

CHIRURGICKÁ LÉČBA NÁDORŮ JATER

Vladislav Třeška

Chirurgická klinika FN a LF UK v Plzni

Chirurgie jater zaznamenala v posledních několika letech významný vzestup daný především novými technickými možnostmi. Výrazně poklesla morbidita po jaterních resekcích, která je nyní menší než 3%. Pětileté přežívání nemocných po primárních jaterních resekcích se dnes pohybuje v rozmezí 25–40% a 10 let přežije kolem 20% nemocných. Metodou léčebné volby je dnes jednoznačně chirurgická resekce jater (otevřenou, nebo laparoskopickou cestou), nicméně zavedením nových kombinovaných onkologických postupů využívajících biologickou léčbu došlo k výraznému zlepšení dlouhodobých výsledků jak u primárních, tak sekundárních nádorů jater. Metodou druhé léčebné volby je termoablace, reprezentovaná dnes především radiofrekvenční a mikrovlnnou ablací. Dlouhodobé výsledky těchto metod jsou však horší především u metastáz jater v porovnání s klasickou chirurgickou léčbou. Jen 15–20% nemocných s nádory jater je operabilních. Zvýšení operability těchto nemocných je možné několika způsoby – podporou regenerace jaterní tkáně pomocí embolizace větve portální žíly na straně nádoru, tzv. chemoterapeutickým down-stagingem, které patří mezi tzv. etapové postupy. Otevřenou otázkou zůstává simultánní, nebo postupný výkon při synchronních metastázách kolorektálního karcinomu. Simultánní výkon je výhodný u jednoduchých kolorektálních resekcí, kde jako první výkon provádíme hepatektomii z důvodů ochrany střevní anastomózy při přechodné portální hypertenzi dané uzavěrem portální žíly v době jaterní resekce.

Klíčová slova: jaterní resekce, termoablační metody, laparoskopie, kombinovaná onkologická léčba, embolizace portální žíly, down-staging, etapové, simultánní výkony.

SURGICAL TREATMENT FOR LIVER CANCER

Recent years have seen a significant advancement in liver surgery, particularly due to new technical possibilities. There has been a marked decrease in morbidity following liver resection which is now less than 3%. Currently, the five-year survival rate of patients after primary liver resection ranges from 25 to 40% and about 20% of patients survive for ten years. At present, the preferred treatment of choice is surgical liver resection (by open or laparoscopic approach), however, the introduction of new combined oncological approaches using biological therapy has resulted in a major improvement in long-term outcomes for both primary and secondary liver tumours. The second treatment of choice is thermal ablation, today mainly represented by radiofrequency and microwave ablation. The long-term outcomes of these methods are less favourable, especially when liver metastases are present, than those of conventional surgical treatment. Only 15–20% of patients with liver tumours are operable. An increased operability of these patients may be achieved in several ways: by promotion of hepatic tissue regeneration using portal vein embolization of the portal branch at the side of the tumour, or by chemotherapeutic down-staging; both of these are so-called staged procedures. Whether to use simultaneous or consecutive procedures in synchronous metastases of colorectal cancer remains to be answered. The simultaneous procedure is beneficial in simple colorectal resections in which hepatectomy is performed first in order to protect the bowel anastomosis during transient portal hypertension due to closure of the portal vein at the time of liver resection.

Key words: liver resection, thermoablative procedures, laparoscopy, combined oncological therapy, portal vein embolization, down-staging, staged procedures, simultaneous procedures.

