

CHIRURGICKÁ RESEKCE PLICNÍCH METASTÁZ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU. ANALÝZA PROGNOSTICKÝCH FAKTORŮ.

SURGICAL RESECTION OF PULMONARY METASTASES FROM COLORECTAL CARCINOMA. PROGNOSTIC FACTORS ANALYSIS.

STOLZ A. J., ŠIMONEK J., LISCHKE R., SCHÜTZNER J., PAFKO P.

3.CHIRURGICKÁ KLINIKA 1. LF UK A FN MOTOL PRAHA,

Souhrn:

Úvod. Cílem retrospektivní studie bylo identifikovat faktory pro délku přežití pacientů po plicní resekci metastázy kolorektálního karcinomu. **Materiál a metody:** V období mezi květnem 1999 a červencem 2004 bylo operováno 21 pacientů pro plicní metastázu kolorektálního karcinomu. Celkem bylo operováno 12 mužů a 9 žen. Průměrný věk pacientů byl 62 let (rozmezí 49-77 let). Primární tumor byl v oblasti rekta u 10 pacientů, v kolon u 11 pacientů. Čtyři pacienti byli reoperováni pro rekurentní plicní metastázu. **Výsledky:** U čtyř pacientů byla plicní metastáza detekována synchronně s kolorektálním karcinomem. Čtyři pacienti měli opakovanou metastazektomii (dva pacienti měli stejnostrannou retorakotomii) a u jednoho pacienta byl proveden bilaterální výkon. Celkem bylo provedeno 19 metastazektomií a 6 lobektomií a jedna bilobektomie. Celkové 3-leté přežití pacientů bylo 67%, 5-leté přežití bylo 36%. Pacienti s normální hladinou karcinoembryonálního antigenu (CEA) před plicní resekci měli lepší prognózu než pacienti se zvýšenou hladinou CEA ($p = 0,04$). Ten byl identifikován jako jediný statisticky významný faktor pro délku přežití pacientů po resekci plicní metastázy. **Závěr:** Provedení plicní metastazektomie může pomoci zlepšit přežívání pacientů jak s izolovanou, tak s bilaterální a rekurentní metastázou. Stanovení hladiny CEA před plicní resekci metastázy se jeví jako signifikantní prognostický faktor přežívání pacientů s izolovanými metastázemi kolorektálního karcinomu.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, plicní metastáza, karcinoembryonální antigen.

Abstract:

Purpose. To identify prognostic factors of improved survival after resection of isolated pulmonary metastasis (PM) from colorectal cancer. **Methods:** We analyzed retrospectively 21 patients who underwent resection of a pulmonary metastasis from colorectal cancer between May 1999 and July 2004. Twelve men and 9 women were included in the study. Median age was 62 years (range 49-77 years). Primary tumor site was in rectum in 10 patients and in colon in 11 patients. Four patients underwent reoperation for pulmonary recurrence. **Results:** Four patients had synchronous metastases. Four patients had reoperation for pulmonary recurrence and one patient underwent bilateral operation. Nineteen metastasectomies, 6 lobectomies and one bilobectomy were performed. Overall 3-year survival was 67 %, 5-year survival was 36 %. Patients with normal pretoracotomy carcinoembryonic antigen (CEA) level had better prognosis than patients with elevated CEA level ($p = 0,04$). This was identified as the only statistically significant factor for survival prognosis in patients following resection of PM. **Conclusions:** Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer may help prolong survival in selected patients, even with bilateral lesions or recurrent metastasectomy. The pretoracotomy serum CEA level appears to be the most reliable predictor of survival in patients with isolated PM from colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, pulmonary metastases, carcinoembryonic antigen.

