

Krzysztof KOSOWSKI
Wojciech NOWAK
Wojciech DANCEWICZ
Wojciech MILANOWSKI
Jerzy SKUCIŃSKI

Krioterapia guzów nowotworowych wątroby

Cryotherapy of liver tumors

I Katedra Chirurgii Ogólnej
i Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Jan Kulig

Dodatkowe słowa kluczowe:
nowotworyn złośliwe wątroby
termoablacja
krioterapia

Additional key words:
liver neoplasm
thermoablation
cryotherapy

Cel pracy: Celem pracy była próba oceny wartości kriodestrukcji w cyto-redukcji zmian nowotworowych wątroby u chorych leczonych paliatywnie, jak również ocena częstości i rodzaju powikłań związanych z zastosowaną metodą. **Materiał i metoda:** W latach 1990-2001 w O Katedrze Chirurgii Ogólnej i Klinice Chirurgii Gastroenterologicznej wykonano 33 zabiegi kriodestrukcji nowotworów złośliwych wątroby w tym 8 pierwotnych i 25 przerzutowych. W 1 przypadkach były to zmiany pojedyncze w pozostałych mnogie. U 11 chorych kriodestrukcja uzupełniała zabieg resekcyjny bądź dewaskularyzację mięszu wątroby. **Wyniki:** Średni czas obserwacji po zabiegu wynosił 14 miesięcy w grupie chorych poddanych jedynie krioterapii oraz 10 miesięcy, gdzie krioterapia była uzupełnieniem innych zabiegów. Powikłania pooperacyjne związane z samym zabiegiem nie przekraczały 9%. Śmiertelność łącznie po zabiegach wynosiła 3%. **Wnioski:** Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że krioablacja stanowi wartościową alternatywę dla innych metod paliatywnego leczenia nowotworów wątroby.

Aim of the study: To assess the value of cryodestruction during cytoreduction of liver tumors in the patients undergoing palliative treatment as well as evaluation of the frequency and type of complications of the method. **Patients and method:** Between 1990-2001, 33 cryodestruction of malignant tumors of liver were performed for primary tumor in 8 cases and for metastatic lesions in 25. Thirteen patients had single, and the remaining 20 multiple lesions in liver. In 11 cases cryotherapy supplemented resective procedures or devascularisation of liver parenchyma. **Results:** Mean time of follow-up was 14 months in the patients subjected to cryotherapy alone and 10 months in those subjected to cryotherapy as a supplementing modality. Postoperative complications related to cryotherapy did not exceed 9%, and overall mortality was 3%. **Conclusions:** Cryoablation is valuable alternative for other methods of palliative treatment of the patients with liver tumors.

Wstęp

Przerzuty nowotworowe stanowią najczęstszy typ guzów nowotworowych wątroby. W ponad połowie przypadków pochodzą ze zmian pierwotnych przewodu pokarmowego. Najczęściej przerzutującymi do wątroby nowotworami są raki trzustki, jelita grubego, żołądka i przełyku [6]. U chorych operowanych z powodu raka jelita grubego przerzuty do wątroby w trakcie laparotomii stwierdzono u 25% operowanych [26]. U blisko 50% operowanych chorych zaawansowany proces nowotworowy rozpoznaje się w momencie zabiegu lub rozwinię się on w późniejszym okresie [23]. Wątroba jest najczęstszym miejscem przerzutów raka jelita grubego i u 1/3 chorych z rozpoznanymi zmianami przerzutowymi są one obecne tylko i wyłącznie w wątrobie [5]. Leczeniem z wyboru w tej grupie chorych jest jednoczesne lub odległe (np. w trakcie „second look laparotomy”) usunięcie zmian. Takie postępowanie jest możliwe w większości przypadków pojedynczych zmian przerzutowych i niestety w niewielkim odsetku zmian mno-

gich. W przeważającej grupie chorych zabieg resekcyjny mięszu wątroby nie może być wykonany z powodu liczby przerzutów ich obecności w obu płatach narządu. Resekcyjność obniża również występowanie zmian marskich. Odsetek resekcji leczniczych u tych chorych nie przekracza 10-20% [24,25].

