

SÚČASNÉ POSTAVENIE CHIRURGIE V LIEČBE PEČEŇOVÝCH METASTÁZ KOLOREKTÁLNEHO KARCINÓMU

CURRENT ROLE OF SURGERY IN TREATMENT OF LIVER METASTASES FROM COLORECTAL CANCER

ABLORSU E., KOTHAJ P.

CHIRURGICKÁ KLINIKA FNŠP F.D.ROOSEVELTA BANSKÁ BYSTRICA

Sumár: Najčastejším miestom lokalizácie vzdialených metastáz kolorektálneho karcinómu je pečeň. V nej môžu byť prítomné izolované alebo mnohopočetné ložiská. Z hľadiska resekcie, ako aj manažmentu celkovej liečby, môžeme metastatické postihnutie pečene rozdeliť na izolované, viacpočetné a inoperabilné. Základom liečby izolovaných metastáz je resekcia pečene. Vďaka technike „bezkrvavej“ resekcie pečene je možné minimalizovať rozsah resekcie, vykonaním neanatomickej resekcie, ako aj operáciu za asistencie laparoskopie. V kombinácii s adjuvantnou onkologickou liečbou má ešte lepšie výsledky. Pacienti s prítomnými viacpočetnými metastázami v pečeni boli v minulosti kontraindikovaní k resekcii. Vďaka pokroku v chirurgii, onkológii, rádiológii sa aj títo pacienti stali kandidátmi resekčného výkonu, tzv. „dvojstupňovej resekcie pečene“. Tento liečebný postup preukázateľne zlepšuje výsledky dlhodobého prežívania. V skupine pacientov s inoperabilnými metastázami je doporučená len paliatívna onkologická a rádiologická liečba.

Kuratívna alebo non-kuratívna resekcia pečene, u indikovanej skupiny pacientov, síce prináša benefit v zmysle lepšieho prežívania, ale dobré výsledky sa docielia len komplexnou, multimodálnou liečbou v spolupráci chirurga, onkológa a rádiológa.

Kľúčové slová: pečene metastázy kolorektálneho karcinómu, resekcia pečene, multimodálna liečba

Summary: Liver is the predominant location of distant metastases from colorectal cancer. The metastatic foci can be isolated or multiple. From the point of view of the liver resection as well as the overall treatment management, the metastatic liver diseases may be divided into the three groups: isolated, multiple, and non-resectable. The treatment of isolated liver metastases is based on resection. Due to the „bloodless“ liver resection technique it is possible to minimize the resection size, perform a non-anatomical resection as well as a laparoscopically assisted surgery. Surgery provides better results in combination with oncological treatment. Historically, resections were not indicated in patients with multiple liver metastases. Due to development in surgery, oncology, and radiology, these patients now also represent liver resection candidates, namely for the „two-stage resection“. This therapeutic procedure has improved long-term survival. In the group of patients with non-resectable liver metastases only palliative oncology and radiology treatment is recommended.

Curative and non-curative liver resections are beneficial and improve survival in selected patients. Good results may be achieved only by complex multimodal treatment based on cooperation of a surgeon, an oncologist, and a radiologist.

Keywords: Liver metastases from colorectal cancer, liver resection, multimodal treatment

Úvod

V čase diagnostiky kolorektálneho karcinómu, 20% (25) pacientov má prítomné vzdialené metastázy (synchronne). Z toho počtu, až u 25% prípadov sú lokalizované v pečeni. Ďalším 20-50% (1) pacientom sa vytvoria pečene metastázy v období po resekcií primárneho tumoru hrubého čreva (metachróne).

Pri diseminácii kolorektálneho karcinómu pečeň môže byť postihnutá prítomnosťou izolovaných alebo mnohopočetných metastáz. Mnohopočetné postihnutie pečene, sa na základe počtu, lokalizácie a veľkosti metastáz, rozdeľuje na štyri typy. (7)

typ A: mnohopočetné metastázy v jednom laloku a v jednom segmente

typ B: mnohopočetné, metastázy veľkosti viac ako 2 cm, lokalizované v jednom laloku alebo v troch segmentoch.

typ C: mnohopočetné, difúzne, metastázy oboch lalokov, menšie ako 2 cm

typ D: metastázy veľkosti viac ako 2 cm, v oboch lalokoch alebo v každom segmente.