Úvod

Kolorektální karcinom je druhým nejčastějším nádorovým onemocněním u mužů a žen a je nejčastějším nádorem trávicího ústrojí. Velice znepokojující je neustále vzrůstající trend incidence tohoto nádoru. Česká republika je v incidenci této nemoci na 1. místě v celosvětových tabulkách. Plicní metastázy kolorektálního karcinomu jsou po jaterních metastázách druhými nejčastějšími orgánovými metastázemi tohoto nádoru. Protože neexistuje zatím efek-

tivní chemoterapie pro plicní metastázy, zůstává chirurgické odstranění metastáz, metastazektomie, jedinou potenciálně kurabilní metodou léčby [1]. Resekce solitárních metastáz je všeobecně akceptovaná, avšak resekce vícečetných a bilaterálních metastáz zůstává kontroverzní [1]. Kontroverzní zůstává rovněž retorakotomie při rekurenci onemocnění. Cílem naší práce bylo podat přehled výsledků odstranění plicních metastáz na naší klinice a nastínit naši strategii léčby plicních metastáz.

Soubor nemocných

Celkem 115 pacientů s plicní metastázou bylo operováno na naší klinice od května 1999 do července 2004. Z toho 21 (18%) pacientů bylo operováno pro plicní metastázy kolorektálního karcinomu. Celkem bylo operováno 12 mužů a 9 žen. Průměrný věk pacientů byl 62 let (rozmezí 49-77 let). Primární tumor byl v oblasti rekta u 10 pacientů, v kolon u 11 pacientů. Bylo provedeno 7 hemikolektomií, dále 8 resekci transversa a rektosigmoidea, a 6 abdominoperineálních extirpací konečníků.

Kriteria pro provedení plicní resekce byla následující: pacient byl bez známek recidivy primárního nádoru, plicní nález radiálně resekabilní dle počítačové tomografie (CT) plic a pacient neměl známky další generalizace maligního onemocnění. Nález resekabilní jaterní metastázy nevyklučoval plicní resekci. Bilaterální výskyt metastáz plicních nebyl kontraindikací výkonu.

Před plicní metastazektomií bylo rutinně provedeno: koloskopie, ultrazvuk břicha, CT plic a mediastina, bronchoskopie, spirometrie. U pacientů bylo provedeno vyšetření karcinoembryonálního antigenu (CEA).

Všechny plicní resekce byly provedeny v selektivní plicní ventilaci anterolaterální torakotomií. Palpačně byla vyšetřena celá plic. V případě příznivého anatomického uložení metastázy jsme jako dostačující výkon považovali parenchym šetřící klínovitou excizi, kterou jsme prováděli lineárními staplery TCT (Ethicon). V případě centrálně uložených metastáz a nemožnosti pro její velikost provést radikální klínovitou excizi, byla provedena lobektomie.

Follow-up byl proveden k 1. březnu 2005. Byl proveden kontrolou pacientů na naší ambulanci a telefonickým kontaktem onkologických pracovišť, kde jsou pacienti po plicní metastazektomii dispenzarizováni.

Statistická data byla zpracována pomocí verze SPSS 10.0. Kategorické proměnné byly porovnány pomocí testu. Studentův *t*-test byl použit k analýze pokračujících proměnných. Jako faktor χ^2 s statistickou významností byl definován jako $p < 0,05$ a vysoce signifikantní jako $p < 0,01$.

