

Kirurško zdravljenje tumorjev jeter

Surgical treatment of liver tumors

Arpad Ivanecz*, Stojan Potrč

Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Maribor

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 151–161

Ključne besede: resekcija jeter, tumorji jeter, zapleti, smrtnost, preživetje

Keywords: liver resection, hepatic tumors, morbidity, mortality, survival

IZVLEČEK

Resekcija jeter je vodilna metoda zdravljenja pri izbranih bolnikih s primarnimi in sekundarnimi tumorji jeter. Uvedba sodobnih kirurških tehnik in napredek anesteziološkega nadzora so pripomogle k večji varnosti operacij. Vendar kirurgovo poznavanje temeljnih načel operacije jeter ostaja najbolj pomemben dejavnik, ki vpliva na ugoden izid zdravljenja. Zaplete in smrtnost po operaciji lahko znižamo s pravilno izbiro bolnikov, z upoštevanjem anatomije in izmerjene prostornine jeter ter z optimalnim pristopom in tehnično izvedbo resekcije. Danes je v vodilnih centrih delež 90-dnevne smrtnosti po resekciji jeter manj kot 5 % in popolna resekcija z negativnimi varnostnim robom se bliža visokim 90 %. Malo verjetno je, da bomo takšne odlične dosežke bistveno popravili, kajti meje kirurškega zdravljenja ne prestando premikamo navzgor. Zato sta nova cilja kirurgije jeter zmanjšanje števila zapletov in pospešeno okrevanje. V prispevku so prikazana splošna načela varnega in popolnega kirurškega zdravljenja tumorjev jeter.

ABSTRACT

Liver resection is the first-line treatment in selected patients with primary or metastatic hepatic tumors. In recent decades, refinements in surgical techniques and in perioperative patient care have improved the safety of liver resection. However, the most important factor influencing outcomes after liver resection is the surgeon's knowledge of the basic surgical principles pertaining to the procedure. Postoperative morbidity and mortality rates can be reduced by proper patient selection, attention to liver anatomy and volumetry, and use of the optimal approach and technique for resection. At large-volume centers, the 90-day mortality rates after liver resection are now less than 5 %, and the rate of complete resections with negative margins is approaching 90 %. These rates are not likely to be substantially further improved, especially as the limits of resectability are continually being pushed; therefore, low morbidity rates and early recovery will have to be considered as the new primary endpoints. In this article the general principles pertaining to the safe and complete resection of liver tumors are reported.

*Doc. dr. Arpad Ivanecz, dr.med.,

Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

E-pošta: arpad.ivanecz@ukc-mb.si

UVOD

Tumorje jeter delimo na benigne in maligne. Maligni tumorji so lahko primarni ali sekundarni (zasevki). Benigne jetrne tumorje operiramo le izjemoma. Kirurško zdravljenje je edina terapija, ki pri številnih malignih tumorjih jeter nudi trajno možnost ozdravitve (1). Namen prispevka je opisati najpogostejše tumorje jeter, predstaviti indikacije za operacijo in pripravo bolnika na poseg, opisati vrste resekcij in prikazati lastne rezultate.

BENIGNI TUMORJI JETER

Najpogostejši benigni tumorji jeter so hemangiomi, adenomi in fokalna nodularna hiperplazija (FNH). Pojavljajo se neodvisno od kroničnih jetrnih bolezn. Običajno ne povzročajo simptomov. Ob razmahu ultrazvočne diagnostike jih odkrijemo pogosteje. Večino takšnih sprememb v jetrih odkrijemo naključno pri diagnostiki in zamejitvi drugih bolezn. Npr. pacient ima visok pritisk in ga v sklopu obravnave zaradi tega pošljemo na ultrazvočno preiskavo trebuha, pri kateri ugotovimo tumorske spremembe v jetrih. Npr. pacient ima dokazan rak prostate in slikovne preiskave, ki jih naredimo zaradi zamejitve bolezn pokažejo benigni tumor jeter. Včasih predstavljajo diferencialno diagnostični problem, kajti ločiti jih je treba od malignih tumorjev. Moderna slikovna diagnostika v večini primerov omogoča potrditev diagnoze po ne-invazivni poti. Biopsija jeter je redkokdaj potrebna in je v primeru hemangioma zaradi nevarnosti krvavitve tudi kontraindicirana.

Hemangiomi

Hemangiomi so žilni tumorji, ki so kapilarni in navadno majhni ter številni, ali kavernozi, ki so lahko zelo veliki. Indikacija za operacijo je tako velik hemangiom, da povzroča simptome. Vrsta jetrne resekcije je odvisna od velikosti in lokacije hemangioma. Zadostuje enukleacija, ker gre za benigni tumor, ki ima psevdokapsulo, včasih pa naredimo tipično anatomsko odstranitev dela jeter. Večino pacientov le spremljamo in jih ni potrebno operirati.

Adenomi

Adenomi so benigni jetrni tumorji, ki so dobro prekrvljeni in pogosto povezani s hormonskim delovanjem. Sicer redko, vendar imajo maligni potencial. Običajno se pojavljajo v mlajši starostni dobi in pogosteje pri ženskah. Znana je vzročna povezava z jemanjem hormonskih preparatov: kontracepcijskih tablet in steroidnih anabolikov. V takšnih primerih je v diferencialni diagnozi tumor manj sumljiv za karcinom in po prenehanju jemanja hormonskih tablet pogosto spontano izginejo. Kadar ne izginejo jih operiramo. Operiramo jih tudi, ko jih odkrijemo in dokažemo da rastejo. Majhne spremembe (3cm) lahko v začetku spremljamo, kajti možnost pojava zapletov je majhna. Pri tumorjih, ki so večji od 4cm se lahko pojavijo zapleti, ki so: krvavitev in preobrazba v karcinom. Najbolje je opraviti anatomsko segmentno usmerjeno odstranitev jeter.

Fokalna nodularna hiperplazija

Fokalna nodularna hiperplazija (FNH) je benigna sprememba, za katero sta značilna fibrozno zvezdasto jedro in spremenjena razporeditev sicer normalnih jetrnih celic. Spremembo je celo bolj smiselno opredeliti kot regenerativni proces kot jetrni tumor. Ni dokazov o povezavi z jemanjem hormonskih preparatov. Nima malignega potenciala. Praviloma se pojavi pri ženskah. Ne glede na velikost in število sprememb, če lezije ne povzročajo simptomov in je diagnozo z gotovostjo potrjena ni nobene indikacije za operacijo. Operiramo le izjemoma, v primeru simptomov ali nejasne diagnoze (2).

MALIGNI TUMORJI JETER

Maligni tumorji jeter so primarni ali sekundarni (zasevki). Primarni maligni tumorji jeter se razvijajo iz celičnih elementov jeter, najpogosteje kot hepatocelčni karcinom (HCC), redkeje kot holangiocelularni karcinom (CHC). Zelo redki so primarni mezenhimski tumorji jeter (3).

