

METODE ACTUALE DE TRATAMENT ÎN TUMORILE HEPATICE MALIGNNE

E. Târcoveanu

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

ACTUALLY TREATMENT OF THE HEPATIC MALIGNANT TUMORS (Abstract): The treatment of the hepatic malignant tumors is a challenge for every surgeon. In present days there are a lot of techniques with different indications and results. These methods and their efficacy are presented in some recent papers. Hepatic resection is the gold standard treatment for hepatic malignancies with a decreasing postoperative morbidity and mortality. But only 10 – 20% of the patients with hepatic malignancies are able to be operated. For the other patients the treatment is palliative. Termonecrosis (by radiofrequency, steam water, laser, microwaves), intraarterial chemotherapy, chemoembolisation, cryoablation and ethanolic injection are alternative therapies which are indicated to use as palliative procedures in the treatment of the liver tumors.

KEY WORDS: LIVER, METASTASIS, MALIGNANT TUMORS, HEPATIC RESECTION, PALLIATIVE TREATMENT, TERMONECROSIS

Correspondență: Prof. Dr. Eugen Târcoveanu, Clinica I Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași, Bd. Independenței nr. 1, 700111, Iași; e-mail: etarco@iasi.mednet.ro

Tumorile hepatice maligne pun și în prezent probleme de tratament. Carcinomul hepatocelular (CHC) reprezintă forma comună, cu o rată anuală mondială de un milion cazuri noi; hepatocarcinoamele dezvoltate pe ciroză sunt, de asemenea, frecvente. Ficatul este organul în care apar cel mai frecvent metastaze ale unor cancere primare cu altă localizare. Cancerul colo-rectal, malignitate des întâlnită în Europa și SUA, dezvoltă metastaze hepatice în peste 50% din cazuri.

Diverse articole apărute în 2004 și 2005 în literatura de specialitate au analizat rezultatele diverselor metode actuale de tratament al tumorilor hepatice maligne.

Rezeecția hepatică chirurgicală reprezintă „gold standard” în tratamentul malignităților hepatice. Rezeecția hepatică oferă cea mai bună șansă curativă; rata de supraviețuire la 5 ani după rezeecția metastazelor hepatice ale cancerului colo-rectal este de 25-40%. Riscurile unei rezeecții hepatice au scăzut în timp, actualmente mortalitatea fiind sub 5% și morbiditatea jur în de 15%. Din păcate, doar 10-20% dintre pacienți pot beneficia de o rezeecție hepatică. Restul sunt tratați cu diferite tipuri de terapii, dar care nu oferă o reală șansă curativă.

Dimick și colaboratorii au trecut în revistă rezultatele din SUA în ceea ce privește rezeecția hepatică. Au fost incluși în acest studiu pacienți operați între 1988-2000, aflați în baza de date națională. Rezultatele variabile au inclus mortalitatea intraspitalicească și spitalizarea. Au fost considerate servicii cu experiență doar acele care au tratat mai mult de 10 cazuri pe an. În această perioadă de 13 ani au fost practicate 16.582 de rezeecții hepatice. Numărul rezeecțiilor hepatice s-a dublat în 2000 comparativ cu 1988. Rata mortalității a scăzut de la 10,4% în 1988 la 5,3% în 1999. Rata mortalității a fost mai mică în centrele cu experiență față de cele cu activitate mai mică (5,8% comparativ cu 8%). În mod clar numărul rezeecțiilor hepatice în SUA a crescut semnificativ, iar mortalitatea este în scădere [1].

Liu și colaboratorii au evaluat supraviețuirea pacienților care au suferit o rezeecție hepatică pentru CHC în *Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) Database*. Ei au arătat că rata supraviețuirii la 5 ani este de 33% pentru pacienții care au suferit rezeecție comparativ cu 7% pentru pacienții care nu au suferit o rezeecție hepatică.

Acest studiu sugerează clar ideea că rezecția chirurgicală îmbunătățește supraviețuirea pacienților cu CHC [2].