Prítomnosť a rozsah hepatálnych a extrahepatálnych metastáz kolorektálneho karcinómu, určuje manažment liečby ako aj celkové prežívanie pacientov.

Diskusia

Za „zlatý štandard“ v liečbe pečene metastáz kolorektálneho karcinómu je považovaná resekcia pečene. Z celkové-

ho počtu pacientov s týmto ochorením, len 10-25% (1,21), 15-25 (24) spĺňa indikačné kritéria k resekcijnému výkonu: (1,17)

1. kuratívna resekcia primárneho tumoru hrubého čreva
2. neprítomnosť extrahepatálnych metastáz
3. menej ako 4-5 metastáz v pečeni (19)
4. postihnutie len jedného laloku pečene
5. možnosť vykonania kuratívnej resekcie pečene, so zachovaním 10 mm bezpečnostného lemu
6. ponechanie dostatočnej funkčnej kapacity pečene.

Zvyšných 90% pacientov (21) sú indikovaní len k paliatívnej liečbe. V dôsledku pokroku chirurgie, onkológie a rádioidiológie, časť týchto pacientov sa stala kandidátmi resekcijného výkonu v dôsledku zmeny indikačných kritérií: (27)

- vykonanie kuratívnej resekcie extrahepatálnych metastáz (5)
- odstránenie viacpočetných metastáz pečene jednou alebo viacerými resekciami
- non-kuratívna resekcia pečene s ponechaním minimálneho množstva malígneho tkaniva (3,4)
- ponechanie maximálneho objemu funkčného parenchýmu pečene v dôsledku predoperačnej hypertrofie parenchýmu a minimalizácii resekcijného výkonu

V súčasnosti je resekcia pečene spojená s poklesom peroperačnej morbidity na 0,8% (22) až 5% (20). Je to aj v dôsledku vývoja v chirurgii. Jedným z hlavných faktorov je zavedenie nových operačných nástrojov (CUSA - Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator, RFA - radiofrekvenčná ablácia, Harmonický skalpel, Water-Jet Dissector, floating ball, Habib sealer, LigaSure, Argon Plasma Coagulator). Tie v dôsledku účinnej koagulácie vytvorili tzv. techniku „bezkrvavej“ resekcie, ktorá celkovo uľahčila a urýchlila resekcijný výkon.

Zavedenie tejto techniky následne dopomohlo k rozvoju dvoch základných postupov v chirurgii pečene. Vysoká účinnosť koagulácie, redukovala počet krvácajúcich komplikácií, tým sa stali najmä neanatomické resekcie, menej rizikové. Ich použitie je prospešné najmä pri odstraňovaní viacpočetných lézií, kedy namiesto rozsiahlej, anatomickej, resekcie pečene sa použije niekoľko malých neanatomických resekcií. Výhodou je zachovanie väčšieho množstva funkčného parenchýmu pečene.

Resekcia pečene za asistencie laparoskopie, je ďalšou metódou, ktorá vychádza práve z tejto techniky. V súčasnosti ide o plne akceptovanú chirurgickú metódu s presne definovanými indikačnými kritériami, ku ktorým patria: (28)

1. solitárne benígne a malígne tumory a cystické lézie
2. lézie lokalizované periférne a povrchovo v segmentoch II,III, IVB, V,VI
3. lézie veľkosti do 5 cm, pri zachovaní minimálnej resekcijnej hranici 10mm a benígne cystické lézie veľkosti do 10 cm.

