

Distrucția prin radiofrecvență a metastazelor hepatice – opțiune terapeutică miniinvasivă optimală la pacienții non-rezecabili chirurgical

C. Cirimbei¹, V. Prunoiu¹, M. Marincea¹, C. Dăbă¹, S. Cirimbei¹, I. Ștefan¹, C. Man¹, E. Brătucu¹, C. Pantiș², S. Rădoi², M. Romoșan², C. Diaconu², C. Zamfir², D. Nechita², L. Coman²

¹Clinica de Chirurgie Nr. 1, Institutul Oncologic București, România

²Secția de Anestezie și Terapie Intensivă, Institutul Oncologic București, România

Rezumat

Distrucția prin radiofrecvență, alternativă terapeutică recentă în chirurgia metastazelor hepatice, realizată prin abord chirurgical deschis sau laparoscopic, conferă un control acceptabil asupra procesului tumoral, prezentând riscuri reduse comparativ cu chirurgia de exereză.

Obiective: Evaluăm această procedură, aplicată pentru indicația clasică din metastazele hepatice, prin prisma experienței acumulate în 4 ani, focusând complicațiile perioperatorii, rata de recidivă și evoluția la distanță.

Metodă: În perioada decembrie 2006 – decembrie 2010 au beneficiat de radiofrecvență 61 pacienți cu metastaze hepatice, 46 secundare cancerelor colo-rectale, 9 după neoplasm mamar, 4 după cancer gastric, 2 după neoplasm ovarian. Procedura s-a realizat prin abord chirurgical clasic în 55 cazuri, iar în 6 cazuri laparoscopic. Evoluția postprocedurală monitorizată imagistic, prin CT la 30 zile, ulterior din 3 în 3 luni, precum și prin evoluția markerilor tumorali.

Rezultate: Complicațiile perioperatorii consemnate la 8 pacienți, constând în sindroame febrile, citoliză hepatică marcată, fără complicații de tipul hemoragiilor, fistulelor sau peritonitelor; fără mortalitate perioperatorie imputabilă metodei. Recidive locale înregistrate, la un interval de 6-25 luni, la 10 pacienți.

Concluzii: Experiența inițială arată că radioablația metastazelor hepatice este o procedură sigură, cu morbiditate

redușă, rată relativ scăzută de recidivă locală, recomandată la pacienții non-rezecabili sau cu riscuri majore pentru rezecție.

Cuvinte cheie: metastaze hepatice, distrucție prin radiofrecvență, rezecție hepatică

Abstract

Radiofrequency ablation for liver metastases – mini invasive therapeutic option for patients with unresectable tumors

Radiofrequency ablations (RFA), a new therapeutic option for liver metastases, proceeded by open surgery or laparoscopic approach, provide an acceptable control of local tumor process, involved lower risks than resection surgery.

Objectives: We analyzed this procedure, for classic indication in hepatic metastatic tumors, based on four years experience, focused on perioperative complications, recurrence rate and long distant evolution.

Method: Between December 2006 and December 2010, 61 patients with liver metastases underwent RFA; 46 cases had metastatic lesions from colo-rectal cancer, 9 cases from breast cancer, 4 cases from gastric cancer and 2 cases from ovarian cancer. RFA was performed in 55 patients via open surgery and laparoscopic approach in 6 patients. Postoperative course was followed with CT scan at 1 month, and then at 3 month interval, in correlation with tumor markers level.

Results: Perioperative complications occurred in 8 cases, consist of prolonged fever, severe hepatic cytolysis, without other complications such, biliary tract injury, hemorrhage, and peritonitis; no mortality caused by RFA procedure. 10

Correspondență:

Dr. Ciprian Cirimbei
Clinica de Chirurgie 1, Institutul Oncologic București
Șos. Fundeni, Nr. 252, sector 2, București, România
E-mail: cirimbei@yahoo.com

cases had local recurrence, at 6 and 25 month after post RFA procedure.

Conclusions: Initial experience shows that RFA is a safe procedure for treatment of liver metastases, with low rate of morbidity and local recurrence, indicated for patients with unresectable lesions or high risks for surgical resection.

Key words: liver metastases, radiofrequency ablation, liver resection

Introducere

Metastazele hepatice reprezintă cele mai frecvente determinări secundare în cancerul digestiv, ficatul prin filtrul portal și bogata vascularizație constituind primul și cel mai frecvent sediu de grefare a celulelor canceroase migrate. Se consideră că un procent însemnat de metastaze hepatice sunt prezente încă de la momentul diagnosticării bolii primare în procente variabile între 20-40%, metastaze identificabile imagistic, în fapt cele infraclinice putând fi prezente și în procente mai consistente.

Prognosticul pacienților cu metastaze hepatice netratate este în general rezervat, supraviețuirea la 5 ani fiind sub 3-5 %, depinzând de extensia metastazelor la nivelul ficatului – cei cu metastaze unice având o supraviețuire mediană de 21 luni, cei cu metastaze localizate într-un singur lob, în număr relativ redus având o rată de 15 luni, iar cei cu metastaze diseminate în ambii lobi o rată de maxim 12 luni (1).

Tratamentul pacienților cu metastaze hepatice este multimodal, pilonii principali fiind reprezentați de tratamentul chirurgical și chimioterapic, în secvențialitate variabilă, iar în unele situații, deși toleranța la iradiere a ficatului este relativ redusă, se poate lua în discuție și radioterapia conformațională (2) pentru volume hepatice reduse.

