

Az emlő- és a női nemi szervi daganatok májjáttéteinek sebészi kezelése

SÁPY PÉTER DR.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum,

II. sz. Sebészeti Klinika, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS A vastag-végbélrákok májjáttéteinek műtéti eltávolítása ma általánosan elfogadott, hatásos kezelési módszer. Az emlőből és a belső nemi szervekből kiinduló rosszindulatú daganatok májjáttéteinek sebészi kezelése viszont csak az elmúlt tíz évben került előtérbe.

A szerző 13 műtött beteg adatainak visszatekintő elemzése során foglalkozik a májjáttét klinikai jellemzőivel, az elsődleges daganat nyirokcsomó-érintettségével, a műtéti javallattal, valamint a kezelés korai és késői eredményeivel.

A műtéti javallatot az egyedüli (soliter) májjáttét és az egy, körülírt területen elhelyezkedő többszörös áttét képezte olyan esetekben, amikor a CT alapján várható volt, hogy az áttétek teljes egészében eltávolíthatók (R0-kimetszés). A műtétek során a máj különböző részeinek (segmentjeinek) kimetszésére került sor, négy alkalommal laparoszkóppal, egy esetben pedig hemihepatectómia történt. Műtéti halálozás nem volt, két betegnél kisebb szövődmény jelentkezett. Valamennyi beteg keoterápiás kezelésben részesült.

A követés során három emlődaganatos beteg halt meg, akik átlagosan 21,6 hónapot éltek. A többi beteg átlagos követési ideje 13,8 hónap volt, amely alatt a daganat egyik betegnél sem újult ki. A choriocarcinomás betegben a májkimetszés után 18 hónappal a májban ismételt keletkezett áttét.

Az eredmények alapján megállapítható, hogy gondosan megválogatott esetekben a májkimetszés biztonsággal végezhető, és a túlélési eredmények biztatóak.

Levelezési cím

Prof. Dr. Sápy Péter
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum
II. sz. Sebészeti Klinika
4004 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22.
Távbeszélő és távmásoló: (36 52) 422868

Kulcsszavak emlőrák, női nemi szervi rák, májjáttét, májkimetszés, túlélés

Surgical treatment of liver metastases from breast and female genital carcinoma

ABSTRACT Today, the resection of colorectal liver metastases is a well-accepted and effective treatment. In the past decade liver metastases of both breast and internal genital organ's malignancies are also treated more frequently by surgical intervention.

The author retrospectively studied 11 patients with breast cancer and one with choriocarcinoma who developed hepatic secondary, which were surgically resected. The clinical features of the liver metastases, the lymph node involvement of primary tumour, the indications of operations, and the early and late treatment results were analysed.

Hepatic resection was indicated in women with isolated or well localised multiple metastases, which on CT scan appeared to be totally resectable, i.e. R0 resection appeared feasible. Different types of segment resections were performed, including 4 laparoscopic resections and one hemihepatectomy. There was no death in the perioperative period, and only minor postoperative complications occurred in two cases. All patients received chemotherapy.

Three breast cancer patients died, whose average survival rate was 21,6 months. The average follow-up time in the remaining breast cancer patients was 13,8 months, and none of them relapsed. The patient with primary choriocarcinoma developed recurrent liver metastasis 18 months after the hepatic resection, and is currently treated with loco-regional chemotherapy.

In conclusion, surgical resection of liver metastases of women with primary breast cancer can be safely performed in selected cases and the survival rate is reasonable.

Key words breast cancer, female genital malignancies, liver metastasis, liver resection, survival

BEVEZETÉS A vastag-végbél rosszindulatú daganatok májjáttéteinek műtéti eltávolítása – különböző mértékű májkimetszések – általánosan elfogadott kezelési módszer. A műtét utáni 5 éves túlélés ilyen esetekben eléri a 30%-ot. Nem ilyen egységes a felfogás a nem vastag-végbél eredetű daganatok májjáttéteinek sebészetét illetően, jóllehet néhány közleményben a kiterjesztett vagy palliatív májkimetszés kedvező túlélési eredményeiről számoltak be (1-5).

Az emlőrák májjáttéteinek sebészi kezeléséről 1990 előtt csak néhány esetet közöltek. Az első, több beteget felölelő értékelés 1991-ben jelent meg (6). Az ezután megjelent, nem nagy számú esetet elemző közlemények biztató eredményeket ismertettek, világos, egyértelmű következtetést a májkimetszés javallatát illetően azonban nem vontak le (7–15). Csupán egyetlen közlemény szerzői igyekeztek az emlőrák eredetű májjáttétek javallatát meghatározni, irányt adva a májsebészeti gyakorlat számára (16).

