

195 Výsledky resekční terapie jaterních metastáz kolorektálního karcinomu s uplatněním PET ve schématu follow up.

Visokai V., Lipská L., Mráček M., Štrupová L., Kormunda S.

Chirurgická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice s poliklinikou, Praha

Úvod

Nádory jater dělíme na primární a sekundární. Metastázy jsou nejčastějším jaterním nádorem. Játra jsou nejčastějším místem diseminace nejrozličnějších primárních nádorů, zejména nádorů GIT. Až jedna třetina všech pacientů zemřelých na solidní tumor má metastázy v játrech.

Metastázy kolorektálního karcinomu (KRC) jsou v popředí zájmu chirurgů pro relativně dobrou prognózu v porovnání s metastázami ostatních nádorů. V době diagnózy KRC má přítomné metastázy asi 20% pacientů, u dalších až 40% se objeví metastázy metachronní.

Stále platí, že jedinou potenciálně kurativní léčebnou metodou je kompletní odstranění metastázy jaterní resekci.

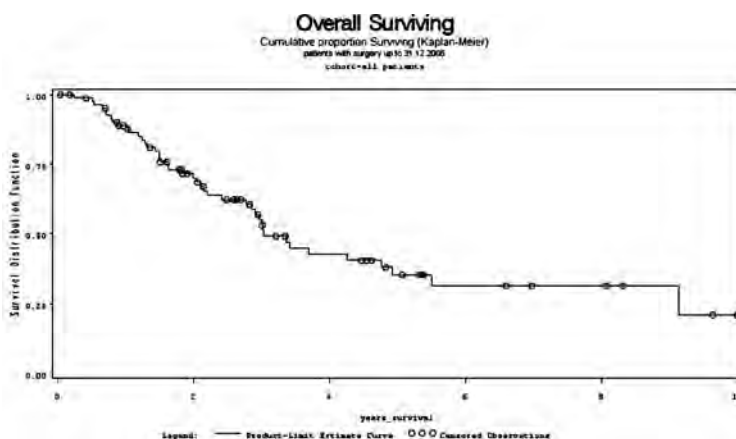
Pětileté přežití pacientů po radikální operaci se pohybuje v širokém rozmezí 11-58%. Medián přežití pacientů léčených pouze chemoterapií je 20 měsíců, neléčených 6 měsíců [1]. K chirurgické léčbě je teoreticky indikovaná každá metastáza KRC, je-li resekabilní, není-li přítomno radikálně neresekabilní extrahepatální postižení a je-li dostatečná funkční rezerva zbylého jaterního parenchymu s přihlédnutím k celkovému stavu pacienta.

Resekabilita je závislá mj. na včasnosti záchytu jaterní metastázy, tj. na způsobu dispenzarizace po radikální léčbě primárního kolorektálního karcinomu (follow up). Pozdní záchyt může být důvodem inoperability dané rozsahem nebo uložením metastázy.

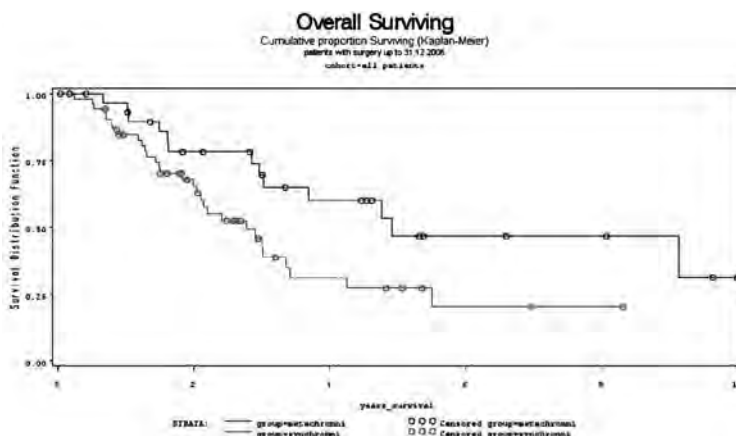
Metody zvyšující resekabilitu metastáz jsou neoadjuvantní chemoterapie (zvyšuje resekabilitu až o 14% s následným 5 letým přežitím obdobným jako u metastáz primárně resekabilních), embolizace portální žíly, dvoudobá resekce, kombinace resekce s ablací, kombinace metod [2]. Po resekci by měla vždy následovat adjuvantní chemoterapie.