Hepatocelični karcinom

HCC največkrat zraste iz jetrnih celic v kronično bolezensko spremenjenih jetrih (kronični hepatitis ali ciroza). Hitro vrašča v portalne vene in se širi po jetrih prek satelitskih portalnih malignih trombov. Tumor lahko vznikne tudi v več žariščih hkrati (multifokalni vznik, ker je ciroza jeter predrakavo stanje). Kirurško zdravljenje (resekcija ali transplantacija jeter) je edina možnost ozdravitve in dolgoročnega preživetja. Indikacija za operacijo je odstranljiv tumor ob primernem stanju jetrnega tkiva, kajti po operaciji mora ostati dovolj funkcionalno sposobnih jeter. HCC je treba zaradi širjenja po portalnem sistemu odstraniti z anatomsko segmentno usmerjeno resekcijo jeter. Kadar gre za napredovalo cirozo pride v poštev presaditev jeter. Če operacijsko zdravljenje ne pride v poštev so možne druge oblike terapije: razne ablacijske metode uničenja tumorja (npr. radiofrekvenčna ablacija), kemoembolizacija in sistemska terapija z biološkim zdravilom. Petletno preživetje po resekciji je več kot 50 %, po presaditvi pa celo do 80 %.

Holangiokarcinom

Holangiokarcinom je redkejši od HCC, običajno zraste v bolezensko nespremenjenih jetrih brez ciroze in je zelo malignen. Pri histološkem pregledu ga včasih težko ločimo od zasevkov drugih adenokarcinomov prebavne cevi. Poznamo tudi *mešane oblike* CHC in HCC. Edina možnost ozdravitve je resekcija, petletno preživetje je do 30 %.

Zasevki

Zasevki v jetrih so v Sloveniji, tako kot v ostali Evropi najpogostejši tumorji jeter. Iz kirurškega vidika ločimo med tremi skupinami: zasevki raka debelega črevesa in danke (RDČD), zasevki nevroendokrinih tumorjev (NET) in zasevki ostalih tumorjev. Najpogosteje operiramo bolnike z jetrnimi zasevki RDČD. Okrog 50 % bolnikov z RDČD ima zasevke v jetrih, od tega so v 25 % prisotni že ob postavitvi diagnoze primarnega tumorja (sinhroni zasevki),

pri ostalih 25 % pa se pojavijo kasneje (metahroni zasevki). Kirurško zdravljenje običajno kombiniramo s sistemsko terapijo (kemoterapija in biološka zdravila). Zdravljenje načrtujemo na konzilijih na podlagi skupnega dogovora posameznih specialistov (jetrni kirurg, onkolog, internist gastroenterolog rentgenolog in patolog). Le popolna odstranitev tumorja (R0 resekcija) ponuja možnost ozdravitve in dolgoročnega preživetja. Rezultati zdravljenja so bistveno boljši, če jih opravimo v terciarnih centrih, kjer je dovolj izkušenj in možnosti za celostno diagnostično in terapevtsko obravnavo takšnih bolnikov. Pri bolnikih z jetrnimi zasevki NET so indicirane tudi paliativne, ne-radikalne (R2) resekcije, ki imajo namen zmanjšati tumor. Pri takšnih tumorjih zmanjšanje malignih tumorskih celic prispeva k izboljšanju simptomov in podaljša preživetje. Zasevki ostalih malignih tumorjev so sicer pogosti (npr. rak želodca, trebušne slinavke, malignega melanoma, itd.) vendar jih operiramo le redko in izjemoma.

PRIPRAVA BOLNIKA, NAČRTOVANJE IN NAČINI OPERACIJE JETER

Kirurško zdravljenje jetrnih tumorjev temelji na pravilni odločitvi glede indikacije za operacijo. Ključna je pravilna izbira bolnikov, kajti nesmiselno je bolnika po nepotrebnem izpostavljati potencialnim zapletom jetrne operacije. Kriteriji, po katerih se odločamo za resekcijo jeter so povezani s splošnim stanjem bolnika, lastnostmi tumorja in stanjem preostalega jetrnega tkiva.

- *Bolnik*: brez pridruženih bolezni, ki bi onemogočala resekcijo jeter;
- *Tumor*: pravilna diagnoza in natančna zamejitev (ni sistemskega razsoja maligne bolezni, pri katerem potencialno kurativna resekcija R0 ne bi bila možna; sicer skupno število tumorjev v jetrih, njihova velikost, lokalizacija in prisotnost malignih tumorjev zunaj jeter ne predstavljajo absolutne kontraindikacije za resekcijo);
- *Jetрно tkivo*, ki ostane po resekciji, t. i. rezidualni volumen (RV) je lahko zdravo ali nezdravo. Nezdravo jetrno tkivo je bolezensko spremenjeno zaradi maščobne degeneracije

(steatoze), fibroze ali ciroze. Jetrno tkivo lahko okvari različni toksini ali bolezni kot so: debelost, kemoterapija, alkohol, virusi hepatitisa itd. Funkcionalna sposobnost spremenjenega parenhima je lahko močno okrnjena, kar se kaže z zmanjšano sposobnostjo jeter za sintezo, moteno pa je tudi izločevalno in razstrupljevalno delovanje. Spremeni se tudi krvni pretok in seveda tudi obnovitvena sposobnost jeter. Funkcionalna rezerva jeter je sicer velika in ob normalnih fizioloških razmerah za normalno delovanje jeter zadostuje 20 % zdravega jetrnega tkiva. Pri načrtovanju resekcije jeter moramo nujno upoštevati stanje jetrnega tkiva, kajti v odvisnosti od tega moramo ohraniti vsaj 20–40 % jeter. Bolezensko spremenjena jetra nam lahko preprečijo izvedbo operacije.

Pogoj za operacijo jeter je splošna sposobnost bolnika za večji operacijski poseg, ki jo ocenimo na podlagi njegove zmogljivosti. Vzpodbujamo ga, da se na operacijo pripravi in izboljša svojo telesno pripravljenost. Če je bolnik sposoben za operacijo jeter, potem postavimo pravilno indikacijo za takšen poseg. Tumor pravilno diagnosticiramo in naredimo natančno zamejitev. To storimo s slikovnimi preiskavami: ultrazvok, računalniška tomografija (CT) ali/in magnetna resonanca (MRI). Sistemski razsoj bolezni ocenjujemo s pozitronsko emisijsko tomografijo v kombinaciji s CT preiskavo (PET-CT). Za nazornejši prostorski prikaz mesta tumorja in njegovega odnosa do jetrnih žilnih struktur uporabljamo tridimenzionalni prikaz ob CT ali MRI, ki pomembno prispeva k ustreznim kirurškim odločitvam. Resektabilnost jetrnih tumorjev določamo iz dveh perspektiv, onkološke in tehnične (4). Iz onkološke perspektive je cilj resekcije odstranitev vseh malignih tumorjev. Paliativne resekcije, kot so zmanjšanje tumorja, pridejo v poštev le izjemoma (npr. NET). Definicija tehnične resektabilnosti pomeni, da odstranimo vse maligne tumorje v zdravo (z negativnim varnostnim robom), pri čemer moramo pustiti najmanj dva sosednja jetrna segmenta z zadostnim dotokom in odtokom krvi in hkrati s primerno drenažo žolča. Pri tem je po-

