

# Sodobni principi kirurškega zdravljenja jetrnih zasevkov raka debelega črevesa in danke

Gašper Pilko in Eldar M. Gadžijev

## Povzetek

Polovica bolnikov z rakom debelega črevesa in danke (RDČD) bo med boleznijo razvila jetrne zasevke. Pri nezdravljenih jetrnih zasevkih RDČD je prognoza slaba. Za te bolnike je radikalen kirurški poseg edino potencialno kurativno zdravljenje. V zadnjih letih se je preživetje bolnikov z jetrnimi zasevki izboljšalo zaradi številnih novosti v kirurškem zdravljenju in tudi zaradi razvoja številnih novih metod zdravljenja. V nekaterih raziskavah poročajo celo o 60-odstotnem 5-letnem preživetju. Več kot 4 zasevki, zasevek, večji od 5 cm, bilobarna bolezen in zunajjetrni zasevki niso več kontraindikacije za operacijo jetrnih zasevkov, ampak sta za odločitev o operaciji pomembna predvsem dva dejavnika: sposobnost doseči vsaj 1 mm širok varnostni rob ob ohranitvi vsaj 20 do 30 % zdravega jetrnega parenhima. Umrljivost po operaciji jetrnih zasevkov je pri ustreznem izboru bolnikov in dobri predoperativni pripravi manjša od 5 %.

## Uvod

V jetra najpogosteje zaseva rak debelega črevesa in danke (RDČD), ki je glede smrtnosti v Evropi na drugem mestu med rakavimi boleznimi (1). Polovica bolnikov z RDČD bo med boleznijo razvila jetrne zasevke. Ob operaciji primarnega tumorja jih najdemo pri slabih četrtini bolnikov (1, 2), pri 20 do 30 % bolnikov pa se pojavijo čez 6 mesecev ali več po operaciji primarnega tumorja (3). V Sloveniji je pogostost zasevkov RDČD v jetrih od 12 do 15 na 100.000 prebivalcev (3). Pri nezdravljenih jetrnih zasevkih RDČD je prognoza slaba, saj je srednje preživetje krajše od enega leta (4, 5). Zato je radikalen kirurški poseg za te bolnike edino potencialno kurativno zdravljenje. V zadnjih letih je prišlo do številnih novosti v kirurškem zdravljenju jetrnih zasevkov in do razvoja novih metod zdravljenja, zato se preživetje teh bolnikov izboljšuje.

## Klinična slika in diagnostika

Najpogostejši klinični znaki pri bolnikih z jetrnimi zasevki so ascites, zlatenica, bolečina, tipna tumorska masa, izguba telesne teže, anoreksija in zvišana telesna temperatura (1). Ker so klinični znaki ob pojavu zasevkov neznačilni in se pojavijo pozno, bolezen pogosto prepoznamo prepozno, zato je za zgodnje odkrivanje zasevkov v jetrih pomembno sledenje bolnikov po operaciji RDČD. Ob sumu, da gre za jetrne zasevke, naredimo ultrazvok trebuha in CT jeter s portalnim ojačanjem.

## Indikacije za operacijo jetrnih zasevkov

Klasične kontraindikacije za operacijo jetrnih zasevkov so bile v preteklosti več kot 4 zasevki, zasevek, večji od 5 cm, bilobarna bolezen in zunajjetrni zasevki (6 - 9). Danes ti dejavniki

niso več kontraindikacije za operacijo, ampak predstavljajo slabše prognostične dejavnike. V zadnjih letih sta za odločitev o operaciji jetrnih zasevkov pomembna predvsem dva dejavnika: sposobnost doseči varnostni rob, širok vsaj 1 mm, ob ohranitvi vsaj 20 do 30 % zdravega jetrnega parenhima (10).

