopică, abordul minim invaziv permite realizarea intervențiilor pentru cancer colorectal cu aceleași standarde oncologice ca și chirurgia clasică. Tratamentul cancerului rectal este, în prezent, multimodal, această responsabilitate revenind unei echipe multidisciplinare. A. Parau și L. Vlad (Cluj), V. Scripcariu (Spitalul „Sf. Spiridon” – Iași), precum și D. Cristian (Spitalul Colțea București) au susținut importanța radiochimioterapiei neoadjuvante în stadiile T3-4 și/sau N1-2 ale cancerului rectal. Chimioterapia intraarterială, indicată în cancerele rectale avansate local cu scopul conversiei la rezecabilitate a fost prezentată de R. Ilina și col., de la Spitalul Municipal Timișoara. Din ce în ce mai multe cancere rectale sunt operate prin intervenții care conservă aparatul sfincterian, opțiunea pentru amputația rectală fiind în scădere. Chiar și în cancerul rectal inferior în care, din cauza apropierii tumorii de sfincter, nu este posibilă realizarea unei anastomoze mecanice, se poate recurge la efectuarea unei anastomoze coloanale. Rezultate preliminare ale acestui tip de intervenție (21 de cazuri) au fost prezentate de R. Petrescu și col. de la Spitalul Militar „Carol Davila” (București), demonstrând buna funcționalitate a acestor anastomoze.

În a doua zi a congresului, cea mai încărcată cu lucrări, s-au mai desfășurat sesiuni de chirurgie vasculară, chirurgie minim invazivă, chirurgia peretelui abdominal, chirurgie toracică, care au avut o largă audiență. Sesiunea de postere a acestei zile, organizată pe două săli, a permis prezentarea sub această formă a 62 de lucrări.

În ziua a 3-a a congresului, sesiunea de pancreas a debutat prin prezentarea conferinței „Tratamentul chirurgical al tumorilor endocrine pancreatice” și comunicări orale privind pseudochistul de pancreas și pancreatita cronică. În sesiunea de ficat, profesorul Guido Torzilli (Milano, Italia) a susținut conferința „Utilitatea ecografiei intraoperatorii potențată cu substanță de contrast în tratamentul metastazelor colorectale și al carcinomului hepatocelular”. Au mai fost prezentate lucrări referitoare la abcesele hepatice și chistul hidatic hepatic complicat.

Sesiunea de chirurgie minim invazivă a debutat prin conferința „Indicațiile suprarenalectomiei în patologia chirurgicală a glandelor suprarenale”, după care s-au prezentat lucrări de chirurgie minim invazivă privind patologia hepatobiliară, esogastrică, tumori maligne digestive, toate suscitând numeroase comentarii, fapt ce demonstrează interesul major al chirurgilor pentru această modalitate de abord.

Deosebit de interesantă a fost sesiunea ce a vizat chirurgia robotică și chirurgia transorificală, intitulată sugestiv „Viitorul este aici: chirurgie robotică și chirurgie transorificală”, la care sala s-a dovedit neîncăpătoare. După conferința susținută de Prof. I. Popescu, care a arătat situația actuală a chirurgiei robotice, rolul acesteia în chirurgia generală și experiența acumulată în Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic Fundeni, au urmat două prezentări care au detaliat beneficiile chirurgiei robotice în abordarea cancerului gastric (C. Vasilescu) și colorectal (V. Tomulescu). Au fost arătate, astfel, beneficiile certe intraoperatorii legate de vizibilitate și manevrabilitatea instrumentelor platformei „Da Vinci”, dar și rezultatele imediate încurajatoare. Lucrarea „Chirurgia miniminvazivă a mediastinului anterior, experiența Centrului de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni” a prezentat o cazuistică impresionantă (una din cele mai mari cazuistici ale unui singur centru din lume), cu rezultate foarte bine analizate. Cea de-a doua parte a sesiunii a fost dedicată chirurgiei transorificiale. Înlocuirea procedurilor chirurgicale clasice cu

alternative mai puțin invazive a reprezentat ținta majoră a dezvoltării chirurgiei în ultimele trei decade. Întrebarea care se pune acum este: "Succesul deosebit al chirurgiei laparoscopice va conduce la dezvoltarea chirurgiei fără cicatrici?" Au încercat să răspundă colectivele chirurgicale din București (L. Belușică) și Timișoara (C. Duță) prezentând abordul transorifical al colecistului sau al apendicelui cecal. Posibilitățile actuale de a practica intervenții endoscopice extralumenale sunt legate de apariția noilor tehnologii și instrumente recent lansate sau aflate încă în faza de prototip, dar și datorită dezvoltării și creșterii experienței în utilizarea tehnicilor avansate de endoscopie intervențională și chirurgie laparoscopică.