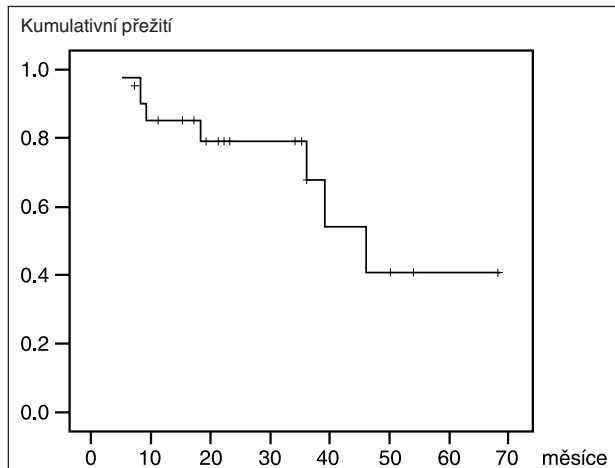
Výsledky

U 21 pacientů bylo provedeno celkem 25 operací. Čtyři pacienti měli opakovanou metastazektomii (dva pacienti měli stejnostrannou retorakotomii) a u jednoho pacienta byl proveden bilaterální výkon ze separátních anterolaterálních torakotomií. Celkem bylo provedeno 19 metastazektomií a 6 lobektomií a jedna bilobektomie. Pneumonektomie nebyla provedena. Průměrná pooperační hospitalizace byla 7,9 dne (rozmezí 5-12 dní).

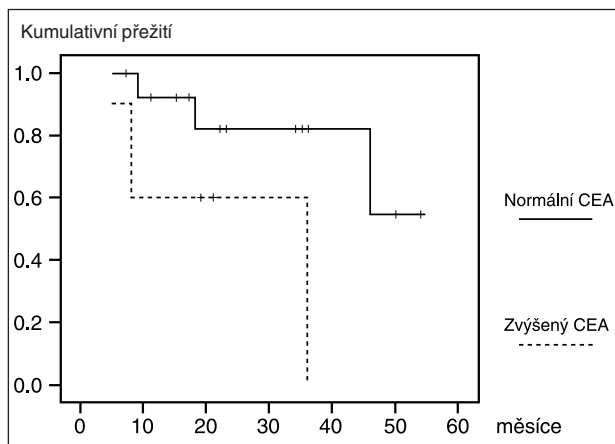
Disease free interval (DFI) byl definován jako doba od provedení resekce kolorektálního karcinomu po detekci plicní metastázy. Průměrný DFI byl 20,7 měsíce (rozmezí 0–102 měsíců). DFI 0-6 měsíců měly 4 pacienti, DFI 6-35 měsíců mělo 12 pacientů a více než 36 měsíců mělo 5 pacientů. U 4 pacientů byla plicní metastáza detekovaná synchronně s kolorektálním karcinomem. U těchto pacientů metastazektomie následovala v druhé době po provedené resekci primárního nádoru.

Celkem jsme odstranili 19 solitárních ložisek, u 7 pacientů byla odstraněna více než jedna metastáza. Dva pacienti měli bilaterální metastázy. Průměrně byla odstraněna 1,44 metastáza. Průměrná velikost ložiska byla 20,5 + 11,6 mm. Celkové 3-leté přežití pacientů po plicní metastazektomii bylo 67%, 5-leté přežití bylo 36%. (Graf č. 1.)

CEA byl před torakotomií vyšetřen u 19 pacientů. U 15 pacientů byl normální, u 4 pacientů byla hladina CEA zvýšená. Celkové 3-leté přežití pacientů s normální hladinou CEA bylo 80%, u pacientů se zvýšenou hladinou CEA bylo 30%. Pacienti s normální hladinou CEA měli signifikantně lepší prognózu než pacienti se zvýšenou hladinou CEA ($p=0,04$). (Graf č. 2.)



Graf č. 1.: Kaplan-Meier křivka kumulativního přežití 21 pacientů po plicní resekci metastázy kolorektálního karcinomu



Graf č. 2.: Kaplan-Meier křivka přežití pacientů dle hladiny CEA. Pacienti s normální hladinou CEA měli signifikantně lepší 3-leté přežití než pacienti se zvýšenou hladinou CEA ($p=0,04$)