## Prognostični dejavniki

Pri nezdravljenih jetrnih zasevkih RDČD je prognoza slaba. Srednje preživetje je krajše od enega leta, 3-letnega preživetja pa skoraj ni (4, 5). Po kirurški resekciji jetrnih zasevkov so rezultati spodbudnejši, v nekaterih raziskavah poročajo celo o 60-odstotnem 5-letnem preživetju (11, 12).

Dejavniki, ki negativno vplivajo na preživetje bolnikov z jetrnimi zasevki so višji stadij primarnega tumorja (zasevki v bezgavkah), predoperativne vrednosti tumorskega označevalca CEA 200 ali več, prosti interval od operacije primarnega tumorja do pojava zasevkov krajši od 12 mesecev, zasevki, večji od 5 cm, bilobarna bolezen ter zunajjetrni zasevki (13). V prihodnosti pričakujemo, da bodo k natančnejši napovedi tako uspešnosti kemoterapije kot kirurškega zdravljenja bistveno pripomogli molekularni in biološki označevalci (p53, Ki67, hTERT, genske analize) (14).

## Načini za izboljšanje resektabilnosti jetrnih zasevkov RDČD

Jetrni zasevek je po definiciji resektabilen, kadar je možno napraviti kompletno resekcijo dela jeter z zasevkom, z ohranitvijo najmanj dveh sosednjih jetrnih segmentov, z ohranjenim dotokom in odtokom krvi, ob ostanku najmanj 20 % funkcionalnega zdravega jetrnega parenhima. Žal je le 10 do 20 % bolnikov z jetrnimi zasevki RDČD kandidatov za resekcijo jeter (15).

V zadnjih letih so se razvile številne predoperativne in intraoperativne metode, s katerimi lahko povečamo delež bolnikov, ki so primerni za kurativno resekcijo jeter.

## Neoadjuvantna kemoterapija

Vsi bolniki, ki niso kandidati za resekcijo jeter, so tradicionalno zdravljeni s paliativno kemoterapijo, vendar pa pri nekaterih pride do tolikšnega zmanjšanja boleznosti, da je mogoča radikalna resekcija jetrnih zasevkov. V tem primeru govorimo o neoadjuvantni kemoterapiji, ki učinkuje na zmanjšanje obsega zasevkov in tako omogoča kurativni poseg za primarno neresektabilno bolezen (15, 16). Slabe rezultate kemoterapije s 5-fluorouracilom je v zadnjih letih izboljšala kombinacija 5-fluorouracila z oksaliplatinom in irinotekanom ter z novimi biološkimi zdravili. S tako kombinacijo kemoterapije pri 17 do 50 % bolnikov dosežemo, da postanejo kandidati za kurabilno resekcijo (17). Po takem zdravljenju je 5-letno preživetje do 33-odstotno (17).

Pri neoadjuvantnem zdravljenju bolniki prejmejo 4 do 6

ciklov kemoterapije, nato pa s CT znova ocenimo resektabilnost. Operacijo je priporočljivo opraviti takoj, ko bolezen postane resektabilna, ne pa čakati, da zasevki v jetrih popolnoma izginejo. Operacijo opravimo 4 do 6 tednov po kemoterapiji; za načrtovanje operacije uporabimo izhodni CT (17).

#### *Portalna venska embolizacija (PVE) in dvostopenjska resekcija jeter*

Popolna resekcija jetrnih zasevkov včasih zahteva resekcijo petih ali več jetrnih segmentov. Pri nekaterih bolnikih tako po operaciji ostane premalo jetrnega parenhima, s čimer tvegamo jetrno insuficienco ali odpoved (18). Kadar je pričakovani ostanek jetrnega parenhima po operaciji manjši od 20 do 40 %, lahko pri bolniku predoperativno opravimo PVE. Z zamašitvijo portalnih žil ene strani želimo preusmeriti portalni tok v drugo (zdravo) stran, s čimer povzročimo hipertrofijo zdravega jetrnega parenhima in omogočimo obsežnejšo resekcijo z manj zapleti (19).

