

Lékařská fakulta Univerzity Palackého

Olomouc

## **Komplexní léčba jaterních metastáz**

Doktorandská disertační práce

**MUDr. Lubomír Starý**

I. Chirurgická klinika

Lékařská fakulta Univerzity Palackého

Olomouc

Školitel: **Doc. MUDr. Kamil Vysloužil, CSc.**

I. Chirurgická klinika

Lékařská fakulta Univerzity Palackého

Olomouc

Olomouc

© 2009

## Poděkování

Hlavní poděkování při tvorbě této práce patří panu *Prof. MUDr. Miloslavu Dudovi, DrSc.* – emeritnímu přednostovi II. Chirurgické kliniky FN Olomouc a panu *Doc. MUDr. Kamilu Vysloužilovi, CSc.*, kteří mne odborně vedli na mé chirurgické dráze.

Poděkování za mou odbornou přípravu patří také současnému přednostovi I. Chirurgické kliniky FN Olomouc panu *Doc. MUDr. Čestmíru Neoralovi, CSc.*

Rovněž děkuji:

*Mgr. Zdeňce Michalíkové* z LF UP za zpracování obrazové dokumentace a grafickou úpravu práce.

*Prof. MUDr. Vladimíru Janoutovi, CSc.* a *Ing. Gabriele Janoutové, Ph.D.* z Ústavu preventivního lékařství LF UP za statistické zpracování výsledků.

*MUDr. Evě Krejčí* z Onkologické kliniky FN Olomouc za konzultace v rámci onkologické problematiky.

*Mgr. Jarmile Potomkové* - vedoucí Informačního střediska UP za poskytnutí obsáhlé literatury nezbytné pro sepsání práce.

*MUDr. Evě Buriánkové* z Kliniky nukleární medicíny FN Olomouc za konzultace a poskytnutí dokumentace v rámci PET CT snímků.

Děkuji své partnerce *Ireně* za trpělivost a pochopení pro mou práci.

## Obsah

1	Úvod.....	6
2	Cíl doktorandského studia.....	8
3	Anatomie jater.....	9
3.1	Povrchová anatomie jater.....	9
3.2	Dělení jater na laloky a segmenty.....	10
3.3	Cévní zásobení jater.....	11
3.4	Žlučové cesty.....	12
3.5	Stavba jater.....	12
3.6	Lymfatická drenáž jater.....	13
3.7	Inervace jater a žlučových cest.....	13
4	Jaterní metastázy.....	14
4.1	Sekundární jaterní ložiska.....	14
4.2	Jaterní metastázy.....	16
4.2.1	Symptomatologie jaterních metastáz.....	17
4.2.2	Diagnostika jaterních metastáz.....	17
4.2.2.1	Ultrazvuk.....	17
4.2.2.2	Výpočetní tomografie (CT).....	18
4.2.2.3	Magnetická rezonance (MR).....	18
4.2.2.4	Angiografie.....	19
4.2.2.5	Pozitronová emisní tomografie spojená s CT (PET CT).....	19
4.2.2.6	Biologické ukazatele malignity – onkomarkery.....	21
5	Léčba jaterních metastáz.....	23
5.1	Radikální léčba jaterních metastáz.....	23
5.1.1	Chirurgická léčba.....	23
5.1.1.1	Historie.....	23
5.1.1.2	Jaterní resekce.....	23
5.1.1.3	Jaterní metastázy kolorektálního karcinomu.....	29
5.1.1.3.1	Primárně resekabilní metastázy.....	29
5.1.1.3.2	Primárně neresekabilní metastázy.....	32
5.1.1.3.3	Načasování resekce u pacientů s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu.....	33
5.1.1.3.4	Recidiva metastáz, opakované resekce.....	35
5.1.1.4	Jaterní metastázy nekolorektálních tumorů.....	35
5.1.1.4.1	Metastázy neuroendokrinních tumorů.....	35
5.1.1.4.2	Metastázy renálních nádorů.....	35

5.1.1.4.3	Metastázy ostatních tumorů.....	35
5.1.1.5	Resekce jaterních metastáz z pohledu chirurga.....	36
5.1.1.5.1	Předoperační vyšetření.....	36
5.1.1.5.2	Neodjuvantní léčba u jaterních metastáz kolorektálního karcinomu.....	37
5.1.1.5.3	Předoperační embolizace portální žíly.....	39
5.1.1.5.4	Chirurgické přístupy, techniky.....	41
5.1.1.5.5	Otevřené resekce.....	41
5.1.1.5.6	Kombinace resekce a regionální terapie.....	46
5.1.1.5.7	Komplikace jaterních resekcí.....	46
5.1.1.5.8	Transplantace jater a jaterní metastázy.....	47
5.1.1.5.9	Chemoterapie po resekcí jaterních metastáz kolorektálního karcinomu.....	47
5.2	Paliativní léčba jaterních metastáz.....	48
5.2.1	Lokální léčba jaterních metastáz.....	48
5.2.1.1	Ablace realizovaná aplikací etanolu, kyseliny octové, horkého fyziologického roztoku.....	49
5.2.1.2	Termální ablační techniky.....	49
5.2.1.2.1	Kryoterapie.....	49
5.2.1.2.2	Laserová destrukce.....	50
5.2.1.2.3	Mikrovlnná destrukce.....	50
5.2.1.2.4	Radiofrekvenční ablace (RFA).....	50
5.2.2	Radioterapie.....	52
5.3	Chemoterapie a jaterní metastázy.....	53
5.3.1	Regionální aplikace cytostatik.....	53
5.3.1.1	Regionální chemoterapie (RCH).....	54
5.3.1.1.1	Dočasná regionální chemoterapie.....	55
5.3.1.1.2	Dlouhodobá regionální chemoterapie port-katétrem.....	55
5.3.1.2	Chemoperfúze.....	56
5.3.1.3	Chemoembolizace.....	56
5.3.2	Chemoterapie u metastáz kolorektálního karcinomu.....	56
5.3.3	Biologické léčba metastáz kolorektálního karcinomu.....	57
5.3.4	Chemoterapie u metastáz dalších nádorů gastrointestinálního traktu.....	59
5.3.5	Chemoterapie u metastáz karcinomu prsu.....	59
5.3.6	Chemoterapie u metastáz neuroendokrinních tumorů.....	59
6	Pacienti a metoda.....	60
7	Výsledky.....	64
8	Diskuse.....	77

9	Závěr.....	82
10	Souhrn a klíčová slova.....	83
11	Abecední seznam použitých zkratk.....	85
12	Seznam tabulek, obrázků a grafů použitých v textu.....	86
13	Seznam publikací a přednášek.....	89
14	Literatura.....	91

# 1 ÚVOD

Metastázy jsou nejčastějšími nádory jater v rozvinutých zemích. Do jater mohou maligní buňky metastázovat krevní a lymfatickou cestou. Vzhledem k umístění, funkci, a cévnímu zásobení bývají játra místem metastáz solidních tumorů prakticky z kterékoli části těla. Nejčastěji se však jedná o nádory z trávicího traktu, prsu, plic, ledvin, ovarií a varlat. Bohužel většina nádorů, což je nepříznivé pro léčbu, vytváří bilaterální mnohočetné metastázy.

Jaterní metastázy (JM) se dělí na synchronní a metachronní. Synchronní jsou diagnostikovány současně s primárním tumorem a metachronní v různě dlouhém časovém úseku po odstranění primárního tumoru.

Není dávnou minulostí, kdy diagnóza jaterních metastáz byla považována za prognosticky infaustní. Pacienti většinou umírali v souvislosti s jaterní insuficiencí. S novými poznatky o chování nádoru, s rozvojem chirurgických technik, taktik, s rozvojem nových přístrojů a vývojem nových léčiv se přístup k léčbě metastáz diametrálně změnil. Preferuje se aktivní, agresivní léčba. Je však třeba zdůraznit, že pouze radikální chirurgický výkon dává šanci na vyléčení nemocného. Obecně se dá říci, že každý metastatický proces v játrech je možné indikovat k potencionální kurabilní resekci, ale jen za určitých podmínek. V první řadě musí být odstranitelný primární nádor. Mezi další podmínky patří nepřítomnost chirurgicky neřešitelného extrahepatického šíření tumoru, jaterní metastázy musí být odstranitelné R0 resekci a samozřejmě nesmí být kontraindikace v souvislosti s komorbiditami k většinou rozsáhlému, zatěžujícím výkonu. Je snahou poměrně agresivní přístup v léčbě metastáz uplatňovat u celé řady tumorů, nicméně nejlepších výsledků je zaznamenáno v případě kolorektálního karcinomu (KRK). Povzbudivých výsledků chirurgické léčby je taktéž dosahováno u neuroendokrinních a genitourinárních maligních tumorů a za určitých okolností i u maligních nádorů prsu, melanomu, sarkomu a stromálních tumorů gastrointestinálního traktu.

Nicméně pacienti s kolorektálním karcinomem zůstávají v případě metastáz vyčleněnou skupinou nemocných, a to pro odlišné vlastnosti a chování těchto sekundárních malignit. Incidence kolorektálního karcinomu se neustále zvyšuje. Ročně se vyskytne ve světě 850 000 nových případů a 500 000 lidí na tuto diagnózu umírá, a to zejména ve vyspělých zemích. Česká republika není výjimkou. Od roku 1989 se počet nových onemocnění zvýšil

téměř 3x a počet úmrtí více než 2x. Asi u poloviny nemocných s kolorektálním karcinomem se během průběhu nemoci objeví jaterní metastázy. Fakt, že u kolorektálního karcinomu jsou časté solitární ložiska a v případě vícečetných metastáz unilaterální postižení jater, vytváří příznivější podmínky pro chirurgickou léčbu. To odlišuje kolorektální karcinom od jiných malignit zažívacího traktu. Indikační kritéria se v posledních letech značně mění směrem k aktivnímu přístupu. I když se řada odborníků zabývá problematikou léčby jaterních metastáz a počty nemocných se stále zvyšují, není jednotný konsenzus v indikačních kritériích operačního výkonu a načasování chirurgického zákroku v případě synchronních metastáz. Zůstávají otevřené otázky týkající se neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie, které čekají na své dopovědi v probíhajících randomizovaných studiích s novými terapeutickými režimy a není rovněž jednotný názor na regionální chemoterapii. V literatuře se objevují pojmy jako „konverzní“ chemoterapie, které svědčí o účinnosti chemoterapeutických režimů s možností zvrátit primárně hraničně operabilní či inoperabilní stav v operabilní. Ablativní techniky, zejména vysokofrekvenční ablace, se dnes účinně zapojují do léčebných algoritmů, ať již samostatně nebo v kombinaci s resekčními výkony. Své nezastupitelné místo má, jak v diagnostice tak i v léčbě, radiologie, resp. intervenční radiologie. Předoperační embolizace portální vény nám umožní provádět rozsáhlé jaterní resekce, které by dříve nepřípadaly do úvahy.

Jak z výše uvedeného vyplývá, při léčbě jaterních metastáz je nezbytná interdisciplinární spolupráce chirurga, onkologa, radiologa, ale také anesteziologa a internisty. Hlavním cílem komplexního přístupu při řešení jaterních metastáz je dosáhnout kurativní resekce a prodloužit život nebo alespoň zlepšit komfort nemocného.

## 2 CÍL DOKTORANDSKÉHO STUDIA

### *Hlavní cíle práce:*

- Zhodnotit výsledky chirurgické léčby nemocných s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu operovaných na naší klinice od ledna 1998 do února 2003.
- Vyhodnotit přežívání skupiny nemocných s R0 resekcí a skupiny pacientů s paliativním výkonem.
- Najít rizikové faktory, které měly prediktivní význam pro přežívání našeho souboru nemocných. V budoucnu pak využít tyto faktory k selekci nemocných v rámci indikace k radikální chirurgické léčbě, neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapii.



## 3 ANATOMIE JATER

Játra jsou největší exokrinní žlázou v lidském těle. Jejich hmotnost u dospělého jedince dosahuje kolem 1500 gramů. Kromě toho, že produkují žluč a ve fetálním období se podílí na krvetvorbě, mají játra nezastupitelné postavení v metabolických procesech organismu, jako je syntéza glykogenu a bílkovin, přeměna lipidů, tvorba močoviny a inaktivace některých hormonů. Játra hrají rovněž významnou roli v detoxikačních procesech.

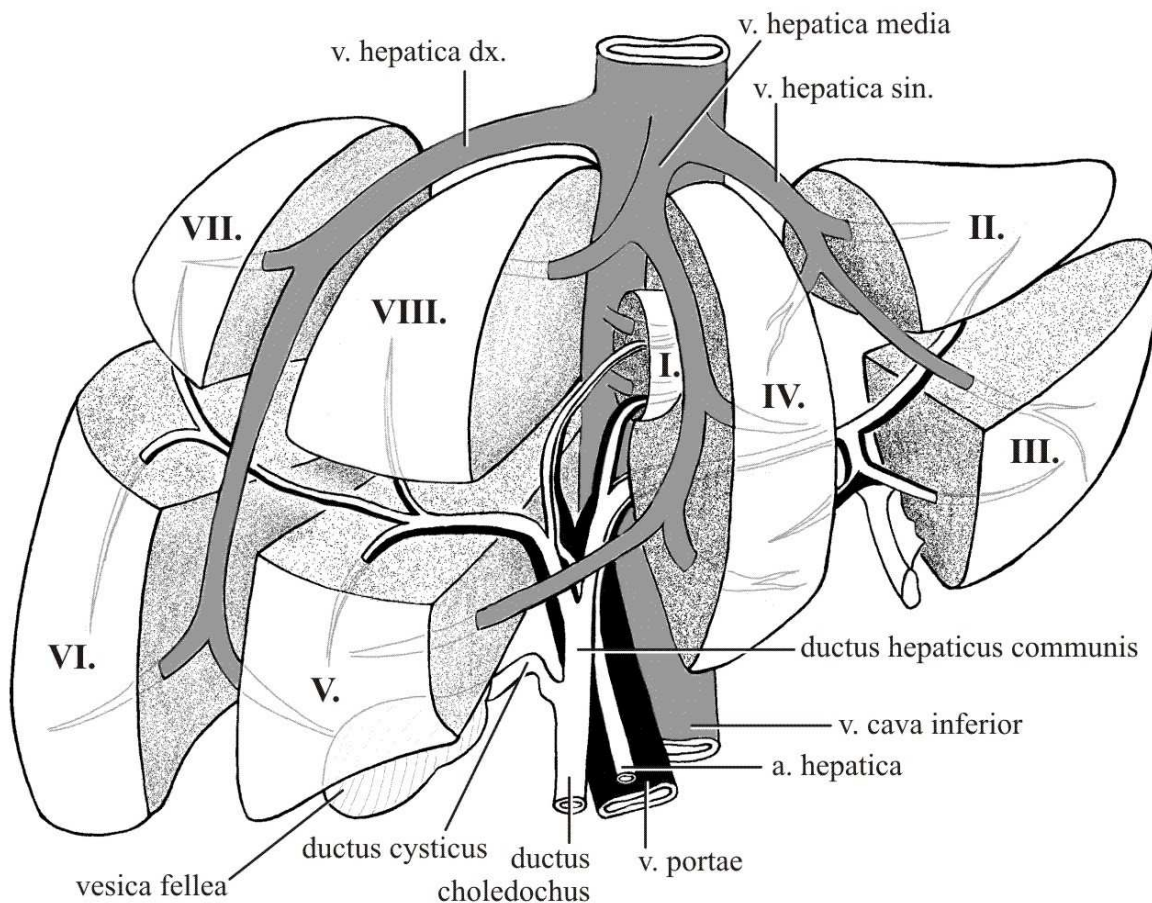
### 3.1 POVRCHOVÁ ANATOMIE JATER

Topograficky jsou játra uložena v pravém hypochondriu, epigastriu a levém hypochondriu. Jejich horní, konvexní plocha naléhá na bránici (facies diaphragmatica) a je ve své ventrální části kryta peritoneem, dorzální část je srostlá s bránicí. Tato plocha má tvar trojúhelníku (pars affixa hepatis) a z jeho rohů vychází závěsné vazy jater, jde o přechod nástěnné pobřišnice a serózy jater. Pars affixa je ohraničena lig. coronarium dextrum et sinistrum, která jsou rozdělena do dvou listů a ty se laterálně spojují a pokračují jako lig. triangulare dextrum et sinistrum, přičemž lig. triangulare dextrum fixuje játra k dolní duté žíle a pobřišnici. Z předního rohu pars affixa vybíhají dva listy lig. falciforme hepatis, které se ventrálně spojují v lig. teres hepatis, které fixují játra k ventrální břišní stěně. V této struktuře probíhá chorda venae umbilicalis, což je obliterovaná v. umbilicalis. V pars affixa probíhají dolní dutá žíla a hepatické vény. Do dutiny břišní je orientována lehce konkávní plocha jater (facies visceralis). Tato plocha je dělena rýhami ve tvaru písmene H. Příčná brázda je sulcus transversus, který je hranicí lobus quadratus a lobus caudatus a je vlastní portou hepatis. Další dvě rýhy jsou označovány jako fissura sagitalis dx. et sin. Povrchovou hranicí mezi pravým a levým lalokem tvoří levá sagitální rýha. V přední části je její součástí lig. teres hepatis a v zadní části lig. venosum. Pravá sagitální rýha je vyznačena v přední části žlučníkovou jámou (fossa vesicae biliaris) a v zadní části žlábkem pro dolní dutou žílu. V porta hepatis vstupuje do jater pravá a levá větev a. hepatica propria a pravá a levá větev v. portae a vystupuje ductus hepaticus dexter et sinister. Játra obaluje peritoneum, které v porta hepatis tvoří duplikaturu. Ta pokračuje k pars superior duodeni a k malé křivatuře žaludku jako

omentum minus. První její část je lig. hepatoduodenale, ve kterém probíhá ductus hepaticus communis resp. ductus choledochus (vpředu vpravo), vena portae (vzadu), arteria hepatica propria (vpředu vlevo). Druhou částí je lig. hepatogastricum.

### 3.2 DĚLENÍ JATER NA LALOKY A SEGMENTY

Anatomicky se játra dělí na pravý a levý lalok, které jsou od sebe odděleny lig. falciforme hepatis. Toto dělení však neodpovídá reálnému cévnímu zásobení a drenáži žluče z jednotlivých partií jaterního parenchymu. Proto je logičtější z morfologického i funkčního hlediska považovat za hranici mezi levým a pravým lalokem relativně avaskulární zónu tzv. fissura principalis (Cantlieho linii). Hranicí je pak v sagitální rovině spojnice fundu žlučníku a ústí v. hepatica media do v. cava inferior. Při tomto dělení jater je pravý lalok vaskularizován z pravé hepatické artérie a pravé portální žíly, žluč je z této části drénována do pravého žlučovodu. Levý lalok je logicky zásoben krví z levé větve vrátnice, levé větve jaterní tepny a žluč je derivována levým žlučovodem. Pravý lalok představuje 60 % a levý 40 % parenchymu. Laloky jsou dále děleny na segmenty (obr. 3-1). I když tyto segmenty nejsou odděleny septy či štěrbinami, každý segment má svůj hilus, do kterého vstupuje větev v. portae a a. hepatica a vystupuje žlučovod. Odvodná jaterní žíla však vystupuje mimo hilus. Pravý lalok jaterní se skládá ze 4 segmentů (V - VIII) a číslování je po směru hodinových ručiček. Levý lalok má rovněž 4 segmenty. Segment I - III leží vlevo a segment IV leží vpravo od lig. falciforme hepatis. První segment má poněkud výjimečné postavení, protože je zásobován jak z levé, tak pravé portální vény. Z tohoto uspořádání vychází i chirurgická nomenklatura, jak o tom bude zmíněno v další kapitole.



Obr. 3-1 Dělení jater na segmenty

### 3.3 CÉVNÍ ZÁSOBENÍ JATER

Játra mají specifickou vaskularizaci. Jsou zásobeny jak žilní, tak arteriální krví cestou a. hepatica propria a vena portae. Krev je odváděna venózním systémem (vv. hepaticae).

Portální žíla zabezpečuje funkční oběh a přivádí krev do jater z nepárových orgánů dutiny břišní (žaludek, střevo, slezina, pankreas). Vzniká soutokem žil za hlavou pankreatu: v. mesenterica superior, v. lienalis, do které většinou ústí v. mesenterica inferior. Portální žíla probíhá za horní částí duodena a v lig. hepatoduodenálním jako nejdorzálnější struktura za ductus choledochus. Zde do ní ústí vv. gastricae a vv. paraumbilicales. V oblasti porta hepatis se pak dělí na levou a pravou větev. Do ramus dexter v. portae ústí v. cystica ze žlučníku a záhy se odděluje větev pro lobus caudatus. Následně se dělí na přední a zadní větev, pro segment V, VIII a VI, VII. Ramus sinister odstupuje od v. portae pod ostřejším úhlem. Hned na začátku odstupuje větev pro lobus caudatus a dále se větví k ostatním segmentům levého

laloku. Segmentální větve v. portae se dělí zpočátku pod pravým a postupně pod ostrým úhlem. Nakonec končí jako větvičky VII.-VIII. řádu v trsech sinusoidlních kapilár.

Arteria hepatica propria má nutritivní funkci a participuje na perfúzi jater ze 30 % celkového průtoku. Nicméně na přísunu kyslíku do jater se podílí z 50%. Je pokračováním a. hepatica comunis a začíná odstupem a. gastroduodenalis. Probíhá v hepatoduodenálním ligámentu vlevo od ductus choledochus. V oblasti hilu jaterního se pak rozdělí na pravou a levou větev. Další dělení a.hepatica propria respektuje průběh portálního řečiště. Jako aa. interlobulares probíhají její větvičky v portobiliárních prostorech, které pak mezi lalůčky pokračují jako aa. circumlobulares. Z těchto větví se pak krev dostává do sinusoidů mezi trámce jaterních buněk.

Vv. hepaticae začínají jako vv. centrales, postupně se spojují ve vény větších kalibrů, až nakonec tvoří pravou, střední a levou hepatickou žílu, které ústí do dolní duté žíly. Kromě těchto hlavních kmenů však do retrohepatické části v.cava inferior ústí přímo i drobné žíly (venae hepaticae breves).

### 3.4 ŽLUČOVÉ CESTY

Žlučové cesty začínají jako žlučové kanálky (canaliculi biliferi), do kterých je produkována žluč jaterní buňkou na žlučovém pólu. Jejich stěna je tvořena pouze buňkami jaterních trámců. Ductuli biliferi navazují na tyto kanálky a mají již vlastní stěnu. Dále je žluč drénována do interlobulárních žlučovodů (ducti biliferi interlobulares), které probíhají v portobiliárních prostorech. Žlučovody nižšího řádu se spojují ve žlučovody vyššího řádu, až vystupují jako levý a pravý vývod. Ductus hepaticus dx. et sin. v porta hepatis junkcí přechází v ductus hepaticus communis, který je dlouhý asi 2-4 cm a probíhá v lig. hepatoduodenale před v. portae vpravo. Spojením s ductus cysticus vzniká ductus choledochus, který je dlouhý asi 6-8 cm a probíhá za pars superior duodeni, dále za pankreatem, terminálně prochází stěnou duodena a většinou společně s ductus pancreaticus vyústí na papilla duodeni major.

### 3.5 STAVBA JATER

Povrch jater je kryt vazivovým pouzdem, capsula fibrosa (Glissoni). Z kapsuly vybíhá do jaterní tkáně vazivo, které se pak nachází v prostorách kolem cév a žlučovodů.

Jaterní buňka (hepatocyt) je základní stavební částicí jaterního parenchymu. Jaterní buňky tvoří trámce, které vytváří jaterní lalůčky. Mezi trámci jsou umístěny žilní sinusoidy a uvnitř trámců se formují žlučové kanálky, jejichž stěnou tvoří jaterní buňky. Jaterní buňky proto mají krevní a žlučový pól. Základní morfologickou jednotkou jater je jaterní lalůček (lobus venae centralis), který je tvořen trámci jaterních buněk radiálně uspořádanými k centrální žíle. Portobiliární prostor je místo kontaktu tří sousedních lalůčků, kde probíhá interlobulární žíla, tepna a žlučovod (trias hepatica).

### **3.6 LYMFATICKÁ DRENÁŽ JATER**

Povrchový lymfatický systém začíná bohatou sítí lymfatických kapilár na povrchu jater, resp. pod Glissonovou kapsulou. A to jak na facies diaphragmatica, tak na facies visceralis. Z horní plochy jater odtéká lymfa podél vv. hepaticae a v. cava inferior do zadního mediastina a do ductus thoracicus, ale i do parakardiálních lymfatických uzlin a do uzlin předního mediastina. Z dolní plochy jater je lymfa drénována do uzlin podél a.hepatica propria, a. hepatica communis a a. gastrica dx. Tyto uzliny bývají označovány jako uzliny 1. stupně. Z nich lymfa odtéká do uzlin 2. stupně podél truncus caeliacus. Hluboký lymfatický systém jater začíná kapilární sítí kolem jaterních lalůčků, které se sbíhají podél větvení v. portae a vystupují z jater v porta hepatis. Dále vstupují do lymfatických uzlin (nodi lymphatici hepatici), které přibírají i lymfu ze žlučníku. Takto je lymfa odváděna do uzlin podél truncus caeliacus, do cysterna chilli a do ductus thoracicus. Mízní cévy jater však probíhají i při větvení jaterních žil a podél v.cava inferior přes bránici do zadního mediastina (nodi lymphatici mediastinales posteriores).

### **3.7 INERVACE JATER A ŽLUČOVÝCH CEST**

Cestou n.vagus jsou játra inervována parasympatickými vlákny, vlákna sympatiku přichází z nn.splanchnici. Vlákna sympatiku a parasympatiku vstupují do ganglion coeliacum a dále jako plexus hepaticus probíhají kolem a.hepatica comm. et propria. Před vstupem do jater se oddělují nervová vlákna pro žlučník. Po vstupu do jaterního hilu nervová vlákna probíhají až k jaterním buňkám.

## 4 JATERNÍ METASTÁZY

### *Definice*

Slovo metastáza vychází z řeckého *μετά* - změna a *στάσις* – místo, tedy vystěhování. Jde o druhotné ložisko nádorových buněk, které vzniklo odtržením části nádorových buněk od primárního tumoru a následným šířením krevními a lymfatickými cestami nebo přímým rozsevem po organismu. Schopnost metastazovat je jedním ze základních znaků malignity nádorových onemocnění.

Pouze velmi malé procento nemocných s onkologickým onemocněním umírá následkem velikosti primárního tumoru. Nejčastěji je úmrtí způsobeno právě vznikem metastáz, jejichž tvorba je velmi složitý proces.

### 4.1 LOŽISKOVÉ LÉZE JATER

V játrech se vyskytují primárně jak benigní, tak maligní nádory. Játra jsou rovněž místem častého metastazování nádorů z různých částí těla. Pro přehled je uvedena tabulka rozdělující ložiskové léze jater podle histologické klasifikace WHO (tab. 4-1).

Tab. 4-1 Ložiskové léze jater podle histologické klasifikace

<b>EPITELIÁLNÍ TUMORY</b>	
<b>BENIGNÍ</b>	<b>MALIGNÍ</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatocelulární adenom</li> <li>• Fokální modulární hyperplazie</li> <li>• Adenom intrahepatálních žlučvodů</li> <li>• Cystadenom intrahepatálních žlučvodů</li> <li>• Biliární papilomatóza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatocelulární karcinom</li> <li>• Intrahepatální cholangiokarcinom</li> <li>• Cystadenokarcinom intrahepatálních žlučvodů</li> <li>• Kombinovaný hepatocelulární a cholangiocelulární karcinom</li> <li>• Hepatoblastom</li> <li>• Nediferencovaný karcinom</li> </ul>
<b>MEZENCHYMÁLNÍ TUMORY (NON-EPITELIÁLNÍ)</b>	
<b>BENIGNÍ</b>	<b>MALIGNÍ</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angiomyolipom</li> <li>• Lymfangiom a lymfangiomatóza</li> <li>• Hemangiom</li> <li>• Infantilní hemangioendoteliom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epiteloidní hemangioendoteliom</li> <li>• Angiosarkom</li> <li>• Embryonální sarkom (nediferencovaný)</li> <li>• Rabdomyosarkom</li> <li>• Ostatní (leiomyosarkom, fibrosarkom)</li> </ul>
<b>DALŠÍ TUMORY</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solitární fibrózní tumor</li> <li>• Teratom</li> <li>• Yol sac tumor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Karcinosarkom</li> <li>• Kaposiho sarkom</li> <li>• Karcinoid</li> </ul>
<b>HEMOPOETICKÉ A LYMFOIDNÍ TUMORY</b>	
<b>SEKUNDÁRNÍ METASTATICKÉ TUMORY</b>	
<b>EPITELIÁLNÍ ABNORMALITY</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysplazie jaterních buněk (velko- a malobuněčný typ)</li> <li>• Adenomatózní hyperplazie (lehkého a těžkého stupně- atypická)</li> <li>• Abnormality žlučvodů (hyperplazie, dysplazie a intraepiteliální ca in situ)</li> </ul>	
<b>DALŠÍ LÉZE</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesenchymální hamartom</li> <li>• Nodulární transformace</li> <li>• Infalamatorní pseudotumor</li> </ul>	

## 4.2 SEKUNDÁRNÍ JATERNÍ LOŽISKA

V ekonomicky vyspělých zemích metastázy tvoří 90 % všech maligních nádorů jater. Játra jsou, po lymfatických uzlinách, druhým nejčastějším místem metastáz. Důvodem, proč jsou játra exponovaným místem metastazování solidních maligních tumorů, je jejich umístění v cévním řečisti a jejich typické výrazné prokrvení. Nádory se do jater šíří nejčastěji krevní cestou, metastazování se však může realizovat i cestou lymfatickou nebo přímým prorůstáním z okolí.

Nádorové buňky se mohou do jater šířit z kteréhokoli místa v lidském těle. Tomu odpovídá i nález jaterních metastáz u 40 % zemřelých na solidní tumor. Ve Spojených státech se metastázy nejčastěji vyskytují u zemřelých na bronchogenní karcinom, pak následuje karcinom prostaty, tlustého střeva, prsu, pankreatu a žaludku. To je však pohled absolutních čísel. Pokud bychom měli hodnotit frekvenci jaterních metastáz u různých malignit, pak jaterní metastázy se nejčastěji vyskytují u karcinomu žlučníku, pankreatu a následně u karcinomu kolorekta.

Proces metastazování můžeme rozdělit do 4 etap. V první etapě dochází k invazi nádorových buněk do mezibuněčných prostorů a do lymfatických a krevních cév. V druhé fázi se nádorové buňky transferují krví nebo lymfou do vzdálených míst. Třetí etapa zahrnuje proniknutí nádorových buněk do tkání. A čtvrtou etapou je vlastní růst metastázy. Jen méně jak 1% nádorových buněk je schopno metastazovat, a to u primárního nádoru o velikosti nejméně 1 cm<sup>3</sup>, což představuje 10<sup>9</sup> buněk. A jen 0,1% uvolněných buněk do cév je schopno tvořit sekundární malignity.

Jaterní metastázy se dělí na synchronní a metachronní. Synchronní metastázy se diagnostikují spolu s primárním tumorem. Metachronní se vyskytnou v různém časovém odstupu po odstranění primárního ložiska. Není však vyřešena hypotéza, zda metachronní metastázy nemají původ v mikrometastázách existujících v době léčení primárního tumoru.

Makroskopicky metastázy tvoří většinou variabilní počet uzlů, které dosahují různé velikosti. Uzly mohou splývat, nekrotizovat, prokrvácet, kalcifikovat, mohou mít pseudocytickou podobu. Jejich mikroskopický obraz odpovídá do jisté míry primárnímu nádoru.