W przypadkach pierwotnych guzów wątroby wyniki leczenia operacyjnego nie są wiele lepsze, a resekcyjność tych nowotworów nie przekracza 30% [11]. Proponowana według niektórych autorów paliatywna resekcja mięszu wątroby nie wydłuża czasu przeżycia. U chorych z nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby raka jelita grubego średni czas przeżycia wynosi 6-9 miesięcy [8]. W grupie chorych nieresekcyjnych z rakami pierwotnymi wątroby czas przeżycia nie przekracza 4 miesięcy [8,16]. W raku pierwotnym wątroby, podobnie jak w przypadku zmian przerzutowych największy odsetek pięcioletnich przeżyć uzyskano w grupie chorych gdzie resekcja mięszu wątroby była technicznie możliwa do wykonania

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Jerzy Skuciński
I Katedra Chirurgii Ogólnej i Klinika Chirurgii
Gastroenterologicznej CM UJ
31-540 Kraków, ul. Kopernika 20

ty, głównie w subklinicznych stadiach rozwoju zmian [13]. U stanowiących większość chorych z nieoperacyjnymi nowotworami wątroby proponowanych jest wiele form leczenia paliatywnego m.in. dezarterializacja, chemioterapia systemowa i regionalna, alkoholizacja zmian ogniskowych.

Inną metodę paliatywnego leczenia guzów złośliwych wątroby jest wprowadzona w latach 60-tych i wywołująca ponowny wzrost zainteresowania krioterapia. W temperaturze wrzenia ciekłego azotu (-190 °C) dochodzi do destrukcji tkanki nowotworowej. Efekt kriodestrukcji powiększają – obrzęk i niedokrwienie komórek nowotworowych i pogłębia efekt niszczący. W założeniach teoretycznych efekt terapeutyczny tej metody jest pewniejszy i trwalszy od osiąganego metodami dezarterializacji, a ponadto może być łatwo monitorowany śródoperacyjnie za pomocą USG lub kamery termowizyjnej [1, 18].

Cel pracy

Celem pracy była próba oceny wartości kriodestrukcji w cytoredukcji zmian nowotworowych wątroby u chorych leczonych paliatywnie, jak również ocen rodzaju powikłań związanych z zastosowaną metodą.

Materiał i metoda

W latach 1990-2001 w I Katedrze Chirurgii Ogólnej i Klinice Chirurgii Gastroenterologicznej wykonano łącznie 33 zabiegi kriodestrukcji nowotworów złośliwych wątroby, zarówno pierwotnych, jak i przerzutowych. Ogólną charakterystykę chorych: wiek, rodzaj i liczba zmian w wątrobie przedstawiono w tabeli I. Wszyscy chorzy byli operowani w trybie planowym.

Po odslonięciu pola operacyjnego i uwolnieniu więzadeł wątroby narząd okładano ciepłymi chustami. Mrożenie zmian w wątrobie wykonywano za pomocą ciekłego azotu (temp. 196 °C) z użyciem aparatu Kriopol K26-M1 firmy Kriomedpol. Stosowano zmienne końcówki mrozące o średnicy od 0,2 do 2,0 cm wkluwalne i działające powierzchniowo. Czas mrożenia zmian zależał od ich wielkości i liczny, a procedurę mrożenie-rozmrażanie powtarzano trzykrotnie dla każdej zmiany. U poszczególnych chorych czas mrożenia wahał się od 20 do 150 minut, średnio 565 minut. Miejsce wkłucia kriosondy po zakończeniu mrożenia zaopatrzywano siatką fibrynową (surgical) sposobem pokazanym na rycinie 1.

W ośmiu przypadkach zabieg wykonano z powodu pierwotnych złośliwych nowotworów wątroby, których lokalizacja i wielkość, jak również współistniejące zmiany marskie nie pozwoliły na zabieg resekcyjny. U 7 chorych stwierdzono raka wątrobowokomórkowego, u jednego raka wywodzącego się z przewodów żółciowych. Dane dotyczące liczby, lokalizacji i wielkości zmian przedstawia tabela II.

Spośród 25 chorych operowanych z powodu zmian przerzutowych, 22 przypadki stanowiły guzy synchroniczne, pozostałe 3 metachroniczne. Najczęstszym ogniskiem pierwotnym był rak jelita grubego. Tabela III przedstawia liczbę i wielkość ognisk przerzutowych w wątrobie, a także lokalizację zmiany pierwotnej. W 11 przypadkach przerzuty zlokalizowane były w prawym płacie wątroby, w 1 przypadku w płacie lewym, u pozostałych 14 chorych zmiany metastatyczne dotyczyły obu płatów. Wszystkie zabiegi kriodestrukcji w przypadkach guzów synchronicznych wykonywano jednocześnie, po usunięciu guza pierwotnego. W okresie pooperacyjnym u 17 chorych stosowano chemioterapię systemową, 8 chorych zdyskwalifikowano od leczenia uzupełniającego.

