

Kakšne so možnosti ozdravitve bolnika z jetrnimi zasevki raka debelega črevesa in danke?

What are the possibilities of cure for patients with colorectal liver metastases?

Arpad Ivanecz¹
Stojan Potrč¹
Matjaž Horvat¹
Eldar Gadžijev¹

Izvleček

Izhodišče. Resekcija jeter se je ob novih možnostih natančne diagnostike in uporabe kemoterapije do sedaj izkazala za edino potencialno kurativno terapijo jetrnih zasevkov raka debelega črevesa in danke (RDČD). Namen članka je predstaviti terapevtske možnosti in prikazati lastne rezultate pri kirurški oskrbi bolnikov z jetrnimi zasevki RDČD.

Metode. V obdobju od 1.1.1996 do 31.12.2004 smo pri 84 bolnikih z jetrnimi zasevki RDČD skupaj opravili 110 posegov.

Rezultati. Skupno 5-letno preživetje bolnikov z R0 resekcijo je bilo 42 % z medianim preživetjem 32.3 mesece. Ob zaključku analize je bilo 22 bolnikov živih brez recidiva obolenja, 20 bolnikov je bilo živih z recidivom obolenja, 42 bolnikov pa je umrlo zaradi napredovanja bolezni. Zapleti po operaciji so se pojavili pri 23.8 % bolnikih, po-operativna smrtnost je bila 2.3 %.

Zaključek. Nekaterim bolnikom z jetrnimi zasevki RDČD lahko nudimo ozdravitev, vendar samo pod pogojem, da se zdravljenje vrši v usposobljenih centrih, kjer se odločitve glede vrste zdravljenja sprejemajo multidisciplinarno, v sodelovanju med kirurgi, onkologi ter radiologi.

ABSTRACT

Background. Liver resection, in collaboration with new diagnostic tools and chemotherapeutic agents, is the only potentially curative therapy for colorectal liver metastases (CRLM). The aim of the study is to present therapeutic options and to demonstrate our results of surgical treatment for patients with CRLM.

Methods. In the period from 1.1.1996 to 31.12.2004 84 patients with CRLM underwent 110 procedures in our department.

Results. The overall 5-year survival of patients with R0 resection was 42 % with median survival of 32.3 months. At the end of the study, 22 patients had no evidence of disease, 20 patients were alive with disease and 42 patients died of disease. The postoperative complication rate was 23.8 %, mortality was 2.3 %.

Conclusion. We can offer a cure to some patients with CRLM, but only on the condition of a multidisciplinary approach in specialized centers in collaboration with surgeons, oncologists and radiologists.

¹ Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Ključne besede

jetrni zasevki, rak debelega črevesa in danke, kirurgija, 5-letno preživetje

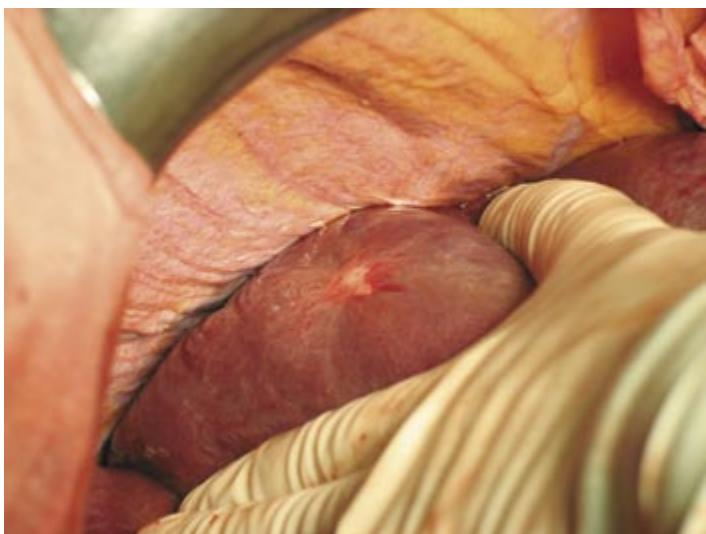
Keywords

liver metastases, colorectal cancer, surgery, and 5-year survival

Uvod

Število bolnikov z rakom debelega črevesa in danke (RDČD) raste že desetletja. Najvišja incidenca je zabeležena v gospodarsko razvitejših državah, predstavlja tretji najpogostejši rak na svetu, v državah evropske skupnosti pa je na drugem mestu (na prvem mestu med raki prebavil). Hkrati s tem narašča tudi število bolnikov z zasevki (TNM - tumor, node, metastases klasifikacija 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 % porast v desetletnem obdobju! (1, 2). Pri več kot 50 % bolnikih z RDČD so prisotni zasev-