Laurent și colaboratorii au evaluat impactul metastazelor microscopice în limfonodulii sateliți arterei hepatice în supraviețuire, după rezecția metastazelor hepatice plecate de la un cancer colorectal. În acest studiu, 23 din 156 de pacienți au avut invazie microscopică în nodulii limfatici. Rata de supraviețuire la 3 și respectiv 5 ani pentru pacienții cu invazie microscopică în nodulii limfatici a fost de 27% și respectiv 5%, comparativ cu 56% și respectiv 43% la pacienții fără invazie limfonodulară. Cu toate că alte lucrări sugerează că minima invazie extrahepatică nu constituie o contraindicație a rezecției hepatice a metastazelor de origine colorectală, acest studiu sugerează că pacienții cu invazie limfonodulară trebuie să beneficieze de o rezecție agresivă. [3]

Elias și colaboratorii au urmărit 75 de pacienți cu limfadenectomie completă, R0 extrahepatică simultană cu rezecția metastazelor hepatice de origine colo-rectală. Timpul mediu de urmărire a fost de 4,9 ani, cu o rată de supraviețuire la 3 și 5 ani de 45% și respectiv 28%. Autorii au concluzionat că extensia extrahepatică nu constituie o contraindicație a hepatectomiei. Sunt necesare mai multe studii pentru a defini populația susceptibilă de a beneficia de rezecție chirurgicală în fața unei extensii extrahepatice. Acest studiu sugerează că identificarea incidentală a extensiei extrahepatice nu constituie o contraindicație strictă a rezecției hepatice [4].

Fernandez și colaboratorii au evaluat rolul fluorine-18 deoxyglucozei PET-scanului (computer tomografie prin emisie de pozitroni) în selecția pacienților operabili pentru metastaze hepatice de cancer colorectal. În general examinarea PET-scan identifică în 25% din cazuri extensia extrahepatică la pacienți considerați operabili după ce au fost examinați CT (tomografie computerizată) și IRM (imagistică prin rezonanță magnetică nucleară). În acest studiu au fost incluși 100 de pacienți care au suferit rezecții hepatice după scanare PET, rata supraviețuirii la 5 ani fiind de 58,6%. Aceasta reprezintă o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii comparativ cu alte studii în care explorarea PET nu a fost utilizată. Acest studiu propune utilizarea explorării PET în selecția pacienților rezecabili cu metastaze hepatice de la un cancer colorectal [5].

Alte studii au evaluat folosirea rezecției chirurgicale agresive în malignitățile hepatice. Hemming și colaboratorii au evaluat rezecția combinată a ficatului și venei cave inferioare. Printre 22 de pacienți studiați s-au înregistrat 2 decese postoperatorii. Reconstrucția venei cave inferioare s-a efectuat primar cu proteză sintetică. Toate reconstrucțiile vasculare erau permeabile în momentul examinării. Rata de supraviețuire la 1, 3 și 5 ani a fost de 85%, 60% și respectiv 33%. Autorii concluzionează că invazia de venă cavă de către tumorile hepatice nu exclude pacienții de la rezecțiile hepatice, cu toate că aceștia sunt expuși unui mare risc de mortalitate și morbiditate peroperatorie [6].

Vauthey și colaboratorii au reconsiderat rolul hepatectomiei extinse pentru malignitățile hepatobiliare. În acest studiu 127 de pacienți au suferit hepatectomii extinse peste 5 segmente hepatice. Rata complicațiilor generale a fost de 31%, iar mortalitatea operatorie de 0,8%. Insuficiența hepatică postoperatorie semnificativă a apărut în 5% din cazuri. Supraviețuirea medie a fost de 42 de luni, iar rata de supraviețuire la 5 ani a fost de 25,5% [7].

