

Strokovni prispevek/Professional article

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z JETRNIMI ZASEVKI RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE NA ODDELKU ZA ABDOMINALNO KIRURGIJO SPLOŠNE BOLNIŠNICE MARIBOR

THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COLORECTAL LIVER METASTASES AT THE DEPARTMENT OF ABDOMINAL SURGERY IN THE GENERAL HOSPITAL MARIBOR

Arpad Ivanecz, Stojan Potrč, Matjaž Horvat, Eldar Gadžijev

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

Izvleček

Izhodišča *Resekcija jeter se je ob novih možnostih natančne diagnostike in uporabe kemoterapije do sedaj izkazala za edino potencialno kurativno zdravljenje jetrnih zasevkov raka debelega črevesa in danke (RDČD).*

Metode *V obdobju od 1. 1. 1996 do 31. 12. 2004 smo zdravili 94 bolnikov z jetrnimi zasevki RDČD. Pri 84 bolnikih je bila resekcija jeter možna. Pri teh bolnikih smo skupaj opravili 110 posegov.*

Rezultati *Ob zaključku analize (31. 12. 2005) je bilo 22 bolnikov živih brez recidiva bolezni, 20 bolnikov je bilo živih z recidivom, 42 bolnikov pa je umrlo zaradi napredovanja bolezni. Mediani čas sledenja preživelih bolnikov je bil 33,8 meseca (od 13 do 123). Skupno 5-letno preživetje je bilo 38 %, mediano preživetje pa 29,3 meseca za celotno skupino (R0 in R1 resekcije skupaj). Skupno 5-letno preživetje bolnikov z R0 resekcijo je bilo 42 % z medianim preživetjem 32,3 meseca. Skupno 5-letno preživetje bolnikov z R1 resekcijo je bilo 29 % z medianim preživetjem 25,7 meseca. Zapleti po operaciji so se pojavili pri 23,8 % bolnikih, pooperativna smrtnost je bila 2,3 %.*

Zaključki *Pod pogojem, da se odločitev o vrsti zdravljenja jetrnih zasevkov RDČD sprejemajo multidisciplinarno, v sodelovanju med kirurgi, onkologi ter radiologi, in se zdravljenje izvaja v usposobljenih centrih, lahko nekaterim bolnikom z jetrnimi zasevki RDČD nudimo ozdravitev.*

Ključne besede *jetrni zasevki; rak debelega črevesa in danke; kirurgija; 5-letno preživetje*

Abstract

Background *Liver resection, in collaboration with new diagnostic tools and chemotherapeutic agents, is the only potentially curative therapy for colorectal liver metastases (CRLM).*

Methods *In the period from January 1, 1996 to December 31, 2004, 94 patients with CRLM were treated in our department. Liver resection was possible for 84 patients. 110 procedures were performed in these patients.*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Arpad Ivanecz, dr. med., Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, tel.: 041 962 402, e-mail: arpad.ivanecz@siol.net

Results	<i>At the end of the study (December 31, 2005), 22 patients were alive with no evidence of disease, 20 patients were alive with disease and 42 patients died of disease. The median follow-up for surviving patients was 33.8 months (from 13 to 123). The overall 5-year survival rate of the whole group of patients (R0 and R1 resections together) was 38 % with median survival 29.3 months. The overall 5-year survival of patients with R0 resection was 42 % with median survival of 32.3 months. The overall 5-year survival of patients with R1 resection was 29 % with median survival of 25.7 months. The postoperative complication rate was 23.8 % mortality was 2.3 %.</i>
Conclusions	<i>Providing that decisions regarding the therapeutic approach are carried out in a multidisciplinary manner in specialized centers in collaboration with surgeons, oncologists and radiologists, we can offer a cure to some patients with CRLM.</i>
Key words	<i>liver metastases; colorectal cancer; surgery; 5-year survival</i>

