

Strokovni prispevek/Professional article

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z RAKOM DEBELEGA ČREVEESA NA ODDELKU ZA ABDOMINALNO IN SPLOŠNO KIRURGIJO SPLOŠNE BOLNIŠNICE MARIBOR V OBDOBJU 1998-2001

SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH COLON CANCER IN DEPARTMENT FOR ABDOMINAL AND GENERAL SURGERY AT MARIBOR GENERAL HOSPITAL IN YEARS 1998-2001

Borut Gajzer, Miran Koželj, Bojan Krebs

Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 2004-02-04, sprejeto 2004-06-08; ZDRAV VESTN 2004; 73: 589-92

Ključne besede: rak debelega črevesa; kirurško zdravljenje; pooperativna smrtnost; preživetje

Izvleček – Izhodišča. Namen pričujočega dela je prikazati in ovrednotiti kirurško zdravljenje bolnikov z rakom debelega črevesa.

Metode. V analizo smo vključili vse bolnike z rakom debelega črevesa (RDC), operirane v letih 1998-2001. Zbrali smo podatke o starosti bolnikov, umestitvi in stadiju rakov, vrstah operacij, pooperativni smrtnosti, ponovitvah bolezni in preživetju teh bolnikov.

Rezultati. V omenjenem obdobju smo operirali 308 bolnikov s histološko dokazanim rakom debelega črevesa. Povprečna starost bolnikov je bila 66,5 leta ($SD = 11,1$; 95% IZ: 44,3-88,7). Primarni tumor je bil največkrat (36%) v sigmoidnem delu kolona. Razporeditev po klasifikaciji UICC je bila: stadij I 34 bolnikov, 11%; stadij II 141, 46%; stadij III 64, 21%; stadij IV 69, 22%. Naredili smo 287 resekcij debelega črevesa (93-odstotna resektabilnost), od tega 214 (75%) potencialno ozdravljenih resekcij R0. Delež urgentnih operacij je bil 21%. V pooperativnem obdobju je umrlo 22 bolnikov (7%). Pooperativna smrtnost je bila statistično značilno višja pri urgentnih posegih (19%) v primerjavi s programsko operiranimi bolniki (4%) ($\chi^2 = 16$; $df = 1$; $p = 0,005$). V opazovanem času po posegu je pri 22% bolnikov prišlo do ponovitve bolezni. Srednje preživetje naših bolnikov je 1274 dni ali 3,5 leta ($SD = 191$; 95% IZ: 900-1648). Izračunano celokupno petletno preživetje znaša 45%.

Zaključki. Dobro zastavljeno in protokolirano zdravljenje bolnikov z RDC, usmerjanje kirurgov v ožje področje kolorektalne kirurgije in adjuvantno onkološko zdravljenje dajejo spodbudne rezultate, ki se zrcalijo v boljšem preživetju bolnikov.

Key words: colon cancer; surgical treatment; postoperative mortality; survival

Abstract – Background. The aim of this paper is to present and assess a surgical treatment of patients with colon cancer.

Methods. All patients with colon cancer, who were operated in years 1998-2001, were included in the analysis. We have collected data including patients age, localization and stage of cancer, types of preformed procedures, postoperative mortality, disease recurrence and survival of the patients.

Results. We have operated on 308 patients with histological evidence of colon cancer in abovementioned period. The average patients age was 66.5 years ($SD = 11.1$; 95% CI: 44.3-88.7). Primary tumor was most commonly (36%) located in sigmoid colon. UICC stages were as follows: stage I 34 patients, 11%; stage II 141, 46%; stage III 64, 21%; stage IV 69, 22%. We have performed 287 resections of colon (93% resectability), of these 214 (75%) were potentially curative R0 resections. Share of urgent procedures was 21%. In the postoperative period 22 patients (7%) have died. Postoperative mortality was significantly higher by urgent (19%) compared to scheduled procedures (4%) ($\chi^2 = 16$; $df = 1$; $p = 0,005$). In the observed time 22% of patients developed recurrent cancer. Mean survival rate of our patients was 1274 days or 3.5 years ($SD = 191$; 95% CI: 900-1648). Calculated overall five years survival rate was 45%.