D'Angelica și colaboratorii au practicat hepatectomii majore în combinație cu pancreatectomii. 17 pacienți au suferit rezecția a 2 sau mai multe segmente hepatice împreună cu pancreatectomii (8 duodenopancreatectomii, 9 pancreatectomii distale). La 8 pacienți au apărut complicații postoperatorii și s-au înregistrat 3 decese. La 8 pacienți controlați supraviețuirea medie a fost de 54 de luni. Aceste trei studii sugerează că un abord agresiv al malignităților hepatobiliare poate prelungi supraviețuirea la câțiva pacienți [8].

Adam și colaboratorii au studiat valoarea chimioterapiei neoadjuvante în conversia într-un stadiu rezecabil al metastazelor hepatice nerezecabile ale unui cancer colorectal. Din 1104 de pacienți cu metastaze hepatice nerezecabile ale unui cancer colorectal astfel tratați, 12,5% au suferit rezecție hepatică după o medie de 10 cure de citostatice. Rata de supraviețuire la 5 și 10 ani a fost de 33% și respectiv 23% la pacienții tratați în preoperator cu citostatice. Rata de supraviețuire a pacienților care au beneficiat de rezecție primară fără chimioterapie preoperatorie la 5 și 10 ani a fost de 48% și respectiv 30%. Acest studiu sugerează că un mic procent de pacienți cu metastaze hepatice nerezecabile sunt convertiți într-un stadiu rezecabil prin chimioterapie neoadjuvantă, dar beneficiază de o șansă în supraviețuirea pe termen lung [9].

Pentru bolnavii care nu pot beneficia de rezecția hepatică s-au imaginat în ultimii ani diverse metode de distrugere locală a tumorilor hepatice prin termonecroză (radiofrecvență, ultrasunete, laser, microunde, vapori de apă sub presiune), crioablație, chemoembolizare, alcoolizare.

Elias și colaboratorii au evaluat o nouă metodă de protecție a convergenței biliare în timpul termonecrozei prin radiofrecvență (RFA) a tumorilor situate în vecinătatea hilului hepatic. În studiul său au fost cuprinși 13 pacienți care au suferit RFA intraoperator pentru tumori situate la mai puțin de 6 mm de hepatocolodoc. Pentru protecția acestora au introdus printr-o coledocotomie soluție salină rece (4°C). Nu s-a înregistrat nici un deces din cauza tratamentului și numai un singur pacient a dezvoltat o stenoză biliară la 6 luni de la tratament, dar care nu a necesitat tratament specific. Această metodă este folosită în tumorile nerezecabile situate lângă convergența biliară și poate extinde indicațiile RFA [10].

Elias și colaboratorii au comparat recidiva locală după RFA intraoperator pentru metastaze hepatice cu rata recidivelor după rezecții segmentare anatomice sau atipice. 40 de pacienți au suferit rezecția a 213 metastaze hepatice. La 88 de pacienți s-a efectuat RFA pentru 227 de metastaze. Timpul mediu de urmărire a fost de 28 de luni, rata recidivelor a fost de 5,7% pentru RFA, 7,1% pentru rezecții atipice și 12,5% pentru rezecții anatomice. Rata recidivelor după RFA a fost asocierea cu tumori mai mari de 3 cm și tumori situate în contact cu vasele mari. Studiul demonstrează că RFA prin chirurgie deschisă cu ghidaj ecografic intraoperator are o rată a recidivelor comparabilă cu rezecția chirurgicală a metastazelor hepatice. Rata locală a recidivelor după RFA percutană sau laparoscopică poate fi mai mare [11].