Vlastní výsledky

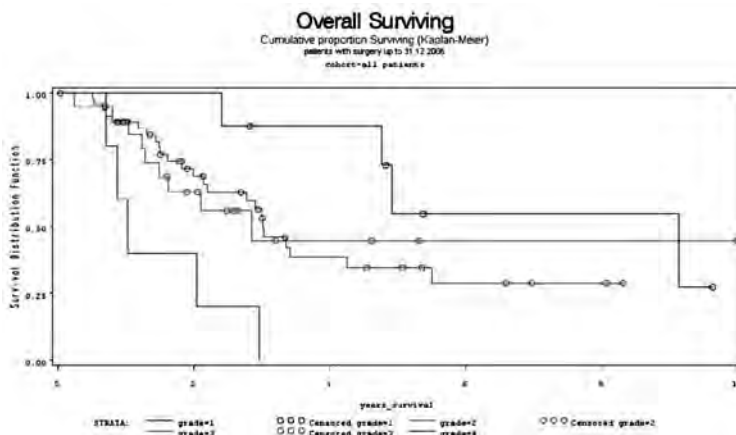
Na naší klinice jsme v letech 1996-2007 radikálně operovali pro metastázy KRC 91 pacientů (53 mužů, 38 žen; průměrný věk 63 let), 14 z nich opakovaně pro další jaterní relapsy. Celkem jsme tak provedli 114 radikálních resekčních výkonů. Operací pro synchronní metastázy bylo 62, pro metachronní 52. Simultánních resekci primárního tumoru a synchronní metastázy jsme provedli 51. Celkem bylo odstraněno 208 metastáz. Morbidita v celém souboru je 26.3%, mortalita 2.6%, což odpovídá literárním údajům. Nejčastějším výkonem byla neanatomická resekce u 67 pacientů, anatomická resekce u 33 a kombinace anatomické s neanatomickou u 14 pacientů. Medián přežití je 3 roky. Pětileté přežití dosáhlo 35%. Medián disease free je 1,5

**Graf 1**

Celkové přežití po resekci jater pro metastatické postižení

**Graf 2**

Celkové přežití po resekci jater pro synchronní vs. metachronní metastatické postižení (do souboru metachronních metastáz jsou zahrnuti pacienti primárně operovaní na naší klinice i z jiných pracovišť)

**Graf 3**

Celkové přežití po resekci jater pro metastatické postižení v závislosti na gradingu primárního tumoru

PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ NÁDORY JATER

roku. Pětiletý disease free interval 22%. Medián sledování 2,2 roku. K progresi onemocnění došlo během sledování v 60% případů. K progresi pouze v játrech ve 25%, z toho v původním segmentu ve 34,5%. **Graf 1.**

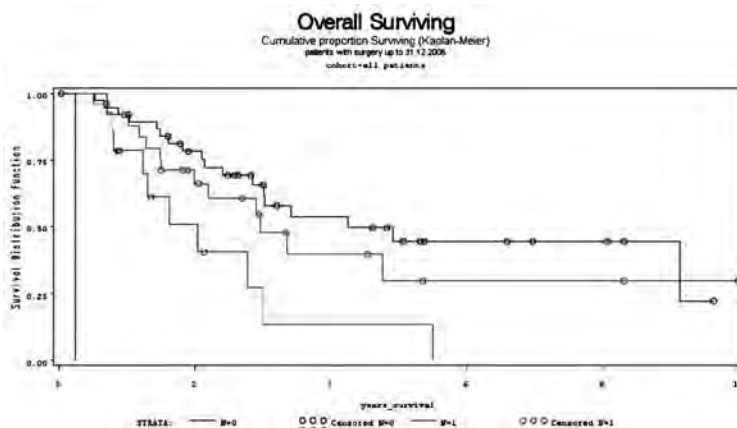
Sledovali jsme vybrané prognostické faktory dlouhodobého přežití po radikální léčbě a jako rizikový faktor se dle univariační analýzy jeví zejména postižení spádových uzlin primárního nádoru, grading primárního tumoru a synchronní metastáza. **Grafy 2, 3, 4.** Běžně udávané rizikové faktory dlouhodobého přežití jako počet metastáz, hloubka invaze primárního nádoru, krevní ztráta a bezpečnostní lem (R0 vs. $\geq$ R1, 1 mm vs. 0 mm) nedosahují v našem souboru statistické významnosti. **Tabulka 1.**