Simpozioane interesante au mai organizat Societatea Română de Chirurgie Endocrină și Societatea Română de Herniologie.

Reflectând interesul crescând al chirurgilor și acoperind o gamă variată de subiecte de clinică și terapie chirurgicală, au fost expuse un număr de peste 100 de postere în trei sesiuni.

În cadrul Congresului a avut loc și Adunarea Generală a SRC, la care Prof. Dr. Irinel Popescu, președintele SRC, a prezentat bilanțul activității în această perioadă, marcată de realizări deosebite (organizarea Congresului Mondial al IASGO și obținerea indexării ISI – Thomson a revistei „Chirurgia”).

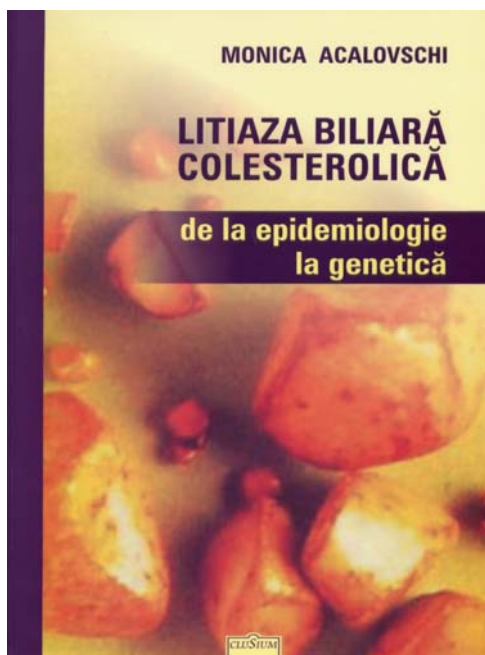
La congres au participat și asistenți medicali de chirurgie, în cadrul celei de-a doua ediții a „Conferinței Naționale a Asistenților Medicali de Chirurgie”. În condițiile în care, mai ales tehnologiile din sălile operatorii devin din ce în ce mai complexe, sunt necesare cunoștințe adecvate și un nivel de pregătire din ce în ce mai ridicat. Asistenții medicali devin, în acest fel, membri importanți ai comunității chirurgicale.

În ansamblu, congresul a fost organizat excelent, a fost plăcut, oferind ocazii oportune ca, în ambianța specifică litoralului românesc, să se reînnoade sau să se stabilească prietenii, să se schimbe opinii, întărind în final sentimentul de comunitate profesională și științifică puternică, al celor peste 1500 de chirurghi din România. Așteptăm cu interes următorul congres organizat la Cluj, sub președenția Prof. dr. C. Copotoiu.

E. Târcoveanu, Oana Epure

MONICA ACALOVSKI: LITIAZA BILIARĂ COLESTEROLICĂ, DE LA EPIDEMIOLOGIE LA GENETICĂ

Ed. Clusium, Cluj 2008, ISBN 978-973-555-551-1, 119 pagini



La Editura Clusium a apărut recent monografia „Litiază biliară colesterolică, de la epidemiologie la genetică”, semnată de doamna Monica Acalovski, renumit profesor de gastroenterologie la Universitatea „Iuliu Hațieganu” din Cluj Napoca, cu o prestigioasă activitate de cercetare, centrată pe patologia hepatobiliară (20 de lucrări în reviste indexate ISI și peste 250 citări în literatura de specialitate), redactor șef al celei mai valoroase reviste de profil, *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. Monografia își propune să prezinte progresele înregistrate în ultimii ani în descifrarea intervenției factorului genetic în litiază biliară, în contextul patogeniei complexe a bolii. Identificarea factorilor care determină susceptibilitatea pentru formarea calculilor de colesterol, permite prevenirea bolii în condițiile unei prevalențe ridicate a litiazei biliare în țara

noastră (12% din populație), cu evoluție, adesea, încărcată de complicații chirurgicale, explicând numărul mare de colecistectomii (peste 20.000/an), care atrag și costuri crescute.