Diskuse

Metastazektomie plicních metastáz kolorektálního karcinomu je jedinou potencionálně kurabilní terapií [1]. Považujeme metastazektomii za indikovanou tehdy, je-li primární nádor radikálně odstraněn, nerecidivuje a pacient je schopný hrudního výkonu. Plicní metastáza se nejčastěji detekuje jako periferní kulovité ložisko na rentgenovém snímku (rtg) plic před operací kolorektálního karcinomu nebo v rámci sledování po jeho resekci. Poté je doplněno CT plic a mediastina, kde se ložisko znázorňuje jako subpleurální ložisko kulovitého vzhledu. Již nález ostrého ohraničení proti plicnímu parenchymu může sloužit k odlišení primárního bronchogenního karcinomu, který má charakter spikulací. Optimální je ověření nepřítomnosti metastáz v jiných orgánech, které by byly neresekovatelné. Vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET) se považuje za metodu volby k vyloučení generalizace a diseminace primárního nádoru [2]. Ale uvědomujeme si také, že toto vyšetření není běžně dostupné a proto ho standardně nevyžadujeme u každého pacienta.

Vedou se diskuze o způsobu provedení plicní resekce. Jestli provést videothorakoskopickou (VTS) resekci, nebo přístup zvolit z torakotomie. Na našem pracovišti provádíme standardně anterolaterální torakotomii. Její výhodou je možnost manuálního vyšetření plic, při kterém můžeme najít více metastáz, než bylo před výkonem diagnostikováno. Oboustranný výskyt metastáz nepovažujeme za kontraindikaci k resekci v případě, že bude možné všechny metastázy radikálně odstranit. U oboustranného výskytu metastáz můžeme

zvolit odoperovat simultánně obě strany najednou, nebo zvolit operaci ve dvou dobách. Domníváme se, že jestli je pacient schopný oboustranné torakotomie, je vhodné ji provést. Při rutinním užití epidurální anestezie v pooperačním období je tolerance takového výkonu dobrá. I zde volíme přístup z oboustranné anterolaterální torakotomie. Volgelsang doporučuje provést sternotomii a ošetřit obě plicce [3]. Nevýhodou tohoto přístupu je obtížné ošetření lézí v levém dolním laloku. Za dostačující radikální výkon je považována klínovitá parenchym šetřící plicní resekce s bezpečným lemem zdravé plicní tkáně [1]. Nedostatečná resekce je spojena s lokální recidivou [2,4]. Zde se můžeme setkat s problémem peroperačním histologickým vyšetřením preparátu. Pro patologa může být obtížné odlišit metastázu adenokarcinomu od primárního bronchogenního adenokarcinomu plic. To může být někdy příčinou, že se provede resekce většího rozsahu než klínovitá resekce. U centrálně lokalizovaných metastáz, vícečetných nebo u opakovaných metastazektomií je někdy nutné provést anatomickou plicní resekci (lobektomie, bilobektomie), výjimečně i pneumonektomii.

Okumura v souboru pacientů s plicními metastázami kolorektálního karcinomu našel uzlinové postižení u 15% pacientů [5]. Jejich 5-leté přežívání bylo nízké... 6,7%. Lymfadenektomie mediastinálních uzlin obecně není součástí plicní metastazektomie. Sami odstraňujeme pouze uzliny makroskopicky zvětšené.

McAfee a spol. publikoval práci, kde porovnával pacienty po jedné metastazektomii a pacienty s opakovanou plicní resekci [4]. Neprokázal signifikantní rozdíl 3- a 5-letého přežití u těchto skupin pacientů. Možnost opakování resekčního výkonu je hlavním důvodem maximálního šetření funkčního parenchymu při první operaci.

Mnoho studií se zabývá intervalem mezi primární resekci kolorektálního karcinomu a metastazektomií (DFI). Jsou studie, které potvrzují DFI jako signifikantní prognostický faktor [6,7,8]. Další autoři nepovažují tento interval za signifikantní pro délku přežití pacientů [2,5].