ki, ki so v polovici primerov omejeni na jetra. V 25 % gre za sinhrono (če so prisotne že ob operaciji primarnega tumorja RDČD), v 25 % pa za metahrone zasevke (če se pojavijo 6 mesecev ali več po operaciji primarnega RDČD). Terapevtsko ukrepanje pri jetrnih zasevkih je bilo dolgo povezano z nihilizmom. Mediano preživetje bolnikov s tem obolenjem, ki ne prejemajo nobene terapije je 6 do 12 mesecev. Mediano preživetje bolnikov, ki prejemajo samo kemoterapijo pa je 12 do 18 mesecev (3). Kirurško zdravljenje - resekcija jeter, se je do sedaj izkazala za edino potencialno kurativno terapijo jetrnih zasevkov RDČD (4- 9).



Slika 1a. Zasevek RDČD, ki leži na površini jeter, njegov premer je majhen.



Slika 1b. Ne-anatomska, atipična resekcija zasevka, ki leži na površini jeter in je majhen v premeru.

Diagnostika

Klinična slika ob pojavu zasevkov v jetrih je nespecifična, kar je lahko vzrok za pozno prepoznavo bolezni. Pri pojavu kliničnih znakov (bolečina, ascites, zlatenica, tipna tumorska masa, izguba telesne teže) je proces največkrat že neresektabilen. Zaradi tega je za zgodnje odkrivanje zasevkov v jetrih pomembno sledenje bolnikov po radikalni operaciji RDČD. Prvi dve leti po operaciji so potrebni kontrolni pregledi na 3 mesece, do petega leta na 6 mesecev, nato enkrat letno. Ob teh pregledih opravimo laboratorijske preiskave krvi (hemogram, biokemijske preiskave, tumorska označevalca CEA in Ca 19-9) ter vsakih 6 mesecev UZ (ultrazvočna preiskava) trebuha, jeter ter rentgen pljuč. Ob sumu na UZ spremembe v jetrih je zaradi natančnejše opredelitve smiselno napraviti tudi CT (računalniško tomografijo) jeter. Pozorni moramo biti na morebitni ponovni dvig vrednosti tumorskih označevalcev CEA in Ca 19-9 v krvi po tem, ko so se po operaciji primarnega RDČD njihove vrednosti zmanjšale.

Zdravljenje

Odločitev glede zdravljenja jetrnih zasevkov RDČD se sprejema na konziliju za jetrne tumorje, kjer sodelujejo kirurgi, onkologi ter radiologi. Sodelovanje med temi specialisti je nujno, kajti za vsakega bolnika je treba postaviti ustrezno strategijo (3). Kriteriji, po katerih se odločamo za resekcijo jeter so naslednji: (1) bolnik brez pridruženih obolenj, 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 obolenja, kjer potencialno kurativna R0 resekcija ni možna; (4) izključen pojav lokalnega recidiva. Priprava bolnika pred operacijo vsebuje: ocena splošne operabilnosti (točkovni sistem po ASA - »American Society of Anesthesiologists«), ocena funkcijske rezerve jeter

(točkovni sistem po Childu; v primeru razširjenih resekcij pa ocena rezidualnega volumna s CT volumetrijo), rentgen 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 sistemaškega razsoja in kljub temu obstaja sum na to (dvig tumorskih označevalcev) opravimo še PET (pozitron emisijska tomografija) ali PET/CT. Med laparotomijo opravimo kompletno eksploracija trebušne votline, če najdemo zasevke zunaj jeter, jih odstranimo v primeru, če lahko na ta način naredimo R0 resekcijo. Sledi bimanualna palpacija jeter in intraoperativni ultrazvok. Princip operacije je radikalnost pri odstranitvi zasevkov (poskušati doseči 1cm varnostni rob), in konzervativnost pri ohranjanju jetrnega parenhima. Resekcija je lahko anatomsko ali neanatomsko. Anatomske resekcije so segmentektomije, bisegmentektomije, plurisegmentektomije, hemihepatektomije, razširjene hemihepatektomije (slike od 1 do 6). Pri načrtovanju resekcije si pomagamo z intraoperativnim UZ.