Onkologie, 2008; 2(4): 219–222

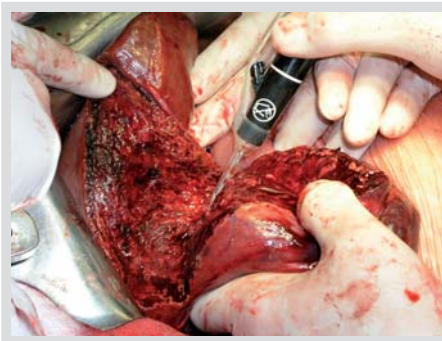
Resekce jater je dnes jednoznačně metodou léčebné volby u nemocných s primárními a sekundárními nádory jater. Ze všech dostupných léčebných modalit má nejlepší dlouhodobé výsledky. Tak např. u nejčastějšího sekundárního nádoru jater v populaci – metastáz kolorektálního karcinomu – přežívá 5 let po resekcí jater 25–40% a 10 let pak až 20% nemocných. V současnosti na řadě pracovišť používána tzv. mini-invazivní léčba, především radiofrekvenční ablace, nedosahuje takových dlouhodobých výsledků, jako resekce jater. Je zatížena poměrně vysokým procentem recidiv nádoru v játrech a dále tzv. nonablačí, což je nedostatečné termické odstranění nádoru s ponecháním jeho vitální části. Pokud jsou nemocní léčeni jen chemoterapií, nebo v současnosti moderní kombinovanou onkologickou léčbou s využitím preparátů typu Avastinu nebo Erbituxu, pak může přežívání nemocných dosáhnout až 24 měsíců. Při pouhé symptomatické léčbě se prakticky žádný nemocný nedožije jednoho roku. Jako optimální léčebný postup se proto jeví multimodální léčba, jejíž základem je léčba chi-

urgická, doplněná současnou moderní onkologickou léčbou (1, 2, 3, 4, 5).

Chirurgie jater zaznamenala v posledních několika letech obrovský rozmach zejména díky moderním technickým prostředkům. Jestliže ještě v první polovině 20. století byla 30denní pooperační mortalita jaterních resekcí vyšší 15%, pak v současnosti nepřesahuje 3%. Původní klasické techniky využívající

k drcení jaterní tkáně během operace prstů („finger fracture“ technika) nebo peánů („Kelly fracture“ technika) či jiných nástrojů byly doplněny ultrazvukovým (obrázek 1) nebo „water-jet“ disektorem, harmonickým skalpelem (obrázek 2), argonovou koagulací, radiofrekvenční (obrázek 3) nebo mikrovlnnou ablací či tzv. „tissue link“ technikou (obrázek 4). Významným zjednodušením techniky jaterních resekcí je vy-

Obrázek 1. Ultrazvukový disektor (CUSA) při resekcí jater



Obrázek 2. Harmonický skalpel při resekcí jater



Obrázek 3. RFA sonda zavedená otevřenou cestou k termoablaci ložiska nádoru



Obrázek 4. Tissue link při neanatomické resekci jater



Obrázek 5. Habibova radiofrekvenční sonda při resekci jater

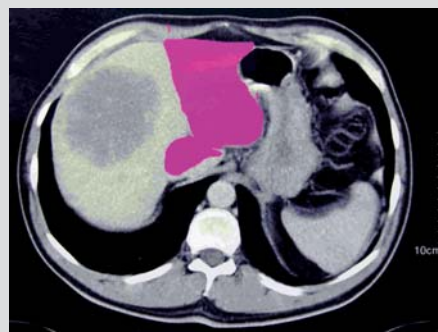


tvoreni resekční linie pomocí radiofrekvenční ablace (RFA), tak jak je tomu u tzv. Habibovy resekce jater (obrázek 5). Tato technika by měla být však použita jen v rukou zkušeného „jaterního“ chirurga, který dobře zná anatomické poměry jater a dobře předvídá možné komplikace termické ablace především v poranění velkých cév a žlučovýchů.

V poslední době dochází k rozvoji laparoskopických resekčních technik, které využívají moderní technickou výbavu (viz výše). Řada pracovišť dnes již provádí hepatektomie, nebo náročné resekční výkony laparoskopickou cestou, která je však stále ještě časově náročnější v porovnání s otevřenou technikou resekce jater a rovněž je zatížena (zejména u větších resekci) větším procentem komplikací. Optimálně lze laparoskopická technika využít k řešení procesů lokalizovaných v oblasti levého laloku nebo při okraji jater zejména v předních jaterních segmentech. Nedomnívám se i z hlediska radikality resekce jaterního nádoru, že bychom měli překotně zavádět laparoskopii v chirurgii jater. Jistě bude tato metoda patřit do budoucna k technickým možnostem jaterních chirurgů, nicméně čas ukáže (především dlouhodobé výsledky) na její místo použití v této oblasti chirurgie (6).