Lucrarea este rodul unui proiect de cercetare original, cu profesorul Frank Lammert, membru al grupului Proiectului Genomului Uman și cu alți cercetători de la Universitatea din Bonn.

În primul capitol, „Epidemiologia litiazei biliare”, sunt prezentate date actuale privind prevalența bolii în lume și în țara noastră, pornind de la studii necroptice, chirurgicale și ecografice. Aceste date demonstrează că litiază biliară reprezintă o problemă de sănătate publică în toate țările dezvoltate, iar calculii de colesterol reprezintă 80% din cazuri.

Capitolul 2 redă clar, pe larg, fiziologia secreției biliare, mecanismele litogenezei colesterolice (suprasaturarea bilei în colesterol, accelerarea nucleației cristalelor de colesterol, hipomotilitatea veziculară ce determină stază și hipomotilitatea intestinală). Identificarea transportorilor hepatocelulari ai lipidelor biliare majore și ai bilirubinei, precum și a receptorilor nucleari care controlează activitatea acestora deschide perspectiva evaluării unei strategii profilactice realiste în viitorul apropiat.

Capitolul 3 este dedicat rolului factorului genetic în litogeneza colesterolică, demonstrat de cercetările proprii prin studii familiale, studii la gemeni, studii populaționale și pe imigranți, studii biochimice și modele animale. Litiază biliară este o afecțiune cu patogenie multifactorială, care rezultă din interacțiunea complexă dintre

factorii de mediu și factorii genetici. Sunt în curs de identificare toate genele litogene, ceea ce va permite extinderea strategiilor de evaluare a riscului și de prevenire a formării calculilor de colesterol.

În capitolul 4 sunt analizați factorii de risc de teren. Factorii nemodificabili sunt reprezentați de prevalența ridicată a bolii la femei, la vârstele avansate și în unele familii. Factorii de risc modificabili sunt factorii metabolici (obezitatea, dislipidemiile, diabetul zaharat, sindromul metabolic), cu incidență crescută în prezent, care anunță o creștere a prevalenței litiazei biliare colesterolice.

Capitolul 5 este dedicat factorilor de risc de mediu care intervin în litogeneză: dieta, postul prelungit, fumatul, sedentarismul, statusul socioeconomic, medicamente. Abordarea unei diete „sănătoase” și a unui stil de viață „sănătos” reprezintă o măsură importantă de profilaxie primară a litiazei biliare colesterolice la persoanele cu risc.

Capitolul 6 prezintă profilaxia primară a litiazei biliare colesterolice, recomandări derivate din studiile epidemiologice, strategii și măsuri preventive pentru acest tip frecvent de litiază biliară și chiar recomandări sugerate de informația genetică.

Este posibil ca multe persoane să prezinte o predispoziție genetică pentru litiază biliară. Este, de asemenea, posibil ca alte persoane să prezinte alele susceptibile pentru a dezvolta obezitate sau diabet zaharat de tip 2, boli cu risc de formare a calculilor de colesterol. Elucidarea geneticii moleculare a litiazei colesterolice oferă atât perspectiva prevenirii, cât și pe cea a unor noi posibilități de tratament al litiazei biliare.

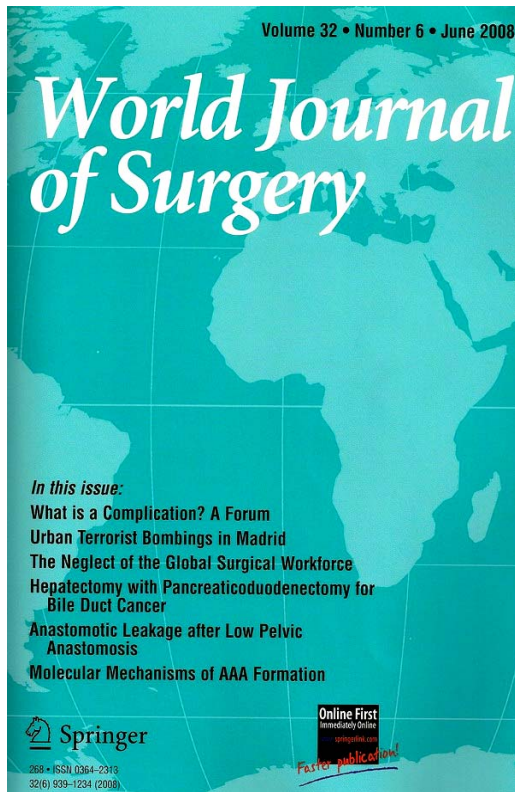
Ilustrația cărții (numeroase grafice, tabele și figuri clare) completează textul și facilitează înțelegerea. Este simplă, nesofisticată, parcimonios oferită pentru a nu amplifica și mai mult volumul manualului. Bibliografia de ultimă oră de la sfârșitul fiecărui capitol susține exactitatea și noutatea informației. Forma grafică deosebită, stilul academic de prezentare fac lectura agreabilă. Volumul conceput în stil european este ușor de parcurs datorită manierei concise, ordonate și clare, fiind sistematizat didactic. Condiția grafică deosebită face cinste editurii.