Chirurgia ultimilor decenii, odată cu dezvoltarea tehnologică medicală, are la dispoziție o varietate largă de proceduri adresate metastazelor hepatice (3), plecând de la rezecțiile hepatice și până la tehnicile de distrucție locală ce includ, distrucția termică prin hipertermie (radioablație) sau crioterapie, distrucția chimică prin alcoolizarea metastazelor, distrucție chimioterapică prin chemoembolizare sau injectare direct intratumoral, distrucția prin ultrasunete HIFU, etc. Se admite în continuare că rezecția hepatică rămâne deocamdată "golden standard" în tratamentul metastazelor, asigurând o rată de supraviețuire la distanță maximală, cu condiția stabilirii unor indicații corecte legate de localizarea și numărul metastazelor, de parametrii vitali ai pacientului și a extensiei generale a neoplaziei, dar grefată și de riscul de diseminare locală, imposibilitatea re-rezecțiilor ulterioare și de un procent destul de crescut de morbiditate și mortalitate perioperatorie. Din aceste motive, majoritatea autorilor acceptă că doar 15-20% dintre metastazele hepatice prezintă indicație de rezecție chirurgicală (4).

Distrucția prin radiofrecvență (RFA) reprezintă o alternativă terapeutică relativ recentă în chirurgia determinărilor

secundare hepatice. Realizată prin abord chirurgical deschis sau laparoscopic, metoda conferă un control acceptabil asupra procesului tumoral, prezentând riscuri reduse comparativ cu chirurgia de exereză, cu condiția respectării stricte a indicațiilor. Studii recente dezbat rolul distrucției prin radioablație, privind stimularea imunității antitumorale, realizând o "expunere" de antigene tumorale, ce ar constitui un trigger de declanșare a unui răspuns imun anticanceros (5).

Principalul efect tumoricid al acestei metode constă din conversia în țesuturi a energiei electromagnetice în energie termică, mediată de electrozii implantați în tumoră. Termenul de radiofrecvență nu se referă la undele emise, ci la curentul electric generat în jurul electrodului, a cărui frecvență atinge valori înalte între 400-1500kHz, determinând agitația ionică în zona de implant tisulară. Mișcarea moleculelor de apă și a ionilor se produce la frecvențe similare curentului de RF aplicat și generează un curent de conducție; agitația ionică și frecarea moleculară generează căldură în interiorul țesutului, lângă electrod - căldură rezistivă, menținând temperaturi de 50-100°C în toată sfera de acțiune a electrodului implantat, ce realizează desicarea țesuturilor și ulterior necroza de coagulare. Concomitent apar și fenomene de tromboză ce determină distrucția microcirculației locale. Ablația prin RFA vizează distrugerea întregii tumori, inclusiv cu marginile de siguranță de 0,5-1 cm peritumoral. Fluxul sangvin protejează vasele mari de distrucție, dar diminuează efectul de coagulonecroză din vecinătatea acestora. Nu este recomandată ablația în vecinătatea hilului hepatic datorită riscului de strictură sau fistulă a canalelor biliare intrahepatice.

Această metodă oferă o rată de mortalitate și morbiditate perioperatorie scăzută, este grefată de complicații relativ reduse ceea ce o recomandă pacienților tratați, cu rezerve hepatice limitate și procentului relativ crescut de pacienți ce nu pot fi supuși rezecțiilor hepatice.

Material și Metodă

Studiul s-a desfășurat pe durata a 4 ani, utilizând un echipament tip Celon, produs de firma Olympus, ce realizează radioablație de tip bi/multipolar, la pacienți ce au prezentat metastaze hepatice, după neoplazii primare digestive, mamare și ovariene, pacienți ce nu îndeplineau criteriile de rezecabilitate sau care nu au acceptat rezecția chirurgicală.

Procedura RFA – Sistemul de ablație multipolară Celon constă dintr-un generator ce operează la frecvențe de 470KHz, cu o putere de ieșire variabilă de până la 250W, ce permite conectarea a 3 electrozi activi simultan, însoțit de o pompă hidraulică ce realizează un circuit de răcire a electrozilor – "internally cooled" cu un debit de 30 ml/minut de ser fiziologic la temperatura camerei, pentru a proteja supraîncălzirea acestora și a asigura o distrucție prelungită a țesutului tumoral. (Fig. 1)

Metoda presupune inserția în determinările tumorale parenchimotoase de aplicatori (electrozi-ace) bipolare – cu ambii poli situați pe aceeași tijă - între care se realizează închiderea circuitului. Acești aplicatori sunt apoi conectați prin circuite speciale la generatorul de radiofrecvență și pompa



Figura 1. Model aparat Celon cu tipul de electrozi implantabili

de răcire a electrodului. Electrozii au lungimi și calibre variate, având partea activă de 2, 3 sau 4 cm, fiind utilizați în funcție de mărimea zonei de radioablat. Modelul de aparat realizează ablația tumorală în 2 maniere bipolară sau multipolară în funcție de numărul de electrozi inserați în masa tumorală, ceea ce poate mări zona de electrocoagulare până la un diametru de 5-7 cm.

Aplicarea electrozilor se poate face fie prin abord chirurgical deschis sau laparoscopic sub control echografic intraoperator, fie prin abord percutan sub control echografic/CT, fiind utilizați 1, 2 sau 3 electrozi în funcție de mărimea tumorii, localizarea și forma ei, precum și posibilitățile de plasare a electrozilor. Se admite că pentru leziunile mai mici de 1,5 cm este suficient un singur electrod plasat în centrul tumorii, iar pentru tumori mai mari pot fi folosiți până la 3 electrozi, poziționați la distanțe cuprinse între 0,5-3 cm, generatorul detectând numărul de electrozi automat și activând alternativ polii activi ai acestora; plasare electrozilor se face secvențial, pe diferite sectoare tumorale prin repositionarea acestora până la acoperirea întregii tumori, cu radioablații succesive. Alt deziderat este reprezentat de obținerea unor margini de ablație negative, realizat de aplicarea circumferențială în periferie a electrozilor.

Monitorizarea procesului de radioablație este realizată în principal de parametrul "energie disipată" către țesutul tumoral, ce este contorizat de un display instalat la nivelul generatorului, etalonat în KJ. În funcție de mărimea tumorii, pentru distrucția completă a acesteia, trebuie aplicată o minimă cantitate de energie proporțională cu dimensiunile acesteia, valori ce sunt prezentate în Tabelul 1.