Conclusions. Planned and registered surgical treatment of patients with colon cancer, surgical specialization in colon surgery and adjuvant oncological treatment have shown the same incentive results, reflected in increased survival rate.

Uvod

Rak debelega črevesa (RDČ) in danke je tretji najpogostejši rak na svetu, v evropskih državah je na drugem mestu. Incidenca te bolezni je v Sloveniji v obdobju 1985 do 1999 naraščala. Pri moških je bilo v tem obdobju moč zaznati celo 200-odstotni porast (1–3). Incidenca raka debelega črevesa (vključno z rektosigmoidnim prehodom) je za leto 1999 znašala 37,9 pri moških in 28,2 pri ženskah na 100.000 prebivalcev (4). Na novo je bilo v tem letu odkritih skupno 652 bolnikov, 364 moških in 288 žensk, kar uvršča RDČ na tretje mesto med vsemi raki pri obeh spolih. Še vedno je opaziti naraščanje incidence (5). Za primerjavo naj navedemo, da je bila v Združenih državah Amerike v obdobju 1994–1998 za rak debelega črevesa in danke incidenca standardizirana na leta 52,2 za moške (na 100.000 prebivalcev) in 37,5 za ženske (6), v Sloveniji pa v letu 1999 59,5 za moške in 42,5 za ženske (4). Zdravljenje RDČ postaja vse bolj kompleksno, a je v prvi vrsti še vedno kirurško, saj odstranitev v zdravo nudi edino možnost ozdravitve bolezni. Z razvojem multidisciplinarnega pristopa se rezultati kirurškega zdravljenja izboljšujejo (2, 3).

Pooperativna smrtnost bolnikov z RDČ v Sloveniji po resekcijah operacijah je bila v časovnem obdobju 1983–87 3,3% in v obdobju 1993–97 4,1%, po neresekcijah operacijah pa 17,2% v prvem in 17,4% v drugem obdobju (7). V tuji literaturi zasledimo podatke o 5–26-odstotni pooperativni smrtnosti (8). Celokupno petletno preživetje je bilo v prvem obdobju 28%, v drugem 34%. Za bolnike z rakom, odkritim v zgodnjem stadiju, je bilo v zadnjem obdobju petletno preživetje 71% za moške in 75% za ženske, 56% in 57% pri lokalno in regionalno napredovali bolezni ter 5% pri obeh spolih pri oddaljenih zasevkih (3).

V naši ustanovi smo leta 1997 pripravili protokole za spremljanje bolnikov z RDČ in danke. Po priporočilih za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebival v R Sloveniji (9) smo uvedli standardizirano diagnostiko, zamejitev bolezni in pravo bolnika na operacijo.

S pričujočim delom smo želeli prikazati lastne rezultate in ovrednotiti kirurško zdravljenje bolnikov z RDČ v naši ustanovi.

Bolniki in metode

V ocenitev našega dela smo vključili vse bolnike, ki so bili v obdobju med 1.1.1998 in 31.12.2001 na oddelku za abdominalno in splošno kirurgijo Splošne bolnišnice Maribor operativno zdravljeni zaradi RDČ. Teh bolnikov je bilo 308. Zajeti niso bolniki z rakom danke. Vsi bolniki so imeli patohistološko dokazan adenokarcinom debelega črevesa ali predoperativno z odščipom ob koloskopiji ali pooperativno s pregledom resektata ali biopsije. Pri vsakem bolniku, ki ga operiramo zaradi raka debelega črevesa, izpolnimo protokol, ki je sestavljen iz štirih delov: predoperativnega, operativnega, patološkega in pooperativnega.

