

Importanța timpului I-colic în cancerul colo-rectal cu metastaze hepatice sincrone. Particularități de tactică chirurgicală

B. Moldovan¹, C. Copotoiu¹, V. Bud¹, I. Nemeș¹, G. Serac¹, C. Molnar¹, Sabina Florea¹, Sorina Cornățeanu¹, Doina Milutin³, A. Coțovanu¹, D. Pocreață¹

¹Clinica Chirurgie I Tg-Mureș, UMF Tg-Mureș

²Clinica ATI nr. 1 Tg-Mureș, UMF Tg-Mureș

³Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Județean de Urgență Tg-Mureș

Rezumat

Scop. Lucrarea își propune prezentarea unui algoritm decizional în cancerul colo-rectal cu metastaze hepatice sincrone, precum și accentuarea importanței timpului I-colic în obținerea dezideratului R₀.

Material și metodă. Nu există un consens pe plan mondial legat de atitudinea chirurgicală în cancerul colo-rectal metastatic. Există atitudini predominant conservatorii care utilizează stentarea și chimioterapia neoadjuvantă urmată de reevaluare periodică sau atitudini mai agresive, bazate pe tratamentul chirurgical. În literatură se pune accentul pe chirurgia în II timpi, pe separarea timpului colic de cel hepatic, majoritatea propunând timpul I colic și timpul II hepatic, însă există și situații în care ficatul poate fi abordat de primă intenție.

Rezultate. Ne propunem să prezentăm, exemplificând prin cazuri clinice, principalele modalități de abordare a cazurilor de cancer colo-rectal metastatic, punând accent pe atitudinea personală: chirurgie agresivă într-un singur timp, care este fie radical, fie creează condițiile pentru un timp II radical.

Concluzie. În accepțiunea noastră, ficatul este cheia tratamentului chirurgical în cancerul colo-rectal metastatic și

trebuie avut în vedere încă din primul timp prin intervenții cu tentă radicală - ori de câte ori este posibil, sau prin operații tip: ligatură de ram portal, hepatectomii parțiale, districție locală unilaterală, pregătind terenul pentru timpul II radical.

Cuvinte cheie: metastaze hepatice sincrone, cancer colo-rectal metastatic

Abstract

The importance of the I-colic time in the colo-rectal cancer with synchronic hepatic metastases. Peculiarities of surgical tactic

Aim. His paper proposes the presentation of a decision-making algorithm in the colo-rectal cancer with synchronic hepatic metastases, like in stressing the importance of I-colic time in obtaining the R₀ desideratum.

Material and method. There is no worldwide consensus regarding the surgical attitude in the metastatic colo-rectal cancer. There are some predominantly conservative attitudes which use the stenting and neoadjuvant chemotherapy followed by periodical re-evaluation or more aggressive attitudes, based on the surgical treatment. In the specialty literature they stress surgery in two steps, on the separation of colic step from the hepatic one, the majority proposing step one colic and step two hepatic, thus there are also situations in which the liver may be dealt with from the first intention.

Results. We propose to present, taking the examples from clinical cases, the main techniques of dealing with the cases of metastatic colo-rectal cancer, stressing personal attitude: aggressive surgery in a short step, which is either radical or creates the conditions for a step II radical one.

Conclusion. In our vision the liver is the key to the surgical treatment in metastatic colo-rectal cancer and we must take into account from the first step through interventions with radical tent any time it is possible or through type operations: ligature of portal branch, partial hepatectomies, unilateral local destruction, preparing the way to radical step II.

Key-words: synchronous hepatic metastasis, colorectal metastatic cancer

Introducere

Cancerul colo-rectal este cea mai frecventă neoplazie în țările Europene, incidența sa fiind în creștere în detrimentul altor localizări neoplazice: stomac, plămân, etc. Spre deosebire de alte neoplazii, cancerul colo-rectal are o biologie relativ favorabilă, permițând o abordare chirurgicală eficientă chiar în stadiul metastatic. 25% dintre cancerurile colo-rectale prezintă metastaze hepatice la momentul diagnosticului, iar 50% vor dezvolta metastaze în următorii 2 ani. Cancerul colo-rectal metastazează predominant în ficat, frecvent metastazele fiind exclusiv hepatice și adeseori sub forma de depozite unice. Dintre metastazele hepatice în general, cele colo-rectale sunt considerate ca având, alături de cele neuro-endocrine, cel mai favorabil prognostic. Rezecabilitatea metastazelor colo-rectale se situa în urmă cu 10 ani la valori de 15-20%, progresele anesteze și de tehnică chirurgicală permițând un tratament chirurgical eficient la peste 40% dintre pacienți (1-3).

