RANI REZULTATI HIJURURŠKOG LIJEČENJA JETRENIH METASTAZA KOLOREKTALNOG KARCINOMA

EARLY RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF HEPATIC METASTASES OF COLORECTAL CARCINOMA

Božo Krivokuća, Ozren Kordić, Miroslav Regoda,
Igor Stakić, Jovan Ćulum, Zdravko Marić

Sažetak. Cilj rada bio je da se analiziraju rani rezultati operativnog liječenja bolesnika sa metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri. Studijom su obuhvaćena 453 bolesnika operisana na Klinici za opštu i abdominalnu hirurgiju Kliničkog centra u Banjoj Luci u periodu od 01. aprila 2004. do 31. marta 2009. Metastaze u jetri imalo je 108 (23,84%) bolesnika. Kod 49 (45,37%) bolesnika one su bile sinhronne, a kod 59 (54,63%) metahronne. Kod 39 (36,11%) bolesnika postavljena je indikacija za hirurško liječenje, a kod 27 (25%) urađena je uspješna resekcija jetre. U grupi uspješno operisanih bilo je 14 (51,85%) žena, prosječne starosti 60,4 (46-75) godine i 13 (48,15%) muškaraca, prosječne starosti 66,8 (57-75) godina. Kod 16 (59,26%) bolesnika korišćena je desna subkostalna laparotomijska incizija, a kod 11 (40,74%) pristup po Makuchiju. Kod 6 (22,22%) bolesnika je urađena segmentektomija, kod 3 (11,11%) bisegmentektomija, kod 4 (14,81%) lijeva hepatektomija, kod 2 (7,41%) desna hepatektomija i kod 12 (44,44%) atipična resekcija jetre. Prosječno je operacija trajala 138 (75-265) minuta. Kod 15 (55,56%) opsežnih resekcija korišćena je tehnika hepatične vaskularne izolacije (kod 6 selektivno klemovanje portne trijade za resektovani lobus i kod 9 bolesnika intermitentno klemovanje hepatoduodenalnog ligamenta po Pringleu). Prosječno vrijeme hepatične vaskularne izolacije iznosilo je 30 minuta. Od ukupnog broja operisanih 16 (59,26%) bolesnika dobili su transfuziju krvi (u prosjeku 450 mL). Prosječna hospitalizacija je trajala 9,3 dana. Komplikacije su se javile kod 5 (18,52%) bolesnika, a nijedan bolesnik nije podlegao intraoperativno i postoperativno. Anatomske resekcije jetre sa selektivnom vaskularnom hepatičnom ekskluzijom i uz upotrebu harmoničnog skalpela ili uređaja za tkivno spajanje jesu uspješne i pouzdane metode sa minimalnim intra- i postoperativnim komplikacijama.

Ključne riječi: Kolorektalni karcinom, Jetrene metastaze, Anatomske resekcije

Uvod

Jetra je predilekciono mjesto metastaziranja mnogih malignih tumora. U kliničkoj praksi metastaze se nekada otkriju prije primarnog tumora. Pojava kliničkih znakova i simptoma (bolovi, palpatorni nalaz, žutica, ascites, temperatura i gubitak tjelesne mase) uglavnom su znaci uznapredovale bolesti, koja nije podložna hirurškom liječenju. U jetru najčešće metastaziraju maligni tumori kolona, rektuma, pankreasa, dojke, žučne

kese, ekstrahepatičnih žučnih vodova, želuca i oka [1]. Sekundarni maligni tumori jetre najčešće nastaju hematogenim metastaziranjem iz primarne lezije putem sistemskog krvotoka, odnosno preko hepatične arterije ili češće putem vene porte. Sekundarni tumori jetre mogu nastati i širenjem *per continuitatem* malignog procesa iz susjednih organa (želudac, bubreg, nadbubrežna žlijezda, desna fleksura kolona). Često metastaze rastu mnogo brže od primarne lezije [1,2]. Ipak su u jetri najčešće metastaze kolorektalnog karcinoma, koji je