Iz omenjenih protokolov smo dobili splošne podatke o bolnikih in podatke, ki so nas zanimali za ocenitev zdravljenja teh bolnikov: mesta primarnega tumorja, stadija tumorja, vrste operacij, resektabilnost in ostanek tumorja (radikalnost), delež urgentnih operacij, število operacij po operaterjih, pooperativno smrtnost, vzroke zanjo, ponovitvah bolezni (recidivih) in preživetju bolnikov.

Pri ocenjevanju stadija raka smo uporabljali uveljavljeno TNM klasifikacijo UICC.

Izraz pooperativna smrtnost smo definirali podobno kot v literaturi (8): to so bolniki, ki so umrli v času hospitalizacije po opravljenem operativnem posegu.

Podatke o ponovitvi bolezni smo pridobili iz bolnišnične dokumentacije in spremljanja bolnikov. Bolnikov, pri katerih je bil čas spremljanja zadovoljivo dolg in smo za njih lahko dobili vse podatke, je bilo 81.

Podatke o smrtnosti naših bolnikov smo pridobili iz Registra raka za Slovenijo in bolnišnične dokumentacije. Čas preživetja smo izračunali s pomočjo funkcije preživetja po Kaplan-Meierju. Za časovno spremenljivko smo postavili čas od ugotovitve bolezni (raka) do dogodka (smrt ali krnitev). Statistično analizo smo opravili z računalniškim programom Excel za Windows in SPSS 11.0.

Rezultati

V opazovanem obdobju smo kirurško zdravili skupaj 308 bolnikov z rakom debelega črevesa brez danke. Osnovni podatki o bolnikih so predstavljeni v razpredelnici 1.

Primarni tumor se je pri 184 bolnikih (60%) nahajal v levem delu debelega črevesa, pri 108 bolnikih (35%) v desnem delu in pri 16 bolnikih (5%) v prečnem delu debelega črevesa. Natančna umestitev primarnih tumorjev je prikazana v razpredelnici 2.

Razpr. 1. Splošni podatki o bolnikih.

Table 1. General patient characteristics.

Spol Sex	Leto Year	1998	1999	2000	2001	Skupaj Sum
	N	72	82	90	64	
Moški Male		39	48	49	35	171
Ženske Female		33	34	41	29	137
Povprečna starost v letih Average age in years		65,2 ± 10,7	65,8 ± 12,2	67,7 ± 10,5	67,4 ± 10,6	66,5 ± 11,1

Razpr. 2. Umestitev primarnih tumorjev.

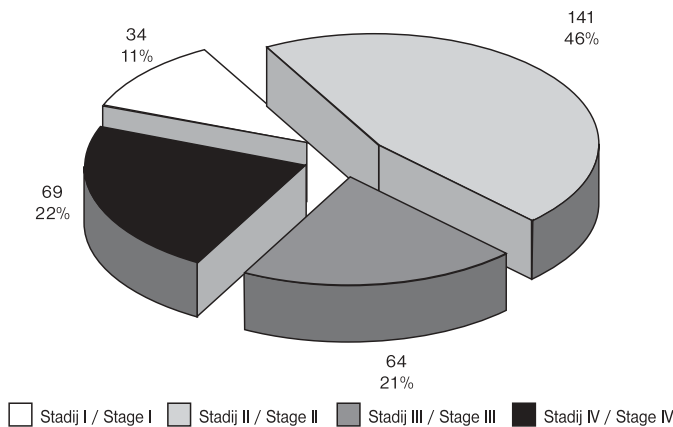
Table 2. Locations of primary tumors.