U 22 chorych wykonano jedynie mrożenie zmian przerzutowych, u pozostałych splanował on uzupełnienie do wykonanej resekcji miększu wątroby lub uzupełniony został dewaskularyzacja płata – tabela IV.

Tabela I
Materiał chorych.
Characteristics of patients.

Rodzaj zmian	Mężczyźni			Kobiety			Razem			Liczba zmian	
	n	średnia wieku	zakres	n	średnia wieku	zakres	n	średnia wieku	zakres	pojedyncze	mnogie
Pierwotne	7	59,6	39-72	1	46	–	8	57,9	39-72	3	5
Włóme	16	62,9	44-76	9	64,4	50-75	25	63	44-76	10	15
Razem	23	61,4	39-76	10	62,6	46-75	33	61,8	39-76	13	20

Tabela II
Pierwotny rak wątroby.
Hepatocellular carcinoma.

Lp.	Inicjały	Płeć	Wiek	Liczba zmian	Maksymalny wymiar	Lokalizacja zmiany	Wynik badania histopatologicznego
1	M.T.	M	70	1	3	Płat prawy	Carcinoma hepatocellularae
2	G.B.	M	54	1	10	Oba płaty	Carcinoma hepatocellularae
3	J.K.	M	72	1	12	Płat lewy	Carcinoma hepatocellularae
4	D.M.	M	64	2	5	Oba płaty	Carcinoma hepatocellularae
5	K.S.	M	67	2	2,5	Płat prawy	Carcinoma hepatocellularae
6	K.B.	M	39	3	3	Płat lewy	Carcinoma hepatocellularae
7	W.W.	K	46	2	5	Oba płaty	Carcinoma hepatocellularae
8	O.S.	M	51	mnogie	4	Oba płaty	cholangiocarcinoma

Tabela III
Przerzutowy rak wątroby.
Metastatic liver tumors.

Ognisko pierwotne	Charakter zmian			Razem
	Pojedyncza do 5 cm	Pojedyncza > 5 cm	Mnogie zmiany	
Jelito grube	n = 3	n = 6	n = 12	n = 21
Żóładek	–	n = 1	n = 1	n = 2
Inne	–	–	n = 2	n = 2
Razem	n = 3	n = 7	n = 15	n = 25

Tabela IV
Zastosowane leczenie.
Type of therapy.

Rodzaj terapii	Liczba pacjentów	Rodzaj powikłania	Zgony okołoperacyjne
Krioterapia	n = 4	n = 3 – zapalenie płuc n = 1 – ropień	n = 1 zator tętnicy płucnej
Resekcja lub dewaskularyzacja uzupełniona krioterapią	n = 3	n = 2 – zapalenie płuc n = 1 – ropienie rany n = 1 – martwica miększu wątroby	n = 0

