

Hepatocelični rak – možnost resekcije jeter

Arpad Ivanecz, Marko Sremec, Tomaž Jagrič, Stojan Potrč

Povzetek

Resekcija jeter (RJ) je ostala glavna oblika terapije pri solitarnem hepatoceličnem raku (HCC), pri bolnikih z ohranjeno funkcijsko rezervo jeter in v primernem splošnem stanju. Izpopolnjene slikovne preiskave so pripomogle k boljši izbiri bolnikov. Kirurgija jeter je napredovala: uporabne so številne tehnike transekcije jetrnega tkiva; dosegljive so različne naprave, ki omogočajo hitrejšo in natančnejšo operiranje v brezkrvnem operativnem polju. Izboljšana kirurška tehnika, vzdrževanje nizkega centralnega venskega pritiska in napredek pri negi bolnika po operaciji so omogočili, da se je smrtnost po operaciji jeter v izbranih serijah znižala celo do 0%.

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) klasifikacija poleg zamejitve bolezni, nudi priporočila tudi glede izbora terapije. Kirurško terapijo omejuje zgolj na bolnike z zgodnjim stadijem raka.

Namen tega prispevka je raziskati, ali je v sedanjem času mogoče RJ opraviti s sprejemljivimi kratko- in dolgoročnimi rezultati tudi pri bolnikih s takšnim HCC, pri katerem so prisotni številni in veliki tumorji, ki makroskopsko vdirajo v žile.

Uvod

Resekcija jeter (RJ) zaradi hepatoceličnega raka (HCC) pri bolnikih z jetrno cirozo predstavlja večji kirurški poseg, ki je lahko povezan s številnimi zapleti in smrtnostjo. Bismuth je leta 1986 opisal, da je smrtnost po RJ pri bolnikih z jetrno cirozo v tistem času znašala celo 30%. Zato so bile takrat jetrne operacije običajno omejene le na segmentne ali subsegmentne RJ (1). Izreden napredek kirurških tehnik pri izvedbi RJ pa je postopoma privedel do izrazitega upada po-operativne smrtnosti in tako pri teh bolnikih omogočil RJ z bistveno boljšimi rezultati zdravljenja. V modernih serijah operacij jeter zaradi HCC pri bolnikih z jetrno cirozo poročajo o smrtnosti od 0% do 8,7%, število zapletov (30-40%) pa je ostalo relativno visoko (2).

Resekcija jeter in smernice

Ali RJ predstavlja ustrezno obliko zdravljenja HCC in predvsem za katero populacijo teh bolnikov je primerna, ostaja kljub napredku kirurgije predmet razprav. Smernice in priporočila EASL/AASLD (European Association for the Study of Liver Disease/American Association for the Study of Liver Disease), ki temeljijo na BCLC klasifikaciji, kirurški terapiji z RJ puščajo bore malo prostora (3-4). Nasprotno pa številna poročila podpirajo njeno širšo uporabo (5). Obe združenji EASL/AASLD priporočata, da RJ ostaja kot glavna oblika terapije le pri bolnikih z zgodnjim stadijem HCC (solitarni tumor ≤ 5 cm ali ≤ 3 tumorji, posamezno velikosti ≤ 3 cm brez

makroskopske vaskularne invazije), pri bolniku z ohranjeno funkcijo jeter (Child-Pugh razred A; brez znakov portalne hipertenzije). Vendar z napredkom kirurških tehnik pri izvedbi RJ prihaja do možnosti prestopa strogih okov te dogme (6).

Resekcija jeter zunaj strogih okov smernic

RJ zaradi HCC pri bolniku s cirozo jeter je v primerjavi z bolniki z normalnimi jetri povezana z višjim rizikom razvoja zapletov med in po operaciji. Večja je možnost pojava krvavitve, odpovedi jetrne funkcije, ascitesa in malnutricije. Skrbna in temeljita ocena pred operacijo je bistvena za izbiro primernih bolnikov z jetrno cirozo in HCC za RJ. Vrednotenje pred operacijo vključuje oceno statusa tumorja, funkcijske rezerve jeter ter splošno stanje bolnika.