Tratamentul chirurgical al metastazelor hepatice colo-rectale trebuie să aleagă soluția de compromis între a rezeca leziunea/leziunile în limite de siguranță oncologică, pe de o parte și a conserva suficient parenchim hepatic, ținând cont că 50% dintre pacienții rezecați vor recădea la nivel hepatic. Un aspect favorabil chirurgiei este faptul că parenchimul non-tumoral este sănătos, permițând exereze majore și iterative.

Material și Metodă

Ne propunem să trecem în revistă principalele atitudini terapeutice în cancerul colo-rectal metastatic, pentru ca apoi să insistăm asupra conduitei proprii.

2 factori au contribuit în mod radical la schimbarea opticii asupra metastazelor colo-rectale: descoperirea chimioterapicelor eficiente asupra CCR metastatic precum și progresele în tehnica și tactica chirurgicală.

A. Chimioterapia neoadjuvantă cuprinde astăzi 3 linii de citostatice: nivelul I-FolFox, Fol-Firi, nivelul II - adaugă anticorpi monoclonali anti EGFR: Cetuximab-Erbix și nivelul

II - adaugă inhibitori de angiogeneză: Bevacizumab-Avastin.

Astfel chimioterapia neoadjuvantă a devenit un factor cheie în managementul acestor pacienți. Dacă tumora este stenoizantă, chimioterapia este precedată de endoprotezare.

B. Tratamentul chirurgical implică 2 probleme majore: de tehnică chirurgicală și de strategie chirurgicală. Tehnic, la nivel hepatic, avem la dispoziție: rezecțiile majore, rezecțiile atipice-metastazectomiile, metodele de limitare a pierderilor sangvine: clampajul Pringle, excluzia vasculară selectivă a ficatului, distrucția locală, rezecțiile în 2 timpi, ligatura sau embolizarea de ram portal(LRP/ERP).

Criteriile clasice de nerezecabilitate în cazul metastazelor colo-rectale sunt(4):

1. Tumori voluminoase ce ar necesita hepatectomii peste limita de siguranță de 70%. Necesită LRP sau ERP.
2. Tumori aflate în contact cu structurile vasculare importante: pediculii glissonieni principali, trifurcația supra-hepaticelor, vena cavă inferioară. Sunt fezabile în condiții de excluzie vasculară totală a ficatului cu sau fără clampaj cav.
3. Tumori multiple bilobare - rămâne singurul criteriu de inoperabilitate de facto. Aici intervine strategia multimodală ce combină LRP cu distrucția locală controlaterală și hepatectomiile în 2 timpi, cu chimioterapie intercalată.

Din punct de vedere tactic suntem în fața a 3 posibilități:

1. Timpul I colic, fără abordarea ficatului

Timpul I colic, fără abordarea ficatului: când metastazele sunt multiple bilobare, diseminate: se extirpă tumora primară, pacientul urmând chimioterapia de down-stage-ing hepatic, urmată de reevaluare.

Caz clinic 1. Pacient de sex masculin, în vârstă de 60 ani se internează cu diagnosticul de neoplasm sigmoidian stenoizant. Se intervine electiv și se identifică un neo sigmoidian stenoizant penetrant în domul vezicii urinare și o ansă ileală, multiple metastaze hepatice difuz răspândite în ambii lobi cu dimensiuni de până la 4 cm. Se practică rezecție sigmoidiană în bloc cu cistectomie parțială și enterectomie segmentară. Ținând cont de caracterul stenoizant, local avansat și de prognosticul considerat infaust se decide pentru un montaj Hartman I, cistorafie și anastomoză ileală termino-terminală.

EHP: adenocarcinom moderat diferențiat, ce infiltrază tot peretele colic, peretele ileal și cel al vezicii urinare, produce metastaze în 4 din 15 ganglioni perisigmoidini și în 1 din 5 ganglioni periileali, pT4N2M1, Dukes D. Pacientul a urmat 6 cicluri de Fol-Fox plus Avastin și este trimis pentru reevaluare din punct de vedere al maladiei hepatice. Se constată un excelent răspuns la nivel hepatic cu persistența a 3 leziuni de până la 3 cm în segmentele V, VI și III, motiv pentru care la 8 luni de la Harman I se reintervine, se practică metastazectomii segmente V, VI, III și restabilirea continuității digestive tip Hartman II. La 1,5 ani de la prima operație, pacientul are o evoluție favorabilă, fără semne de recidivă locală sau hepatică. (fig. 1, 2, 3, 4, 5)