Uvod

Letno je v svetu okoli 700.000 na novo odkritih primerov raka debelega črevesa in danke (RDČD), zaradi njega pa umre več kot 400.000 bolnikov. Pogostost te bolezni v Sloveniji se je od leta 1950 do leta 1993 podvojila in še vedno narašča. Hkrati s tem narašča tudi število bolnikov z zasevki (TNM stadij IV RDČD). Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bilo leta 1993 204 bolnikov z zasevki RDČD, leta 2003 pa 272, kar pomeni 33-odstotni porast v desetletnem obdobju!^{1,2} Pri več kot 50 % bolnikih z RDČD so prisotni zasevki, ki so v polovici primerov omejeni na jetra. V 25 % gre za sinhrono (prisotni že ob operaciji primarnega tumorja RDČD), v 25 % pa za metahrono zasevke (pojavijo se 6 mesecev ali več po operaciji primarnega RDČD). Terapevtsko ukrepanje pri jetrnih zasevkih je dolgo preveval nihilizem. Mediano preživetje bolnikov, ki se sploh ne zdravijo, je 6 do 12 mesecev. Mediano preživetje bolnikov, ki prejemajo samo kemoterapijo, pa je 12 do 18 mesecev.³ Kirurško zdravljenje z resekcijo jeter se je do sedaj izkazalo za edino možno kurativno zdravljenje jetrnih zasevkov RDČD. V zadnjih dveh desetletjih je bilo objavljenih veliko število poročil, ki potrjujejo, da je možno dolgo preživetje po operaciji zaradi jetrnih zasevkov RDČD. Veliki centri navajajo 5-letna preživetja od 25 do 58 %. Poleg tega so postale operacije jeter tudi bolj varne: poročila iz teh centrov navajajo < 5 % smrtnosti po operacijah, celo v primerih najbolj obsežnih in zapletenih jetrnih resekcij.⁴⁻⁹ Namen članka je predstaviti terapevtske možnosti in prikazati lastne rezultate pri kirurški oskrbi bolnikov z jetrnimi metastazami RDČD.

Bolniki in metode

Zbiranje podatkov

Zbrali smo medicinsko dokumentacijo vseh bolnikov, ki so bili v obdobju od 1. januarja 1996 do 31. decembra 2004 obravnavani na našem oddelku zaradi jetrnih zasevkov RDČD. V tem obdobju smo zdravili 94 bolnikov z jetrnimi zasevki RDČD (Razpr. 1). Pri 84 bolnikih je bila resekcija jeter možna. Podatke teh bolnikov smo podrobneje analizirali. Pri teh bolnikih smo skupaj opravili 110 posegov (Razpr. 1 in 2). Podatke

o stanju in preživetju bolnikov smo pridobili iz ambulantnih popisov ob kontrolah in iz Registra raka za Slovenijo. Vsem bolnikom smo sledili do konca te analize 31. decembra 2005 oz. do njihove smrti, če je nastopila pred koncem analiziranega obdobja.

Razpr. 1. *Skupno število obravnavanih bolnikov in terapevtske možnosti. (*RFA: radiofrekvenčna ablacija).*

Table 1. *The number of treated patients and therapeutic options (*RFA: radiofrequency ablation).*

Skupno število obravnavanih bolnikov	94
The number of treated patients	94
Neresektabilni	10 (3 po dodatni diagnostiki; 7 po eksploraciji)
Non-resectable	10 (3 after additional diagnostic procedures; 7 after exploration)
Neresektabilni po prvi eksploraciji, resektabilni po neoadjuvantni kemoterapiji	3 (vštetni med resektabilne)
Non-resectable after first exploration, resectable after neoadjuvant chemotherapy	3 (included in resectable)
Resektabilni	84
Resectable	84
Skupno število posegov pri 84 bolnikih	110
The number of procedures in 84 patients	110
	Prve resekcije: 84
	First resections: 84
	Poskus reresekcije: 11 (8 uspešno; 2 neuspešno; 1 RFA* med operacijo)
	Attempt to reresect: 11 (8 with success; 2 unsuccessfully; 1 RFA operative)
	RFA* samostojno: 17 (1 med operacijo, 16 perkutano)
	RFA autonomly: 17 (1 operative, 16 percutaneous)
	RFA v kombinaciji z resekcijo: 5
	RFA in combination with resection: 5