Apariția acestei cărți reprezintă un eveniment editorial deosebit, monografia fiind utilă studenților, rezidenților, specialiștilor din diverse domenii, gastroenterologi, chirurgi, nutriționiști, geneticieni, medici de laborator, științe fundamentale, cercetători, fiind un model pentru cei care au acces la o cercetare de vârf.

E. Târcoveanu, Oana Epure

WORLD JOURNAL OF SURGERY

Vol. 32, nr. 6, 2008



The first part of journal is dedicated to surgical complications. A group of surgeon from ISS/SIC debate this important problem a our days who represent a challenging task.

A surgical complication is deemed to have occurred when there is an undesirable, but not necessarily unexpected or unpredicted, direct result of an operation, affecting the patient. This may occur even if the surgeon has performed the technical steps of the procedure in an exemplary manner and adopted standards of care that would be considered by peers to be appropriate for all circumstances concerning the particular patient and his or her pathology.

Dindo and your colleagues from ISS defined “negative outcome” by differentiating among complications, failure to cure, and sequelae. Complications were defined as “*any deviation from the normal postoperative course*” and a classification of complications by severity was proposed.

To avoid conflating surgical complications with sequelae, Sokol and Wilson can appeal to the notion of expectation: 1. A surgical complication (SC) is any undesirable and unexpected result of an operation. A scar need not be a complication. This will depend on whether it was expected. Our revised definition, however, does not specify the subject of the unpleasant result, hence a surgeon’s needlestick injury would constitute a surgical complication. The solution is to specify the recipient of the SC; 2. A SC is any undesirable and unexpected result of an operation affecting the patient; 3. A SC is any undesirable and unexpected result of an operation affecting the patient that occurs as a direct result of the operation; 4. A SC is any undesirable, unintended, and direct result of an operation affecting the patient, which would not have occurred had the operation gone as well as could reasonably be hoped. Although broadly agreeing with their assessment, Wigmore and Garden believe that they have potentially understated the role of the patient as a stakeholder in defining what constitutes a complication. Clearly a complication happens to someone and this is the patient and surely it is up to them to decide what does and what does not constitute a complication. Agarwal said it is vital to be able to differentiate between a sequel—an unavoidable accompaniment of a surgical procedure, and a complication. How does one take a balanced view of such diverse opinions? What would appear to be a complication to a group of expert surgeons in their collective wisdom may well be considered a “surgical

complication". In this surgeon's view, a surgical complication is an undesirable (or adverse) outcome of an operation. Gough said that the addition of other qualifying or clarifying descriptors is less important, and the concept of risk-adjustment should not be included. Risk-adjustment is relevant in the interpretation of the significance of a complication, but it is not appropriate in its definition. Gorra et al from Department of Surgery, Maine Medical Center, Portland, evaluate how survival of older patients with injuries differs by geographic region within the United States. The conclusions of this study was that the regional differences in risk-adjusted hospital survival for older patients with injuries are different from regional differences in 30-day survival. Hospital mortality as an outcome for older injured patients should be interpreted cautiously.

Keulers et al determine opinions of both surgeons and patients about issues of surgical information. Surgeons generally underestimate their patients desire for receiving extensive information prior to a surgical procedure of any complexity. Surgeons should develop strategies to bridge this informational mismatch.

In section ORIGINAL SCIENTIFIC RAPORT, VASCULAR SURGERY, Annambhotla et al present *Recent Advances in Molecular Mechanisms of Abdominal Aortic Aneurysm Formation* and Dick et al *Outcome and Quality of Life in Patients Treated for Abdominal Aortic Aneurysms: A Single Center Experience*.