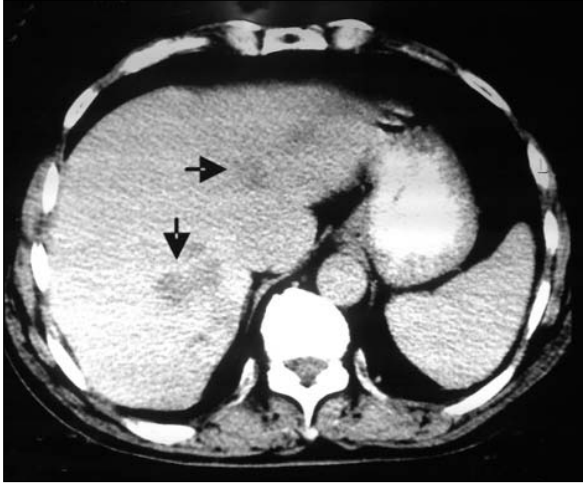


Figura 1. Caz clinic 1. Aspect CT preoperator cu multiple meta bilobare



Figura 2. Caz clinic 1. Aspect CT preoperator cu metastaze în segmentele III și VI

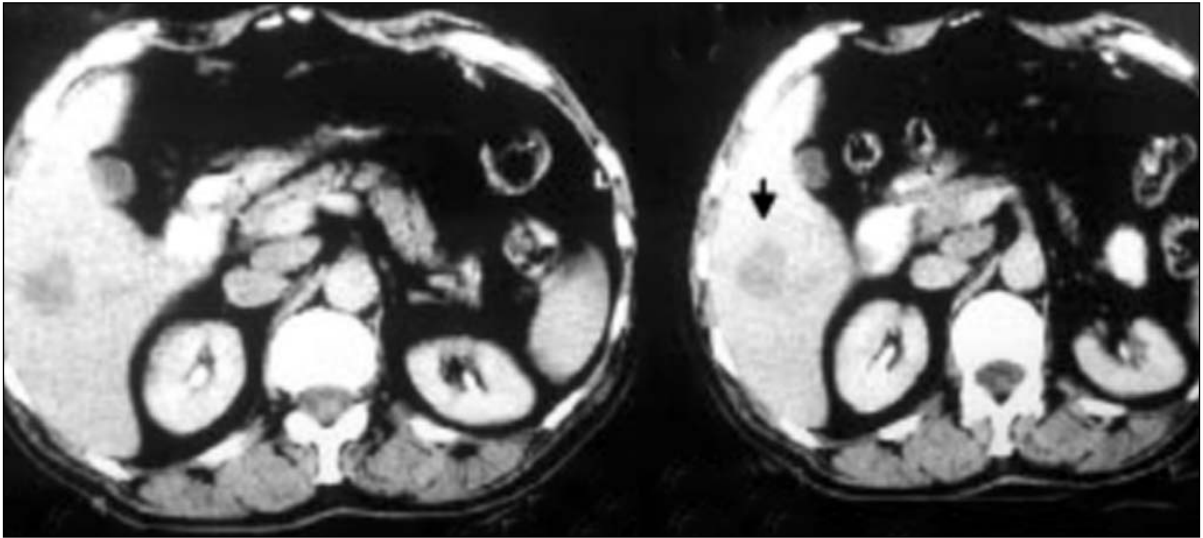


Figura 3. Caz clinic 1. Voluminoasă metastază în segmentul V-aspect pre-chimioterapie