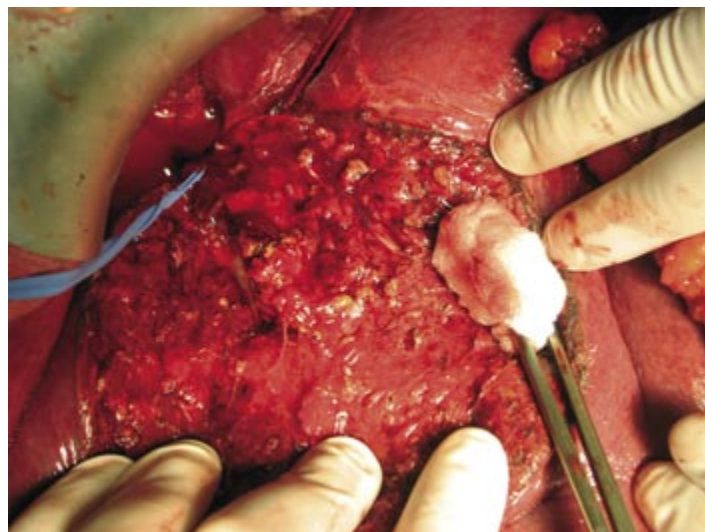
Če na konziliju ocenimo, da resekcija jeter ni možna, bolnik pa je sicer v dobri splošni kondiciji, je strategija drugačna. Z neoadjuvantno kemoterapijo lahko dosežemo, da se zasevki zmanjšajo (»downsizing«) in so kasneje primerni za resekcijo (slika 7). Neoadjuvantna kemoterapija prvega reda je 5-FU + Leucovorin, drugega reda je Xeloda ali Irinotecan. Nove kombinacije so FOLFOX (Folna kislina, 5-FU, Oxaliplatin) in FOLFIRI (Folna kislina, 5-FU, Irinotekan), ki se odlikujejo z boljšim učinkom in manjšo citotoksičnostjo. Kemoterapijo lahko apliciramo sistemsko ali preko infuzijske črpalke vstavljeno v jetrno arterijo (6).

Najmanj 25 % preostalih jeter je potrebnih za normalno funkcijo v primeru, da so jetra zdrava. 40 % preostalih jeter je potrebnih za normalno funkcijo v primeru, da gre za stanje po neoadjuvantni kemoterapiji oziroma kronično jetrno obolenje. Če ocenimo, da bi po resekciji ostalo premalo zdravega parenhima (kar lahko vodi v odpoved jeter in smrt), 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 in na ta način izmerimo efekt posega (10) (sliki 8a in 8b).

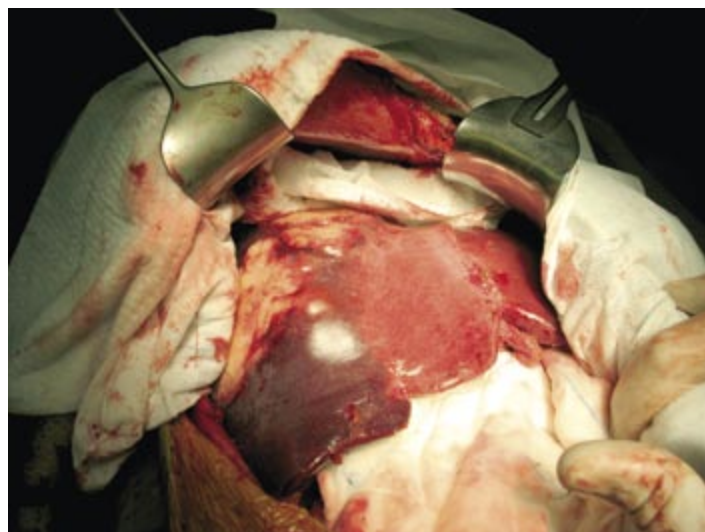
Resekcija jeter v dveh fazah pride v poštev predvsem v primeru, ko med operacijo odkrijemo več neugodnih prognostičnih dejavnikov, na katere na podlagi preiskav

pred operacijo nismo računali. Na ta način lahko v prvi fazi reseciramo jetrne zasevke na eni strani jeter, nastavimo ligaturo vene porte (enak efekt kot PVE), v drugi fazi (čez nekaj tednov) pa odstranimo še preostale zasevke (3) (slika 3).