u Evropi na drugom mjestu po učestalosti među svim karcinomima [1-3]. Liječenje sekundarnih tumora jetre je prevashodno hirurško. Oko 15-25% bolesnika s kolorektalnim karcinomom pokazuje prisustvo portogenih metastaza u jetri tokom inicijalne operacije karcinoma, pa se nazivaju sinhrono [3]. Kada se metastaze u jetri pojave 6 i više mjeseci poslije operacije primarnog tumora govorimo o metahronim metastazama sa incidencijom 20-30%.

Moderne dijagnostičke procedure, napredak hirurške tehnike i hemioterapija poboljšale su prognozu bolesti [2-6]. Neoperisani bolesnici sa metastazama u jetri imaju lošu prognozu, 70% ne preživi godinu dana, a trogodišnje preživljavanje je skoro 0%. Naprotiv, pri resekciji jetre petogodišnje preživljavanje je 20-51% [5-10].

Cilj rada je bio da se analiziraju rani rezultati hirurškog liječenja bolesnika sa metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri.

Bolesnici i metode

Studijom je obuhvaćeno 453 bolesnika koji su operisani i liječeni u Klinici za opštu i abdominalnu hirurgiju Kliničkog centra u Banjoj Luci u periodu od 01. aprila 2004. do 31. marta 2009.

Svi bolesnici su praćeni po onkološko-hirurškom protokolu, a kod bolesnika koji su podvrgnuti hemioterapiji procjenjivan je funkcionalni status jetre. Dijagnostički protokol je podrazumijevao ultrazvučni pregled i višeravanski CT sa angiografijom.

Parenhimska resekcija jetre rađena je harmoničnim skalpelom (Harmonic Scalpel™) ili ligaturama sa spororesorptivnim materijalom, a od 2008. godine najčešće uređajem za tkivno spajanje (LigaSure™). Kod opsežnih resekcija jetre preparirani su svi elementi u hilusu i rađena je selektivna vaskularna okluzija u trajanju od 15 minuta i pauzom od 5 minuta.

Rezultati

Od ukupno 453 operisana bolesnika sa kolorektalnim karcinomom, metastaze u jetri je imalo 108 (23,84%) bolesnika. Kod 49 (45,37%) bolesnika one su bile sinhrono, a metahrone kod 59 (54,63%). Kod 39 (36,11%) bolesnika postavljena je indikacija za hirurško liječenje, a kod 27 (25%) je uspješno izvršena resekcija. Bilo je 14

(51,85%) žena, prosječne starosti 60,4 godine (46 do 75 godina) i 13 (48,15%) muškaraca, prosječne starosti 66,8 godina (57-75 godina). Do četiri metastatske promjene imalo je 23 (85,19%) bolesnika, a 5 i više metastaza imalo je 4 (14,81%) bolesnika. Prosječno su pronađene 2,64 metastaze u 2,4 segmenta jetre. Jedan segment bio je zahvaćen kod 9 (33,33%) bolesnika, 2 segmenta kod 7 (25,93%) bolesnika, 3 segmenta kod 4 (14,81%) bolesnika, 4 segmenta kod 3 (11,11%) bolesnika, a 5 segmenata kod 4 (14,81%) bolesnika. Eksplozija je učinjena kod 8 (29,63%) bolesnika, i to kod 4 zbog karcinoze peritoneuma, kod 3 zbog difuznih metastaza i kod jednog bolesnika zbog tumorske infiltracije donje šuplje vene retrohepatično.

Kod 16 (59,26%) bolesnika korišćen je pristup desnom subkostalnom laparotomijskom incizijom, a kod 11 (18,52%) bolesnika pristup po Makuchiju. Metahrone metastaze javile su se u periodu od 6 do 20 mjeseci kod 22 (81,48%) bolesnika. Prosječan period "bez bolesti" (*engl. disease free*) iznosio je 15,3 mjeseca. Anatomska resekcija jetre urađena je kod 15 (55,56%) operisanih, dok je kod 12 (44,44%) bolesnika urađena atipična resekcija jetre. Vrste primjenjene resekcije prikazane su u tabeli 1.