membno oceniti in upoštevati RV jetrnega tkiva. Zdrav jetrni parenhim bo dopuščal zmanjšanje jetrnega tkiva do 20 %. Po stranskih učinkih kemoterapije potrebujemo >30 % RV, v primeru kompenzirane ciroze pa >40 % RV (5). RV ocenjujemo morfološko ali funkcijsko. Morfološko oceno RV podamo s CT-volumetrijo. Funkcijsko oceno RV lahko podamo enostavno, z rutinskimi laboratorijskimi preiskavami (bilirubina, protrombinski čas, albumin). Ciroza zmanjšuje funkcijo jeter, ki jo enostavno ocenjujemo po Childs-Pughu: v stadiju ciroze A je resekcija možna, vendar mora po odstranitvi ostati vsaj še 40 % jeter; pri stadiju B je možna odstranitev le majhnega dela jeter; v stadiju C operacija ni možna. Naštete metode so sicer enostavne vendar ne dovolj natančne. Pri načrtovanju večjih resekcij moramo vsekakor podati natančnejšo oceno funkcije jeter in RV, kar objektivno izmerimo z metodo izločanja barvila indocianin zelenilo. Očistek tega barvila v določenem času (15 minut) dovolj natančno opredeli funkcijsko sposobnost jeter (6). Če ocenimo, da bi po resekciji ostalo premalo RV (kar lahko vodi v odpoved jeter in smrt), pred načrtovano operacijo opravimo selektivno embolizacijo portalne vene (PVE). Na ta način dosežemo atrofijo embolizirane strani jeter (kjer so zasevki) in nadomestno hipertrofijo druge, zdrave strani (7). Z vidika kirurške strategije je mogoče resekcijo opraviti v eni ali dveh stopnjah. Če je tumor majhen in na anatomsko ugodnem mestu, opravimo resekcijo jeter v eni stopnji. Nasprotno, če gre za velik volumen tumorja, ki zajema obe strani jeter, resekcijo običajno opravimo v dveh stopnjah (8). V prvi stopnji odstranimo tumorje na eni strani jeter (običajno na levi), nato pa opravimo PVE na kontralateralni strani (običajno na desni). Po zadostni hipertrofiji sledi resekcija embolizirane strani jeter (običajno desna). Perkutana PVE ima boljši učinek kot kirurška ligatura portalne vene (4, 7–8). V zadnjem času se je kot alternativa že uveljavljenim dvostopenjskim posegom na jetrih pojavila nova metoda resekcije pri bolnikih z nezadostnim ostankom jeter. Sočasna delitev parenhima jeter in ligatura portalne vene zaradi dvostopenjske resekcije jeter se imenuje ALPPS (angl. associating liver partition

and portal vein ligation for staged hepatectomy). Pri prvem posegu naredimo resekcijo jetrnega tkiva (brez tega da bi ga odstranili) z ligaturo portalne vene in ohranitvijo arterije in žolčnih vodov. Ko po potrditvi s CT preiskavo pride do zadostne hipertrofije bodočega preostanka jeter, sledi dokončna odstranitev s tumorjem prizadetega dela jeter (9). Naštete metode temeljijo na dejstvu, da so jetra sposobna obnavljanja. Obseg obnovitve je sorazmeren z velikostjo odstranjenih jeter. Tudi po dvotretjinski odstranitvi dosežejo svojo normalno težo in funkcionalno sposobnost v obdobju do sedmih mesecev, pri čemer pa se ne povrne njihova prejšnja oblika. Poveča se preostali del jeter in z operacijo odstranjeni segmenti ne zrastejo na novo (3).

Varnostni rob

Širina varnostnega robu je predmet številnih razprav. Jasno je, da si kirurgi želimo odstraniti tumor v zdravo z zadostnim, čim širšim varnostnim robom. Vendar to ni vedno mogoče. Na širino varnostnega robu vplivajo številni pomembni dejavniki, kot so: lega tumorja (centralno ali periferno, na robu jeter), njegov odnos do pomembnih žil in žolčevodov, stanje jetrnega tkiva, velikost bodočega preostanka jeter itd. Kirurška taktika se razlikuje in je odvisna tudi od vrste tumorja (primarni ali zasevek). Zaradi razlik v širjenju tumorja je primarni tumor smiselno odstraniti z anatomsko, zasevek pa z ne-anatomsko resekcijo jeter. Razen redkih izjem, velja načelo radikalno (odstraniti maligni tumor) vendar konzervativno (ohraniti čim večjo prostornino bodočega preostanka jeter). Pred uvedbo učinkovite sistemske terapije so resektabilnost jetrnih zasevkov pogojevali z varnostnim robom širine 1 cm. Kasneje so dokazali, da širina varnostnega robu ne vpliva na preživetje, če v resekcijskem robu ni mikroskopsko vidnih tumorskih celic. Poleg učinkovite sistemske terapije je lahko razlog za takšen preobrat tudi uvedba modernih kirurških tehnik, s katerimi prekinjamo jetrno tkivo. Nekateri celo predlagajo, da bi v dobi moderne sistemske terapije zabrisali mejo med resekcijo R0 in R1 (mikroskopsko pozitivni robovi) (10).

VRSTE JETRNH RESEKCIJ

Operacije na jetrih so anatomske (tipične) ali ne-anatomske (atipične) delne odstranitve jeter. Anatomske resekcije jeter so tiste, ki tečejo po meji anatomskih jetrnih enot in z njimi odstranimo anatomski del jeter (segment ali več segmentov ter sekcijo ali več sekcij). Smiselne so zato, ker jih spremlja manj krvavitev, manj ishemičnega tkiva in nekroz, in ker se primarni maligni tumorji širijo znotraj anatomske enote. Takšne operacije so definirane na podlagi nove Terminologije anatomije in resekcije jeter (11). Ponosni smo lahko, da je bil med utemeljitelji nove nomenklature tudi pionir slovenske jetrne kirurgije, profesor EM Gadžijev. Ne-anatomske resekcije so odstranitve dela jeter, pri katerih ne upoštevamo njihove notranje zgradbe.

Odrpta ali laparoskopjska operacija jeter?

