

# Metode dijagnostike i liječenja jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma

---

Filipušić, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:487374>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-05**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Iva Filipušić**

**Metode dijagnostike i liječenja jetrenih  
metastaza kolorektalnog karcinoma**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Iva Filipušić**

**Metode dijagnostike i liječenja jetrenih  
metastaza kolorektalnog karcinoma**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2015.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkoj bolnici „Dubrava“ na Klinici za kirurgiju pod vodstvom prof.dr.sc. Leonarda Patrlja i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014/2015.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. OPĆA ANATOMIJA JETRE.....	2
2.1. Ligamentarni aparat jetre .....	3
2.2. Vaskularizacija jetre .....	3
2.3. Limfna drenaža jetre.....	4
2.4. Inervacija jetre .....	4
3. KIRURŠKA (FUNKCIONALNA) ANATOMIJA JETRE .....	5
4. FIZIOLOGIJA I REGENERACIJA JETRE.....	7
5. KOLOREKTALNI KARCINOM.....	9
5.1. Vanjski uzroci .....	9
5.2. Nasljedni uzroci .....	10
5.3. Nastanak kolorektalnog karcinoma .....	10
5.4. Patologija .....	11
5.5. Kliničke manifestacije .....	12
5.6. Dijagnoza kolorektalnog karcinoma.....	12
5.7. Prevencija i probir.....	14
5.8. Liječenje i prognoza kolorektalnog karcinoma.....	16
6. METASTATSKI TUMOR JETRE .....	19
7. METODE DIJAGNOSTIKE JETRENIH METASTAZA .....	20
8. METODE LIJEČENJA JETRENIH METASTAZA .....	22
8.1. Minimalno invazivna kirurgija jetre.....	23
8.2. Nove metode .....	24
9. KOMPLIKACIJE NAKON RESEKCIJE JETRE.....	25
10. SISTEMSKA KEMOTERAPIJA METASTATSKOG KOLOREKTALNOG KARCINOMA.....	27
11. KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA S KOLOREKTALNIM KARCINOMOM .....	29
12. ZAKLJUČAK.....	32
13. ZAHVALE .....	33
14. LITERATURA .....	34

15. ŽIVOTOPIS .....	40
---------------------	----

# **Metode dijagnostike i liječenja jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma**

**Iva Filipušić**

## **SAŽETAK**

Cilj ovoga rada je prikazati metode dijagnostike i liječenja jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma. Jetra je glavni sabirni organ svih tvari iz probavnog sustava te je najčešće sijelo metastaza kolorektalnog karcinoma. U trenutku otkrivanja kolorektalnog karcinoma oko trećine bolesnika već ima prisutne metastaze u jetri, kod druge trećine će se naknadno dijagnosticirati, a kod treće trećine bolesnika se nikada neće ni pojaviti. Iako medicina svakim danom napreduje, ključnu ulogu u liječenju ove bolesti još uvijek ima klasična kirurgija, unutar koje postoji više pristupa za resekciju tumorskog tkiva. Napredak u kirurškom liječenju povezan je sa napretkom u granama medicine koje se bave tom problematikom, gastroenterologiji, radiologiji i onkologiji. Pristup svakom bolesniku mora biti zaseban poštujući načelo individualnosti. Program ranog otkrivanja djelotvoran je u prevenciji nastanka kolorektalnog karcinoma kao i u smanjivanju mortaliteta. Moderan pristup u liječenju je multidisciplinaran. Zajedničkim timskim radom mogu se smanjiti lokalni recidivi i komplikacije bolesti, te bolesnicima povećati vjerojatnost za izlječenje i/ili bolju kvalitetu života.