Větší jaterní metastázy, tím máme na mysli metastázy větší jak 10 - 15 mm, jsou zasobené z 80 – 90 % z jaterní tepny. Menší metastázy, tj. metastázy do 5 mm, mají cévní zásobení jak cestou portální žily, tak cestou jaterní tepny, a to četnými arterioportálními spojkami.



#### **4.2.1 SYMPTOMATOLOGIE JATERNÍCH METASTÁZ**

Jaterní metastázy dlouho zůstávají klinicky němé. Objeví-li se jejich příznaky, znamená to pokročilé stádium onemocnění. Mezi tyto symptomy patří nechutenství, hubnutí, bolesti v oblasti jater, ascites, ikterus, teploty a hmatný tumor.

#### **4.2.2 DIAGNOSTIKA JATERNÍCH METATÁZ**

Včasná diagnostika je rozhodující z hlediska možné radikální terapie.

Cílem zobrazovacích metod je zjistit počet, velikost, lokalizaci a charakter metastáz. Mezi zobrazovací metody přínosné pro diagnostiku sekundárních malignit jater patří ultrazvukové vyšetření, výpočetní tomografie (CT), magnetická rezonance (MR), angiografie a pozitronová emisní tomografie spojená s výpočetní tomografií (PET CT).

Kromě zobrazovacích metod jsou důležité jak pro diagnostiku, tak dispezarizaci nemocných biologické ukazatele malignity - onkomarkery.

##### **4.2.2.1 Ultrazvuk**

Ultrazvuk zůstává stále důležitou zobrazovací metodou, a to pro jeho snadnou dostupnost a neinvazivitu. Zejména má uplatnění při předoperačních vyšetřeních a dispezarizaci nemocných. Na druhé straně se této metodě vytýká subjektivita hodnocení a nižší senzitivita nedosahuje výsledků kontrastní CT [115, 118].

Při vyšetřování jater se využívá sonda o frekvenci 8 - 10 MHz. Ultrazvukem rozlišujeme ložiska, která mají nižší nebo vyšší echogenitu ve srovnání s okolním jaterním parenchymem. Je možné posoudit i nepřímé známky ložiskových procesů jako je odtlačení cév nebo žlučových cest. Vyšší sensitivity a specifity lze dosáhnout využitím moderních přístrojů za pomoci pulzního dopplerovského zobrazení. Další cestou k zvýšení citlivosti a přesnosti vyšetření je použití kontrastních látek.

Významné je peroperační ultrazvukové vyšetření, které dnes má nezastupitelnou úlohu v jaterní chirurgii. Senzitivita tohoto vyšetření je vyšší než CTAP (Computed Tomography Arterial Portography) [118].

#### 4.2.2.2 Výpočetní tomografie

Vyšetření lze provést nativně nebo s podáním jodové kontrastní látky intravenózně. Zobrazení se zachytí ve fázi arteriální, kdy kontrastní látka se dostává do jater cestou jaterní tepny, dále ve fázi portální, kdy kontrastní látka je v portálním řečisti a nakonec ve fázi pozdní. Senzitivita a specifita CT je dána mírou rozdílu denzity jaterní tkáně a ložiska. Tento rozdíl se do jisté míry dá ovlivnit množstvím, koncentrací a rychlostí aplikace kontrastní látky. Při CT vyšetření se hodnotí denzita a charakter sycení jaterních ložisek.

Na nativním snímku se metastázy zobrazují jako hypodenzní, neostře ohraničená, někdy nehomogenní ložiska. V arteriální fázi je patrné okrouhlé ložisko s periferním sycením s vymýváním kontrastu v pozdní fázi. U metastáz větších rozměrů se může objevit centrálně nekróza. Rovněž není vzácná kalcifikace, hyalinizace metastáz. U nemocných po chemoterapii můžeme pozorovat retrakci pouzdra jater. Při vzácném šíření metastáz lymfatickou cestou do jater se postkontrastně může zobrazit linie podél porty a jejích větví.

Další modifikací CT je CTAP a CTA (Computed Tomography Arteriography). Při CTAP se aplikuje kontrastní látka Seldingerovou metodou do a. mesenterica superior. Kontrastní látka tak v první fázi přichází z viscerálních orgánů do portální žíly a dochází k sycení pouze zdravé jaterní tkáně. Sensitivita CTAP se pohybuje od 88 – 97 % [116]. Spolu s maligními ložisky se však zobrazí i pseudoléze, a proto je specifita tohoto vyšetření nižší.

Při CTA se kontrastní látka aplikuje Seldingerovou technikou do a. hepatica communis. Tím je dosaženo vysokého vysycení ložisek, která jsou živena arteriální krví. Tato metoda má vysokou specifitu, která se pohybuje kolem 86 – 94 % [115].

Jak z výše uvedeného vyplývá, kombinací CTAP a CTA je dosahováno při diagnostice jaterních metastáz vysoké senzitivity i specifity [117].

#### 4.2.2.3 Magnetická rezonance

Vyšetření magnetickou rezonancí není určeno k primárnímu zachytu ložisek, ale k exaktnějšímu posouzení rozsahu postižení, event. pro hodnocení efektu intervenční radiologie, jako je chemoembolizace, termokoagulace.

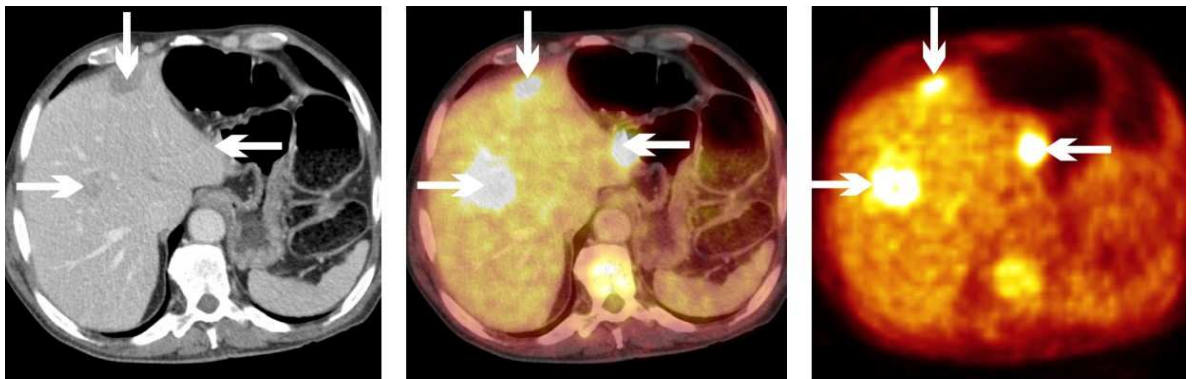
Magnetická rezonance se může kombinovat s podáním orgánově specifických kontrastních látek. Tyto látky vychytávají jak hepatocyty, tak Kupfferovy buňky. Metastáza kontrastní látku nevychytává (s výjimkou metastáz endokrinních tumorů). Uvádí se, že senzitivita i specifita MR je srovnatelná s CTA/CTAP [121].

#### 4.2.2.4 Angiografie

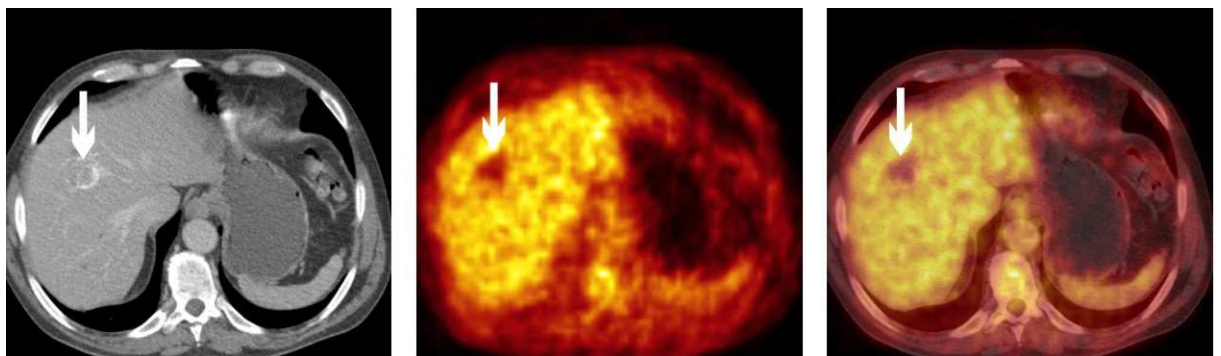
Její význam v diagnostice metastáz je jen marginální a své pevné místo má v intervenční radiologii. Angiografické vyšetření je však nezbytné před zaváděním portokatétrů.

#### 4.2.2.5 Pozitronová emisní tomografie spojená s CT

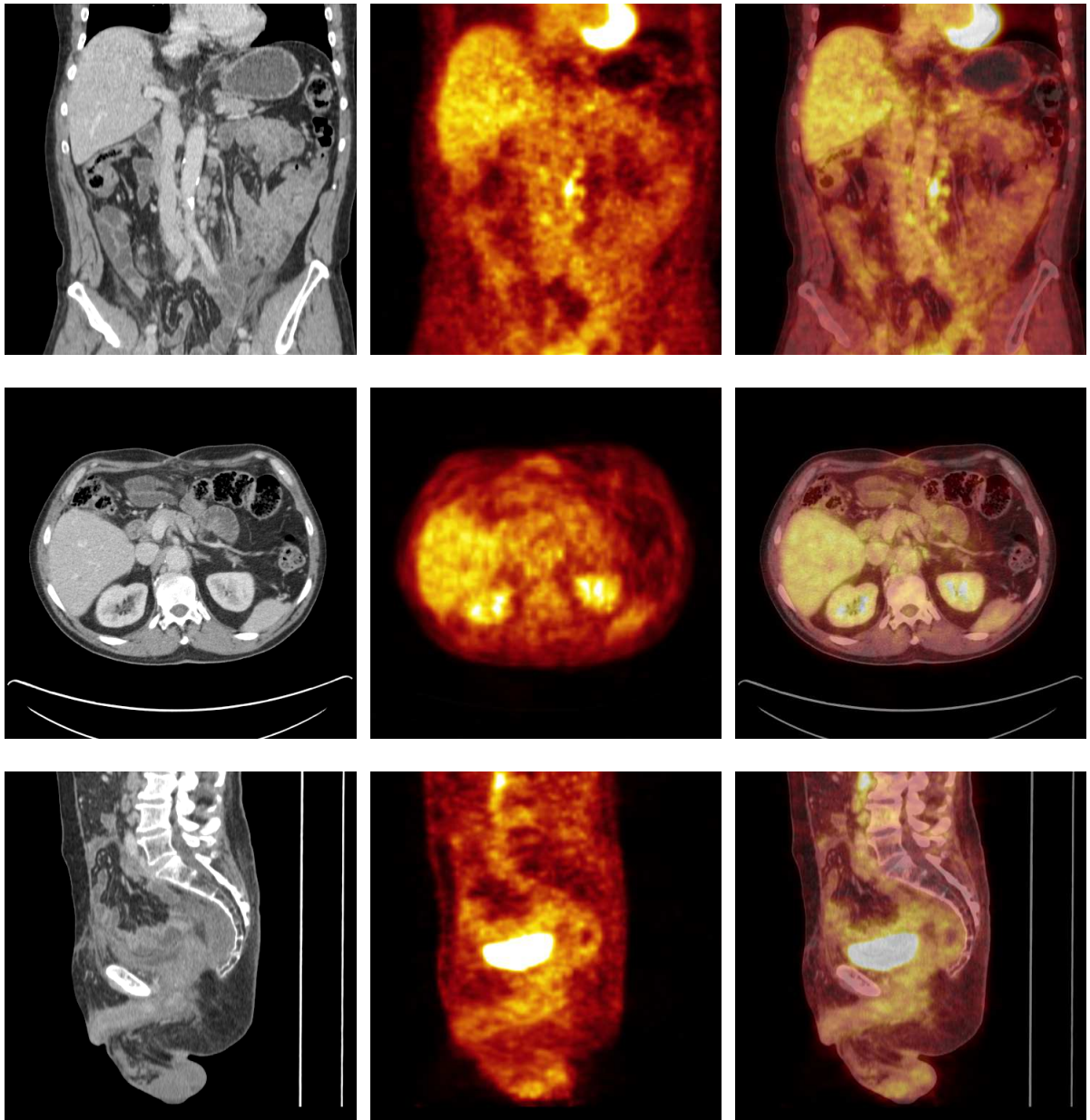
Pozitronová emisní tomografie (PET) je zobrazovací metoda, kdy po nitrožilně podaném malém množství radioaktivní látky značené pozitronovým zářičem získáme tomografické řezy různých tkání celého těla v různých rovinách. Principem zobrazování PET je možnost detekce a následná registrace změn metabolismu v patologicky změněné tkáni (molekulární zobrazování). Nejčastěji používaným radiofarmakem při PET vyšetření je 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glukóza (fluorodeoxyglukóza, FDG). V buňce jsou glukóza a FDG ve vzájemné kompetici fosforylovány pomocí enzymu hexokinázy na glukózo-6-fosfát a 2-FDG-6-fosfát. 2-FDG-6-fosfát nemůže být dále metabolizován a v buňce se tedy hromadí. Nádorové buňky mívají zmnoženy inzulin non-dependentní glukózové transportéry, zvýšenou rychlost fosforylace, sníženou hladinu glukózo-6-fosfatázy. Důsledkem je výrazně zvýšená akumulace FDG v nádorových buňkách (nádorová diagnostika tvoří více než 90 % všech indikací k PET CT vyšetření) (obr. 4-1 A).



A



B



C

Obr. 4-1

A Snímky výpočetní tomografie (CT), pozitronové emisní tomografie (PET) a PET/CT u nemocného s kolorektálním karcinomem, na transversálním řezu jater jsou zobrazeny tři metastázy v segmentu S2/3, S4 a S8

B Snímky výpočetní tomografie (CT), pozitronové emisní tomografie (PET) a PET/CT u nemocného po chemoterapii, na PET/CT transversálním řezu v segmentu S8 je zvýšená akumulace glukózy při okraji ložiska svědčící pro viabilní nádorovou tkáň, další dvě ložiska v S 2/3 regredovala, na CT přetrvávají hypodenzní nepravidelné léze v segmentu S4 a S2/3

C Snímky výpočetní tomografie (CT), pozitronové emisní tomografie (PET) a PET/CT u nemocného po amputaci rekta a rozšířené levostranné hemihepatektomii pro kolorektální karcinom a metastázy jaterní, na horním koronálním a transversálním řezu obraz jater po resekčním výkonu, na dolním sagitálním řezu stp amputaci rekta

Hlavním přínosem tohoto vyšetření není jen diagnostika jaterních metastáz, ale i detekce extrahepatální diseminace solidních tumorů, což umožňuje lepší selekci pacientů k chirurgickému výkonu [28 - 31]. Ve skupině 51 nemocných s diagnostikovaným izolovaným metastatickým postižením jater, kde diagnóza byla postavena na tradičních zobrazovacích metodách, PET CT ve 20 % změnila léčebný plán [28]. Osm nemocných nebylo operováno a naopak další dva pacienti, byli hodnoceni jako kandidáti resekce. Stále však neexistují randomizované studie, které by monitorovaly skutečný význam PET CT pro diagnostiku, byť řada prací vyzdvihuje její přínos [33 - 37]. PET CT je všeobecně preferováno před klasickým CT vyšetřením [32]. Senzitivita a specifita PET CT pro jaterní metastázy se uvádí 80 % resp. 92 % a 91 % resp. 98 % pro extrahepatická ložiska [32]. Korespondující data CT byla pro jaterní léze 83 % resp. 84 % a extrahepatické postižení 61 % resp. 91 %.

Problematická je výtěžnost PET CT po chemoterapii, která může svým důsledkem na metabolickou aktivitu nádorové buňky změnit senzitivitu vyšetření [38] (obr. 4-1B). Patnáct (37%) ze 41 ložisek u nemocných po chemoterapii nebylo detekováno při PET CT na rozdíl od 16 (23%) nedetekovaných ložisek z 69 u nemocných bez chemoterapie.

#### **4.2.2.6 Biologické ukazatele malignity – onkomarkery**

Karcinoembryonální antigen (CEA) má nezastupitelnou úlohu při dispezarizaci nemocného po odstranění tumoru a jeho elevace je signálem k pátrání po metastázách, či lokoregionální recidivě. CEA byl identifikován v roce 1965. Jedná se o onkofetální glykoprotein, který hraje významnou roli v procesu buněčné adheze. Existuje určitá heterogenita molekul v histologicky odlišných nádorech, která je dána strukturou sacharidové složky a stupněm glykosylace. Mechanismus působení CEA není jasný. Zdá se, že CEA působí jako repulsní molekula na povrchu nádorových buněk, která vede k narušení nádorové struktury, usnadňuje tak migraci a motilitu nádorových buněk, což je předpokladem pro tvorbu metastáz. V embryu je CEA syntetizován v epiteliálních buňkách, zejména v jejich membránách. Během života je tvořen minimálně, a to v epiteliálních buňkách střevní sliznice, žaludku a bronších. Elevace CEA není jen vázána na maligní diagnózy, ale lze ji zaznamenat u benigních onemocnění jako je jaterní cirhóza, pankreatitida, M.Crohn, ulcerózní kolitida a některá benigní onemocnění mléčné žlázy. Na druhou stranu CEA se především nachází ve tkáni maligního nádoru kolorekta. Mezi další malignity kde vidáme zvýšenou hladinu CEA v séru patří obecně adenokarcinomy, v menší míře epidermoidní a malobuněčné karcinomy

plic. Významné je jeho sledování u maligních nádorů prsu, malignit ženských pohlavních orgánů, karcinomu ledvin, močového měchýře, prostaty a testikulárních tumorů.

Hladina CEA v séru zdravých osob většinou nepřesahuje 5 ug/l, vyšší hladiny můžeme zaznamenat u kuřáků event. u alkoholiků. Hladina CEA je u maligních tumorů závislá na objemu nádorové tkáně. Vysoké hodnoty hladiny CEA v séru před resekcí primárního tumoru jsou zpravidla spojené s kratším přežíváním. Při dispenzarizaci nemocných po resekci primárního tumoru nám hodnoty CEA vyšší než 10 ug/l velmi často signalizují progresi maligního procesu. Hodnoty nad 20 ug/l, jsou velmi suspektní z metastáz. Senzitivita pro kolorektální karcinom se pohybuje kolem 60 %, při specifitě 90 %. Sledování hladiny CEA nám může dokumentovat účinnost chirurgické či chemoterapeutické léčby.

Další monoklonální protilátky CA 19 - 9, CA 125 hrají méně významnou roli při dispenzarizaci nemocných s kolorektálním tumorem.

## 5 LÉČBA JATERNÍCH METASTÁZ

Léčbu jaterních metastáz dělíme na radikální a paliativní. Radikální i paliativní přístup využívá podobné metody s cílem zlepšit výsledky léčby u nemocných s metastatickým postižením. Je ale třeba zdůraznit, že pouze radikální jaterní resekce dává šanci nemocnému na vyléčení.

### 5.1 RADIKÁLNÍ LÉČBA JATERNÍCH METASTÁZ

#### 5.1.1 CHIRURGICKÁ LÉČBA

##### 5.1.1.1 Historie

V roce 1888 byla provedena první resekce jater pro tumor (Langenbuch). Hned v následujícím roce jsou zmínky o resekci technikou digitoklasie „finger fracture technique“ (Keen). První anatomickou resekci (levostrannou lobektomií) provedl v roce 1932 Caprio a první pravostrannou hepatektomií v roce 1952 uskutečnil Lortat-Jacob a Robert. V roce 1954 vypracoval Couinaud základy chirurgické anatomie jater. S jaterní chirurgií jsou spojena jména významných chirurgů jako je Leslie Blumgart, Stig Bengmark, Henri Bismuth. V roce 1963 byla publikovaná sestava pacientů s resekci jater pro metastázu kolorektálního karcinomu z Mayo Clinic Woodingtonem [142]. Pětileté přežívání skupiny nemocných po resekci dosáhlo 20%. V posledních desetiletích zaznamenala jaterní chirurgie nebývalý pokrok s rozvojem nových technik a přístrojů. Významně se snížila morbidita a letalita i při rozsáhlých výkonech na játrech.

##### 5.1.1.2 Jaterní resekce

Jaterní resekce dělíme na 3 skupiny:

- A. *Anatomické resekce, které respektují segmentární uspořádání jater.*
- B. *Neanatomické resekce.*
- C. *Tumorektomie, kdy je odstraněn vlastní tumor bez okolního jaterního parenchymu.*

## A. Anatomické resekce

Anatomické resekce dále dělíme na resekce velké a rozšířené a anatomické resekce limitované.

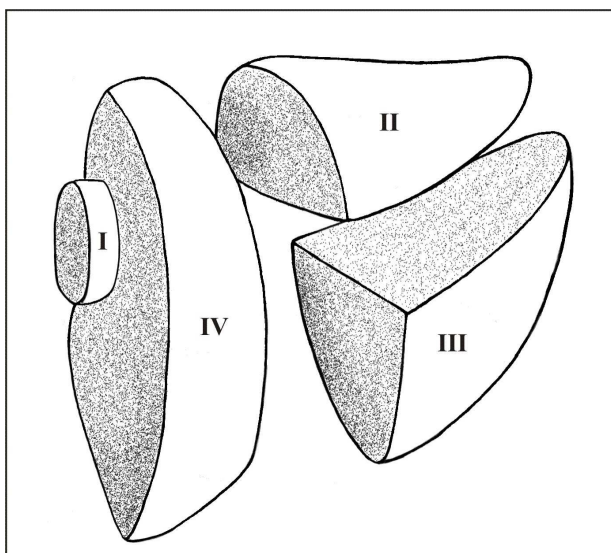
### Anatomické resekce velké a rozšířené

U tohoto typu resekce jsou odstraněny tři a více segmenty (tab. 5-1, obr. 4-1C , obr. 5-1A-E).

Tab. 5-1 Anatomické resekce velké a rozšířené

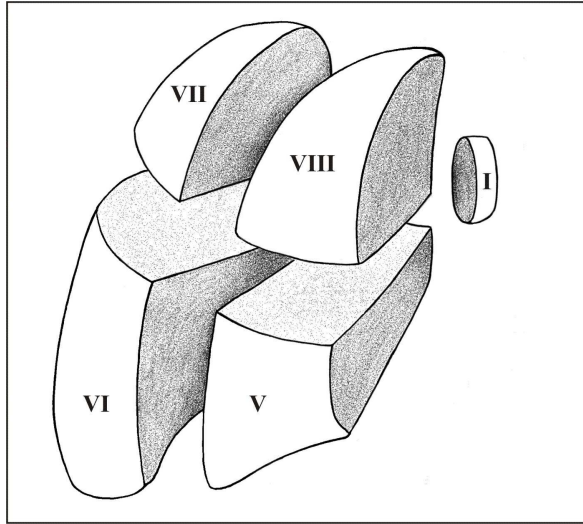
Anatomické resekce velké a rozšířené	Počet odstraněných segmentů	Resekční linie	Odstraněná jaterní tkáň v procentech
Pravostranná hemihepatektomie	V,VI,VII, VIII	linea principalis	60%
Rozšířená pravostranná hemihepatektomie	V,VI,VII,VIII a segmentu I nebo IV	lig. falciforme hepatis	80%
Levostranná hemihepatektomie	II,III a IV	linea principalis	40%
Rozšířená levostranná hemihepatektomie	II,III a IV rozšířená o segment V a VIII nebo o segment I	N	N
Trisegmentektomie v kombinaci segmentů	IV,V,VI V,VI,VII I, IV, V	N	N

N neuvádí se

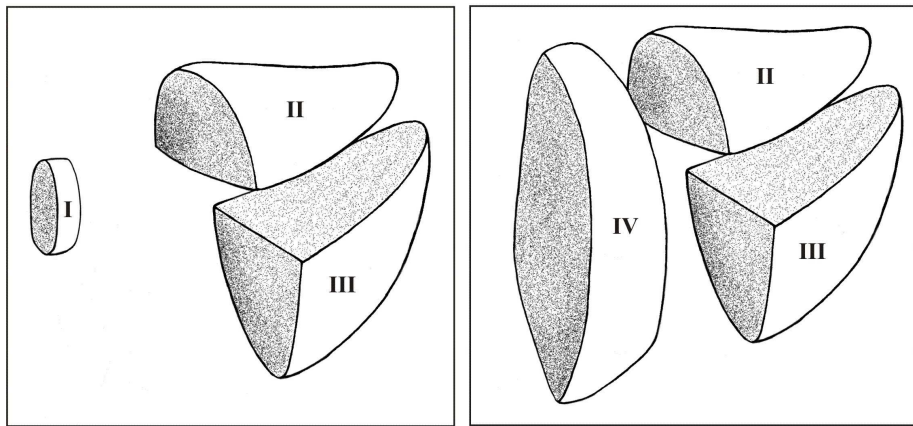


A

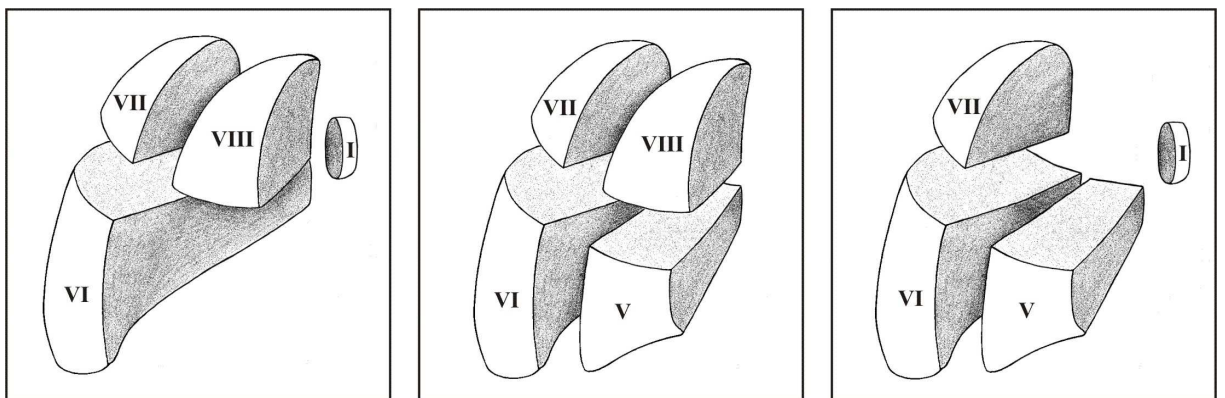




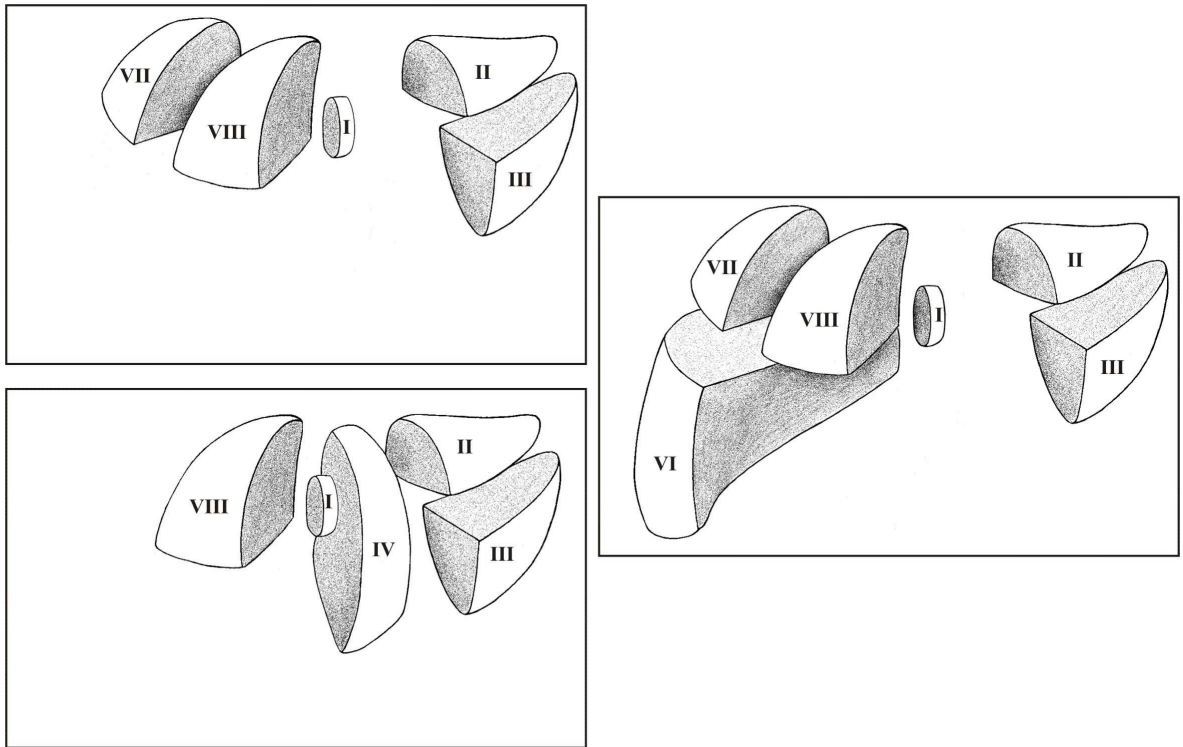
B



C



D



E

Obr. 5-1

- A Stav po pravostranné hemihepatektomii
- B Stav po levostranné hemihepatektomii
- C Stav po rozšířené pravostranné hemihepatektomii
- D Stav po rozšířené levostranné hemihepatektomii
- E Stav po trisegmentektomii

### Anatomické resekce limitované

Při tomto typu resekce jsou odstraněny maximálně dva jaterní segmenty. Při odstranění jednoho segmentu je segmentektomie označena číslem segmentu. Mezi časté bisegmentektomie patří:

Levostranná lobektomie. Bisegmentektomie II, III.

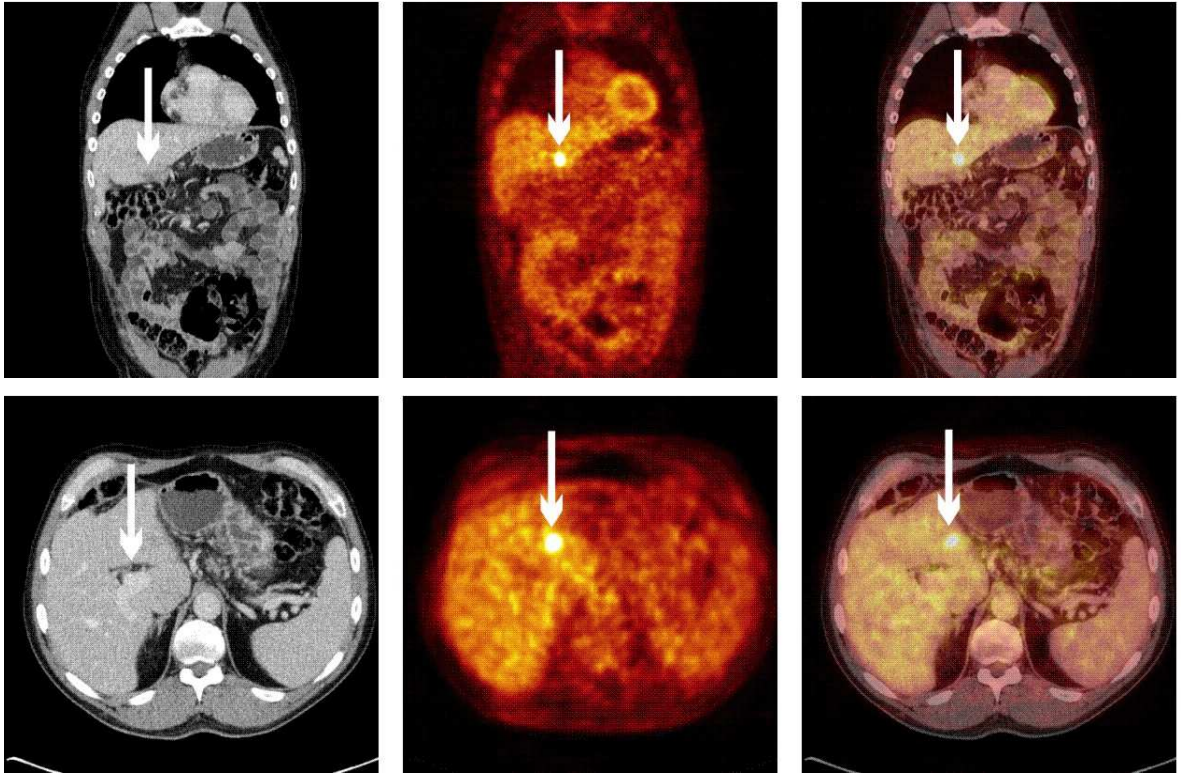
Zadní sektorektomie. Bisegmentektomie VI, VII.