Lokacija / Location	N
Slepič / Appendix	1
Cekum / Cecum	39
Ascendentni kolon / Ascending colon	31
Hepatalna fleksura / Hepatic flexure	37
Transverzni kolon / Transverse colon	16
Lienalna fleksura / Splenic flexure	23
Descendentni kolon / Descending colon	12
Sigmoidni kolon / Sigmoid colon	110
Rektosigmoidni prehod / Rectosigmoid junction	39
Skupaj / Total	308

Skoraj polovica bolnikov (141; 46%) je ob operaciji imela raka v drugem stadiju bolezni, četrtnina bolnikov je imela napredovalo bolezen z oddaljenimi zasevki. V stadiju I smo odkrili 34 bolnikov (11%). Deleži stadijev raka so prikazani na sliki 1. Pri omenjenih 308 bolnikih z adenokarcinomom debelega črevesa smo naredili 287 (93%) resekcij debelega črevesa, od tega 214 (75%) potencialno kurabilnih ali resekcij R0. Pri 21 bolnikih (7%) smo naredili zgolj paliativne, neresekcijske posege, in sicer obvodne operacije in kolostomije. Od teh je imelo 15 bolnikov bolezni v IV. stadiju in 6 bolnikov v II. stadiju. Pri eni bolnici smo v urgentnem posegu zaradi ileusa ob zelo napredovalom raku sigmoidnega črevesa z zasevki po potrebnici in tehnično težavnem prepariranju debelega črevesa napravili razbremenilno ileostomo. Število, deleži in vrste operacij ter prisotnost ostanka tumorja so predstavljeni v razpredelnicih 3 in 4.

Pri 59 bolnikih (20%) je bil ob resekciji debelega črevesa puščen še makroskopsko viden ostanek tumorja (R2), pri 14 bolnikih (5%) so ostali mikroskopsko vidni ostanki (R1).

Delež urgentnih operacij pri raku debelega črevesa znaša v omenjenem obdobju 21%. Število in deleži urgentnih in programskih operacij so prikazani na sliki 2.

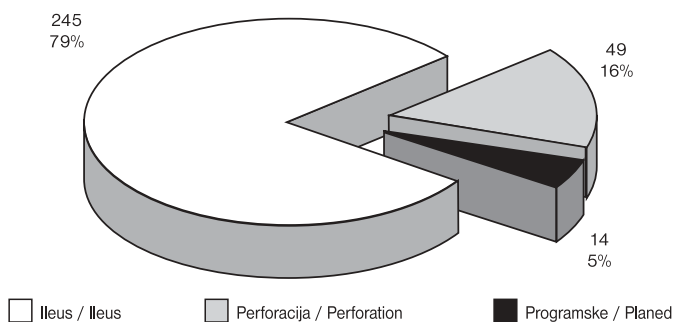


Sl. 1. Število in deleži bolnikov po posameznih stadijih raka.
Figure 1. Numbers and percentages of patients according to stage of tumor.

Razpr. 3. Opravljeni kirurški posegi.

Table 3. Performed surgical procedures.

Vrsta operacije / Type of procedure	N	%
Obvodna operacija / By-pass procedure	7	2
Kolostomija / Colostomy	13	4
Ileostomija / Ileostomy	1	0
Desna hemikolektomija / Right hemicolectomy	84	27
Razširjena desna hemikolektomija / Extended right hemicolectomy	13	4
Leva hemikolektomija / Left hemicolectomy	19	6
Razširjena leva hemikolektomija / Extended left hemicolectomy	2	1
Subtotalna kolektomija / Subtotal colectomy	17	6
Totalna kolektomija / Total colectomy	3	1
Resekcija sigme / Sigmoid resection	75	24
Resekcija rektosigme / Rectosigmoid resection	30	10
Nizka sprednja resekcija / Low anterior resection	3	1
Resekcija po Hartmannu / Hartmann's procedure	24	8
Segmentne resekcije / Segmental resection	12	4
Ileotifilektomija / Ileotiphectomy	4	1
Apendektomija / Appendectomy	1	0
Skupaj / Total	308	100



