

Leczenie operacyjne przerzutów do wątroby w przebiegu raka jelita grubego

Surgical treatment of colorectal cancer liver metastases

Witold Witczak, Krzysztof Paśnik, Edward Stanowski

Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Klatki Piersiowej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Wątroba – obok węzłów chłonnych – jest narządem, do którego najczęściej dochodzi do przerzutowania wielu nowotworów złośliwych, a w szczególności raka jelita grubego; ponad 40 proc. wszystkich chorych onkologicznych ma przerzuty w wątrobie. Przerzuty stanowią ponad 90 proc. guzów złośliwych wątroby i występują 30-krotnie częściej niż nowotwór pierwotny wątroby. Mimo postępu, jaki się dokonuje na naszych oczach w różnych dziedzinach medycyny, leczenie zmian przerzutowych wątroby wciąż pozostaje wyzwaniem dla wszystkich lekarzy na całym świecie. Jedynie ok. 10–20 proc. chorych ze zmianami przerzutowymi w wątrobie może być poddanych zabiegowi operacyjnemu. Nie ma charakterystycznych objawów klinicznych, mogących świadczyć o obecności ognisk przerzutowych w wątrobie, a jeśli się już pojawiają, mogą raczej świadczyć o znacznym stopniu zaawansowania procesu nowotworowego (ból w prawym podżebrzu – powiększenie wątroby lub naciekanie jej torebki, żółtaczka – naciekanie dróg żółciowych, puchlina brzuszna – wysiew wewnątrztrzewnowy lub niewydolność wątroby ewentualnie zakrzepica żył układu wrotnego itp.). Niekiedy może wystąpić też taka sytuacja, że ogniska metastatyczne mogą być pierwszym objawem choroby nowotworowej, co zmusza do poszukiwania ogniska pierwotnego – przede wszystkim w jelicie grubym [1–6].

Według współczesnych trendów optymalnym rozwiązaniem dla takich chorych jest chirurgiczna resekcja nowotworowo zmienionych tkanek z odpowiednim marginesem (co najmniej 1 cm), jak np. nieanatomiczne resekcje mięszu wątroby wraz z guzem bądź anatomiczne, jak segment, segmenty lub płąt, jednak z zakresem wycięcia maksymalnie 80 proc. czynnego mięszu. Ale istnieje wiele ograniczeń w chirurgicznym leczeniu tych zmian. Przede wszystkim naciekanie dużych naczyń wątrobowych lub dróg żółciowych i okolicznych narządów, jak przepony i nerki, niekorzystne położenie zmian w obu płatach wątroby, a także niewydolność i/lub marskość komórek wątroby itp. W przypadku kwalifikowania chorych do operacji należy uwzględnić takie elementy, jak obecność pojedynczego przerzutu o średnicy do 5 cm, przerzuty mnogie, lecz w zakresie jednego płata, doszczętne wycięcie guza pierwotnego w przypadku operacji synchronicznej, a warunkiem wykonania operacji metachronicznej jest brak wznowy ogniska pierwotnego i przerzutów pozawątrobowych [1, 2, 5, 7–9].

Chociaż rak jelita grubego daje najczęściej przerzuty do wątroby, to jednocześnie osiąga się w tej grupie chorych

najlepsze wyniki lecznicze. Wczesna śmiertelność pooperacyjna na przestrzeni ostatnich 30 lat obniżyła się z 10 do 1,2 proc., a nawet 0 proc.; jest wyższa w przypadku jednoczesnego wycięcia jelita i dużej resekcji wątroby (7 proc.) i zależy też od stopnia utraty krwi. Przeżycia 5-letnie po zabiegach resekcyjnych wątroby wahają się na poziomie 25–40 proc., a nawet do 55 proc., natomiast u chorych *nieleczonych operacyjnie* wynosi ok. 4,5–15 mies. U chorych, u których nie wykonano *a priori* resekcji metastatycznej wątroby, przeżycia 3-letnie wyniosły 0–20 proc., a u poddanych resekcji przeżycie 3-letnie dochodzi do 50 proc. Chociaż odsetek nawrotów nowotworu u chorych po resekcji wątroby wynosi ponad 60 proc., do 70 proc., to u połowy z nich wznowa dotyczy tylko wątroby i mogą być oni operowani ponownie. Przeżycia 3- i 5-letnie po powtarzalnych resekcjach wątroby wynoszą odpowiednio ok. 30 i 16 proc. [1, 2].