Přední sektorektomie. Bisegmentektomie V, VIII.

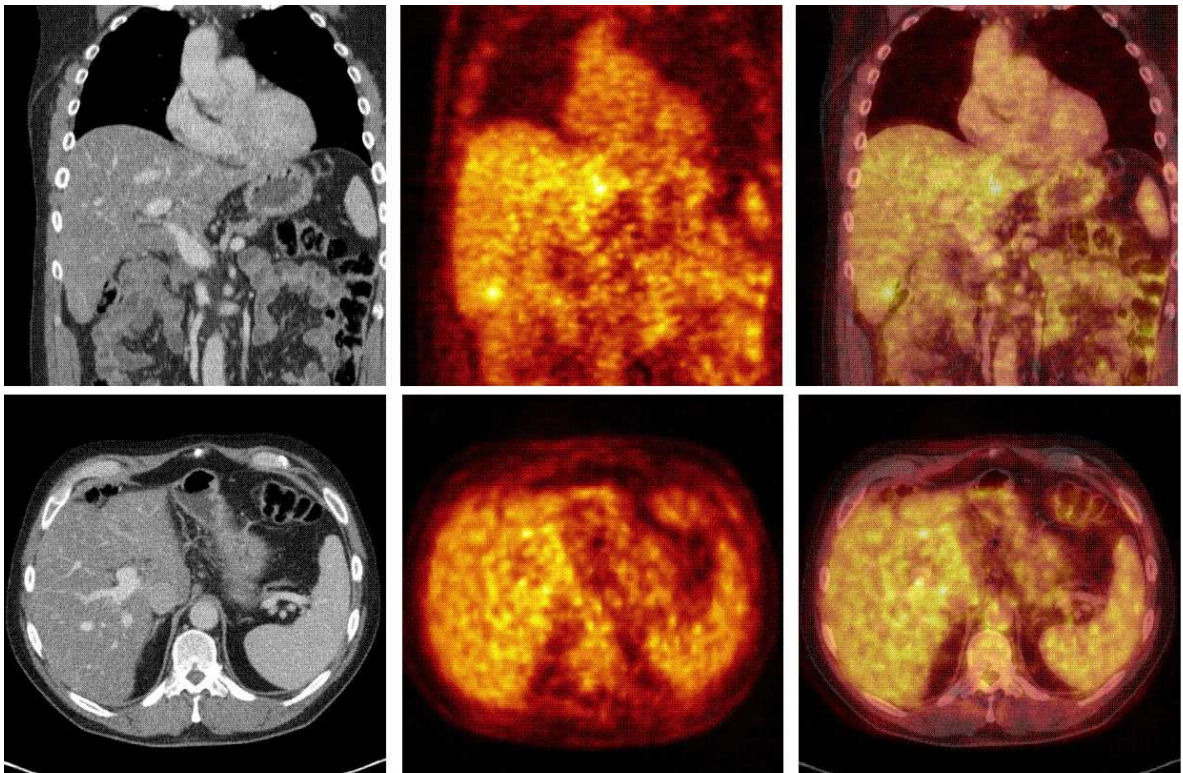
Bisegmentektomie IV, V, kdy je resekováno lůžko žlučníku.

### ***B. Neanatomické resekce***

U tohoto typu resekce resekční linie neodpovídá anatomicky definované části jater (obr. 5-2A,B).



A



B

Obr. 5-2

A Snímky výpočetní tomografie (CT), pozitronové emisní tomografie (PET) a PET/CT v koronárním a transverzálním řezu u pacienta se solitární metastázou kolorektálního karcinomu

B Snímky výpočetní tomografie (CT), pozitronové emisní tomografie (PET) a PET/CT v koronárním a sagitálním řezu u pacienta po neanatomické resekci solitární jaterní metastázy

## ***C. Tumorektomie***

V tomto případě je odstraněn vlastní tumor bez okolního jaterního parenchymu. Tento typ resekce nesplňuje kritéria onkologické radikality.

### **Indikace jaterní resekce**

V případě, že u nemocných s jaterními metastázami jsou respektovány základní indikační podmínky k resekčnímu výkonu, je možné potencionálně vyléčit každého pacienta.

Mezi tyto podmínky patří:

1. Resekabilita primárního tumoru.
2. Absence extrahepatálního šíření nádoru, který by nebylo možné odstranit.
3. Metastázu lze řešit radikálně (R0 resekcí).
4. Po resekci zůstane dostatečný objem funkčního jaterního parenchymu.
5. Není kontraindikace k výkonu pro event. komorbiditu nemocného.

Nicméně vyhlídky nemocného na vyléčení jsou limitovány i jinými faktory, a to zejména typem primárního tumoru. Nejlepší prognózu mají nemocní s metastázami kolorektálního karcinomu. Dále jsou to nemocní s diferencovaným primárním tumorem. Obecně lepší prognózu mají metastázy solitární, menších rozměrů a metastázy vzniklé za delší dobu po odstranění primárního tumoru s nízkou hladinou specifických onkomarkerů pro daný typ nádoru. Při volbě optimálního chirurgického výkonu rozhoduje lokalizace a velikost jaterní léze a funkční kapacita zbylého parenchymu po resekci.

Anatomické resekce se preferují u větších metastáz postihujících celé segmenty jednoho laloku. Ukazuje se, že anatomická resekce jater snižuje výskyt histologicky neradikálních resekcí [114]. Neanatomická, klínovitá resekce je určena k odstranění periferních ložisek [111].

### **5.1.1.3 Jaterní metastázy kolorektálního karcinomu**

Kolorektální karcinom je nejčastější nádor gastrointestinálního traktu a patří mezi nejčastější nádor v celosvětovém měřítku. V České republice byl v roce 2004 KRK třetím nejčastějším nádorem u mužů (incidence 92/100 000) a druhým nejčastějším nádorem u žen (incidence 63/100 000). V absolutních číslech to znamenalo 4 575 nově diagnostikovaných

onemocnění u mužů resp. 3287 u žen [1]. Zásadním problémem zůstává pozdní záchyt této choroby, kdy 21,9 % nových onemocnění je v klinické stádiu IV. Znamenalo to potvrzení metastáz u 1721 nemocných při stanovení diagnózy kolorektálního karcinomu [2]. Asi u 50 % - 60 % pacientů s adenokarcinomem konečníku a střeva se během onemocnění objeví sekundární maligní ložiska v játrech. Synchronní metastázy postihují kolem 25 % nemocných. U 20 – 30 % pacientů s kolorektálním karcinomem se objevují metastázy v dalším průběhu onemocnění, a to nejčastěji do dvou let od primární operace [104]. Dalším závažným faktem je, že asi 2/3 pacientů s jaterními metastázami KRK mají i extrahepatické šíření nádoru. Každoročně na KRK umírá v České republice 4 300 pacientů. Od roku 1989 se počet nových onemocnění zvýšil téměř 3x a počet úmrtí více než 2x [110]. Jako pozitivní fakt je nutno uvést, že zatímco incidence onemocnění má vzestupnou tendenci, mortalita relativně klesá. Odráží se tak pozitivní efekt řady nových cytostatik a biologické léčby, pokrok v chirurgické technice a intervenční radiologii, pozitivní vliv screeningu kolorektálního karcinomu.

Metastázy kolorektálního karcinomu tvoří poněkud zvláštní skupinu sekundárních malignit. Lepší prognóza pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu, ve srovnání s nemocnými se sekundárními malignitami jater při primárním tumoru žaludku, pankreatu, plic, prostaty apod., je dána odlišným způsobem metastázování a účinnějším efektem cytostatické léčby. U třetiny nemocných s jaterní metastázou kolorektálního karcinomu se vyskytuje solitární ložisko. V případě mnohočetných metastáz je postižení často unilaterální, což vytváří lepší podmínku pro chirurgickou intervenci. Dá se také předpokládat, že počet nemocných s okultními jaterními metastázami je nižší, než u jiných malignit.

#### **5.1.1.3.1 Primárně resekovatelné metastázy**

Resekce je jediná potencionálně kurativní metoda léčby u nemocných s metastázami KRK [105]. Pětileté přežívání po R0 resekcii se uvádí mezi 24 – 58 % s průměrem kolem 40 procent [18 -27], zatímco pětileté přežití u nemocných bez chirurgického výkonu při nejnovějších chemoterapeutických režimech se pohybuje mezi 5 – 9 % (tab. 5-2).

Tab. 5-2 *Výsledky přežívání nemocných po jaterních resekcích pro metastázy kolorektální karcinomu*

<b>Autor a rok</b>	<b>Počet pacientů</b>	<b>Pětileté přežívání procenta</b>	<b>Medián přežívání měsíce</b>
Hughes, KS; 1986	607	33	NU
Scheele, J; 1995	434	33	40
Nordlinger, B; 1996	1568	28	NU
Jamison, RL; 1997	280	27	33
Fong, Y; 1999	1001	37	42
Iwatsuki, S; 1999	305	32	NU
Choti, M; 2002	133	58	NU
Abdalla, E; 2004	190	58	NU
Fernandez, FG; 2004	100	58	NU
Wei, AC; 2006	423	47	NU
Rees, M; 2008	929	36	42.5

Alan P, Steven A ©2008 UpToDate®

NU: nebyl uveden

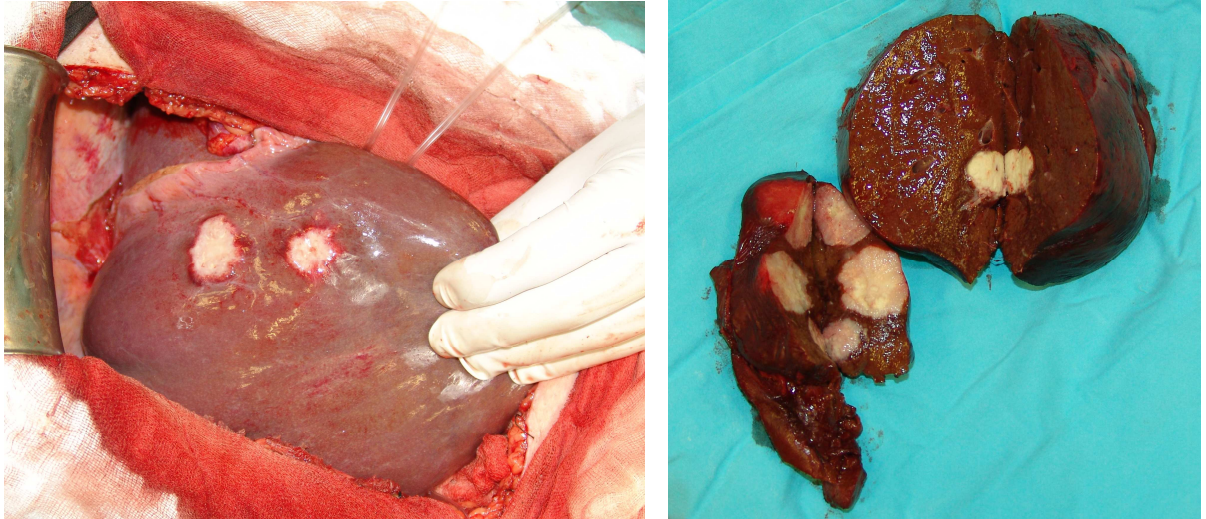
Navzdory tomu, že indikace k chirurgické léčbě jsou tématem řady publikací, nejsou přijata všeobecná kritéria, která by jednoznačně selektovala tyto nemocné. Optimální výběr pacientů k resekcímu výkonu se vyvíjí. V minulosti byly kontraindikace definovány na podkladě retrospektivních studií [18]. Chirurgové tak pečlivě zvažovali resekce u pacientů s více jak 3 ložisky, v případě postižení obou laloků, pozitivě portálních uzlin a u nemocných, kde nebylo možné dosáhnout centimetrového okraje při resekcí [39]. S rozvojem chirurgických technik, nových přístrojů, zlepšení pooperační péče a chemoterapeutických režimů se mění i pohled na indikační kritéria k resekcí [40, 108] (tab. 5-3).

Tab. 5-3 *Konvenční versus moderní přístup při léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu*

KONVENČNÍ INDIKACE	MODERNÍ AGRESIVNÍ PŘÍSTUP
Počet < 4 metastázy, unilobulární postižení.	Není limitace. Mnohočetné, bilobulární metastázy jsou akceptovány. Využívá se neoadjuvantní chemoterapie, etapových výkonů a kombinace resekce a ablace.
Velikost < 5 cm.	Není limitace.
Metastázy izolované na játra.	Plicní metastázy mohou-li být resekovány.
Resekční linie > 1 cm.	Resekční linie < 1 cm s ablativním ošetřením okraje.
Adekvátní objem ponechaného jaterního parenchymu.	Předoperační portální embolizace s cílem zvětšení objemu ponechaného jaterního parenchymu po resekci.
Odstranění všech makroskopických ložisek.	Je možné použít kombinaci resekce a lokální ablace.
Bez invaze do dolní duté žíly a jaterních žil.	Není limitace. Může být provedena resekce dolní duté žíly a jaterní žíly s rekonstrukcí.
Nejsou metastaticky postižené lymfatické uzliny jaterního pediklu.	Lymfatické uzliny jaterního pediklu mohou být resekovány se zvýšením tříletého přežívání v případě negativních uzlin v oblasti celiakální.
Nejedná se o metachronní jaterní metastázy.	Je možné resekovat synchronní i metachronní metastázy.

Khatri, VP, Petrelli, NJ, Belghiti, J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? J Clin Oncol 2005; 23:8490. Copyright © 2005 American Society of Clinical Oncology.

Změny v přístupu dokumentují výsledky souboru 484 nemocných, kde 136 pacientů mělo 4 a více metastáz a 36 osm a více metastáz, kde pětileté a desetileté přežívání bylo 47 % resp. 29 % [41]. Povzbudivých výsledků v pětiletém přežití bylo zaznamenáno dokonce i u skupiny pacientů s 8 a více metastázami (obr. 5-3).



Obr. 5-3 Na levém obrázku vidíme peroperační nález mnohočetných metastáz kolorektálního karcinomu a vpravo resekát jater s mnohočetnými metastázami

Multicentrická studie 557 nemocných po resekci jaterních metastáz kolorektálního karcinomu vykazuje stejné přežívání a rekurenci bez ohledu na šíři resekční linie v případě její negativity [42]. K podobným závěrům dochází i jiní autoři [43]. Jako jedna z klasických kontraindikací je uváděno metastatické postižení portálních uzlin. V rozporu s tímto názorem se ukazuje, že v případě kompletní lymfadenektomie jaterního pediklu lze dosáhnout tříletého přežívání u 19 % nemocných [44]. A tak prakticky zůstává pouze rámcový konsensus, který kontraindikuje chirurgickou resekci, a to neléčitelné extrahepatické šíření tumoru, postižení více jak 70 % jaterního parenchymu a nemožnost odstranění všech ložisek s negativní resekční linií [106, 107]. Vlastní resekabilita je pak dána počtem, uložením a rozložením metastáz v jaterním parenchymu.

#### 5.1.1.3.2 Primárně neresekabilní metastázy

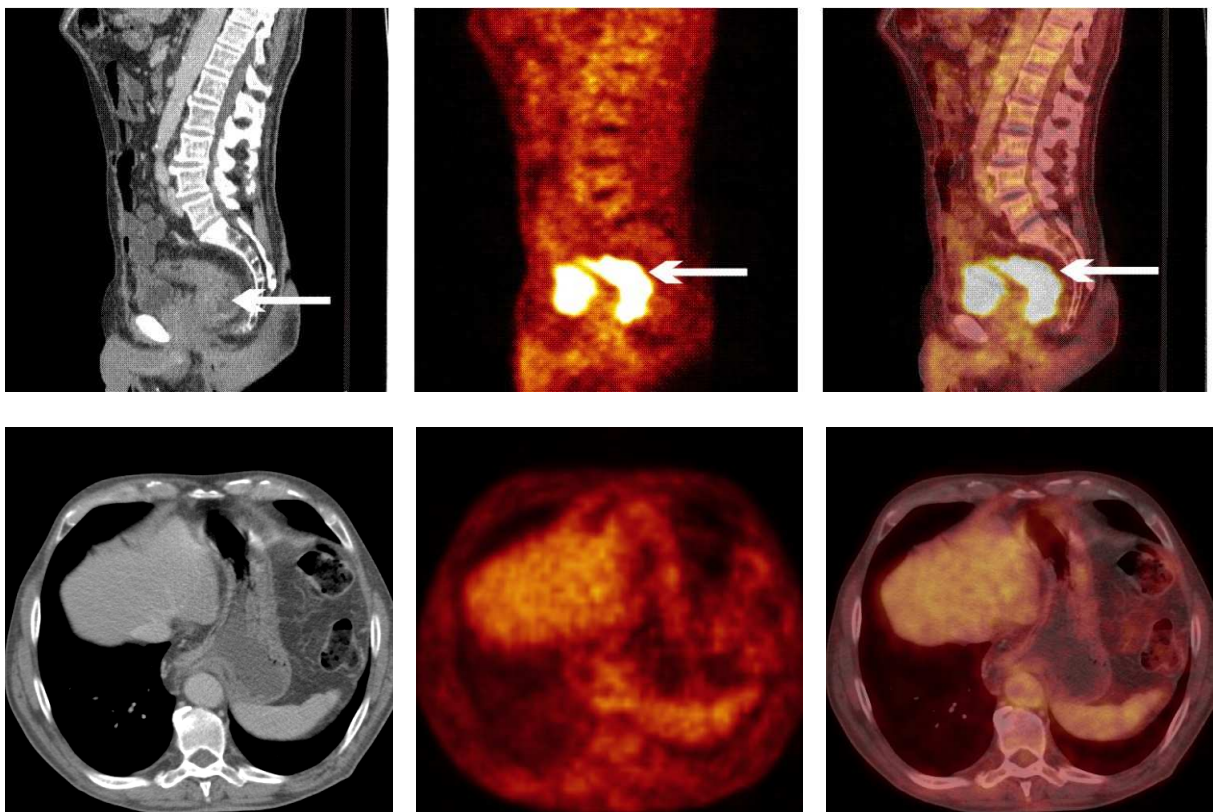
Bohužel jen 20 % pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu jsou indikováni k resekčnímu výkonu. Důvodů, proč nelze metastázy chirurgicky odstranit, je několik. Jednak to může být dáno velikostí a lokalizací metastáz, dále mnohočetným postižením obou laloků a konečně i nedostatečným objem funkčního parenchymu jater po případné resekci. V těchto případech je snahou zmenšit počet a velikost ložisek a zvětšit objem parenchymu jater, který zůstane po resekci. Potencionálně toho můžeme dosáhnout několika přístupy.



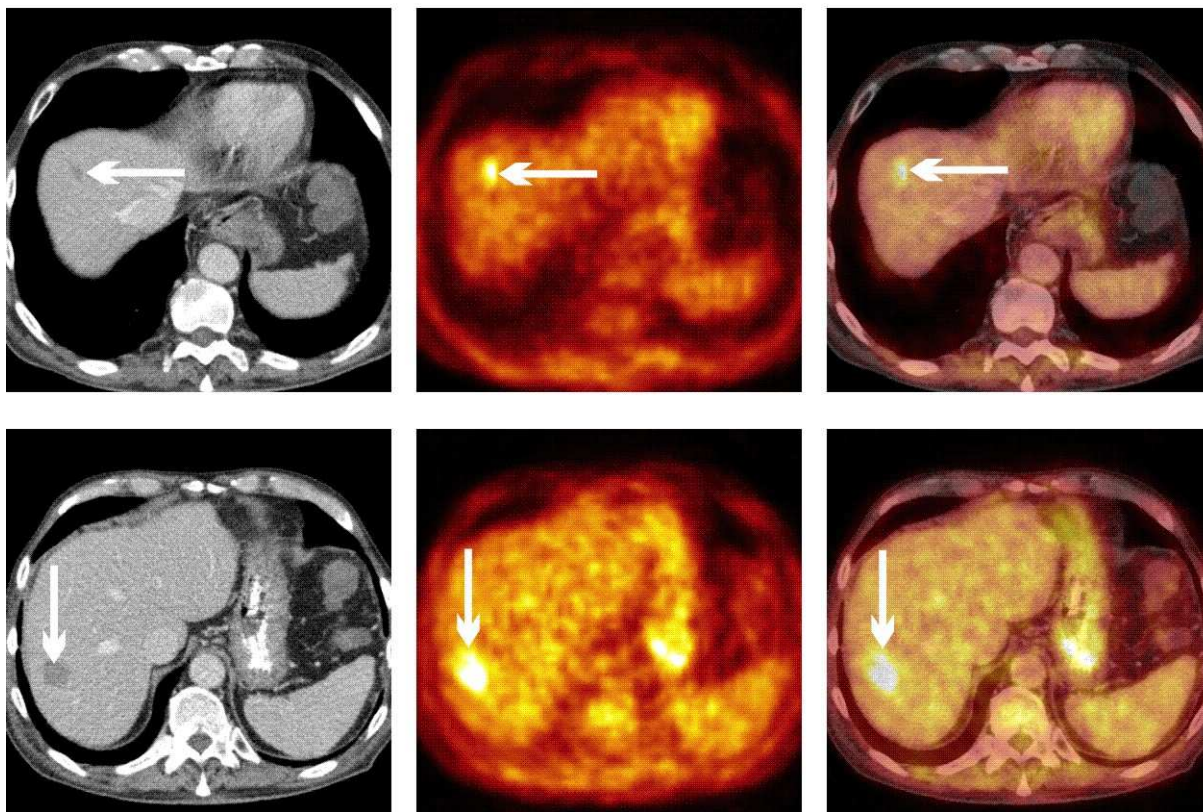
- Neoadjuvantní chemoterapie.
- Embolizace v. portae.
- Kombinace resekčního výkonu s ablačním. Lze akceptovat 3 metastázy ve zbylém parenchymu jater do velikosti 3 cm.
- Etapovými výkony, kdy je snahou po odstranění části jater s metastázami dosáhnout hypertrofii zbylé jaterní tkáně. V druhé době se pak odstraní zbylá ložiska. Mezi jednotlivými výkony může být pacient zajištěn chemoterapií.
- Kombinace těchto možností.

### 5.1.1.3.3 Načasování resekce u pacientů s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu

Stále neexistuje konsensus v otázce načasování jaterní resekce u pacientů se synchronními metastázami KRK. Některé práce poukazují na horší prognózu nemocných se současnou resekci primárního tumoru a metastáz jaterních v souvislosti s neodhalenými mikrometastázami [14, 75]. Odložení chirurgického výkonu o 3 - 6 měsíců by mělo umožnit právě těmto okultním metastázám projevit svou biologickou aktivitu a přejít do detekovatelného stádia. Ve svém důsledku by tak bylo možné vyloučit pacienty, kteří nejsou indikováni k chirurgické léčbě (obr. 5-4A,B).



A



B

Obr. 5-4

A Snímky výpočetní tomografie (CT), pozitronové emisní tomografie (PET) a PET/CT v sagitálním a transversálním řezu u nemocného s karcinomem rektosigmoidea s negativním nálezem na játrech

B Snímky výpočetní tomografie (CT), pozitronové emisní tomografie (PET) a PET/CT, na transversálním řezu v odstupu 3 měsíců jsou potvrzeny mnohočetné metastázy jater

Zdá se, že odložení chirurgického výkonu nezvyšuje riziko inoperability nemocných v důsledku růstu primárně detekovaných metastáz [76]. Na druhou stranu, pokud pacienti nejsou během odložené resekce léčeni, může to zvýšit objem resekováných jater, což sekundárně zvyšuje riziko pooperačních komplikací. Někteří autoři proto preferují radiofrekvenční ablací (RFA) k překlenutí intervalu mezi diagnózou a resekcí [76]. Řada prací se zabývá dopadem současné resekce primárního tumoru a jaterních metastáz na morbiditu a přežívání a většinou nebyly prokázány horší výsledky ve srovnání s odloženou resekcí, pokud byla resekce provedena v rozsahu méně jak tří segmentů [78 - 82]. Zdá se, že racionálním přístupem je preferovat jednodobý výkon u pacientů s menším počtem příznivě dostupných, unilaterálně uložených metastáz [112]. V opačném případě je indikována chemoterapie a odložený resekční výkon.

Indikací k resekci části metastáz, současně s primárním tumorem, je nález mnohočetných bilaterálních ložisek, u kterých by jednodobá resekce nebyla schopna pojmout

všechny metastázy. Provedení limitované resekce jaterních metastáz na méně postiženém laloku v době operace primárního nádoru umožní definitivní kurativní resekci v druhé době [120].

#### **5.1.1.3.4 Recidiva metastáz, opakované resekce**

U pacientů po resekčním výkonu metastáz v játrech jsou opět játra nejčastějším místem rekurence těchto sekundárních malignit. Recidiva se uvádí kolem 40 % [19]. Opakované resekce se ukazují přínosné za předpokladu, že nejsou známky chirurgicky neřešitelného extrahepatálního rozšíření tumoru. Pooperační mortalita reresekovaných nemocných je menší než 5 % a jsou povzbudivé i příznivé výsledky v přežívání [89, 90]. Podstatně lepších parametrů v přežívání je dosaženo u nemocných s rekurencí vzniklou v delším odstupu než rok po primární resekci. Na druhou stranu horší prognózu mají reresekovaní nemocní s primárně synchronními metastázami a mnohočetnými metastázami při reresekci [91, 92].

#### **5.1.1.4 Jaterní metastázy nekolorektálních tumorů**

##### **5.1.1.4.1 Metastázy neuroendokrinních tumorů**

R0 resekce u neuroendokrinních tumorů má výborné výsledky (79 % pacientů přežívá 5leté období). Bohužel zachycení metastáz však bývá často až ve stádiu bilaterálního, mnohočetného postižení. Pak se spíše přistupuje k ablačním a chemoembolizačním technikám.

##### **5.1.1.4.2 Metastázy renálních nádorů**

Příznivé výsledky jsou dosahovány u resekčních výkonů pro metastázy Grawitzova a Wilmsova nádoru.

##### **5.1.1.4.3 Metastázy ostatních tumorů**

Obecně se dá říci, že vyhlídky léčby jaterních metastáz u ostatních tumorů jsou horší než ve výše uvedených 3 skupinách. Příčin je několik. Jednak játra většinou nebývají jedinou lokalitou, kam tyto tumory metastázuje. Často jsou postiženy multifokálně oba laloky a dalším důvodem horší prognózy je fakt, že metastázy jiných maligních tumorů mají tendenci po odstranění recidivovat. Resekční výkony bývají zpravidla rezervovány pro pacienty

se solitárními metachronními ložisky, které vznikly v delším časovém odstupu po odstranění primárního tumoru. Při léčbě se rovněž uplatňují i miniinvazivní ablační techniky.

Resekční výkony s respektováním kritéria R0 resekce bez extrahepatického šíření tumoru a bez postižení perihepatických lymfatických uzlin jsou akceptovány u karcinomu prsu, nadledvin, sarkomu, stromálních tumorů a melanomu. Resekce jater pro metastázy karcinomu žaludku, pankreatu a tenkého střeva nebývá přínosná. Resekce jater není indikována pro metastázy karcinomu plic a prostaty. U generalizovaného ovariálního karcinomu je potencionálním výkonem cytoredukce (odstranění peritoneálních metastáz, omenta a dalších tumorózních depozit) s odstraněním jaterních metastáz.

### **5.1.1.5 Resekce jaterních metastáz z pohledu chirurga**

#### **5.1.1.5.1 Předoperační vyšetření**

Chirurg před realizací vlastní resekce musí mít co nejpodrobnější informace o velikosti a rozložení ložisek a o jejich vztahu k okolním strukturám (hilové struktury, dolní dutá žíla, jaterní žíly a bránice). Dále jsou důležité volumetrické parametry. Zde mají nezastupitelné místo moderní zobrazovací techniky jako je sonografické vyšetření, CT, CTA, CTAP, MR. Je nutné rovněž odhalit event. extrahepatické metastatické postižení, kde významnou úlohu sehrává PET CT. Pokud jsou pochybnosti o původu ložiskového procesu v játrech, je možné indikovat perkutánní biopsii. Tato metoda je spolehlivá a bezpečná. S komplikacemi se setkáváme spíše výjimečně a v literatuře jsou spíše prezentovány jako kazuistiky [14 - 17].

Je nezbytné u plánovaných rozsáhlých resekčních výkonů vyšetřit funkční rezervy jaterní tkáně a zvážit, do jaké míry je únosná plánována resekce. Za akceptabilní se považuje odstranění až tří čtvrtin jaterního parenchymu, ale za předpokladu, že se jedná o plně funkční jaterní tkáň.

K základním parametrům, které nás informují o funkčním stavu jater, patří hladina sérového albuminu, protrombinu a bilirubinu. Pokud je k resekčnímu výkonu plánován nemocný s jaterní cirhózou, respektují se zpravidla kritéria podle Childa, kdy se hodnotí hladina bilirubinu, albuminu, protrombinová aktivita, nutriční stav a přítomnost či absence encefalopatie. Pacient se pak dělí do skupiny A, B, C podle závažnosti onemocnění. Pacienti ve skupině C mají vysokou mortalitu a morbiditu v rámci resekčních výkonů na játrech a jsou spíše indikováni k nechirurgickým postupům.

Mezi jaterní funkční testy patří k nejvýznamnějším clearance indocyaninové zeleně, kdy patologické hodnoty jsou zaznamenány jak u pacientů s cirhózou, tak i u nemocných po

dlouhodobé chemoterapii. Z dalších testů je třeba zmínit aminopyrinový dechový test, test konjugace paraaminobenzoátu v játrech s glicinem, test konverze lidokainu na monoetylglycinylylidid v játrech cestou cytochromu P450 a kapacita eliminace galaktózy. Je třeba zdůraznit, že každá metoda má být doplněna o volumetrické vyšetření, které musí být zohledněno při rozhodování o dalším postupu.

Před resekčním výkonem je samozřejmě nezbytné vyšetření nemocného internistou a anesteziologem s ohledem na rozsah operace. Věk pacienta dnes již nepatří mezi kontraindikující faktory.

### 5.1.1.5.2 Neoadjuvantní léčba u jaterních metastáz kolorektálního karcinomu

Chemoterapie zaznamenala v posledním desetiletí významný posun, a to i v neoadjuvantním režimu s cílem „downstagingu“. V odborné terminologii se vyskytuje přílehlavý název pro indukční chemoterapii u nemocných s primárně neresekovatelnými metastázami, a to „konverzní“ terapie [45]. Účinnou neoadjuvancí lze dosáhnout potřebného „downstagingu“ u 12 % - 33 % pacientů s primárně neresekovatelnými jaterními metastázami kolorektálního karcinomu [46 - 51] (tab. 5-4).