Tabela 1. Vrsta primjenjene resekcije jetre

Vrsta resekcija jetre	Broj n (%)
Segmentektomija	6 (22,22)
Bisegmentektomija	3 (11,11)
Lijeva hepatektomija	4 (14,81)
Desna hepatektomija	2 (7,41)
Atipična resekcija jetre	12 (44,44)
Ukupno	27 (100)

Dužina operacije iznosila je prosječno 138 minuta (75-265 minuta). Kod 15 (55,56%) slučajeva većih resekcija korišćena je tehnika hepatične vaskularne izolacije i to kod 6 selektivno klemovanje portne trijade za resektovani lobus i kod 9 intermitentno klemovanje hepatoduodenalnog ligamenta (po Pringleu).

Prosječno vrijeme hepatične vaskularne izolacije iznosilo je 30 minuta. Ukupno 16 (59,26%) operisanih bolesnika dobili su transfuziju krvi, a prosječno je transfundovano 450 mL krvi.

Stopa morbiditeta iznosila je 18,52% i prikazana je u tabeli 2.

Slika 1. Resekciona površina nakon desne hepatektomije

Slika 2. Odstranjeni dio jetre sa metastazama nakon desne hepatektomije

Reintervencija je rađena kod krvavljenja nakon bisegmentektomije. U ranom postoperativnom periodu nije bilo smrtnih ishoda. Bolesnici su proveli u jedinici intenzivne njege i terapije od 2 do 11 dana (prosječno 3 dana), a prosječna postoperativna hospitalizacija trajala je 9,3 dana.

Tabela 2. Utvrđene komplikacije

Vrsta komplikacije	Broj n (%)
Hidrotoraks lijevo	1 (3,7)
Krvarenje	1 (3,7)
Žučna fistula	1 (3,7)
Infekcija rane	2 (7,4)
Ukupno	5 (18,52)

Rasprava

Kod 10% bolesnika sa kolorektalnim karcinomom javlja se potreba za resekcijom jetre [10,11]. Resekcija jetre urađena je kod 25% bolesnika, za razliku od nekih autora koji su prikazali bolje rezultate resekcija zbog metahronih metastatskih tumora jetre [7,12,13]. Broj metastaza u jetri, period "bez bolesti", prečnik lezije, vrijednost tumor markera, resekciona margina od 10 mm i odsustvo ekstrahepatične diseminacije prediktori su udaljenih rezultata [12,13]. Mnogi autori navode značaj dužine perioda "bez bolesti" i preživljavanja, dok drugi jedino metahrone metastaze sa kratkim periodom "bez bolesti" (kraći od 6 mjeseci) navode kao prediktor smanjenog preživljavanja [13-15]. Prosječan period "bez bolesti" operisanih bolesnika bio je 15,3 mjeseca. Uopšteno, bolesnici sa metastazama čiji je prečnik veći od 5 cm imaju lošiju prognozu [3,7,9]. Više od 4 metastaze, zahvaćenost više segmenata jetre i bilateralna lokalizacija metastaza smanjuje procenat izvedenih anatomskih resekcija, a time i procenat R0 resekcija, smanjujući i dužinu preživljavanja [9]. Anatomska resekcija daje bolje udaljene rezultate, nego atipične resekcije jetre [15]. Mnogi autori ne nalaze značajnu razliku između anatomske i atipične resekcije jetre, a niži morbiditet i mortalitet, uz slično preživljavanje, navode kao prednosti atipične resekcije [16,17]. Multiple metastaze, uz slab primarni T stejdžing tumora, prediktori su smanjenog preživljavanja, a pozitivna resekciona margina je prediktor kratkog perioda preživljavanja "bez bolesti" [18].