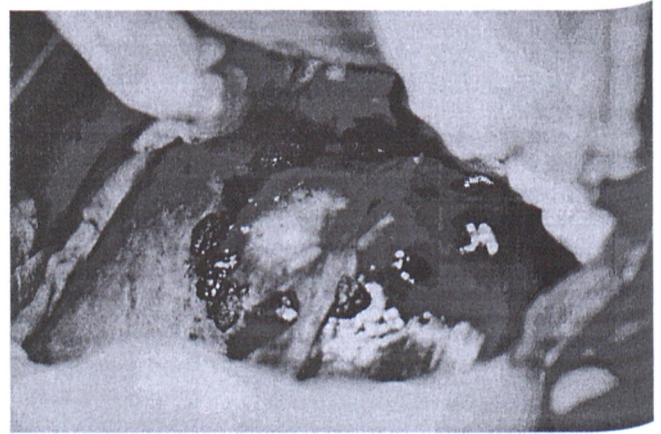
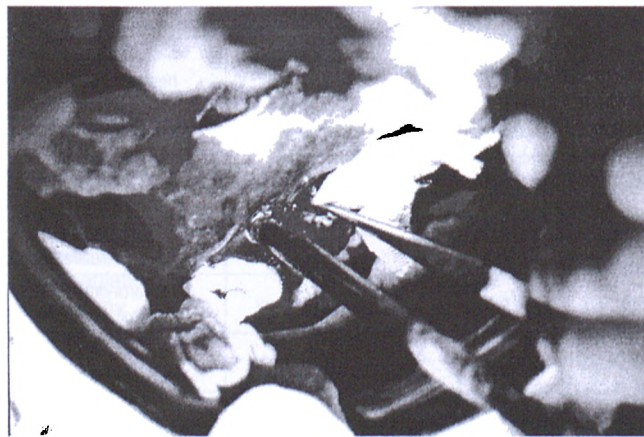
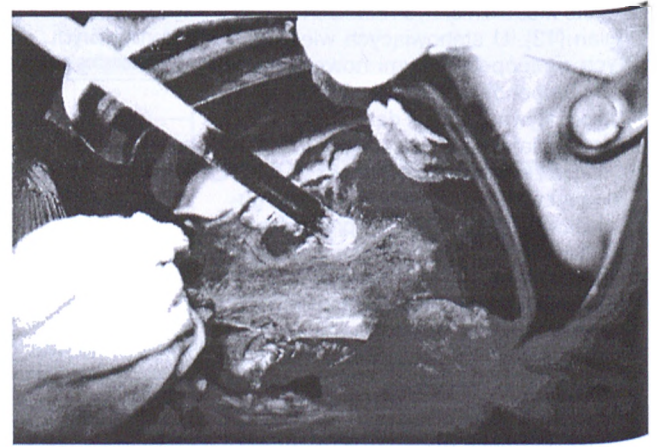
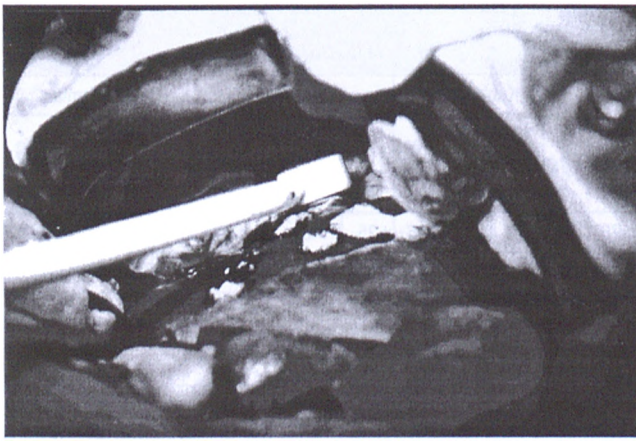
Wyniki

Powikłania po zabiegach wystąpiły u 7 chorych. U 5 pacjentów w przebiegu pooperacyjnym rozpoznano zapalenie płuc. U jednego chorego stwierdzono ropień podwątrobowy. U 1 chorego doszło po zabiegu krioterapii uzupełnionej dewaskularyzacją do martwicy płata wątroby. W przebiegu pooperacyjnym zmarł 1 chorych z powodu zatory tętnicy płucnej. Średni czas drenażu u wszystkich chorych wynosił 9 dni. Nie obserwowano objawów niewydolności wątroby oraz istotnych zaburzeń układu krzepnięcia. Średni poziom prób wątrobowych wynosił 90 U/l. Tabela V przedstawia powikłania po wykonanych zabiegach

W obserwacji pozostaje 10 chorych, średnie czasy obserwacji po zabiegach krioterapii oraz po krioterapii uzupełniającej inne metody postępowania przedstawia tabela VI. W pojedynczych przypadkach chorych po kriodestrukcji z następową chemioterapią uzyskano czasy przeżycia przekraczające 3 lata. Średni czas obserwacji wynosił 14 miesięcy – u chorych leczonych jedynie krioterapią i 10 miesięcy u chorych, gdzie krioterapia stanowiła uzupełnienie innych zabiegów paliacyjnych.

Dyskusja

Istnieje wiele metod postępowania paliatywnego w nieresekcyjnych guzach wątro-



Rycina 1
Zaopatrzenie miejsca po wkłuciu sondy przy użyciu siatki fibrynowej.
 The site of the probe insertion supplied with fibrin mesh (surgicel).