Abdalla și colaboratorii au studiat rata recidivelor și supraviețuirii a pacienților tratați doar prin rezecție hepatică, prin RFA și rezecție, doar RFA, la un lot de 418 pacienți cu metastaze hepatice de la un cancer colorectal. În acest studiu nerandomizat, rata de supraviețuire la 4 ani a fost de 65% după rezecție, 36% după RFA plus rezecție și de 22% după RFA. Rata de supraviețuire a pacienților cu tumori nerezecabile tratați prin RFA cu sau fără rezecție a fost semnificativ mai mare decât rata de supraviețuire a pacienților tratați doar prin chimioterapie. Rata recidivelor a fost de 9% după RFA, 5% după RFA plus rezecție și de 2% după rezecție.. Acest studiu sugerează că rezecția rămâne principala metodă de tratament pentru tumorile rezecabile, iar RFA aduce beneficii în controlul metastazelor hepatice și în supraviețuire la pacienții cu tumori hepatice nerezecabile. În acest studiu se descrie o rată de recidivă după RFA de 9% care este mică și acceptabilă [12].

Alte studii au evaluat RFA pentru carcinomul hepatocelular (CHC). Lin și asociații au comparat RFA cu alcoolizarea hepatoamelor ≤ 4 cm. Ei au descoperit că RFA aduce beneficii mai mari comparativ cu alcoolizarea în ceea ce privește supraviețuirea și perioada de timp fără boală (disease-free)[13].

Lam și colaboratorii au comparat rata supraviețuirii a unui lot de 213 pacienți care au suferit o rezecție chirurgicală pentru CHC cu 51 de pacienți la care s-a practicat RFA. Rata supraviețuirii la pacienții care au beneficiat de RFA a fost la 6, 12 și 18 luni de 92%, 73% și

respectiv 61%. Rata supraviețuirii la pacienți care au beneficiat de rezecție a fost de 88%, 77% și respectiv 72% la aceleași perioade de timp. Rata supraviețuirii nu a fost statistic diferită, în ciuda faptului că pacienții care au fost supuși RFA erau mai în vârstă și aveau o rezervă funcțională hepatică mai mică. Așa că pentru pacienții cirofici cu mare risc, RFA poate fi metoda de tratament preferată în tratamentul CHC [14].

Jolesz și colaboratorii au trecut în revistă datele din literatură privind ablația termică a CHC folosind terapia cu ultrasunete IRM ghidată. Această metodă de tratament noninvasivă și percutană utilizează ultrasunetele în tratamentul tumorilor hepatice. Această formă de terapie este o promisiune pentru viitor [15].

O experiență clinică privind tratamentul cu ultrasunete a fost recent raportată de Wu și colaboratorii [16].

Coagularea tisulară prin microunde (MCT) a fost propusă recent ca alternativă de tratament în carcinoamele hepatice nerezecabile sau metastaze hepatice. MCT se bazează pe câmpul electromagnetic de înaltă frecvență (2450), generat de un magnetron și transmis printr-un cablu coaxial la un electrod aflat în țesutul țintă. Este generată căldură datorită vibrațiilor și coliziunilor intermoleculare ale moleculelor polarizate din țesut și expuse câmpului electromagnetic de înaltă frecvență. MCT se poate aplica prin abord chirurgical clasic, laparoscopic sau percutan.

MCT nu este contraindicată în tumori aflate în proximitatea vaselor majore pentru că acestea se pot răci rapid prin fluxul vascular. La pacienții cu tumori situate lângă căile biliare mari este bine să se efectueze colecistectomia profilactică și drenajul biliar transcistic pentru prevenirea fistulelor biliare sau abceselor hepatice. Repetarea MCT de scurtă durată permite ajustarea ușoară a ariei de coagulare pentru o mai mare siguranță. Coagularea completă cu MCT este pusă în evidență la ecografie prin absența fluxului vascular peritumoral imediat postprocedură și, la o săptămână după MCT, prin absența intensificării imaginilor după administrarea substanței de contrast la examenul CT [17].

Rata de supraviețuire la 3 ani este de 63-92%. Shibata a comparat supraviețuirea la 3 ani după MCT cu cea după rezecția chirurgicală la pacienți cu metastaze hepatice ale unui cancer colo-rectal și a găsit date comparabile (14% și, respectiv, 23%) [18].