Simultane operacije pomenijo, da se hkrati odstrani tako primarni RDČD kot tudi sinhrono jetrne metastaza-



Slika 2. Anatomsko resecirana jetra - segmentektomija 8. Modri trak je okrog desne jetrne vene, rdeči trak je okrog srednje jetrne vene. Med njima je ležal segment 8, ki je odstranjen.



Slika 3. Anatomsko resecirana jetra – priprava na desno hemihepatektomijo. Po ligatura desne portalne vene so desna jetra modrikasto obarvana. Vidna je meja med desnimi in levimi jetri. Na desni strani so vidni zasevki, rumenkaste barve in veliki v premeru.

ze. Vedno več je poročil o takšnem pristopu (3, 7) tudi v kombinaciji z velikimi resekcijami jeter.

Možnost radikalne resekcije zasevkov z varnostnim robom je lahko zaradi neugodnega položaja (bližina žil) tehnično neizvedljiva. V tem primeru lahko uporabimo lokalne ablacijske metode. Radiofrekvenčna ablacija (RFA) je lokalna termoablacijska metoda, pri kateri uporabljamo frekvenco izmeničnega toka 460 kHz, ki jo apliciramo preko igle. Iglo uvedemo v metastazo pod kontrolo ultrazvoka. Na konici igle nastaja toplota, ki se sprošča ob nihanju delcev in povzroči koagulacijsko nekrozo v neposredni okolici igle. Področje toplotne poškodbe je omejeno, naglo pada z razdaljo, odvisna pa je tudi od lokacije metastaze - če je ta blizu velikih žil je efekt manjši zaradi hlajenja (11). Metodo lahko uporabljamo perkutano ali med operacijo. Lahko jo izvajamo kot samostojen poseg ali kot dopolnilo k operaciji (slika 9).

Posebni problem predstavljajo metastaze, ki vraščajo v spodnjo veno kavo ali v predel sotočja jetrnih ven. V literaturi poročajo o kombinaciji resekcije jeter z rekon-

strukcijo vene kave oziroma hepatičnih 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 obolenja je bolnik ponovno kandidat za resekcijo. Diagnostične preiskave in postopki so enaki, kot če bi šlo za prvi pojav zasevkov v jetrih.

Prognosa

Glede vpliva na preživetje različnih kliničnih in patoloških prognostičnih faktorjev je bilo objavljenih veliko študij (7-9). Pozitivne bezgavke v hilusu jeter so v vseh študijah povezovali s slabo prognozo, spol pa v nobeni od študij ni vplival na preživetje. V nekaterih študijah so sestavili točkovne sisteme s kombinacijo različnih prognostičnih faktorjev (8, 9). V teh sistemih so dejavniki, ki so povezani s slabim preživetjem naslednji: pozitivni rob po resekciji jeter, zasevki zunaj jeter, več kot en tumor, CEA >200 ng/ml, velikost > 5 cm, pozitivne bezgavke pri primarnem tumorju, mediani čas do pojava zasevkov < 12 mesecev, bilateralni zasevki. Kljub temu je bilo opisano dolgoročno preživetje po resekciji jeter tudi pri bolnikih s kombinacijo več neugodnih prognostičnih faktorjev (7-9). Agresivni pristop z uporabo vseh opisanih strategij je upravičen ob dejstvu, da je kirurška resekcija jeter edina potencialno kurativna terapija jetrnih metastaz RDČD in da ti bolniki brez nje nimajo druge možnosti (7-13).