**Ključne riječi:** kolorektalni karcinom, jetrene metastaze, kirurško liječenje

# Methods of diagnosing and treating liver metastases of colorectal cancer

Iva Filipušić

## SUMMARY

The aim of this paper is to present methods of diagnosis and treatment of liver metastases of colorectal cancer. Liver is the main collecting organ for all substances from the digestive system and is the most common place for metastases of colorectal cancer. At the time of discovery of colorectal cancer, one third of patients already have metastases present in their liver, the other third will have them subsequently discovered, while in the last third of patients it will never occur. Although medicine progresses every day, a key role in the treatment of this disease is still held by classic surgery, with several approaches to resection of tumor tissue. Progress in surgical treatment is connected to advances in fields of medicine dealing with this issue, gastroenterology, radiology and oncology. The approach to each patient needs to be separate, respecting the principle of individuality. The program of early discovery is effective in prevention of colorectal cancer as well as reducing mortality. A modern approach to treatment is multidisciplinary. Joint team work can result in reducing local recurrences and complications of the disease, and increase the likelihood for patients to be cured and/or have better quality of life.

**Key words:** colorectal cancer, liver metastases, surgical treatment



## 1. UVOD

Kolorektalni karcinom jedan je od vodećih zdravstvenih problema u svijetu i u Hrvatskoj. Prema zadnjim podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo 2012. godine rak debelog crijeva zauzima treće mjesto kod muškaraca, iza raka traheje, bronha, pluća i prostate, a kod žena drugo mjesto odmah iza raka dojke. Broj novooboljelih u 2012. godini od ove bolesti iznosi 1680 kod muškaraca što je 15%, dok kod žena iznosi 1261 što je 13% od svih novooboljelih od raka bez raka kože i Ca in situ (Hrvatski zavod za javno zdravstvo Registar za rak 2014). Mogućnost regeneracije jetre kao i njeno središnje mjesto u metabolizmu tj. funkcioniranju izmjene tvari u organizmu čine ju vrlo pogodnom za zloćudne stanice. Mnogo metastaza primarnih karcinoma svoje odredište nalaze upravo u jetri, a među njima su na prvom mjestu metastaze kolorektalnog karcinoma (Zovak 2013). Iako medicina svakodnevno napreduje metastatski kolorektalni karcinom je i danas neizlječiva bolest. Međutim, kod bolesnika koji su kirurški liječeni, a u daljnjem tijeku bolesti dođe do nastanka metastaza samo u jetri ili plućima, zahvaljujući modernijim pristupima i novim metodama možemo postići remisiju bolesti i dulje preživljavanje.

## 2. OPĆA ANATOMIJA JETRE

Jetra je najveći parenhimni organ u ljudskom tijelu, te najveća probavna žlijezda. Odlično je vaskularizirana. Često se uspoređuje sa središnjim laboratorijem u ljudskom organizmu. Embrionalno pripada dvanaesniku obzirom da nastaje iz pupoljaka njegove sluznice koji urasta u prednji mezogastrij. Veličina jetre, a donekle i sam oblik ovise o visini i težini čovjeka, te o spolu. Težina jetre iznosi otprilike 1,8 do 3% tjelesne težine čovjeka (Štulhofer 1999).

Položajem jetra zauzima desni hipohondrij, veći dio epigastrija, te dio lijevog hipohondrija. Veći dio jetre je pokriven peritoneumom a samo jedan mali dio nije, u stražnjem gornjem dijelu uz donju šuplju venu. Na tom mjestu je u izravnom dodiru sa ošitom (Ivanišević 1982).

U anatomsom smislu na jetri razlikujemo dvije površine: donju, konkavnu stranu (*facies visceralis*) i gornju, konveksnu stranu (*facies diaphragmatica*). Gornja površina jetre je glatka i okrenuta ošitu. Na njoj razlikujemo gornji dio (*pars superior*), prednji dio (*pars anterior*), desni dio (*pars dextra*), stražnji dio (*pars posterior*) i golo područje (*area nuda*). *Area nuda* je prirasla uz krakove ošita i nije presvučena visceralnim peritoneumom, za razliku od ostalih dijelova ošitne površine. Donja površina je blago konkavna i dodiruje različite utrobne organe. Glavno obilježje visceralne strane jetre su tri brazde u obliku slova H. *Porta hepatis* tzv. poprečna brazda, čini glavna vrata jetre, a smještena je između dviju sagitalnih brazda. Kroz jetrena vrata prolaze živci, izvodni vodovi jetre, krvne žile i limfne žile. Desna sagitalna brazda počinje na donjem rubu jetre i seže do stražnje površine jetre. Sastavljena je od dva uleknuća. Prednje uleknuće je ležište za žučni mjehur (*fossa vesicae fellae*), a u stražnjem dijelu je žlijeb donje šuplje vene (*sulcus venae cavae*). Lijeva sagitalna brazda je gotovo usporedna sa desnom sagitalnom brazdom a proteže se od donjeg ruba jetre do stražnje površine. *Porta hepatis* dijeli ju u dva dijela, prednji dio (*fissura ligamenti teretis*) i stražnji dio (*fissura ligamenti venosi*). U prednjem dijelu lijeve sagitalne brazde nalazi se *lig. teres hepatis*, obliterirani ostatak pupčane vene (*v. umbilicalis*). U stražnjem dijelu nalazi se *lig. venosum*, ostatak fetalnog kanala. S donje strane jetre lijeva sagitalna brazda odvaja lijevi i desni