Jetrne operacije so lahko odprte ali laparoskopjske. Pri odprtem posegu naredimo veliki rez na trebušni steni, zaradi česar ima pacient več bolečin, njegovo okrevanje je počasnejše, čas bivanja v bolnici daljši, estetski učinek slabši (velika brazgotina) itd. Laparoskopjska kirurgija si je utrla pot na različna področja in njene številne prednosti so splošno znane. Prve laparoskopjske resekcije jeter (LRJ) so naredili v devetdesetih letih prejšnjega stoletja. Sprva je bila namenjena le tistim bolnikom, ki so imeli težave zaradi benignih jetrnih tumorjev, nakar so začeli operirati tudi bolnike z rakom. Vsekakor so pionirski časi laparoskopjskih operacij mimo, kajti minimalno invazivna kirurgija jeter se je že uveljavila in zaseda pomembno mesto v modernih kirurških centrih (12–13). Slovenski avtorji so prvo večjo analizo o laparoskopjski kirurgiji jeter objavili leta 2001. Sojar s sodelavci je natančno opisal serijo 25 bolnikov, pri katerih so LRJ naredili zaradi simptomatskih benignih jetrnih tumorjev (14). To je bila velika serija za tisti čas, kajti tudi v svetovnem merilu si je LRJ takrat šele utirala pot. V današnjem času LRJ v obeh slovenskih kliničnih centrih predstavlja rutinski poseg in delež takšnih operacij se iz leta v leto viša.

BOLNIKI IN METODE

Opravili smo retrospektivni pregled prospektivno vodene, računalniško podprte jetrne datoteke Oddelka za abdominalno in splošno kirurgijo UKC Maribor. Naredili smo analizo kirurškega zdravljenja vseh tumorjev jeter na našem oddelku v zadnjem petletnem obdobju (2012–2016). Cilj analize je bil opis števila jetrnih resekcij, indikacij za operacijo ter prikaz pooperativne smrtnosti. Rezultati te analize predstavljamo prvič. Dodatno smo pregledali še klinične in znanstveno raziskovalne prispevke o kirurškem zdravljenju tumorjev jeter, ki smo jih objavili v zadnjih desetih letih.

REZULTATI

Rezultati kirurškega zdravljenja bolnikov s tumorji jeter v UKC Maribor v zadnjem petletnem obdobju so prikazani v *Tabeli 1*. Prve analize kirurškega zdravljenja bolnikov z jetrnimi zasevki raka debelega črevesa in danke smo objavili leta 2007 (15–16). Zapleti po operaciji so se pojavili pri 23,8 % bolnikih, pooperativna smrtnost je bila 2,8 %. Skupno 5-letno preživetje bolnikov z R0 resekcijo je bilo 42 % z medianim preživetjem 32,3 mesece. Nadaljevali smo z raziskavo kliničnih dejavnikov tveganja, ki vplivajo na izid zdravljenja takšnih

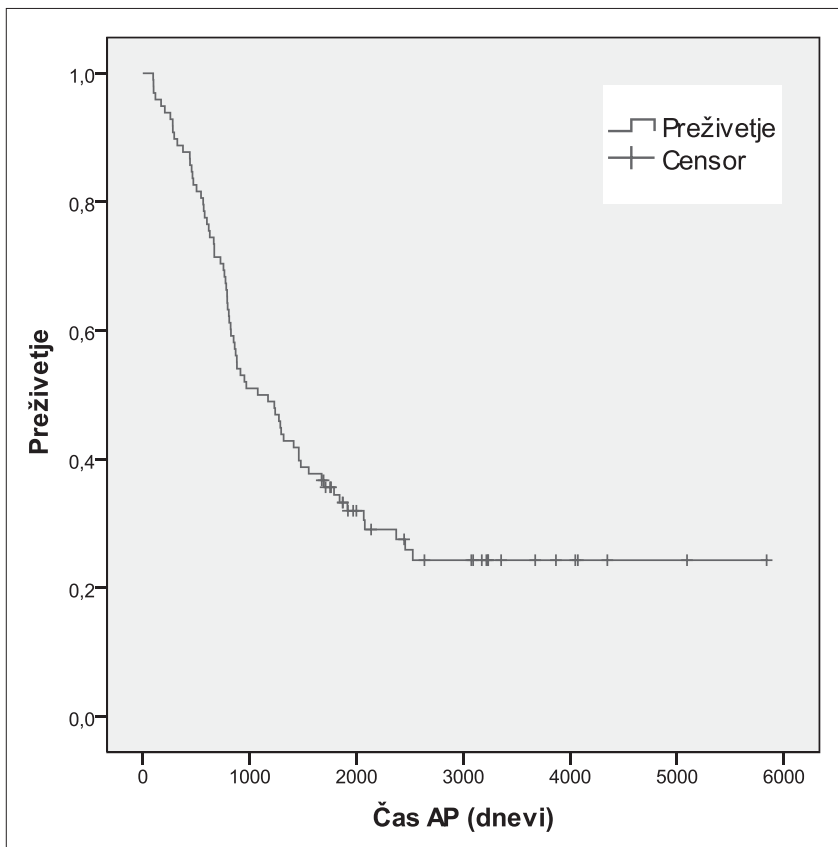
bolnikov (17). Raziskovali smo napovedno vrednost kliničnega točkovnega sistema tveganja. Ta točkovni sistem se imenuje CRS (*angl.* Clinical Risk Score). Dejavniki, ki določajo CRS, so: 1) pozitivne bezgavke primarnega tumorja, 2) pojav jetrnih zasevkov < 12 mesecev, 3) število jetrnih zasevkov > 1, 4) vrednost tumorskega označevalca CEA pred operacijo jetrnih zasevkov RDČD > 200 ng/mL, 5) velikost največjega zasevka v jetrih > 5 cm. Za vsak naštetih dejavnik se dodeli po ena točka, tako da je možen CRS od najmanj 0 do največ 5. Nižji CRS pomeni boljše napoved izida zdravljenja in obratno, z višjo vrednostjo CRS se prognoza bolezni slabša (18). Leta 2009 smo analizirali izid zdravljenja pri 169 bolnikih po prvi operaciji jeter zaradi jetrnih zasevkov RDČD in potrdili napovedno vrednost CRS (19). Delež potencialno kurativnih R0 resekcij je bil visokih 82 %. Pomembno je bilo, da smo zmanjšali delež zapletov in smrtnost po tako zahtevnih operacijah. Zapleti po operaciji so se pojavili pri 19 % bolnikih, smrtnost po operaciji pa je bila 1,8 %. Najpomembnejša ugotovitev te raziskave je bila, da je dolgoročno 5-letno preživetje bolnikov z najugodnejšimi kliničnimi dejavniki tveganja celo 85,7 %! Nadaljevali smo z analizo različnih točkovnih sistemov tveganja in leta 2013 naredili zunanjo oceno dveh predlaganih ocenjevalnih sistemov. Ugotovili smo, da ustrezno napovedujeta izid zdravljenja tudi

Tabela 1. Rezultati kirurškega zdravljenja vseh bolnikov s tumorji jeter v UKC Maribor v zadnjem petletnem obdobju (2012-2016)

Leto	Število vseh resekcij jeter	Maligni tumor	Benigni tumor (vrsta)	Benigni ne tumor	Mortaliteta
2012	60	59	1 (adenom)	0	0
2013	66	62	1 (hemangiom)	3	3
2014	65	55	2 (hemangiom in FNH)	8	0
2015	84	76	1 (FNH)	7	3
2016	62	50	4 (hemangiomi in enkrat FNH)	8	2
Število skupaj (%) 2012-2016	337 (100%)	302 (90%)	9 (2%)	26 (8%)	8/337 = 2,3%