PVE je lahko tudi del dvostopenjske resekcije jeter, ki se opravlja pri bolnikih z multiplimi bilobarnimi jetrnimi zasevki. Pri tej obliki zdravljenja najprej s prvo operacijo odstranimo zasevke v levem lobusu jeter in hkrati ligiramo desno portalno veno. To povzroči hipertrofijo levega lobusa, zato lahko pri drugi operaciji varno odstranimo desni lobus skupaj z zasevki (20). Po dvostopenjski resekciji jeter je 3-letno preživetje do 35-odstotno, s srednjim preživetjem 31 do 44 mesecev (21). V zadnjem času so rezultati nekaterih raziskav pokazali, da pride po PVE do rasti zasevkov oz. napredovanja bolezni v času do operacije, zato je priporočljivo opraviti resekcijo jeter dovolj zgodaj, takoj ko se pojavi hipertrofija predvidenega ostanka jeter (3 do 5 tednov po PVE) (22).

#### *Ablacija jetrnih zasevkov*

Radiofrekvenčna ablacija (RFA) (slika 1) in krioterapija sta varni in učinkoviti metodi za lokalno zdravljenje jetrnih zasevkov. Uporabni sta pri bolnikih, ki niso sposobni za večje operativne posege, pri neresektabilnih zasevkih ter v kombinaciji s kemoterapijo in resekcijo za boljše doseganje resekcije jetrnih zasevkov z negativnim kirurškim robom (resekcija R0). RFA je kontraindicirana pri zasevkih v bližini jetrnega hilusa, saj lahko povzročimo stenozo žolčevodov. Če je zasevek ob večjih žilah, je zaradi hlajenja prek pretoka krvi v večjih žilah (cooling effect) slabše učinkovita. Relativna



**Slika 1.** RFA neresektabilnega jetrnega zasevka.

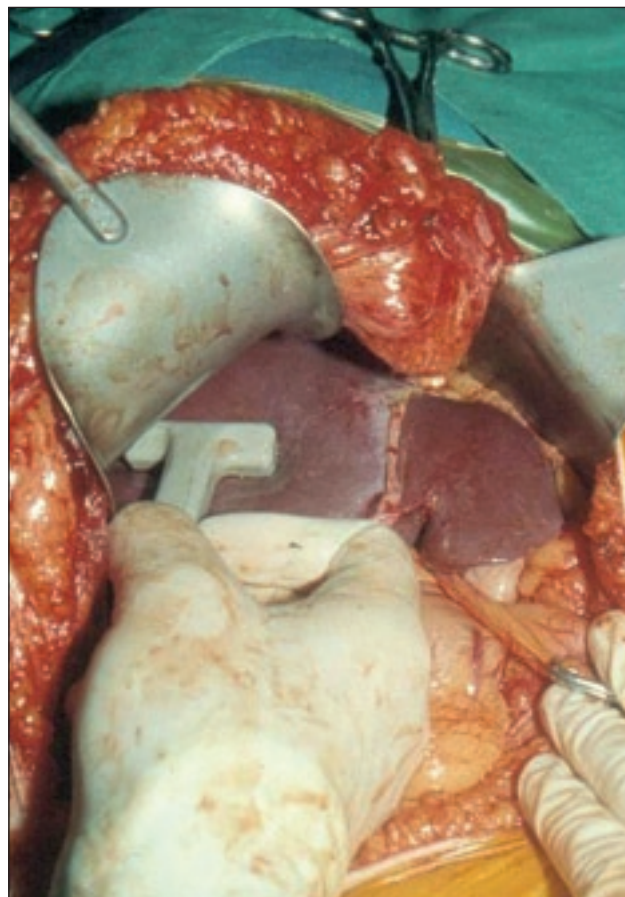
kontraindikacija za ablacijo so zasevki, večji od 3 cm, ker je pri teh delež ponovitev razmeroma velik (23).