Običajni kriterij za RJ glede na status tumorja vključuje odsotnost zasevkov zunaj jeter in odsotnost tumorskega tromba v spodnji veni kavi (IVC) in glavni portalni veni (PV). Čeprav nekateri avtorji zagovarjajo RJ z odstranitvijo tumorskega tromba v IVC ali v glavni PV (7-8), večina jetrnih kirurgov meni, da prisotnost tumorskega tromba v IVC in glavni PV predstavlja kontraindikacijo za kirurški poseg, kajti kljub takšnemu agresivnemu ukrepanju ostaja prognoza običajno slaba (9). Vendar je pri bolnikih z invazijo tumorja v jetrne vene ali v večje veje PV znotraj jeter RJ upravičena, kajti v primerjavi z ne-kirurško terapijo je lahko pričakovano preživetje boljše (10).

Velik premer tumorja samo po sebi ne predstavlja kontraindikacije za RJ. Pawlik s sodelavci je v raziskavi, v kateri je sodelovalo pet svetovno priznanih kirurških centrov, analiziral podatke od 300 bolnikov, ki so imeli HCC v premeru ≥ 10 cm. Ti bolniki so po RJ imeli 5-letno preživetje 27% (11). Razširjena RJ zaradi velikega HCC je upravičena celo ob prisotnosti jetrne ciroze, vendar le pod pogojem, da funkcijska rezerva jeter ostaja zadovoljiva (12).

Nekoliko bolj kontroverzna je vloga RJ pri bilobarnem HCC. Bilobarni HCC lahko predstavlja napredovalo bolezen, ki je bodisi posledica zasevkov znotraj jeter iz mesta izvora v kontralateralni režnji ali pa predstavlja multifokalni HCC, ki nastane zaradi multicentrične karcinogeneze v jetrih. Med tema situacijama je klinično težko ločiti. Večja RJ na enem jetrnem režnju v kombinaciji z robno RJ manjšega tumorja nasprotnega režnja, je v nekaterih primerih mogoča. Alternativa takšnemu pristopu je RJ na enem jetrnem režnju v kombinaciji z lokalno ablacijo manjšega tumorja na drugem režnju z uporabo metod lokalne ablacije, kot je npr. radiofrekvenčna ablacija (13-14).

Predmet razprave predstavlja majhen HCC (≤ 5 cm v premeru) brez makroskopske vaskularne invazije pri bolniku

z ohranjeno jetrno funkcijo, s cirozo stopnje Child A: narediti RJ ali opraviti transplantacijo jeter (15)? Možno je oboje. Transplantacija jeter v primerjavi z RJ nudi boljšo možnost preživetja brez bolezni, vendar je celokupno preživetje po obeh terapevtskih opcijah primerljivo (16). Ob splošno znanim pomanjkanju presadkov nekateri avtorji pri teh bolnikih priporočajo RJ kot prvo linijo terapije, transplantacijo jeter pa prihranijo za kasneje in jo izvedejo šele ob pojavu recidiva ali poslabšanju jetrne funkcije (16-18).

Napredek kirurških tehnik je omogočil izvedbo laparoskopske RJ. Ta minimalno invazivna tehnika omogoča varno izvedbo operacije ob manjši izgubi krvi, hitrejšo okrevanje bolnika ter krajši čas hospitalizacije ob tem pa so dolgoročni onkološki rezultati enaki kot pri odprti metodi (19).

Uvid v problematiko HCC v Sloveniji in predstavitev lastnih rezultatov

Metode: Pregledali smo Register raka Republike Slovenije ter najnovjšo literaturo o epidemioloških značilnostih HCC pri nas (20,21). Tako smo prikazali breme HCC v Sloveniji. Analizirali smo število resekcij jeter zaradi malignih bolezni, ki so bile opravljene na Oddelku za abdominalno in splošno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor v zadnjem desetletju. Iz tega podatka smo izračunali delež HCC pri kirurgiji zaradi malignih bolezni jeter.

Podrobneje smo analizirali bolnike s HCC. Bolniki, izbrani za analizo, so bili zdravljeni na Oddelku za abdominalno in splošno kirurgijo ali/in na Oddelku za radiologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor zaradi HCC v obdobju od 2000 do 2013. Pri vseh bolnikih je bil opravljen invazivni terapevtski postopek (ITP). Vrste ITP so bile: resekcija jeter (RJ), ablativne metode (radiofrekvenčna ablacija (RFA) ali alkoholizacija tumorja), transkateterska arterijska kemoembolizacija (TACE) ali kombinacija teh postopkov. Sistemska terapija s sorafenibom je bila dana izključno v kombinaciji z ITP.