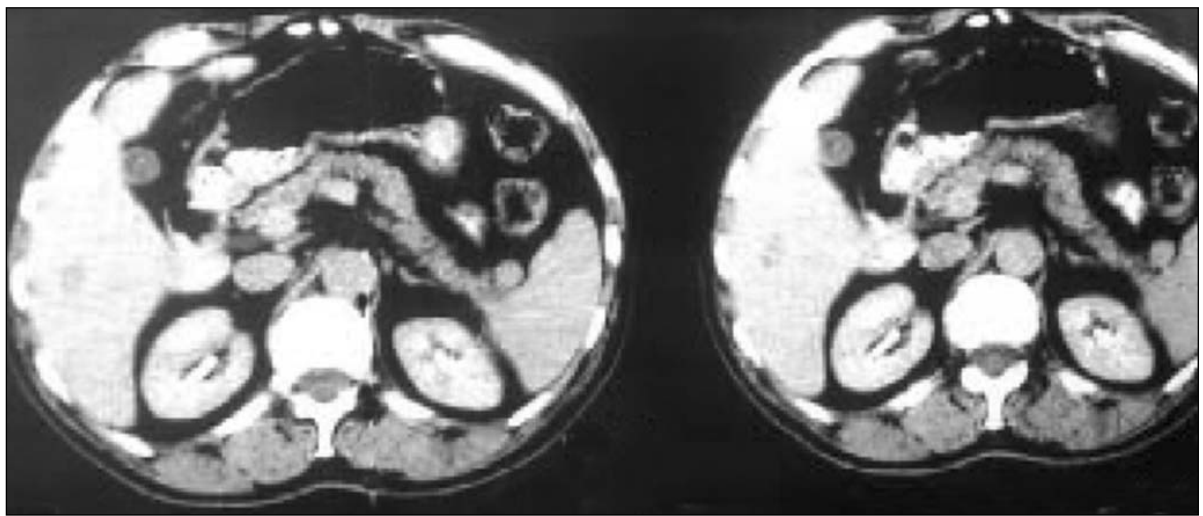


Figura 4. Caz clinic 1. Aspect postchimioterapie. Metastaza segmentară V cu dimensiuni mult reduse

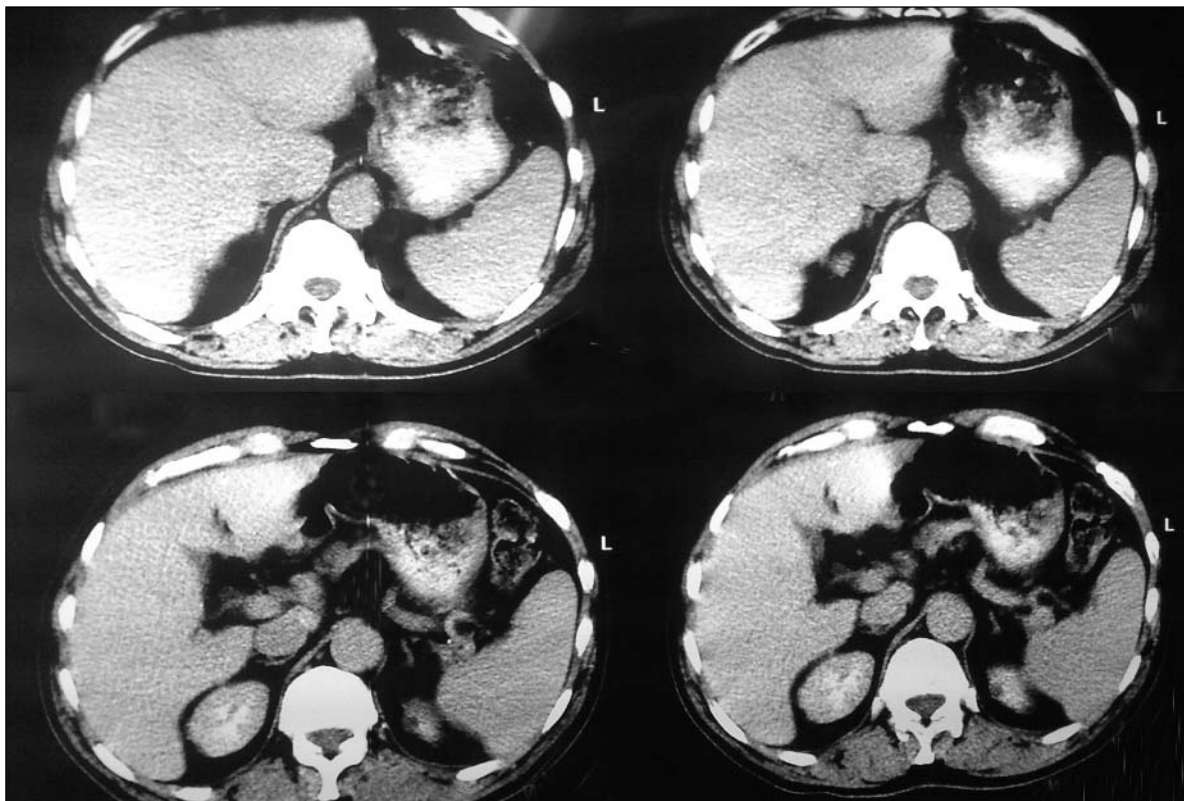


Figura 5. Caz clinic 1. Clișee CT postchimioterapie. Nu se mai constată leziunile descrise anterior de chimioterapie

2. Operație într-un singur timp: colon-rect plus ficat

Intervenția la nivel hepatic poate consta într-o într-o hepatectomie reglată minoră - lobectomie stângă, una majoră - hepatectomie dreaptă sau stângă sau o hepatectomie atipică - metastazectomie unică/multiple. Deși se consideră în mod clasic că o asociere de rezecție colică cu hepatectomie majoră este contraindicată, noi considerăm că în condițiile unei bune pregătiri preoperatorii, unei echipe chirurgicale antrenate și unei tehnici chirurgicale îngrijite, care să reducă la maximum pierderile hemactice, aceste asocieri sunt posibile cu o morbiditate minimă. Deoarece reducerea pierderilor sanguine este un deziderat important, asociem frecvent excluderea vasculară a ficatului în cazurile cu hepatectomii majore sau cu metastazectomii multiple bilobare.