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 (Tabela 1). Pri 84 bolnikih je bila resekcija jeter možna, podatke teh bolnikov smo podrobneje analizirali. Podatke o stanju in preživetju bolnikov smo pridobili iz ambulantnih popisov ob kontrolah



Slika 4. Anatomsko resekcija jeter - razširjena desna hemihepatektomija. Po resekciji ostaneta segmenta 2 in 3.

Skupno število obravnavanih bolnikov	94
Neresektabilni	10 (3 po dodatni diagnostiki; 7 po eksploraciji)
Neresektabilni po prvi eksploraciji, resektabilni po neoadjuvantni kemoterapiji	3 (všteti med resektabilne)
Resektabilni	84
	110
	Prve resekcije: 84
Skupno število posegov pri 84 bolnikih	Poskus reresekcije: 11 (8 uspešno; 2 neuspešno; 1 RFA* med operacijo)
	RFA* samostojno: 17 (1 med operacijo, 16 perkutano)
	RFA v kombinaciji z resekcijo: 5

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

in iz Registra raka za Slovenijo. Vsem bolnikom smo sledili do konca te analize 31 decembra 2005 ali do smrti.

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 predstavljal datum operacije, konec pa smrt ali zaključek študije dne 31.12.2005). Vse zaplete ali smrti v 30 dnevem 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 obolenja, 20 bolnikov je bilo živih z recidivom obolenja, 42 bolnikov pa je umrlo zaradi napredovanja bolezni. Mediani čas sledenja preživelih bolnikov je bil 33, 8 mesecev (od 13 do 123).

Lastnosti primarnega tumorja RDČD

Histološko so bili vsi primarni tumorji RDČD adenokarcinomi. Lokacija primarnega RDČD je bila pri 58 (69.1 %) bolnikov v debelem črevesu, pri 26 bolnikov (30.9 %) v danki. 70 (83.3 %) bolnikov je imelo pozitiv-

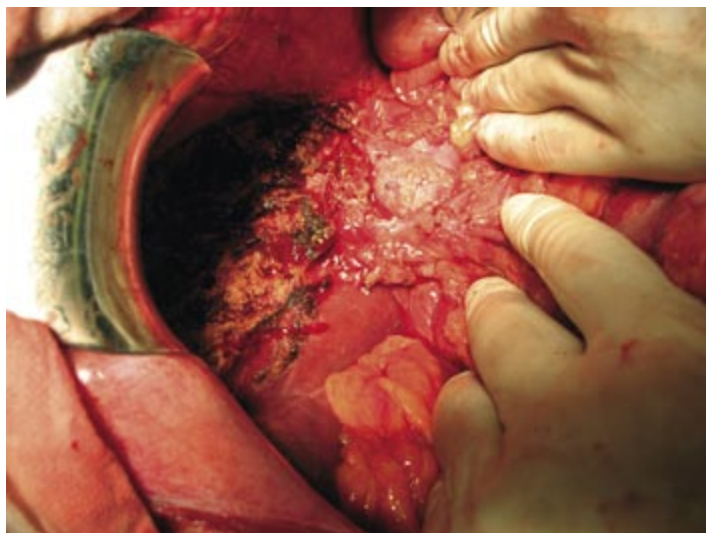


Slika 5. Preparat po razširjeni desni hemihepatektomiji, odstranjena desna jetra ter segment 1 in 4.

