

## D3 limfadenektomija pri desni hemikolektomiji D3 lymphadenectomy in right hemicolectomy

Sonja Kramer, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvleček

Pri resektabilnem raku kolona je indicirano kirurško zdravljenje. Namen tega zdravljenja je radikalna odstranitev tumorja z žilnim pecljem po principu kompletne mezokolične ekscizije. Pri desni hemikolektomiji, ki je standardna operacija pri raku slepiča, cekuma in ascendentnega kolona se zadnje desetletje izpostavlja D3 limfadenektomija. Nekatere raziskave so pokazale, da D3 v primerjavi z D2 limfadenektomijo omogočala daljše preživetje brez bolezni. D3 limfadenektomijo so nekatere azijske države že uvedle med priporočila za kirurško zdravljenje raka kolona. Kljub temu ni dovolj trdnih dokazov, da bi podobne smernice sprejeli tudi drugod po svetu.

**Ključne besede:** rak debelega črevesa, desna hemikolektomija, D3 limfadenektomija

### Abstract

Surgical treatment is indicated for resectable colon cancer. The aim of this treatment is the radical removal of the tumor with a vascular stalk according to the principle of complete mesocolic excision. For right hemicolectomy, which is a standard operation for cancer of the appendix, cecum and ascending colon, D3 lymphadenectomy has been performed in the last decade. Some studies have shown that D3 compared to D2 lymphadenectomy allowed longer disease-free survival. Some Asian countries have already introduced D3 lymphadenectomy among the recommendations for the surgical treatment of colon cancer. Nevertheless, there is not enough solid evidence to adopt similar guidelines elsewhere in the world.