#### **Resekcija zunajjetrnih zasevkov**

Dolga leta so bili zunajjetrni zasevki kontraindikacija za operativni poseg. V zadnjih letih je 5-letno preživetje po kombinirani resekciji jetrnih in zunajjetrnih zasevkov med 12 in 37 % (24). Prognoza je enaka ne glede na lokalizacijo bolezni (pljuča, lokalna karcinoma peritoneja, bezgavke), slabšo prognozo imajo le bolniki z zasevki v celiakalnih bezgavkah (25). Indikaciji za operacijo sta odziv na neoadjuvantno kemoterapijo in možnost doseči popolno resekcijo vseh zasevkov (resekcijo R0).

#### **Tip resekcije in varnostni rob**

Zadnje raziskave so pokazale, da tip resekcije ne vpliva na prognozo bolnikov z jetrnimi zasevki (26). Tip resekcije (anatomska, robna resekcija) moramo načrtovati individualno glede na velikost, število, lokacijo in razporeditev zasevkov. Prav tako rezultati novejših raziskav kažejo, da širina varnostnega roba ne vpliva na prognozo, če gre za resekcijo R0 (27). V zadnjih letih je standardni del operacije jetrnih zasevkov uporaba intraoperativnega ultrazvoka (slika 2), ki nam pomaga pri načrtovanju resekcijske ploskve ter tako omogoča resekcijo R0 z ohranitvijo čim več zdravega jetrnega parenhima.



**Slika 2.** Uporaba intraoperativnega ultrazvoka pri operaciji jetrnih zasevkov.

Novost pri resekciji jetrnih zasevkov je tudi uporaba ultrazvočnega disektorja (CUSA). Če ga uporabljamo, moramo pri histopatološki oceni širine kirurškega roba prišteti še 5 mm zdravega jetrnega tkiva, ki ga odstrani disektor.

### Postopki pred operacijo jetrnih zasevkov

Odločitvi, da je pri bolniku indicirana resekcija jetrnih zasevkov, sledi dobra predoperativna priprava bolnika, pri čemer sta pomembni tudi ocena prehranjenosti in prehranska podpora. Izključiti moramo možnost lokalnega recidiva primarnega tumorja ali sistemskega razvoja bolezni. Pri oceni resektabilnosti uporabljamo različne diagnostične metode, kot so ultrazvok, CT s portalnim ojačanjem in MRI. Pred operacijo je pomembna tudi ocena funkcijske rezerve jeter in rezidualnega volumna. Če rezidualni volumen ni zadosten, imamo možnost predoperativne PVE.

Umrljivost po operaciji jetrnih zasevkov je pri ustreznem izboru bolnikov in dobri predoperativni pripravi manjša od 5 %, zapleti po operaciji pa se pojavljajo v manj kot 28 % (13). V nedavni raziskavi, ki je zajela 1803 bolnike po resekciji jetrnih zasevkov (28), so bili najpogostejši pooperativni zapleti srčni zapleti, simptomatski plevralni izliv, ileus, jetrna insuficienca/odpoved, perihepatični absces, okužba rane in sepsa.

### Ponovitev bolezni

Pri 60 do 80 % bolnikov po resekciji jetrnih zasevkov pride do ponovitve bolezni v jetrih (29). V 85 % se bolezen ponovi v 30 mesecih po prvi resekciji in pri slabih tretjini bolnikov je bolezen omejena na jetra (29). Ohranjanje čim več zdravega jetrnega parenhima pri prvi operaciji omogoča ponovne posege. Indikacije za operacijo pri ponovitvi bolezni so enake kot pri prvi operaciji, to je doseči resekcijo R0 z ohranitvijo dovolj zdravega jetrnega parenhima. Kurabilna resekcija je možna pri 10 do 15 % bolnikov, pri katerih so se ponovili jetrni zasevki. Po ponovnih resekcijah je 5-letno preživetje 32-odstotno, s srednjim preživetjem 37 mesecev (30).