Tab. 5-4 *Výsledky neoadjuvantní chemoterapie pro primárně neresekabilní metastázy kolorektálního karcinomu*

Autor, rok	N	Chemoterapeutický režim	Resekce n	%
Bismuth, H; 1996	330	Oxaliplatina/FU/LV	46	14
Giacchetti, S; 1999	151	Oxaliplatina/FU/LV	58	38
Wein, A; 2001	53	Infuse FU/LV	6	11
Gaspar, E; 2003	37	Oxaliplatina/FU/LV	10	27*
Slater, R; 2003	32	Irinotecan/infuse FU	11	34*
Clavereo-Fabrii, M; 2003	46	Irinotecan/infuse FU/LV	33	72
Adam, R; 2004	1104	FU/LV ± oxaliplatina (70 %), irinotecan nebo obojí	128	12.5
De La Camara, J; 2004	22	Oxaliplatina/irinotecan plus FU/LV	9	41
Delaunoy, T; 2005	795	Irinotecan/FU/LV	24	3.3
		Oxaliplatina/FU/LV nebo		
		Irinotecan/oxaliplatina		
Alberts, S; 2005	42	Oxaliplatina/FU/LV	14	33
Masi, G; 2006	74	Oxaliplatina/irinotecan plus FU/LV	19	26
Barone, C; 2007	40	Irinotecan/FU/LV	13	33
<b>Ychou, M; 2007</b>	34	Oxaliplatina/irinotecan plus 5-FU/LV	9	27

Alan P, Steven A ©2008 UpToDate®

\* uvádí počet pacientů operovaných, ne těch, u kterých byla kompletní resekce

Pětileté přežívání nemocných po úspěšné resekci jater, která následovala „konverzní“ terapii se pohybuje kolem 30 % - 35 %. Výsledky jsou podstatně příznivější než po aplikaci chemoterapie samotné. V rozsáhlé prospektivní studii 95 (14 %) pacientů ze 701 s primárně neresekovatelnými jaterními metastázami KRK bylo schopno po neoadjuvanci podstoupit resekci [47]. Samotná chemoterapie není kurativní. Přestože dojde i ke kompletní klinické odpovědi, resekce je nezbytná. Neoadjuvantní terapii lze podávat systémově i regionálně. Výhoda regionálního podávání není jednoznačně prokázána [53].

Význam neoadjuvantní chemoterapie u pacientů s primárně resekovatelnými JM KRK je stále diskutován. Byl sledován soubor 364 pacientů indikovaných k jaterní resekci [54]. Nemocní se rozdělili na dvě skupiny. Jedna skupina s neoadjuvantní chemoterapií v režimu FOLFOX (oxaliplatin/5-fluorouracil/leukovorin) a druhá bez neoadjuvance. U nemocných s neoadjuvancí se po aplikaci šesti cyklů chemoterapie provedl chirurgický výkon a další 6 cyklů následovalo po resekci. 67 pacientů z 182 po chemoterapii mělo objektivní odpověď a z toho čtyři kompletní, 11 nemocných mělo progresi a 8 z nich již nebylo indikováno k resekci. Osmdesát tři procent nemocných po neoadjuvantní chemoterapii podstoupilo úspěšnou resekci, obdobně tomu bylo i ve skupině pacientů bez neoadjuvance. Pooperační komplikace však byly jednoznačně vyšší u nemocných po chemoterapii 25 % vers. 16 %. Pooperační mortalita nebyla rozdílná. Výsledky v celkovém přežívání nebyly uvedeny.

Neoadjuvantní terapie s sebou přináší i negativní důsledky. Stále více se objevují publikace týkající se nežádoucích toxických účinků na jaterní parenchym v podobě poškození cévního řečiště, steatózy, uzlové přestavby po léčbě irinotecanem nebo oxaliplatinou [55 - 63]. Jsou popisovány sinusoidální abnormality podobné venookluzivním onemocněním, a to hlavně u nemocných léčených oxaliplatinou [64 - 65]. Tyto změny byly například popsány u 44 (51 %) z 87 nemocných s neoadjuvantní léčbou tímto preparátem [59]. Sinusoidální abnormality nebyly nalezeny ani u jednoho pacienta z 66 nemocných, kteří podstoupili resekci bez předchodí neoadjuvance. Neoadjuvantní léčba irinotekanem má negativní dopad hlavně v podobě steatózy jaterní. Tento nepříznivý důsledek neoadjuvantní chemoterapie ukazuje práce, která srovnává histologický nálezy u nemocných, kteří nebyli indikováni k chemoterapii (n=158) s těmi, kteří před resekci byli léčeni 5-fluorouracilem (FU) (n=63) či 5-FU/irinotecanem (n=94) nebo 5-FU/oxaliplatinou (n=79) [66]. Předoperační chemoterapie trvala 16 týdnů. Pacienti léčení oxaliplatinou měli signifikantně vyšší počet sinusoidálních dilatací (19 % vers. 2 %) v porovnání se skupinou pacientů bez chemoterapie. Histologický obraz steatózy byl v obou skupinách obdobný (6,3 % vers. 4 %). U nemocných léčených

irinotekanem bylo signifikantně vyšší procento nemocných se steatózou jater (20 % vers. 4 %), ale ne se sinusoidální dilatací.

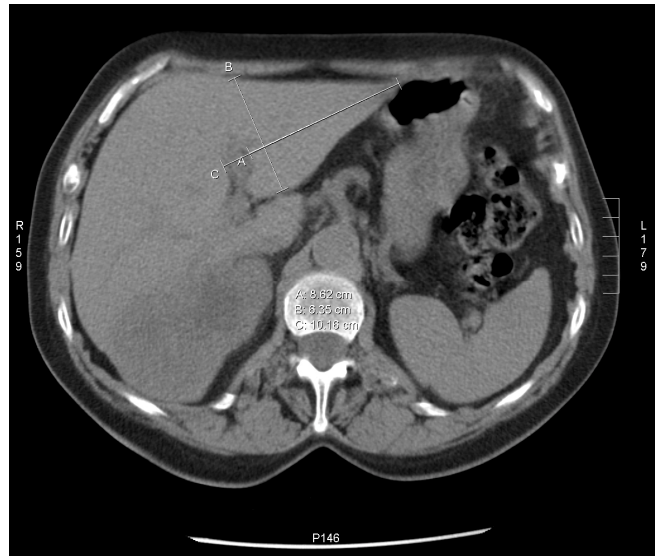
Je zřejmé, že vaskulární změny jako je sinusoidální dilatace a steatóza jater zvyšují riziko perioperační morbidity a mortality [66 - 68].

V poslední době se pozornost obrací rovněž k zkoumání negativních účinků biologické léčby. Bylo pozorováno vyšší perioperační krvácení, zhoršení hojení ran a zpomalení regeneračních schopností jater při podávání bevacizumabu. Nicméně novější studie toto tvrzení nepodporují [69 - 72]. Dokonce se objevují zprávy, že přidání bevacizumabu v režimu neoadjuvantní terapie může mít vliv na snížení agresivity léčby ve smyslu snížení toxické zátěže jater. Nicméně se doporučuje, aby po léčbě bevacizumabem uplynulo 6-8 týdnů, než bude indikována resekce [73].

Závěrem lze tedy říci, že není všeobecně akceptovaný guideline, který by definoval kritéria, za kterých by se pacienti indikovali k primární resekcii nebo u kterých by měla předcházet resekci neoadjuvantní terapie. Stále častěji se však objevují publikace, které poukazují na poškození jaterní tkáně při neoadjuvantní chemoterapii s negativními důsledky na výsledky chirurgické léčby. Proto někteří autoři preferují provedení resekcijního výkonu bez neoadjuvance [74]. Na druhou stranu neoadjuvantní chemoterapie má svou jednoznačnou indikaci u nemocných s hraničně resekalními a neresekalními metastázami. Po podání neoadjuvantní chemoterapie by měl být proveden restaging a ve chvíli, kdy se metastázy jeví operabilní, výkon by měl být proveden ve 4týdenním odstupu po skončení neoadjuvance. V případě podávání bevacizumabu se tento interval prodlužuje na 6 - 8 týdnů.

#### **5.1.1.5.3 Předoperační embolizace portální žíly**

Pokud je pacient plánován k rozsáhlé resekcii, zde máme na mysli především pravostrannou hemihepatektomii a rozšířenou pravostrannou hemihepatektomii, je účelné provést před výkonem portální embolizaci. A to zejména tam, kde předpokládáme pooperační hypofunkci zbylé jaterní tkáně s redukcí parenchymu na 25-30 %. Při onemocnění jater (steatóza, fibróza, cirhóza) a po předoperační aplikaci cytostatik je nutno myslet na větší rezervu v objemu ponechaného parenchymu. Aby byla embolizace smysluplná, musí být v oblasti metastatického postižení jater resp. embolizovaných segmentů dostatečný objem zdravého jaterní parenchymu. Po výpadku jeho funkce při ischemii, kompenzuje tak metabolickou aktivitu neembolizovaná hypertrofická jaterní tkáň. Embolizací lze tak dosáhnout 10 - 20% hypertrofie neischemizovaného parenchymu (obr. 5-5 A,B).



A



B

Obr. 5-5

A Na transversálních řezech vlevo je portogram a vpravo snímek výpočetní tomografie (CT) jater před embolizací pravé portální vény

B Vlevo je zobrazen nativní snímek po embolizaci pravé portální vény Histoacrylem, vpravo vidíme snímek výpočetní tomografie (CT) s hypertrofií levého jaterního laloku měsíc po embolizaci pravé portální vény

Indikace k embolizaci se v literatuře různí, ale většinou se uvádí plánovaná resekce 60 – 75 % objemu jaterního parenchymu. V praxi to znamená odstranění více jak čtyř segmentů. Je samozřejmě třeba brát v úvahu funkční rezervu jater, která bývá změněna nejčastěji v souvislosti s jaterní cirhózou, steatózou nebo po předchozí dlouhodobé chemoterapii.

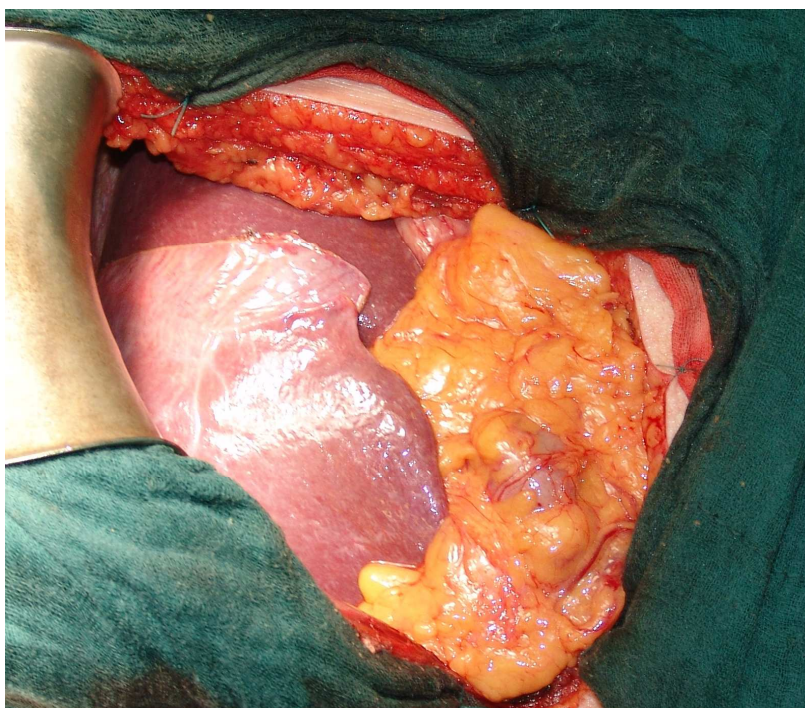


#### 5.1.1.5.4 Chirurgické přístupy, techniky

I přes nebyvalý rozvoj endoskopické techniky a laparoskopie, zůstává jaterní chirurgie v tomto směru poněkud konzervativní. Klasická chirurgie s extenzivními přístupovými cestami umožňuje nezbytnou exploraci a řádnou mobilizaci jater.

#### 5.1.1.5.5 Otevřené resekce

Při otevřené resekci se používá nejčastěji laparotomie J-incizí (obr. 5-6). Řez je veden od mečíku směrem k pupku a stáčí se horizontálně doprava mezi žebra a lopatu kosti kyčelní a dosahuje střední axilární čáry. Další přístupovou cestou je bilaterální subkostální řez. Spíše výjimečně se volí torakoabdominální přístup. Rezervuje se pro objemná, dorzálně uložená ložiska s event. prorůstáním do bránice.



Obr. 5-6 Laparotomie J-incizí

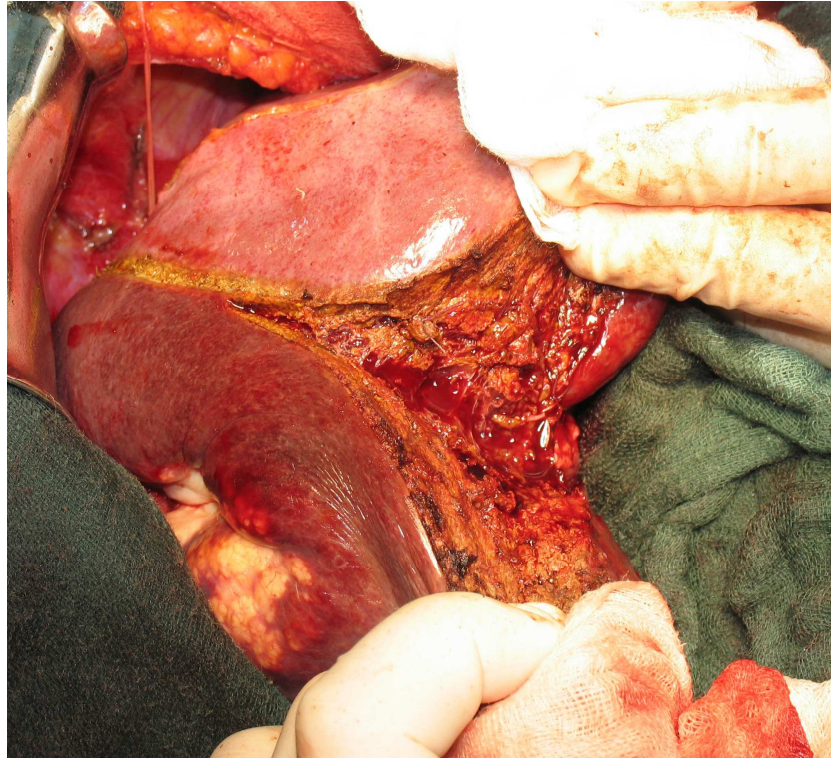
Po exploraci dutiny břišní a manuálním ohledání jater se začíná s mobilizací. Protne se lig. teres hepatis, lig. falciforme a parciálně levé i pravé lig. coronarium, pokračuje se bilaterálním protětím lig. triangulare. Následuje peroperační sonografie, která ověřuje event. doplňuje předoperační nález. Její senzitivita je o 25 % a specifita o 5 % vyšší než klasická perkutánní sonografie. Pokud ji provádí erudovaný chirurg v ultrazvukovém vyšetření, pak v řadě případů významně může ovlivnit strategii dalšího výkonu ve smyslu větší či menší extenzivity (obr. 5-7).



Obr. 5-7 Peroperační sonografie jater

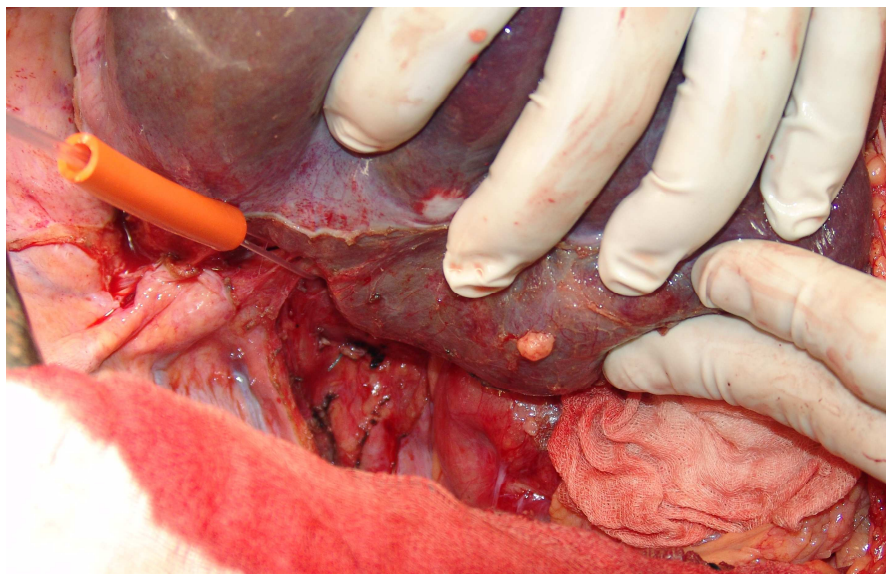
Hemihepatektomie provádíme buď se zajištěním vaskulárních kmenů jater nebo trasekcí jaterních parenchymů v první době (obr. 5-8).

Prvně zmíněný přístup je postaven na ligaci odpovídající větve hepatální arterie a větve portální žíly a zajištění příslušné hepatální žíly. Následuje protěť jaterního parenchymu. Pozitivum tohoto přístupu spočívá v malých krevních ztrátách a zobrazení resekční linie v podobě ischemických změn na játrech. Na druhé straně se tomuto postupu dá vytknout riziko poranění hepatálních žil s masivním krvácením a event. vzduchovou embolií a poranění bifurkace žlučových cest, zejména u pravostranné hepatektomie. Navíc ischemie jater může přesáhnout plánovanou resekci.



Obr. 5-8 Pravostranná hemihepatektomie

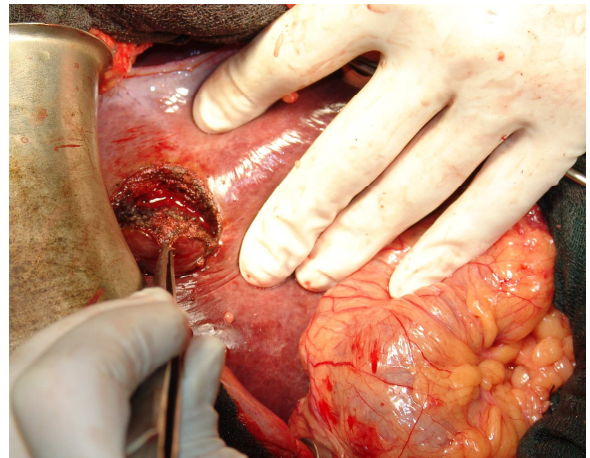
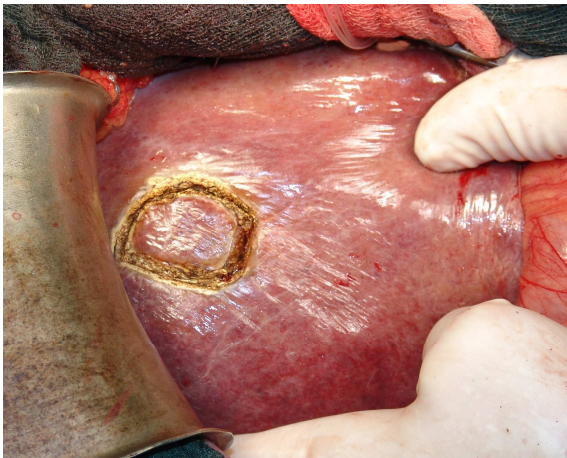
Hemihepatektomie s transekcí jaterního parenchymu bez primární ligatury cév začíná, jak vyplývá z názvu, protínáním jaterního parenchymu, cévní kmeny jsou ligovány intraparenchymatózně, odpadá tedy riziko ischemie při cévních anomáliích. Hepatální žílu náležící k příslušnému laloku protínáme až v okamžiku, kdy se objevuje v resekční linii. Nevýhodou této metody jsou větší krevní ztráty. Ty jsou eliminovány Pringleho manévrem (obr. 5-9).



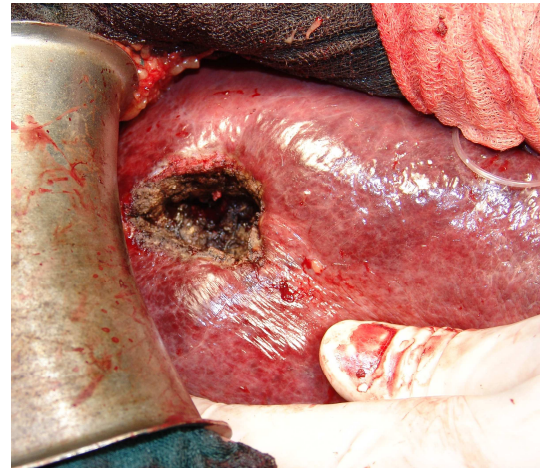
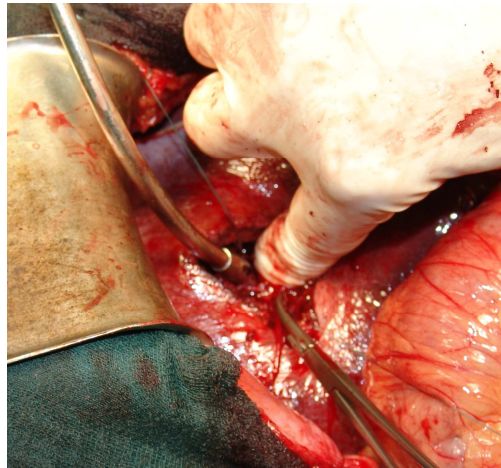
Obr. 5-9 Pringleho manévr

Kombinovaný přístup spočívá v preparaci cévních a biliárních struktur nad úrovní hilu. Příslušná hepatická žíla může být zajištěna, ale je možné ji preparovat a protnout až při transekci jaterního parenchymu. Je samozřejmostí, že hilové struktury jsou v úvodu operace zajištěny turniketem.

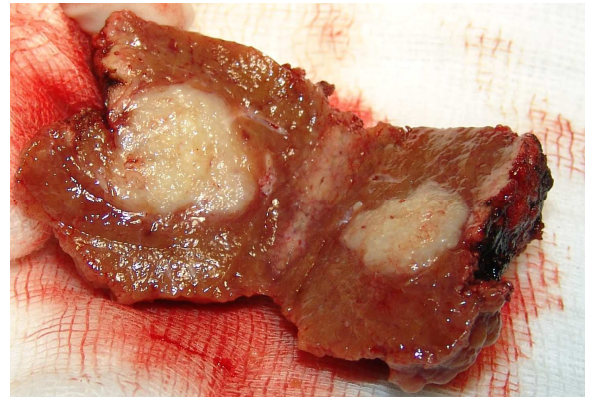
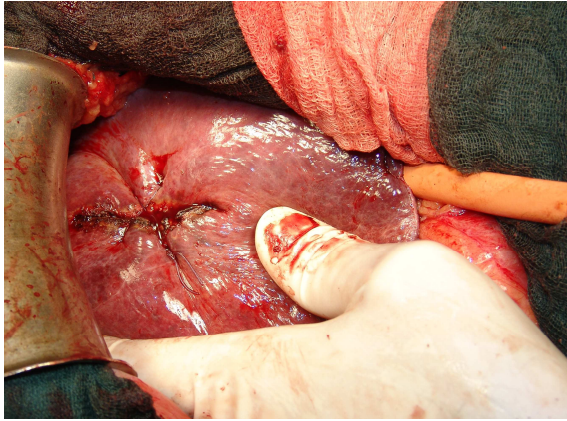
Další způsoby resekce jaterních metastáz jsou segmentektomie a neanatomické resekce (obr. 5-10A-C). Většinou i tyto výkony jsou spojeny s mobilizací jater. I zde je nutné zajistit hepatoduodální ligamentum s cévními strukturami turniketem k případnému Pringleho manévru. Resekční linii většinou označujeme tetováží a následuje transekce jaterního parenchymu stejnými technikami jako u hemihepatektomií.



A



B



C

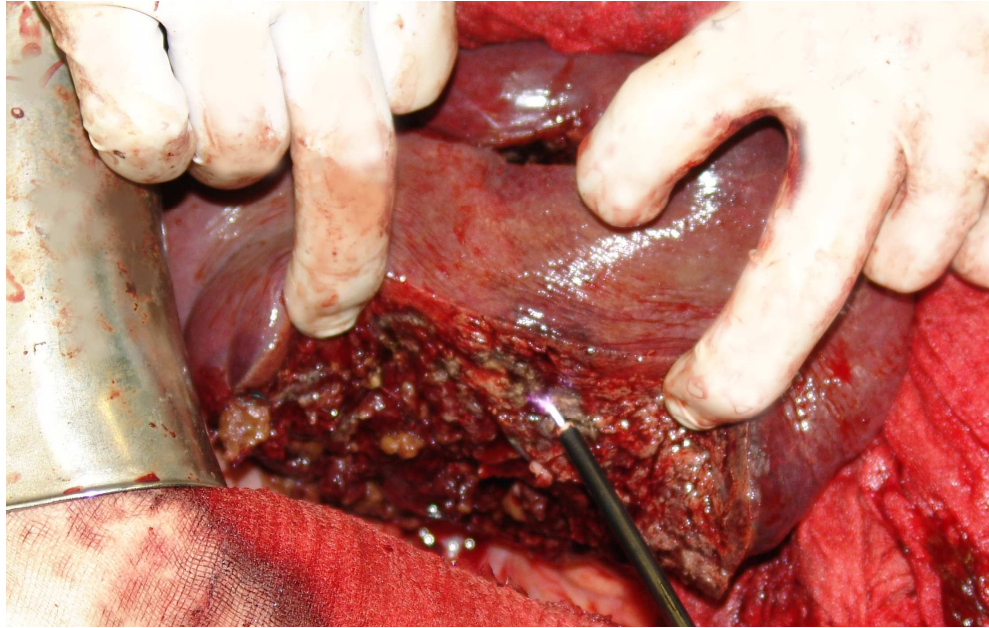
Obr. 5-10

A Na levém obrázku vidíme vyznačení resekční linie tetováží, vpravo neanatomickou resekci jaterní metastázy

B Na levém snímku chirurg ošetřuje krvácení na spodině defektu, vpravo je zachycen defekt v jaterním parenchymu po neanatomické resekci

C Vlevo vidíme suturu defektu po resekci metastázy, vpravo resekát jater s maligním ložiskem.

Vlastní transsekce jaterního parenchymu se může provádět několika způsoby. Zpravidla se začíná tetováží na povrchu jater elektrokauterem, kdy si stanovíme resekční linii. Následuje protínání vlastního parenchymu. Mezi klasické techniky patří „finger fracture technique“ tj. digitoklasie. Obdobou této metody je kellyklasie, kdy se transsekce realizuje nástrojem. V resekční linii pak zejí pevné cévní a biliární struktury, které se protínají a ošetřují různými technikami. Další možností je protěti parenchymu jater vodním proudem pod vysokým tlakem (Water jet). Harmonický skalpel nám umožní protnout i periferní cévní a žlučové struktury. Na většině pracovišť se preferuje ultrazvukový disektor, který rovněž šetří cévní a žlučové struktury. Ty pak následně protínáme a uzavíráme dle kalibru buď cévním stehem, staplerem, klipy, ligaturou, opichovou ligaturou nebo za použití harmonického skalpelu. Na podkladě koagulační nekrózy v místě resekční linie je možné provést transsekci pomocí radiofrekvenční energie. Je možné tak docílit snížení peroperačních krevních ztrát a zjednodušení vlastního operačního výkonu, což může být ještě více doceněno u reresekcí jater a v terénu fibrózy, cirhózy, jaterní steatózy nebo steatohepatitidy indukované předchozí chemoterapií [102]. Resekční linie se ošetřuje pomocí argonové koagulace, přiložením hemostatické sítě, případně použitím fibrinového lepidla (obr. 5-11).



Obr. 5-11 Ošetření resekční plochy argonovou koagulací.

#### **5.1.1.5.6 Kombinace resekce a regionální terapie**

Pokud nelze resekci odstranit všechny metastázy, je možná kombinace resekčního výkonu s ablací, a to nejčastěji s radiofrekvenční ablací. Zejména se tak řeší situace při bilaterálním metastatickém postižení jater, kdy při R0 resekci by nezbyla dostatečná porce funkčního jaterního parenchymu. Cílem je nejen prodloužit přežívání, ale i umožnit případnou R0 resekci v druhé době.

#### **5.1.1.5.7 Komplikace jaterních resekcí**

Mezi nejzávažnější peroperační komplikace patří krvácení. A to zejména krvácení z resekční plochy. Méně často se setkáváme s krvácením z velkých cév (portální žíla, hepatické žíly, dolní dutá žíla). Snížení rizika hemorhagie z řezné plochy je možné dosáhnout pečlivým stavěním drobných krvácení při protínání jaterního parenchymu, zajištěním velkých cév a hypovolemickou anestézií. Je samozřejmostí, že pacient před výkonem má rezerovány krevní deriváty v krevní bance. Indikací ke krevnímu převodu je ztráta více jak 20 % z celkového objemu krve. Obecně se snažíme krevním převodům vyhnout, a to z důvodu imunoprese, možných alergických reakcí a event. přenosu virových onemocnění. Mezi další možné peroperační komplikace patří poranění žlučových cest a vzduchová embolie.

V pooperačním období nemocného ohrožuje intraabdominální infekce, často spojená s infikovaním kolekce tekutiny tvořené žlučí a krví retinované po výkonu. Tekutinové kolekce se nejčastěji řeší perkutánní punkcí.

Biliární píštěl se zpravidla projeví zvýšeným odpadem žluči z drénu. Při déletrvajcí objemnější sekreci se indikuje ERCP (Endoskopická retrográdní cholangio-pankreatografie) s papilosfinkterotomií k dekompresi žlučových cest a vyhojení píštěle, event. zavedení nasobiliárního drénu.

Jedna z nejzávažnější pooperačních komplikací jaterní chirurgie je jaterní insuficience související s funkční rezervou jaterní tkáně a rozsahem resekce. Při jejím vývoji hraje významnou úlohu peroperační ischemie, velký objem krevních ztrát, další přidružené pooperační komplikace a komorbidita.

Morbidity po jaterních resekcích by neměla přesáhnout 30 % [12].

#### **5.1.1.5.8 Transplantace jater a jaterní metastázy**

Devadesát procent všech maligních procesů v játrech tvoří metastázy. Při jejich záchytu je většina radikálně chirurgicky neřešitelných. Jedním z hlavních důvodů inoperability je oboustranné mnohočetné postižení obou laloků. Odstranit celý orgán s metastázami by byla možnost, jak tyto pacienty radikálně léčit. Bohužel zkušenosti z mnoha pracovišť ukazují, že transplantace není u těchto nemocných indikována.

Výjimku tvoří pouze některé neuroendokrinní nádory. Transplantaci je rovněž možné indikovat u karcinoidu vycházejícího ze zažívacího traktu, který je radikálně odtraněn. Samozřejmě za předpokladu, že nejsou známky extrahepatického rozšíření tumoru.

#### **5.1.1.5.9 Chemoterapie po resekcí jaterních metastáz kolorektálního karcinomu**

Fakt, že R0 resekce má zásadní význam při léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu je nesporný. Nicméně játra jsou dominantním místem recidiv u více jak poloviny pacientů po R0 resekcí. Proto zůstává poněkud kontroverzní indikace systémové a regionální chemoterapie po radikálních resekcích.

Ve studii se 173 pacienty, kteří podstoupili pooperační chemoterapii 5-FU a leukovorinem, byly prokázány lepší výsledky v pětiletém přežívání ve srovnání s přežíváním nemocných s resekcí samotnou, 51 % vers. 41 % [83]. Studie vychází ze starších chemoterapeutických režimů. Novější režimy s irinotekanem, oxaliplatinou, zařazenou do adjuvantní terapie jsou předmětem nynějších rozborů [84]. Zda adjuvantní chemoterapie má být aplikována plošně nebo jen u určité skupiny nemocných zůstává otevřenou otázkou [113]. Zatím však nejsou stanovena kritéria k výběru těchto nemocných.