Strategija zdravljenja

Odločitev glede zdravljenja bolnika jetrnih zasevkov RDČD sprejemamo na konziliju v sodelovanju med kirurgi, onkologi ter radiologi. Merila, po katerih se odločamo za *resekcijo jeter*, so: (1) bolnik brez pridruženih bolezni, ki bi onemogočala resekcijo jeter; (2) možnost radikalne R0 resekcije ob ohranitvi vsaj 25-40 % zdravega jetrnega parenhima (odvisno od

stanja jetrnega tkiva, ki ostane po resekciji); (3) ni sistemskega razsoja, pri katerem potencialno kurativna R0 resekcija ni možna; (4) izključen pojav lokalnega recidiva. Priprava bolnika pred operacijo vsebuje: oceno splošne operabilnosti (točkovni sistem po ASA – »American Society of Anesthesiologists«), ocena funkcijske rezerve jeter (točkovni sistem po Childu); v primeru razširjenih resekcij pa ocena preostalega volumna z računalniško tomografijo (CT-volumetrijo), rentgensko slikanje pljuč (izključiti sistemski razsoj), koloskopija in CT medenice (izključiti lokalni recidiv) ter CT jeter s prikazom zasevkov in njihovega odnosa do jetrnih struktur (načrtovanje vrste resekcije jeter). Če z omenjenimi preiskavami nismo dokazali lokalnega in/ali sistemskega razsoja in kljub temu obstaja sum na to (dvig tumorskih označevalcev), opravimo še PET (pozitron emisijska tomografija). PET/CT v tej seriji še nismo uporabljali. Med laparotomijo opravimo popolno eksploracijo trebušne votline, če najdemo zasevke zunaj jeter, jih odstranimo, če lahko na ta način naredimo R0 resekcijo. Sledi bimanualna palpacija jeter in medoperativna ultrazvočna preiskava. Pri načrtovanju resekcije si pomagamo z UZ med operacijo.

Če konzilij oceni, da resekcija jeter ni možna, bolnik pa je sicer v dobri splošni kondiciji, je strategija drugačna. Z *neoadjuvantno kemoterapijo* poskušamo doseči, da se zasevki zmanjšajo (»downsizing«) in so kasneje primerni za resekcijo.

Če ocenimo, da bi po resekciji ostalo pre malo zdravega parenhima, pred načrtovano resekcijo opravimo *selektivno embolizacijo vene porte (PVE)*. Na ta način dosežemo atrofijo embolizirane strani jeter (kjer so zasevki) in nadomestno hipertrofijo druge strani (kjer so zdrava jetra). Pred in po PVE se s pomočjo CT opravi merjenje prostornine zdravih jeter, s čimer izmerimo učinek posega.¹⁰

Resekcija jeter v dveh fazah pride v poštev predvsem v primeru, ko med operacijo odkrijemo več neugodnih napovednih dejavnikov, na katere na podlagi preiskav pred operacijo nismo računali. Na ta način lahko v prvi fazi reseciramo jetrne zasevke na eni strani jeter, nastavimo ligaturo vene porte (enak učinek kot PVE), v drugi fazi (čez nekaj tednov) pa odstranimo še preostale zasevke.³

V sklopu *simultanih operacij* hkrati odstranimo tako primarni RDČD kot tudi sinhrono jetrne metastaze. Vedno več je poročil o takšnem pristopu tudi v kombinaciji z velikimi resekcijami jeter.^{3,7}

Možnost radikalne resekcije zasevkov z varnostnim robom je lahko zaradi neugodnega položaja (bližina žil) tehnično neizvedljiva. V tem primeru lahko uporabimo lokalne ablacijske metode. V naši seriji smo uporabljali *radiofrekvenčno ablacijo (RFA)*, perkutano ali med operacijo, in sicer kot samostojni poseg ali kot dopolnilo k operaciji.¹¹

Posebni problem so zasevki, ki vraščajo v spodnjo veno kavo ali v predel sotočja jetrnih ven. V literaturi poročajo o kombinaciji resekcije jeter z rekonstrukcijo vene kave oziroma hepaticnih ven. To so tehnično zahtevni posegi, ki so jih sicer opravili brez večjih zapletov, a vendar pričakovanega ugodnega vpliva na preživetje ni bilo.¹²

V primeru ponovitve bolezni je bolnik ponovno kandidat za resekcijo. Diagnostične preiskave in postopki so enaki, kot če bi šlo za prvi pojav zasevkov v jetrih.

Statistična analiza

Uporabili smo program SPSS (verzija 12.0, Chicago, IL). V analizi smo uporabili deskriptivne statistične metode, za analizo preživetja pa Kaplan-Meierjevo metodo (začetek časovnega intervala je bil datum operacije, konec pa smrt ali zaključek študije dne 31. 12. 2005). Vse zaplete ali smrti v 30-dnevnem obdobju po kirurškem posegu smo upoštevali kot kirurški zaplet ali smrtnost.