Benigni ne tumor: ciste, parazitne ciste (Ehinokok jeter), policistična bolezen jeter, Carolijeva bolezen, poškodba; FNH: fokalna nodularna hiperplazija.

na naši seriji bolnikov (20–21). V nadaljnjih raziskavah smo opozorili na dejstvo, da je diagnostična biopsija jeter pri dokazovanju jetrnih zasevkov RDČD nepotrebna in celo nevarna (22). Potem, ko smo dokazali pomen kliničnih dejavnikov tveganja, smo se lotili raziskav bioloških označevalcev. Izražanje p53, Ki-67 in timidilat sintaze smo določali z imunohistokemijo na tkivnih mrežah. Rezultate smo objavili leta 2014. Razkrili smo korelacijo med prekomernim izraženim p53 in visokim CRS. Najpomembnejša ugotovitev tega raziskovalnega dela je bila identifikacija prekomernega izražanja Ki-67 kot ugodnega napovednega dejavnika aktualnega preživetja po radikalni resekciji jetrnih zasevkov RDČD (23). Dolgoročni rezultati kirurškega zdravljenja bolnikov z jetrnimi zasevki RDČD v UKC Maribor so predstavljeni na *Grafikonu 1*. Ne moremo mimo



Grafikon 1. Dolgoročni rezultati kirurškega zdravljenja bolnikov z jetrnimi zasevki raka debelega črevesa in danke v UKC Maribor. Zaradi primerno dolgega časa spremljanja bolnikov (najmanj pet let) analiza preživetja temelji na aktualnih podatkih, v nasprotju z ocenami, ki jih običajno uporabljajo za izračune pričakovanih preživetij. Petletno aktualno preživetje (AP) je bilo 34,5 %, desetletno pričakovano preživetje pa 24,3 % z medianim preživetjem 36 mesecev.

dejstva, da se pri nekaterih bolnikih z jetrnimi zasevki RDČD kljub potencialno kurativni R0 resekciji, bolezen ponovi. Delež ponovitve bolezni je v naši analizi 73 %, kar je enako, kot v poročilih drugih avtorjev, kjer je 75 % (23). Če je le mogoče, te bolnike ponovno operiramo. Pomen ponovnih operacije jeter pri recidivu zasevkov RDČD smo predstavili v klinični študiji (24). Število ponovnih operacij jeter zaradi te bolezni je v zadnjem obdobju naraščalo (*Diagram 1*). Leta 2014 smo objavili prvo raziskavo o zdravljenju bolnikov z malignim primarnim tumorjem jeter. Dokazali smo, da je resekcija jeter zaradi HCC pri skrbno izbranih bolnikih v terciarni ustanovi varna metoda zdravljenja. Delež zapletov je bil 47 %, vendar ni bilo statističnih razlik v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni brez resekcije, kajti tudi pri tej skupini je bila morbiditeta

33 %. Skupini se nista statistično razlikovali niti glede pooperativne smrtnosti: 5,7 % (resekcija) in 3,8 % (brez resekcije). Najpomembnejša ugotovitev te študije pa je bila, da je preživetje bolnikov z resekcijo jeter bistveno boljše kot tistih, ki so bili zdravljeni z drugimi metodami (*Grafikon 2*). Tako smo dokazali, da je resekcija jeter pri izbranih bolnikih primerna tudi zunaj strogih okvirov, ki jih določajo smernice (25). V UKC Maribor smo z LRJ začeli leta 2008 in prve izkušnje z anatomsko resekcijo jeter zaradi maligne bolezni objavili leta 2011 (26). Eden izmed pristopov k LRJ in postavitvev troakarjev je prikazan na *Sliki 1*. Na 13. kongresu endoskopske kirurgije Slovenije leta 2015 smo predstavili izkušnje z LRJ zaradi različnih benignih in malignih jetrnih tumorjev (27). Leta 2017 smo objavili rezultate zdravljenja LRJ zaradi jetrnih zasevkov RDČD (28). Število in delež LRJ

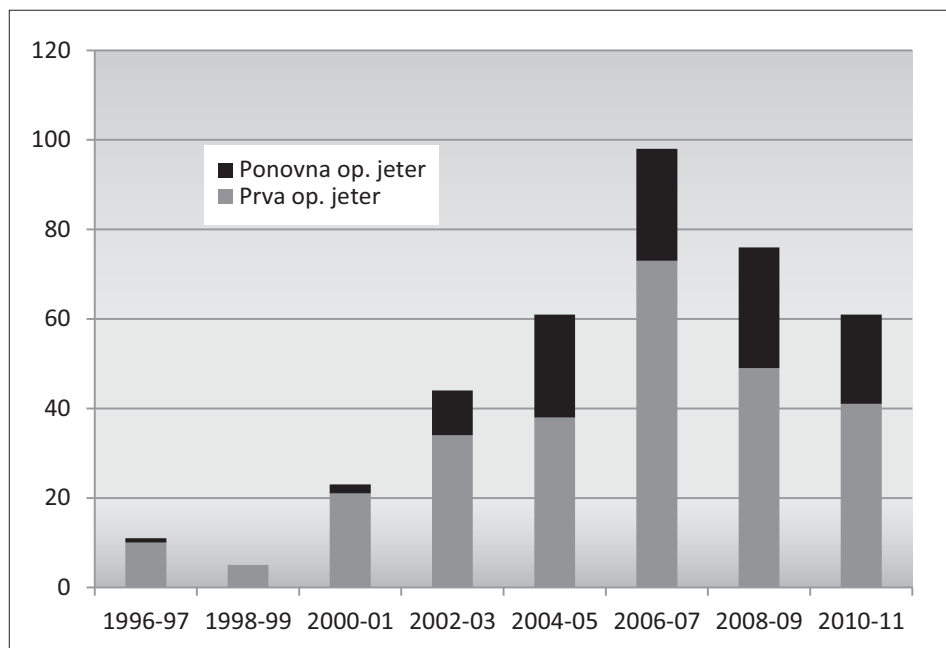
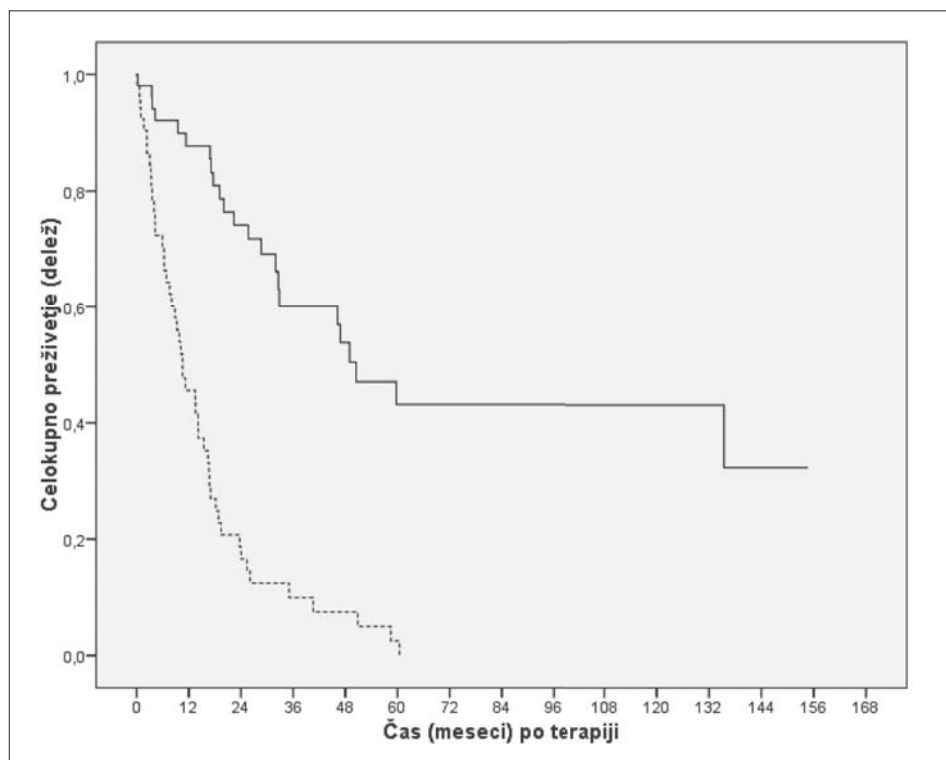