Fakt, že jaterní metastázy jsou hlavně zásobeny krví z jaterní arterie, je hlavní ideou pro aplikaci zajišťovací regionální chemoterapie arteriální cestou po resekcích výkonech.

První optimistické zprávy z malých randomizovaných souborů [85] byly popřeny ve velkých randomizovaných studiích. Německá studie byla předčasně ukončena pro horší výsledky přežívání nemocných s regionální chemoterapií ve srovnáním se skupinou pouze resekovaných [122]. Regionální chemoterapie arteriální cestou po jaterní resekci tedy nepatří mezi standardní postupy, a to i z dalších důvodů. Vlastní umístění pumpy a udržení její funkčnosti bývá svízelné, což má za následek v nemalém procentu nedokončení plánované chemoterapie v daném režimu. Navíc je zde nezanedbatelný aspekt hepatotoxicity. Ukazuje se, že nové systémově podávané režimy chemoterapie dosahují stejně dobrých výsledků, jako regionální léčba. Nicméně stále se hledají prediktivní faktory, které by umožňovaly výběr pacientů pro tento způsob chemoterapie [103, 109].

Zkouší se rovněž kombinované přístupy regionálního podávání chemoterapie cestou hepatické arterie a systémové aplikace. Některé studie vykazují lepší výsledky u těchto nemocných než je tomu po samotné resekci [86]. Rovněž se analyzují kombinované režimy s podáváním irinotekanu a oxaliplatiny, časně výsledky jsou příznivé, nicméně širší využití bude možné až po zhodnocení výsledků randomizovaných kontrolních studií [87].

Další možností léčení jaterních metastáz je regionální chemoterapie portální cestou. Argumentací pro tento způsob adjuvantní chemoterapie po R0 resekcích je způsob zásobení mikrometastáz. Zatímco klinicky detekované metastázy jsou z 90 % zásobeny arteriální krví, mikrometastázy jsou závislé na přísunu krve z portálního řečiště. Proto aplikace chemoterapeutik jak cestou portální, tak arteriální má své opodstatnění. Nicméně výsledky studií zabývající se touto problematikou nepřinášejí povzbudivé výsledky [86, 88].

## **5.2 PALIATIVNÍ LÉČBA JATERNÍCH METASTÁZ**

### **5.2.1 LOKÁLNÍ LÉČBA JATERNÍCH METASTÁZ**

Ablace jaterních metastáz se realizuje buď chemickou nebo termickou cestou. Ablací rozumíme aplikaci chemických látek nebo tepelné energie do nádorové tkáně za účelem destrukce. Chemické látky můžeme aplikovat intersticiálně (etanol, kyselina octová, horký fyziologický roztok) s následkem koagulační nekrózy. Dalším způsobem aplikace je intravaskulární podání cytostatika nebo chemoembolizační látky. U termální metody se využívá aplikace tepla nebo chladu. Cesta k aplikaci těchto postupů je buď perkutánní, laparoskopická nebo chirurgická.



### **5.2.1.1 Ablace realizovaná aplikací etanolu, kyseliny octové, horkého fyziologického roztoku**

Aplikace ethanolu při léčbě jaterních metastáz se uplatňuje minimálně. Je to dáno pravděpodobně nižší citlivostí buněk vůči aplikované látce než je tomu v případě hepatocelulárního karcinomu a obtížnou rovnoměrnou distribucí ethanolu v ložisku. Metastázy nejsou ohraničené ani kapsulou ani cirhotickými játry od okolí tak, jak je tomu v případě hepatocelulárního karcinomu, což vytváří předpoklady k úniku ethanolu do „zdravé“ tkáně [93, 94].

Aplikace kyseliny octové se na některých pracovištích preferuje, a to z důvodu destrukce kolagenu. U metastáz jaterních se jedná spíše o experimentální metodu.

### **5.2.1.2 Termální ablační techniky**

Principem této metody je termální destrukce nádorové tkáně ať již působením chladu či tepla. Podobně jako u aplikace kyseliny octové a ethanolu, tak i tato metoda je limitována obtížně determinovanou hranicí destrukce nádorové tkáně. Hypertermická nekróza může být realizována mikrovlnami, laserovým paprskem nebo radiofrekvenční ablací. Na rozdíl od kryoterapie, která se většinou provádí laparotomickou cestou, hypertermické koagulace může být dosaženo perkutánně.

#### **5.2.1.2.1 Kryoterapie**

Při aplikaci chladu dochází k destrukci tkáně rupturou buněčných membrán, dehydratací buněk, denaturací buněčných bílkovin a k vytvoření nitrobuněčných krystalů s ischemickou hypoxií buněk.

Vlastní metoda spočívá v zavedení sondy s cirkulujícím kryogenem (dusík, argon), kdy se teplota hrotu pohybuje kolem  $-180^{\circ}$  až  $-190^{\circ}$  Celsia. Je možné dosáhnout destrukce ložisek v průměru až 6 cm. Lze zavést jednu nebo více sond. Účinnost lze zvýšit cévní okluzí s následnou ischemií. Při kryoablaci je nutno počítat s nedostatečným cytodestruktivním efektem na periferii zmrazené tkáně.

V literatuře nejsou vzácné publikace s tematikou kryochirurgie, nicméně většinou se jedná o menší soubory pacientů. Rovněž hodnocení přežívání bývá v krátkém časovém intervalu, a proto je obtížně docenit přínos této metody. Neexistuje žádná randomizovaná studie, která by srovnávala samostatnou kryoterapii jaterních metastáz KRK s resekčním výkonem. Stejně jako perkutánní aplikace kyseliny octové a nakonec i RFA je obtížné postihnout destrukcí veškerou nádorovou tkáň. S rozvojem hypertermických metod, obzvláště

RFA význam kryoterapie ještě více ustupuje do pozadí. Navíc většina pracovišť preferuje laparotomický přístup, byť perkutánní a laparoskopická cesta je také možná. Stejně jako u RFA je možné kryoterapii kombinovat s resekcí výkonem [98]. Finlay et al. uvádí ve své práci srovnatelné výsledky tříletého přežívání nemocných s resekcí kombinovanou s kryoterapií a resekcí samotnou v randomizované studii se 107 nemocnými [100].

#### **5.2.1.2.2 Laserová destrukce**

Principem této metody je transformace laserového paprsku na energii tepelnou s nekrotickým efektem v cílové tkáni. Aplikace se provádí zpravidla perkutánním přístupem za kontroly magnetickou rezonancí. Energie laserového paprsku je 2,0 - 2,5 W a vyvolá nekrózu o průměru 2 cm. Účinek lze zvětšit použitím více vláken nebo chlazením vlákna. Celková aplikovaná energie pak dosahuje 30 - 35 W.

#### **5.2.1.2.3 Mikrovlnná destrukce**

Metoda je založena na aplikaci mikrovln, kdy dochází k rotaci molekul vody působením střídavého elektrického pole s vysokou energií. Elektroda se zavádí perkutánně. Optimálně destruuje ložiska kolem 20 mm. I tato metoda je spíše indikována u primárního tumoru jater.

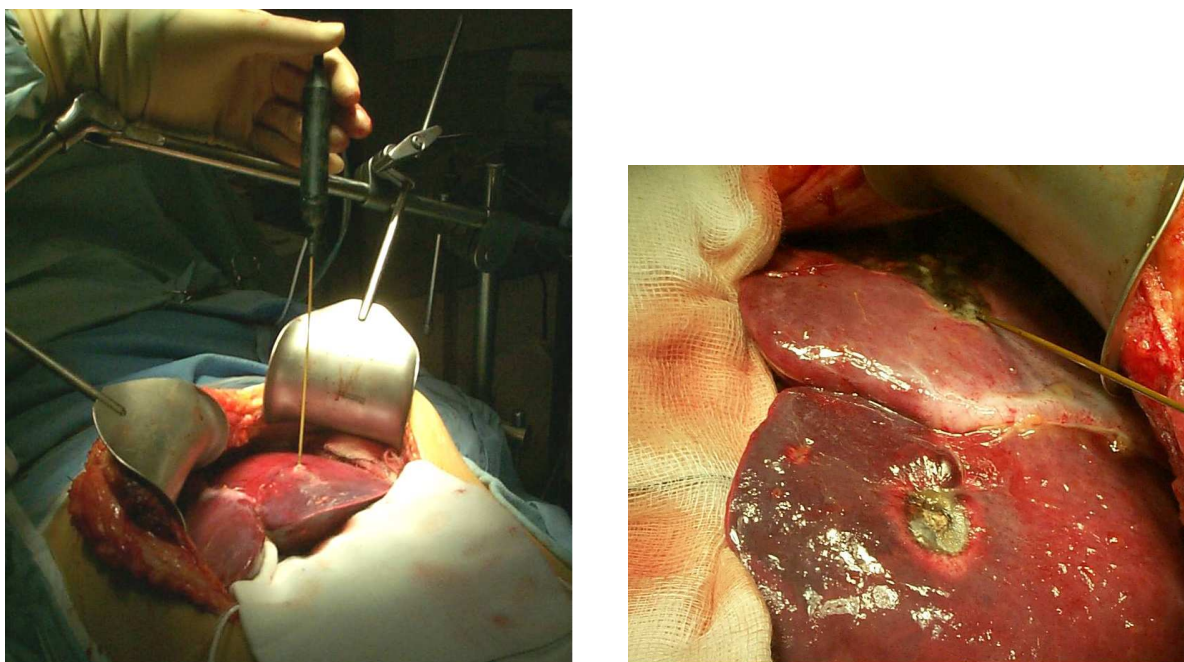
#### **5.2.1.2.4 Radiofrekvenční ablace (RFA)**

Dnes patří mezi nejrozšířenější termální ablační metody, což je dáno její efektivitou, snadnou aplikací a v neposlední řadě i finanční dostupností.

Při radiofrekvenční ablací se využívá střídavého proudu o frekvenci okolo 460 kHz. Destrukce tkáně vzniká na podkladě vibrace elektronů s tepelným efektem. Aby bylo možné tkáň spolehlivě zničit, je třeba, aby teplota v celém ložisku byla rovnoměrná a vyšší než 50° Celsia po dobu 4 - 7 minut. Vedení tepla ve tkáni je individuální, navíc je třeba brát do úvahy cévní průtok v okolí, který významně může ochlazovat destruovanou masu, a proto je doba, za kterou je dosažena účinná teplota ve tkáni, variabilní [95]. Termický účinek vyšší jak 100° Celsia by byl kontraproduktivní, protože při něm dochází k vaporizaci (vytvoření bublin plynu kome sondy) a karbonizaci. Tomu lze zabránit chlazením elektrod. Teplo způsobuje destrukci buněčných membrán, denaturaci bílkovin s rozpouštěním lipidů, což vyústí v likvidaci nádorových buněk koagulační nekrozou. Objem postižené tkáně je dán dobou působení a velikostí proudu. Elektrodou, případně několika elektrodami, lze destruovat ložiska s průměrem 5 - 7 cm a tento postup je možno několikrát opakovat podle umístění a

tvaru metastázy. Možností, jak zvětšit objemový rozsah nekrózy, je aplikace fyziologického roztoku před nebo během radiofrekvenční ablace. Aplikace roztoku zvyšuje vodivost tkáně pro teplo a snižuje se impedance tkáně. Riziko karbonizace a vaporizace klesá.

Radiofrekvenční ablaci lze provést perkutánně, laparoskopicky nebo laparotomickým přístupem (obr. 5-12).



Obr. 5-12 Na levém snímku vidíme ošetření metastázy vysokofrekvenční ablací laparotomickým přístupem, vpravo stav po ablací.

Hodnocení efektu radiofrekvenční ablace je problematické. Práce, které se touto problematikou zabývají, mají krátkou dobu sledování. Solbiati et al. hodnotí soubor 117 pacientů s 179 metachronními metastázami [96]. Lokální recidiva byla u 39 % nemocných a byla zjištěna souvislost mezi velikostí primární metastázy a procentem recidiv. Léze menší jak 25 mm, léze velikosti 26 až 40 mm a metastázy větší jak 40 mm měly recidivu 22 %, 53 % a 68 %. Nemocných, u který se nevyskytla další metastáza po roce a po dvou letech bylo 49 % a 35 %. Roční, dvouleté a tříleté přežívání bylo 93 %, 69 % a 46 %. Další práce zabývající se problematikou RFA zahrnuje 234 nemocných, kteří nebyli kandidáti resekcčního výkonu [97]. Padesátpět (24 %) z nich mělo i extrahepatické metastázy, které nešlo chirurgicky odstranit. Medián přežívání všech pacientů po radiofrekvenční ablací byl 24 měsíců. Tříleté a pětileté přežívání bylo 20 % a 18 %. Medián přežívání byl signifikantně lepší pro hladinu CEA nižší jak 200 ng/ml (medián 25 verz. 17 měsíců). U metastáz velikosti < 3, 3 až 5, a >5 cm byl medián přežívání 28, 21 a 18 měsíců a v případě počtu 3 a méně a více jak 3

metastáz byl medián přežívání 27 resp. 17 měsíců. Do jaké míry se na příznivých výsledcích podílela chemoterapie nelze hodnotit, jelikož chybí potřebná data, nicméně medián přežívání nemocných v této studii (24 měsíců) a pětileté přežívání 18% je vyšší, než uvádí většina studií při chemoterapiích samotných.

Radiofrekvenční ablace je rovněž indikována při inkompletní resekci metastáz izolovaných na játra s následnou chemoterapií. Setkáváme se s ní jako s součástí etapových výkonů na játrech [98]. Může se rovněž kombinovat se zavedením port katétru.

Radiofrekvenční ablace je dobře tolerovaná technika s malým počtem komplikací. Mohou se však vyskytnout i závažné komplikace v souvislosti s touto metodou. Ve studii 312 nemocných převážně s metastázami kolorektálního karcinomu byla radiofrekvenční ablace v 226 případech provedena perkutánně a ve zbylých případech peroperačně [99]. V souboru se překvapivě vyskytlo pět úmrtí a to v jednom případě při selhání jater, jednou pro perforaci tračnicku a tři úmrtí byly v souvislosti s portální trombózou. Ta byla signifikantně častější u pacientů s jaterní cirhózou. Po peroperační radiofrekvenční ablací se portální trombóza vzácně vyskytla u nemocných po Pringleho manévru. Morbidita v daném souboru byla 10,6 %.

### **5.2.2 RADIOTERAPIE**

Radioterapie na rozdíl od jiných paliativních metod léčby jaterních metastáz má symptomatický efekt. Ovlivnění velikosti metastáz, případně doby přežívání, nelze od radioterapie očekávat. Spíše než nízká radiosenzitivita je hlavním důvodem limitace této metody nízká tolerance jater na ozáření s nutností redukce celkové dávky na 30 - 35 Gy. Vyšší dávky by vedly k těžké radiační hepatitidě. A tak hlavní účinek radioterapie spočívá v analgetickém efektu u nemocných s rozsáhlým metastatickým postižením jater.

Zkouší se rovněž kombinace radioterapie se systémovou nebo regionální chemoterapií. Není však potvrzeno, že by tento postup měl lepší výsledky než chemoterapie samotná. Dokonce se tato kombinace ukazuje v menší randomizované studii Wileyho jako kontraproduktivní. Skupina nemocných s chemoradioterapií přežívala pouze 6 měsíců na rozdíl od skupiny nemocných léčených pouze chemoterapií, kde přežívání bylo osmiměsíční [143]. S cílem zlepšení léčebných výsledků se radioterapie různě modifikuje včetně intersticiální brachyterapie iridiem.

## 5.3 CHEMOTERAPIE A METASTÁZY JATERNÍ

Při chemoterapii se aplikují látky s cytotoxickým účinkem.

Chemoterapii rozdělujeme podle počtu použitých cytostatik na monochemoterapii a kombinovanou chemoterapii. Logikou kombinované chemoterapie, která se v klinické medicíně využívá častěji, je nejen využití léčiv s rozdílným mechanismem působení, ale i s rozdílnými nežádoucími účinky.

Chemoterapii můžeme rovněž dělit na chemoterapii neoadjuvantní, adjuvantní, a paliativní. Indikuje se v různých režimech a způsobech aplikace jak při radikální, tak paliativní léčbě metastáz. Od neoadjuvantní chemoterapie se očekává zmenšení masy nádorové tkáně a umožnění operability tumorů primárně lokálně inoperabilních. Cílem neoadjuvantní chemoterapie však je i snížení rizika vzniku recidivy maligního onemocnění. Adjuvantní terapií rozumíme aplikaci cytostatik po léčebném chirurgickém zákroku s cílem postihnout event. mikrometastázy. O neoadjuvantní a adjuvantní terapii bylo pojednáno v kapitole 5.1.1.5.2. (Neoadjuvantní léčba u jaterních metastáz kolorektálního karcinomu) a kapitole 5.1.1.5.9. (Chemoterapie po resekci jaterních metastáz kolorektálního karcinomu). Paliativní chemoterapie je schopna pouze prodloužit délku života, zlepšit kvalitu života a zredukovat potíže u nemocného s radikálně neřešitelným maligním onemocněním.

Aplikace cytostatik může být systémová či regionální. Smyslem regionální aplikace je dosáhnout co nejvyšší koncentrace cytostatik v cílové tkáni. Kdy předpokládáme vyšší cytotoxický efekt léčiva.

### 5.3.1 REGIONÁLNÍ APLIKACE CYTOSTATIK

Při těchto metodách jsou játra s maligními ložisky vystaveny krátkodobě nebo dlouhodobě vysokým koncentracím cytostatik, případně cytostatika aplikujeme resp. kombinujeme s embolizačními technikami. Nejlépe jsou ovlivnitelná hypervaskularizovaná ložiska. [119].

Důvodem, proč jsou vysoké koncentrace cytostatik poměrně dobře játry tolerovány, je vysoká regenerační schopnost jater.

#### 5.3.1.1 Regionální chemoterapie (RCH)

Při regionální chemoterapii jsou cytostatika aplikována nejčastěji do tepenného řečiště jater. Jaterní metastázy jsou z více jak 90 % zásobeny arteriální krví, ale 50 % kyslíku se do

jater dostává cestou venae portae. Logicky z toho vyplývá, že jaterní tkáň je vystavena účinkům cytostatické léčby aplikované intraarteriálně v podstatně menší míře než maligní ložiska. Naopak při regionální chemoterapii koncentrace cytostatik v metastázách dosahuje vysokých hodnot s poměrně nízkou spotřebou cytostatik, což má také pozitivní ekonomický dopad. Aplikace cytostatik může být krátkodobá s expozicí řádově hodin, dnů nebo dlouhodobá, s aplikací po dobu měsíců, roků, která je spojena se zavedením port-katétru. Další možnosti regionální chemoterapie spadají spíše do oblasti experimentální. Patří sem intraportální podávání cytostatik, intraarteriální aplikace s filtrací (k odstranění cytostatika z krve slouží dialyzační metody nebo hemoperfúze) a konečně metody izolované jaterní perfúze. K regionální chemoterapii se volí cytostatika s vysokým extrakčním koeficientem v játrech a s rychlým vylučováním z organismu. Aplikace RCH je relativní tam, kde je prokázáno extrahepatické šíření tumoru.

Vzhledem k tomu, že častou indikací k regionální léčbě jsou mnohočetná metastatická postižení obou laloků jater (zejména u kolorektálního karcinomu), je podmínkou účinné terapie aplikace cytostatika do všech jaterních segmentů. Další zásadou je podávání cytostatika pouze do jaterní tepny. Únik cytostatika ve své vysoké koncentraci do arterií zásobujících žaludek, duodenum, žlučník by mohlo mít za následek poškození těchto tkání s ulceracemi, krvácením, zánětem. Proto je nezbytné před regionální chemoterapií provést angiografické vyšetření s cílem exaktního zmapování větvení a. hepatica propria a cévního zásobení jater. A tam, kde je to nutné, provést redistribuci tepenného zásobení buď předoperační embolizací nebo peroperačně ligací cév k zabezpečení průniku cytostatik pouze do cílové jaterní tkáně.

Mezi nejčastěji používaná chemoterapeutika v regionální chemoterapii metastáz patří 5-fluoruracil, floxuridin, cisplatina, doxorubicin, mitomycin C, adriamycin. A to jak pro primární, tak i pro sekundární jaterní malignity.

Pro vysoký průnik cytostatik do jaterní tkáně a to již při prvním průtoku játry s dosažením vysokých koncentrací v cílové tkáni, jsou pro regionální léčbu oblíbené fluorpyrimidinové preparáty. Ve spojitosti s uvedenými vlastnostmi souvisí i poměrně malá toxická zátěž organismu. Cílená aplikace těchto cytostatik má však i své stinné stránky v podobě chemické hepatitidy, bilirání sklérózy, krvácení a vředové léze duodena a žaludku, trombózy v oblasti port-katétru. Potlačení těchto nežádoucích účinků lze dosáhnout aplikací dexamtazonu.

Několikanásobně vyšší koncentrace v játrech se dosahuje rovněž při regionální léčbě cisplatinou a jejím derivátem karboplatinou. Koncentrace jsou až 6x vyšší než je tomu u

systémového podávání. Při aplikaci cisplatiny je nutno myslet na nefrotoxicitu a u karboplatiny na hepatotoxické účinky. Oba faktory se tak mohou stát limitující pro další léčbu. Skupina antracyklinových cytostatik, kam patří daunorubicin, doxorubicin a epirubicin se používá jak k systémové, tak regionální chemoterapii. Vyznačují se kardiotoxickými a hematologicko-toxickými vlastnostmi. Kardiotoxicita se při aplikaci sleduje v dopadu na změnu ejekční frakce. Kromě výše zvedených nežádoucích účinků jsou pro doxorubicin typické rozsáhlé nekrózy měkkých tkání při potencionálním paravenózním podání.

Mitomycin je další vhodné cytostatikum k regionální chemoterapii. Bohužel s významnou hematologickou toxicitou.

Toxicita při regionální aplikaci může být impulzem pro předčasné ukončení plánované léčby. Jak bylo výše uvedeno různé skupiny preparátů mají specifické nežádoucí účinky a je nutné jejich monitorování. Vzhledem k agresivitě chemoterapeutik je nutné striktně dodržovat dávkování a dobu podávání preparátů. Bilirubinémie, skleróza, chemická hepatitida a vředové léze v horní části gastrointestinálního traktu jsou obávanými komplikacemi lokální léčby. Zavedení port-katétru by proto mělo být realizováno zkušeným chirurgem, s cílem minimalizovat některé komplikace.

#### **5.3.1.1.1 Dočasná regionální chemoterapie**

Při této aplikaci cytostatik se cévka zavádí Seldingerovou technikou z třísla do a. hepatica propria za odstup a. gastroduodenalis. Zavádění cévky se může opakovat v odstupu 6-8 týdnů, a to i po dobu několika let.

#### **5.3.1.1.2 Dlouhodobá regionální chemoterapie port-katétrem**

Zařízení k aplikaci dlouhodobé regionální chemoterapie se skládá z katétru a komůrky. Katétr se zavádí do cévy k cílovému orgánu. Zavedení katétru do cévy se může provádět perkutánně nebo otevřeně, chirurgicky.

Při perkutánním zavádění se využívá Seldingerova technika v různých modifikacích. A to buď přístupem horním, kdy se katétr zavádí cestou levé a. axilaris, levé a. subclaviae nebo přes a. thoracica lateralis. Poslední zmíněná cesta se jeví jako nejpříhodnější varianta s minimálním procentem komplikací. Při dolním přístupu se katétr zavádí cestou a. femoralis. Po implantaci katétru se umístí komůrka se silikonovou membránou do podkoží.

Při zavádění katétru otevřenou chirurgickou cestou se výkon často sdružuje s cholecystektomií (odstranění místa potencionálního chemického zánětu) a ošetřením metastatických ložisek ablačními technikami nebo resekci jater. Nevýhodou implantace

laparotomickou cestou je samozřejmě riziko vyplývající ze samotného chirurgického výkonu. I v tomto případě musí zavedení katétru předcházet angiografické vyšetření.

### **5.3.1.2 Chemoperfúze**

Jedná se o izolovanou perfúzi jater cytostatikem. Výkon se provádí otevřenou cestou, kdy se dočasně uzavírá a. hepatica propria, vena portae a pomocí balónkového katétru rovněž dolní dutá žíla v místě, kde odstupují jaterní žíly. Játra jsou pak napojena na extrakorporální oběh s aplikací vysokých dávek cytostatik.

### **5.3.1.3 Chemoembolizace**

Jak již vyplývá z názvu, chemoembolizace je spojení dvou léčebných metod. Jednak metody regionální intraarteriální chemoterapie a jednak embolizace tepny zásobující tumor. Při embolizaci dochází k ischemickým změnám v tumoru a zvýšení tak cytotoxického efektu cytostatik.

Nejčastěji se jako embolizační materiál používá olejová kontrastní látka s cytostatikem. Při embolizaci je snahou postihnout co nejselektivněji nádorovou tkáň (supraselektivní chemoembolizace). Lipiodol se dostává cestou presinusodálních tepen do sinusoidů. Chemoembolizace je spíše rezervována pro pacienty s primárními nádory jater.

## **5.3.2 CHEMOTERAPIE U METASTÁZ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU**

Při léčbě metastáz kolorektálního karcinomu se využívá jak systémová, tak regionální chemoterapie. Při systémovém podání léčiv je možné postihnout jak diagnostikovanou metastázu, tak metastázy neodhalené či mikrometastázy. Regionální chemoterapie, ať již intraarteriální aplikace či chemoembolizace, se s výhodou často kombinuje s systémovou chemoterapií, přičemž je možné použít různých cytostatik v systémové a regionální léčbě. Cílem neoadjuvantní chemoterapie, jak systémové tak regionální, je zvrátit inoperabilní stav v operabilní zmenšením nádorové masy. Po odstranění metastáz se indikuje adjuvantní terapie, která se realizuje v obdobných režimech jako terapie neoadjuvantní [3]. U inoperabilních stavů pak chemoterapie slouží k paliativní léčbě. Nadějně vyhlídky přináší spolupráce s laboratoří experimentální medicíny, kde se testuje chmosezitivita a rezistence na cytostatika in vitro.



Při systémové chemoterapii FUFA (fluorouracil/leukovorin) je parciální nebo kompletní regrese dosaženo ve 20 – 30 % v závislosti na léčebném režimu a individuální senzitivitě nádoru.

V posledním období se rozšířilo spektrum cytostatik v první léčebné linii (jedná se zejména o irinotekan, oxaliplatinu), které v kombinaci s výše uvedenými cytostatiky vedlo k podstatně lepšímu efektu léčby a dosahuje se parciální nebo kompletní regrese ve 40 – 60 %. Efekt této kombinované léčby dokumentuje například operabilita až 30 % primárně inoperabilního nádorů v léčebném režimu FOLFOX (oxaliplatin/5-fluorouracil/leukovorin). Parciální nebo kompletní regrese se zvýšila až o 50 %, byl ale i prodloužen medián přežití až na 20 měsíců v režimech FOLFOX a FOLFIRI (irinotekan /5-fluorouracil/leukovorin) [3]. Kompletní remise jsou popisovány ve 4 – 6 % [4].

Závěrem lze říci, že standardem cytostatické léčby metastáz kolorektálního karcinomu je systémová chemoterapie 5-fluorouracilu v kombinaci s leukovorinem. Pro neoadjuvantní, adjuvantní a paliativní léčbu se využívá systémové chemoterapie, jejíž účinnost významně ovlivnila nová řada preparátů (oxaliplatin, irinotekan). Při regionální chemoterapii se nejvíce osvědčil 5-fluorouracil. V poslední době se stále více uplatňuje biologické molekulární testování k stanovení optimálního režimu chemoterapie.

### **5.3.3 BIOLOGICKÉ LÉČBA METASTÁZ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU**

V kombinované léčbě se stále více prosazují monoklonální protilátky (bevacizumab, cetuximab) (tab. 5-5). Tyto nové preparáty byly vyvinuty na podkladě sledování biologické aktivity nádorových buněk. Byly identifikovány určité specifické procesy, které se staly místem cílené terapie. Tím se liší tato léčba od klasické chemoterapie, která bez selekce působí na DNA společnou všem buňkám v těle, bez rozlišení zdravé a nádorové tkáně. Biologická terapie cíleně (targeted therapy) působí na molekuly a procesy specifické pro nádorové buňky na úrovni regulačních a signálních proteinů [5]. Výhodou je tedy nejen efektivnost vlastního účinku, ale i redukce nežádoucích účinků spojených se systémovou chemoterapií.

Růst nádorové tkáně je přímo závislý na tvorbě cévního zásobení nádoru. Difúze živin a kyslíku je dostačující pouze pro ložisko do velikosti 1 – 2 mm<sup>3</sup>. Růst větších ložisek je tedy závislý na angiogenezi. Zásadní úlohu zde hraje vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), růstový faktor pro fibroblasty (bFGF) a růstový faktor TGF-β. Antiangiogenní terapie bevacizumabem působí selektivně na nádorové cévy. Navíc se při aplikaci

bevacizumabu prokázala větší účinnost chemoterapie [6]. Příčiny tohoto efektu nejsou jednoznačně odhaleny. Pravděpodobně to souvisí se strukturou a permeabilitou cévního řečiště nádorové tkáně. Aplikace monoklonální protilátky mění strukturu cévního řečiště nádoru, upravuje tlakové poměry a umožňuje tak lepší přísun chemoterapeutika k nádorovým buňkám [7, 8]. Bevacizumab je monoklonální protilátka proti všem variantám vaskulárního endotelálního růstového faktoru. Pro první linii léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu je rezervován bevacizumab (Avastin) v kombinaci s IFL (irinotecan/5-fluorouracil/leukovorin) nebo FOLFOX. Při srovnávání IFL/placebo a IFL/bevacizumab byla zlepšena léčebná odpověď z 35% u IFL/placebo na 45% IFL/bevacizumab a byly dosaženy lepší výsledky v přežívání (15,6 měsíců při samostatném podávání IFL versus 20 měsíců IFL/bevacizumab) [9]. Kombinace monoklonální protilátky s chemoterapií se osvědčila i při konverzi inoperabilního onemocnění v operabilní. Ve skupině pacientů s metastázami izolovanými v játrech byla úspěšnost R0 resekcí v kombinaci bevacizumabu s oxalipatinou 14,3 % a v kombinaci bevacizumabu s irinotekanem 12,3 % [10]

Receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) má klíčový význam pro proliferaci, adhezi, diferenciaci a angiogenezi. Inhibice EGFR lze dosáhnout jednak kompetitivní inhibicí nebo přímo inhibicí tyrozinkinázové kaskády [11]. Aplikace Cetuximabu (Erbix) se v praxi osvědčila v kombinaci FOLFIRI, ale i v kombinaci s FOLFOX.

Tab. 5-5 Nejčastější léčebné přípravky použité v léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu

<b><i>I.linie</i></b>
FOLFOX oxaliplatina/5-fluorouracil/leukovorin + Bevacizumab
FOLFIRI irinotekan /5-fluorouracil/leukovorin + Bevacizumab
<b><i>II. linie</i></b>
XELIRI kapecitabin/irinotekan + cetuximab
CAPOX oxaliplatina/kapecitab + cetuximab

### **5.3.4 CHEMOTERAPIE U METASTÁZ DALŠÍCH NÁDORŮ GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU**

U nádorů (jícnu, žaludku, pankreatu) má chemoterapie pouze paliativní účinek. Podává se systémově, ale i regionálně. Mezi cytostatika vhodná k léčbě těchto metastáz patří 5-fluorouracil, cisplatina, doxorubicin.

### **5.3.5 CHEMOTERAPIE U METASTÁZ KARCINOMU PRSU**

Karcinom prsu a jeho metastázy jsou zcela specifickou kapitolou onkologie. Tento typ karcinomu má již v časných stádiích mikrometastázy a je tedy třeba k němu přistupovat jako k systémovému onemocnění s nutností systémové a hormonální léčby. Ale i zde může mít své místo regionální terapie (intraaretriální chemoterapie či chemoembolizace), a to zejména v případě, kdy systémovou chemoterapií a hormonální léčbou jaterních metastáz nebylo dosaženo předpokládaného efektu.