In section UPPER GASTROINTESTINAL TRACT SURGERY Granderath et al, present *Laparoscopic Revisional Fundoplication with Circular Hiatal Mesh Prosthesis: The Long-term Results*. The conclusions of this study was that the laparoscopic refundoplication for primary failed hiatal closure with the use of a circular mesh prosthesis is a safe and effective procedure to prevent hiatal hernia recurrence for short- and mid-term follow-up. Johansson et al from department of Surgery, Lund University Hospital, Sweden present *Two Different Surgical Approaches in the Treatment of Adenocarcinoma at the Gastroesophageal Junction*. Adenocarcinoma at the gastroesophageal junction may be regarded as of esophageal or of gastric origin, and tumor removal may follow the principles of esophagectomy or extended gastrectomy. The tumors were categorized according to Siewert's classification (I, II, or III) of gastroesophageal junction tumors. Totally, 133 patients were operated on between 1990 and 2001. Ninety-six patients with type I (n = 67), II (n = 26), and III (n = 3) tumors underwent esophagectomy and gastric tube reconstruction, and 37 patients with type I (n = 5), II (n = 26), and III (n = 6) tumors underwent extended gastrectomy and long Roux-en-Y reconstructions. After adjusting for the independently significant impact factors—tumor stage, tumor dissection (R0–R2), and length of tumor free resection margins—they did not find any specific survival benefit associated with either of the two evaluated surgical approaches for tumor resection and reconstruction. The EORTC quality of life forms revealed good results as indicated by the functional scales and the symptom scales. In conclusions provided that adequate tumor dissection is performed, patients with adenocarcinoma at the gastroesophageal junction can be resected and reconstructed using the principles for esophagectomy or extended gastrectomy.

Wilhelm et al from department of Surgery, Technical University Munich, Germany analyzed clinicopathologic features and survival data of 93 consecutive patients undergoing a combined laparoscopic-endoscopic approach for gastric submucosal tumors. Combined laparoscopic-endoscopic "rendez-vous" procedures are easy to perform and offer a curative approach for almost all gastric submucosal lesions. The technique is associated with low morbidity and short hospitalization.

In section HEPATOPANCREATOBILIARY SURGERY McElroy et al present *Imaging of Primary and Metastatic Pancreatic Cancer Using a Fluorophore-Conjugated Anti-CA19-9 Antibody for Surgical Navigation*. In this study the authors investigate the use of a fluorophore-labeled anti-CA19-9 monoclonal antibody to improve intraoperative visualization of both primary and metastatic tumors in a mouse model of pancreatic cancer. A monoclonal antibody specific for CA19-9 was conjugated to a green fluorophore and delivered to tumor-bearing mice as a single intravenous (IV) dose. Intravital fluorescence imaging was used to localize tumor implants 24 h after antibody administration. Fluorophore-labeled anti-CA19-9 offers a novel intraoperative imaging technique for enhanced visualization of primary and metastatic tumors in pancreatic cancer when CA19-9 expression is present and may improve intraoperative staging and efficacy of resection.

From Japan, Division of Digestive and General Surgery, Niigata University, Wakai et al define the role of combined major hepatectomy and pancreaticoduodenectomy in the surgical management of biliary carcinoma and to identify potential candidates for this aggressive procedure. A retrospective analysis was conducted on 28 patients who underwent a combined major hepatectomy and pancreaticoduodenectomy for extrahepatic cholangiocarcinoma (n = 17) or gallbladder carcinoma (n = 11). Altogether, 11 patients underwent a Whipple procedure, and 17 had a pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. The median follow-up time was 169 months. Morbidity and in-hospital mortality were 82% and 21%, respectively. Overall cumulative survival rates after resection were 32% at 2 years and 11% at 5 years (median survival time 9 months). The median survival time was 6 months with a 2-year survival rate of 0% in 11 patients with residual tumor, whereas the median survival time was 26 months with a 5-year survival rate of 18% in 17 patients with no residual tumor. There were three 5-year survivors among the patients with no residual tumor. Combined major hepatectomy and pancreaticoduodenectomy provides survival benefit for some patients with locally advanced biliary carcinoma only if potentially curative (R0) resection is feasible. Patients with diffuse cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma with no bile duct involvement are potential candidates for this aggressive procedure.