**Key words:** colon cancer, right hemicolectomy, D3 lymphadenectomy

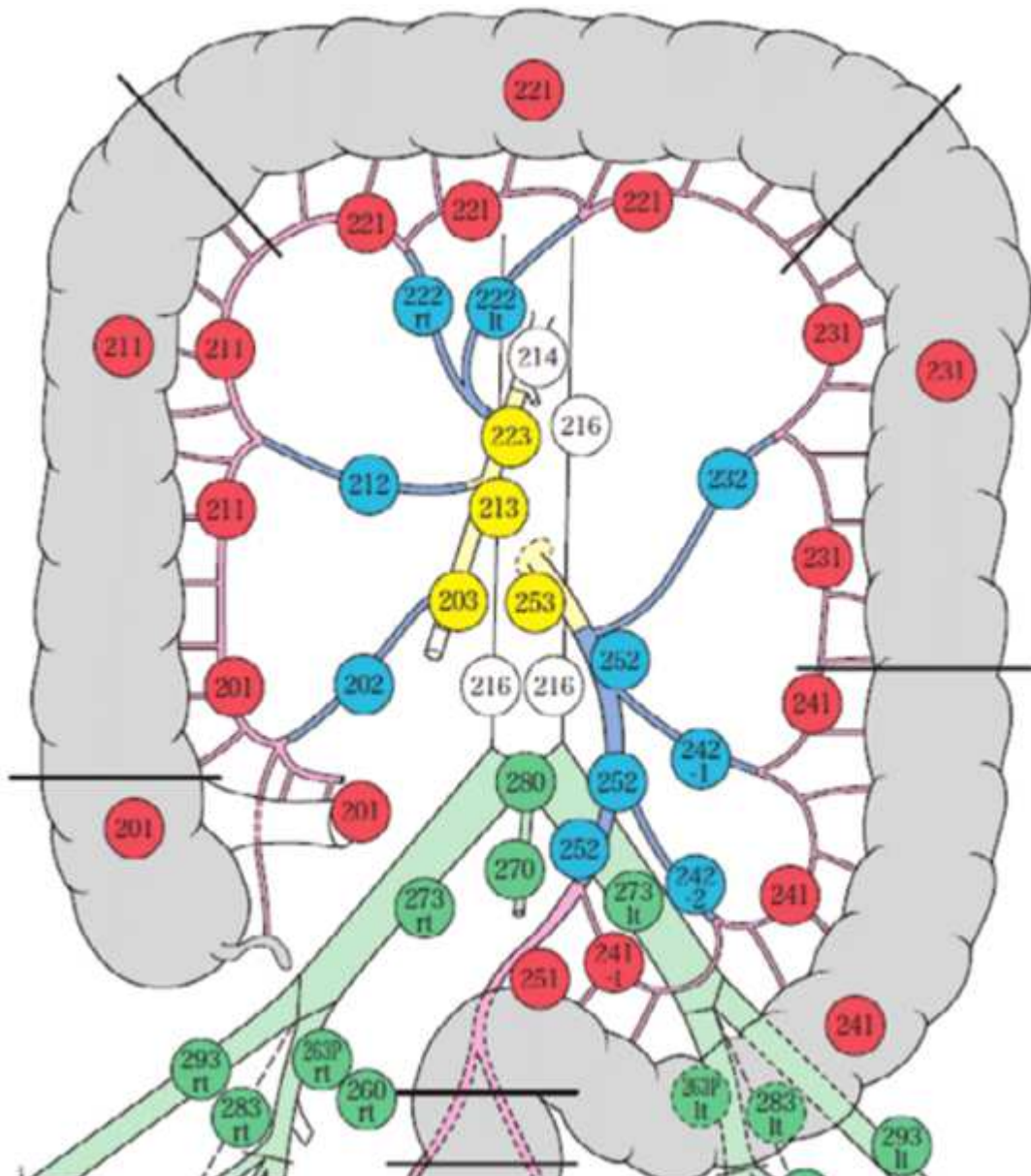
### 1. Uvod

Nedavne retrospektivne študije bolnikov z resektabilnim rakom širokega črevesa so pokazale daljše preživetje brez bolezni po kompletni mezokolični eksciziji (CME) z visoko ligaturo pripadajočih žil in odstranitvijo apikalnih bezgavk v primerjavi z nestandardno resekcijo. CME je radikalna resekcija tumorja kolona (R0 resekcija) s centralno ligaturo žil in odstranitvijo področnih bezgavk. Pri tumorjih slepiča, cekuma in desnega kolona je tako indicirana desna hemikolektomija z visokimi ligaturami ileokolične arterije, desne kolike in desne veje arterije kolike medije. Odstranijo se vse bezgavke, ki ležijo v mezokoličnem maščevju distalno od odcepišča navedenih žil. V opisu CME ni natančno določeno kateri nivo bezgavk je odstranjen ampak je govora le o odstranitvi bezgavk, ki ležijo ob žilnem peclju, ki določa nivo resekcije. Zasevki v bezgavkah, ki ležijo proksimalno od odcepišča so prisotni v 3 – 11% karcinomov kolona in so bolj verjetni pri višjih T stadijih karcinoma. Te bezgavke so še redkeje (0-4%) preraščene ob odsotnosti zasevkov v bezgavkah bližje tumorju (t.i. »skip metastaze«). D3 limfadenektomija pri desni hemikolektomiji predstavlja resekcijo bezgavk, ki se nahajajo centralneje od odcepišča ileokolične arterije in vene in desne veje arterije kolike medije (Slika 1). Omenjene žile izhajajo oz. se vtakajo v arterijo (AMS) in veno mezenteriko superior (VMS).

### 2. D3 limfadenektomija in pregled literature

Odstranitev bezgavk po principu D3 limfadenektomije pomeni preparaciji tkiva tik ob AMS in VMS oz. pred in za žilami. To seveda predstavlja večje tveganje za poškodbo žil in posledično intraoperativno krvavitev, ki terja rekonstrukcijo bodisi AMS oz. VMS. V primerjavi z levim kolonom in rektumom obstaja več anatomskih različic pri poteku žil, ki prehranjujejo desni kolon. Potek arterij in ven v mezenteriju desnega kolona je precej variabilen, vključno z različno dolžino gastrokoličnega trunkusa (Henle),