Rezultati

Značilnosti bolnikov

Med 84 bolniki je bilo 53 moških in 31 žensk. Povprečna starost je bila 61 let (od 27 do 80). Ob zaključku študije je bilo 22 bolnikov živih brez recidiva, 20 bolnikov je bilo živih z recidivom, 42 bolnikov pa je umrlo zaradi napredovanja bolezni. Mediani čas sledenja preživelih bolnikov je bil 33,8 meseca (od 13 do 123).

Lastnosti primarnega tumorja RDČD

Histološko so bili vsi primarni tumorji RDČD adenokarcinomi. Umestitev primarnega RDČD je bila pri 58 (69,1 %) bolnikih v debelem črevesu, pri 26 bolnikih (30,9 %) v danki. 70 (83,3 %) bolnikov je imelo povečane bezgavke ob primarnem tumorju RDČD. Po klasifikaciji TNM je bil primarni RDČD v stadiju I pri 2 bolnikih (2,4 %), v stadiju II pri 12 bolnikih (14,3 %), v stadiju III pri 39 bolnikih (46,4 %) in v stadiju IV pri 31 bolnikih (36,9 %). Mediani čas do pojava jetrnih zasevkov po operaciji primarnega RDČD je bil 16 mesecev (razpon od 0 do 164). Pri 31 (36,9 %) bolnikih je šlo za sinhrono jetrne zasevke.

Lastnosti jetrnih zasevkov

Razporeditev zasevkov v jetrih je bila enostranska pri 44 bolnikih (52,4 %) in dvostranska pa pri 40 bolnikih (47,6 %). Mediano število zasevkov je bilo 2 (od 1 do 10). Mediani premer največjega zasevka je bil 4,00 cm (od 1 do 20 cm). Mediana vrednost tumorskega označevalca CEA je bila 16,65 ng/ml (od 1 do 1348). Maligna bolezen zunaj jeter je bila prisotna pri 10 bolnikih (11,9 %).

Kirurško zdravljenje in pooperativni potek

Kirurško zdravljenje in delež različnih tipov resekcij jeter prikazuje Razpr. 2. 13 bolnikov je prejelo neoadjuvantno kemoterapijo prvega (5FU + Leucovorin) ali drugega (Xeloda, Irinotecan) reda. Dva (2,4 %) bolnika sta kemoterapijo prejela preko infuzijske črpalke, vstavljene v jetrno arterijo, 11 (13 %) bolnikov pa je prejelo sistemsko kemoterapijo. Pri 6 (7,1 %) bolnikih je bila pred resekcijo jeter opravljena portalna embolizacija, da bi ostalo dovolj zdravega jetrnega tkiva po operaciji. Pri 8 (9,5 %) bolnikih je bila opera-

cija simultana (hkrati primarni tumor in jetrni zasevki). V tej seriji ni bilo resekcij v dveh fazah. Prav tako nismo kombinirali resekcije jeter z rekonstrukcijo venske kave oziroma hepaticnih ven v primeru zasevkov, ki so vraščali v spodnjo veno kavo ali/in sotočje jetrnih ven. V takem primeru smo proces ocenili za nere-sektabilen. Pri 8 (9,5 %) bolnikih je bila hkrati z resekcijo jeter v zdravo (R0) opravljena tudi resekcija zasevkov zunaj jeter (Razpr. 3). Resekcija jeter je bila v zdravo (R0) pri 58 (69 %) bolnikih. R1 resekcijo smo opredelili kot bodisi pozitivni robovi po definitivnem histopatološkem pregledu, nadalje kot pozitivne bezgavke v hepatoduodenalnem ligamentu in v primerih, ko je bila resekcija kombinirana z radiofrekvenčno ablacijo (RFA). Na ta način je bila R1 resekcija pri

26 (31 %) bolnikih. V tej seriji ni bilo paliativnih R2 resekcij. Mediana ležalna doba je bila 10 dni (od 4 do 39). Zapleti po operaciji so se pojavili pri 20 (23,8 %) bolnikih, 2 (2,3 %) bolnika sta po operaciji umrla (Razpr. 4).

Analiza preživetja

Skupno 5-letno preživetje je bilo 38 %, mediano preživetje pa 29,3 meseca za celotno skupino (R0 in R1 resekcije skupaj). Skupno 5-letno preživetje bolnikov z R0 resekcijo je bilo 42 % z medianim preživetjem 32,3 meseca. Skupno 5-letno preživetje bolnikov z R1 resekcijo je bilo 29 % z medianim preživetjem 25,7 meseca (Sl. 1).