Kanemitsu et al present *Prognostic Models for Predicting Death after Hepatectomy in Individuals with Hepatic Metastases from Colorectal Cancer*. Univariable analyses suggested that histology of the primary tumor, T stage of the primary cancer, number of metastatic lymph nodes associated with the primary cancer, lobar distribution of the hepatic lesions, number of hepatic tumors, size of the largest hepatic tumor, presence of extrahepatic disease before or at hepatic metastasectomy, the prehepatectomy CEA level, the interval between resection of the primary colorectal tumor and hepatic resection, presence of metastasis to hepatic hilar lymph nodes, and the width of the surgical margins were independently associated with survival after hepatectomy.

In section COLORECTAL SURGERY Frascio et al from Department of Surgery, University of Genoa, Italy, present *Surgery Stapled Transanal Rectal Resection for Outlet Obstruction Syndrome: Results and Follow-up*, Jung Wook Huh et al *Sphincter-Preserving Operations Following Preoperative Chemoradiation: An Alternative to Abdominoperineal Resection for Lower Rectal Cancer?*, Katoh et al *Surgical Resection of Stage IV Colorectal Cancer and Prognosis* and Nakamura et al present *Risk Factors for Wound Infection After Surgery for Colorectal Cancer*.

In section TRAUMA AND CRITICAL CARE, Kuhne et al from Department of Trauma, Reconstructive and Hand-Surgery, University Hospital Giessen and Marburg, Germany present the Emergency Transfusion Score (ETS), a measure that may allow important time and cost savings in the treatment of severely injured patients in the Emergency Room. Letoublon et al from Departement de Chirurgie Digestive et de l'Urgence, Hopital Michallon, Grenoble, France present *Delayed Celiotomy or Laparoscopy as part of the Nonoperative Management of Blunt Hepatic Trauma*. Nonoperative management (NOM) is considered standard treatment for 80% of blunt hepatic trauma (BHT). NOM is associated with some events that may require delayed operation (DO), usually considered a criterion of failure of NOM. This retrospective study suggest that BHT treated by NOM must be frequently reevaluated and that DO is an actual part of the so-called nonoperative treatment. The use of laparoscopic washing has to be proposed as soon as day 3 or 5 in patients with large hemoperitoneum and any sign of inflammatory response (fever, leukocytosis, discomfort, tachycardia).

This number close with sections RURAL AND INTERNATIONAL SURGERY and LETTERS TO THE EDITOR.

A. Vasilescu

ADENOCARCINOMUL DE JONȚIUNE ESOGASTRICĂ.

Constantinoiu S., Bârlă Rodica, Copcă N., Iosif Cristina
Editura Medicală Almatea, București 2008

La Editura Almatea a apărut recent monografia „Adenocarcinomul de jonctiune esogastrică”, semnată de un colectiv condus de prof. dr. S. Constantinoiu, renumit profesor de chirurgie la Universitatea de Medicină și Farmacie „C. Davila” din București., cu o prestigioasă activitate de cercetare, centrată pe patologia chirurgicală a esofagului.

Monografia își propune să prezinte progresele înregistrate în chirurgia esogastrică pentru neoplasm.

În primul capitol, „Etiologia adenocarcinomului de jonctiune esogastrică”, sunt prezentate date actuale privind: definiția (încadrarea cazurilor), prevalența bolii în lume și în țara noastră, definiția esofagului Barrett, relația boală de reflux-esofag Barrett, relația *Helicobacter pylori*-esofag Barrett, relația obezitate-esofag Barrett.

În capitolul 2 sunt discutate elemente de patogenie, histogeneza metaplaziei intestinale, malignizarea esofagului Barrett și argumentele privind malignizarea esofagului Barrett. Sunt redată detaliat evenimentele moleculare care caracterizează transformarea esofagitei de reflux în metaplazie intestinală, displazie și adenocarcinom, precum și modificările genice, toate interpretate ca markeri predictivi ai malignizării.

În capitolul 3, consacrat diagnosticului clinic, este prezentat screeningul esofagului Barrett. Se arată că, în pofida programului de supraveghere, doar 20% din adenocarcinoamele de jonctiune sunt diagnosticate precoce și că 5% din bolnavii rezecați pentru cancer de jonctiune esogastrică aveau stabilit anterior diagnosticul de esofag Barrett. Este propusă ca metodă de screening pentru esofagul Barrett endoscopia cu biopsie la bolnavii cu boală de reflux gastroesofagian.

Capitolul 4 este dedicat diagnosticului endoscopic. Se subliniază importanța supravegherii endoscopice a leziunilor displazice considerate premaligne și rolul cromoendoscopiei în diagnosticul leziunilor maligne incipiente.