Caz clinic 2. B.I., sex feminin, se internează cu diagnosticul de neo sigmoidian - la 17 cm de linia ano-cutanată, stenoizant, cu metastaze hepatice sincrone: una voluminoasă de 10 cm la nivelul segmentului IV și una de 2 cm la nivelul segmentului I, în vecinătatea imediată a venei cave inferioare. Intraoperator, pe lângă leziunile precizate computer-tomografic, se constată un ovar drept mărit de volum, cu aspect tumoral, precum și un depozit unic peritoneal pe versantul uterin al fundului de sac Douglas. Decidem pentru o intervenție într-un singur timp: Rezecție recto-sigmoidiană Dixon în bloc cu histerectomie, anexectomie bilaterală și peritonectomie pelvină. La nivel hepatic, formațiunea tumorală invadează pediculul segmentar

III, motiv pentru care în locul metastazectomiei centrale planificate preoperator decidem sacrificarea din motive tactice și a lobului stâng, deci: hepatectomie stângă extinsă la segmentul I în excludere vasculară totală selectivă fără clampaj cav, practic o rezecție peste 50 % din parenchim. Evoluția postoperatorie simplă, cu externare în ziua 6-a post-operator. Histopatologic: adenocarcinom moderat diferențiat ce infiltrază toată grosimea peretelui rectal și peretele istmului uterin. Produce metastaze în 1 din 14 ganglioni pararectali, metastaze hepatice multiple și metastaze în ovarul drept pT4N1M1, Dukes D. În prezent pacienta urmează chimioterapia adjuvantă la 5 luni postoperator. (fig. 6 - 9)

3. Timpul I colic plus pregătirea ficatului pentru exereza radicală

Aceasta este o situație frecvent întâlnită: metastaze multiple bilobare cu concentrarea țesutului tumoral predominant la nivelul unui hemificat. Clasic, sunt cazuri considerate până nu demult inopareabile. În astfel de situații intervine abilitatea tactică a chirurgului.

- Metastaze bilobare care ar impune o hepatectomie reglată 50% și care prezintă controlateral < 3 metastaze < 3 cm. Atitudinea de urmat este ligatura sau embolizarea de ram portal asociată cu metastazectomie/distrucție locală controlaterală. Ligatura de ram portal este un gest ce poate fi asociat cu timpul colic fără creșteri de morbiditate sau mortalitate.



Figura 6. Caz clinic 2. Metastază centro-hepatică, neoplasm sigmoidian stenozant



Figura 7. Caz clinic 2. Metastază centro-hepatică, segment IVa. Venele hepatice sunt disecate și ridicate pe lațuri vasculare - EVF fără clampaj cav



Figura 8. Caz clinic 2. Aspect posthepatectomie stângă lărgită la segmentul I

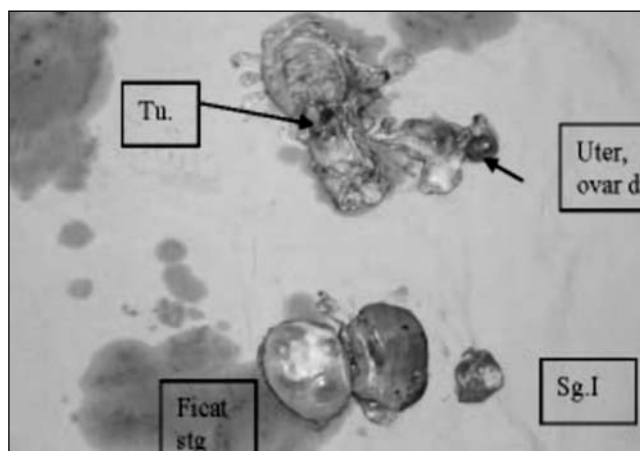


Figura 9. Caz clinic 2. Aspectul pieselor operatorii: tumora sigmoidiană ce depășește seroasa, uterul și anexele, ficatul stâng și segmentul I separat

Caz clinic 3 I. R. sex feminin, 71 ani, neoplasm de jonțiune rectosigmoidian cu metastaze hepatice bilobare: conglomerat metastatic drept, 4 metastaze izolate stângi. Timpul I: rezecție rectosigmoidiană Dixon cu ligatură de ram portal și alcoolizarea metastazelor stângi. Evoluție simplă, reintervenție la 1 lună cu hepatectomie dreaptă în EVF și realcolizare stângă. Supraviețuire 6 luni, decesul fiind datorat unei coronaropatii preexistente și nu maladiei neoplazice. (fig. 10 - 12)

- Metastaze bilobare care ar necesita o hepatectomie 50%, dar cu >4 metastaze > 3 cm în ficatul contralateral. Atitudinea de urmat este hepatectomia în II timpi. De obicei sunt sacrificate inițial segmentele II-III cu ocazia timpului colic, pentru ca apoi, după chimioterapie să se abordeze ficatul drept.