Durata de aplicarea a radioablației este variabilă, în funcție de conductivitatea țesutului, până la atingerea pragului minim de absorbție a energiei disipate, de către formațiunea tumorală. Vecinătatea cu vasele mari poate determina o scădere a energiei absorbite de tumoră, prin conductivitatea supraadugată de fluxul sangvin, ceea ce poate presupune suplimentarea energiei dislocate către tumoră, prin mărirea timpului de aplicație; această conductivitate a fluxului sangvin, realizează totodată protecția pereților vasculari de apariția unei posibile necroze. Pe de altă parte, potențarea efectului de radioablație poate fi realizată prin reducerea conductivității vasculare, privând ficatul de aport vascular intermitent, în timpul procedurii de

Tabelul 1. Protocol de realizare RFA - numărul electrozilor, tipul, distribuția lor și cantitatea minimă de energie disipată în funcție de dimensiunea tumorii

Dimensiune tumoră	Parametri de tratament			Energie minimă
	Tip	Număr	Distanță	
< 1 cm	T30	1	-	25 KJ
1-2 cm	T30	2	1 cm	50 KJ
2-3 cm	T40	3	2 cm	100 KJ
3-4 cm	T40	3	2,5 cm	150 KJ
4-5 cm	T40	3	3 cm	225 KJ

RFA, prin realizarea manevrei Pringle. În schimb, vecinătatea cu arborele biliar presupune o poziționare precisă a electrozilor, pentru ca sfera de acțiune a acestora să nu afecteze peretele canalelor biliare, riscul de necroză și stenoză fiind considerabil.

Întreaga procedură s-a efectuat sub control echografic intraoperator, ceea ce permite reevaluarea completă a întregului parenchim hepatic, cu posibila depistare de noi leziuni hepatice, nesurprinse de imagistica preoperatorie, apoi poziționarea electrozilor în masele tumorale, având o imagine a leziunii dar și a vecinătăților anatomice peritumorale și nu în ultimul rând controlul distrucției și evaluarea postprocedurală. Echografiile intraoperatorii au fost realizate cu ajutorul unui echograf Esaote MY LAB 20, utilizând un transductor linear dedicat, cu o frecvență care variază între 7,5 MHz și 10 MHz, echograful fiind prevăzut cu Doppler color. Un beneficiu major este adus și de dezvoltarea tehnicilor de echografie cu substanță de contrast, care realizate intraoperator certifică distrucția tumorală prin absența evidențierii vascularizației peritumorale (6).

Procedura de radioablație a fost realizată predominant pe cale chirurgicală deschisă, prin abord subcostal drept sau median, asociat sau nu altor intervenții chirurgicale, realizate în aceeași ședință operatorie; aceeași procedură a fost realizată și pe cale laparoscopică pentru leziuni limitate de maxim 2 cm, situate superficial, în contact direct cu capsula hepatică și cu expresie la nivelul acesteia, electrozii fiind trecuți transperietal și inserați în leziune sub control videoendoscopic.

Toate intervențiile au fost realizate sub anestezie generală cu intubație oro-traheală, cu profilaxie anticoagulantă și antibiotică pre și intraoperatorie, cu scoruri anestezico-chirurgicale sub ASA 3.

Indicațiile și contraindicațiile abordului prin RFA a metastazelor hepatice - Protocolul terapeutic unanim acceptat în abordul metastazelor hepatice include ca primă opțiune, cu rezultatele cele mai durabile și radicalitate maximă, rezecția hepatică. Opțiunea pentru radioablație a fost luată, în momentul în care rezecția chirurgicală nu era indicată. Astfel, principalele criterii, citate constant în literatură (3),(7), pentru RFA în tratamentul metastazelor hepatice, care au stat la baza selecției lotului nostru de pacienți, au fost reprezentate de:

- Tumori hepatice nerezecabile sau contraindicație de chirurgie;
- Tumori vizibile echografic;

- < 5 determinări, < 5 - 8 cm diametrul;
- Fără contact cu arborele biliar.

Imposibilitatea realizării unei rezecții hepatice curative, determinată de distribuția lezională bilobară, de raporturile metastazelor cu elementele porto-biliare ce ar impune sacrificii întinse de parenchim hepatic cu rezerve restante la limită, ca și posibilitatea dezvoltării ulterioare de noi leziuni metastatice, prin existența unor microfocare tumorale nedepistate, constituie în protocolul terapeutic indicație pentru distrucție locală a metastazelor; tot în această categorie se pot înscrie și pacienții în vârstă, țarați la care riscurile anezestico-chirurgicale a unei hepatectomii sunt extrem de crescute și bineînțeles pacienții ce refuză intervenția de exereză. O altă condiție importantă este reprezentată de vizibilitatea echografică intraoperatorie a metastazelor, care să permită controlul distrucției prin localizarea precisă a implantării electrozilor de RFA.

În ceea ce privește dimensiunea leziunilor abordabile prin RFA s-a înregistrat o lărgire a indicațiilor, pe măsura dezvoltării metodei; dacă inițial, dimensiunea maximă admisă era de 3-5 cm, ulterior prin îmbunătățirea tehnicii s-a ajuns la rezolvarea unor leziuni de 7-8 cm în diametru, fie prin aplicarea secvențială a electrozilor, fie prin creșterea numărului de electrozi implantați, fie prin diverse procedee de augmentare a efectului de radioablație (clamparea pediculului hepatic, folosirea unor electrozi de tip "internally cooled", etc). Privitor la numărul leziunilor tratabile eficient prin RFA s-a admis ca prag maxim numărul de 5 leziuni, peste care se consideră extensia procesului majoră și metoda devenind inoportună folosită, cu beneficii reduse.