Tabela V
Powikłania po zabiegach krioterapii.
 Postoperative complications related to cryotherapy.

Rodzaj terapii	Liczba pacjentów	Rodzaj powikłania	Zgony okołoperacyjne
Krioterapia	n = 4	n = 3 – zapalenie płuc n = 1 – ropień	n = 1 zator tętnicy płucnej
Resekcja lub dewaskularyzacja uzupełniona krioterapią	n = 3	n = 2 – zapalenie płuc n = 1 – ropienie rany n = 1 – martwica mięszu wątroby	n = 0

Tabela VI
Czas obserwacji chorych po zabiegu krioterapii.
 Follow up after cryotherapy.

Rodzaj terapii	Czas obserwacji (miesiące)		
	Pozostający w obserwacji (żyjący)	Obserwacja zakończona (zmarli)	Razem
Krioterapia	2 - 57 (średnia 19)	0 - 26 (średnia 11)	0 - 57 (średnia 14)
Resekcja lub dewaskularyzacja uzupełniona krioterapią	7 - 19 (średnia 12)	0 - 18 (średnia 9)	0 - 19 (średnia 10)

by. W technice dezarterializacji wykorzystano fakt podwójnego unaczynienia wątroby i to, że nowotwory unaczynione są głównie krwią tętniczą. Odcięcie dopływu tętniczego miało nie upośledzać funkcji pozostałego zdrowego mięszu a jednocześnie powodować martwicę tkanek patologicznych. Okazało się jednak, że w dość szybkim czasie następowało udrożnienie obocznic i efekt leczniczy dezarterializacji ni mógł być trwały [3]. Metodzie tej towarzyszyła również duża ilość powikłań i wysoka śmiertelność [7,14]. Podobnie złe wyniki uzyskano w systemowej chemioterapii oraz chemo-

embolizacji u chorych leczonych paliatywnie z powodu przerzutów raka jelita grubego [4,17]. Jedyną efektywną formą chemioterapii jest regionalna perfuzja wątroby. Jest to jednak procedura wymagająca całkowitego wyłączenia przepływu naczyniowego z zastosowaniem cewników wpływowych i odpływowych, a ilość poważnych powikłań pozwala na jej stosowanie jedynie w wybranych ośrodkach [10,15].

Metody ablacyjne obejmują FR-termoablację oraz krioterapię. Pozostałe metody jak: laserowa hipertermia i iniekcje etanolu dają gorsze wyniki od wymienionych powy-

żej metod [2,19]. Podawanie etanolu znajduje natomiast zastosowanie w leczeniu małych, pierwotnych nowotworów wątroby. Kriodestrukcja tkanki nowotworowej spośród wszystkich metod ablacyjnych cechuje się największą radykalnością i w założeniach teoretycznych jej efekt jest pewniejszy i trwalszy od osiąganego innymi metodami. Co więcej pozwala na destrukcję znacznie większej objętości tkanki niż w przypadku RF-termoablacji. W eksperymencie zwierzęcym wykazano mniejszą częstość nawrotów nowotworów wątroby podanych mrożeniu, co autorzy tłumaczą między innymi immunologicznym efektem działania niskich temperatur [20]. Założenia eksperymentalne znajdują potwierdzenie w doniesieniach klinicznych odnośnie poprawy czasu przeżyć po zabiegach krioablacji [32]. Wydłużenie czasu przeżycia oraz czasu wolnego od nawrotów u chorych leczonych kriochirurgicznie i otrzymujących chemioterapię systemową pooperacyjną potwierdziły kolejne triale, z których jeden stanowiły kontrolowane badania prospektywne [12]. Wśród leczonych metoda krioablacji chorych nie odnotowano zgonów śródoperacyjnych, a odsetek powikłań nie przekraczał 0%.

Pomimo braku danych dotyczących wyników leczenia guzów wątroby pochodzących z kontrolowanych, randomizowanych badań prospektywnych, krioterapia stanowi interesującą alternatywę dla innych metod leczenia paliatywnego. Uzyskane wyniki krioablacji chorych leczonych w I Katedrze Chirurgii przemawiają za koniecznością stosowania metod skojarzonych (chemioterapia, ablacja) w paliatywnej terapii cytoredukcyjnej zmian nowotworowych wątroby.