Vlastní techniku otevřené jaterní resekce je třeba zvolit podle celkového stavu nemocného, lokalizace a počtu nádorů v játrech, podle zbytkového objemu jaterní tkáně po resekci (dle výpočetné tomografické volumetrie) – obrázek 6 a podle zbytkové funkce jaterní tkáně (dle funkčních testů – např. pomocí jaterní clearance indocyaninové zeleně). V současnosti jsou upřednostňovány tzv. jaterní tkáň šetřící techniky, kam patří neanatomické resekce ložiska v játrech (klívnité resekce, metastasektomie), segmentektomie. Důvodem je nižší operační zátěž pro nemocného, ochrana zdravé, regenerace schopné jaterní tkáně z hlediska opakovaných výkonů na játrech pro recidivu nádoru. Navíc dlouhodobé výsledky jsou stejné jako po velkých (hepatektomie) resekci jater. Resekce jater typu pravostranné nebo levostranné hepatektomie či rozšířených hepatektomií, nebo centrálních resekci jater mají však stále své pevné místo

Obrázek 6. Výpočetná tomografická volumetrie levého laloku jater



v jaterní chirurgii a jsou indikovány především u velkých nádorů, vícečetných nádorů a nádorů s lokalizací u velkých cév a žlučovýchů. Cílem všech uvedených postupů musí být radikálnost výkonu, kterou dělíme do třech stupňů od R0 do R2. R0 představuje nejvyšší stupeň radikality s bezpečnostním lemem větším 1 cm zdravé tkáně kolem nádoru, R1 s mikroskopicky pozitivním lemem a R2 s makroskopicky pozitivním lemem. Nejlepší výsledky stran přežívání má R0 skupina nemocných (7–11).

Dnes již neplatí, že extrahepatální šíření nádoru (především u jaterních metastáz kolorektálního, renálního karcinomu, karcinomu prsní žlázy a endokrinních nádorů) je kontraindikací jaterní resekce. K jaterní resekci indikujeme i nemocné s technicky resekabilními plicními metastázami, nebo technicky odstranitelnými metastázami v břišní dutině. Stejná indikační pravidla platí i pro nemocné s resekabilními a odstranitelnými pozitivními uzlinami v hepatoduodenálním ligamentu.

Při resekci jater můžeme využít intermitentního Pringlova manévru, tj. střídání intervalů 20minutového uzavěru hepatoduodenálního ligamenta s 5minutovou reperfuzí. U hepatektomií pak je lépe provést extrahepatální přerušení stejnostranné arterie hepatica a větve vena portae. Hlavní žlučové cesty pak přerušujeme intraparenchymatózně až při vlastní resekci jaterní tkáně. U nádorů v těsné blízkosti dolní duté nebo hepatálních žil je možné provést tzv. totální vaskulární okluzi, nicméně je třeba mít na paměti možnou oběhovou nestabilitu nemocného a výraznou reperfuzi po uvolnění

Obrázek 7. Embolizace pravé větve portální žíly



vaskulární okluzi. V přísně indikovaných případech, především tam, kde předpokládáme náhradu dolní duté žíly, můžeme využít techniky venovenózního bypassu.

Po provedené resekci jater je důležité pečlivě ošetřit resekční plochy, především z hlediska krvácení a žlučové sekrece, které jsou nejčastějšími příčinami revizí po jaterních výkonech. Žlučovou sekreci stavíme propichy jaterní tkáně. Větší krvácení stavíme rovněž propichy, malé pak teplými břišními rouškami, argonovou koagulací, tkáňovými lepidly, nebo hemostyptiky. Z hemostyptik je v současnosti asi nejvyšší kvalita preparát Tachosil (Nycomed), který má vynikající přilnavost a dokáže kromě plošného krvácení ošetřit i malé žlučové píštěle. Jeho nevýhodou je poměrně vyšší cena, která je však dobře kompenzována nízkým procentem pooperačních komplikací, čímž významnou měrou klesají celkové náklady na pacienta.