### **5.3.6 CHEMOTERAPIE U METASTÁZ NEUROENDOKRINNÍCH TUMORŮ**

Cytostatická léčba metastáz neuroendokrinních nádorů patří spíše do skupiny systémové. Z cytostatik se nejčastěji indikuje 5-fluorouracil, doxorubicin, streptozotocin, cisplatina/etoposid. S oblibou se zde rovněž využívá kombinované léčby. Efekt terapie je ve velké míře závislý na proliferační aktivitě. U nádorů s vysokou proliferační aktivitou se indikuje systémová chemoterapie. A u nádorů s nižší proliferační aktivitou je účinnější podání imunoterapie interferonu alfa.

## 6 PACIENTI A METODA

### *Diagnostika, léčebný algoritmus a sledování nemocných*

Hodnocení souboru nemocných léčených na II. chirurgické klinice FN Olomouc za období leden 1998 až prosinec 2003 bylo prospektivní.

Všichni nemocní před operací primárního kolorektálního karcinomu byli vyšetřeni koloskopií, případně virtuální koloskopií nebo irrigografií. Diagnostika maligního tumoru konečníku a střev se stanovila histologickou verifikací při endoskopickém odběru. Dále nemocní podstoupili sonografické vyšetření břicha. V případě podezření na metastatické postižení jater byla indikována diagnostika pomocí výpočetní tomografie.

Pokud byly potvrzeny synchronní jaterní metastázy, většina nemocných podstoupila v první době pouze resekci primárního nádoru. Po neoadjuvantní chemoterapii následovalo nové přešetření nemocného a dle nálezu příslušná chirurgická intervence. Jen za příznivých anatomických poměrů a zpravidla u solitárních metastáz, bylo odstranění nádoru střeva spojeno s výkonem na játrech v jedné době.

Neoadjuvantní chemoterapie u synchronních metastáz se realizovala v režimu FUFA. Nemocní byli operováni v odstupu 4 - 6 týdnů po jejím ukončení. K adjuvantní chemoterapii byli indikováni všichni nemocní, a to ve stejném režimu jako při neoadjuvanci.

U plánovaných rozsáhlých resekcí výkonů s významnou redukcí jaterního parenchymu byla provedena portální embolizace.

Další dispenzarizace nemocných jak po operaci primárního kolorektálního karcinomu, tak po výkonu na játrech probíhala na našem pracovišti. Každé 3 měsíce byla stanovena hladina CEA. Co 6 měsíců bylo provedeno sonografické vyšetření jater a jednou za rok koloskopie a RTG plic. V případě podezření na jaterní metastázy bylo doplněno CT vyšetření.

V případě solitárních metachronních metastáz podstoupili nemocní primárně resekci. U vícečetných metastáz byla indikována neoadjuvance v režimu FUFA a přešetření pacienta.

U nemocných po paliativním výkonu následovala chemoterapie.

## ***Definice pojmů a sledovaná kritéria***

*Karcinomem rekta* označujeme nádor lokalizovaný do 15 centimetrů od anokutánního přechodu.

Pro *stádium primárního kolorektálního karcinomu* byla z praktických důvodů využita klasifikace dle Dukese.

Za *synchronní metastázy* považujeme ložiska na játrech diagnostikované před nebo během resekce primárního nádoru.

*Počet, lokalizace a velikost metastáz* byla hodnocena především peroperačně.

*Radikální resekce (R0 resekce)* je resekce všech jaterních metastáz s negativní resekcí linií.

*Velká jaterní resekce* zahrnuje odstranění tří a více segmentů.

*Operační mortalitou* označujeme mortalitu do 90 dnů od výkonu nebo do propuštění z kontinuální nemocniční péče v případě delší hospitalizace než zmíněné 3 měsíce.

*Morbidity* zahrnuje všechny pooperační komplikace související s výkonem.

*Celkové přežívání* je časový interval mezi resekci a smrtí či poslední kontrolou při dispenzarizaci.

*Rekurencí* rozumíme opětovný výskyt metastáz. Specifikují se na lokoregionální, jaterní, vzdálené. Recidivy lokoregionální jsou recidivy v tračníku a v mesokolon, v rektu a v mesorektu, v pánvi a v přilehlých orgánech. Při jaterní rekurenci nacházíme nové ložisko v játrech a to nejméně 1 měsíc po resekci. Recidivou vzdálenou označujeme ostatní extrahepatické šíření tumoru.

*Přežívání bez rekurence* označujeme časový interval mezi R0 resekci a zjištěnou recidivou onemocnění. U nemocných bez recidivy je to časový interval od R0 resekce po poslední kontrolu.

Informace o podaných *krevních převodech* se vztahuje na transfúze podané během výkonu a do 48 po jeho ukončení.

## ***Indikace k neoadjuvantní terapii a portální embolizaci***

Indikací k neoadjuvantní chemoterapii bylo několik. Bylo překlenuto období od resekce primárního tumoru k chirurgické léčbě jaterních metastáz. Další indikací neoadjuvantní chemoterapie byla snaha o konverzi primárně inoperabilních nebo hraničně operabilních metastáz v operabilní, a to v souvislosti s jejich počtem, velikostí či lokalizací. A

také časový odstup od primární resekce tumoru dal prostor k potencionálnímu růstu dalších ložisek z mikrometastáz, otestovala se tak biologická povaha metastáz a jejich senzitivita k chemoterapii.

Aby se dosáhlo zachování dostatečného objemu jaterní tkáně po radikální resekci, byla u plánovaných rozsáhlých výkonů provedena portální embolizace k navození kompenzační hypertrofie jaterního parenchymu. Jako hraniční stav bylo stanoveno plánované zredukování funkční jaterní tkáně na 30 %. Po dlouhodobé chemoterapii a u závažných nemocí jater jsme počítali s horší funkcí jater a tomu i odpovídal objem ponechaného jaterního parenchymu.

### ***Chirurgický postup***

Laparotomie byla ve všech případech subkostální vpravo s prodloužením k mečíku. Peroperačně následovala řádná explorace dutiny břišní k vyloučení extrahepatického nádorového postižení. Před resekci byla játra v potřebném rozsahu mobilizována a vyšetřena bimanuální palpací a peroperační sonografií. Zhodnotili jsme topiku, počet, velikost metastáz, jejich vztah k důležitým cévním a žlučovým strukturám a stanovili jsme definitivní rozsah chirurgického výkonu. Hemihepatektomie byla prováděna buď transsekcí jaterního parenchymu v první době nebo transsekci předcházela ligace příslušných větví hepatální arterie, portální žíly a zajištění hepatální žíly. Disekce jaterního parenchymu se realizovala pomocí harmonického skalpelu a za pomoci ultrazvukového disektoru (CUSA - the cavitation ultrasonic surgical aspirator) nebo kellyklasií. Resekční plochy jsme ošetřili argonovou koagulací. Metastázy byly odstraněny s centimetrovým lemem „zdravé“ jaterní tkáně. V nezbytných případech byla provedena okluze cévního zásobení jater Pringleho manévrem.

Vysokofrekvenční ablace byla realizována otevřenou cestou a to ze subkostálního řezu. Játra byla v potřebném rozsahu mobilizována, vyšetřena bimanuální palpací a peroperační sonografií. Správné zavedení elektrody bylo zajištěno ultrazvukovou kontrolou. Sonograficky jsme rovněž sledovali průběh destrukce ložiska, rozsah nekrózy s cílem dosažení kompletní ablace. Bylo naší snahou zavést elektrody tak, aby došlo k destrukci centimetrového lemu jaterní tkáně v okolí metastázy.

### ***Rozdělení pacientů do skupin***

Skupinou A jsou označeni pacienti s radikální resekcí jaterních metastáz. Pacienti s resekčním výkonem spojeným s radiofrekvenční ablací a nemocní se samostatnou RFA byli zařazeni do skupiny B.

### ***Statistické zpracování***

Výsledky byly hodnoceny pomocí hrubého relativního rizika (RR) a dále byla provedena analýza přežívání pomocí Kaplan-Meierovy metody. Za signifikantní (statisticky významnou) byla považována hodnota P menší než 0,05. Statistické výpočty byly provedeny v programu STATISTICA a EPI INFO.

## 7 VÝSLEDKY

### *Soubor nemocných*

Od ledna 1998 až prosinec 2003 jsme na II. chirurgické klinice FN Olomouc operovali celkem 120 pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu. Z toho bylo 68 (57 %) mužů s průměrným věkem 64 let a 52 (43 %) žen s průměrným věkem 67 let.

Pacienti, u kterých nebyla provedena žádná intervence, resp. pouze explorace, ať již pro diseminaci maligního procesu či lokální inoperabilitu, nebyli zařazeni do souboru sledovaných nemocných.

Pacienty s resekcčním výkonem na játrech pro metastázu jiného solidního tumoru než kolorektálního karcinomu jsme neanalyzovali pro jejich malý počet.

### *Charakteristika primárního nádoru*

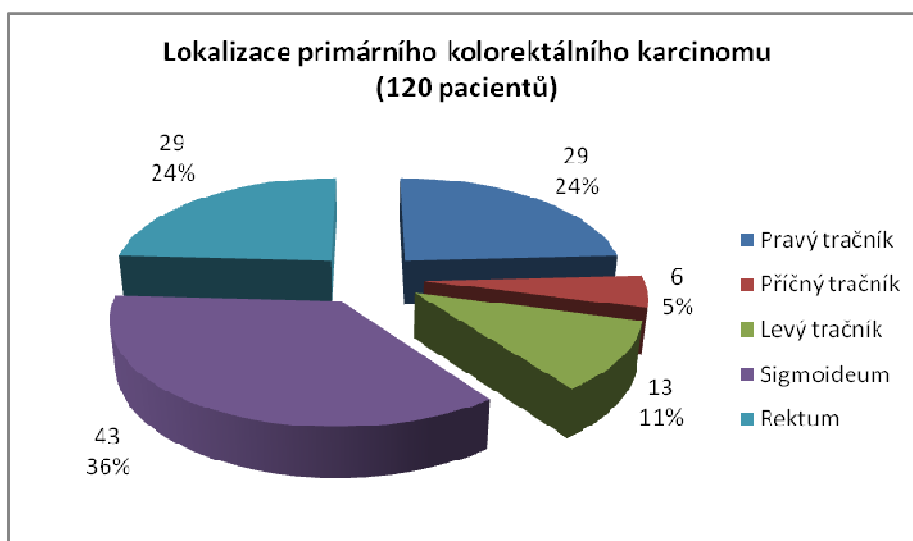
Lokalizace primárního tumoru byla u 91 (76 %) pacientů na tračnίκu (na pravém kólon ve 29 případech, na příčném tračnίκu u 6 nemocných, v oblasti levého tračnίκu u 13 pacientů a na sigmoideu ve 43 případech). V oblasti rekta byl lokalizován tumor u 29 (24 %) nemocných (tab. 7, graf 7-1).

Tab. 7-1 *Lokalizace primárního kolorektálního karcinomu*

<b>Lokalizace primárního tumoru</b>	<b>Počet nemocných</b>	<b>Procenta</b>
Pravý tračnίκ	29	24
Příčný tračnίκ	6	5
Levý tračnίκ	13	11
Sigmoideum	43	36
Rektum	29	24
<b>Celkem</b>	<b>120</b>	<b>100</b>



Graf 7-1 *Lokalizace primárního kolorektálního karcinomu*

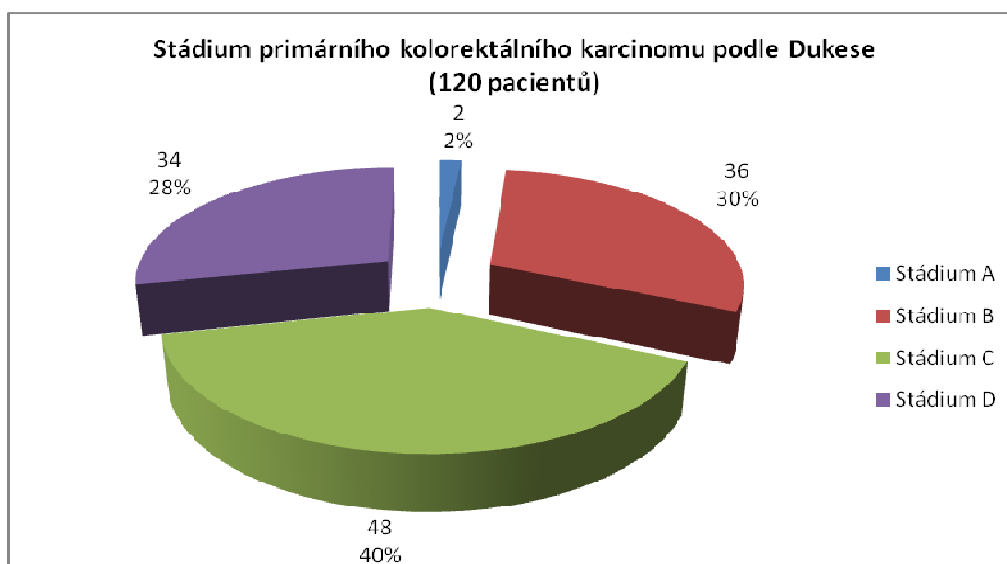


Při diagnostice měli 2 (2 %) pacienti stádium nemoci A, 36 (30 %) stádium B, 48 (40 %) nemocných stádium C a ve stádiu D bylo 34 (28 %) pacientů (tab. 7-2, graf 7-2).

Tab. 7-2 *Stádium primárního kolorektálního karcinomu podle Dukese*

Stádium nemoci	Počet nemocných	Procenta
Stádium A	2	2
Stádium B	36	30
Stádium C	48	40
Stádium D	34	28
<b>Celkem</b>	<b>120</b>	<b>100</b>

Graf 7-2 *Stádium primárního kolorektálního karcinomu podle Dukese*



## *Jaterní metastázy*

Synchronní metastázy byly diagnostikovány u 34 (28 %) pacientů, metachronní u 86 (72 %) nemocných. Celkem 46 (38 %) pacientů mělo solitární metastázy. U 52 (43 %) byly nalezeny 2 nebo 3 metastázy a 22 (18 %) mělo 4 a více metastáz. Průměrná velikost metastáz byla 4,5 cm (rozměr od 0,2- 26 cm). Unilobulárně byly metastázy lokalizované u 89 (74 %) pacientů a bilobulárně u 31 (26 %) nemocných.

## *Chirurgická léčba*

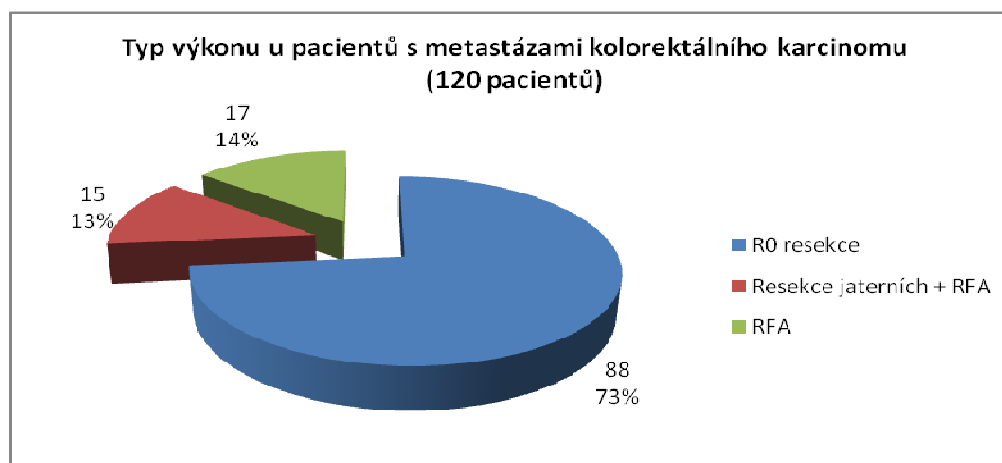
U 88 (73 %) nemocných s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu byla provedena radikální resekce, v 15 (13 %) případech byla resekce spojená s vysokofrekvenční ablací a 17 (14%) pacientů podstoupilo pouze vysokofrekvenční ablací (tab. 7-3, graf 7-3).

Průměrná délka hospitalizace byla 12 dnů, z toho na JIP 4 dny (od 2 - 12 dnů). Průměrná délka operačního výkonu byla 164 minut (114 - 283 minut). Krevní převod byl indikován u 59 (49 %) nemocných.

Tab. 7-3 *Typ výkonu u pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu*

Typ výkonu	Počet nemocných	procenta
R0 resekce	88	73
Resekce + RFA	15	13
RFA	17	14
<b>Celkem</b>	<b>120</b>	<b>100</b>

Graf 7-3 *Typ výkonu u pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu*



## ***Operační mortalita***

Zemřeli 2 (2%) pacienti. Jednalo se o nemocné po pravostranné hemihepatektomii a příčinou smrti bylo jaterní selhání. Nemocní zemřeli 9. a 12. týden po operaci. Oba pacienti byli vyřazeni ze statistiky přežívání a rozboru prediktivních faktorů a rekurence.

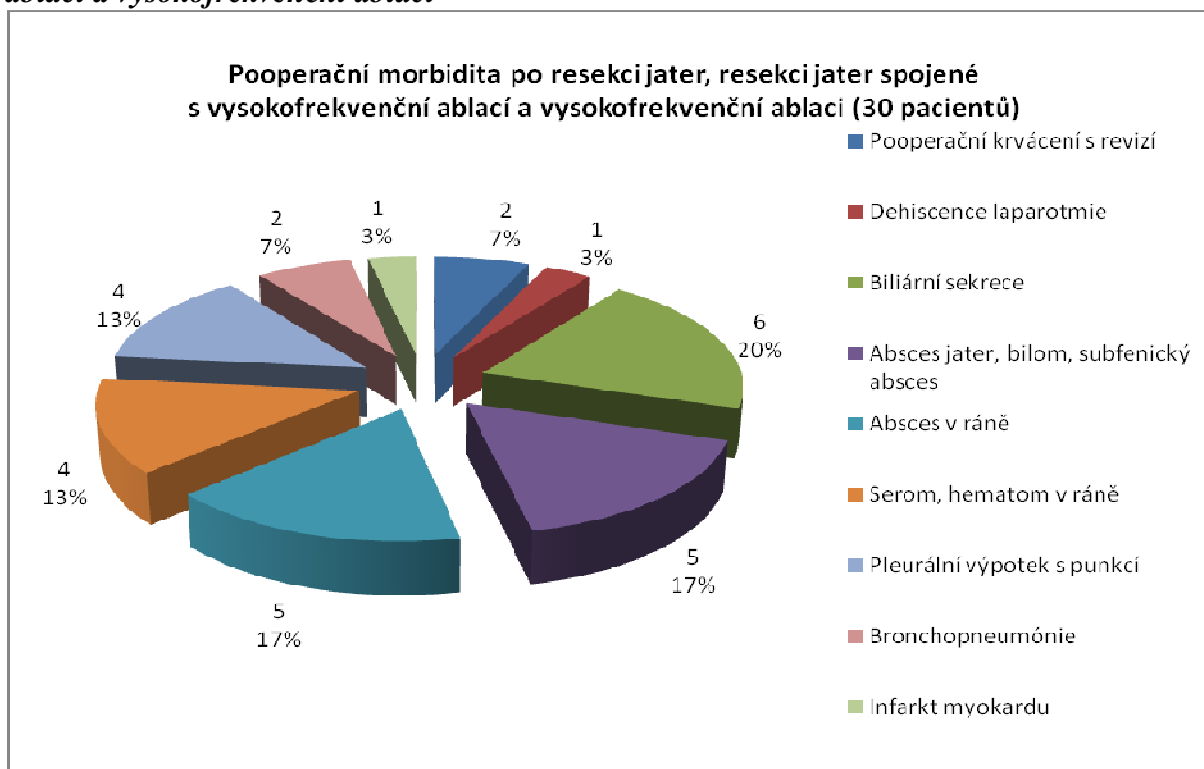
## ***Morbidita***

V našem souboru se vyskytlo 30 komplikací u 21(18 %) nemocných. Z toho 27 komplikací jsme zaznamenali u 18 nemocných po resekci nebo resekci spojenou s vysokofrekvenční ablací. Tři nemocní museli být reoperováni, a to dva pro pooperační krvácení a jeden pro dehiscenci laparotomie. V 6 případech se vyskytla přechodná žlučová sekrece z břišních drénů, která odezněla do desátého dne od výkonu. Infekční komplikace jsme zaznamenali v 10 případech. U 5 nemocných se jednalo o absces v ráně, který se vyřešil evakuací. U jednoho nemocného se diagnostikoval jaterní absces a čtyřikrát byl potvrzen biliom nebo subfrenický absces. Řešením těchto komplikací byla perkutánní drenáž pod CT kontrolou. Serom a hematom v ráně jsme evakovali ve 4 případech. Čtyři nemocní pro pleurální výpotek podstoupili jeho punkci. U dvou pacientů se diagnostikovala pneumonie, přičemž jeden z nich měl pneumonii oboustrannou. K akutnímu infarktu došlo u jednoho nemocného, a to třetí den po pravostranné hemihepatektomii (tab. 7-4, graf 7-4).

Tab. 7-4 ***Pooperační morbidita po resekci jater, resekci jater spojené s vysokofrekvenční ablací a vysokofrekvenční ablací***

<b>Pooperační komplikace</b>	<b>Resekce</b>	
	<b>Resekce + RFA</b>	<b>RFA</b>
Pooperační krvácení s revizí	2	0
Dehiscence laparotomie	1	0
Biliární sekrece	6	0
Infekční komplikace		
Absces jater, bilom, subfrenický absces	5	0
Absces v ráně	4	1
Serom, hematom v ráně	2	2
Pleurální výpotek s punkcí	3	1
Bronchopneumonie	2	0
Infarkt myokardu	1	0
<b>Celkem</b>	<b>26</b>	<b>4</b>

Graf 7-4 *Pooperační morbidita po resekcí jater a resekcí jater spojené s vysokofrekvenční ablací a vysokofrekvenční ablací*



### *Výsledky nemocných s R0 resekcí pro metastázy KRK (soubor A)*

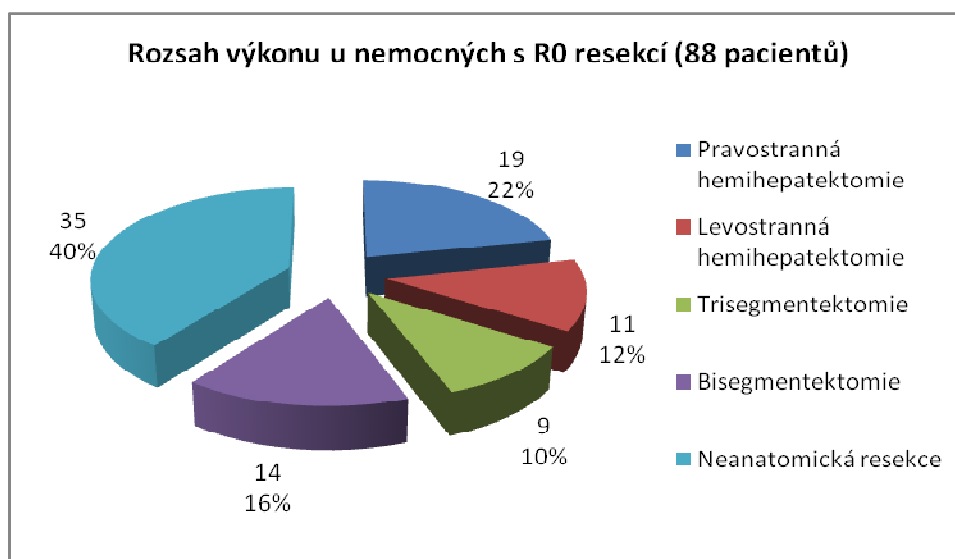
#### **Soubor nemocných**

R0 resekcí podstoupilo 88 nemocných. Z toho bylo 53 (60 %) mužů, 35 (40 %) žen. Bylo indikováno 19 (22 %) pravostranných a 11 (13 %) levostranných hemihepatektomií, 9 (10 %) trisegmentektomií, 14 (16 %) bisegmentektomií a 35 (39 %) neanatomických resekcí (tab. 7-5, graf 7-5). Čtyři (5 %) nemocní podstoupili pro riziko pooperační insuficience jaterního parenchymu předoperační portální embolizaci.

Tab. 7-5 *Rozsah výkonu u nemocných s R0 resekcí*

Typ výkonu	Počet nemocných	%
Pravostranná hemihepatektomie	19	22
Levostranná hemihepatektomie	11	13
Trisegmentektomie	9	10
Bisegmentektomie	14	16
Neanatomická resektce	35	40
<b>Celkem</b>	<b>88</b>	<b>100</b>

Graf 7-5 *Rozsah výkonu u nemocných s R0 resekcí*



### Metastázy

Synchronní metastázy byly diagnostikovány u 24 (27 %) a metachronní u 64 (73 %) pacientů. Čtyřicet čtyři (50%) nemocných mělo solitární metastázu, 37 (42%) 2 nebo 3 metastázy a 7 (8 %) 4 a více metastáz. Průměrná velikost metastáz byla 4,3 cm ( 0,2 - 26 cm). Unilobulárně byly metastázy lokalizované u 81 (92 %) pacientů a bilobulárně u 7 (8%) nemocných.

Synchronní metastázy byly odstraněny u 4 (5 %) pacientů při primárním odstranění kolorektálního karcinomu.

### Prediktivní faktory ovlivňující pětileté přežívání (soubor A)

Celkem jsme analyzovali třináct potencionálních prognostických faktorů, u kterých jsme předpokládali, že by mohly mít vliv na pětileté přežívání:

- pohlaví
- věk nemocného ( $\leq 60$  versus  $> 60$  let)
- přítomnost metastáz v lymfatických uzlinách mesokolon či mesorekta resekovaného střeva (pozitivní versus negativní postižení uzlin)
- lokalizace primárního nádoru (rektum versus tračník)
- grading primárního tumoru střeva (G1, G2 versus G3)
- synchronní versus metachronní jaterní ložiska
- počet ložisek ( $\leq 3$  versus  $> 3$ )

- velikost metastáz ( $\leq 5$  versus  $>5$  cm, v případě mnohočetných metastáz byla velikost odečtena z největší metastázy v jejím maximálním průměru)
- rozložení ložisek v jaterních lalocích (unilobulární versus bilobulární metastázy)
- prorůstání ložiska do okolí
- typ operačního výkonu (resekce  $< 3$  versus  $\geq 3$  segmentů)
- podání transfúze
- hladina CEA ( $\leq 100$  ug/l versus  $> 100$ ).

Tab. 7-6 *Analýza jednotlivých prognostických faktorů pro pětiletého přežívání nemocných po radikální resekci metastáz kolorektálního karcinomu*

Parametr	Proměnné parametru	Počet	5leté přežívání		
			%	p	RR**
Pohlaví	Ž/M	34/52	38,2/36,5	0,874	1,03
Věk >60	A/N	49/37	36,7/37,8	0,917	1,02
Karcinom rekta	A/N	20/66	45,0/34,8	0,411	0,84
Uzliny mesokólon, mesorektum*	A/N	53/32	20,8/62,5	<b>0,000</b>	<b>2,11</b>
Grading* G3	A/N	15/71	13,3/42,3	<b>0,035</b>	<b>1,50</b>
Synchronní metastázy	A/N	22/64	18,2/43,8	<b>0,032</b>	<b>1,45</b>
Počet metastáz > 3	A/N	6/79	0,0/39,2	0,190	1,41
Velikost metastázy >5 cm	A/N	34/52	17,6/50,0	<b>0,002</b>	<b>1,65</b>
Bilobulární metastázy	A/N	7/79	14,3/39,2	0,190	1,41
Resekce velká 3 a více segmentů	A/N	37/49	29,7/42,9	0,212	1,23
Infiltrace okolních struktur	A/N	7/79	0,0/40,5	<b>0,034</b>	<b>1,38</b>
Transfúze	A/N	47/39	27,7/48,7	<b>0,044</b>	<b>1,41</b>
CEA >100 ug/l	A/N	10/75	0,0/41,3	<b>0,039</b>	<b>1,39</b>

\* primárního karcinomu kolorekta

\*\* relativní riziko

Jako statisticky významný, nepříznivý prognostický faktor se ukázalo: metastatické postižení uzlin mesokólon, mesorekta ( $p = 0,000$ ), grading 3 ( $p = 0,035$ ) kolorektálního karcinomu, dále synchronní jaterní ložiska ( $p = 0,032$ ), jejich velikost nad 5 cm ( $p = 0,002$ ), infiltrace metastáz do okolních struktur ( $p = 0,034$ ), perioperační podání transfúze ( $p = 0,044$ ) a hladina CEA vyšší jak 100 ug/l ( $p = 0,039$ ). Výsledky statistického zpracování jsou uvedeny v tab. 7-6.

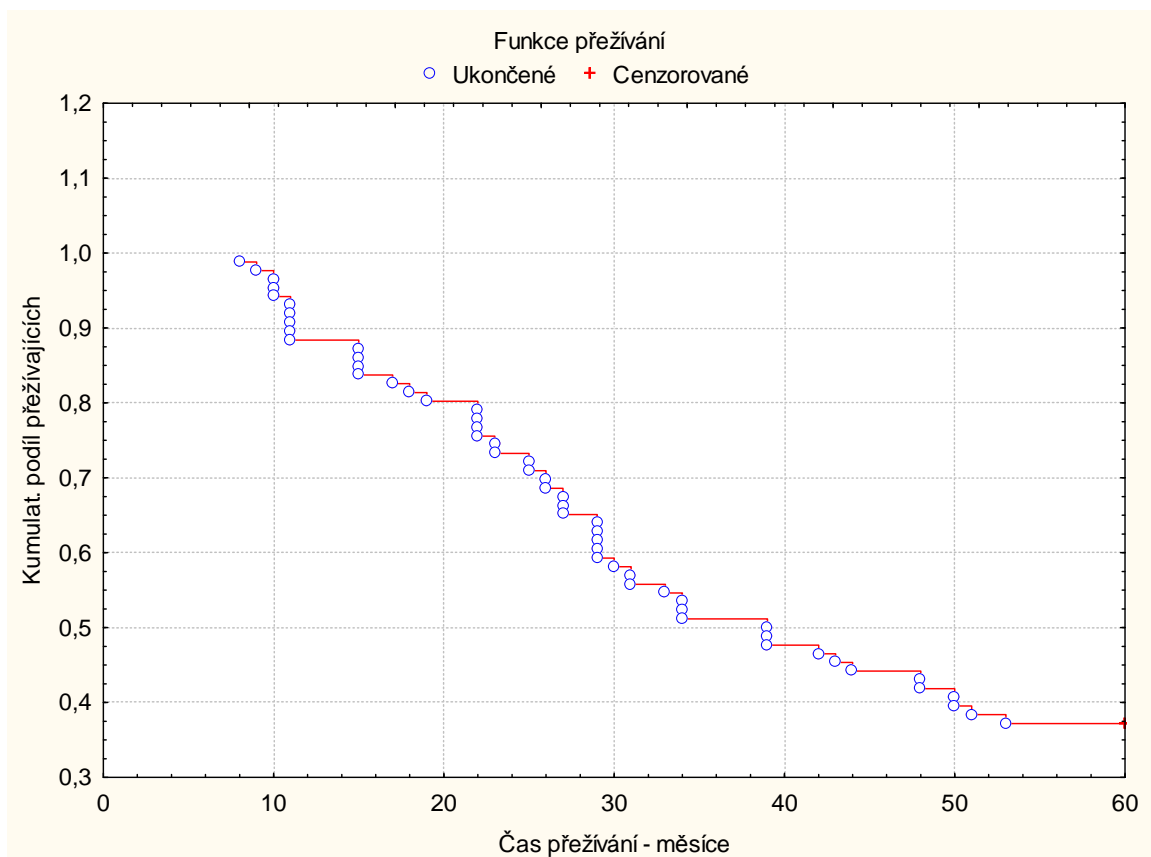
## Přežívání nemocných (soubor A)

Skupina pacientů s radikálně odstraněnými metastázami měla roční, tříleté, pětileté přežívání 88 %, 51 %, 37 % (tab. 7-7, graf 7-6). Čtyřicet čtyři pacientů tedy přežilo 3 roky a 32 (32/44, 73 %) se dožilo pěti let od výkonu.