nadštevilčne arterije kolike medije in variabilne srednje količne vene. Poškodba AMS ali VMS ima lahko usodne posledice v moteni prekrvavitvi tankega črevesa s posledično parezo črevesa ali celo gangreno. Opisujejo tudi pogostejše poškodbe dvanajstnika in trebušne slinavke, ki ležita v neposredni bližini odcepišč desne količne arterije in vene oz kolke medije. V preteklosti je bila vrednost limfadenektomije pri kolektomiji predvsem v določanju stadija. V prvih smernicah kirurškega združenja kolorektalnih kirurgov iz Združenih držav Amerike (ASCRC) so se pojavila priporočila za odstranitev najmanj 12 bezgavk v preparatu za določitev stadija. Po letu 2000 pa so se pojavile raziskave, ki so dokazale da je večji obseg limfadenektomije povezan z boljšim preživetjem bolnikov z rakom kolona, predvsem pri stadiju II. Zlasti v Aziji so se razmnožile raziskave, ki so dokazovale pomembnost odstranitve čim večjega števila bezgavk pri resektabilnem raku kolona, podobno kot pri raku želodca z namenom izboljšanja preživetja. Trenutne smernice Japonskega združenja za kolorektalni rak iz leta 2019 priporočajo odstranitev četrtega nivoja bezgavk oz. D3 limfadenektomijo že pri T2 tumorjih desnega kolona. To opravičujejo s pojavom zasevkov v 1% centralnih bezgavk pri stadiju tumorja T2 in nezanesljivo predoperativno oceno globine invazije primarnega tumorja (stadij T). Tudi letošnje smernice ASCRC izpostavljajo D3 limfadenektomijo kot možnost za izboljšanje preživetja bolnikov z rakom kolona 82 ampak je ne priporočajo pri rutinskih operacijah. Namesto D3 limfadenektomije priporočajo odstranitev klinično suspektnih bezgavk, ki ležijo izven polja CME. Namen tega prispevka je bil osvetliti morebitne prednosti D3 limfadenektomije pri desni hemikolektomiji glede na zaključene raziskave, ki so trenutno dostopne. Pri pregledu literature obstaja kar nekaj različnih definicij obsega limfadenektomije pri operaciji desnega kolona. Različne raziskave primerjajo med seboj CME z D2 limfadenektomijo, D2 z D3 limfadenektomijo, Obstaja tudi izraz centralna vaskularna ligatura, kar ni povsem jasno opredeljeno. Rezultatov teh raziskav ne moremo primerjati med seboj ker nimajo poenotenih definicij obsežnosti posega. To lahko pojasni tudi nasprotujoče si izsledke, ki govorijo bodisi v prid obsežnejši limfadenektomiji ali pa ne pokažejo bistvene razlike pri preživetju brez bolezni oz. celokupnem preživetju bolnikov z rakom kolona po desnostranski hemikolektomiji z manj oz. bolj obsežno odstranitvijo bezgavk. Primerjave bi bile tudi bolj natančne pri razvrstitvi bolnikov glede na stadij. Liu s sodelavci je v letošnjem letu objavil pregledni članek, ki je zaobjel sedem raziskav objavljenih med leti 2016 in 2019, ki so primerjale nivo D3 in D2 limfadenektomije. Vključeni so bili podatki 1368 bolnikov, ki so imeli napravljeno desno hemikolektomijo. Šlo je za nerandomizirane raziskave. Rezultati so pokazali večje število pridobljenih bezgavk (za osem) in manjšo izgubo krvi med operacijo pri D3 limfadenektomiji. Ni bilo razlik v dolžini operacije, morbiditeti, mortaliteti, okužbah in dehiscenci anastomoze in trajanju hospitalizacije. Le tri oz. dve raziskavi sta primerjali 3 in 5 letno celokupno Slika 1: D3 limfadenektomija pri desni hemikolektomiji 83 preživetje, ki je bilo statistično značilno boljše v skupini z D3 limfadenektomijo. Članek je do objavljenih rezultatih navajal precej zadržkov (nerandomizirane, retrospektivne raziskave) in zaključil, da bi za spremembo smernic z močnim priporočilom za obsežnejšo limfadenektomijo potrebovali večje multicentrične randomizirane raziskave. V teku je raziskava COLD, prospektivna randomizirana multicentrična raziskava ki bo zajela primere 700 bolnikov in ki primerja D2 in D3 limfadenektomijo. Preliminarni rezultati s 100 primeri opisujejo enako število odstranjenih bezgavk, brez razlik v morbiditeti, v skupini z D3 limfadenektomijo pa je bilo odstranjenih več metastatsko preraščenih bezgavk. Onkoloških rezultatov še niso pridobili. Pred kratkim se je zaključila tudi multicentrična kitajska raziskava RELARC, ki je primerjala CME z D2 limfadenektomijo in je zajela primere 995 bolnikov z rakom desnega kolona. Primerjali so izide zdravljenja bolnikov po laparoskopski desni hemikolektomiji, kjer je bila pojavnost zapletov podobna kot pri bolnikih z D2 limfadenektomijo, bilo pa je več poškodb žilja (3% in 1%). Pri D3 limfadenektomiji je bilo 3% centralnih bezgavk metastatskih, »skip metastaz« niso našli.