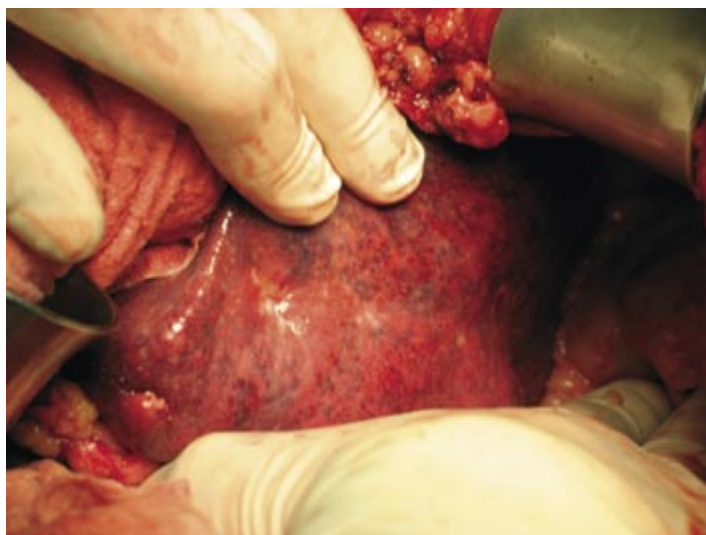
Prvi poseg na jetrih	n	Drugi poseg na jetrih	n	Tretji poseg na jetrih	n
Robne ali atipične resekcije subsegmentektomije ali segmentektomije	20	- RFA* perkutano - Razširjena desna hemihepatektomija - Bisegmentektomije - RFA* med operacijo	2 1 2 1	RFA* perkutano	1
Atipične resekcije kombinirane z RFA*med operacijo Bisegmentektomije	5				
Leva lateralna sekcioneptomija	13	- RFA* perkutano - Eksplorativna laparotomija - Segmentektomija	1 1 1	RFA* perkutano	1
Desna posteriorna sekcioneptomija	9	- RFA* perkutano	4	RFA* perkutano	1
Druge bisegmentne resekcije	20	- RFA* perkutano - Eksplorativna laparotomija - Segmentektomija	2 1 2		
Delno število	42				
Hemihpatektomije					
Desna	5	- Bisegmentektomija	1	RFA* perkutano	2
Leva	4				
Delno število	9				
Razširjene hemihpatektomije					
Desna	7	- Atipične resekcije	1	RFA* perkutano	2
Leva	1				
Delno število	8				
Skupno število	84		20		7

Tabela 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

ne bezgavke ob primarnem tumorju RDČD. Po TNM klasifikaciji je bil primarni RDČD v stadiju I pri 2 bolni-



Slika 6. Anatomna resekcija jeter – leva hemihepatektomija



Slika 7. Vpliv kemoterapije: zasevki so postali manjši v premeru (želeni učinek), jetrno tkivo pa kaže znake steatohepatitisa zaradi citotoksičnosti (stranski učinek).

kih (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 metastaz 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 unilateralna pri 44 bolnikih (52.4 %) in bilateralna 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). Maligno obolenje zunaj jeter je bilo prisotno pri 10 bolnikih (11.9 %).

Kirurška terapija in po-operativni potek

Kirurška terapija in delež različnih tipov resekcij jeter je prikazana v Tabeli 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 vstavljeno v jetrno arterijo, 11 (13 %) bolnikov pa je prejelo sistemsko kemoterapijo. Pri 6 (7.1 %) bolnikih je bila pred resekcijo jeter opravljena portalna embolizacija 6 (7.1 %), da bi ostalo dovolj zdravega jetrnega tkiva po operaciji. Pri 8 (9.5 %) bolnikih je bila operacija simultana (hkrati primarni tumor in jetrni zasevki). Pri 8 (9.5 %) bolnikih je bila hkrati z resekcijo jeter v zdravo (R0) opravljena tudi resekcija zasevkov zunaj jeter (Tabela 3). Resekcija jeter je bila v zdravo (R0) pri 58 (69 %) bolnikih. R1 resekcijo smo definirali 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

Lokacija zasevkov zunaj jeter	n
Regionalne bezgavke (hepatoduodenalni ligament)	4
Omentum	1*
Pljuča	0
Vena kava inferior – bezgavke	1
Diafragma	2**

Tabela 3. Lokacija 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 še dodatno metastaza v predelu brazgotine po laparotomiji.

20 (23.8 %) bolnikov, 2 (2.3 %) bolnika sta po operaciji umrla (Tabela 4).

Analiza preživetja

Skupno 5-letno preživetje je bilo 38 %, mediano preživetje pa 29.3 mesece 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 mesecev (Graf 1).

Razprava

V zadnjih dveh desetletjih je bilo objavljeno 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 % smrtnost po operacijah, celo v primerih najbolj obsežnih in zapletenih jetrnih resekcij (4-9). 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 žensk, povprečna starost bolnikov je okrog 60 let. V analizi lastnosti primarnega tumorja RDČD je v našem po-



Slika 8a. CT–volumetrija pred portalno embolizacijo desne portalne vene. Načrtovana je desna hemihepatektomija, meri se rezidualni volumen levih jeter.