U ovdje prikazanoj studiji urađeno je 88,5% R0 resekcija, što je u korelaciji sa rezultatima iz literature [7,8]. Parenhimska resekcija harmoničnim skalpelom, a naročito uređajem za tkivno spajanje (LigaSure™) ima prednosti u poređenju sa drugim metodama (minimalno oštećenje parenhima jetre, dobra identifikacija bilijarnih i vaskularnih struktura i egzaktna hemostaza) [18,19]. Indikacije za izvođenje istovremene operacije tumora debelog crijeva i resekcije jetre nisu još uvijek precizno definisane i predmet su diskusija.

Selektivna hepatična vaskularna ekskluzija sigurna je i uspješna tehnika za kontrolu krvarenja kod opsežnih resekcija jetre. Krvarenje je najčešće tokom parenhimske disekcije i reperfuzije nakon deklemovanja, prilikom preparisanja u porti hepatis, hepatičnih vena i donje šuplje vene. Totalna

hepatična vaskularna ekskluzija ne preporučuje se zbog vremena tople ishemije jetre i hemodinamskih nestabilnosti pri klemovanju donje šuplje vene i koristi se veoma selektivno, obično kod povreda. Preporučuje se tranzitorno deklemovanje hepato-duodenalnog ligamenta na svakih 15 minuta [20,21]. Vrijeme klemovanja portne trijade iznosilo je u prosjeku 30 minuta, što je u korelaciji sa podacima iz literature [15,21].

Zaključak

Hirurško liječenje metastaza u jetri kod kolorektalnog karcinoma primjenom anatomskih resekcija jetre sa selektivnom vaskularnom hepatičnom ekskluzijom uz upotrebu harmoničnog skalpela ili uređaja za tkivno spajanje uspješna je i pouzdana metoda sa minimalnim intraoperativnim i postoperativnim komplikacijama.

Na Klinici za opštu i abdominalnu hirurgiju Kliničkog centra u Banjoj Luci sa uspjehom se rade resekcije jetre zbog metastaza kolorektalnog karcinoma sa prihvatljivim procentom morbiditeta i mortaliteta.

Literatura

- Maksimović ŽV, urednik. Hirurgija-udžbenik za studente. Beograd: CIBID Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu, 2008.
- Taleb P, Nordlinger B. Colorectal cancer: Surgery and local ablation of liver metastases. In: Kelsen D, Daly JM, Kern SE, Levin B, Tepper JE, editors. Principles and practice of gastrointestinal oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 631-8.
- Rivadeneira DE, Daly JM. Hepatic metastases. In: Bland KI, Daly JM, Karakousis CP. Surgical oncology: contemporary principles and practice. New York: McGraw Hill, 2001; 1133-47.
- Hirai I, Kimura W, Fuse A, Isobe H, Hachiya O, Moriya T, Suto K, Mizutani M. Surgical management for metastatic liver tumors. Hepatogastroenterology. 2006; 53: 757-63.
- Song TJ, Adusumilli P, Fong Y. Prognostic factors in the evaluation of colorectal liver metastases. Chirurg. 2005; 76: 535-6, 538-42.
- Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). Ann Surg. 2004; 240: 438-47.
- Bechstein WO, Gollig M. Standard surgical resection of colorectal liver metastases. Chirurg. 2005; 76: 543-51.
- Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg. 1999; 230: 309-18.
- Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. Br J Surg. 1999; 86: 332-7.
- Tanaka K, Shimada H, Ueda M, Matsuo K, Endo I, Togo S. Long-term characteristics of 5-year survivors after liver resection for colorectal metastases. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 1336-46.
- Bismuth H, Adam R, Lévi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P, Engerran L. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg. 1996; 224: 509-20.
- Takahashi S, Konishi M, Nakagohri T, Gotohda N, Saito N, Kinoshita T. Short time to recurrence after hepatic resection correlates with poor prognosis in colorectal hepatic metastasis. Jpn J Clin Oncol. 2006; 36: 368-75.
- Jonas S, Thelen A, Benckert C, Spinelli A, Sammain S, Neumann U, Rudolph B, Neuhaus P. Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. World J Surg. 2007; 31: 511-21.
- Aldrighetti L, Castoldi R, Di Palo S, Arru M, Stella M, Orsenigo E, Gavazzi F, Ferla G, Di Carlo V, Staudacher C. Prognostic factors for long-term outcome of hepatic resection for colorectal liver metastases. Chir Ital. 2005; 57: 555-70.
- Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, D'Angelica M. Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 1151-60.
- Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP, Soderberg C. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. Arch Surg. 1996; 131: 322-9.
- Finch RJ, Malik HZ, Hamady ZZ, Al-Mukhtar A, Adair R, Prasad KR, Lodge JP, Toogood GJ. Effect of type of resection on outcome of hepatic resection for colorectal metastases. Br J Surg. 2007; 94: 1242-8.
- Smyrniotis V, Arkadopoulos N, Kostopanagiotou G, Farantos C, Vassiliou J, Contis J, Karvouni E. Sharp liver transection versus clamp crushing technique in liver resections: a prospective study. Surgery. 2005; 137: 306-11.