În cazul pacienților cu hepatocarcinom multicentric a fost observată apariția la scurt timp a recidivei după rezecția radicală. MCT este considerată a fi prima alegere în controlul local a recidivelor tumorale. La pacienții cu tumori multiple trebuie luată în considerare asocierea chimioterapiei intraarteriale cu MCT datorită posibilității dezvoltării de noi tumori în perioada următoare.

Rata complicațiilor după MCT este de 14% după CHC și de 20% după metastaze. Pleurezia, pneumotoraxul, abcesele pulmonare, sângerările, hematoamele subcapsulare, biloma, leziunile căilor biliare și cele cutanate sunt rare. După MCT toți pacienții au avut senzația de „căldură” în etajul abdominal superior. Toți pacienții au prezentat febră, care s-a remis rapid. Postprocedură, TGO, TGP și LDH au avut niveluri crescute, dar care au revenit la nivelul dinainte de procedură după o săptămână. Urmărirea postprocedură a inclus CT la 1 lună, repetată la 3 și la 5 luni. Ecografia s-a efectuat la fiecare 2 luni, iar markerii tumorali (ACE, alfa-fetoproteina) au fost dozați lunar [18].

Termonecroza cu laser (FL) se bazează pe principiul că focalizarea unei lumini de înaltă intensitate poate cauza necroză tisulară locală. Tipurile de laser folosite în ablația tumorală includ laserul cu argon, dioxid de carbon și YAG laser. Lumina laser este emisă prin vârful unei fibre foarte subțiri cu diametrul de 0,2-0,6 mm. Din absorbția luminii difuzate se obține o energie cu mare penetrare și o distribuție uniformă. FL se realizează folosind anestezie locală și sedarea pacientului. Controlul se efectuează ecografic sau prin IRM, iar fibrele sunt introduse printr-un singur sau prin mai multe microcatetere (19G). Pentru mărirea ablației trebuie efectuată manevra Pringle.

FL este utilizată în tratamentul CHC și a metastazelor hepatice. Deși s-a raportat tratarea cu succes a leziunilor peste 15 cm, în majoritatea studiilor au fost tratate tumori de până la 4 cm și nu mai mult de 5 tumori. Vogl raportează o supraviețuire la 3 ani de 42%, iar Pacella raportează o supraviețuire la 5 ani de 15% în tratamentul CHC [6]. Complicațiile raportate sunt durerea, febra, pleurezia și hematomul subcapsular [18].

Centrul de Studii și Cercetări Medicale din Archamps (CERMA) din Franța a creat o tehnică nouă, care se bazează pe un principiu cunoscut, similar radiofrecvenței, laserului, microundelor, și anume *termonecroza* metastazelor hepatice *prin vapori de apă sub presiune*. Această tehnică paleativă nu exclude tratamentele cunoscute și permite tratarea tumorilor hepatice care nu sunt accesibile tehnicilor concurente datorită fie volumului lor și poziționării anatomice, fie lipsei aparatului sofisticate [19].

Tehnica de termonecroză prin vapori de apă a fost validată experimental, *in vivo*, pe tumori umane grefate pe ficatul de șoarece și prin necroza focală a ficatului sănătos de porc. Distrugerea completă a tumorilor umane grefate pe ficatul de șoarece a fost demonstrată în toate cazurile, ca și necroza unei zone importante hepatice pe ficatul de porc. Supravegherea clinică și biologică a demonstrat o toleranță excelentă. Din punct de vedere anatomo-patologic, în toate cazurile s-a descris necroza totală a tumorilor maligne hepatice. Acest aparat care utilizează căldură umedă își propune să remedieze o serie de probleme întâlnite la celelalte tehnici de termonecroză. Astfel, dacă facem o comparație între termonecroza prin vapori de apă și radiofrecvență, se observă că procedura este de 10 ori mai rapidă, volumul tumoral necrozat este mai important, iar costurile sunt mai scăzute. Folosirea vaporilor permite o mai bună difuziune a căldurii și suprimă carbonizarea; căldura umedă este mai bine suportată. Radiofrecvența distruge o zonă sferică, cum sunt metastazele hepatice date de tumorile colo-rectale. Acest lucru nu rămâne valabil dacă acul nu este bine centrat în tumoră, tumora nu are formă sferică și, mai ales, dacă se efectuează mai multe punșionări pentru a crește volumul necrozei.