Labow a spol. publikovali práci, která sledovala přežívání pacientů s plicní metastázou, kteří jsou po jaterní metastazektomii [9]. Porovnával skupiny pacientů, kterým byla provedena

plícní resekce a pacienty bez plicní metastazektomie po jaterní resekci. Zjistil rozdíl v 3-letém přežití- 60% vs. 31% u pacientů bez plicní resekce. Girard taky nepovažuje předchozí jaterní metastazektomii za negativní prognostický faktor pro plicní resekci [10]. Robinson a spol. ve své práci porovnávali přežívání pacientů s resekovanou plicní a jaterní metastázou a pacientů bez resekce těchto metastáz [7]. Median přežití u skupiny s resekci (16 měsíců) byl signifikantně delší než u pacientů bez resekce (6 měsíců, $p<0,01$).

Pětileté přežívání pacientů po plicní resekci metastáz kolorektálního karcinomu se pohybuje kolem 27-63% [6]. Nejvyšší procento zaznamenal ve své studii Ike a spol.- 63,7% [6]. Pacienti v jeho souboru měli intenzivní sledování po resekci kolorektálního karcinomu, kdy ve dvouměsíčních intervalech se sledovala hladina CEA a snímek plic se prováděl každých 6 měsíců. Autoři oslovili přednosty pěti velkých onkologických pracovišť. Všude se sledují nádorové markery v intervalu 3 měsíců. Pouze jedno pracoviště provádí snímek plic za 6 měsíců po operaci, druhé až za rok, třetí za 2 roky a pouze dvě jsou-li nádorové markery zvýšené.

Hladinu CEA je možné považovat za důležitý prognostický faktor, jak dokládají různé studie [8,10,11]. Důležitost CEA jako prognostického faktoru potvrdila také naše studie. Ale zvýšenou hladinu CEA nepovažujeme za kontraindikaci k plicní resekci při splnění všech jiných podmínek radikální resekce.

Provedení plicní metastazektomie je bezpečnou možností zlepšení prognózy pacientů po resekci kolorektálního karcinomu [1-5]. Důsledné sledování pacientů po resekci primárního kolorektálního karcinomu, pravidelné stanovení hladiny CEA (1x za 3 měsíce) a provádění snímku plic (1x za 6 měsíců), může pomoci zachytit plicní metastázy v resekovatelném stádiu.

Závěrem by autoři rádi poděkovali všem spolupracujícím onkologickým pracovištím za spolupráci při sledování, léčbě a dispenzarizaci všech pacientů po plicní resekci metastáz kolorektálního karcinomu.

Práce byla prezentovaná na Dnech mladých chirurgů, 11.-12.6.2005 v Martině.

Literatura.

1. Rena O, Casadio C, Viano F. et al: Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factor influencing prognosis. Twenty-year experience. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21: 906-912
2. Watanabe I, Arai T, Ono M et al: Prognostic factors in resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer. Br J Surg 2003;90:1436-1440
3. Volgelsang H, Haas S, Hierholzer C et al.: Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. Br J Surg 2004;91:1066-1071
4. McAfee MK, Allen MS, Trastek VF et al.: Colorectal lung metastases: results of surgical intervention. Ann Thorac Surg 1992;53:780-785
5. Okumura S, Kondo H, Tsuboi M et al: Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experience with 159 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996;112:867-74
6. Ike H, Shimada H, Ohki S et al.: Results of aggressive resection of lung meta-

stases from colorectal carcinoma detected by intensive follow-up. Dis Colon Rectum 2002;45: 468-73

7. Robinson BJ, Rice TW, Strong SA et al.: Is resection of pulmonary and hepatic metastases warranted in patients with colorectal cancer? J Thorac Cardiovasc Surg 1999;117:66-75
8. Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K et al.: Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. Chest 2001;11:1069-1072
9. Labow DM, Buell JE, Yoshida A et al.: Isolated pulmonary recurrence after resection of colorectal hepatic metastases- is resection indicated? Cancer J 2002;8:342-347
10. Girard P, Ducreux M, Baldeyrou P et al.: Surgery for lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors. J Clin Oncol 1996;14:2047-2053
11. Baron O, Amini M, Duveau D et al.: Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Five-year survival and main prognostic factors. Eur J Cardiothorac Surg 1996;10:347-51