19. Ferko A, Plodr M, Dobes D, Subrt Z. Sharp transection of the parenchyma in liver resection. *Rozhl Chir* 2003; 82: 407-12.
20. Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T, Matsuyama Y, Miyagawa S, Makuuchi M. Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis: development and validation. *Arch Surg*. 2007; 142: 269-76.
21. Tsujita E, Taketomi A, Kitagawa D, Itoh S, Harimoto N, Gion T, Kohnoe S, Maehara Y. Selective hepatic vascular exclusion for the hepatic resection of HCC. *Hepatogastroenterology*. 2007; 54: 527-30.

Summary. *The aim of the work was to analyze the early results of surgical treatment of the patients with colorectal carcinoma metastases in liver. The study included 453 patients operated at the General and Abdominal Surgery Clinic of the Clinical Center in Banja Luka in the period of 1 April 2004 to 31 March 2009. Hepatic metastases were found in 108 (23.84%) patients. In 49 (45.37%) patients, they were synchronous and, in 59 (54.63%) metachronous. In 39 (36.11%) patients it was established the indication for surgical treatment and in 27 (25%) it was performed a successful liver resection. In the group of successfully operated patients, there were 14 (51.85%) women of average age of 60.4 (46 to 75) and 13 (48.15%) men of average age of 66.8 (57 to 75). In 16 (59.26%) patients it was used the right subcostal laparotomy incision and in 11 (40.74%) the Makuchi approach. In 6 (22.22%) patients, segmentectomy was performed and in 3 (11.11%) bisegmentectomy, in 4 (14.81%) left hepatectomy and in 2 (7.41%) right hepatectomy while in 12 (44.44%) it was performed an atypical liver resection. The average duration of an operation was 138 (75 to 265) minutes. In 15 (55.56%) comprehensive resections, it was used the hepatic vascular isolation techniques (in 6, a selective clamping of the portal triade for resected lobe and, in 9 patients, intermittent clamping of hepatoduodenal ligament according to Pringle). The average time of hepatic vascular isolation was 30 minutes. Out of the total number of the operated patients, 16 (59.26%) received a blood transfusion (average of 450 mL). Average hospitalization lasted for 9.3 days. Complications occurred in 5 (18.52%) patients, while none of the patients succumbed during the operation or in postoperative period. Anatomic liver resections with selective vascular hepatic exclusion and by use of harmonic scalpel or device for tissue bonding are successful and reliable methods with minimal intra- and post-operative complications.*

Key words: *Colorectal carcinoma, Hepatic metastases, Anatomical resection*

Božo Krivokuća, Ozren Kordić, Miroslav Regoda, Igor Stakić, Jovan Ćulum, Zdravko Marić,
Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju, Klinički centar Banja Luka