Tab. 7-7 *Přežívání nemocných po radikální resekcí jaterních metastáz*

I. soubor (resekce) n=86	Přežívání	
	n	%
do 1 roku	76	88,4
do 3 let	44	51,2
do 5 let	32	37,2

Graf. 7-6 *Přežívání nemocných s radikální resekcí jaterních metastáz*



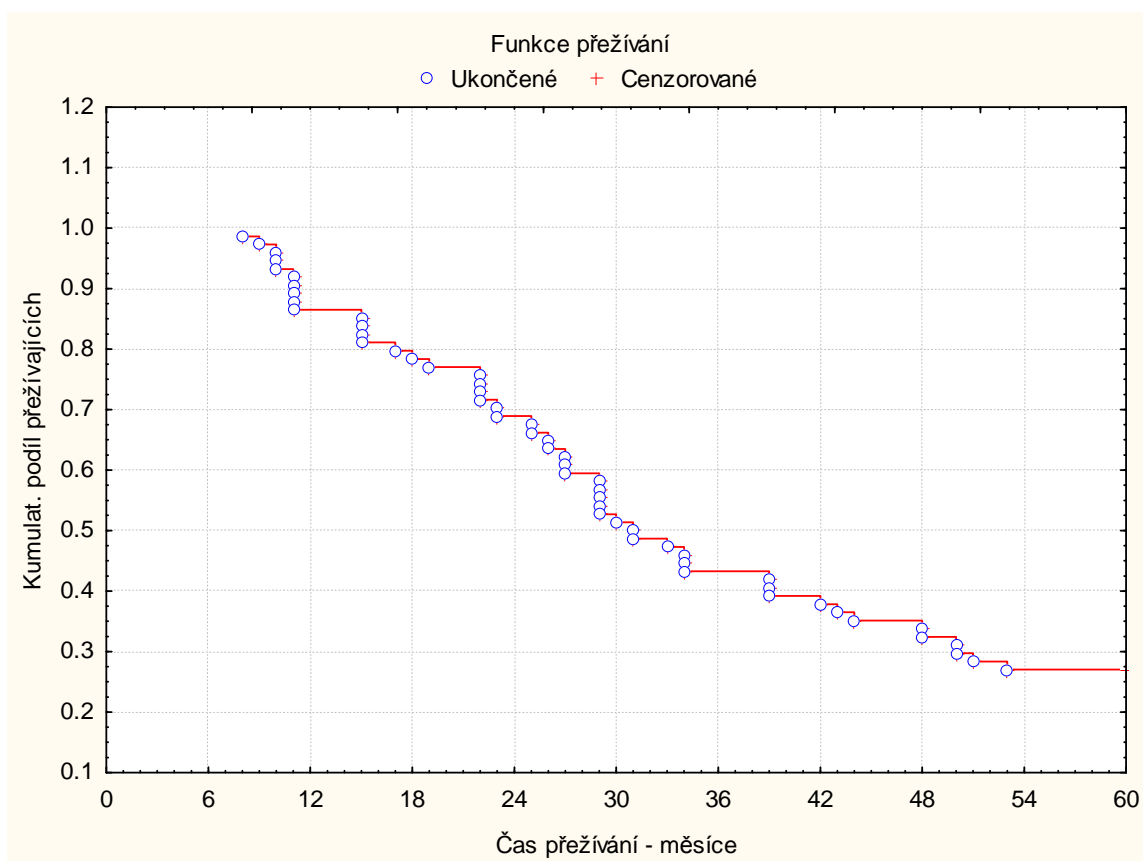
## Přežívání nemocných bez rekurence, recidiva onemocnění a její řešení (soubor A)

Skupina pacientů s radikálně odstraněnými metastázami měla roční, tříleté a pětileté přežívání bez rukurence 83 %, 38 %, 27 % (tab. 7-8, graf 7-7).

Tab. 7-8 *Přežívání nemocných bez rekurence po radikální resekcí jaterních metastáz*

I. soubor A	Přežívání bez známek onemocnění	
	n	%
do 1 roku (n=57)	47	82,5
do 3 let (n=68)	26	38,2
do 5 let (n=74)	20	27,0

Graf 7-7 *Přežívání nemocných bez rekurence po radikální resekcí jaterních metastáz*



Celkem se u 64 (74 %) nemocných z 86 objevila recidiva onemocnění. Rekurence pouze jaterních metastáz se vyskytla u 31 (31/86, 36 %; 31/64, 48 %) nemocných, z nich 7 (7/31, 23%) podstoupilo reresekci. Z této skupiny reresekovaných zůstávají 3 pacienti bez známek recidivy onemocnění s mediánem sledování 27 měsíců. Ze zbývajících 4 nemocných



měli 3 izolovanou recidivu v játrech. U 1 pacienta se objevila jaterní i extrahepatická metastáza. Ze 3 nemocných s metastázou izolovanou pouze na játra dva podstoupili druhou reresekci pro recidivu metastázy v játrech, jeden z nich přežívá 27 měsíců a druhý zemřel 47 měsíců po primární resekci jater.

Izolovaná rekurence onemocnění mimo játra byla diagnostikována u 14 (což je 16% ze všech nemocných skupiny A a 22% z nemocných s recidivou ve skupině A ) pacientů. Z toho u 6 nemocných se jednalo o plicní metastázy, z nich 2 podstoupili resekci, jeden zemřel 46 měsíců od primární resekce jaterní a jeden zůstává naživu 31 měsíců po resekci plicní metastázy a 68 měsíců po resekci jaterní metastázy. Mezi 8 nemocnými s lokoregionální recidivou podstoupili 2 operaci, jeden zemřel za 39 měsíců po primární jaterní resekci a 14 měsíců po odstranění lokoregionální recidivy. Druhý zůstává naživu se známkami generalizace maligního procesu.

Jaterní i mimojaterní rekurence byla diagnostikována u 19 pacientů (19/86, 22 %; 19/64, 30 %).

Největší procento recidivy (53/64, 83 %) se vyskytlo během prvních 3 let sledování.

### **Pětileté přežívání a rekurence (soubor A)**

32 (37 %) pacientů přežilo 5 let po resekci metastázy jaterní. U 22 (26 %) nemocných se během tohoto období nevyskytla rekurence onemocnění. Z 10 ( 10/86, 12 %; 10/32, 31 %) nemocných s rekurencí mělo 7 pacientů metastázu izolovanou v játrech. Z nich 5 podstoupilo další resekci, 3 jsou bez známky rekurence. Jeden pacient z ostatních 2 reresekovaných podstoupil další reresekci pro izolovaný metastatický proces na játrech a přežívá bez známek rekurence. Další nemocný s rekurencí izolovanou na plíce přežívá bez dalších známek recidivy po resekci metastázy. Dva nemocní mají jaterní i extrahepatickou rekurenci, jeden z nich po odstranění lokoregionální recidivy.

## ***Výsledky nemocných léčených jaterní resekcí spojenou s radiofrekvenční ablací nebo samotnou RFA pro metastázy kolorektálního karcinomu (soubor B)***

K vysokofrekvenční ablací a kombinaci vysokofrekvenční ablace a resekce bylo indikováno celkově 32 (27 %) pacientů. Z toho bylo 15 (47 %) mužů a 17 (53 %) žen. Důvodem indikace této paliativní metody bylo v 19 případech (19/32, 59 %) riziko insuficience jaterního parenchymu po případné R0 resekcí, u 7 nemocných (7/32, 22%) nevhodná lokalizace metastáz, a pro 6 pacientů (6/32, 19 %) byla kontraindikací resekcího výkonu komorbidita. U 15 nemocných s kombinací resekcího výkonu a RFA byla provedena ve 2 případech pravostranná hemihepatektomie, ve 3 případech trisegmentektomie, u 2 nemocných bisegmentektomie a u 8 nemocných byla indikována neanatomická resekce.

### **Soubor nemocných**

Synchronní metastázy byly diagnostikovány u 10 (31 %) a metachronní u 22 (69 %) pacientů. Dva (6 %) nemocní měli solitární metastázu (jednalo se o rizikové pacienty s metastázou uloženou hluboko intraparenchymatozně v pravém laloku), 15 (47 %) 2 nebo 3 metastázy a 15 (47 %) 4 a více metastáz. Průměrná velikost metastáz byla 3,7 cm ( 0,5 - 8,2 cm). Unilobulárně byly metastázy lokalizované u 8 (25 %) pacientů a bilobulárně u 24 (75 %) nemocných.

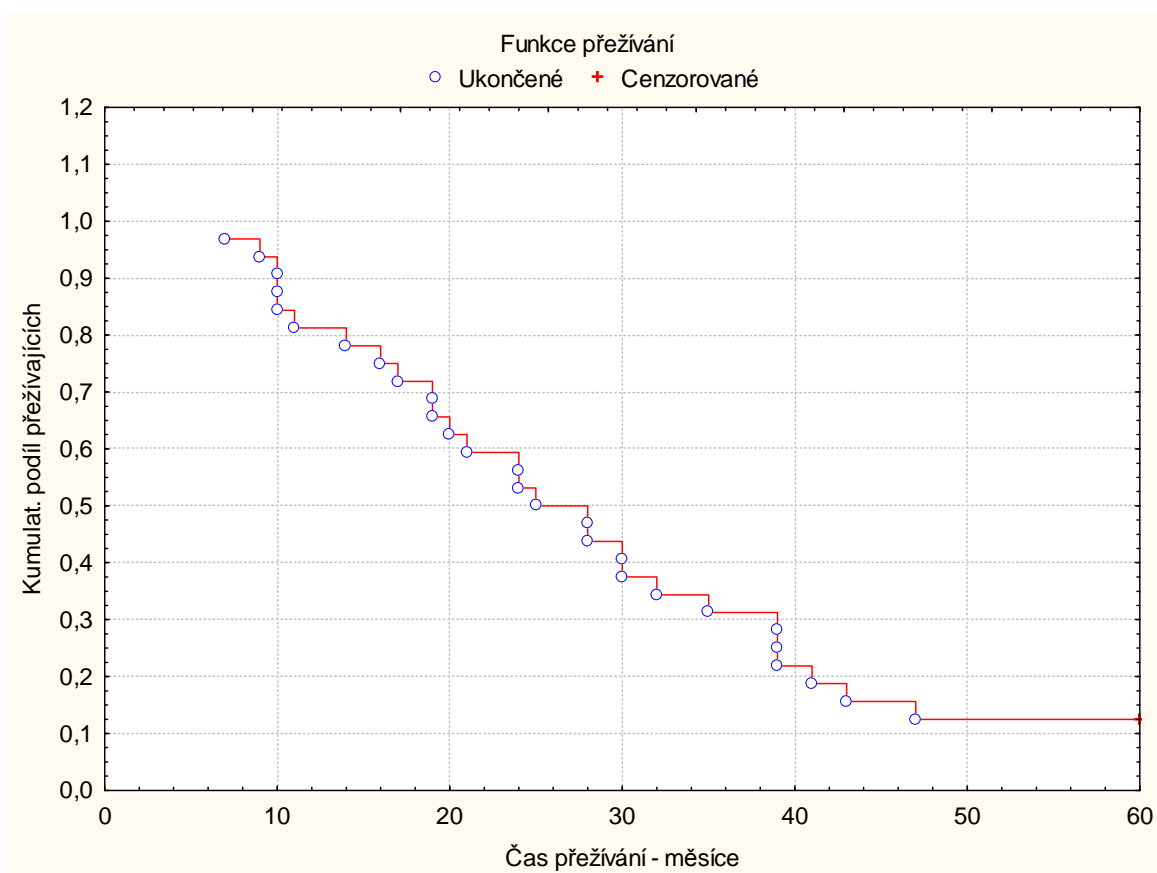
### ***Přežívání nemocných (soubor B)***

Skupina pacientů indikovaných k RFA metastáz a ke kombinaci resekcího výkonu s RFA měla roční, tříleté a pětileté přežívání 81 %, 31 % a 13 %. 10 pacientů tedy přežilo 3 roky a z nich se 4 se dožili pěti let od výkonu (tab. 7-9, graf 7-8).

Tab. 7-9 *Přežívání nemocných s RFA metastáz a s kombinací resekcčního výkonu s RFA*

II. soubor B n=32	Přežívání	
	n	%
do 1 roku	26	81,3
do 3 let	10	31,3
do 5 let	4	12,5

Graf 7-8 *Přežívání nemocných s RFA metastáz a s kombinací resekcčního výkonu s RFA*



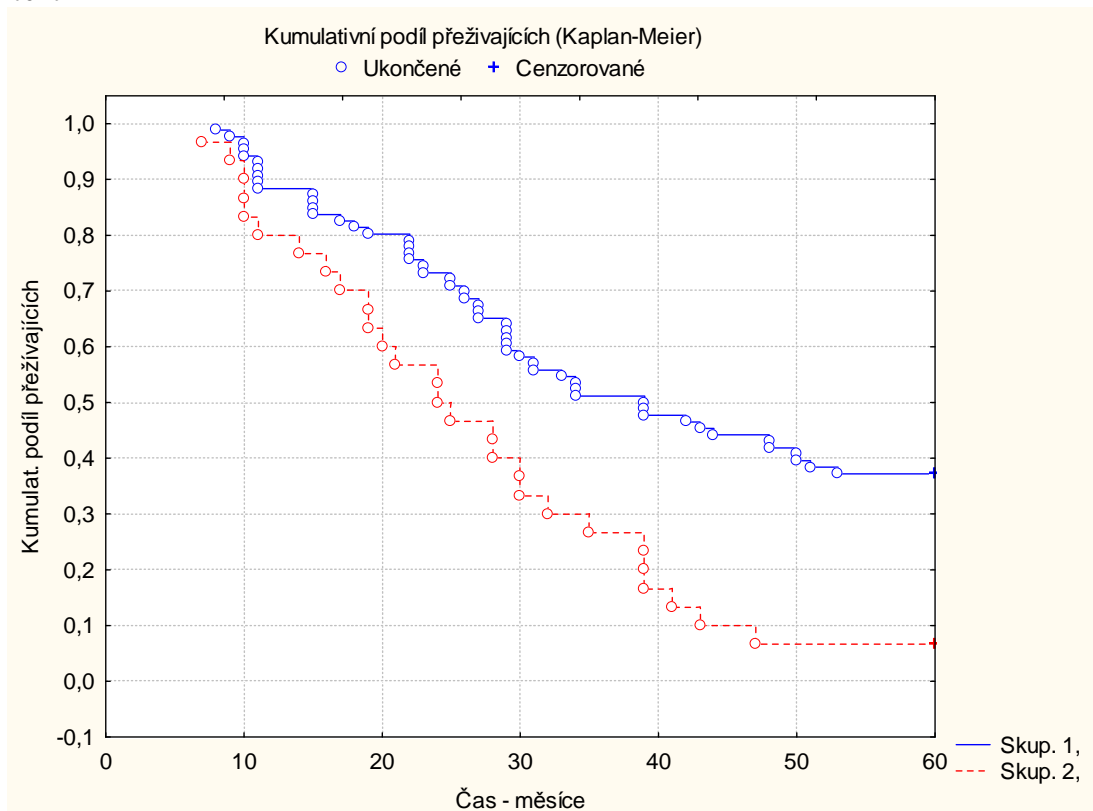
## *Srovnání přežívání nemocných radikálně operovaných s nemocnými s paliativním výkonem*

Skupina radikálně operovaných nemocných měla statisticky významně lepší pětileté přežívání ( $p = 0,023$ ) než je tomu u skupiny s paliativním výkonem (tab. 7-10).

Tab. 7-10 *Srovnání přežívání nemocných radikálně operovaných s nemocnými s paliativním výkonem*

I. soubor (resekce) n=86	Přežívání	
	n	%
do 1 roku	76	88,4
do 3 let	44	51,2
do 5 let	32	37,2
II. soubor B n=32	Přežívání	
	n	%
do 1 roku	26	81,3
do 3 let	10	31,3
do 5 let	4	12,5

Graf 7-9 *Srovnání přežívání nemocných radikálně operovaných s nemocnými s paliativním výkonem*



## 8 DISKUSE

Kolorektální karcinom patří mezi tři nejčastější solidní tumory jak u mužů, tak žen v celosvětovém měřítku. V České republice v roce 2004 onemocnělo tímto nádorem 4 575 mužů a 3 287 žen, což představuje incidenci u mužské populace 92/100 000 a u ženské populace 63/100 000. Stále se nedaří včasné zachyt pacientů s méně pokročilým stádiem onemocnění. A proto 21,9 % nových onemocnění bylo diagnostikováno v klinickém stádiu IV, což převedeno do absolutních čísel znamenalo potvrzení metastáz u 1721 pacienta.

U více jak poloviny nemocných s kolorektálním karcinomem se během onemocnění objeví jaterní metastázy. Ve 25 % se jedná o metastázy synchronní. Bohužel 2/3 nemocných s jaterními metastázami mají diagnostikováno paralelní metastatické postižení i v jiných lokalitách.

Metastázy kolorektálního karcinomu na rozdíl od sekundárních malignit jater jiných solidních tumorů mají, dá-li se to tak říci, určité pozitivní vlastnosti. Nemocní s jaterními metastázami KRK tvoří tak do jisté míry samostatnou skupinu s lepší prognózou onemocnění. Je to dáno jednak způsobem metastazování kolorektálního karcinomu do jater a jednak dobrou senzitivitou metastáz na cytostatickou a biologickou léčbu. Asi dvě třetiny nemocných mají solitární metastázu. V případě mnohočetných metastáz, bývají ložiska často lokalizována unilaterálně. A konečně počet nemocných s okultními metastázami je menší než je tomu u ostatních tumorů jako je karcinom žaludku, pankreatu, plic, prostaty apod.

Resekce jater zůstává jedinou kurativní metodou v léčbě metastáz kolorektálního karcinomu. R0 resekce vytváří tedy základní podmínku k vyléčení nemocného nebo přispívá k prodloužení života [123]. Pouhým parciálním odstraněním metastáz chirurgická léčba nijak neovlivní nepříznivou prognózu nemocných a neprodlužuje přežívání [133]. Bohužel jenom 10-20 % pacientů iniciálně splňují kritéria k resekci [132]. Nicméně je možné zvrátit primárně inoperabilní stav v operabilní. Cestou k dosažení tohoto cíle je interdisciplinární spolupráce různých oborů a to zejména specialistů v chirurgii, onkologii a intervenční radiologii [124]. V našem souboru máme roční, tříleté a pětileté přežívání radikálně operovaných nemocných 88 %, 51 %, 37 %. Výsledky jsou tedy srovnatelné s publikovanými soubory, kde pětileté přežívání po R0 resekci jaterních metastáz kolorektálního karcinomu se uvádí mezi 24 – 58 % s průměrem kolem 40 % [18 - 27]. Zatímco pětileté přežití u nemocných bez chirurgického výkonu i při nejnovějších chemoterapeutických režimech se pohybuje od 5 - 9 %.

V literatuře se počet recidiv po R0 resekci jaterních metastáz kolorektálního karcinomu uvádí 60 – 90 % [128]. V našem souboru nemocných po radikální resekci mělo recidivu 74%. Největší počet recidiv se objevilo během prvních 3 let. Bohužel jsme zaznamenali recidivu i u 10 nemocných (12% pacientů ze souboru A) z 32 přeživších 5 let. D'Angelica et al. 1997 analyzovali skupinu 96 nemocných s pětiletým přežíváním po R0 jaterní resekci [125]. U 25 z nich se v pozdějším období objevila recidiva onemocnění. Podobné výsledky uvádí Tanaka et al. 2007 [126]. Z 64 pacientů s pětiletým přežíváním mělo 16 recidivu. Proto se někteří autoři při hodnocení výsledků léčby přiklánějí k sledování desetiletého přežívání [127]. Nemocní s recidivou onemocnění izolovanou na játra mohou být za splnění obecných podmínek indikováni k reresekci jaterních metastáz. Výsledky v přežívání tito nemocní mají obdobné jako po primárních jaterních výkonech [129]. Tanaka et al. uvádí 15 nemocných z 30, kteří podstoupili reresekci pro recidivu onemocnění a přežívají 5 let bez známky recidivy [126]. V našem souboru jsme rereskovali 7 nemocných z nichž 3 (medián sledování 27 měsíců) jsou bez známek recidivy onemocnění. Ze tří nemocných s další recidivou lokalizovanou na játra po reresekci dva podstoupili další resekční výkon.

I když se v literatuře nejčastěji setkáváme s problematikou hodnotící výsledky resekcí metastáz izolovaných na játra, dobrých výsledků je dosahováno rovněž u izolovaných plicních metastáz [131]. I v našem souboru máme 2 nemocné, kteří podstoupili resekci plicní metastázy diagnostikovanou při dispenzarizaci nemocného po R0 resekci jaterních metastáz. Jeden zemřel a druhý přežívá 31 měsíců po resekci plicní metastázy a 68 měsíců po resekci jaterní metastázy bez známek recidivy.

Jednou ze základních podmínek pro realizaci resekčního výkonu je možnost ponechání dostatečné porce funkčně zdatného jaterního parenchymu. Jako optimální řešení, vedoucí ke zvětšení objemu ponechané jaterní tkáně se osvědčila předoperační portální embolizace. Embolizací se dosáhne ischemie embolizovaného regionu a kompenzační hypertrofie ostatní jaterní tkáně. Na stimulaci hypertrofických změn významně participuje růstový faktor. Ten bohužel podporuje proliferaci i nádorových buněk. Proto by část jaterního parenchymu, která nespadá do regionu embolizované tkáně, měla být bez metastáz. Tato podmínka se dá zabezpečit důkladným předoperačním vyšetřením, nicméně neexistuje metoda, která by odhalila mikrometastázy v exponované oblasti. I v našem souboru jsme u 4 (5 %) nemocných předoperačně indikovali embolizaci větve portální žíly.

V naší sestavě nemocných se ukázalo celkem sedm faktorů prognosticky nepříznivých pro pětileté přežívání.

Nemocní, u kterých se objeví synchronní jaterní metastázy při diagnostice primárního kolorektálního nádoru, mají horší přežívání než nemocní s metachronními metastázami [134]. To se potvrdilo i v naší analýze. Optimální načasování resekce v případě synchronních metastáz je stále kontraverzní. V našem souboru jsme jednodobý výkon provedli u 4 (5% nemocných). Nejen podle našich zkušeností se zdá, že racionálním přístupem je preferovat jednodobý výkon u pacientů s menším počtem příznivě dostupných, unilaterálně uložených metastáz [112]. Nemocní indikovaní k resekčnímu výkonu v druhé době jsou zpravidla kandidáti k neoadjuvantní terapii a „restagingu“.

Většina prací včetně multicentrických studií uvádí jako rizikový prognostický faktor přítomnost 4 a více metastáz [135]. V naší analýze jsem k podobným výsledkům nedospěli. Nicméně v poslední době se objevují publikace, kde horší prognóza nemocných je spojována až s 8 a více metastázami [136]. U těchto nemocných byla daleko větší pravděpodobnost vzniku rekurence do 6 měsíců, a to jak v játrech, tak extrahepatálně. Posouzení operability nemocných s mnohočetnými metastázami by mělo být učiněno zkušeným týmem odborníků. Rovněž operační výkon by měl provádět zkušený chirurg s cílem zachování co největšího objemu jaterního parenchymu při R0 resekci s co možná nejmenšími krevními ztrátami.

Významná elevace hladiny CEA v krevním séru se rovněž ukazuje jako nepříznivý prognostický faktor v našem souboru nemocných s R0 resekci. Její vysoké hodnoty již při primární diagnostice KRK se spojuje s horší prognózou onemocnění. Stejně je tomu i při stanovení vysokých hodnot v plazmě při diagnostice jaterních metastáz [137]. Většinou se jako kritická hladina uvádí 200 ug/l, kdy se tumor hodnotí jako biologicky agresivní, což se také odráží v řadě prací ohledně prognózy pacientů s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu [138]. V našem souboru nemocných se jako rizikový prognostický faktor ukázala již hladina 100 ug/l a více.

Další nepříznivé prognostické faktory pro pětileté přežívání se i v naší sestavě potvrdil grading primárního tumoru G3, stádium C primárního kolorektálního karcinomu, velikost metastázy nad 5 cm, infiltrace okolních struktur a perioperační podání transfúze.

Vytvoření skórovacího systému, který by selektoval pacienty do rizikových skupin a dále určoval směrování léčby je problematické. Řada prací zabývající se touto tematikou se rozchází v kritériích, které by predikovaly osud nemocného, a proto zařazení pacienta do určité skupiny je stále orientační. Vývoj onemocnění je dynamický a vstupní kritéria jsou pouze vyjádřením daného stavu v danou chvíli. Proto se jeví jako účelné využít skórovacích systémů spíše v indikaci neoadjuvantní a adjuvantní léčby a při volbě chemoterapeutických režimů. Zdá se, že by právě v této oblasti skórovací systémy mohly mít pozitivní vliv na

prodloužení přežívání nemocného, oddálení recidivy, případně přispět k vyléčení nemocného. Rovněž pacienti s vysokým rizikem rekurence onemocnění by měli být podrobeni přísnější dispenzarizaci s cílem včasného odhalení recidivy s možností eventuální kurativní reresekce.

Resekce v našem souboru byly prováděny jak anatomické, tak neanatomické. Hlavním kritériem při volbě typu resekcí bylo dosažení R0 resekcí se zachováním dostatečné porce funkčně zdatného jaterního parenchymu. Rozsah resekcí byl dán počtem, velikostí a uložením metastáz. U většiny počtu metastáz a velkých ložisek se spíše volila anatomické resekce, která se spojuje s menšími krevními ztrátami bez peroperační cévní okluze zbylého jaterního parenchymu [111]. U anatomických resekcí se rovněž uvádí nižší výskyt pozitivních resekcí okrajů při definitivním histologickém vyšetření resekatu. Při resekcích jsme respektovali centimetrový lem jaterní tkáně kolem metastázy, nicméně o širší „bezpečnostní“ lemu se stále vedou diskuse [42].

V literatuře není zcela jednoznačný postoj k RFA. Všeobecně je však radiofrekvenční ablace akceptovaná metoda, která spadá do základního algoritmu léčby jaterních metastáz kolorektálního karcinomu. Většinou se setkáváme s publikacemi, které se zaměřují na srovnání výsledků RFA s resekcí výkonu na játrech nebo s jinými ablativními metodami. Srovnání výsledků léčby pacientů po resekcích jater a RFA je však problematické. Nemocní se solitárními metastázami nebo s menším počtem unilaterálně uložených ložisek, jsou ve většině případů indikováni k resekcí výkonu. Sporadicky se objevují povzbudivé informace v rámci přežívání u RFA [139]. Oshowo et al. srovnává ve své studii výsledky léčby u 45 nemocných se solitární metastázou [141]. Dvacet z nich podstoupilo R0 resekcí a 25 bylo indikováno k RFA pro nepříznivou lokalizaci ložiska nebo komorbiditu. Třileté přežívání obou skupin bylo srovnatelné, nicméně ve skupině resekováných byly výsledky přežívání horší než bývá průměr. Většina studií však ukazuje významně vyšší procento rekurencí a kratší přežívání u nemocných po vysokofrekvenční ablací, a to dokonce i u malých lézí [140]. I v naší sestavě nemocných byly sledované parametry ročního, tříletého a pětiletého přežívání horší u nemocných po RFA nebo po kombinaci RFA s resekcí, než u pacientů s R0 resekcí. Stejně jako u radikálních resekcí se řada publikací zabývá nepříznivými faktory, které ovlivňují lokální recidivu a progresi metastatických ložisek. Patří k nim především velikost metastáz a jejich vztah k velkým cévám. Jako hraniční velikost metastáz, nad kterou výrazně stoupá rekurence, se uvádí 2,5 až 3 cm. Je to dáno omezenou možností postihnout celé nádorové ložisko vysokofrekvenční ablací. Trendem dalšího vývoje RFA je zdokonalit účinnost sondy k dosažení rozsáhlejší destrukce tkáně. Ahmed et al. srovnává výsledky přežívání a lokální rekurence za použití sondy na vyšší technologické úrovni



se standardní a poukazuje na dosažené lepší výsledky ve sledovaných parametrech [144]. Další faktor, který významně ovlivňuje výsledky radiofrekvenční ablace je vzdálenost ložiska od velkých cév. Průtok krve cévou má za následek nedostatečný tepelný efekt RFA, což v konečném důsledku se projeví marginální recidivou metastázy v blízkosti cévy.

Postoj k resekci metastáz nekolorektálního karcinomu není jednotný. Při indikaci k výkonu se jeví jako racionální možnost dosažení R0 resekce s předoperačním a peroperačním vyloučením extrahepatického šíření tumoru. Podobně jako u resekce metastáz kolorektálního karcinomu je nutné ponechat dostatečnou porci funkčně zdatného parenchymu. Příznivějších výsledků chirurgické léčby je dosaženo u metastáz neuroendokrinních nádorů, tumorů uropetického a pohlavího ústrojí, sarkomů, melanomů a karcinomu mléčné žlázy. Lepší prognózu mají nemocní s odstraněným primárním tumorem v časném stádiu a nemocní s metachronními metastázami. U ostatních karcinomů GIT je resekce jaterních metastáz spojena se špatnými výsledky.

## 9 ZÁVĚR

Fakt, že chirurgická léčba jaterních metastáz je léčbou zásadního významu, je neoddiskutovatelný. Mezi zásadní kritéria při selekci pacientů k chirurgické léčbě patří nepřítomnost neodstranitelného extrahepatického šíření tumoru, možnost realizovat radikální resekci a zůstatek dostatečné porce metabolicky zdatného jaterního parenchymu po odstranění metastáz. Další selekční kritéria, ať již pro indikace k chirurgické resekci, tak pro neoadjuvantní a adjuvantní léčbu, se stále hledají.

I když se v naší práci objevilo celkem sedm nepříznivých prognostických faktorů, které zhoršují vyhlídky na pětileté přežívání nemocných po radikální resekci jaterních metastáz, nemohou být kontraindikací chirurgické léčby. Aby mohly být použity v prognostickém skórovacím systému pro praxi, vyžadovaly by validaci na velkých souborech nemocných. Zdá se však, že ani v budoucnu nebudou přijata striktní kritéria ke kontraindikaci resekce na podkladě skórovacího systému. Je však nepopiratelné, že validní prediktivní faktory vyjadřují agresivitu a invazivitu maligního onemocnění s tendencí časně recidivy. Praktické využití skórovacího systému se jeví na úrovni indikace neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie a v nastavení dispenzarizačních programů.

Regionální ablativní techniky a chemoterapie pouze prodlužují délku života a jeho komfort a nevedou k vyléčení nemocného.