Z dużym podziwem należy się odnieść do wyników Yamamoto i wsp., którzy podjęli się leczenia operacyjnego przerzutów z jelita grubego do wątroby do segmentu I (ok. żyły głównej dolnej w odcinku zawątrobowym); wykonywano: izolowane wycięcia płata ogoniastego, prawostronną hemihepatektomię z segmentem I, prawostronną hemihepatektomię poszerzoną o segment IV i I. U niektórych chorych dokonywano odcinkowego wycięcia żył wątrobowych albo fragmentu ściany żyły głównej dolnej lub pełnego obwodu żyły głównej dolnej. Ponad połowa chorych przeżyła ponad 5 lat, a średni czas przeżycia całej grupy chorych wyniósł 60 mies. [wg 9].

W ostatnich 10–15 latach obserwuje się dynamiczny rozwój technik chirurgicznych małoinwazyjnych, takich jak techniki ablacyjne (krioterapia i termoablacja), które są metodami alternatywnymi leczenia operacyjnego, szczególnie w przypadkach nieoperacyjnych przerzutów do wątroby [1, 2, 4, 7, 10, 11, 12].

Krioterapia (krioblacja) – metoda niszczenia guza niskimi temperaturami znana już od ponad 40 lat – sonda wprowadzona do środka guza doprowadza do wytworzenia kuli lodowej o średnicy o 1 cm większej od guza. Urządzenia w swym działaniu oparte na zastosowaniu podtlenku azotu umożliwiają uzyskanie temperatury do -81 st. C, co pozwala niszczyć ogniska o średnicy do 3 cm, ale wymaga to otwarcia jamy brzusznej [4, 12, 13].

Wśród technik termoablacyjnych, znanych w świecie od ponad 10 lat, wyróżnia się:

- 1) laserową termoablację pod kontrolą rezonansu magnetycznego (*laser induced thermotherapy* – LITT), która powoduje zniszczenie guza w wyniku koagulacji fotonowej, gdyż fotony mają zdolność penetracji tkanek na znacznej głębokości, zaś dzięki włóknom optycznym transmisja promieniowania przebiega z wykorzystaniem lasera bliskiej podczerwieni; kwalifikowano chorych ze zmianami przerzutowymi do 5 cm średnicy i liczbą ognisk mniejszą niż 5; LITT pozwala na osiągnięcie kontroli lokalnego rozrostu guza w 98,7 proc. przypadków po 3 mies. od zabiegu i 97,3 proc. przypadków po 6 mies., przy czym średni czas przeżycia dla 1 259 pacjentów z 3 340 przerzutami, leczonych podczas 14 694 seansów termoterapii laserowej wyniósł 4,4 lata, a powikłania wyniosły jedynie 2,2 proc. Wydaje się, że przede wszystkim ograniczeniem w stosowaniu tej metody są wysokie koszty aparatury [3, 12];
- 2) *gotowanie nowotworów* – termoablację z użyciem wiązek ultradźwięków lub mikrofal oraz najbardziej popularną i stosunkowo najtańszą ablację za pomocą fal elektromagnetycznych wysokiej częstotliwości (RFA – *radiofrequency ablation*). Elektrode pod postacią igły wprowadza się w centralne miejsce guza pod kontrolą USG, przystosowanego do wykonywania BCI. Przez igłę-elektrodę zostaje przepuszczony prąd o wysokiej częstotliwości, wytwarza się energia cieplna, która dokonuje zniszczenia tkanek. Można ją wykonywać przezskórnie, podczas laparotomii lub laparoskopii. Rodzaj uszkodzenia tkanek jest uzależniony od wytworzonej temperatury efektywnej oraz od czasu przepływu prądu. Temperatura rzędu 60–100 st. C powoduje martwicę koagulacyjną. Powyżej 100 st. C dochodzi do wrzenia i zwęglenia tkanek, co jest zjawiskiem niekorzystnym, uniemożliwiającym równomierne rozchodzenie się ciepła. Dlatego też elektrody wyposażone są w system chłodzący za pomocą ciągłego przepływu jałowej wody o temp. 4 st. C, co powoduje, że końcówka igły, mimo że pozostaje wewnątrz generowanego przez siebie ciepła, pozostaje chłodna, a przez to nie skleja się z otaczającymi tkankami i daje się łatwo wyciągnąć po wykonaniu zabiegu. Podczas wysuwania igły kanał mięszu wątroby koaguluje się, zmniejszając ryzyko krwawienia. Czas działania prądu wysokiej częstotliwości potrzebny do zniszczenia zmiany o średnicy ok. 3 cm to 12–15 min; większe ogniska wymagają powtórzenia procedury. Kryteria powodzenia zabiegu RFA u chorych z guzami przerzutowymi wątroby to: guzy do 4 cm średnicy, 3 lub mniej guzów oraz przerzuty ograniczone do wątroby. Możliwe powikłania (poniżej 2 proc.) to: 1) krwawienie do jamy otrzewnej lub mięszu i w obrębie torebki wątroby oraz do dróg żółciowych; 2) wysięk do prawej jamy opłucnowej; 3) odma opłucnowa; 4) ropień wątroby; 5) rozsiew komórek nowotworowych w obrębie drogi wktucia igły; 6) uszkodzenie termiczne ważnych struktur (np. zapalenie pęcherzyka żółciowego, perforacja jelita lub obstrukcja dróg żółciowych); 7) dekompensacja funkcji chorej wątroby; 8) śmierć w wyniku zabiegu. W badaniach klinicznych bezpośrednio wykonanych po zabiegu RFA zaobserwowano całkowitą ablację nowotworów wątroby u znacznej większości chorych, a szczególnie w przypadkach zmian o średnicy do 5 cm. Oshowo i wsp. wykazali, że przeżycia chorych leczonych

RFA oraz zabiegami resekcyjnymi są porównywalne [6]. Śledziński i wsp. sugerują, że termoablacja pozwala na wielokrotne powtarzanie zabiegu w przypadku pojawienia się nowych ognisk lub wznowy oraz daje pełną kontrolę nad przebiegiem procesu, jest ona łatwa i stosunkowo tania, i nie wywołuje ogólnoustrojowych objawów ubocznych. Chorzy w sprzyjających warunkach mogą nawet być leczeni w warunkach ambulatoryjnych. Termoablacja zmian położonych w głębi mięszu wątroby, gdy strefa zniszczenia nie dochodzi do torebki wątroby, nie powoduje żadnych dolegliwości bólowych, a bóle występujące w przypadku uszkodzenia torebki są stosunkowo łagodne i pozwalają na wypisanie chorych w 1. lub 2. dobie po zabiegu [1–4, 6, 7, 9, 10–12, 14, 15].

Najnowsze doniesienia Eliasa i wsp. dowodzą, że restrykcyjne przestrzeganie kryteriów kwalifikacyjnych do resekcji zmian nowotworowych w wątrobie, jak i wykonywania termoablacji nie idzie w parze z osiągniętymi wynikami; w leczeniu tych zmian stosowali oni zabiegi resekcyjne, termoablację i chemioterapię, a w 27 proc. wycinali dodatkowo przerzuty pozawątrobowe. Nie stwierdzono zgonów związanych z operacją, a przeżycia 2-letnie wyniosły 67 proc. Brooks i wsp. ocenili skuteczność jednoczesnej resekcji jelita z krioterapią zmian przerzutowych do wątroby z następnym pozostawieniem cewnika w tętnicy wątrobowej w celu prowadzenia chemioterapii, uzyskując w efekcie przeżycia roczne, 3- i 5-letnie odpowiednio 85, 43 i 19 proc. Rewelacyjne dane opublikowali Poston i wsp., którzy wykonując zabiegi resekcyjne, ablacyjne i chemioterapię, stwierdzili, że na wyniki leczenia przerzutów jelita grubego do wątroby nie wpływa wiek chorego, pierwotne umiejscowienie guza w obrębie jelita, czas między pierwotną operacją jelita a wykryciem przerzutów, przetoczenia krwi, zakres resekcji wątroby, stężenie CEA przed operacją i wcześniej wykonywane zabiegi resekcyjne w obrębie wątroby, co do tychczas było zaliczane do ważnych czynników prognostycznych u chorych z przerzutami w wątrobie. Uznali, że przeciwwskazaniem do zabiegu resekcyjnego jest lokalizacja pozawątrobowa nieresekcyjna i zajęcie ponad 70 proc. mięszu wątroby oraz objawy niewydolności wątroby [wg 4].