Razpr. 2. Kirurški posegi (prvi poseg na jetrih označuje prvo resekcijo jeter; drugi in tretji poseg na jetrih označuje reresekcije ali RFA po ponovitvi tumorja); *RFA: radiofrekvenčna ablacija.

Table 2. Surgical procedures (primary procedure indicates the first liver resection; secondary and tertiary procedures include reresections or radiofrequency ablation after tumor relapse); *RFA: radiofrequency ablation.

Prvi poseg na jetrih Primary liver procedure	n	Drugi poseg na jetrih Secondary liver procedure	n	Tretji poseg na jetrih Tertiary liver procedure	n
Robne ali atipične resekcije subsegmentektomije ali segmentektomije Multiple wedge or atypical resections, subsegmentectomies or segmentectomies	20	- RFA* perkutano RFA* percutaneous - Razširjena desna hemihepatektomija Extended right hemi-hepatectomy - Bisegmentektomije Bisegmentectomies - RFA* med operacijo RFA* operative	2 1 2 1	RFA* perkutano RFA* percutaneous	1
Atipične resekcije, kombinirane z RFA* med operacijo Multiple wedge or atypical resections combined with intraoperative RFA*	5				
Bisegmentektomije Bisegmentectomies Leva lateralna sekcionektomija Left lateral sectionectomy	13	- RFA* perkutano RFA* percutaneous - Eksplorativna laparotomija Exploratory laparotomy - Segmentektomija Segmentectomy	1 1 1	RFA* perkutano RFA* percutaneous	1
Desna posteriorna sekcionektomija Right posterior sectionectomy	9	- RFA* perkutano RFA* percutaneous	4	RFA* perkutano RFA* percutaneous	1
Druge bisegmentne resekcije Other bisegmental resections	20	- RFA* perkutano RFA* percutaneous - Eksplorativna laparotomija Exploratory laparotomy - Segmentektomija Segmentectomy	2 1 2		
Delno število Subtotal number	42				
Hemihpatektomije Hemihepatectomy Desna Right Leva Left Delno število Subtotal number	5 4 9	- Bisegmentektomija Bisegmentectomy	1	RFA* perkutano RFA* percutaneous	2
Razširjene hemihepatektomije Extended hemihepatectomy Desna Right Leva Left Delno število Subtotal number	7 1 8	- Atipične resekcije Atypical resections	1	RFA* perkutano RFA* percutaneous	2
Skupno število Total number	84		20		7

Razpr. 3. Umestitev zasevkov zunaj jeter pri 8 bolnikih, pri katerih so bili ti zasevki resecirani skupaj z metastazami v jetrih v smislu R0 resekcije. *Pri bolniku še dodatno metastaza v predelu brazgotine po laparotomiji. ** Pri enem bolniku je še dodatna metastaza v predelu brazgotine po laparotomiji.

Table 3. Site of extrahepatic disease in 8 patients resected concurrently with R0 resection. *Patient with additional solitary metastasis in laparotomy. **One patient presented with additional solitary metastasis in laparotomy.

Lokacija zasevkov zunaj jeter Site of extrahepatic disease	n
Področne bezgavke (hepatoduodenalni ligament) Regional (porta hepatis) nodes	4
Omentum Omentum	1*
Pljuča Lung	0
Vena kava inferior - bezgavke Inferior vena cava - lymph nodes	1
Prepona Diaphragm	2**

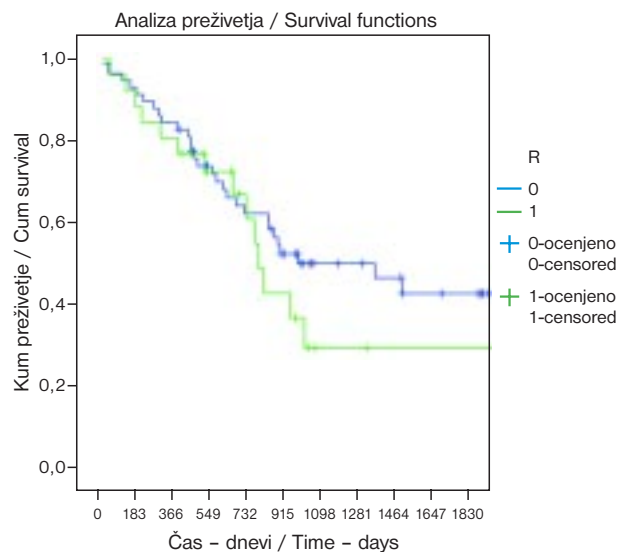
Razpr. 4. Zapleti in smrtnost po operaciji.