jetreni ređanj. Jetra se tradicionalno dijeli na dva ređnja, lijevi veći ređanj (*lobus hepatis sinister*), i desni manji ređanj (*lobus hepatis dexter*). Na gornjoj strani jetre nalazi se srpasta veza (*ligamentum falciforme hepatis*) koja veđe jetru za dijafragmu te čini granicu između ređnjeva. Klinički je ipak puno važnija podjela jetre na dijelove (*pars hepatis sinistra et dextra*) i odjeljke (*divisiones*). Ona se temelji na grananju krvnih žila i žučnih vodova u jetri (Krpmotić-Nemanić & Marušić 2004).

## 2.1. Ligamentarni aparat jetre

Jetreni ligamenti su ostaci prednjeg mezogastrija. Jednim dijelom su peritonealne duplikature, a drugim dijelom predstavljaju prijelaz visceralnog peritoneuma na jetru čineći Glissonovu kapsulu. Falciformni ligament je peritonealna duplikatura, a polazi od parijetalnog peritoneuma prednje trbušne stjenke koso na jetru. U donjem dijelu sadrži ligament teres. Kada dosegne jetru, njegova dva lista se razdvoje i obaviju oba dva ređnja jetre ( Glissonova kapsula). U području konveksne površine jetre prelaze u peritoneum dijafragme, te formiraju koronarni ligament. Prema periferiji jetre, desno i lijevo, listovi koronarnog ligamenta se ponovno spajaju formirajući *ligamentum triangulare dex. et sin.* Mali omentum dijeli se na hepatogastrični ligament koji je većim dijelom tanak, i hepatoduodenalni ligament koji omeđuje s prednje strane *foramen epiploicum Winslowi* (Štulhofer 1999).

## 2.2. Vaskularizacija jetre

U jetri postoje dva krvotoka; funkcionalni i hranidbeni. Funkcionalni krvotok teče preko portalne vene (*v. portae*). Portalna vena dovodi krv iz probavnog sustava. Funkcionalnim krvotokom u jetru dolazi 70% krvi. Hranidbeni krvotok dovodi oksigeniranu krv u jetru preko jetrene arterije (*a. hepatica propria*). On čini 30% krvi koja dolazi u jetru. (Krpmotić-Nemanić & Marušić 2004). Krv iz jetre odvede tri glavne hepatalne vene. U 80% ljudi se srednja i lijeva hepatalna vena spajaju u jednu prije ulaska u šuplju venu (Petrač et al. 2009).

### 2.3. Limfna drenaža jetre

Jetra ima dva sustava limfne drenaže: površinski (subkapsularni) i duboki (parenhimni). Iz površinskih dijelova jetre drenaža limfe ide putovima koji prate peritonealne duplikature ligamentarnog aparata jetre. Iz konveksne strane jetre drenaža limfe ide duž falciformnog ligamenta u parasternalne limfne žlijezde. Iz stražnjih površinskih dijelova jetre drenaža limfe ide u limfne žlijezde uz dijafragmu i donju šuplju venu. Iz prednjih dijelova visceralne površine jetre drenaža limfe ide preko malog omentuma u celijačne limfne žlijezde. Duboka limfna drenaža jetre započinje u jetrenom acinusu a drenira se u limfne žlijezde hepatoduodenalnog ligamenta, a preko njih u žlijezde oko arterije celijake. Iz celijačnih limfnih čvorova limfa se dalje drenira u cisternu hili (*cysterna chyli*) ili u paraaortalne limfne čvorove i limfne žlijezde medijastinuma (Štulhofer 1999).