Diagram 1. Število operacij in delež ponovnih operacij jeter zaradi recidiva zasevkov raka debelega črevesa in danke (RDČD) v UKC Maribor v obdobju od 1996 do 2011 (siva barva: prve operacije jeter zaradi zasevkov RDČD; črna barva: ponovne operacije jeter zaradi recidiva zasevkov RDČD). Indikacije ob ponovni operaciji jeter so enake kot pri prvi. Resekcija jeter je edina terapija, ki nudi trajno možnost ozdravitve pri tej bolezni.



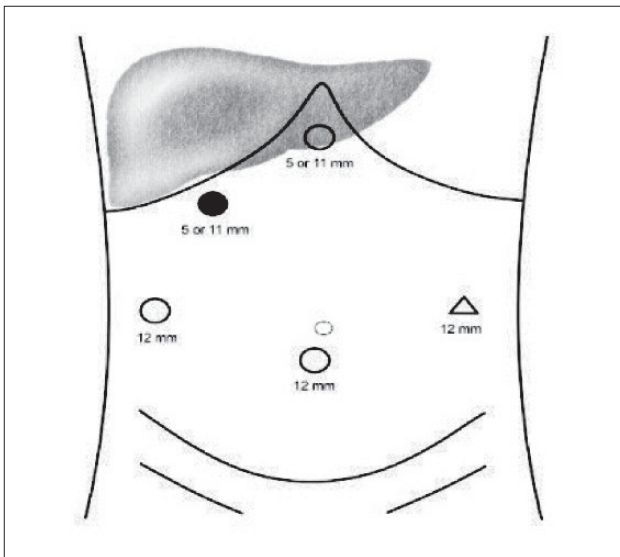
Grafikon 2. Rezultati zdravljenja hepatoceličnega raka (HCC) v UKC Maribor. Preživetje je bilo značilno boljše pri bolnikih, ki so imeli resekcijo jeter (nepretrgana črta) v primerjavi s tistimi, ki so imeli drugo obliko invazivne terapije (pikčasta črta), kot je embolizacija ali radiofrekvenčna ablacija. Statistična razlika je izpovedna: $P = 0,001$.

v UKC Maribor strmo naraščata, sedaj naredimo 25 % vseh jetrnih operacij laparoskopsko (Diagram 2).

RAZPRAVA

Izbrane bolnike z jetrnimi tumorji zdravimo kirurško. Večina indikacij za resekcijo jeter je zaradi malignih tumorjev (1–2, 13). V petletnem obdobju smo resekcijo jeter pri 90 % bolnikov naredili zaradi maligne bolezni. V dobi minimalno invazivne kirurgije je laparoskopska kirurgija jeter metoda izbora. Vendar je pomembno, da zaradi znanja in možnosti ne širimo indikacij za operacijo benignih tumorjev jeter. Iz naše analize je razvidno, da je kljub izrazitemu porastu LRJ v zadnjem obdobju, delež operacij zaradi benignih tumorjev ostal pomembno majhen. Delež LRJ zaradi benignih bolezni smo omejili zgolj na simptomatske spremembe jeter, kar je v skladu s poročili drugih avtorjev (13, 27).

V UKC Maribor smo z LRJ začeli leta 2008. V skladu s priporočili konference v Lousvillu, ki je bila istega leta, smo na začetku odstranjevali



Slika 1. Postavitev troakarjev za laparoskopsko resekcijo jeter, ko operiramo na levi strani jeter. Za resekcijo segmentov 4ab in levo hemihepatektomijo (na sliki vsi krogi) ali levo lateralno sekcionektomijo (na sliki prazni krogi in trikotnik) običajno uporabljamo štiri troakarje. Po potrebi je bil uveden še dodaten troakar, premera 5 mm. Pristop na desna jetra je drugačen.

manjše robne, pretežno benigne tumorje, ki so se nahajali v lažje dostopnih segmentih jeter (12). S pridobivanjem izkušenj smo postopoma začeli odstranjevati večje in tudi rakaste tumorje jeter. Sledile so formalne

anatomske resekcije kakor tudi laparoskopske hkratne (simultane) operacije jeter in debelega črevesa in danke. Pomembno je, da nismo ogrozili temeljnih načel onkološke kirurgije: v vseh primerih smo dosegli R0 resekcijo z zadostnim varnostnim robom (28). Že od samega začetka smo delali izključno popolne LRJ brez asistence kirurgove roke in tudi t. i. mešane tehnike (prvi del operacije naredijo laparoskopsko, sledi preklap v odprto metodo) nismo uporabljali (26–27). S pravilno izbiro bolnikov smo se skušali izogniti nepotrebnim zapletom jetrne operacije. Tudi maligne bolezni jeter lahko zdravimo laparoskopsko. Dokazali smo, da je LRJ varna in učinkovita metoda zdravljenja zasevkov RDČD (28). LRJ se je že uveljavila in zaseda pomembno mesto v modernih kirurških centrih (12–13). Z uvedbo minimalno invazivne kirurgije sledimo novim ciljem kirurgije jeter, ki sta zmanjšanje števila zapletov in pospešeno okrevanje (1). Posebna prednost takšnega pristopa je pri operaciji HCC, kajti s tem da ne odpremo trebušne stene hkrati ne prekinemo porto-sistemskih povezav, ki so sicer prisotne pri cirozi jeter (26). Pomembno, se je izogniti nepotrebnim operacijam zaradi benignih tumorjev, vendar ne moremo mimo dejstva, da je kirurško zdravljenje edina oblika terapije, ki pri številnih malignih tu-

morjih jeter nudi trajno možnost ozdravitve. Zaradi tega meje kirurškega zdravljenja neprestano premikamo navzgor. Dvostopenjski posegi z ali brez embolizacije portalne vene so skrajni dosežek jetrne kirurgije: bolj obsežno ni mogoče, kajti primanjkuje jetrnega parenhima. Kljub takšnim skrajnim operacijam je v modernih centrih 90-dnevna smrtnost po resekciji jeter manj kot 5 %, delež potencialno kurativnih R0 resekcij z negativnimi varnostnim robom pa se bliža viso-