Table 4. Postoperative complications and mortality.

	Zapleti (n) (ki so potrebovali terapijo) Complication (n) (need for treatment)	Smrtnost (n) Mortality (n)
V zvezi z jetri Liver-related		
Krvavitev po operaciji Postoperative bleeding	1	
Bilom Biloma	4	
Prehodna jetrna disfunkcija Transient hepatic dysfunction	4	
Okužbe Infection		
Subfrenični absces Subphrenic abscess	1	
Okužba v rani Wound infection	2	
Sepsa Sepsis	1	1
Splošne General		
Aritmija Arrhythmia	2	
Plevralni izliv Pleural effusion	4	
Pljučna embolija Pulmonary embolism	1	1
	20/84 = 23,8 %	2/84 = 2,3 %

Razpravljanje

Naše rezultate (9-letna serija 84 operiranih bolnikov; ponovne operacije pri istem bolniku niso vštete) smo primerjali z rezultati iz literature (od 14- do 33-letne serije; od 235 do 1818 operiranih bolnikov).⁴⁻⁸ Na splošno ni razlik glede *demografskih značilnosti* operiranih bolnikov: je nekaj več moških (okrog 60 %) kot



Sl. 1. Skupno 5-letno preživetje je bilo 38 %, mediano preživetje pa 29,3 meseca za celotno skupino (R0 in R1 resekcije skupaj). 5-letno preživetje bolnikov z R0 resekcijo je bilo 42 % z medianim preživetjem 32,3 meseca. 5-letno preživetje bolnikov z R1 resekcijo je bilo 29 % z medianim preživetjem 25,7 meseca.

Figure 1. Overall 5-year survival was 38 % with a median survival of 29.3 months for the entire group of R0 and R1 resections. The 5-year survival rate after R0 resections was 42 % with median survival of 32.3 months. The 5-year survival rate of the group of R1 resections, was 29 % with median survival of 25.7 months.

žensk, povprečna starost bolnikov je okrog 60 let. V analizi *lastnosti primarnega tumorja RDČD* je v našem poročilu delež raka danke 30,9 %, najvišji delež od primerjanih v literaturi je 38,7 % v Makuuchijevi, najnižji 26 % pa v Blumgartovi študiji.^{7,8} V nobenem od poročil pa niso navedena natančna mesta primarnih tumorjev raka na danki. Ta podatek bi bil pomemben, kajti rak debelega črevesa in zgornje tretjine danke po žilni poti razseva prek portalnega sistema v jetra, za razliko od raka spodnjih dveh tretjin danke, ki lahko zaseva tudi direktno v sistem vene kave. Na ta način lahko teoretično pride hitreje do sistemskega razsoja. Poleg tega se je v zadnjem obdobju z uvedbo obsevanja pred operacijo primarnega raka spodnjih dveh tretjin danke spremenil tudi način zdravljenja teh tumorjev. Podatka o vplivu tega na pojavnost jetrnih zasevkov v literaturi ne najdemo. Mediani čas 16 mesecev do pojava zasevkov v jetrih je najvišji v naši analizi, v ostalih analizah je ta čas okrog 12 mesecev.⁴⁻⁷ Ena od možnih razlag bi bila nezadostna zamejitev in/ali nezadovoljivo sledenje bolnikom po operaciji primarnega RDČD ter posledično kasnejše odkrivanje jetrnih zasevkov pri nas. Druga možna razlaga pa je dobro onkološko vodenje in adjuvantna kemoterapija po operaciji primarnega RDČD in posledična stagnacija zasevkov do zaključka kemoterapije. Najnižji mediani čas 6 mesecev do pojava zasevkov v jetrih je zaslediti v Makuuchijevem poročilu.⁷ V naši analizi s 83 % izstopa visok delež povečanih be-