Materiał Kliniki:

• resekcje wątroby w okresie 2000–2005	powikłania:
– hemihepatektomie	5
– segmentektomie	15 zgony – 0
– metastatektomie	34 (w tym 3 powtórne)
• termoablacje w okresie 2002–2005	powikłania:
– przezskórna	5 zgony – 0
– laparoskopowo	4
– laparotomia	23 (w tym 2 powtórne)

Piśmiennictwo

1. Nyckowski P, Wróblewski T. Leczenie chirurgiczne nowotworów wątroby. W: Chirurgia nowotworów. Frączek M (red.). @-media press, 2003, 215.

2. Krzakowski M. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. Polska Unia Onkologii, Warszawa, 2003.
3. Głodzik-Sobańska L. Przewodna laserowa termoablacja (LITT) pod kontrolą rezonansu magnetycznego w leczeniu guzów wątroby. Na podstawie: MR-guided laser induced thermotherapy (LITT) of liver tumours; experimental and clinical data. Vogl TJ, et al. *Int J Hyperthermia* 2004; 20: 713.
4. Nyckowski P, Krawczyk M. Chirurgia wątroby. *Med Prakt Chir* 2006; 1: 36.
5. Choti MA, Bulkley GB. Management of hepatic metastases. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 65-80.
6. Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003; 90: 1240-3.
7. Kulig i wsp. Współczesne możliwości leczenia radykalnego i paliatywnego przerzutów do wątroby. *Pam. 61. Zj. Tow. Chir. Pol.*, 17-20.09.2003, Gdańsk, 16-17.
8. Nakakura EK, Choti MA. Management of hepatocellular carcinoma. *Oncology (Williston Park)* 2000; 14: 1085-98.
9. Zadrozny D. Pierwszy w kraju zabieg termoablacji guza wątroby. http://www.amg.gda.pl/uczelnia/gazeta/archiwum/gaz_06_2001.html
10. Kulig i wsp. Zastosowanie hipertermii w paliatywnym leczeniu przerzutów jelita grubego do wątroby. XI Kongres Pol. Tow. Gastroent., 4-6.06.2004, Warszawa.
11. Kulig i wsp. Zastosowanie termoablacji (RFA – radiofrequency thermal ablation) w leczeniu pierwotnych i wtórnych nowotworów złośliwych wątroby, *Przeg Lek* 2005.
12. Ulmer SC. Hepatocellular carcinoma. A concise guide to its status and management. *Postgrad Med* 2000; 107: 117-24.
13. Milanowski W. i wsp. Krioterapia guzów nowotworowych wątroby. *Przegląd Lekarski*, 2005.
14. Głodzik-Sobańska L. Radiotermodablacja złośliwych zmian wątroby pod kontrolą MR z wykorzystaniem zamkniętych systemów 1.5 T. Na podstawie: MR-guided radiofrequency ablation of hepatic malignancies at 1.5 T: initial results. Mahnken AH, et al. *J Magnetic Res Imaging* 2004; 19: 342.
15. Allgaier HP, Deibert P, Zuber I, Olschewski M, Blum HE. Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation of small hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1999; 353: 1676-7.