Bolnike smo razdelili v stadije po BCLC in v posameznih stadijih primerjali rezultate zdravljenja. Vrsto zdravljenja z ITP smo opredelili bodisi kot RJ ali brez RJ (BRJ).

Slika 1. *Ciroza jeter. Laparotomija pred pripravo na resekcijo jeter zaradi hepatoceličnega raka.*



Namen analize je bila primerjava rezultatov zdravljenja v obeh skupinah. Rezultati analize so bili: zapleti, smrtnost, 5-letno celokupno preživetje (OS).

Zaplete smo opredelili po klasifikaciji Dindo-Clavien (DC) (22).

Smrtnost po posegu smo vključili v analizo.

Podatke smo obdelali z računalniškim programom »Statistical Package for the Social Science« (IBM SPSS for Windows Version 19.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)).

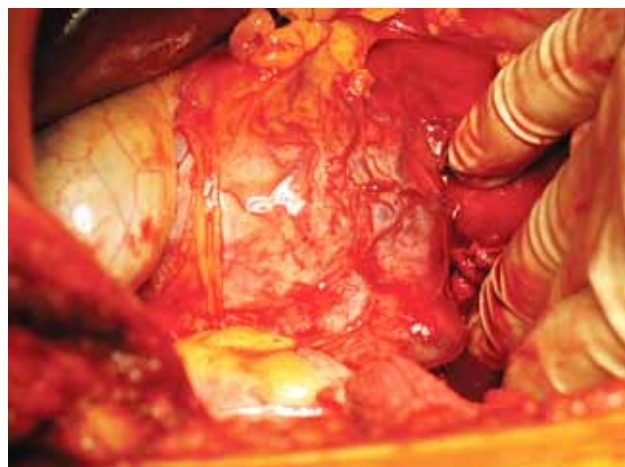
Pri statistični obdelavi smo uporabljali deskriptivne metode, test hi-kvadrat, Kaplan-Meierjevo metodo analize preživetja ter log-rank test. Razlike s P-vrednostjo < 0,05 smo opredelili kot statistično značilne.

Rezultati: V Sloveniji spada jetrni rak med redkejšerakave bolezni, v zadnjih desetih letih je bil po pogostosti na 18. mestu. HCC predstavlja dve tretjini vseh jetrnih rakov in se običajno pojavlja po 50. letu starosti, več ga je pri moških. V povprečju letno na novo zbolijo 76 moških in 21 žensk. Groba in starostno standardizirana (SS) incidenčna stopnja se v zadnjih desetih letih večata pri obeh spolih; pri moških se groba stopnja večja za 5,5% povprečno letno in SS za 3,1%; pri ženskah pa groba stopnja za 8,3% in SS za 5,5% povprečno letno. Približno polovica primerov HCC je odkritih v omejenem stadiju. Preživetje bolnikov s HCC je majhno: petletno relativno preživetje moških, zbolelih v obdobju 2001-2005 je bilo 5,6%, zbolelih v obdobju 2006-2010 pa 8,6%; pri ženskah je bilo podobno, 6,0% in 8,0% (20,21).

V obdobju analize smo na našem oddelku letno opravili v povprečju 66 (od 57 do 83) jetrnih resekcij zaradi malignih bolezni. V tem obdobju smo letno opravili povprečno 4 (od 1 do 7) resekcije jeter zaradi HCC. Delež HCC pri kirurgiji jeter je majhen in znaša le 6% (4/66).