### 2.4. Inervacija jetre

Jetru inerviraju parasimpatički i simpatički živci. Parasimpatičke niti dolaze od hepatične grane prednjeg vagusa, a simpatičke niti dolaze preko splahnhičnih živaca i celijačnog plexusa. Živčane niti iz hepatičnog plexusa idu uz žučne kanale, vodove i jetrene arterije i ulaze u jetru i žučnjak. Podraživanje hepatičkog plexusa dovodi do vazokonstrukcije *a. hepaticae* i *v. portae*, a posljedica toga je smanjenje protoka krvi kroz jetru. Prilikom prepariranja hilusa jetre u svrhu resekcije mogu se ozlijediti vlakna hepatičkog plexusa u hepatoduodenalnom ligamentu. Posljedica toga je vazodilatacija arterije hepaticke i vene porte te pojačano krvarenje na reznoj plohi jetre. *Nervus phrenicus* također sudjeluje u inervaciji jetre. On inervira Glissonovu kapsulu i liamentarni aparat na konveksitetu jetre. Ta inervacija isključivo je senzibilna (Štulhofer 1999).

### 3. KIRURŠKA (FUNKCIONALNA) ANATOMIJA JETRE

Anatomski se jetra dijeli na lijevi i desni režanj. Granicu između dvaju režnjeva čini *lig. falciforme hepatis*. Međutim, ogroman napredak u kirurgiji 20. stoljeća dogodio se zahvaljujući francuskom kirurgu i anatomu Claudeu Couinaudu koji je jetru podijelio na segmente. Poznavanje funkcionalne segmentalne anatomije jetre omogućilo je izvođenje segmentalno orijentiranih resekcija, bez opasnosti od kompromitiranja vaskularizacije i žučne drenaže preostalog parenhima jetre (Štulhofer 1999).

Kroz *portu hepatis*, jetrena vrata, ulazi u jetru *a. hepatica*, *v. portae*, hepatični kanal, živci i limfne žile. Svojim dijeljenjem na sitnije grane osiguravaju opskrbu svakog segmenta jetre. U početku dijeljenja spomenute strukture nalaze se relativno odmaknute jedna od druge. Međutim, ulazeći dublje u parenhim jetre njihov međusobni odnos postaje vrlo blizak. Obzirom na te odnose, na jetri je moguće razlikovati tri jetrene fisure. One odgovaraju toku jetrenih vena te dijele jetru u četiri sektora. Glavna jetrena fisura (*fissura principalis*) odgovara toku medijalne jetrene vene te dijeli jetru na lijevu i desnu stranu čineći granicu između funkcionalnog lijevog i desnog režnja jetre. Takva podjela se razlikuje od morfološke podjele jetre kod koje je granicu između lijevog i desnog režnja činio falciformni ligament. Glavna jetrena fisura ide od ležišta žučnjaka prema lijevom rubu subdijafragmalnog dijela donje šuplje vene. Fisura akcesorija (*fissura accesoria dex. et sin.*) odgovaraju toku lijeve i desne jetrene vene. Na taj način razlikujemo dva sektora na desnoj strani: posterolateralni i anteromedijalni, a na lijevoj strani anteriorni i posteriorni sektor. Granice između posterolateralnog i anteromedijalnog sektora, te anteriornog i posteriornog sektora nisu vidljive na površini jetre. U dubini jetrenog parenhima odgovaraju desnoj, odnosno lijevoj jetrenoj veni. Svaki sektor jetre se dijeli na segmente.

**Segmenti desnoga dijela jetre** – posterolateralni sektor i anteromedijalni sektor se dijele na dva segmenta. Posterolateralni sektor na segment VI i segment VII, a anteromedijalni sektor na segment V i VIII.