### Sklep

Pri polovici bolnikov z RDČD se bodo med boleznijo razvili jetrni zasevki. Več kot 4 jetrni zasevki, zasevek, večji od 5 cm, bilobarna bolezen in zunajjetrni zasevki niso več kontraindikacije za operacijo jetrnih zasevkov. Za odločitev o operaciji sta pomembna predvsem dva dejavnika: doseči resekcijo R0 ob ohranitvi dovolj zdravega jetrnega parenhima. V zadnjih letih se je preživetje bolnikov z jetrnimi zasevki izboljšalo zaradi številnih novosti v kirurškem zdravljenju in zaradi razvoja številnih novih metod zdravljenja.

### Viri

- Meyers WC. Neoplasms of liver. In: Sabiston Textbook of surgery IVth ed. Philadelphia: Saunders WBC, 1991: 999–1029.
- Gadžijev E. Jetra. V: Smrkolj V. Kirurgija. Ljubljana: Sledi, 1995: 401–8.
- Repše S. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ljubljana: Ministrstvo za zdravstvo RS, 1997: 31–52.
- Ballantyne GH, Quin J. Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 4252–66.
- Gorog D, Toth A, Weltner J. Prognosis of untreated liver metastases from rectal cancer. *Acta Chir Hung* 1997; 36: 106–7.
- Adson M. Resection of liver metastases – when is it worthwhile? *World J Surg* 1987; 11: 511–20.
- Gayowski T, Iwatsuki S, Madariaga J, Selby R, Todo S, Irish W, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 1994; 116: 703–11.
- Nordlinger B, Quilichini M, Parc R, Hannoun L, Delva E, Huguet C. Hepatic resection for colorectal liver metastases. Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrences in 80 patients. *Ann Surg* 1987; 205: 256–63.
- Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Gall FP. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 1991; 110: 13–29.
- Vauthey JN. Improving resectability in patients with hepatic colorectal metastases. Program of the AHPBA 2006 Consensus Conference, San Francisco, CA, January 25, 2006.
- Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235: 759–66.
- Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818–25.
- Figuera J, Torras J, Valls C, Llado L, Ramos E, Marti-Ragué J, et al. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 478–88.
- Pawlik TM, Choti MA. Shifting from clinical to biologic indicators of prognosis after resection of hepatic colorectal metastases. *Curr Oncol Rep* 2007; 9: 193–201.
- Adam R. Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases. *Ann Oncol* 2003; 14: 13–6.
- Shanker A, Leonard P, Renaut AJ et al. Neo-adjuvant therapy improves resectability rates for colorectal liver metastases. *Ann R Coll Surg Engl* 2001; 83: 85–8.
- Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long term survival. *Ann Surg* 2004; 240: 644–57.
- Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, Yamazaki S, Hasegawa H, Ozaki H. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107: 521–7.
- Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* 2001; 88: 165–75.
- Jaeck D, Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou E, Weber JC, Wolf P, Greget M. One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases. *Am J Surg* 2003; 185: 221–9.
- Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232: 777–85.
- Van der Bilt JD, Kranenburg O, Borren A, van Hillegersberg R, Borel Rinkes IH. Ageing and hepatic steatosis exacerbate ischemia/reperfusion-accelerated outgrowth of colorectal micrometastases. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1392–8.
- Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P, Fiore F, Pignata S, Daniele B, Cremona F. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 1999; 230: 1–8.

24. Elias D, Ouellet J, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003; 90: 567–74.
25. González HD, Figueras J. Practical questions in liver metastases of colorectal cancer: general principles of treatment. *HPB* 2007; 9: 251–8.
26. Zorzi D, Mullen JT, Abdalla EK, Pawlik TM, Andres A, Muratore A, Curley SA, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2006;10: 86–94.
27. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241: 715–22.
28. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Convera C, Weber S, Blumgart LH. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection. *Ann Surg* 2002; 236: 397–407.
29. Adam R, Bismuth H, Castaing D, Waechter F, Navarro F, Abascal A, et al. Repeat hepatectomies for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997; 225: 51–60.
30. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005; 23: 8490–9.