V štirinajst letnem obdobju smo pri 111 bolnikih opravili 166 ITP (vštete kombinacije ITP ter ponovni ITP pri istem bolniku). Šest bolnikov (iz tujine) smo izključili, ker za njih nismo imeli podatkov o sledenju. V analizo smo vključili 105 bolnikov. V skupini RJ je bilo 53 bolnikov, v skupini BRJ pa 52

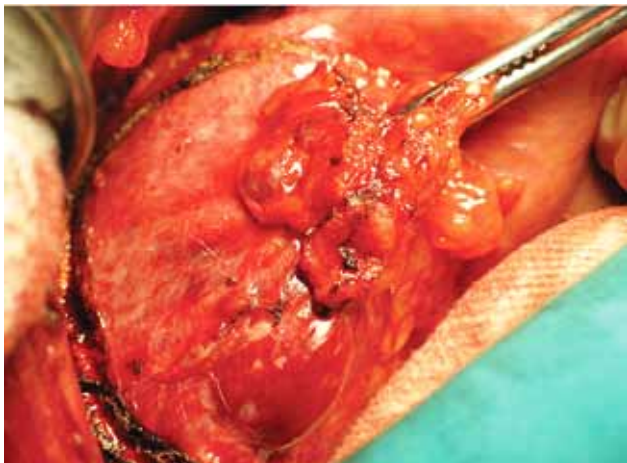
Slika 2. *Znaki portalne hipertenzije. Varice - razširjene vene v predelu hepatoduodenalnega ligamenta. Priprava na resekcijo jeter zaradi hepatoceličnega raka.*



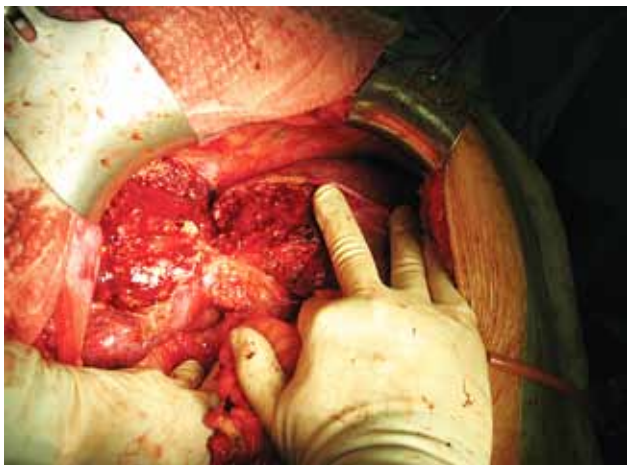
bolnikov. Terapija BRJ je pomenila: bodisi TACE ali lokalne ablativne metode (RFA ali ablacija tumorja z alkoholom).

Po zdravljenju bodisi z RJ ali BRJ je 14 bolnikov prejelo sistemsko terapijo (sorafenib).

Slika 3. Segmentno orientirana resekcija jeter zaradi hepatoceličnega raka, ki je vzniknil v cirotično spremenjenih jetrih.



Slika 4. Centralna resekcija jeter (odstranitev jetrnih segmentov 4a, 4b, 5 ter 8) zaradi hepatoceličnega raka.



Slika 5. Laparoskopna resekcija jeter. Ciroza jeter s hepatoceličnim rakom, začetek posega z mobilizacijo jeter.



Ciroza jeter je bila prisotna pri 75% (79/105) bolnikov. Vzroki za cirozo so bili alkohol, virus (HBV, HCV ali oboje), metabolični sindrom ali kombinacija teh dejavnikov.

Slika 1 prikazuje cirozo jeter s HCC. Slika 2 prikazuje znake portalne hipertenzije. Slike 3, 4, 5 in 6 prikazujejo kirurške tehnike pri jetrnih operacijah zaradi HCC.

Slika 6. Laparoskopna resekcija jeter. Leva lateralna sekcionektomija (odstranitev jetrnih segmentov 2/3) zaradi hepatoceličnega raka v cirotično spremenjenih jetrih.



Zapleti

Skupno število zapletov po klasifikaciji DC I-IIIab je bilo 40% (42/105). Skupno število zapletov, ki so za razreševanje potrebovala agresivnejše ukrepanje (DC IIIab) je bilo 4,7% (5/105).

Zaplete DC IV ni bilo možno reševati, vedno so povzročili smrt bolnika (DC V).

Rezultati so prikazani v tabeli 1.