Termoablația cu vapori de apă sub presiune are unele avantaje: - pare să adapteze zona de necroză la forma anatomică a tumorii sau a organului; - lichidul pe care îl utilizează, apa, este un bun conductor de energie calorică; - este mai rapidă; - este mai economică; - este mai bine suportată.

Experiența noastră inițială referitoare la 9 bolnavi cu metastaze hepatice în ambii lobi, nerezecabile, mai mari de 5 cm, cu șanse inițiale de supraviețuire de 6 luni, a arătat dublarea speranței de viață și o bună calitate a supraviețuirii, metoda fiind bine suportată de bolnavi.

O altă metodă de distrucție tumorală este *crioablația* care distruge țesutul prin înghețare, prin sonde prin care circulă criogen. Izolând sonda și ajustând debitul, răcirea este limitată la extremitatea sondei. Moartea celulară se produce prin înghețare directă, denaturarea proteinelor celulare, ruptura membranei celulare, deshidratare celulară și hipoxie ischemiantă. Crioablația produce o ablație largă ca toate tehnicile de ablație prin hipertermie și necesită anestezie generală și laparotomie pentru plasarea sondelor. Fezabilitatea abordului percutan a fost demonstrată fără existența unor complicații semnificative. Mărimea sondelor variază, fiind de până la 10 mm în diametru, iar abordul prin chirurgie deschisă este cel mai folosit. Ca și la celelalte tipuri de ablație tumorală, ecografia este metoda imagistică cea mai folosită în plasarea sondelor și monitorizarea procedurii. „Mingea” de gheață produsă de crioablație apare ca o zonă hiperecogenă cu con de umbră posterior. În ciuda diferențelor, indicațiile, contraindicațiile și criteriile de selecție a pacienților sunt aceleași cu ale tehnicii de RF, cu excepția faptului că pacienții trebuie să suporte anestezia și laparotomia.

Ca și în celelalte tehnici discutate, rezultatele pe termen lung sunt nesemnificative din cauza variabilității raportărilor. Rata de supraviețuire este de 82,4-90% la un 1 an, 32,3-40% la 3 ani și 13,4-20% la 5 ani. Pentru tumorile avansate rata de supraviețuire scade la 59% și 22% la 1 an, respectiv 3 ani. Ca și în celelalte tehnici supraviețuirea este mai bună în CHC

(60% la 18 luni) față de MTS hepatice (30% la 18 luni)[9]. Factorii prognostici favorabili la pacienți cu metastaze hepatice ale unui cancer colo-rectal sunt: valori scăzute al ACE, dimensiuni mici ale metastazelor, tumoră primară bine diferențiată.

Rata complicațiilor crioablației este mai mare decât în tehnica de RF deoarece crioablația nu se limitează numai la nivelul tumorii. După unele studii, pneumonia este singura complicație care poate apare în faza de dezghețare a tumorii. Altă complicație raportată în literatură este hemoragie prin fisură hepatică.

Crioablația utilizează temperaturi joase pentru a antrena distrugerea celulară. Se recomandă la bolnavi cu stare generală bună, în situația în care tumora primară este ridicată și nu există alte metastaze extrahepatice. Majoritatea autorilor tratează maxim 4 leziuni într-o singură ședință Crioablația se poate însoți de unele complicații: febră peste 39°C, creșterea transaminazelor, scăderea numărului trombocitelor, tulburări renale cu mioglobulinemie, fistule biliare și, uneori, fenomene de crioșoc care pot duce la deces.