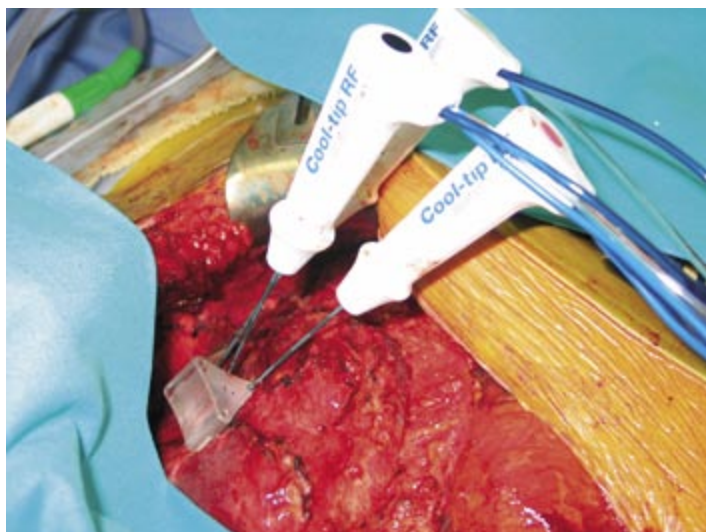
Slika 8b. CT–volumetrija tri tedne po portalni embolizaciji desne portalne vene. Zaradi atrofije desnih jeter je prisotna hipertrofija levih jeter. Volumen levih jeter je večji kot pred embolizacijo.

	Zapleti (n) (ki so potrebovali terapijo)	Smrtnost (n)
<i>V zvezi z jetri</i>		
Krvavitev po operaciji	1	
Bilom	4	
Prehodna jetrna disfunkcija	4	
<i>Infekcije</i>		
Subfrenični absces	1	
Okužba v rani	2	
Sepsa	1	1
<i>Splošne</i>		
Aritmija	2	
Plevralni izliv	4	
Pljučna embolija	1	1
	20/84 = 23.8 %	2/84 = 2.3 %

Tabela 4. Zapleti in smrtnost po operaciji.

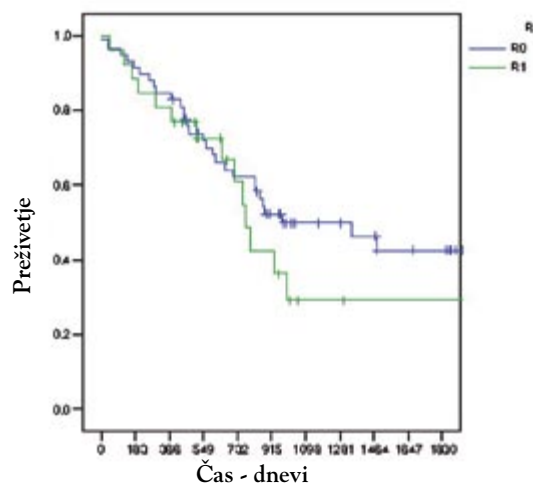
ročilu delež raka danke 30.9 %, najvišji delež od primerjanih v literaturi je 38.7 % v Makuuchijevi (7), najnižji 26 % pa v Blumgartovi (8) študiji. V nobenem od poročil pa niso navedene natančne lokacije primarnih tumorjev raka na danki. Ta podatek bi bil pomemben, kajti rak debelega črevesa in zgornje tretjine danke daje po žilni poti zasevke preko portalnega sistema v jetra, za razliko od raka spodnjih dveh tretjin danke, ki lahko daje zasevke tudi direktno v sistem vene kave. Na ta način lahko teoretično pride hitreje do sistemskega razvoja. 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. V naši analizi s 83 % izstopa visok delež pozitivnih bezgavk ob primarnem RDČD, ki je v ostalih analizah od 54-69 % (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 principov pri kirurgiji primarnega RDČD in natančnim delom patologa, ali pa s kasnejšim odkrivanjem in posledičnim višjim deležem napredovelega obolenja. Delež sinhronih zasevkov v jetrih je po poročilih od 28 % do 69 % (4-9), v naši analizi pa 37 %. Glede na to v fazi diagnostike in zametjive primarnega RDČD pri naših bolnikih ni zamud. Pri lastnostih jetrnih zasevkov je tako v našem poročilu kot tudi v analizah iz literature njihovo mediano števi-