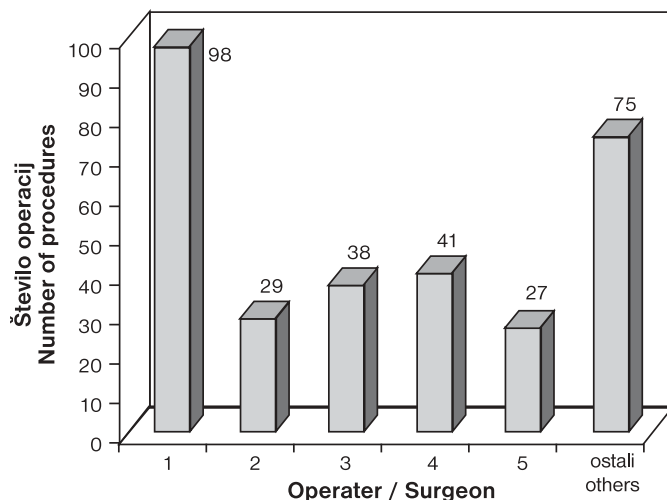
Sl. 2. Urgentne in programske operacije.
Figure 2. Urgent and planned procedures.

Razpr. 4. Operacije glede na preostali tumor.

Table 4. Procedures according to residual tumor.

Operacija / Procedure	N	%
Vse operacije / All procedures	308	100
Neresekcije (paliacije) / Nonresections (palliative)	21	100
Resekcije / Resections	287	100
R0	214	75
R1	14	5
R2	59	20

Tri četrtine operacij (233, 76%) je opravilo pet kirurgov, ki opravijo 10 ali več tovrstnih posegov na leto. Natančnejši podatki so predstavljeni na sliki 3.



Sl. 3. Število operacij po operaterjih.

Figure 3. Numbers of procedures performed by different surgeons.

V času hospitalizacije po kirurškem posegu je umrlo 22 bolnikov (7%). Umrli so med 1. in 42. dnevom po posegu. Najpogostejši vzrok smrti je bila odpoved srca in dihal. Pooperativna smrtnost pri urgentnih posegih (12 bolnikov; 19%) je bila statistično pomembno višja kot pri programskih (10; 4%) ($\chi^2 = 16,9$; $df = 1$; $p = 0,005$).

Srednji čas opazovanja naših bolnikov je bil 1324 dni ali 3,6 leta (standardna deviacija = 404; 95% interval zaupanja: 516 do 2132).

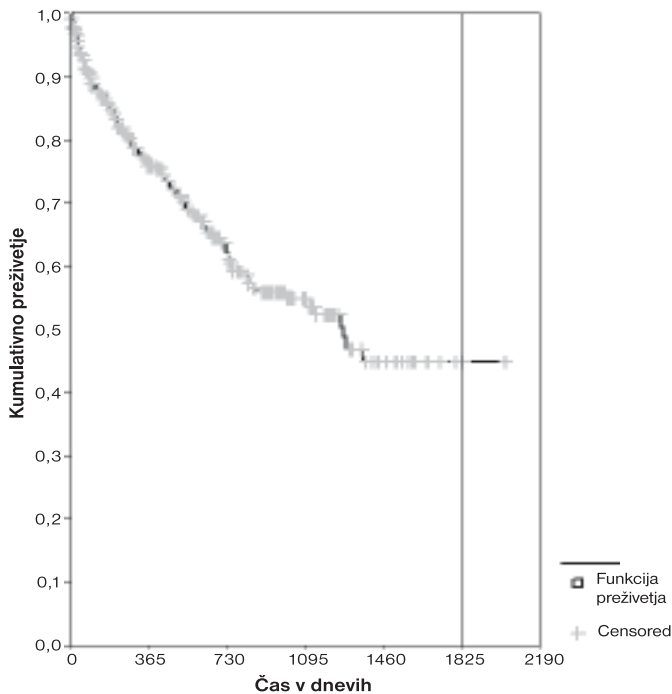
Pri 18 (22%) od skupno 81 bolnikov, pri katerih smo ocenjevali ponovitev bolezni, smo med spremljanjem bolnikov odkrili ponovitev raka. Pri 8 bolnikih je prišlo do lokalne ponovitve na mestu odstranjenega tumorja, pri 7 bolnikih so se pojavili oddaljeni zasevki v jetrih ali po potrebušnici, pri treh bolnikih pa oboje. Povprečen čas do ponovitve bolezni je znašal 616 dni ali 1,7 leta (SD = 404; 95% IZ: 192 do 1424).