Chimioembolizarea este singura metodă în care agentul terapeutic ajunge în tumoră printr-un cateter poziționat în artera hepatică. Această tehnică se bazează pe faptul că tumora malignă hepatică, spre deosebire de ficatul normal, este vascularizată aproape exclusiv din artera hepatică. Eliberarea de agent terapeutic direct în tumoră via artera hepatică realizează concentrații citostatice mai mari în tumoră față de administrarea pe cale sistemică. Chimioembolizarea este ghidată prin fluoroscopie, în plasarea cateterului, în monitorizarea fluxului arterial hepatic și eliberarea agentului emboligen. În general, chimioterapeuticul, de exemplu doxorubicina, este combinat cu ulei de mac iodizat pentru embolizarea inițială. Se pot asocia mai multe chimioterapice, ca doxorubicina, cisplatinul și mitomicina C pentru a crește eficiența distrucției țesutului tumoral. Procedura este monitorizată fluoroscopic pentru a ne asigura că agentul a ajuns până în tumoră. Tipic, jumătate de ficat este tratat într-o singură ședință via ramul drept sau stâng al arterei hepatice. O singură leziune, în special CHC, poate fi tratată prin mai multe embolizări selective pentru a prezerva funcțiile hepatice. Pentru ca agentul chimioembolic să-ajungă în tumoră este necesar ca, anterior intervenției, să fie identificate variantele anatomice ale arterei hepatice. Odată ce agentul chimioembolic este eliberat în totalitate, artera este embolizată ulterior cu un agent standard emboligen, cum ar fi un burete de gelatină sau particule de alcool polivinil sau Tacho-Comb. La câteva săptămâni după tratament, ficatul își revine funcțiile normale, iar parametrii de laborator revin la normal. Chimioembolizarea expune întreg ficatul la agentul terapeutic, dar nu este la fel de eficientă în distrugerea focală a unei tumori ca celelalte tehnici descrise anterior. Chimioembolizarea este metoda de ales atunci când există recidive extinse intrahepatice [20].

Spre deosebire de tehnicile prezentate anterior, *injectarea intratumorală de etanol* este o tehnică folosită de mulți ani, cu o bogată experiență clinică. Tehnica este simplă, ieftină și necesită un minim de echipament. Se realizează injectând alcool absolut printr-un ac plasat percutan sau intraoperator (clasic sau laparoscopic) direct în tumoră. Necroza tumorală produsă de injectarea de etanol este rezultatul deshidratării celulare și ischemiei tisulare datorate trombozării vasculare. Din cauza diferențelor în consistența țesuturilor între pacienți, tipului de tumoră și datorită prezenței variabile a unei capsule tumorale sau septării tumorii, mărimea necrozei nu este întotdeauna aceeași, din cauza distribuției inegale a etanolului în tumoră.

CONCLUZII

Rezecția chirurgicală rămâne „gold standard” în tratamentul hepatocarcinoamelor și a metastazelor hepatice.

Pentru bolnavii care nu pot beneficia de rezecția hepatică s-au imaginat în ultimii ani diverse metode de distrugere locală a tumorilor hepatice prin termonecroză (radiofrecvență,

ultrasunete, laser, microunde, vapori de apă sub presiune), crioablație, alături de chemoembolizare, alcoolizare, devenite clasice.

Terapiile focale ca metode paleative în malignitățile hepatice nerezecabile, ocupă un loc important în cadrul tratamentului multimodal. Rezultate mai bune sunt raportate în situația asocierii rezeceție-termonecroză, termonecroză-chimioterapie intraarterială, termonecroză-chimioterapie generală. Aceste metode se pot realiza percutan, laparoscopic și prin chirurgie deschisă, indicațiile fiecărei metode fiind codificate.

Ghidarea distrucției focale se face prin ecografie intraoperatorie, CT, IRM, iar evaluarea rezultatelor prin eco-Doppler, CT cu substanță de contrast, IRM, demonstrând importanța radiologiei intervenționale în domeniu.