lo okrog 2, mediani premer pa okrog 4cm (4-9). V naši analizi izstopa višji delež bilateralnih zasevkov (47.7 %), medtem ko jih je v ostalih analizah okrog 35 % (4-9). 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. Če primerjamo kirurške posege, ugotavljamo, da imamo z 20 % enak delež velikih jetrnih resekcij (trisegmentektomije, hemi- in razširjene hemihepatektomije) kot v Makuuchijevi analizi (7), medtem ko je v Blumgartovi študiji navedenih kar 60 % takšnih posegov (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 se tiče ohranjanja zdravega jetrnega tkiva z anatomsko – segmentno orientiranimi 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 (7), v naši analizi je ta delež okrog 10 %, če pa poleg resekcij upoštevamo tudi RFA, potem je ta delež 24 %. Če ti zasevki ponovno nastajajo iz rakastih celic, ki krožijo po telesu in so izhajale iz primarnega RDČD (kljub temu da je ta že odstranjen), potem je ob predhodni R0 resekciji jetrnih



Slika 9. RFA (radiofrekvenčna ablacija). Sistem treh igel je uveden v zasevek pod kontrolo ultrazvoka. Na konici igle nastaja toplota in povzroča koagulacijsko nekrozo v neposredni okolici igle. Na sliki je prikazana uporaba metode med operacijo, kot samostojen poseg.

Analiza preživetja



Graf 1. Skupno 5-letno preživetje je bilo 38 %, mediano preživetje pa 29.3 mesece za celotno skupino (R0 in R1 resekcije skupaj). 5-letno preživetje bolnikov z R0 resekcijo je bilo 42 % z medianim preživetjem 32.3 mesece. 5-letno preživetje bolnikov z R1 resekcijo je bilo 29 % z medianim preživetjem 25.7 mesecev.

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 (7) navajajo delež 4 % bolnikov, ki so bili operirani po trikrat, 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, solitarnih in majhnih v premeru. Delež simultanih operacij je v ostalih študijah okrog 20 % (4-6, 8-9). Za razliko od tega, Makuuchi (7) poroča o 47 % deležu simultanih resekcij pri enakem deležu sinhronih jetrnih zasevkov (vse sinhrono zasevke so operirali simultano), neoadjuvantne kemoterapije niso uporabljali. 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 ob 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 naši analizi je delež neoadjuvantne kemoterapije 15 %, verjetno tudi na račun manj simultanih resekcij. Zaradi analize dolgoletnih serij tudi

ocena deleža PVE ni realna, ker gre za metodo, ki se je začela širše uporabljati v zadnjih letih. Zaradi različnih zdravstveno-zavarovalniških sistemov podatki o ležalni dobi ni relevanten. Mediani čas sledenja operiranim bolnikom je v vseh omenjenih analizah vključno z našo okrog 30 mesecev, tako so podatki o 5-letnem preživetju primerljivi.

Zaključek

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, pod pogojem da se opravljajo v usposobljenih centrih, odločitve o vrsti zdravljenja pa se sprejema multidisciplinarno. Smrtnost, obolenost 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 obolenja ob medianem času sledenja 33, 8 mesecev, 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. Ivanec A, Koželj M, Krebs B, Gajzer B et al. Operacijsko zdravljenje raka debelega črevesa in danke na oddelku za abdominalno kirurgijo Splošne Bolnišnice Maribor leta 2000. *Zdrav Vestn* 2003; 72: Supl. 1: 61-4.
3. Fusai G, Davidson BR. Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer. *Dig Surg* 2003; 20: 481-496.
4. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19: 59-71.
5. Jaeck D, Bachellier 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, Castaigne D, Kunstlinger F, Levi F, Bismuth F: Five –year survival following hepatic resection after neo-adjuvant therapy for nonresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:347-353.
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: 309-321.
9. Nordlinger B, Guiguet 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; 131:294-99.
11. Bilchik AJ, Wood TF, Allegra D, Tsioulis GJ, Chung M, Rose DM, Ramming KP, Morton DL. 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; 198:366-372
13. Ivanec 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; 74-76.