Slika 1: D3 limfadenektomija pri desni hemikolektomiji

### 3. Zaključek

Limfadenektomija pri operaciji raka desnega kolona ima po sedanjih dognanjih tako diagnostično kot tudi terapevtsko vrednost. Obsežnost limfadenektomije in s tem razmejitev operativnega posega kljub številnim raziskavam ni povsem jasno začrtana. Potrebno je naprej poenotiti definicije oz nivoje limfadenektomije in primerjati izide zdravljenja tudi z upoštevanjem bioloških značilnosti tumorjev in TNM stadija.

### Literatura

- Hohenberger, W et al. "Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome." *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* vol. 11,4 (2009): 354-64; discussion 364-5. doi:10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x
- Le Voyer, T E et al. "Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 21,15 (2003): 2912-9. doi:10.1200/JCO.2003.05.062

- Chang, George J et al. “Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review.” *Journal of the National Cancer Institute* vol. 99,6 (2007): 433-41. doi:10.1093/jnci/djk092
- Vogel, Jon D et al. “The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer.” *Diseases of the colon and rectum* vol. 65,2 (2022): 148-177. doi:10.1097/DCR.0000000000002323
- Hashiguchi, Yojiro et al. “Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer.” *International journal of clinical oncology* vol. 25,1 (2020): 1-42. doi:10.1007/s10147-019-01485-z
- Bertelsen, Claus A et al. “5-year outcome after complete mesocolic excision for right-sided colon cancer: a population-based cohort study.” *The Lancet. Oncology* vol. 20,11 (2019): 1556-1565. doi:10.1016/S1470-2045(19)30485-1
- Koh, Frederick H, and Ker-Kan Tan. “Complete mesocolic excision for colon cancer: is it worth it?.” *Journal of gastrointestinal oncology* vol. 10,6 (2019): 1215-1221. doi:10.21037/jgo.2019.05.01
- Liu, Sailiang et al. “D3 Versus D2 Lymphadenectomy in Right Hemicolectomy: A Systematic Review and Meta-analysis.” *Surgical innovation* vol. 29,3 (2022): 416-425. doi:10.1177/15533506211060230.
- Karachun, A et al. “Short-term outcomes of a multicentre randomized clinical trial comparing D2 versus D3 lymph node dissection for colonic cancer (COLD trial).” *The British journal of surgery* vol. 107,5 (2020): 499-508. doi:10.1002/bjs.11387
- Xu, Lai et al. “Short-term outcomes of complete mesocolic excision versus D2 dissection in patients undergoing laparoscopic colectomy for right colon cancer (RELARC): a randomised, controlled, phase 3, superiority trial.” *The Lancet. Oncology* vol. 22,3 (2021): 391-401. doi:10.1016/S1470-2045(20)30685-9