A női belső nemi szervekből kiinduló daganatok májjáttéteinek kimetszéséről csak szórványos adatok ismertek, amelyek a nem vastag-végbél eredetű májjáttétek sebészi kezelésének értékelése között található (1, 4-5, 17). A petefészek-daganatok májjáttéteinek jellemzőiről egy ritkán előforduló lipoidsejtes petefészek-daganat esetismertetésének megvitatása során olvashattunk (18).

A jelen visszatekintő tanulmányban az emlődaganatok májjáttéteinek kimetszésével elért eredményeinkkel, valamint a női belső nemi szervekből kiinduló májjáttétes esetünk ismertetésével az irodalomban olvasható, nem nagy számú esethez szeretnénk újabb adatokkal hozzájárulni.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK A DE OEC II. sz. Sebészeti Klinikán 1994. január 1. és 2003. december 31. között májjáttét miatt 226 beteget műtöttünk. Közülük a nem vastag-végbélrák eredetű májjáttét miatt műtött betegek száma 39 volt. Mind a 39 beteg nő volt, átlagos életkoruk 54 év. A 39-ből 4 esetben tüdőrák, háromban epehólyagrák, 11-ben hasnyálmirigygrák, kettő-kettőben mesothelioma, melanoma, és a hashártya mögötti rosszindulatú daganat, egy-egyben karcinoid, choriocarcinoma és veserák, 11-ben pedig emlőrák volt az elsődleges daganat eredete. Az emlőrákból és a női nemi szervi daganatból származó májjáttét miatt műtött esetek száma tehát összesen 12 volt.

A műtéteket akkor javasoltunk, ha az előzetesen elvégzett UH-, majd CT-vizsgálat egy körülírt elváltozást (különálló gócot) vagy egy körülírt területen több gócot mutatott, amelyek valamilyen típusú májkimetszéssel teljesen eltávolíthatónak látszóttak. Egy betegnél a körülírt gócon kívül egy távolabbi területen elhelyezkedő áttétet szegment-kivágással távolítottunk el.

A tanulmányban vizsgálom az elsődleges daganat műtete és a májkimetszés között eltelt időt, az áttét(ek) méretét, számát, a májkimetszés formáját, a műtéti szövödményeket, a májműtét előtti és utáni kemoterápiát, a követési időt és a beteg jelenlegi állapotát. Szövetani vizsgálatot az eltávolított daganatból természetesen valamennyi esetben végeztünk.

EREDMÉNYEK A műtött betegek legfontosabb adatait az 1. táblázatban tüntettem fel. Az emlőrákos eredetű májjáttétek esetén az elsődleges daganat műtete és a májkimetszés között átlagosan 35,9 hónap telt el. Ez az idő a choriocarcinomás betegnél 34 hónap volt. A májjáttét átlagos átmérője az emlőrákos betegeknél 5,6 cm, choriocarcinomás esetben 12 cm volt. Két eset kivételével (amikor 3 áttétet metszettünk ki) egyetlen májjáttét indokolta a műtétet.

1. táblázat A májkimetszéses betegek legfontosabb adatai

Szám	Kor	Eredet	Műtéti intervallum (hónap)	áttét mérete (cm)	Áttét száma	Májkimetszés típusa	Emlőműtét nyirok-érintettség	Májkimetszés utáni chemoterápia	Követési idő (hónap)	A jelenlegi állapot
1	47	emlo ca.	47	2	1	II.segm.lap.res.	-	E + T	48	recidíva-mentes
2	47	emlo ca.	28	7	1	VII-VIII.segm. res.	-	E + T	17	recidíva-mentes
3	61	emlo ca.	65	15	3	b.o. hemihepatect.	+	T	15	meghalt (ca.pleurae)
4	63	emlo ca.	4	16	3	V-VI-VII-+III.segm.res.	+	E + T	28	meghalt (ca.pleurae)
5	50	emlo ca.	6	2	1	II.segm.res.	+	CEF	22	meghalt (recid.+ca.pleurae)
6	48	emlo ca.	61	1,5	1	atyp.lap.res.	-	T	12	recidíva-mentes
7	64	emlo ca.	45	3	1	VI.segm.res.	+	T	9	recidíva-mentes
8	57	emlo ca.	24	5	1	V-VI.segm.res.	+	T	9	recidíva-mentes
9	53	emlo ca.	42	2	1	III. segm. lap. res.	-	T	7	recidíva-mentes
10	58	emlo ca.	31	6	1	b.o. lobectomy	+	T	5	recidíva-mentes
11	62	emlo ca.	42	3	1	V.segm.lap.res.	+	T	4	recidíva-mentes
12	38	chorioca.	34	12	1	IV-V.VI. segm. res.	x	EMA/CO	18	recidíva a májban