Contraindicațiile ablației prin RFA în tratamentul metastazelor hepatice aplicate pentru excluderea pacienților din lotul de studiu, au fost reprezentate de:

- Modificări marcate și necontrolabile ale coagulogramei;
- Trombocite sub 50 000/mm;
- > 5 determinări, > 8 cm diametrul, volum tumoral peste 40% volumul hepatic;
- Contactul cu arborele biliar, vasele mari sau viscerele de vecinătate;
- Extensie extrahepatică a bolii netratabilă;
- Coexistența insuficienței hepatice sau renale;
- Riscuri anezestico-chirurgicale majore chiar pentru o intervenție minimă.

Se remarcă pe prim plan prezența tulburărilor de coagulare, generate prin mecanisme multiple, ce contraindică metoda datorită riscurilor de sângerare intra și postoperatorii, cu posibila apariție a hemoperitoneului sau a hematoamelor intrahepatice cu risc vital. Celelalte contraindicații sunt legate de dimensiunea, numărul și topografia tumorilor precum și contraindicații generale constant întâlnite în majoritatea intervențiilor chirurgicale.

Protocolul de evaluare preoperatorie a inclus evaluarea CT abdominală, esențială pentru aprecierea numărului și mărimii metastazelor, a localizării și raporturilor acestora, a gradului de vascularizație tumorală și nu în ultimul rând a existenței extensiei extrahepatice a afecțiunii; în același scop au fost scanate constant toracele și pelvisul. Imagistica metastazelor

hepatice a fost îmbogățită în ultima perioadă cu rezultatele furnizate de echografia cu substanță de contrast, cu valoare similară examinării CT, și posibilitatea de evaluare chiar intraoperatorie a eficacității radioablației (6).

Concomitent au fost determinate valorile markerilor tumorali specifici leziunii de bază, cu valoare în monitorizarea răspunsului la radioablație și la depistarea eventualelor recurențe sau recidive - CEA, Ca19.9 și CA15.3.

Dintre probele biologice au fost urmăriti parametrii legați de funcția hepatică și renală – coagulograma, enzimele hepatice, bilirubina, ureea, creatinina precum și parametrii hemoleucogramei.

Lotul de pacienți – care a stat la baza acestui studiu prospectiv asupra distrucției metastazelor hepatice prin radioablație, derulat în perioada decembrie 2006 – decembrie 2010, a fost constituit din 61 de cazuri (36 bărbați și 25 femei, cu vârsta cuprinsă între 57 și 79 de ani, având mediana de 69 de ani); 48 dintre aceștia (78,7%) prezentau metastaze hepatice secundare cancerului recto-colic (CRC), 9 cazuri (14,75%) cu metastaze după neoplasm de sân polichimiotratat, 4 cazuri (6,55%) cu determinări după neoplasm gastric operat, iar 2 cazuri (3,27%) prezentau metastaze după neoplasm ovarian polichimiotratat. Leziunile metastatice au fost în 7 cazuri (11,47%) sincrone tumorii primare recto-colice, iar în restul cazurilor metacrone leziunii primare, cu interval de depistare cuprins între 6-48 de luni.

Numărul total de leziuni metastatice tratate prin radiofrecvență a fost de 124, în lotul de 61 de pacienți, cu o valoare mediană de 2 metastaze/caz: 16 cazuri (26,22%) prezentând o metastază unică, 34 de cazuri (55,73%) având 2 determinări hepatice, 6 cazuri (9,86%) cu 3 determinări, 3 cazuri (4,91%) cu 4 determinări și în fine 2 cazuri (3,27%) cu câte 5 metastaze hepatice. Localizarea preponderentă a fost în lobul drept hepatic, aproximativ 65% din metastaze (81 determinări), iar peste 61% dintre leziuni (76 determinări) au avut localizare superficială, având contact cu capsula hepatică.

Diametrul leziunilor radioablate a fost cuprins între 1,5 și 8 cm, evaluat CT, cu o valoare mediană de 3,8 cm; 34 determinări au avut dimensiuni cuprinse între 1-3 cm, 72 au fost cuprinse în intervalul 3-5 cm, iar 18 leziuni au fost mari cu dimensiuni între 5-8 cm. Aspectul CT al leziunilor a fost în majoritatea cazurilor neinfiltrativ, acestea fiind bine delimitate, doar un singur caz, cu o leziune profundă, aparent infiltrativă și prezentând un raport relativ apropiat cu canalul hepatic stâng.

Procedura de radioablație a fost realizată în peste 70% dintre cazuri sub control echografic intraoperator, ceea ce a facilitat localizarea leziunilor intraparenchimotoase și depistarea altor leziuni nedepistate preoperator, ghidând totodată inserția electrozilor. Procesul de distrucție este monitorizat prin vaporizarea țesutului tumoral, urmărind bulele de gaz degajate în jurul electrodului, și virarea zonei metastatice de la hipo la hiperechogenitate precum și dispariția elementelor de hipervascularizație periferică și centrală a tumorii la controlul Doppler echografic. Nu au beneficiat de control echografic, în lipsa unei sonde de

laparoscopie cazurile abordate laparoscopic; acestea au fost însă selectate pe un algoritm special, cu leziuni unice, în suprafață, de mici dimensiuni.

Durata medie de realizare a procedurii de radioablație a fost de 42 minute, cu extreme între 20 și 90 minute, variații influențate de numărul de determinări tratate precum și de dimensiunea acestora. Cantitatea de energie medie disipată pentru o leziune a fost de 50 KJ, cu un interval de 15-200KJ, în funcție de diametrul tumorii. Pentru tumorile mai mari de 3 cm am realizat o aplicare secvențială a radioablației, prin re poziționarea electrozilor utilizați, în 4 cadrane, pentru a produce o distrucție cât mai completă a masei tumorale, ajungând până la 6-8 aplicații pentru aceeași tumoră. De asemenea, în cazul tumorilor mai mari de 1,5 cm radioablația a fost efectuată utilizând 2 sau 3 electrozi, în funcție de dimensiunea, forma și localizarea metastazei, distanța dintre aceștia variind între 2 și 3 cm, generatorul realizând un control alternativ al coagulonecrozei între electrozii implanțați; astfel în 10 determinări am utilizat un singur electrod, în alte 64 de determinări am utilizat 2 electrozi, iar în 50 de determinări am utilizat 3 electrozi, la majoritatea cazurilor recurgându-se și la aplicare secvențială. În 3 situații cu determinări mai mari de 5cm, situate central, am realizat manevra Pringle în timpul procedurii pe o durată cuprinsă între 10-15 minute, în vederea creșterii eficienței radioablației, reducând disiparea energiei prin fluxul sangvin.