Tehnici noi, de tipul endoscopiei cu magnificație de înaltă rezoluție, a endoscopiei cu autofluorescență și a endoscopiei cu imagine în bandă îngustă permit detectarea neoplaziei intraepiteliale, situație în care tratamentul chirurgical oferă alte rezultate.

Clasificarea Siewert a adenocarcinoamelor de jonctiune esogastrică în cele trei tipuri este importantă atât pentru alegerea tratamentului, cât și pentru prognostic:

- tipul I – adenocarcinoame ale esofagului distal, dezvoltate la 1-5 cm deasupra jonctiunii esogastrice, dezvoltate pe esofag Barrett;
- tipul II – carcinoamele cardiale adevărate, situate la 1 cm proximal și 2 cm distal de jonctiune din epiteliul cardial sau pe un segment scurt de metaplazie jonctiională;
- tipul III – carcinoame gastrice subcardiale, care infiltrează jonctiunea, esofagul distal sau ambele, situate la 2 cm sub cardia.

În cazul tipului I este indicată esofagectomia subtotală, cu rezecția micii curburi gastrice, iar în tipurile II și III esogastrectomia totală extinsă pe cale abdomino-transhiatală sau abdomino-transtoracică.

În capitolul 5 sunt expuse pe larg examenul citologic, histopatologic prin biopsie, analizând tipurile de displazie și de adenocarcinom invaziv incipient. O pondere importantă a acestui capitol, splendid ilustrată, se referă la imunohistochimia mucinelor mucoase, a citokeratinelor, studiul anomaliilor ciclului celular și modificările genice.

În capitolul 6 sunt redate explorările funcționale în esofagul Barrett: manometria esofagiană și pH-metria esofagiană.

Capitolul 7 este dedicat explorărilor imagistice în adenocarcinomul de jonctiune esogastrică, cu referire specială la ecoendoscopia esofagiană, care permite puncția aspirativă ganglionară ghidată ecoendoscopic. Mai sunt prezentate tomografia cu coerență optică, tranzitul baritat esogastric, tomodensitometria toraco-abdominală, CT-PET, laparoscopia diagnostică.

În capitolul 8 se discută profilaxia adenocarcinomului de jonctiune prin tratamentul esofagului Barrett: medicamentos, chirurgical.

În capitolul 9 sunt prezentate tehnicile ablativ de distrugere a epiteliului esofagului Barrett prin terapie fotodinamică, terapie laser, electrocoagulare multipolară, coagulare cu plasmă Argon, rezecție endoscopică de mucoasă, ligaturarea mucoasei pe cale endoscopică, ablația prin radiofrecvență, crioablația, terapia multimodală.

Capitolul 10 este acordat tratamentului chirurgical al adenocarcinomului incipient și invaziv pentru cele trei tipuri. Este cel mai consistent capitol și prezintă date importante de tactică și tehnică chirurgical, susținute de numeroase fotografii intraoperatorii care demonstrează bogata experiență a autorilor.

În capitolul 11 găsim date despre terapia adjuvantă, de tipul radio-chimioterapiei adjuvante și neoadjuvante, indicată mai ales în tipul III de adenocarcinom. În continuare se discută predicția răspunsului la tratamentul neoadjuvant pe baza celor mai noi date din literatură.

Capitolul 12 se referă la prognosticul bolii, diferit în funcție de stadiu, tip, metastaze ganglionare, modalitatea de tratament.

Bazată pe o bogată experiență chirurgicală și pe studiul unei bibliografii recente (167 titluri), monografia concepută în stil european este ușor de parcurs datorită manierei concise, ordonate și clare, fiind sistematizată didactic.

Condiția grafică deosebită face lectura agreabilă.

Apariția acestei cărți reprezintă un eveniment editorial deosebit, îmbogățind literatura de specialitate, fiind utilă studenților, rezidenților de chirurgie, specialiștilor în chirurgie, gastroenterologie, oncologie, imagistică.

E. Târcoveanu

Întreaga responsabilitate a opiniilor exprimate în articolele **Jurnalului de chirurgie** revine autorilor. Republicarea parțială sau în întregime a articolelor se poate face numai cu menționarea autorilor și a **Jurnalului de chirurgie**. Includerea materialelor publicate pe acest site pe alte site-uri sau în cadrul unor publicații se poate face doar cu consimțământul autorilor.

© Copyright Jurnalul de chirurgie, Iași, 2005-2008