Rövidítések: E+T= Epirubicin + Taxotere, CEF= Cyclophosphamid + Epirubicin + Fluorouracyl, T= Taxotere, EMA/CO= Etoposid+Methotrexat+ Actinomycin+Cytosin

A műtéti típusokat tekintve különböző szegment-kimetszéseket végeztünk, három betegnél hastükrözéssel. Egy betegnél atípusos laparoszkópos kimetszésre, egy másikban bal oldali hemihepatektómiára és egy harmadikban bal oldali májlebens-eltávolításra került sor. A 12 májkimetszés után 10 beteg zavar-talanul gyógyult, kettőnél a műtétet követő 4. és 7. nap között hőemelkedés-láz jelentkezett, amely lázcsillapítók hatására megszűnt.

A 11 elsődleges emlőműtét során nyirokcsomó-pozitivitás 7 esetben fordult elő. Az eddig meghalt 3 beteg ez utóbbi csoportba tartozott – átlagosan 21,6 hónapot éltek. A többi beteg átlagos követési ideje 13,8 hónap volt, kiújulást egyiküknél sem észleltünk. A kemoterápiát illetően úgy látszik, hogy a Taxotere a leggyakrabban használt szer az emlőrák távoli áttéteinek adjuváns kezelésében.

A choriocarcinoma esetében a nyirokcsomó állapotát nem ismertük. 18 hónappal a májkimetszés után a jobb májfélben többszörös áttét keletkezett, amely miatt a beteg az arteria hepaticán át kemoembolizációs kezelésben részesült. Előzőleg többszörös szisztémás sejtmergező gyógyszerrel kezelést is kapott EMA/CO kezelés formájában.

A májjátétek szövettani vizsgálata az elsődleges daganat és az áttét közötti összefüggést minden esetben igazolta.

MEGBESZÉLÉS Irodalmi adatok szerint a vastag-végbélrákok májjátétei esetén a leghatásosabb kezelés a májkimetszés (19–23). A műtéti halálozási arány alacsony (1–2% körüli), a szövődmények arányszáma 38% (21), az 5 éves túlélés 30% körüli (21), de a 40%-ot is elérheti (22). Sajnos, az összes áttétes esetnek csak 10–20%-a alkalmas megfelelő sebészi beavatkozásra, amely a legjobb eredményt adja. A nem műthető esetek okai között a túl nagy daganat és/vagy a nem körülírtan elhelyezkedő daganatok valamint a máj mindkét lebenyében jelen levő áttétek szerepelnek; ilyenkor ugyanis a kimetszés utáni maradék máj túl kicsi lenne (24). Ezekben az esetekben is eltávolíthatóvá válhat a daganat a műtét előtti kemoembolizációval, a májkapu véna embolizációjával, illetve több ülésben végzett műtéttel (24–25).

A vastag-végbélrák eredetű májjátétekkel szemben az egyéb rosszindulatú daganatok májjátéteinek sebészeti irányelvei nem ennyire egységesek, a májjátét eltávolításának szerepe és hatásossága még nem pontosan meghatározott (1–5, 17, 26). Ebben valószínűleg szerepet játszik az, hogy a nem vastag-végbélrákból származó egyedüli májjátétek, illetve a több gócu, de jól körülhatárolt elhelyezkedő májjátétek – szemben a vastag-végbélrákok májjátéteivel – ritkán fordulnak elő. Az irodalmi adatok szerint emlőrák esetén a különálló májjátétek aránya 4–5% (6, 27), és a női belső nemi szervi rákok is ritkán adnak egygócos májjátétet. Éppen ezért az ilyen esetekben a választott kezelés a szisztémás kemoterápia, melyet valamennyi betegünkönél alkalmaztunk az elsődleges műtét után.