Obecným problémem nemocných s primárními a sekundárními nádory jater je jejich nízká resekabilita v době stanovení diagnózy. Tato se pohybuje mezi 15–20%. Jednou z příčin nízké resekability nádorů jater je nedostatečná funkční kapacita zbývajícího jaterního parenchymu po resekci. Pro zvýšení objemu jaterní tkáně před odstraněním nádoru využíváme s výhodou tzv. embolizace větve portální žíly na straně nádoru (PVE) transarteriálním přístupem pomocí kovových spirálek, lipiodolu, tkáňového lepidla nebo fibrinové pěny (obrázek 7). PVE způsobuje ischemizaci vyživované oblasti jater portální krví a kompenzatorní zvýšení toku krve do druhostranné

ného řečiště s hypertrofií jaterního parenchymu. K hypertrofii jaterní tkáně dochází zpravidla do 3–4 týdnů a ověříme ji pomocí výpočetně tomografické volumetrie. Při dostatečném nárůstu volumu jaterní tkáně pak v další době resekujeme nádor na straně PVE. Obecně platí pravidlo, že pro bezpečnou resekci nádoru jater musí být zachováno minimálně 30 % zdravého jaterního parenchymu a u cirhotiků minimálně 70–80 % jaterní tkáně. U velkých, primárně neodstranitelných sekundárních jaterních nádorů lze kromě PVE využít i chemoembolizaci hepatické tepny (TACE) vyživující metastázu jako možný způsob zmenšení nádoru (tzv. „down-staging“) s následnou resekci jater.

Příčinou nedostatečné resekability nádorů jater je rovněž jejich velikost, počet a lokalizace (bilobární). V těchto případech je možným řešením použití tzv. kombinovaných, etapových výkonů, které využívají kombinace resekčních výkonů s miniinvasivními postupy (např. RFA), radiodiagnostickými metodami (PVE), systémovou či lokoregionální chemoterapií a TACE. Tak např. u bilobárního postižení jater nádorem, je možné v jednom laloku provést metastasektomie, nebo RFA ložisek se současnou PVE a v odstupu 4 týdnů po hypertrofii tohoto laloku provést resekční/nebo miniinvasivní výkon ložisek druhého laloku. Léčebnou alternativou u bilobárního postižení jater nádorem je rovněž postupná resekce jaterního parenchymu postiženého nádorovým procesem. Obvykle jsou nutné dva ale i více resekčních výkonů, mezi kterými ponecháváme zpravidla 4–6týdenní intervaly nutné k regeneraci zdravé jaterní tkáně. Tyto výkony lze kombinovat i s PVE. Na obdobném principu jsou založeny kombinace miniinvasivních a resekčních metod ve více dobách (12–15).

Dalším postupem, který může zvýšit resekabilitu nádorů jater, je neoadjuvantní systémová (založená dnes na kombinaci chemoterapie a biologické léčby – např. FOLFOX 4 + Avastin) nebo lokoregionální chemoterapie před vlastní resekci nádoru jater, jejímž cílem je redukce objemu nádorové masy – „down-staging“ a z technického hlediska umožnění resekability původně inoperabilního nádoru. Problémem tohoto postupu je, že neoadjuvantní kombinovaná onkologická léčba může způsobit poškození jaterních funkcí, snížit regeneraci jaterní tkáně a tak zvýšit pooperační morbiditu nemocných. Neoadjuvantní chemoterapii lze kombinovat rovněž s PVE, nebo miniinvasivními metodami jako přípravnou fází pro vlastní resekci jater u nemocných s mnohočetným postižením jaterní tkáně nádorovými ložisky (16–21).

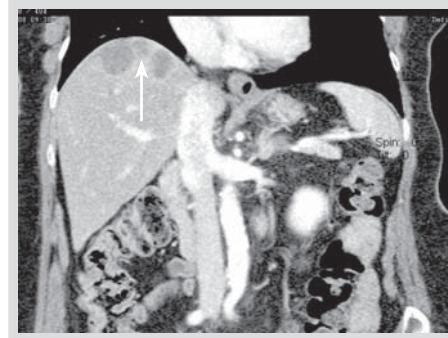
Po resekci jater je třeba počítat s tím, že až u 60 % nemocných se po primárním jaterním výkonu vyvine v různém časovém odstupu recidiva nádoru

v játrech. Plných 85 % recidiv se přitom objevuje v prvních 30 měsících po operaci. Jedná se především o nemocné s původně synchronními jaterními metastázami, s průměrem >5 cm, počtem >6 ložisek, s nedostatečnou radikalitou primárního výkonu (R1, R2 resekce). Při včasné zachytu recidiv nádoru v játrech lze s použitím výše uvedených resekčních nebo ablačních technik provést opakované reoperace na játrech bez větší operační morbidity a mortality, která je srovnatelná s primárními výkony na játrech. Důležitým faktem je, že opakovanými výkony na játrech až 40 % nemocným významnou měrou prodloužíme kvalitní život. 5leté přežití se u této skupiny nemocných pohybuje v intervalu 30–35 %.