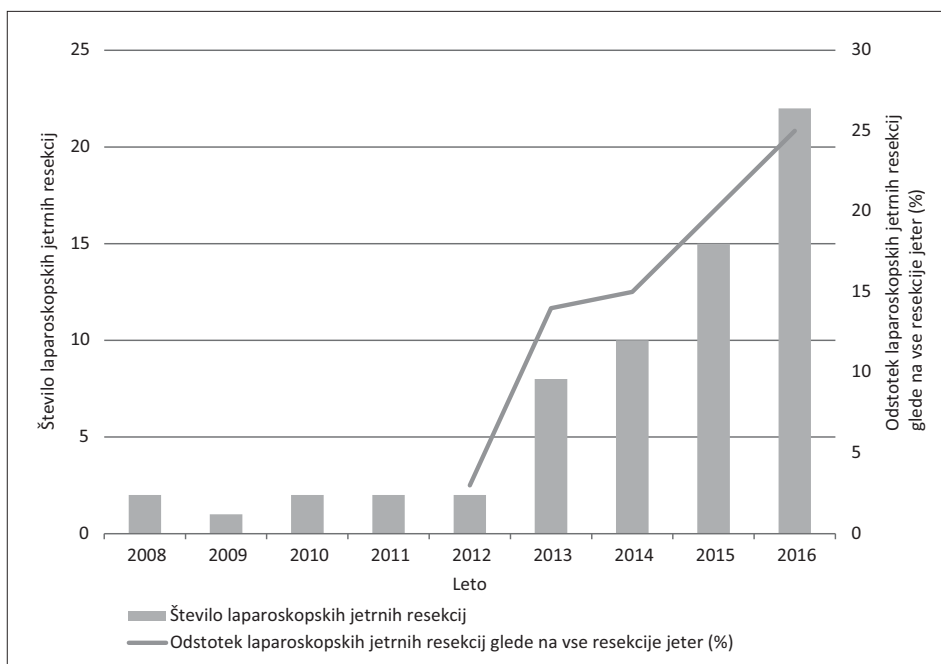


Diagram 2. Število in delež opravljenih laparoskopskih resekcij jeter v primerjavi z odprtimi operacijami jeter v UKC Maribor v obdobju osmih let, med aprilom 2008 in decembrom 2016. V zadnjem letu smo 25% jetrnih operacij naredili laparoskopsko.

kim 90 % (1, 4). V naši analizi je smrtnost po vseh operacijah jeter (v petletnem obdobju smo operirali 337 bolnikov) 2,3 %. Vseh osem bolnikov, ki so umrli po operaciji je bilo operiranih zaradi malignih tumorjev jeter in niso imeli drugačne možnosti zdravljenja. Vzroki smrti so bili: jetrna odpoved (trije bolniki), sepsa (dva bolnika), srčno popuščanje ob akutnem miokardnem infarktu (dva bolnika) in tromboza vene porte. Delež potencialnih kurativnih R0 resekcij pri zdravljenju vseh bolnikov z jetrnimi zasevki RDČD je v naši analizi znašal 82 % (19). V primeru bolnikov z najugodnejšimi dejavniki tveganja pa je delež R0 resekcij popoln: 100 % (28). Zapleti so žal nujno zelo tako zahtevnih operacij. Pomembno je, da smo delež zapletov zmanjšali. V naših analizah je bila morbiditeta po vseh operacijah zaradi jetrnih zasevkov RDČD 19 % (19, 23), pri bolnikih operiranih zaradi HCC pa 47 %. Višji delež zapletov po operacijah zaradi HCC je posledica slabše funkcije jeter, kajti večina teh bolnikov ima cirozo. Vendar je tudi neoperacijsko zdravljenje HCC povezano z zapleti (33 %). Pomembna ugotovitev naših kliničnih raziskav je dokaz, da je preživetje bolnikov z resekcijo jeter bistveno boljše od tistih, ki so bili zdravljeni z drugimi metodami. Menimo, da so strogo začrtane smernice za zdravljenje HCC okorele in potrebujejo prenovno, kajti kirurško zdravljenje te bolezni je indicirano tudi pri izbranih bolnikih v bolj napredovalih stadijih (25). Predvsem, pomembno je vse bolnike predstaviti na interdisciplinarnem konziliju. Skrbna izbira indikacij in selekcija bolnikov je temelj uspešnega zdravljenja. Tudi v sklopu diagnostične obravnave se je treba izogniti nepotrebnim invazivnim postopkom (22). Zakaj je invazivna biopsija jeter največkrat nepotrebna in celo nevarna metoda? Zato, ker je diagnoza običajno jasna na podlagi sodobnih kliničnih in slikovnih preiskav in ker lahko biopsija povzroči razsoj raka preko vbodnega kanala. V novejših priporočilih, v katerih se na dolgo in široko razpravlja o najprimernejših neinvazivnih slikovnih preiskavah, invazivna diagnostična biopsija jeter sploh ni več omenjena (4). Izbira bolnikov, pri katerih je smiselno narediti resekcijo jeter zaradi zasevkov RDČD temelji na kliničnih dejavnikih tveganja. Napovedna vrednost CRS je bila velikokrat potrjena (18–19, 23). Tudi drugi, manj znani

ocenjevalni sistemi so uporabni (20–21). Predvsem je pomembno vedeti, da je lahko dolgoročno 5-letno preživetje bolnikov z najugodnejšimi kliničnimi dejavniki tveganja zelo visoko, celo blizu 100 %. Pesimizem, ki je lahko prisoten po potrditvi malignega tumorja jeter je tako velikokrat odveč. Dejstvo je sicer, da se maligna bolezen lahko kljub uspešnemu prvemu zdravljenju ponovi. Ponovi se lahko na jetrih, izven jeter ali na več organih hkrati. Vendar ni nujno, da ponovitev bolezni preprečuje ponovno kirurško zdravljenje. Nasprotno, bolnike velikokrat tudi drugič operiramo, nekatere celo večkrat, kar še posebej velja za jetrne zasevke RDČD. Indikacije ob ponovni operaciji jeter so enake kot pri prvi (24). Nadaljujejo se prizadevanja, da bi temeljna dognanja o biologiji malignih tumorjev prenesli v vsakdanjo klinično prakso. Lastnost rakastih celic je sprememba v njihovem proliferativnem deležu. Biološki označevalec Ki-67 je povezan z delitvijo celic. V znanstveno raziskovalnem delu smo dokazali, da je prekomerno izražanje Ki-67 ugodni napovedni dejavnik dolgoročnega preživetja po radikalni resekciji jetrnih zasevkov RDČD (23). Ugotovitev je bila nepričakovana, kajti Ki-67 je pri številnih drugih malignih tumorjih povezan s slabšim izidom zdravljenja. O kliničnem pomenu tega dognanja je sicer preuranjeno govoriti, kajti rezultate je potrebno potrditi z nadaljnjimi raziskavami. Eden redkih bioloških označevalcev, ki se je pri malignih jetrnih tumorjih uveljavil v klinični uporabi je npr. KRAS. Z določanjem mutacij na genu KRAS je mogoče določiti skupino bolnikov, ki bo z zdravljenjem s tarčnim zdravilom (cetuksimab) pridobila največ – to so bolniki z nemutirano obliko KRAS. Biološke označevalce raziskujemo tudi na področju minimalno invazivne kirurgije. Poleg splošno znanih prednosti laparoskopije poskušamo dokazati njen ugoden vpliv na potek onkogeneze, ki naj bi bil povezan z manjšim stresnim odgovorom organizma (28).