Pismennictwo

1. **Almersjd O., Bengamrk S., Rudenstam C.M. et al.:** Evaluation of hepatic dearterialization in primary and secondary cancer of the liver. *Am. J. Surg.* 1972, 5, 124.
2. **Becker D., Hansler J.M., Strobel D. et al.:** Percutaneous ethanol injection and radiofrequency ablation for the treatment of non resectable colorectal liver metastases - techniques and results. *Langen-becks Arch. Surg.* 1999, 384, 339.
3. **Berijan R.A., Douglas H.O., Nava H.R., Karakousis C.:** The role of hepatic artery ligation and dearterialization with infusion chemotherapy in advanced malignancies in the liver. *J. Surg. Oncol.* 1980, 14, 379.
4. **Bismuth H., Morino M., Sherlock D. et al.:** Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization. *Am. J. Surg.* 1992, 163, 377.
5. **Cromhecke M., de Jong K.P., Hoekstra H.J.:** Current treatment for colorectal cancer metastatic to the liver. *Eur. J. Surg Oncol.* 1999, 25, 451.
6. **Edmondson H.A., Peters L.R.:** Neoplasms of the liver. 6th ed. Philadelphia, 1987, 1109-1158.
7. **Farnford J.:** The carcionoid syndrome: Methods of treatment and recent experience with hepatic artery ligation and infusion. *Clin. Oncol.* 1977, 3, 365.
8. **Falkson G., Shutt A.J. et al.:** Prognostic factors for surgery in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 1988, 48, 7314.
9. **Fraci R., Bagley D., Marrone J., Bezaley R.:** The effect of curative cryosurgery on the tumor specific immune response of C-51 mice. *Cryobiology* 1975, 12, 175.
10. **Hafstrom L., Naredl P.:** Isolated hepatic perfusion with extracorporeal oxygenation using hyperthermia TNF alpha and melphalan: Swedish experience. *Recent Results Cancer Res.* 1998, 147, 120.
11. **Korpan N.:** Hepatic cryosurgery for liver metastases. Long-term follow up. *Am. J. Surg.* 1997.
12. **Korpan N.:** Hepatic cryosurgery for liver metastases. Long-term follow-up. *Ann. Surg.* 1998, 225, 193.
13. **Lai E.C.S., Fan S.T., Lo C.M. et al.:** Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer Res.* 1987, 47, 4967.
14. **Levl F., Misset J.L., Brienze Z. et al.:** A chronopharmacologie phase II clinical trial with 5-Fluorouracil, folinic acid and oxaplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. *Cancer* 1992, 69, 893.
15. **Muralidharan V., Christophi C.:** Interstitial laser therapy of colorectal liver metastases. *J. Surg. Oncol.* 2001, 76, 73.
16. **Okuda K., Obata H. et al.:** Prognosis of primary hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1984, 4, 35.
17. **Oldhefer K.J., Lang H., Freker M. et al.:** First experience and technical aspects of isolated liver perfusion for extensive liver metastasis. *Surgery* 1998, 126, 622.
18. **Onik G., Rubinsky B., Zemal R. et al.:** Ultrasound-guided hepatic cryosurgery in treatment in colon carcinoma. *Cancer* 1991, 67, 901.
19. **Rust C., Gores G.J.:** Locoregional management of hepatocellular carcinoma. Surgical and ablation therapies. *Clin. Liver Dis.* 2001, 5, 161.
20. **Selfert J.K., Morris D.L.:** Prognostic factors after cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.* 1998, 228, 201.
21. **Shafir M., Shapfro R., Sung M. et al.:** Cryoablation of unresectable malignant liver tumors. *Am. J. Surg.* 1996, 6, 171.
22. **Simmonds P.C.:** Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Colorectal Cancer Collaborative Group.* *BMJ* 2000, 32, 521.
23. **South and West Cancer Intelligence Unit. Wessex Colorectal Cancer Audit.** Final report, 5-year outcomes. *Wessex South and West Cancer Intelligence Unit*, 2000.
24. **Steele G., Ravikumer J.S., Benotti P.N.:** New surgical treatment for recurrent colorectal cancer. *Cancer* 1990, 65, 723.
25. **Strangl R., Altendorf- Hoffman A., Charney R.M. et al.:** Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancel* 1994, 343, 1405.
26. **Vogtt P., Raab R., Ringe B. et al.:** Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *World J. Surg.* 1991, 15, 62.