În cele 7 cazuri (11,47%) în care metastazele erau sincrone tumorii primare, s-a realizat în aceeași ședință operatorie radioablația metastazelor hepatice și sancțiunea tumorii primare, procedura de radioablație fiind inițiată ca prim timp operator, continuată pe tot parcursul derulării intervenției asupra tumorii primare. Sancțiunea tumorii primare a constat în amputație de rect în 4 cazuri și hemicolectomie dreapta în 3 cazuri.

În 4 cazuri, cu metastaze hepatice multiple, am asociat radioablației rezecții hepatice atipice (metastazectomii) pentru leziuni localizate periferic, în segmentele III și IV, de dimensiuni reduse, situate în lobul controlateral hepatic, față de lobul cu determinările mai numeroase și voluminoase. În alte 2 cazuri s-a impus efectuarea colecistectomiei tactice pentru abordul unor voluminoase metastaze hepatice localizate în segmentul IV. În aceeași ședință operatorie, concomitent radioablației am realizat la o pacientă cu recidive multiple

Tabelul 2. Caracteristici demografice și statistice în lotul de studiu

Caracteristici lot studiu	
Număr pacienți incluși în studiu	61 cazuri
Tip leziune primară	Cancer recto-colic -75,4% Neoplasm mamar - 14,75% Neoplasm gastric - 6,55% Neoplasm ovarian - 3,27%
Vârsta medie pacienți incluși în studiu	69 (57-79) ani
Număr de leziuni radioablate/număr mediu de leziuni per pacient	124 leziuni/2 leziuni per caz
Dimensiunea medie leziune	3,8 (1,5-8) cm
Cantitatea de energie disipată/leziune	50 (15-200) KJ
Durata medie a procedurii	42 (20-90) min
Cronologie leziune primara/metastaze	Leziuni sincrone 11,47% Leziuni metacrone 88, 53%
Intervenții asociate radioablației hepatice	Amputație de rect Hemicolectomie dreapta Colecistectomie Metastazectomie Splenectomie, colectomie sigmoidiană și enterectomie

după neoplasm ovarian operat, splenectomie, colectomie sigmoidiană și enterectomie segmentară.

Procedura a fost însoțită obligator la final, de radioablația traiectelor de puncție a electrozilor, prin retragerea progresivă a acestora, pentru a preveni hemoragiile hepatice și insămânțările secundare tumorale; iar în cazul metastazelor cu expresie pe capsula hepatică am realizat o electrodistruicție de suprafață cu electrocauterul clasic. (Tabelul 2)

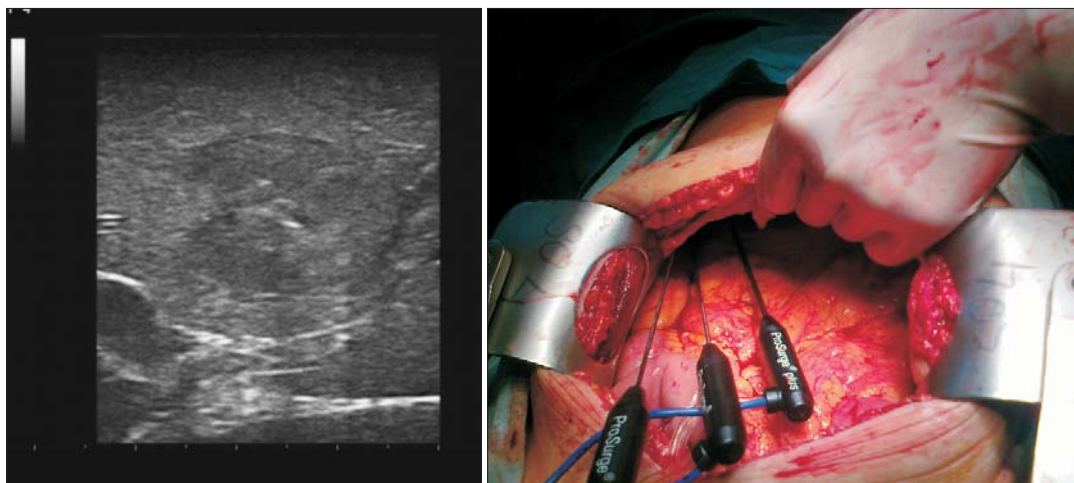
Rezultate

Radioablația a fost realizată prin abord mini-invaziv, laparoscopic în 6 cazuri (9,83%), cu determinări hepatice sub 2 cm, în aparență unice, după evaluarea CT preoperatorie, situate în suprafață, în contact cu capsula hepatică, accesibile vizualizării laparoscopice. În peste 30% dintre aceste cazuri, explorarea laparoscopică a surprins alte leziuni secundare, neevidențiate de CT, ce au fost sancționate. Inserția electrozilor s-a realizat transparietal sub control laparoscopic după biopsierea prealabilă a leziunilor. Procedura s-ar putea extinde și la localizările profunde intraparenchimatoase, cu condiția existenței unei sonde de echografie laparoscopică care să permită localizarea și ghidarea implantării electrozilor. (Fig. 2)

Figura 2. Biopsierea și radioablația metastazelor hepatice pe cale laparoscopică



Figura 3. Radioablația metastazelor hepatice sub control echografic intraoperator pe cale chirurgicală deschisă