A műtét javallata műtött betegeinknél a legtöbb esetben az egyedülálló áttét, két esetben egy körülírt területen elhelyezkedő 3 áttét volt, amelyeket a CT-vizsgálat alapján teljesen eltávolíthatónak ítéltünk (az R0-ás kimetszés várható volt). Ez egybevág *Elias és mtsai* (16) véleményével, akik szintén ezt a javallatot fogadják el. Szerintük a műtét melletti döntésben sokkal inkább a technikai szempontok érvényesülnek (teljes eltávolíthatóság, alacsony műtéti kockázat), mint a daganatgyógyászati tényezők. Eseteinkben szövődmény ritkán fordult elő, és nem volt súlyos, műtéti halálozásunk nem volt. A műtéti kockázat tehát kicsi, ami támogatja az R0-ás kimetszésre való törekvést. Az idézett szerzők kiemelik azt is, hogy fiatal beteg esetén könnyebb a műtét elvégzése mellett dönteni. Ez a megállapítás számunkra is megkönnyítette azt a döntést, hogy 50 év alatt betegeink közül négyenél műtétet végezzünk.

A műtéti javallat kiszélesedésében szerepet játszik a májsebészet jelentős fejlődése. Az utóbbi évtized eredménye, hogy a májkimetszések halálozása 5% alá esett, a májműtétek biztonságosabbá váltak, ami különösen vonatkozik nagyobb májközpontokban végzett műtétekre (28–30). Onkológia szempontból ismert, hogy a nem vastag-végbélrák eredetű májjátétek kemoterápia hatására csak elvéve fejlődnek teljesen vissza, ezért a májkimetszés a kemoterápia előtt egy megelőző lépés lehet jól megválogatott esetekben. A műtött betegeink is kaptak kemoterápiát a májkimetszés után: amely az emlőrák eredetű áttét esetén Taxotere-t, choriocarcinoma-áttét műtete után pedig az EMA/CO-kezelés gyógyszereit tartalmazta.

Kérdés, hogy a májkimetszés javítja-e az emlő- és a női belső nemi szervi daganatokból eredő májjátétes betegek túlélését? Emlődaganat eredetű tekintve irodalmi adatok szerint a 3 éves túlélés az 50%-ot, az 5 éves túlélés a 30%-ot elérheti, amely hasonló a vastag-végbélrák eredetű májjátétes betegek túlélési adataihoz (9–11). Az általunk műtött betegek közül hárman átlagosan 21,6 hónapot éltek még a műtétet követően, a többiek átlagos követési ideje 13,8 hónap, de ez utóbbi csoport daganatmentes, amely biztató a túlélési esélyek vonatkozásában.

A kórjóslatot befolyásoló tényezőket – az elsődleges daganat jellemzői, a műtétek közti idő, az áttétek nagysága, száma, a műtét formája, a máj-nyombélhez tartozó nyirokcsomók állapota – több szerző vizsgálta. Sajnos a kórjóslati tényezők figyelembevételével sem lehet előre jelezni az áttétes betegség klinikai viselkedését (6, 31).

A női nemi szervi rákok májjátéteinek műtéti kezeléséről csak kis esetszámú közlemények olvashatók. Közülük is inkább petefészekrák eredetű májjátétek műtéti eredményeit értékelik. A petefészekrák jellegzetesen hasüregben szór (carcinomatosis) és több-kevesebb hasvíz képződik; egyedüli, különálló májjátétet ritkán ad. A petefészekrákos betegek májkimetszés utáni túlélési eredményei rosszak; az 5 éves túlélési arány a kiegészítő kemoterápia ellenére is rendkívül alacsony (5, 18). Francia szerzők a méh- és a petevezeték-mirigyirákja májjátéteinek

eltávolítása után 28 hónapos átlagos túlélésről számolnak be, és 5 betegből 3 több mint két évet élt (4). Az általunk műtött choriocarcinomás beteg a májkimetszés után eddig 18 hónapot élt, a daganat azonban a májban kiújult, amelyet helyi kemoterápiával kezelünk.