Povprečno izračunano preživetje vseh naših bolnikov je 1207 dni ali 3,3 leta (SD = 59; 95% IZ: 1092 do 1322), srednje preživetje je 1274 dni ali 3,5 leta (SD = 191; 95% IZ: 900 do 1648). Izračunano petletno preživetje znaša 45%. Kumulativno preživetje je prikazano na sliki 4. Za bolnike, odkrite v zgodnjem stadiju bolezni (stadij I), znaša izračunano petletno preživetje 83%, za bolnike, odkrite v stadiju II, 54%, stadiju III 44% in za bolnike z oddaljenimi zasevki 5%. Razlike v preživetju bolnikov z različnimi stadiji bolezni so statistično pomembne (Log Rank test = 120,4; $df = 3$; $p < 0,00001$). Prikazane so na sliki 5.

Razpravljanje

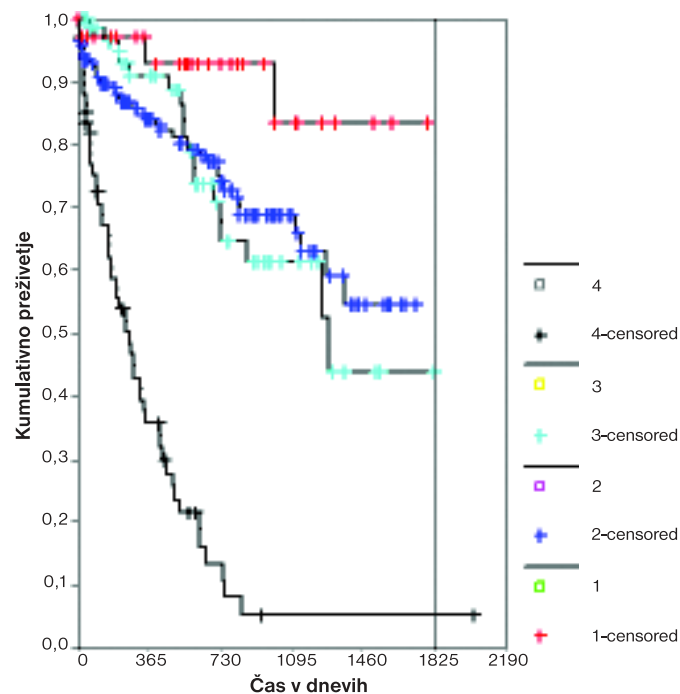
V opazovanem obdobju opazamo naraščanje števila operiranih bolnikov, kar sovпада z naraščanjem incidence RDC v Republiki Sloveniji. Moti nenavaden padec števila operiranih v letu 2001, ki ga ne znamo povsem pojasniti. V skladu z naravo bolezni se več raka pojavlja v levem delu debelega črevesa.

Zelo majhen delež bolnikov odkrijemo v zgodnjem, prognozično najbolj ugodnem stadiju. Vzrokov za to je več. Pičla simptomatika bolnika ne privede do zdravnika, bolniki morda niso dovolj osveščeni o možnosti pojava in nevarnosti bo-



Sl. 4. Funkcija preživetja po Kaplan-Meierju.

Figure 4. Kaplan-Meier survival function.



Sl. 5. Funkcija preživetja po Kaplan-Meierju po stadijih.

Figure 5. Kaplan-Meier survival function according to stage.

lezni. Slabše dostopna ali izvajana osnovna diagnostika bolezni na primarni ravni in dolge čakalne dobe na preiskave na sekundarni ravni podaljšajo čas do odkritja bolezni. Veliko vlogo igra tudi slabo sodelovanje sekundarne ravni zdravstva s primarnim.