zgavk ob primarnem RDČD, ki je v ostalih analizah od 54 do 69 %.⁴⁻⁹ V nobeni od študij pa ni navedeno število pregledanih bezgavk po operaciji primarnega RDČD. Tako lahko predpostavljamo, da je ta podatek povezan bodisi z upoštevanjem onkoloških načel pri kirurgiji primarnega RDČD in natančnim delom patologa ali pa s kasnejšim odkrivanjem in posledičnim višjim deležem napredovale bolezni. Delež sinhronih zasevkov v jetrih je po poročilih od 28 % do 69 %, v naši analizi pa 37 %.⁴⁻⁹ Glede na to v fazi diagnostike in zamejitve primarnega RDČD pri naših bolnikih ni zamud. Pri *lastnostih jetrnih zasevkov* je tako v našem poročilu kot tudi v analizah iz literature njihovo mediano število okrog 2, mediani premer pa okrog 4 cm.⁴⁻⁹ V naši seriji nismo odstranjevali več kot 10 zasevkov, medtem ko poročajo o odstranjevanju tudi do 20 zasevkov.^{7, 8} A vendar je v situaciji, ko gre za tumorski konglomerat in nekrozo, težko ocenjevati, ali gre za en večji zasevek ali več manjših, ki se zlivajo. V naši analizi izstopa višji delež obojestranskih zasevkov (47,7 %), medtem ko jih je v ostalih analizah okrog 35 %, z najmanjšim deležem izstopa Nordlingerjevo poročilo z 22 %.⁹ Bilateralna pojavnost jetrnih zasevkov pa je v neposredni zvezi s številom zasevkov. Ob veliki verjetnosti, da vsi zasevki v jetrih nastanejo zaradi hematogenega širjenja iz primarnega RDČD (in ne kot sateliti iz jetrnih zasevkov), je ob pogoju, da so resektabilni, verjetno vseeno, ali se enako število zasevkov nahaja samo na eni ali pa na obeh straneh jeter. Mediana vrednost tumorskega označevalca CEA pove malo, pri višjih vrednostih je pričakovati bolj napredovale bolezni. Če primerjamo *kirurške posege*, ugotavljamo, da imamo z 20 % enak delež velikih jetrnih resekcij (trisegmentektomije, hemi- in razširjene hemihepatektomije) kot v Makuuchijevi analizi, medtem ko je v Blumgartovi študiji navedenih kar 60 % takšnih posegov.⁷⁻⁸ Ob podatku, da v nobeni od analiz ni večjih odstopanj glede lastnosti jetrnih metastaz, bi lahko sklepali, da smo iz kirurško taktičnega stališča ob radikalnosti glede odstranjevanja zasevkov hkrati tudi konzervativni, kar zadeva ohranjanje zdravega jetrnega tkiva z anatomsko-segmentno usmerjenimi posegi. Podatki omenjene študije iz ZDA kažejo njihovo naravnost k hemihepatektomijam. Delež ponovnih resekcij zaradi napredovanja bolezni je bil z okrog 20 % najvišji v Makuuchijevi analizi, v naši analizi je ta delež okrog 10 %, če pa poleg resekcij upoštevamo tudi RFA, potem je ta delež 24 %.⁷ Če ti zasevki ponovno nastajajo iz raka stih celic, ki krožijo po telesu in so izhajale iz primarnega RDČD (kljub temu da je ta že odstranjen), potem je po R0 resekciji jetrnih zasevkov situacija in s tem ukrepanje enako, kot če bi šlo za prvi pojav zasevkov v jetrih. Enako velja tudi za tretji oziroma vse nadaljnje pojave zasevkov v jetrih; v japonski študiji navajajo delež 4 % bolnikov, ki so bili operirani po trikrat.⁷ Pri naših bolnikih smo se tretjič odločali samo še za RFA. Za simultane operacije pri sinhronih jetrnih zasevkih smo se odločali le izjemoma, opravljali smo atipične resekcije na površini ležečih zasevkov, sorazmerno majhnih v premeru. Delež simultanih operacij je v ostalih študijah okrog 20 %.^{4-6, 8, 9} Za razliko od tega, Makuuchi poroča o 47-odstotnem de-