Smrtnost

Smrtnost po zdravljenju (skupaj RJ/BRJ) je bila 4,7% (5/105). Smrtnost v skupini RJ je bila 5,7% (3/53), v skupini BRJ (en bolnik je umrl po TACE, drugi po lokalni ablaciji z alkoholom) pa 3,8% (2/52). Razlika ni bila statistično značilna ($P = 0,663$). V zadnjih šestih letih (od januarja 2008), po zdravljenju (bodisi RJ ali BRJ) ni umrl noben bolnik. Rezultati so prikazani v tabeli 1.

5-letno celokupno preživetje (OS) glede na vrsto zdravljenja v različnih BCLC stadijih

Rezultati so prikazani v tabeli 2.

Zaključek: Rezultati primerjalne analize med skupinama RJ in BRJ so jasno pokazali, da ni bilo razlik v pojavu zapletov in smrtnosti. RJ zaradi HCC je v terciarni ustanovi varna, kljub temu, da ima večina teh bolnikov cirozo jeter.

Preživetje v vseh BCLC stadijih je bilo značilno boljše pri bolnikih, ki so imeli RJ. To velja tako za nižje (0 in A), kakor tudi za višje (B in C) stadije BCLC klasifikacije.

Dokazali smo, da je RJ pri izbranih bolnikih primerna tudi zunaj strogih okvirov, ki jih določa BCLC.

Tabela 1. Zapleti, smrtnost – primerjava med skupinama resekcija jeter/brez resekcije jeter (RJ/BRJ). Statistična analiza s testom hi-kvadrat. Zapleti so opredeljeni po klasifikaciji Dindo-Clavien (DC) (20).

	Zapleti skupaj (I-IIIab)	P	Zapleti IIIa/b	P	Smrtnost	P
Resekcija (da/ne)		0,164		0,363		0,663
Resekcija jeter (N=53)	47% (25/53)		7% (4/53)		5,7% (3/53)	
Brez resekcije jeter (N=52)	33% (17/52)		2% (1/52)		3,8% (2/52)	

Tabela 2. Preživetje (OS) glede na vrsto zdravljenja resekcija jeter/brez resekcije jeter (RJ/BRJ) v različnih Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadijih. Statistična analiza primerjave krivulj preživetij s testom log-rank.

hepatocelčni rak (HCC); ocena funkcije jeter (Child); stanje zmogljivosti (PS ang. Performance status); radiofrekvenčna ablacija (RFA ang. radiofrequency ablation); perkutano injiciranje etanola (PEI ang. percutaneous ethanol injection); transkateterska kemoembolizacija (TACE); makrovaskularna invazija (MVI), zasevki v bezgavke (N), oddaljeni zasevki (M).

Stadij HCC po BCLC klasifikaciji → <i>priporočila za zdravljenje</i>	N	Mediano OS	5-letno OS	Log-rank P
0 (1 vozlič <2cm); Child A; PS0 → Resekcija jeter				/
Resekcija jeter	3	/	100%	
Brez resekcije jeter	0	/	/	
A (1 vozlič ali 3 vozlič ≤3cm); Child A-B; PS0 → Transplantacija jeter ali RFA/PEI				0,006
Resekcija jeter	22	4064	64%	
Brez resekcije jeter	10	784	13%	
B (več vozličev ali 1 vozlič >5cm); Child A-B; PS0 → TACE				<0,001
Resekcija jeter	21	1406	38%	
Brez resekcije jeter	15	318	0%	
C (MVI; N1, M1); Child A-B; PS 1-2 → Sorafenib				0,004
Resekcija jeter	7	602	19%	
Brez resekcije jeter	27	278	0%	

Dejstvo je, da so nekateri bolniki istega stadija zdravili z RJ drugi pa BRJ. To je odraz izrazite heterogenosti bolnikov s HCC. Zamejitev po BCLC je sicer najboljša, ni pa idealna. Velikost, število in makrovaskularna invazija tumorja ne prestavljata nujno kontraindikacije za RJ. Namreč, tumorji s takšnimi dejavniki so po zamejitvi BCLC avtomatično uvrščeni v višje stadije, kjer ta klasifikacija ne priporoča RJ. Iz kirurško tehničnega stališča pa je tudi večji tumor lahko resektabilen.