Celelalte 55 de cazuri (90,17%) au fost tratate prin chirurgie deschisă, dată fiind localizarea, numărul și dimensiunea leziunilor hepatice, marea majoritate sub ghidaj și control echografic intraoperator; valoarea echografiei intraoperatorii constă în ghidajul și controlul radioablației și este potențată de posibilitatea descoperirii altor determinări. (Fig. 3)

Pe parcursul procedurilor nu au fost înregistrate complicații majore legate de lezarea viscerelor de vecinătate – stomac, colon, veziculă biliară, sau diafragm și nici a elementelor bilio-vasculare importante pediculare sau intrahepatice. Ne-am confruntat în 4 cazuri (6,55%) cu hemoragii mai importante la nivelul traiectului de inserție a electrozilor, situații ce au fost stăpânite prin coagularea insistentă a acestuia, inclusiv cu electrozi de calibru mai mare. Nu au fost consemnate hematoame postoperatorii sau fistule biliare externe și nu au fost necesare transfuzii de sânge, pierderile medii intraoperatorii situându-se sub 100 ml sânge.

Explorările intraoperatorii ale ficatului, realizate echografic sau laparoscopic, au permis identificarea în 24,6% cazuri (15 pacienți) de leziuni hepatice neprecizate în evaluările imagistice preoperatorii, ceea ce a impus sancționarea acestora; într-un singur caz, în absența echografiei intraoperatorii a fost ignorată o metastază centrală hepatică, identificată la controlul post-procedural la 30 zile.

Morbiditatea postoperatorie a fost de 13,11%, grevată în principal de dezvoltarea unor sindroame febrile prelungite asociate cu citoliză hepatică marcată (7 cazuri), până la valori ale enzimelor hepatice de 2000 u.i., cu leucocitoză până la 18.000/mm, sindroame remise în 5-7 zile sub antibioterapie, iar un singur caz a dezvoltat un abces hepatic în aria de distrucție tumorală, rezolvat conservator prin drenaj percutan sub control CT. Nu au fost consemnate fenomene de insuficiență hepatică, renală, embolii sau complicații pulmonare de tipul pneumotorax sau pneumonii.

În lotul studiat mortalitatea periprocedurală a fost de 1,63%, nefiind legată de dezvoltarea unor complicații specifice radioablației, un singur pacient decedând la 17 zile post-operator datorită unor decompensări cardiace survenite pe fondul unui sindrom coronarian acut.

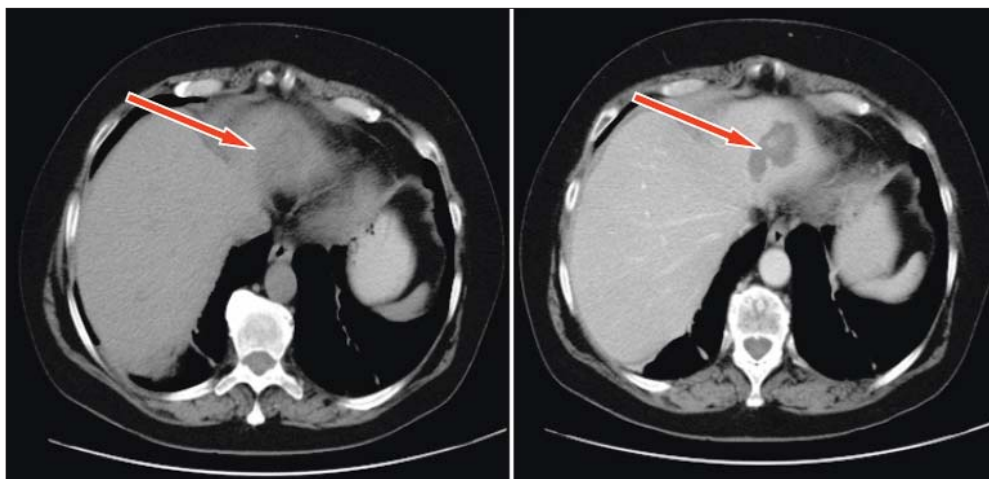
Durata de spitalizare a fost în medie de 8 zile, cu un interval de 5-17 zile, evident mai redusă la pacienții cu abord laparoscopic; marea majoritate a pacienților au fost menținuți internați, în vederea antibioterapiei profilactice și a urmăririi clinico-biologice și imagistice pentru surprinderea precoce a eventualelor complicații postprocedurale.

Monitorizarea postradioablație s-a realizat cu o medie de 22 de luni, cu un interval cuprins între 3-36 luni, interval în care pacienții au fost urmăriți prin examene CT, determinări de markeri tumorali și probe biologice hepatice specifice. Testele enzimice hepatice crescute imediat postprocedural la valori de X 2-50 față de normal tind să se normalizeze în interval de 5-10 zile, iar markeri tumorali specifici - CEA, CA19.9, CA 125, CA 15.3 - crescători inițial la peste 70% dintre pacienți, revin la normal după radioablație în 1-3 luni, când distrucția a fost completă și nu au apărut recurențe hepatice sau extrahepatice. (Fig. 4)

Recidive la nivelul ariei de radioablație au fost consemnate în 10 cazuri (16,4%), cu dezvoltare predominant din periferia tumorii, la leziuni cu dimensiuni inițiale de peste 4 cm diametru, peste 80% dintre acestea fiind cu diametrul de peste 5 cm; evidențierea acestor reactivări tumorale, sub chimioterapie, s-a produs la un interval variabil cuprins între 10-16 luni postprocedural, fiind semnalată de tendința de creștere a markerilor tumorali și de aspectele CT, cu apariția de neomogenități în ariile de radioablație, cu încărcare de substanță de contrast. În 4 cazuri s-a reintervenit pentru reablație prin RFA, consemnând după această nouă procedură un interval liber de boala de 8-12 luni. O mențiune aparte trebuie făcută privitor la distrucția incompletă a metastazelor, sugerată de primele controale CT efectuate la 1 lună postprocedural, care indică încărcare cu substanță de contrast a ariei de ablație, sugestiv pentru o continuare de evoluție; am întâlnit 3 astfel de cazuri, cu leziuni ale căror dimensiuni inițiale erau mai mari de 4-5 cm.