Caz clinic 4. B.E, sex masculin, în vârstă de 65 ani, debut aparent de 1 lună cu rectoragii și scădere ponderală de 7 Kg. Endoscopic, la 15 cm de orificiul anal, formațiune tumorală stenozantă, hemoragică, cu histologie de adeno-

carcinom moderat diferențiat. Clinic: la nivelul hipocondrului stâng, formațiune tumorală de 10 cm vizibilă și palpabilă, dură, nedureroasă. Pacient cu un status biologic mediocru, anemic, astenic, adinamic. Ecografic: hepatomegalie globală cu multiple imagini de determinări secundare diseminate bilobar. CT: multiple imagini tumorale de până la 10 cm diseminate în ambii lobi hepatici. (fig. 13)

Ținând cont de caracterul stenozant și hemoragic al formațiunii tumorale (Htc 31%), de caracterul nerezecabil per primam al maladiei hepatice și de statusul biologic precar, decidem pentru o atitudine în 2 timpi. În timpul I s-a practicat: rezecție recto-sigmoidiană Dixon, TME, limfadenectomie AMI, lobectomie stângă reglată Launois, colecistectomie de necesitate și ablația metastazelor segmentare V cu dispoziție periferică. Evoluția a fost favorabilă, cu externare în ziua a7-a postoperator. (fig. 14, 15)

Pacientul efectuează în prezent chimioterapia adjuvantă, urmând ca în timpul II să fie abordate, verosimil în manieră atipică, celelalte metastaze din lobul drept hepatic.

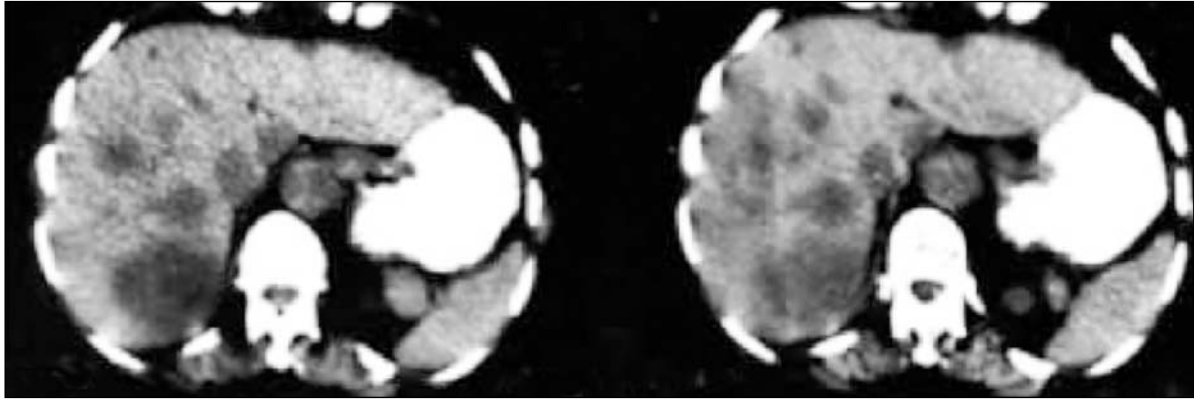


Figura 10. Caz clinic 3. Multiple metastaze bilobare, neoplasm recto-sigmoidian



Figura 11. Caz clinic 3. Ligatura de ram portal cu ocazia timpului de exereză colică



Figura 12. Caz clinic 3. Aspect posthepatectomie dreaptă reglată și metastazectomie stângă. Timpul II cu tentă radicală



Figura 13. Caz clinic 4. Voluminoase metastaze hepatic la nivelul lobului stâng și centrohepatice