ležu simultanih resekcij pri enakem deležu sinhronih jetrnih zasevkov (vse sinhrono zasevke so operirali simultano), neoadjuvantne kemoterapije niso uporabljali.⁷ Gre za razliko v kirurško-taktičnem pristopu. Prednost simultane pristopa je zagotovitev čimprejšnje potencialne R0 resekcije, prednost uporabe neoadjuvantne kemoterapije pa je v tem, da se pri njeni uporabi sklepa na agresivnost zasevkov in se po nekaj mesecih lastnosti jetrnih zasevkov ponovno ocenijo. Uporabo neoadjuvantne kemoterapije je zaradi analize dolgoletnih serij težko oceniti, kajti taktični pristopi so se medtem spreminjali. V analizi iz ZDA so jo uporabili pri 10 % bolnikih, vse preko infuzijske črpalke, vstavljene v jetrno arterijo.⁸ Zaradi nemške študije, ki je uporabo kemoterapije preko infuzijske črpalke, vstavljene v jetrno arterijo, povezala z velikim številom zapletov, je v Evropi v ospredju uporaba sistemske kemoterapije.³ V naši analizi je delež neoadjuvantne kemoterapije 15 %, verjetno tudi na račun manj simultanih resekcij. Zaradi analize dolgoletnih serij tudi ocena deleža PVE ni stvarna, ker gre za metodo, ki se je začela širše uporabljati v zadnjih letih. Zaradi različnih zdravstveno-zavarovalniških sistemov podatek o ležalni dobi ni primerljiv. Mediani čas sledenja operiranim bolnikom je v vseh omenjenih analizah, vključno z našo okrog 30 mesecev, tako so podatki o 5-letnem preživetju primerljivi.¹³

Zaključki

Ob nizki stopnji smrtnosti (naša analiza: 2,3 %; podatki iz literature: od 0–4,4 %) in pojava zapletov po operaciji (naša analiza: 23,8 %; podatki iz literature: od 16–24 %), ki jih lahko rešujemo na sorazmerno enostaven način, so operacije jetrnih zasevkov RDČD varne, a pod pogojem, da se opravljajo v usposobljenih centrih. Odločitve o vrsti zdravljenja pa se sprejema multidisciplinarno. Smrtnost, obolevnost in skupno 5-letno preživetje po R0 resekciji (42 %) je primerljiva z rezultati drugih centrov (od 28–46 %).⁴⁻⁸ Glede na to, da je od skupno 84 bolnikov ob zaključku študije 22 bolnikov živih brez recidiva bolezni ob medianem času sledenja 33,8 meseca, lahko nekaterim bolnikom z jetrnimi zasevki RDČD nudimo ozdravitev.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 2003. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo; 2006.
2. Ivancz A, Koželj M, Krebs B, Gajzer B, Brvar M, Kavalar R. Operacijsko zdravljenje raka debelega črevesa in danke na oddelku za abdominalno kirurgijo Splošne bolnišnice Maribor leta 2000. Zdrav Vestn 2003; 72 Suppl I: 61–4.
3. Fusai G, Davidson BR. Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer. Dig Surg 2003; 20: 481–96.
4. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. World J Surg 1995; 19: 59–71.
5. Jaecck D, Bachelier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P, et al. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. Association Francaise de Chirurgie. Br J Surg 1997; 84: 977–80.
6. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Bismuth F, et al. Five-year survival following hepatic resection after neo-adjuvant therapy for nonresectable colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol 2001; 8: 347–53.

7. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg* 2000; 231: 487-99.
8. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-21.
9. Nordlinger B, Guiget M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachelier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: a prognostic scoring system to improve case selection. *Cancer* 1996; 771: 1254-62.
10. Elias D, Ouellet JF, de Baere T, Lasser P, Roche A. Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases: Long-term results and impact on survival. *Surgery* 2002; 131: 294-9.
11. Bilchik AJ, Wood TF, Allegra D, Tsioulis GJ, Chung M, Rose DM, et al. Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasms: A proposed algorithm. *Arch Surg* 2000; 135: 657-62.
12. Aoki T, Sugawara Y, Imamura H, Seyama Y, Minagawa M, Makuuchi M, et al. Hepatic resection with reconstruction of the inferior vena cava or hepatic venous confluence for metastatic liver tumor from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 366-72.
13. Ivanecz A, Potrč S, Horvat M, Gadžijev EM. Kirurško zdravljenje jetrnih zasevkov raka debelega črevesa in danke na oddelku za Abdominalno kirurgijo Splošne bolnišnice Maribor. In: Zbornik predavanj IV. kongresa Združenja kirurgov Slovenije 2006. Nova Gorica: Grafisk Tomačevica; 2006. p. 74-6.

Prispelo 2007-02-27, sprejeto 2007-03-22.