Kljub visokemu deležu sistemsko razširjenega raka opazamo visoko resektabilnost primarnega tumorja. Vzrok je v tehnično izvedljivi odstranitvi lokalno in regionalno manj napredovalga raka, kljub zasevkom. Če obstajajo znaki mehanske zapore črevesa, se za ta poseg hitreje odločamo. K višjemu odstotku potencialno kurabilnih resekcij prispeva tudi kirurško zdravljenje zasevkov, predvsem jetrnih.

Pooperativna smrtnost naših bolnikov je povsem primerljiva s podatki, objavljenimi v literaturi, tako slovenskimi kot tujimi. Razumljivo je, da je pri urgentnih posegih pomembno višja kot pri programskih.

Za doseganje manjše ponovitve raka je potrebna natančna zamejitvena diagnostika, predvsem pri odkrivanju zasevkov, ki so še tehnično odstranljivi. S specializiranjem posameznih kirurgov za kolorektalno patologijo in upoštevanjem sodobnih operativnih načel lahko še znižamo lokalne ponovitve.

Spodbudni so rezultati preživetja naših bolnikov. Petletno preživetje se bliža 50%, kar je višje od slovenskega povprečja za obdobje 1993-97. Najboljše preživetje je seveda pri bolnikih, operiranih v zgodnjem stadiju bolezni. Ob zvišanju deleža takih bolnikov bi bilo celokupno preživetje bistveno boljše. Ponovno se postavlja v ospredje težnja po zgodnjem odkrivanju bolnikov z RDČ.

Zaključki

Dobro zastavljeno in protokolidirano zdravljenje bolnikov z RDČ, usmerjanje kirurgov v ožje področje kolorektalne kirurgije in adjuvantno onkološko zdravljenje dajejo spodbudne rezultate, ki se zrcalijo v boljšem preživetju bolnikov. Seveda želimo naše rezultate še izboljšati, predvsem zmanjšati delež lokalnih ponovitev ter določiti smernice zdravljenja bolnikov z zelo napredovalo boleznijo. Več bolnikov bi radi odkrili v zgodnji fazi bolezni. Za doseg tega bo potrebno boljše sodelovanje med primarno in sekundarno ravni zdravstva in med samimi vejami, ki se ukvarjajo s kolorektalno patologijo.

Literatura

- Pompe-Kirn V. Epidemiološke značilnosti raka debelega črevesa in danke v Sloveniji. In: Repše S ed. Kirurgija debelega črevesa in danke. Zbornik simpozija. Ljubljana: Katedra za kirurgijo, 1996: 79-85.
- Ocvirk J. Rak debelega črevesa in danke. Onkologija 2002; 1: 4-7.
- Management of colorectal cancer: a national clinical guideline. Ljubljana: Republic of Slovenia, Ministry of health, 2003: 1-2.
- Pompe-Kirn V, Golouh R, Lindtner J et al. eds. Incidenca raka v Sloveniji 1999. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2002.
- Pompe-Kirn V. Rak v Sloveniji. Dosegljivo na: URL: <http://www.onko-i.si/Slo/Institut/RakVSloveniji.html>
- Hawk ET, Limburg PJ, Viner JL. Epidemiology and prevention of colorectal cancer. Surg Clin N Am 2002; 82: 905-41.
- Repše S, Juvan R, Štor Z. Kirurgija raka debelega črevesa in danke v Sloveniji. Zdrav Vestn 2003; 72: Supl I: 57-60.
- Maartense S, Vrancken Peeters MPFM, Spaander PJ, Breslau PJ. Mortality after colon surgery: the value of a mortality registration system. Dig Surg 2003; 20: 316-20.
- Repše S ed. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ljubljana: Ministrstvo za zdravstvo R Slovenije, 1997: 23-32.