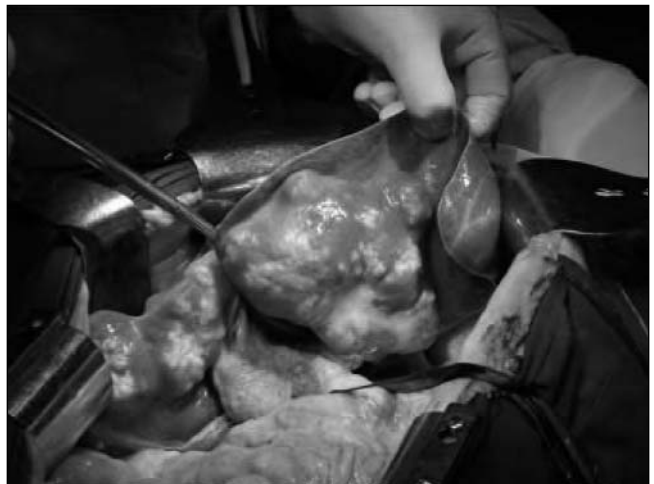


Figura 14. Caz clinic 4. Metastază voluminoasă lobară stângă. Mai multe metastaze de până la 4 cm la nivelul segmentului V. Rezecție în clampaj Pringle

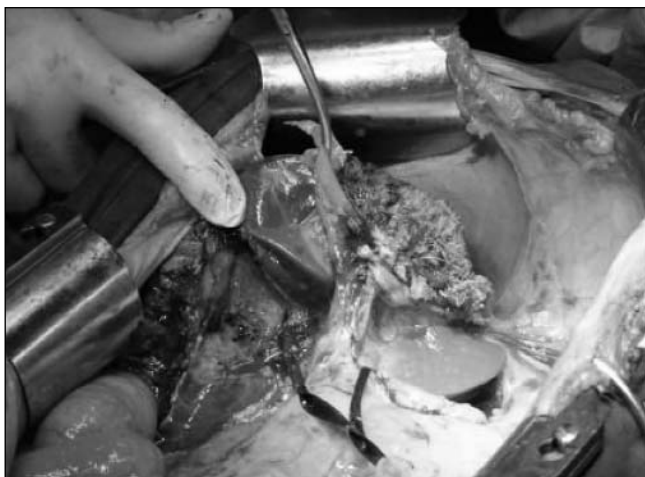


Figura 15. Caz clinic 4. Aspect posthepatectomie. Tranșa de lobectomie stângă la stânga ligamentului rotund, patul vezicii biliare și tranșa postmetastazectomii segment V

Discuții

Unele echipe utilizează chimioterapia ca metodă de selecție a pacienților (4). Pacienții care nu răspund la chimioterapie, nu sunt candidați la rezecția chirurgicală și continuă schemele paleative. Problema se pune însă dacă nu cumva în această manieră sunt pierduți pacienți care, după o chirurgie cu tentă curativă sau citoreductivă, având o cantitate de țesut tumoral restant minimă, ar avea un altfel de răspuns la chimioterapie. Chimioterapia este în mod cert dependentă de masa tumorală asupra căreia acționează.

Atitudinea noastră este, din acest motiv, bazată pe tratamentul chirurgical de primă intenție, în absența semnelor de carcinomatoză peritoneală.

Tactic-clasic, se pune problema de a alege între o operație într-un timp și una în 2 timpi, în ultima variantă având de ales între timpul I colic sau timpul I hepatic.

Operația într-un timp are din punct de vedere oncologic, un impact deosebit de favorabil asupra capacității de apărare a pacienților, dispare sindromul de impregnare neoplazic, răspunsul la chimioterapie este maximal (5, 6). Dezavantajul îl constituie cumulara morbidității și mortalității celor 2 intervenții. Astfel, Consensul școlii franceze de chirurgie din anul 1998 preconiza o intervenție într-un timp la pacienții cu cancer de colon drept și rezecții limitate hepatice-maximum lobectomie stângă, restul fiind candidați la o exereză în minim 2 timpi (1). Dar, experiența ne arată că adeseori pentru eradicarea metastazelor hepatice avem nevoie de 2 timpi: tumori voluminoase ce impun hepatectomii peste 70% din parenchim, tumori bilobare multiple. Atunci, utilizând timpul I exclusiv pentru colon, pentru atingerea dezideratului R₀ vor fi necesari 3 timpi: colon, ficat I și ficat II.

În ceea ce privește ordinea operațiilor: timpul I colon sau timpul I ficat, opiniile sunt împărțite. Pentru timpul I colic pledează: aprecierea corectă a extensiei loco-regionale, timpul hepatic fiind contraindicat dacă local nu se obține

cura radicală, posibilitatea de evoluție spre stenoză și ocluzie intestinală - evitate prin endoprotezare. Pentru timpul I hepatic pledează: posibilitatea de progresie a metastazelor în perioada de convalescență post-recto/colectomie - indicația de elecție fiind cancerul anal care ar impune amputația Miles asociat cu metastaze la limita rezecabilității (7, 8).