Recurențele metastatice în alte arii hepatice, sub formă de determinări secundare diseminate, au fost înregistrate în 21 cazuri (34,42%), cu dimensiuni, număr și topografie variabile; în aparență acestea nu sunt corelate cu dimensiunea metastazelor inițiale, ci mai ales cu existența multicentricității

Figura 4. Aspectul CT pre și postradioablație al metastazelor hepatice la 1 lună postprocedural. Tumorile distruse prin RFA apar ca arii hipodense, fără modificări după injectarea contrastului; poate să apară un halou peritumoral, generat de hiperemie și reacția inflamatorie



inițiale, doar 3 cazuri cu metastază inițial unică dezvoltând pe parcursul studiului, asemenea tip de recurență. Intervalul de descoperire a acestora a variat între 6–14 luni, pacienții aflându-se de asemeni sub tratament chimioterapic. Constant, în peste 70% cazurile cu recurențe metastatice s-au asociat și recidivele la nivelul vecinătății ariilor de radioablație inițială, fiind greu de apreciat leziunea drept recurență sau recidivă.

În ceea ce privește recurențele metastatice extrahepatice, am depistat prin monitorizare specifică, apariția acestora în 2 cazuri (3,27%), unul cu determinări splenice metastatice și al doilea cu un bloc adenopatic situat în apropierea emergenței mezenterice inferioare, cu invazie de anse intestinale, ce a impus enterectomie paleativă.

Pe parcursul studiului, având o perioadă de urmărire medie a cazurilor de 22 luni, au fost înregistrate 18 decese (29,5% cazuri), la pacienți cu progresie a bolii hepatice și extrahepatice, în întreg lotul înregistrându-se o perioadă de supraviețuire medie de 19 luni, cu limite între 1- 32 luni, postprocedural. În același lot, 20 de pacienți (32,78%) au prezentat evoluție cu vindecare aparentă completă, neexistând semne de boală

hepatică sau extrahepatică, la un interval postprocedural de minim 3 luni și până la 36 de luni. Restul pacienților, în număr de 23 de cazuri (37,7%), în perioada de referință au supraviețuit, dar cu semne de boală prezente, sub formă de recidive locale în ariile de ablație – 10 cazuri (16,4%), de recurențe metastatice în alte arii hepatice – 21 cazuri (34,4%) sau de recurențe extrahepatice – 2 cazuri (3,27%). (Tabelul 4)

Discuții

Ablația prin radiofrecvență constituie o verigă de tratament în protocolul terapeutic multimodal modern al metastazelor hepatice, asociată constant cu chimioterapia sau chiar cu alte metode chirurgicale sau non-chirurgicale de tipul rezecției hepatice, chimioembolizării, ligaturilor vasculare, alcoolizării intratumorale; valoarea procedurii constă în posibilitatea distrucției tumorale complete pentru leziunile metastatice hepatice sub 4-5 cm și în realizarea unei distrucții citoreductive pentru determinările mai voluminoase, metoda nefiind concurențială rezecției hepatice, care teoretic, rămâne standar-

Tabelul 4. Caracteristici evolutive postRFA în lotul de studiu

Caracteristici evolutive postRFA lot studiu		
Număr pacienți incluși în studiu	61 cazuri	
Evoluția pacienților	Fără semne de boală - 20 cazuri (32,78%)	
	Supraviețuire cu boală prezentă - 23 cazuri (37,7%)	Recidive locale în ariile de ablație - 10 cazuri (16,4%) Recurențe hepatice în alte arii - 21 cazuri (34,42%) Recurențe extrahepatice - 2 cazuri (3,27%)
	Decedați - 18 cazuri (29,5%)	
Morbiditatea postoperatorie	13,11%	Citoliză hepatică – 7 cazuri Abces hepatic – 1 caz
Complicații intraoperatorii	4 cazuri (6,55%)	
Durata de spitalizare medie	8 zile (5 – 17 zile)	
Mortalitatea periprocedurală	1,63%	
Monitorizarea postradioablație	22 (3 - 36) luni	
Durata de supraviețuire medie	19 luni (1 – 32 luni)	

Tabelul 5. Statistici comparative obținute prin trialuri semnificative de referință

Autor	An	Număr cazuri	Dimensiunea medie lezională (cm)	Monitorizare medie post RFA (luni)	Recidive locale (%)	Recurențe hepatice și extrahepatice (%)	Rata de supraviețuire (%) 1,2,3 ani
Curley	1999	75	3,4	15	3	30	-
Wood	2000	70	2	9	7	18	-
De Baere	2000	68	2,5	14	10	50	94;-;-
Gillams&Lees	2000	69	4	36	10	58	90;60;34
Solbiati	2001	117	2,5	18	39	66	93;69;46
Bowles	2001	51	5	15	31	-	-
Pawlik	2003	172	2	21	2,3	57	98;70;50
Mutsaerts	2003	48	2,5	11	7	56	-

dul de tratament pentru aceste leziuni ale ficatului. Opțiunea pentru rezecția hepatică sau pentru ablație, dincolo de criteriile evocate de noi, este încă controversată în literatură; majoritatea studiilor înclină să dovedească faptul că radioablația este asociată cu o rată mai mare de recidive hepatice, cu apariție la un timp mai scurt, dar cu o supraviețuire la distanță comparabilă cu rezecția (8).