Izolované lézie pečene

Do tejto skupiny patria pacienti, s nálezom solitárnych metastáz kolorektálneho karcinómu pečene, ktoré sú odstrániteľné kuratívnu anatomickou alebo neanatomickou resekciou pečene. Podmienkou je odstránenie tumoru s minimálnym 10 mm lemom resekcijnej hranice. (1)

Niekoľko štúdií (1,6,8,18) potvrdilo, že u pacientov s týmto ochorením je resekcia pečene najefektívnejšou liečbou, s dokázateľným predĺžením dlhodobého prežívania. Päť ročné prežitie po resekcii pečene sa popisuje 20-30% (19), 24-38% (1,26), 34 (2), 25-46% (9), 40% (20). Ide o neporovnateľne lepšie výsledky v porovnaní s rovnakou skupinou pacientov, ktorí sa nepodrobili resekcijnému výkonu. U týchto pacientov je prežitie menšie ako 2-5%. Ak sa však chirurgická liečba skombinuje s adjuvantnou liečbou (chemoterapia, imunoterapiou) (20), výsledky dlhodobého prežívania sa ešte viac zlepšia.

Viacpočetné lézie

Pacienti, u ktorých sa nachádza niekoľko metastatických ložísk v pečeni boli niekedy kontraindikovaní k resekcijnému výkonu. Jedným z dôvodov bola hrozivá kooperačná hepa-

tálna insuficencia pri ponechaní nedostatočného množstva funkčného parenchýmu pečene po kuratívnej resekcii. Dalším limitujúcim faktorom bola možnosť vykonania kuratívnej resekcie pri ponechaní malígneho tkaniva v pečeni. Títo pacienti sa v súčasnosti stali kandidátmi tzv. „dvojstupňovej resekcie pečene“ (4), ktorej zavedenie zvýšil počet operabilných nálezov o 15% (4,9,23), ako aj percento 5-ročného prežívania (9,21). Podstatou „dvojstupňovej resekcie pečene“ (3) je v prvom kroku vykonanie „down staging“ malígneho ochorenia neoadjuvantnou chemoterapiou, alebo zväčšenie funkčného parenchýmu pečene v dôsledku hypertrofie, následkom intraportálnej embolizácie. Dalším krokom je kuratívna (RO) alebo non-kuratívna resekcia (s ponechaním malígneho tkaniva vo zvyšnom parenchýme pečene - kontralaterálny lalok, resekcijná línia). Po regenerácii pečene a pacienta sa pokračuje adjuvantnou liečbou. Tu je k dispozícii systémová chemoterapia, lokálna intraartériálna chemoterapia (a.hepatica), „in situ“ ablácia, mikrosféry. Tá je zameraná na liečbu rezíduí v pečeni, rekurencie ochorenia ako aj vznik vzdialených metastáz (najmä pľúcnych).

Neresekabilné lézie

K neresekabilným nálezom zaraďujeme pacientov s mnohopočetnými metastázami postihujúcimi obidva laloky, alebo s izolovanými metastázami uloženými pri hlavných pečenevých štruktúrach, ktorých lokalizácia neumožňuje resekciu.

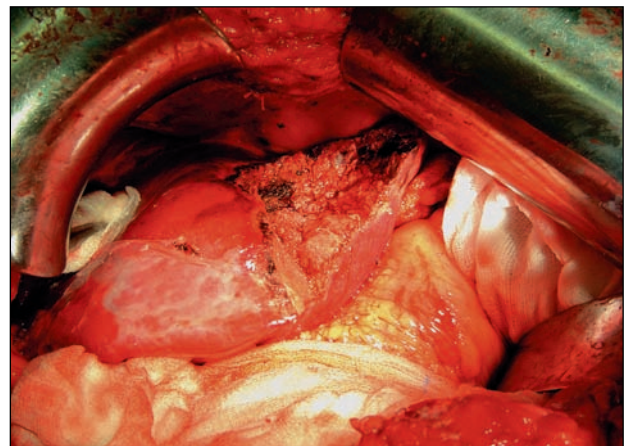
Neresekabilné pečenevé metastázy sú rezistentné k rádioterapii a imunoterapii. Nádejou je systémová chemoterapia a lokálna intraartériálna chemoterapia, intraartériálna hepatická chemoembolizácia, aplikácia rádioaktívnych mikrosfér (ytrium-90). (18, 23) Aj napriek tomu, že ide o paliatívnu liečbu u pokročilého ochorenia, napomáha k predĺženiu prežívania pacientov. (16)