Aceste metode terapeutice paleative sunt promițătoare, se însoțesc de morbiditate și mortalitate reduse.

Elementul de bază în managementul tumorilor maligne hepatice este tratamentul în echipă multidisciplinară (chirurg, anestezist-reanimator, oncolog, chimioterapeut, hepatolog, specialist de radiologie intervențională), care va selecta cel mai adecvat tratament pentru fiecare bolnav.

Trialurile clinice efectuate la o scară largă și urmărirea pe termen mai lung sunt utile în evaluarea eficacității și rolului metodelor de distrucție focală, izolate sau asociate cu alte terapii, în tratamentul malignităților hepatice.

BIBLIOGRAFIE

1. Dimick JB, Wainess RM, Cowan JA et al. National trends in the use and outcomes of hepatic resection. *J Am Coll Surg* 2004, 199: 31-38
2. Liu JH, Chen PW, Asch SM et al. Surgery for hepatocellular carcinoma: does it improve survival? *Ann Surg Oncol* 2004, 11: 293-303
3. Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E et al. Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2004, 198: 884-891
4. Elias D, Sideris L, Pocard M et al. Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol* 2004, 11: 274-280
5. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 deoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004, 240: 438-447
6. Hemming AW, Reed AI, Lanham MR et al. Combined resection of the liver and inferior vena cava for hepatic malignancy. *Ann Surg* 2004, 239: 712-719
7. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK et al. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? *Ann Surg* 2004, 239: 722-730
8. D'Angelica M, Martin RC 2nd, Jarnagin WR et al. Major hepatectomy with simultaneous pancreatectomy for advanced hepatobiliary cancer. *J Am Coll Surg* 2004, 198: 570-576
9. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004, 240: 644-657
10. Elias D, Sideris L, Pocard M et al. Intrahepatic cooling of the main bile ducts during radiofrequency ablation prevents biliary stenosis. *J Am Coll Surg* 2004, 198: 717-721
11. Elias D, Baton O, Sideris L et al. Local recurrences after intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases: a comparative study with anatomic and wedge resection. *Ann Surg Oncol* 2004, 11: 500-505
12. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004, 239: 818-825
13. Lin SM, Lin CJ, Lin CC et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology* 2004, 127: 1714-1723
14. Lam CM, Ng KK, Poon RT et al. Impact of radiofrequency ablation on the management of patients with hepatocellular carcinoma in a specialized centre. *Br J Surg* 2004, 91: 334-338
15. Jolesz FA, Hynynen K, Mc Dannold N et al. Noninvasive thermal ablation of hepatocellular carcinoma by using magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound. *Gastroenterology* 2004, 127: S242-S247

16. Wu F, Wang ZB, Chen WZ et al. Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience. *Ultrasound Med Biol* 2004, 30: 245-260
17. Popescu I, Sîrbu-Boeți M.P., Tomulescu V. et al. Terapia tumorilor hepatice maligne cu microunde și unde de radiofrecvență. *Chirurgia* 2005, 100: 111-120
18. D.K. Filippou, E.D. Avgerinos, E. Pavlakis, S.Rizos: Alternative interventional multimodality therapies for the management of liver malignancies. *Journal of BUON*, 2005, 10, 3-4: 23-35
19. E. Târcoveanu, Fl. Zugun, H. Mehier, C. Lupașcu, Oana Epure, A. Vasilescu, R. Moldovanu. Metode paliative de tratament al tumorilor hepatice maligne prin hipertermie. *Rev.Med.Chir.*, 2005, 106(3):
20. Fraker D.L.. Combination of Radiofrequency Ablation and Intraarterial Chemotherapy for Metastatic Cancer in the Liver. In: Lee M. Ellis, St. A. Curley, K.K. Tanabe, eds. *Radiofrequency Ablation for Cancer. Current Indications, Techniques and Outcomes*. Springer, 2004. p. 47-67