Indikací k použití miniinvasivních technik, z nichž má nejlepší výsledky RFA, jsou primární a sekundární jaterní nádory, které nelze technicky odstranit chirurgickou cestou. Naším obecným kritériem pro využití RFA je šest metastáz, z nichž největší nemá průměr větší než 5 cm, metastázy nejsou uloženy v blízkosti větvení hlavních žlučovýchodů, hepatálních a portální žíly a nejde o mimojaterní šíření nádoru. Tato kritéria nejsou však absolutní a můžeme je podle celkového stavu nemocného a vlastního nádorového procesu měnit, resp. využít léčbu šitou na míru danému nemocnému. U primárních jaterních nádorů má RFA srovnatelné nebo i lepší dlouhodobější výsledky než jaterní resekce. Je proto možné ji využít u nemocných s nízkou jaterní rezervou, nebo jako přemosťující výkon pro jaterní transplantaci. RFA s výhodou využíváme v kombinovaných multimodálních postupech a zejména při recidivách nádoru v játrech, kdy, pokud je to technicky možné, volíme transperietální přístup pod sonografickou nebo výpočetně tomografickou kontrolou. Velkou výhodou této tzv. ablační techniky je její miniinvasivita a možnost jejího opakovaného použití pro destrukci nádorových ložisek v játrech. Problémem zůstává zejména u špatně přístupných ložisek ponechání zbytku vitální nádorové hmoty v ložisku ošetřeném RFA (nonablace) (obrázek 8) a především u transperietálního přístupu poranění ostatních nitrobřišních orgánů (např. tlustého střeva, žaludku, bránice apod.). Po RFA se obecně udává vyšší procento časných místních recidiv nádoru v játrech a nižší dlouhodobé přežívání nemocných. Lepší výsledky ve smyslu recidivy nádoru po RFA má RFA aplikovaná otevřenou, laparotomickou cestou (lepší cílení ložiska) než cestou transperietální (22–25).

V poslední době vyvstává otázka tzv. etapových, nebo simultánních výkonů u nemocných s kolorektálním karcinomem a jeho synchronními metastázami v játrech (26). Obecně převládá názor obě lokality řešit postupně, etapově, tj. nejprve resekce

Obrázek 8. Šipka ukazuje na tzv. non-ablaci po RFA



kolorektálního karcinomu, pak chemoterapie a následně resekce jater. Pokud to však stav nemocného a lokalizace kolorektálního karcinomu s jeho jaterní metastázou dovoluje, lze využít výhody simultánního postupu, kdy řešíme jaterní metastázu (první výkon) a ve stejné době provedeme jako druhý výkon jednoduchý výkon na střevě (např. pravostrannou hemikolektomi, resekci příčného tračníku, sigmoidu). Střevní resekci volíme jako druhý výkon proto, neboť Pringlův manévř při resekci jater může způsobit střevní edém a možnost pooperační dehiscence anastomózy. Určitou ekonomickou výhodou je, že tímto postupem používáme jen jednu sadu operačních nástrojů. V této oblasti zůstává však řada nezodpovězených otázek stran kombinace resekčních výkonů s onkologickou léčbou. Některá pracoviště navrhuji nejprve 4–6 cyklů kombinované onkologické léčby, poté resekci jater a až ve třetí době resekci kolorektálního karcinomu. Bude třeba velké prospektivní randomizované studie, která by zodpověděla otázku, u kterých nemocných volit postupný a kde simultánní výkon.

Jaterní resekce jsou dnes jednoznačnou metodou volby u nemocných s primárními a sekundárními nádory jater. V kombinaci s miniinvasivními technikami, neoadjuvantní, nebo adjuvantní kombinovanou onkologickou léčbou dávají jednoznačně vysokou šanci nemocným z hlediska jejich dlouhodobého přežití. Nicméně je třeba zdůraznit, že resekce jater patří svou specifitou na pracoviště s vysokým počtem jaterních výkonů, která disponují současnými technickými možnostmi a především kvalitním multidisciplinárním zajištěním ze strany chirurga, radiodiagnostika, onkologa, anesteziologa, intenzivisty a hepatologa.