Záver

Resekcia pečene je dlhodobý „zlatý štandard“ v liečbe izolovaných pečenevých metastáz kolorektálneho karcinómu s nízkou morbiditou a mortalitou. V kombinácii s adjuvantnou liečbou (chemoterapia, imunoterapia, monoklonálne protilátky proti vaskulárnemu endoteliálnemu rastovému faktoru) dokázateľne predlžuje dlhodobé prežitie pacientov. (8)

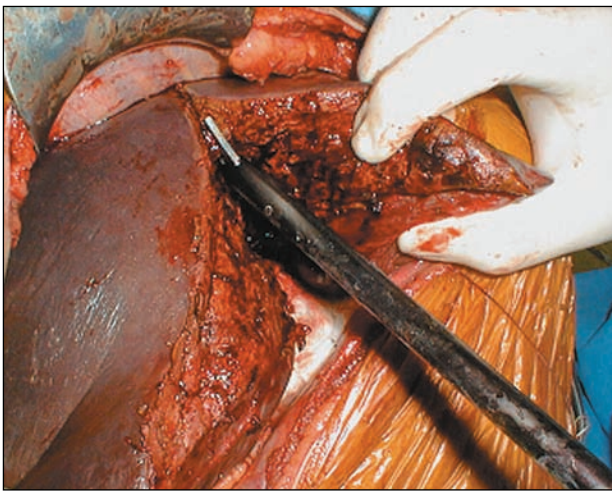
Počet resekabilných nálezov sa zvýšil v dôsledku zavedenia „dvojstupňovej resekcie pečene“, u ktorej sa tiež dokázal pozitívny vplyv na prežitie pacientov.

Nezávisle na tom o aké metastatické postihnutie pečene ide, len komplexná, multimodálna liečba (chirurgická, onkologická, rádiologická) zabezpečí dobré výsledky terapie.

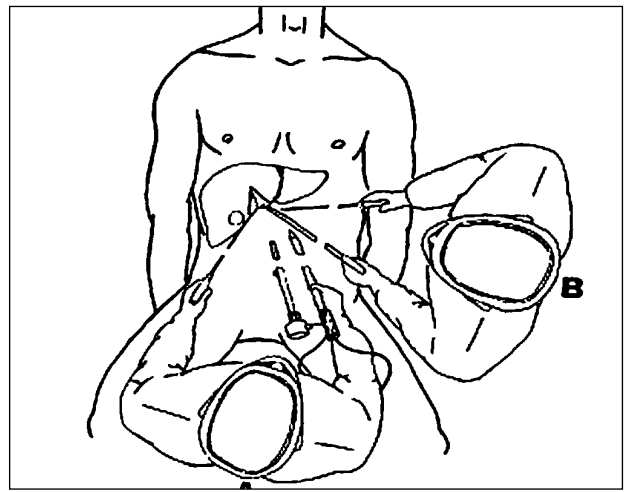


Obr. 1.: Technika „nekrvavej“ resekcie pečene

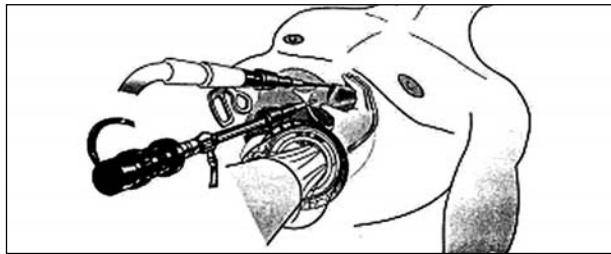
a) Resekčná plocha, bez známok krvácania, po neanatomickej resekcii II-III segmentu pečene, za asistencie RFA (radiofrekvenčnej ablácie)



b) Resekcia za asistencie Harmonického skalpela



Obr. 2. Postavenie pri laparoskopickej resekcii pečene.



Obr. 3. Laparoskopická „hand assisted“ resekcia pečene.