Într-un studiu analitic retrospectiv privitor la aplicabilitatea radioablației în tumorile hepatice, S. Benoist și B. Nordlinger (9) realizează o panoramă a rezultatelor promotorilor radioablației în metastazele hepatice, indicând rate de recidivă locală și recurențe hepatice și extrahepatice, variabile, similare valorilor obținute în studiul nostru, precum și rate de supraviețuire la 1,2 și 3 ani acceptabile. (Tabelul 5)

Controlul complet al distrucției tumorale prin radiofrecvență este demonstrat a fi direct proporțional cu dimensiunea inițială a metastazelor, existând o rată estimativă de ablație completă, ceea ce explică frecvența mai crescută a recidivelor în ariile de ablație pentru metastaze de peste 4-5 cm. (Tabelul 6)

Studii multicentrice (7) consemnează o rată de recurență a metastazelor postradioablație variabilă, diferențiată în funcție de tipul histologic al tumorii primare, frecvența cea mai mare aparținând metastazelor colo-rectale, în timp ce metastazele secundare cancerelor genitale și tumorilor neuroendocrine au o rată mai scăzută.

Un alt aspect important în obținerea unei distrucții complete este legat de controlul procedurii de radioablație prin ghidaj și monitorizare ecografică intraoperatorie, care să certifice abordul integral al leziunilor ce depășesc 3-4 cm, leziuni ce pot avea forme și profunzimi diferite; aplicarea secvențială a electrozilor în toate sectoarele tumorale

constituie de asemeni o garanție în plus în obținerea necrozei complete. Toate aceste elemente presupun o curbă de învățare, care corelată cu urmărirea atentă a evoluției cazurilor, poate permite utilizarea metodei la potențialul ei maxim. Riscul de a realiza o ablație incompletă este diminuat semnificativ prin controlul în timp real al ablației cu noile tehnici de ecografie cu substanță de contrast, efectuate intraoperator.

Alegerea tipul de abord în realizarea radioablației, prin chirurgie deschisă sau laparoscopică utilizate în prezentul studiu s-a făcut în principal pe criterii legate de dimensiunea metastazelor (< 2 cm), localizarea lor superficială, în contact cu capsula hepatică, accesibilă vizualizării directe, în absența unei sonde intraoperatorii laparoscopice și cu maxim 2 determinări. Abordul percutan nu a fost utilizat în lipsa experienței în ecografia intervențională.

Procedura a fost bine tolerată de pacienți, chiar și în situațiile în care aceasta s-a executat concomitent cu intervenții complexe adresate extensiilor extrahepatice ale bolii neoplazice, fiind asociată cu o morbiditate postoperatorie sub 15% și o mortalitate periprocedurală sub 2%, ceea ce conferă un grad mare de aplicabilitate la pacienții cu scor anestezico-chirurgical crescut.

Concluzii

Radioablația metastazelor hepatice practică pe cale chirurgicală deschisă sau laparoscopică este o procedură sigură, cu rate de mortalitate și morbiditate relativ scăzute. Recidivele locale apar la o cotă destul de redusă fiind mai frecvente la tumorile de peste 4-5cm, nefiind legate de calea de abord. Recurențele sunt mai frecvente pentru determinările inițial multifocale. Radioablația oferă o supraviețuire convenabilă în primele 10-24 luni, la medii comparabile cu rezecțiile hepatice, dar cu avantajul unei morbidități și mortalități mai scăzute. Abordul laparoscopic este un avantaj pentru pacient, dar poate fi uzitat doar în tumorile superficiale în absența unei sonde intraoperatorii laparoscopice. Procedura poate fi considerată o tehnică minim invazivă cu durată de spitalizare scurtă și costuri minime.

RFA reprezintă o alternativă terapeutică pentru controlul local al determinărilor hepatice secundare din neoplasmale

Tabelul 6. Mărimea tumorii și rata de control a RFA

Dimensiunea tumorii	Control local complet
< 2,5 cm	90 %
2,5 – 3,5 cm	70-90%
3,5 – 5 cm	50-70%
> 5 cm	<50%

digestive și genitale, exereza chirurgicală rămânând tratamentul standard pentru controlul complet al acestor afecțiuni.

Bibliografie

1. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer: a comparison with resective treatment. *Ann Surg.* 1984;199(5):502-8.
2. Krishnan S, Lin EH, Gunn GB, Chandra A, Beddar AS, Briere TM, et al. Conformal radiotherapy of the dominant liver metastasis: a viable strategy for treatment of unresectable chemotherapy refractory cancer liver metastases. *Am J Clin Oncol.* 2006;29(6):562-7.
3. Popescu I, Sirbu-Boeți MP, Tomulescu V, Ciurea S, Boroș M, Hrehoreț D, et al. Therapy of malignant liver tumors using microwave and radiofrequency ablation. *Chirurgia (Bucur).* 2005;100(2):111-20. [Article in Romanian]
4. Khatri VP, McGahan J. Non-resection approaches for colorectal liver metastases. *Surg Clin North Am.* 2004;84(2):587-606.
5. den Brok MH, Suttmuller RP, van der Voort R, Bennink EJ, Figdor CG, Ruers TJ, et al. In situ tumor ablation creates an antigen source for the generation of antitumor immunity. *Cancer Res.* 2004;64(11):4024-9.
6. Frericks BB, Ritz JP, Roggan A, Wolf KJ, Albrecht T. Multipolar radiofrequency ablation of hepatic tumors: initial experience. *Radiology.* 2005;237(3):1056-62. Epub 2005 Oct 19.
7. Bleicher RJ, Allegra DP, Nora DT, Wood TF, Bilchik AJ. Radiofrequency Ablation in 447 Complex Unresectable Liver Tumors: Lessons Learned, *Annals of Surgical Oncology*, 10(1):52–58, DOI: 10.1245/ASO.2003.03.018
8. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RCG. Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, University of Louisville School of Medicine, USA Radiofrequency Ablation vs. Resection for Hepatic Colorectal Metastasis: Therapeutically Equivalent?, *J Gastrointest Surg* (2009) 13:486–491, DOI 10.1007/s11605-008-0727-0
9. Benoist S, Nordlinger B. Radiofrequency ablation in liver tumours. *Annals of Oncology* 15 (Supplement 4): iv313–iv317, 2004, doi:10.1093/annonc/mdh945