Podpořeno VZ 00 216 208 19

prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.
Chirurgická klinika FN a LFUK
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín
e-mail: treska@fnplzen.cz

Literatura

1. Paschos K, Bird N. Current diagnostic and therapeutic approaches for colorectal cancer liver metastasis. Hippokratia. 12, 2008; 132–138.
2. McLoughlin JM, Jensen EH, Malafa M. Resection of colorectal liver metastases: Current perspectives. Cancer Control, 13, 2006; 1: 32–41.
3. Ruers T, Bleichrodt RP. Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results. Eur. J. Cancer, 38, 2002; 7: 1023–1033.
4. Kockerling F, Schwartz SI. Liver Surgery. 1. vyd., Heidelberg, J. A. Barth, 2001; 51–65.
5. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. Ann. Surg. 235, 2002; 6: 759–766.
6. Nguyen KT, Gamblin TC. Laparoscopic liver resection for cancer. Future Oncol. 4, 2008; 661–670.
7. Skalický T, Třeška V, Šnajdauf J. Chirurgie jater. 1. vyd., Praha, Maxdorf-Jessenius 2004; 86–110.
8. Třeška V. Technika jaterních resekcí. Rozhl. Chir., 82, 2003; 8: 397–402.
9. Konopke R, Kersting S, Makowiec F, Gassman P, Kuhlisch E, Saeger HD. Resection of colorectal liver metastases: is a resection margin of 3 mm enough? A multicenter analysis of the GAST Study Group. World J Surg, 32, 2008; 2047–2056.
10. Jonas S, Thelen A, Benckert C, et al. Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. World J Surg, 31, 2007; 51–521.
11. Scheingraber S, Richter S, Igna D, et al. Indocyanine green disappearance rate is the most useful marker for liver resection. Hepatogastroenterology, 55, 2008; 1394–1399.
12. Karoui M, Koubaa W, Delbaldo C, et al. Chemotherapy has also an effect on primary tumor in colon carcinoma. Ann Surg Oncol. 11, 2008; 132–138.
13. TACE versus TAE as therapy for hepatocellular carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther. 10, 2008; 1623–1641.
14. Liu LX, Zhang WH, Jiang HC. Current treatment for liver metastases from colorectal cancer. World J Gastroenterology, 2, 2003; 9: 193–200.
15. Vyhnaněk F, Denemark L, Duchač V, Škrábalová D. Kdy indikovat resekci jater u metastáz? Rozhl. Chir. 82, 2003; 11: 570–576.
16. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged chemotherapy: a model to predict long-term survival. Ann. Surg. 240, 2004; 4: 644–657.
17. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg. 243, 2006; 1–7.
18. Strnad R, Ryska M, Bělina F, Langer D, Novotný J, Ludvíková M. Predikce léčebné odpovědi po lokoregionální chemoterapii u nemocných po resekcích jater pro jaterní metastázy kolorektálního karcinomu. Rozhl Chir, 2006; 85, 124–128.
19. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? J Clin Oncol, 26, 2008; 3672–3680.
20. Ferrara N, et al. Discovery and development of bevacizumab. An anti-VEGF antibody for treating cancer. Nature Rev. Drug Discov. 3, 2004; 391–400.
21. Hurwitz H, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N. Engl. J. Med 350, 2004; 2335–2342.
22. Curley SA, Izzo F, Abdalla E, et al. Surgical treatment of colorectal metastasis. Cancer Metastasis Rev. 23, 2004; 1–2, 165–182.
23. Skalický T, Třeška V. Radiofrekvenční ablace jaterních nádorů. 1.vyd., Praha, Maxdorf-Jessenius, 2006; 21–36.
24. Wong SL, Edwards MJ, Chao C. Radiofrequency ablation for unresectable hepatic tumors. Am J Surg, 182, 2001; 552–557.
25. Berber E, Tsinberg M, Tellioglu G, et al. Resection versus laparoscopic radiofrequency thermal ablation of solitary colorectal liver metastasis. J Gastrointest Surg. 8, 2008; 345–349.
26. Hillings JG, Wille-Jorgensen. P. Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer – A systematic review. Colorectal Dis., 1, 2008; 1340–1346.