Literatúra

1. Yoon SS, Tanabe KK. Surgical Treatment and Other Regional Treatments for Colorectal Cancer Liver Metastases. *Oncologist* 1999; 4:197-208
2. Nicoli N, Casaril A, Mangiate G, Ciola M, Hilal MA, Marchiori L. Surgical treatment for liver metastases from colorectal carcinoma: results of 228 patients. *Hepatogastroenterology* 2004; 51(60): 1810-4
3. Sekido H, Ike H. Two-stage hepatectomy for multiple bilobular liver metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2005; 52(63): 913-9
4. Azoulay D, Castaing D. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232(6): 777-785
5. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Malka D, Pignon JP. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(11):900-909
6. Ciferri E, Bondaza GS, Mucicino O, Castagnola M, Gazzaniga GM. Colorectal cancer metastases: surgical indications and multimodal approach. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(54): 1836-46
7. Togo S, Yamaguchi S. Is hepatic resection for multiple liver metastases from colorectal carcinoma acceptable treatment? *Hepatogastroenterology* 2001; 48(39): 803-807
8. Vecchio R. New trends in the surgical treatment of colorectal cancer liver metastases. *Tumori* 1998; 84(3): 281-288
9. Choti MA, Bulkley GB. Management of hepatic metastases. *Liver Transplant Surg* 1999; 1:65-80
10. Turrini O, Guiramand J, Moutardier V, Viret F, Bories E, Giovannini M, Mokart D, Blache JL, Delpero JR. Major hepatectomy for metastasis of colorectal cancer improves survival in the elderly. *Ann Chir* 2005; 130(9): 562-565
11. Petrowsky H, Mithat G, Jarnagin W, et al. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer. *Annals of Surgery* 2002; 235:863-871
12. Abdalla EK, Vauthey JN, Broglio KR, Curley SA. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239(6): 818-825
13. Scaife CL, Izzo F, Marra P, Delrio P, Daniele B, Cremona F, Gershenwald JE, Patta YZ, Fornag BD, Woodalla ML. Feasibility of adjuvant hepatic arterial infusion of chemotherapy after radiofrequency ablation with or without resection in patients with hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(4): 348-354
14. Kemeny MM, Adak S, Gray B, Lipsitz S, Sigurdson ER, O'Dwyer PJ. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy: an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002; 20(6): 1499-1505
15. McMasters KM. Morbidity of adjuvant hepatic arterial infusion pump chemotherapy in the management of colorectal cancer metastatic to the liver. *Am J Surg* 2004; 188(6): 714-721
16. Heslin MJ, Alderete J, Urist MM. Colorectal hepatic metastases: resection, local ablation, and hepatic artery infusion pump are associated with prolonged survival. *Arch Surg* 2001; 136(3): 318-323
17. Alberts S, Figueras J, Kunstlinger F, Mentha G, Nordlinger B, Patt Y, Roh M, Rougier P, Ruers T, Schmoll HJ, Valls C, Cornelis M, Kahan JP. Onco-Surge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(28): 7125-7134
18. Changchien CR. Combining systemic chemotherapy with chemoembolization in the treatment of unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2005; 8:
19. Pignon JP, Lasser P. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(11): 900-909
20. Bentrem DJ, Dematteo RP, Blumgart LH. Surgical therapy for metastatic disease to the liver. *Annu Rev Med* 2005; 56:139-156
21. Farabos C, Waechter F, Majno P, Engerran L. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224(4): 509-520
22. Cavallari A, Vivatelli M, Bellusci R, Montalti R, De Ruvo N, Cucchetti A, De Raffele E, Salone M, La Barbara G. Liver metastases from colorectal cancer: present surgical approach. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(54): 2067-2071
23. Fusai G, Davidson BR. Management of colorectal liver metastases. *Colorectal Dis* 2003; 5(1): 2-23
24. Audisio R, Setti-Carraro P, Segala M, et al. Follow-up in colorectal cancer patients: a cost-benefit analysis. *Ann Surg Oncol* 1996; 3:349-357
25. Fog Y, Cohen AM, Fortner JG et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15:938-946
26. Fernandez-Trigo V, Shamsa F, Sugarbaker PH. Repeat liver resection From colorectal metastases. *Surgery* 1995; 117:296-304
27. Cherqui D, Husson E, Hammoud R, Mmalassagne B, et al. Laparoscopic Liver Resections: A Feasibility Study in 30 Patients. *Ann Surg* 2000; 232: 753-61

Došlo: 29. 11. 2005
Prijato: 12. 12. 2005