ZAKLJUČEK

Resekcija jeter je varna in učinkovita metoda zdravljenja skrbno izbranih bolnikov z jetrnimi tumorji vendar le pod pogojem, da jo naredi izkušeni kirurg v sodobnem terciarnem centru.

Literatura

1. Vauthey JN, Shindoh J. Hepatic resection: general considerations. In: Lillemoe K, Jarnagin W ed. Hepatobiliary and pancreatic surgery. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2013; p.227-39.
2. Que FG, Sawyer MD. Enucleation of hepatic lesions. In: Lillemoe K, Jarnagin W ed. Hepatobiliary and pancreatic surgery. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2013; p.323-29.
3. Gadžijev E, Potrč S, Stanisavljević D. Jetra. In: Smrkolj V ed. Kirurgija. Celje: Grafika Grazer 2014: 953-67.
4. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey JN. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. HPB (Oxford) 2013; 15:91-103.
5. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, Arens JF, Nemr RA, Wei SH et al. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? Ann Surg 2004; 239:722-30.
6. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2005; 12:16-22.
7. Wicherts DA, de Haas RJ, Andreani P, Sotirov D, Salloum C, Castaing D et al. Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. Br J Surg 2010; 97:240-50.
8. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. J Clin Oncol 2011; 29:1083-90.
9. Sojar V, Petrič M, Đokić M, Stanisavljević D. Predstavitev metode resekcije jeter ALPPS s prikazom primera. Zdrav Vestn 2016; 85:491-98.
10. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? Ann Surg 2008; 248:626-37.
11. Strasberg SM, Belghiti J, Clavien P-A, Gadzijev E, Garden OJ, Lau WY, et al. IHPBA Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy & Resections. HPB (Oxford) 2000; 2:333-339.
12. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. Ann Surg 2009; 250:825-30.
13. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. Ann Surg 2015; 261:619-29.
14. Sojar Lap liver Sojar V, Stanisavljević D. Laparoskopjska kirurgija jeter: trenutne možnosti in perspektive. Endosk. Rev 2001; 15:139-145.
15. Ivanecz A, Potrč S, Horvat M, Gadžijev E. Zdravljenje bolnikov z jetrnimi zasevki raka debelega črevesa in danke na Oddelku za abdominalno kirurgijo Splošne bolnišnice Maribor. Zdrav Vestn 2007; 76:237-43.
16. Ivanecz A, Potrč S, Horvat M, Gadžijev E. Kakšne so možnosti ozdravitve bolnika z jetrnimi zasevki raka debelega črevesa in danke? Med meseč 2007; 3:132-40.
17. Ivanecz A, Potrč S, Horvat M, Gadžijev E. Ocenjevalni sistemi pri bolnikih z jetrnimi zasevki raka debelega črevesa in danke: kaj nudijo? In: Potrč S editor. 13. kongres endoskopske kirurgije Slovenije. Zbornik predavanj; Maribor, Slovenia. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC; 2008. p. 291-99.
18. 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.
19. Ivanecz A, Potrč S, Horvat M, Jagrič T, Gadžijev E. The validity of clinical risk score for patients undergoing liver resection for colorectal metastases. Hepato-Gastroenterology 2009; 56:1452-8.
20. Ivanecz A, Sremec M, Palfy M, Golc J, Zakelšek J, Jagrič T et al. The preoperative prognostic score based on inflammatory response to tumor for colorectal liver metastases. In: 10th Congress of the European-African Hepato Pancreato Biliary Association, 29th-31st May, Belgrade, Serbia, 2013.
21. Ivanecz A, Golc J, Zakelšek J, Sremec M, Palfy M, Jagrič T et al. Prognostic score for colorectal liver metastases: the external validation of the "Basingstoke Predictive Index". In: 10th Congress of the European-African Hepato Pancreato Biliary Association, 29th-31st May, Belgrade, Serbia, 2013.
22. Ivanecz A, Sremec M, Šaupel A, Golc J, Zakelšek J, Potrč S. Biopsija resektabilnih jetrnih zasevkov raka debelega črevesa in danke – nepotrebna in nevarna metoda. Onkologija 2013; 1:52-3.
23. Ivanecz A, Kavalarič R, Palfy M, Pivec V, Sremec M, Horvat M, Potrč S. Can we improve the clinical risk score? The prognostic value of p53, Ki-67 and thymidylate synthase in patients undergoing radical resection of colorectal liver metastases. HPB (Oxford) 2014; 16:235-42.
24. Ivanecz A, Golc J, Zakelšek J, Sremec M, Potrč S. Ponovne operacije jeter pri recidivu zasevkov raka debelega črevesa in danke. Onkologija 2013; 1:66-9.
25. Ivanecz A, Sremec M, Jagrič T, Potrč S. Hepatocelčni rak – možnost resekcije jeter. Onkologija 2014; 2:92-6.
26. Ivanecz A, Horvat M, Jagrič T, Hlebič G, Potrč S. Laparoskopjska anatomjska resekcija jeter pri bolniku s hepatocelularnim karcinomom in cirozo. In: Omejc M, Veselko M, Mlinarič V, editors. Endoskopska revija. Izvlečki 11. kongresa endoskopske kirurgije Slovenije; 2011 Mar 23-25; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 2011. p. 67.
27. Ivanecz A, Sremec M, Jagrič T, Horvat M, Potrč S. Laparoscopic liver surgery – from wedge resections to major hepatectomy. In: Ivanecz A, Krebs B, editors. 13. kongres endoskopske kirurgije Slovenije. Zbornik predavanj; 2015 Apr 16-18; Maribor, Slovenia. Maribor: Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo; 2015. p. 86-91.
28. Ivanecz A, Pivec V, Plahuta I, Krebs B, Jagrič T, Potrč S. Laparoskopjska resekcija jeter zaradi zasevkov raka debelega črevesa in danke – rezultati zdravljenja. Zdrav Vestn 2017; 86:87-94.