Metastazele hepatice colo-rectale sunt principala indicație de rezecție hepatică, impunând de la caz la caz utilizarea întregului arsenal terapeutic disponibil. Tratamentul este unul multimodal, constând din rezecții reglate minore/majore sau atipice-metastazectomii, intervenții de devascularizare a hemifecatului purtător de tumoră prin embolizare sau ligatură chirurgicală de ram portal, tehnici de limitare a pierderilor sangvine prin clampaj hilar Pringle sau toate tipurile de excluzii vasculare hepatice, precum și utilizarea mijloacelor de distrucție locală: alcoolizare, radiofrecvență, crioterapie, etc. (9-11)

Elementul decizional cheie este chirurgul, care printr-o atitudine pozitivă, izvorâtă din cunoașterea mijloacelor terapeutice moderne, poate impune o atitudine terapeutică agresivă, multimodală sau pe de altă parte, printr-o atitudine pesimistă tip "metastaze hepatice egal laparorafie sau colostomie", poate anula orice șansă a acestor pacienți.

Concluzii

1. Tratamentul chirurgical este singurul capabil să amelioreze prognoastical pacienților cu CCR metastatic, în absența tratamentului chirurgical speranța de viață a acestor pacienți depășind sporadic 1 an.
2. Luarea în evidență a pacienților cu CCR metastatic trebuie făcută în centre cu experiență în chirurgia hepatică. Screeningul metastazelor hepatice trebuie să fie o atitudine sistematică în fiecare caz nou de CCR. Considerăm inoportună și consumatoare de timp prețios vechea atitudine: timpul I colic în spitele low-volume, timpul II hepatic în centrele specializate în chirurgia hepatică. Mai mult de 40% din pacienți pot beneficia încă din primul timp fie de o chirurgie radicală la nivel hepatic, fie de gesturi ce vor permite un timp II radical. Un timp I exclusiv colic implică o operație în plus pentru eradicarea maladiei hepatice, cu morbiditatea și mortalitatea aferente.
3. Accentuăm pe importanța strategiei terapeutice, pe colaborarea chirurg, radiolog-imagist-intervenționist, chimioterapeut, care să permită alegerea atitudinii optime în funcție de statusul biologic și lezional-volumetric al fiecărui pacient.

Bibliografie

1. WEBER, J.C., BACHELLIER, P., OUSSOULTZOGLU, E., JAECK, D. - Traitements chirurgicaux des métastases hépatiques. *Encycl. Méd. Chir., Techniques chirurgicales - Appareil digestif*, 2002.
2. AZOULAY, D., CASTAING, D., SMAIL, A., ADAMR, CAILLIEZ, V., LAURENT, A. et al. - Resection of non-

- resectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann. Surg.*, 2000, 231:480.
3. POPESCU, I., IONESCU, M., ALEXANDRESCU, S., CIUREA, S., HREHORET, D. - Surgical treatment of liver metastasis from colo-rectal cancer. *Chirurgia (Bucur.)*, 2006, 101:13.
 4. ADAM, R. - Rescue surgery for unresectable colo-rectal liver methastasis. *Ann. Surg.*, 2004, :644.
 5. BELGHITI, J. - Synchronous and resectable hepatic metastases of colorectal cancer: should there be a minimum delay before hepatic resection? *Ann. Chir.*, 1990, 44:427.
 6. DOKO, M., ZOVAK, M., LEDINSKY, M., MIJIC, A., PERIC, M., KOPLJARM, et al. - Safety of simultaneous resections of colorectal cancer and liver metastases. *Coll. Antropol.*, 2000, 24:381.
 7. ADAM, R., LAURENT, A., AZOULAY, D., CASTAING, D., BISMUTH, H. - Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann. Surg.*, 2000, 232:777.
 8. BACHELLIER, P., NAKANO, H., WEBER, J.C., OUSSOULTZOGLOU, E., WOLF, P., GREGETMET, et al. - Two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially unresectable multiple bilobar liver metastases from colorectal carcinoma. *HPB*, 2001, 3:79A.
 9. MAKUUCHI, M., THAI, B.L., TAKAYASU, K., TAKAYAMA, T., KOSUGE, T., GUNVEN, P. et al. - Preoperative portal embolization to increase safety of majorhepatectomyfor hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*, 1990, 107:521.
 10. POPESCU, I., IONESCU, M., SÎRBU-BOIETI, P., CIUREA, S., BRASOVEANU, V. - Hepatic serial resection. Portal vein resection followed by hepatic resection in second time. *Chirurgia (Bucur.)*, 2002, 97:459.
 11. MOLDOVAN, B., COPOTOIU, V. BUD, G. SERAC, I. NEMEȘ - Excluzia vasculară a ficatului (EVF): tehnică chirurgicală și experiență clinică inițială. *Chirurgia (Bucur.)*, 2007, 102:175.