Dle provedené multivariační analýzy se jako významný nepříznivý prognostický faktor dlouhodobého přežití ukazuje předoperační hladina markeru Ca19-9 a to zejména u metachronních metastáz a mužského pohlaví a dále grading primárního tumoru u ženského pohlaví. **Tabulka 2.**

Stejným způsobem jsme analyzovali prognostické faktory pro DFI (disease free interval) po radikální léčbě. Výsledky univariační analýzy korelují s výsledky univariační analýzy pro celkové přežití s výjimkou TNM stadia, které představuje významný rizikový faktor ($p=0,0145$) a hloubky invaze primárního tumoru, která je hraničně statisticky významná ($p=0.0507$). Dle multivariační analýzy jsou pak významnými rizikovými faktory grading primárního tumoru, zejména u žen; dále krevní ztráta u mužů a metachronních metastáz; předoperační hladina Ca 19-9 u metachronních metastáz. **Tabulka 3.**

Jednoznačným faktorem podmiňujícím úspěšnost komplexní léčby jaterních metastáz KRC je resekabilita procesu, protože i při mutlioborovém přístupu zůstává kompletní chirurgické odstranění ložiska (i opakované) základním předpokladem dlouhodobého přežití. Na naší klinice proto považujeme za zásadní a nezbytnou pečlivou dispenzarizaci pacientů po radikální léčbě primárního KRC a včasnou diagnózu event. recidivy onemocnění. **Tabulka 4.**

V období 1999-2007 bylo z naší kliniky indikováno k vyšetření PET resp. PET/CT 628 pacientů s kolorektálním karcinomem. Z toho bylo 420 pacientů vyšetřeno v rámci restagingu. Indikací k vyšetření PET (PET/CT) bylo zvýšení jednoho nebo obou rutinně vyšetřovaných nádorových markerů CEA a Ca19-9 bez jasného zdroje (220 pacientů) nebo podezřelý nález na některém z rutinních vyšetření (UZ, CT, RTG plic) i při normálních hodnotách markerů (200 pacientů). Na základě spolupráce s PET centrem Nemocnice na Homolce jsme tomto v souboru 420 pacientů identifikovali u 69 z nich metachronní metastázy v játrech. Následně jsme provedli 32 radiálních resekcí. Při



Graf 4.

Celkové přežití po resekci jater pro metastatické postižení v závislosti na postižení spádových uzlin primárního tumoru (postižení uzlin hodnotíme dle japonské klasifikace v rozsahu N1-3, kdy N1 jsou uzliny epi- a parakolické ve vzdálenosti do 5 cm od tumoru, N2 uzliny epi- a parakolické do 10 cm od tumoru a uzliny intermediární, N3 vrcholové uzliny při odstupu nutriční tepny)

Faktor		Log-Rank Test	Hazard Ratio
metastáza	metachronni synchronni	0.0249	2.135
primární tumor	C18 C19+C20	0.5281	1.224
věk	< 65 ≥ 65	0.6875	0.884
pohlaví	muž žena	0.0508	1.808
krevní ztráta (ml)	< 500 ≥ 500	0.9667	1.014
CEA (ug/l)	< 5 ≥ 5	0.7445	1.133
Ca19-9 (kU/l)	< 24 ≥ 24	0.0959	1.889
komplikace	ne ano	0.3935	0.722
R klasifikace jaterní resekce	R0 (lem ≥ 1 mm) R1 (lem = 0 mm)	0.1067	1.691
T primárního tumoru	I vs. II vs. III vs. IV I+II III+IV	0.1679 0.1304	X X
N primárního tumoru	0 vs. 1 vs. 2 vs. 3 0 1+2+3	<.0001 0.0378	X 1.903
TNM	I vs. II vs. III vs. IV I+II III+IV	0.1255 0.0641	X 2.149
grading	1 vs. 2 vs. 3 vs. 4	0.0065	X
počet metastáz	= 1 > 1	0.1926	1.488

skupina	Faktor		Hazard Ratio	COX MODEL chi-square test
všichni pacienti	Ca19-9	< 24 ≥ 24	2.744	0.019
muži	Ca19-9	< 24 ≥ 24	6.167	0.0038
ženy	grading	1 vs.2 3 vs. 4	10.982	0.0248
metachronni metastáza	Ca19-9	< 24 ≥ 24	8.017	0.0253