IRODALOM

1. Wolf RF, Goodnight JE, Krag DE, Schneider P. Results of resection and proposed guidelines for patient selection in instances of noncolorectal hepatic metastases. *Surg Gynecol Obstet* 1991;173:545.
2. Harrison LE, Brennan MF, Newman E, et al. Hepatic resection for non-colorectal, neuroendocrine metastases: a fifteen-year experience with ninety-six patients. *Surgery*. 1997;121:625.
3. Elias D, Albuquerque AC, Eggenspieler P, et al. Resection of liver metastases from a noncolorectal primary: indications and results based on 147 monocentric patients. *J Am Coll Surg* 1998;187:487.
4. Hamy AP, Paineau JR, Mirallie EC, et al. Hepatic resections for non-colorectal metastases: forty resections in 35 patients. *Hepato-Gastroenterol* 2000;47:1090.
5. Goering JD, Mahvi DM, Niederhuber JE, et al. Cryoablation and liver resection for noncolorectal liver metastases. *Am J Surg* 2002;183:384.
6. Elias D, Lasser PH, Spielmann M. et al. Surgical and chemotherapeutic treatment of hepatic metastases from carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172:461.
7. Berney T, Mentha G, Roth AD, Morel P. Results of surgical resection of liver metastases from non-colorectal primaries. *Br J Surg*. 1998;85:1423.
8. Lang H, Nussbaum KT, Weimann A, Raab R. Ergebnisse der Resektion nicht- colorectaler nicht neuroendokriner Lebermetastasen. *Chirurg*. 1999;70:439.
9. Seifert JC, Weigel TF, Gonner U, et al. Liver resection for breast cancer metastases. *Hepato-Gastroenterol*. 1999;46:2935.
10. Pocard M, Pouillart P, Asselain B, Salmon RJ. Hepatic resection in metastatic breast cancer: results and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol*. 2000;26:155.
11. Selzner M, Morse MA, Vredenburg JG, et al. Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection. *Surgery*. 2000;127:383.
12. Yoshimoto M, Tada T, Saito M, et al. Surgical treatment of hepatic metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;127:383.
13. Kondi S, Katoh H, Omi M, et al. Hepatectomy for metastases from breast cancer offers the survival benefit similar to that in hepatic metastases from colorectal cancer. *Hepato-Gastroenterol*. 2000;47:1501.
14. Carlini M, Lonardo MT, Carboni F, et al. Liver metastases from breast cancer. Results of surgical resection. *Hepato-Gastroenterol*. 2002;49:1597.

15. Kogure K, Sakurai T, Tsuzuki Y, et al. Long-term survival after hepatectomy for large metastatic breast cancer: a case report. *Hepato-Gastroenterol*. 2003;50:827.
16. Elias D, Maissonette F, Druet-Cabanac M et al. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Am J Surg* 2003;185:158.
17. Schwartz S. Hepatic resection for noncolorectal non-neuroendocrine metastases. *World J Surg*. 1995;19:72.
18. Lopez GAL, Sanchez RM, Goepfert RH, Maldonado RB. Resection of liver metastases from a virilizing steroid (lipoid) cell ovarian tumor. *Hepato-Gastroenterol* 2002;49:657.
19. Rees M, John TG. Current status of surgery in colorectal metastases to the liver. *Hepato-Gastroenterol* 2001;48:341.
20. Heslin MJ, Medina-Franco H, Parker M, et al. Colorectal hepatic metastases. Resection, local ablation and hepatic artery infusion pump are associated with prolonged survival. *Arch Surg* 2001;136:318.
21. Mala T, Boher G, Mathisen O, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: can preoperative scoring predict patient outcome? *World J Surg* 2002;26:1348.
22. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759.
23. Cavallari A, Vivarelli M, Bellusci R, et al. Liver metastases from colorectal cancer: present surgical approach. *Hepato-Gastroenterol* 2003;50:2067.
24. Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000;232:777.
25. Azoulay D, Adam R, Castaing D, et al. Mehrzeitige Leberresektionen bei colorectalen Lebermetastasen. *Chirurg* 2001;72:765.
26. Lindell G, Ohlsson B, Saarela A, et al. Liver resection of noncolorectal secondaries. *J Surg Oncol* 1998;69:66.
27. Lee YT. Breast carcinoma: pattern of recurrence and metastasis after mastectomy. *Am J Clin Oncol* 1984;7:443.
28. Redaelli CA, Wagner M, Krähenbühl L, et al. Liver surgery in the era of tissue-preserving resections: early and late outcome in patient with primary and secondary hepatic tumors. *World J Surg* 2002;26:1126.
29. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection. *Ann Surg* 2002;236:397.
30. Dimick JB, Cowan JA, Knol JA, et al. Hepatic resection in the United States. *Arch Surg* 2003;138:185.
31. Pritchard KI, Liver metastases: can our understanding of their biology and prognostic value contribute to a strategy for optimum therapeutic management? *Eur J Cancer* 1997;33:S11.