## 10 SOUHRN A KLÍČOVÁ SLOVA

Kolorektální karcinom je jeden z nejčastějších solidních nádorů jak u mužů, tak u žen. Jeho incidence se ve vyspělých zemích neustále zvyšuje. I přes masovou osvětu a medializaci tohoto problému stále zůstává vysoké procento nemocných, u kterých primární diagnostika nádoru je v pokročilém stádiu. Nejčastějším místem metastazování kolorektálního karcinomu jsou játra. Asi u čtvrtiny nemocných s kolorektálním karcinomem se potvrdí synchronní a přibližně u stejného počtu metachronní jaterní metastázy. Bohužel asi jen pětina těchto pacientů je indikována k radikální chirurgické léčbě, tedy R0 resekci, která jako jediná léčebná metoda dává šanci nemocnému na vyléčení. Zásadním kritériem při selekci pacientů k radikálnímu výkonu patří vyloučení neléčitelného extrahepatické šíření tumoru, postižení méně jak 70 % jaterního parenchymu a možnost odstranění všech ložisek s negativní resekční linií. Z našeho souboru 120 nemocných bylo 88 indikováno k radikální (R0) resekci. Třicet dva pacientů podstoupilo paliativní výkon, a to buď vysokofrekvenční ablací nebo resekci spojenou s vysokofrekvenční ablací. Sledovali jsme roční, tříleté a pětileté přežívání, které bylo u radikálně operované skupiny 88 %, 51 %, 37 % resp. 81 %, 31 %, 13 % u skupiny nemocných s paliativním výkonem. Mortalita v našem souboru byla 2 %. Celkově se potvrdilo 7 statisticky významných rizikových faktorů, které měly vliv na pětileté přežívání. Tyto rizikové faktory by po validaci na velkých souborech a vytvoření skórovacího systému mohly být přínosné pro indikaci neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie a pro nastavení dispenzarizačních programů.

**Klíčová slova:** metastázy jaterní – chirurgická léčba – radiofrekvenční ablace – kolorektální karcinom

## **SUMMARY AND KEY WORDS**

Colorectal cancer is among the most frequent solid tumours in both men and women. Its incidence in developed countries is constantly increasing. Despite mass education and media publicity of this disease, there remain a high percentage of patients in which primary diagnosis is made in an already advanced stage of the disease. The most common location for colorectal metastases is the liver. In approximately one-quarter of patients with colorectal cancer, synchronous metastases are confirmed and approximately the same number of patients has metachronous liver metastases. Unfortunately only about one-fifth of these patients are indicated for radical surgical treatment, R0 resection, which is the only curative treatment procedure available to the patient. A fundamental criterion during selection of patients for radical surgery is the exclusion of untreatable extrahepatic spreading of the tumour, involvement of less than 70 % of the liver parenchyma and the possibility of resecting all lesions with a negative resection margin. In our study group of 120 patients, 88 were indicated for radical (R0) resection. Thirty-two patients underwent palliative surgical treatment either via radiofrequency ablation, or resection combined with radiofrequency ablation. We monitored one-year, three-year and five-year survival, which was 88 %, 51 %, 37 % respectively in the radically operated group, and 81 %, 31 %, 13 % respectively in the group of patients with a palliative procedure. The mortality in our group of patients was 2 %. A total of 7 statistically significant risk factors, which affected five-year survival, were determined. These risk factors, after validation on large patient groups and creation of an adequate scoring system, may be of use in indicating neoadjuvant and adjuvant chemotherapy and for regulating dispensary programmes.

Key words: liver metastases- surgery- radiofrequency ablation- colorectal cancer

## 11 ABECEDNÍ SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

bFGF	růstový faktor pro fibroblasty
CAPOX	oxaliplatina/kapecitab
CEA	karcinomembryonální antigen
CT	výpočetní tomografie
CTA	computed Tomography Arteriography
CTAP	computed Tomography Arterial Portography
EGFR	receptor pro epidermální růstový faktor
FOLFIRI	irinotekna /5-fluorouracil/leukovorin
FOLFOX	oxaliplatina/5-fluorouracil/leukovorin
ERCP	Endoskopická retrográdní cholangio-pankreatograf
FU	fluorouracil
FUFA	fluorouracil/leukovorin
HCC	hepatocelulární karcinom
IFL	irinotecan/5-fluorouracil/leukovorin
JM	jaterní metastázy
KRK	kolorektálního karcinomu
MR	magnetická rezonance
PET	pozitronová emisní tomografie
PET CT	pozitronová emisní tomografie spojená s výpočetní tomografií
RFA	radiofrekvenční ablace
RCH	regionální chemoterapie
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor
XELIRI	kapecitabin/irinotekan

## 12 SEZNAM TABULEK, OBRÁZKŮ A GRAFŮ POUŽITÝCH V TEXTU

Obr. 3-1 Dělení jater na segmenty

Obr. 4-1 A Snímky výpočetní tomografie (CT), pozitronové emisní tomografie (PET) a PET/CT u nemocného s kolorektálním karcinomem, na transversálním řezu jater jsou zobrazeny tři metastázy v segmentu S2/3, S4 a S8

B Snímky výpočetní tomografie (CT), pozitronové emisní tomografie (PET) a PET/CT u nemocného po chemoterapii, na PET/CT transversálním řezu v segmentu S8 je zvýšená akumulace glukózy při okraji ložiska svědčící pro viabilní nádorovou tkáň, další dvě ložiska v S 2/3 regredovala, na CT přetrvávají hypodenzní nepravidelné léze v segmentu S4 a S2/3

C Snímky výpočetní tomografie (CT), pozitronové emisní tomografie (PET) a PET/CT u nemocného po amputaci rekta a rozšířené levostranné hemihepatektomii pro kolorektální karcinom a metastázy jaterní, na horním koronálním a transversálním řezu obraz jater po resekcčním výkonu, na dolním sagitálním řezu stp amputaci rekta

Obr. 5-1 A Stav po pravostranné hemihepatektomii

B Stav po levostranné hemihepatektomii

C Stav po rozšířené pravostranné hemihepatektomii

D Stav po rozšířené levostranné hemihepatektomii

E Stav po trisegmentektomii

Obr. 5-2 A Snímky výpočetní tomografie (CT), pozitronové emisní tomografie (PET) a PET/CT v koronálním a transverzálním řezu u pacienta s solitární metastázou kolorektálního karcinomu

B Snímky výpočetní tomografie (CT), pozitronové emisní tomografie (PET) a PET/CT v koronárním a sagitálním řezu u pacienta po neanatomické resekcii solitární jaterní metastázy

Obr. 5-3 Na levém obrázku vidíme peroperační nález mnohočetných metastáz kolorektálního karcinomu a vpravo resekat jater s mnohočetnými metastázami

Obr. 5-4 A Snímky výpočetní tomografie (CT), pozitronové emisní tomografie (PET) a PET/CT v sagitálním a transversálním řezu u nemocného s karcinomem rektosigmoidea s negativním nálezem na játrech

B Snímky výpočetní tomografie (CT), pozitronové emisní tomografie (PET) a PET/CT, na transversálním řezu v odstupu 3 měsíců jsou potvrzeny mnohočetné metastázy jater

Obr. 5-5 A Na transversálních řezech vlevo je portogram a vpravo snímek výpočetní tomografie (CT) jater před embolizací pravé portální vény

B Vlevo je zobrazen nativní snímek po embolizaci pravé portální vény Histoacrylem, vpravo vidíme snímek výpočetní tomografie (CT) s hypertrofií levého jaterního laloku měsíc po embolizaci pravé portální vény

Obr. 5-6 Laparotomie J-incizí

Obr. 5-7 Peroperační sonografie jater

Obr. 5-8 Pravostranná hemihepatektomie

Obr. 5-9 Pringleho manévr

Obr. 5-10 A Na levém obrázku vidíme vyznačení resekční linie tetovází, vpravo neanatomickou resekci jaterní metastázy

B Na levém snímku chirurg ošetřuje krvácení na spodině defektu, vpravo je zachycen defekt v jaterním parenchymu po neanatomické resekci

C Vlevo vidíme suturu defektu po resekci metastázy, vpravo resekat jater s maligním ložiskem

Obr. 5-11 Ošetření resekční plochy argonovou koagulací

Obr. 5-12 Na levém snímku vidíme ošetření metastázy vysokofrekvenční ablací laparotomickým přístupem, vpravo stav po ablací

- Tab. 4-1 Ložiskové léze jater podle histologické klasifikace
- Tab. 5-1 Anatomické resekce velké a rozšířené
- Tab. 5-2 Výsledky přežívání nemocných po jaterních resekcích pro metastázy kolorektální karcinomu
- Tab. 5-3 Konvenční versus moderní přístup při léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu
- Tab. 5-4 Výsledky neoadjuvantní chemoterapie pro primárně neresekabilní metastázy kolorektálního karcinomu
- Tab. 5-5 Nejčastější léčebné přípravky použité v léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu
- Tab. 7-1 Lokalizace primárního kolorektálního karcinomu
- Tab. 7-2 Stádium primárního kolorektálního karcinomu podle Dukese
- Tab. 7-3 Typ výkonu u pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu
- Tab. 7-4 Pooperační morbidita po resekcí jater, resekcí jater spojené s vysokofrekvenční ablací a vysokofrekvenční ablací
- Tab. 7-5 Rozsah výkonu u nemocných s R0 resekcí
- Tab. 7-6 Analýza jednotlivých prognostických faktorů pro pětiletého přežívání nemocných po radikální resekcí metastáz kolorektálního karcinomu
- Tab. 7-7 Přežívání nemocných po radikální resekcí jaterních metastáz
- Tab. 7-8 Přežívání nemocných bez rekurence po radikální resekcí jaterních metastáz
- Tab. 7-9 Přežívání nemocných s RFA metastáz a s kombinací resekcí výkonu s RFA
- Tab. 7-10 Srovnání přežívání nemocných radikálně operovaných s nemocnými s paliativním výkonem



Graf 7-1 Lokalizace primárního kolorektálního karcinomu

Graf 7-2 Stádium primárního kolorektálního karcinomu podle Dukese

Graf 7-3 Typ výkonu u pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu

Graf 7-4 Pooperační morbidita po resekci jater a resekci jater spojené s vysokofrekvenční ablací a vysokofrekvenční ablaci

Graf 7-5 Rozsah výkonu u nemocných s R0 resekci

Graf. 7-6 Přežívání nemocných s radikální resekci jaterních metastáz

Graf 7-7 Přežívání nemocných bez rekurence po radikální resekci jaterních metastáz

Graf 7-8 Přežívání nemocných s RFA metastáz a s kombinací resekčního výkonu s RFA

Graf 7-9 Srovnání přežívání nemocných radikálně operovaných s nemocnými s paliativním výkonem

# 13 SEZNAM PUBLIKACÍ A PŘEDNÁŠEK TÝKAJÍCÍ SE TÉMATU

## **PUBLIKACE:**

1. Starý L, Vysloužil K, Klementa I, Skalický P, Zbořil P, Švach I, Duda M Význam radiofrekvenční ablace při léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu. Miniinvazivna chirurgia a endoskopia, 2008, 12(3), s.7-10.
2. Vysloužil K, Klementa I, Starý L, Zbořil P, Skalický P, Dlouhý M, Cwiertka K, Duda M Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. Zentralbl Chir 2009; 134:145-148
3. Vysloužil K, Klementa I, Starý L, Krejčí E, Duda M, Beneš P, Černá M, Zbořil P, Dlouhý M. Surgical treatment of the colorectal carcinoma synchronous with liver metastase. Rozhl Chir., 2004 Oct;83(10):531-3. Czech.
4. Vysloužil K, Klementa I, Starý L, Duda M, Skalický P, Kapustová M, Dlouhy M, Beneš P. Oncologic markers in patients with colorectal cancer after a complex therapy. Bratisl Lek Listy, 2004;105(10-11):389-91.
5. Vysloužil K, Klementa I, Starý L, Krejčí E, Duda M, Dlouhý M, Fiala R, Konečný M, Zbořil P. Complex therapy of advanced colorectal carcinoma. Bratisl Lék.Listy, 2004;105(1):11-3.

## **PŘEDNÁŠKY:**

1. Starý L., Vysloužil K., Klementa I., Skalický P, Zbořil P., Neoral Č.  
Radiofrekvenční ablace, nezbytná součást chirurgické léčby jaterních metastáz  
10.Vzdělávací a diskusní gastroenterologické dny, 6.-8.11. 2008, Kalovy Vary
2. Starý L., Vysloužil K., Klementa I., Skalický P, Zbořil P., Neoral Č.  
Předoperační portální embolizace a jaterní metastázy  
10.Vzdělávací a diskusní gastroenterologické dny, 6.-8.11. 2008, Kalovy Vary
3. Starý L., Vysloužil K., Klementa I., Skalický P, Zbořil P., Neoral Č.

Radiofrekvenční ablace a jaterní metastázy kolorektálního karcinomu

XXII. Petřivalského-Rapantův den, 19.9.2008, Olomouc

4. Starý L., Vysloužil K., Klementa I., Skalický P., Zbořil P., Neoral Č.

Význam portální embolizace při léčbě jaterních metastáz

XXII. Petřivalského-Rapantův den, 19.9.2008, Olomouc

5. Starý L., Vysloužil K., Klementa I., Skalický P., Zbořil P., Neoral Č.

Význam radiofrekvenční ablace při léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu

XXXII. Brněnské onkologické dny, 17.-19. dubna 2008, Brno

6. Vysloužil K., Starý L., Klementa I., Skalický P., Zbořil P., Neoral Č.

Portální embolizace, interdisciplinární přístup při řešení metastáz kolorektálního karcinomu

XXXII. Brněnské onkologické dny, 17.-19. dubna 2008, Brno

7. Starý L., Vysloužil K., Klementa I., Zbořil P., Skalický P., Duda M.

Komplexní léčba jaterních metastáz

9. Vzdělávací a diskusní gastroenterologické dny, 16.-18. listopadu 2006, Karlovy Vary

8. Starý, L., Vysloužil, K., Klementa, I., Skalický, P., Zbořil, P., Dlouhý, M.:

Management of Colorectal liver metastases

5th international conference of PhD students, 14.-20. srpen 2005, University of Miskolc, Hungary

## 14 LITERATURA

1. Novotvary 2004 ČR, ÚZIS, 2007.
2. Software pro vizualizaci onkologických dat (SVOD), [www.svod.cz](http://www.svod.cz).
3. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A Randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22:229-237.
4. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastase following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999; 10:663-669.
5. Adam Z, Pour L, Vorlíček J, et al. Cílená léčba v onkologii. *Remedia* 2005; 15: 390-404
6. Hu L, Hofmann J, Zaloudek C, et al. Vascular endothelial growth factor immunoneutralization plus paclitaxel markedly reduces tumor burden and ascites in athymic mouse model of ovarian cancer. *Am J Pathol* 2002; 161: 1917-1924.
7. Jain RK, Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307: 58-62
8. Jain RK, Normalizing tumor vasculature with antiangiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001; 7: 987-989
9. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.
10. Berry S, Cunningham D, Michael M, et al. Preliminary efficacy of bevacizumab with various first-line FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, and fluoropyrimidines for MCRC: First BEAT. *ECCO 2007*; Abstrakt 3020.
11. Ulrich A, Schlessinger J. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 1990; 61: 203-212
12. Čapov I, Chirurgie orgánových metastáz *Galén* 2008: 85-97
13. Hermanek P. TNM- classification des Tumeurs Malignes. Berlin: Springer- Verlag; 1988
14. Scheele, J, Stang, R, Altendorf-Hofmann, A, Paul, M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19:59.

15. Steele, G Jr, Bleday, R, Mayer, RJ, et al. A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584. *J Clin Oncol* 1991; 9:1105.
16. Wanebo, HJ, Chu, QD, Vezeridis, MP, Soderberg, C. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg* 1996; 131:322.
17. Nordlinger, B, Guiguet, M, Vaillant, JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 1996; 77:1254.
18. Yoon, SS, Tanabe, KK. Multidisciplinary management of metastatic colorectal cancer. *Surg Oncol* 1998; 7:197.
19. Hughes, KS, Simon, R, Songhorabodi, S, Adson, MA. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986; 100:278.
20. Jamison, RL, Donohue, JH, Nagorney, DM, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Arch Surg* 1997; 132:505.
21. Fong, Y, Fortner, J, Sun, RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230:309.
22. Iwatsuki, S, Dvorchik, I, Madariaga, JR, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg* 1999; 189:291.
23. Abdalla, EK, Vauthey, JN, Ellis, LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239:818.
24. Wei, AC, Greig, PD, Grant, D, et al. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:668.
25. Simmonds, PC, Primrose, JN, Colquitt, JL, et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006; 94:982.
26. Cummings, LC, Payes, JD, Cooper, GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer* 2007; 109:718.

27. Rees, M, Tekkis, PP, Welsh, FK, et al. Evaluation of Long-term Survival After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: A Multifactorial Model of 929 Patients. *Ann Surg* 2008; 247:125.
28. Ruers, TJ, Langenhoff, BS, Neeleman, N, et al. Value of positron emission tomography with [f-18]fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002; 20:388.
29. Fong, Y, Saldinger, PF, Akhurst, T, et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg* 1999; 178:282.
30. Flamen, P, Hoekstra, OS, Homans, F, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer* 2001; 37:862.
31. Fernandez, FG, Drebin, JA, Linehan, DC, et al. 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.
32. Wiering, B, Krabbe, PF, Jager, GJ, et al. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer* 2005; 104:2658.
33. Wiering, B, Krabbe, PF, Jager, GJ, et al. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer* 2005; 104:2658.
34. Lai, DT, Fulham, M, Stephen, MS, et al. The role of whole-body positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose in identifying operable colorectal cancer metastases to the liver. *Arch Surg* 1996; 131:703.
35. Valk, PE, Abella-Columna, E, Haseman, MK, et al. Whole-body PET imaging with [18F]fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Arch Surg* 1999; 134:503.
36. Imdahl, A, Reinhardt, MJ, Nitzsche, EU, et al. Impact of 18F-FDG-positron emission tomography for decision making in colorectal cancer recurrences. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385:129.
37. Langenhoff, BS, Oyen, WJ, Jager, GJ, et al. Efficacy of fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography in detecting tumor recurrence after local ablative therapy for liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002; 20:4453.

38. Akhurst, T, Kates, TJ, Mazumdar, M, et al. Recent chemotherapy reduces the sensitivity of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2005; 23:8713.
39. Tanabe, KK. Palliative liver resections. *J Surg Oncol* 2002; 80:69.
40. Khatri, VP, Petrelli, NJ, Belghiti, J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit?. *J Clin Oncol* 2005; 23:8490.
41. Malik, HZ, Hamady, ZZ, Adair, R, et al. Prognostic influence of multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33:468.
42. Pawlik, TM, Scoggins, CR, Zorzi, D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241:715.
43. Are, C, Gonen, M, Zazzali, K, et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg* 2007; 246:295.
44. Jaeck, D, Nakano, H, Bachellier, P, et al. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:430.
45. Petrelli, NJ. Plenary program discussion. 43rd annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, Illinois, June 4, 2007.
46. Masi, G, Cupini, S, Marcucci, L, et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:58.
47. Adam, R, Delvart, V, Pascal, G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240:644.
48. Taieb, J, Artru, P, Paye, F, et al. Intensive Systemic Chemotherapy Combined With Surgery for Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Phase II Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:502.
49. Alberts, SR, Horvath, WL, Sternfeld, WC, et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin for Patients With Unresectable Liver-Only Metastases From Colorectal Cancer: A North Central Cancer Treatment Group Phase II Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:9243.
50. Slater, R, Radstone, D, Matthers, L, et al. Hepatic resection for colorectal liver metastases after downstaging with irinotecan improves survival (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:320a.

51. Clavereo-Fabri, MC, Mitry, E, Chidiac, J, et al. Role of surgery for liver metastases after neoadjuvant chemotherapy with irinotecan and infusional 5 fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:340a.
52. Meric, F, Patt, YZ, Curley, SA, et al. Surgery after downstaging of unresectable hepatic tumors with intra-arterial chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:490.
53. Meric, F, Patt, YZ, Curley, SA, et al. Surgery after downstaging of unresectable hepatic tumors with intra-arterial chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:490.
54. Nordlinger, B, Sorbye, H, Glimelius, B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1007.
55. Hubert, C, Sempoux, C, Horsmans, Y, et al. Nodular regenerative hyperplasia: a deleterious consequence of chemotherapy for colorectal liver metastases?. *Liver Int* 2007; 27:938.
56. Fernandez, FG, Ritter, J, Goodwin, JW, et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005; 200:845.
57. Parikh, AA, Gentner, B, Wu, TT, et al. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg* 2003; 7:1082.
58. Kooby, DA, Fong, Y, Suriawinata, A, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003; 7:1034.
59. Rubbia-Brandt, L, Audard, V, Sartoretti, P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:460.
60. Bilchik, AJ, Poston, G, Curley, SA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 2005; 23:9073.
61. Tisman, G, MacDonald, D, Shindell, N, et al. Oxaliplatin toxicity masquerading as recurrent colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3202.
62. Vauthey, JN, Pawlik, TM, Ribero, D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24:2065.



63. Aloia, T, Sebagh, M, Plasse, M, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24:4983.
64. Hubert, C, Sempoux, C, Horsmans, Y, et al. Nodular regenerative hyperplasia: a deleterious consequence of chemotherapy for colorectal liver metastases?. *Liver Int* 2007; 27:938.
65. DeLeve, LD, Shulman, HM, McDonald, GB, et al. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis* 2002; 22:27.
66. Kemeny, N, Conti, JA, Cohen, A, et al. Phase II study of hepatic arterial floxuridine, leucovorin, and dexamethasone for unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12:2288.
67. Vauthey, JN, Pawlik, TM, Ribero, D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24:2065.
68. Nakano, H, Oussoultzoglou, E, Rosso, E, et al. Sinusoidal Injury Increases Morbidity After Major Hepatectomy in Patients With Colorectal Liver Metastases Receiving Preoperative Chemotherapy. *Ann Surg* 2008; 247:118.
69. Gruenberger, B, Tamandl, D, Schueller, J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1830.
70. Michael, M, vanCutsem, E, Kretzschmar, A, et al. Feasibility of metastasectomy in patients treated with bevacizumab in first-line mCRC - Preliminary results from the First Beat study (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:151s. (Abstract available online at [www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD](http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD), accessed August 4, 2006).
71. D'Angelica, M, Kornprat, P, Gonen, M, et al. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: a matched case-control study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:759.
72. Reddy, SK, Morse, MA, Hurwitz, HI, et al. Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2008; 206:96.
73. Ellis, LM, Curley, SA, Grothey, A. Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab. *J Clin Oncol* 2005; 23:4853.

74. Bilchik, AJ, Poston, G, Curley, SA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 2005; 23:9073.
75. Vogt, P, Raab, R, Ringe, B, Pichlmayr, R. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg* 1991; 15:62.
76. Lambert, LA, Colacchio, TA, Barth, RJ Jr. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. *Arch Surg* 2000; 135:473.
77. Livraghi, T, Solbiati, L, Meloni, F, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: the "test-of-time approach". *Cancer* 2003; 97:3027.
78. Nordlinger, B, Quilichini, MA, Parc, R, et al. Hepatic resection for colorectal liver metastases. Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrences in 80 patients. *Ann Surg* 1987; 205:256.
79. Tanaka, K, Shimada, H, Matsuo, K, et al. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. *Surgery* 2004; 136:650.
80. Minagawa, M, Yamamoto, J, Miwa, S, et al. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg* 2006; 141:1006.
81. de Santibanes, E, Lassalle, FB, McCormack, L, et al. Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterm outcomes. *J Am Coll Surg* 2002; 195:196.
82. Martin, R, Paty, P, Fong, Y, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003; 197:233.
83. Portier, G, Elias, D, Bouche, O, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24:4976.
84. Taieb, J, Artru, P, Paye, F, et al. Intensive Systemic Chemotherapy Combined With Surgery for Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Phase II Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:502.
85. Lygidakis, NJ, Ziras, N, Parissis, J. Resection versus resection combined with adjuvant pre- and post-operative chemotherapy--immunotherapy for metastatic colorectal liver cancer. A new look at an old problem. *Hepatogastroenterology* 1995; 42:155.
86. Kemeny, N, Huang, Y, Cohen, AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999; 341:2039.

87. Kemeny, N, et al. Phase I/II study of hepatic arterial therapy with floxuridine and dexamethasone in combination with intravenous irinotecan as adjuvant treatment after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:3303.
88. Kemeny, MM, Adak, S, Gray, B, et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy-an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002; 20:1499.
89. Que, FG, Nagorney, DM. Resection of 'recurrent' colorectal metastases to the liver. *Br J Surg* 1994; 81:255.
90. Fong, Y, Blumgart, LH, Cohen, A, et al. Repeat hepatic resections for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 1994; 220:657.
91. Yamamoto, J, Kosuge, T, Shimada, K, et al. Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases. *Am J Surg* 1999; 178:275.
92. Petrowsky, H, Gonen, M, Jarnagin, W, et al. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Ann Surg* 2002; 235:863.
93. Giorgio, A, Tarantino, L, Mariniello, N, et al. [Ultrasonography-guided percutaneous ethanol injection in large an/or multiple liver metastasis]. *Radiol Med (Torino)* 1998; 96:238.
94. Giovannini, M, Seitz, JF. Ultrasound-guided percutaneous alcohol injection of small liver metastases. Results in 40 patients. *Cancer* 1994; 73:294.
95. Goldberg, SN, Hahn, PF, Tanabe, KK, et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis?. *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9:101.
96. Solbiati, L, Livraghi, T, Goldberg, SN, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001; 221:159.
97. Siperstein, AE, Berber, E, Ballem, N, Parikh, RT. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg* 2007; 246:559.
98. Kornprat, P, Jarnagin, WR, DeMatteo, RP, et al. Role of intraoperative thermoablation combined with resection in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer. *Arch Surg* 2007; 142:1087.
99. de Baere, T, Risse, O, Kuoch, V, et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181:695.

100. Finlay, IG, Seifert, JK, Stewart, GJ, Morris, DL. Resection with cryotherapy of colorectal hepatic metastases has the same survival as hepatic resection alone. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:199.
101. Třeška V, Skalický T, Liška V, et al. Zvýšení resekability jaterních metastáz kolorektálního karcinomu etapovými výkony. *Čes a Slov Gastrent a Hepat* 2007; 61(5):254.
102. Ferko A, Šubrt Z, Havel E, et al. Radiofrekvenčně asistovaná resekce jater. Analýza skupiny pacientů operovaných v jednom centru. *Rozhl. Chir.*, 2007; 86 (5):228-232.
103. Strnad R, Ryska M., Bělina F., et al. Predikce léčebné odpovědi na adjuvantní lokoregionální chemoterapii po resekci jater pro metastázu kolorektálního karcinomu- předběžné výsledky *Rozhl. Chir.*, 2006; 85 (3):124-128.
104. Žaloudík J, Coufal O, Kocáková I, et al. Patofyziologie jaterních metastáz kolorektálního karcinomu s důsledky na terapii. *Bull.HPB* 2001; 9
105. Skalický R, Třeška V, Snajdrouf J. *Chirurgie jater*, 1. vydání. Praha:Maxdorf- Jessenius 2004.
106. Ryska M. Metastázy kolorektálního karcinomu v játrech a možnosti multimodální terapie. *Bull HPB* 2001; 9:29-33
107. Třeška V. Technika jaterních resekcí. *Rozhl. Chir.* 2003; 82:397-402.
108. Vyhnánek F, Ducháč V., Vyhnánková I, et al. Pooperační podpora v chirurgii jater. Účinek specializované parenterální výživy obohacené o rozvětvené aminokyseliny po resekci jater pro metastázy kolorektálního karcinomu. *Rozhl. Chir.*, 2008; 87 (1):21-25.
109. Šácha M, Havlíček K, Sákra L, et al. K-ras mutace u kolorektálního karcinomu jako prognostický faktor vývoje onemocnění *Rozhl. Chir.*, 2008; 87 (1):32-37.
110. Zavoral M, Ladmanová P. Kolorektální karcinom- epidemiologie. *Postgraduální medicína*; 2:73-73
111. Vyhnánek F, Denemark L, Ducháč V, et al. Kdy je indikována resekce jater u metastáz. *Rozhl. Chir.*, 2003; 82 (11):570-576.
112. Pafko P, Pazdro A, Hladík P. Jaterní metastázy kolorektálního karcinomu. *Rozhl. Chir.*, 2004; 83 (1):11-13.
113. Liška V, Třeška V, Holubec L, et al. Časná recidiva metastatického procesu kolorektálního karcinomu po operaci jater- multifaktoriální studie. *Rozhl. Chir.*, 2006; 85 (2):86-89.
114. Vyhnánek F, Denemark L, Ducháč V, et al. Anatomická resekce u jaterních metastáz tlustého střeva a konečníku. *Rozhl. Chir.*, 2005; 84 (1):28-32.

115. Meyers M. Neoplazma of the Digestive Tract: Imaging, Staging and Management. 1998, Lippincott-Raven, Philadelphia
116. Blumke D, Soyer P, Chan B, et al. Spiral CT dutiny Arterial Portography: Technique and Applications. RadioGraphics, 1995; 15:623-637
117. Kim H, Kim T, Sung K-B, et al. CT dutiny Hepatic Arteriography and Portography: An Illustrative Review. RadioGrafics, 2002; 22:1041-1051
118. Kala Z., Žaloudík J., Ivičič J. Indikace k nesečční chirurgické léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu. Vorlíček J, Vizula R, Adam Z. Praktická onkologie vybrané kapitoly, Grada, 2000
119. Klener P. Protinádorová chemoterapie, Galén 1996:48-57
120. Vysloužil K. Komplexní léčba nádorů rekta, Grada 2005:143-144
121. Mechl M, Prokeš B, Nebeský R. et al. Význam vyšetření magnetickou rezonancí v onkologii. Klinická onkologie. 1995; 8 (4):21-24
122. Lorenz, M, Muller, HH, Schramm, H, Gassel, HJ. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen). Ann Surg 1998; 228:756.
123. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. Br J Surg 1990; 77:1241–6.
124. Capussotti L, Muratore A, Mulas MM, et al. Neoadjuvant chemotherapy and resection for initially irresectable colorectal liver metastases. Br J Surg 2006; 93:1001–6.
125. D'Angelica M, Brennan MF, Fortner JG, et al. Ninety-six five year survivors after liver resection for metastatic colorectal cancer. J Am Coll Surg 1997; 185:554–9.
126. Tanaka K, Shimada H, Ueda M, et al. Long-term characteristics of 5-year survivors after liver resection for colorectal metastases. Ann Surg Oncol 2007; 14:1336–46.
127. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. J Clin Oncol 2007; 25:4575–80.
128. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. Br J Cancer 2006; 94: 982–99.
129. Adam R, Pascal G, Azoulay D, et al. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. Ann Surg 2003; 238:871–83.

130. D'Angelica M, Brennan MF, Fortner JG, et al. Ninety-six fiveyear survivors after liver resection for metastatic colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 1997; 185:554–9.
131. Elias D, Sideris L, Pocard M, et al. Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:274–80
132. Nakamura S, Suzuki S, Baba S. Resection of liver metastase of colorectal carcinoma. *World J Surg* 1997; 21: 741–7.
133. Malafosse R, Penna C, Sa Cunha A, Nordlinger B. Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies. *Ann Oncol* 2001; 12: 887–94.
134. Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, et al. Outcomes afterresection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2007; 205:231–8.
135. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 1996; 77: 1254–62.
136. Malik HZ, Hamady ZZ, Adair R, et al. Prognostic influence of multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 468–73.
137. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcino-embryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest* 2005; 23: 338–51.
138. Aldrighetti L, Castoldi R, Di Palo S, et al. Prognostic factors for long-term outcome of hepatic resection for colorectal liver metastases. *Chir Ital* 2005; 57: 555–70.
139. Oshowo A, Gillams A, Harrison E, et al. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003;90:1240 –3.
140. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg* 2006;141:460 –7.
141. Oshowo A, Gillams A, Harrison E, et al. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003;90:1240 –3.
142. Woodington GF, Waugh JM. Results of resection of metastatic tumors of the liver. *Am J Surg* 1963; 105:24-29.
143. Wiley AL, Wirtanen GW, Stephenson JA. Combined hepatic artery 5-fluorouracil and irradiation of liver metastases: A. randomized study. *Cancer* 1989; 64:1783-1789.
144. Ahmad A, Chen SL, Kavanagh MA, et al. Radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: are newer generation probes better? *Am Surg* 2006;72:875–9.