Tab. 2. Multivariační analýza prognostických faktorů celkového přežití

skupina	Faktor		Hazard Ratio	COX MODEL chi-square test
všichni pacienti	grading	1 vs.2 3 vs. 4	3.126	0.0107
muži	krevní ztráta	< 500 ≥ 500	2.735	0.0422
ženy	grading	1 vs.2 3 vs. 4	5.841	0.0267
metachronni metastáza	krevní ztráta	< 500 ≥ 500	7.050	0.0270
	Ca19-9	< 24 ≥ 24	13.435	0.0047

Tab. 3. Multivariační analýza prognostických faktorů ve vztahu k DFI



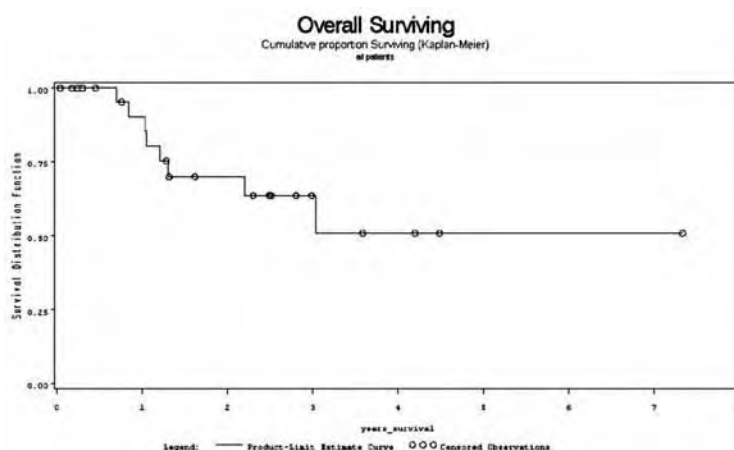
Tab. 1. Univariační analýza prognostických faktorů celkového přežití

PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ NÁDORY JATER

	Měsíce po operaci															
	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	72	84	96, 120	108, 144, 166	
Anamnéza	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Klinické vyšetření	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
CEA Ca19-9	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
SONO břicha	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
CT			X		X		X		X		X	X	X	X	X	
Koloskopie			X		X		X		X		X	X	X	X	X	
RTG S+P					X				X			X		X		
PET PET/CT	pokud jsou elevovány TUM a ostatní vyšetření jsou negativní, či je-li suspektní nález na ostatních vyšetřeních i při negativních TUM, anebo před indikací k reoperaci															

Tab 4.

Schéma sledování o radikální operaci pro KRC

**Graf 5.**

Celkové přežití pacientů po resekci metachronních metastáz diagnostikovaných v našem systému sledování s uplatněním PET

uvedeném systému sledování byla resekabilita metachronních metastáz 46,4% s 3-letým přežitím 50%, medián sledování je 1,3 roku. **Graf 5.**

Závěr

Výsledky resekční léčby jaterních metastáz KRC na našem pracovišti jsou srovnatelné s literárními údaji. Zařazení PET vyšetření do schématu follow up po operacích pro KRC je významným přínosem v diagnostice. Resekabilita metachronních jaterních metastáz v našem souboru, který využívá pozitronovou emisní tomografii, je 46,4% a 3-leté přežití 50%. Chirurgickou část komplexní onkologické léčby jaterních metastáz KRC považujeme za základní předpoklad dlouhodobého přežití, výše uvedených výsledků však nelze dosáhnout bez úzké mezioborové spolupráce.

Literatura

1. Choice of surveillance after hepatectomy for colorectal metastases. Arch Surg. 2004;139:749-754.
2. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. Ann Surg. 2004 Oct; 240(4):644-57.