Tudi številni tumorji so lahko resektabilni, če so omejeni samo na eno stran jeter. Makrovaskularna invazija je upoštevana kot enoten izraz, iz kirurškega vidika pa je pomembna razlika, če je vraščanje tumorja v žile na centralnem nivoju (običajno RJ ni mogoča) ali pa na periferiji (RJ je izvedljiva). Ravno zaradi

opisanih dejstev se na podlagi novih raziskav pojavljajo težnje k spremembi tako rigidne klasifikacije (5,6).

Jasno je, da je boljše preživetje bolnikov z RJ posledica selekcije pacientov, ki pa je smiselna. Vrednotenje pred operacijo vključuje oceno statusa tumorja, funkcijske rezerve jeter ter splošno stanje bolnika. Zamejitev in predlagano terapijo po BCLC je smiselno jemati kot priporočilo, ne pa kot dogmo. RJ je možna tudi zunaj okvirov BCLC in to smo s to raziskavo dokazali.

Vse bolnike s HCC s stadiji BCLC 0, A, B, C je potrebno predstaviti jetrnim kirurgom. Multidisciplinarna obravnava predstavlja temelj zdravljenja HCC.

Literatura

- Bismuth H, Houssin D, Ornowski J, Meriggi F. Liver resections in cirrhotic patients: a Western experience. *World J Surg* 1986; 10:311-7.
- Dokmak S, Ftéliche FS, Borscheid R, Cauchy F, Farges O, Belghiti J. 2012 Liver resections in the 21st century: we are far from zero mortality. *HPB* 2013; 15: 908-15.
- Llovet JM, Bruix C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular Carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19:329-38.
- Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012; 32:348-59.

5. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, Takayama T, Capusotti L, Nuzzo G, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg* 2013; 257:929-37.
6. Fong ZV, Tanabe KK. The clinical management of hepatocellular carcinoma in the United States, Europe, and Asia: A comprehensive and evidence-based comparison and review. *Cancer* 2014; 120:2824-38.
7. Wakayama K, Kamiyama T, Yokoo H, Kakisaka T, Kamachi H, Tsuruga Y, et al. Surgical management of hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the inferior vena cava or right atrium. *World J Surg Oncol* 2013; 11:259.
8. Minagawa M, Makuuchi M. Treatment of hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus. *World J Gastroenterol* 2006; 12:7561-7.
9. Poon RT, Fan ST. Liver resection in cirrhosis of the liver. In: Blumgart LH ed. *Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier 2007; p.1427-39.
10. Peng ZW, Guo RP, Zhang YJ, Lin XJ, Chen MS, Lau WY. Hepatic resection versus transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Cancer* 2012; 118:4725-36.
11. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, Zorzi D, Ikai I, Curley SA, et al. Critical appraisal of the clinical and pathologic predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2005; 140:450-8.
12. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, et al. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? *Ann Surg* 2002; 236:602-11.
13. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134:1908-16.
14. Zhang T, Zeng Y, Huang J, Liao M, Wu H. Combined resection with radiofrequency ablation for bilobar hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *J Surg Res* 2014; 191:370-8.
15. Nathan H, Hyder O, Mayo SC, Hirose K, Wolfgang CL, Choti MA, et al. Surgical therapy for early hepatocellular carcinoma in the modern era: a 10-year SEER-medicare analysis. *Ann Surg* 2013; 258:1022-7.
16. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Régimbeau JM, Prakash K, Durand F, et al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003; 238:885-93.
17. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, Van Nhieu JT, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg* 2009; 250:738-46.
18. Cucchetti A, Vitale A, Gaudio MD, Pinna AD. Harm and benefits of primary liver resection and salvage transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant* 2010; 10:619-27.
19. Cheung TT, Poon RT, Yuen WK, Chok KS, Jenkins CR, Chan SC, et al. Long-term survival analysis of pure laparoscopic versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a single-center experience. *Ann Surg* 2013; 257:506-11.
20. Rak v Sloveniji 2010. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, *Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije* 2013.
21. Primic Žakelj M, Jarm K, Žagar T. Epidemiološke značilnosti raka prebavil v Sloveniji v zadnjem desetletju. In: Ivanecz A, Krebs B, Potrč S, eds. 3. *Mariborski onkološki dan, Zbornik predavanj*. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, UKC Maribor 2014; 1-2.
22. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Shulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250:187-96.