**Segmenti lijevoga dijela jetre** – lijevi anteriorni sektor se dijeli na segment IV i segment III. Segment IV se dijeli na dva subsegmenta; segment IV a i IV b. Posteriorni sektor odgovara segmentu II. Segment I (*lobus caudatus*) je izuzet od uobičajene sektorske podjele zbog svojih anatomskih specifičnosti. Leži između porte hepatis, fisure venoznog ligamenta i sulkusa donje šuplje vene, te u neku ruku predstavlja autonomni segment. Prima krv iz obje jetrene arterije, te predstavlja usko područje parenhima jetre u kojem je uspostavljena vaskularna povezanost lijevog i desnog arterijskog jetrenog stabla.

Danas se funkcionalna segmentalna podjela jetre ne primjenjuje samo u kirurgiji nego i u dijagnostici (angiografija, CT, UZV, MR) u odnosu na lokalizaciju patološkog procesa (Štulhofer 1999).

#### 4. FIZIOLOGIJA I REGENERACIJA JETRE

Temeljnu funkcionalnu jedinicu jetre čini jetreni režnjić, cilindrična tvorba koja može biti duga nekoliko milimetara i promjera 0,8 do 2 mm. Kod ljudi jetra sadrži 50 000 do 100 000 pojedinačnih režnjića. Režnjić je sastavljen od mnogo gredica jetrenih stanica. Dva niza stanica obično tvore svaku gredicu. Mali žučni kanalići leže između susjednih stanica. Oni se ulijevaju u žučne kanale koji se nalaze u vezivnim pregradama što razdvajaju susjedne jetrene režnjiće. U pregradama se nalaze i male portalne venule. Iz njih krv otječe u jetrene sinuse koji leže između jetrenih gredica, a iz njih u centralnu venu. U pregradama nalaze se i jetrene arteriole koje opskrbljuju pregradna tkiva između režnjića arterijskom krvlju. Izravno se ulijevaju u jetrene sinuse. Venske sinuse, osim jetrenih stanica (*hepatocita*) obavijaju i tipične endotelne stanice i velike Kupfferove stanice. One mogu fagocitirati bakterije i druge strane tvari u krvi jetrenih sinusa (Guyton 1999).

Ključna uloga jetre je u osiguravanju metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina, te u detoksicirajućem djelovanju toksičnih supstancija koje se resorbiraju iz crijeva.

Jetra je najveći parenhimski organ u ljudskom organizmu, a njezino funkcionalno zatajivanje nespojivo je sa životom. U takvim teškim slučajevima samo presađivanje jetre može spasiti život bolesnika (Štulhofer 1999).

Jetra ima izrazitu sposobnost samoobnavljanja poslije opsežnog gubitka jetrenog tkiva, bilo da je ono nastalo zbog odstranjenja dijela jetre ili zbog akutnog oštećenja, sve dok to oštećenje nije praćeno upalom ili virusnom infekcijom (Guyton 1999). Za normalnu funkciju jetre, ako je jetreni parenhim zdrav, dovoljno je 20-30% jetrenog parenhima. Za kirurga, taj je podatak od velike važnosti jer dopušta izvođenje opsežnih resekcija jetre, bez opasnosti da se razvije funkcionalna insuficijencija (Štulhofer 1999). Operativni zahvat pri kojem je uklonjeno 70% jetre uzrokuje povećanje preostalih režnjeva i uspostavljanje prvobitne veličine jetre. Procjena je da se tijekom regeneracije jetre hepatociti dijele jednom ili dva puta, te se vraćaju u uobičajeno stanje mirovanja nakon postizanja prvobitne veličine jetre (Guyton 1999). Klinička iskustva su pokazala da će jetra kojoj su odstranjene 2/3 parenhima,

zahvaljujući regeneraciji, nakon devet mjeseci zadobiti prije operacijsku težinu, ali ne i prije operacijski oblik (Štulhofer 1999). Mehanizam nadzora nad takvom brzom regeneracijom jetre još uvijek nije razjašnjen, ali čini se da čimbenik rasta hepatocita ima važnu ulogu u rastu i diobi jetrenih stanica. Važan regulator jetrenog rasta je još uvijek nedovoljno poznat signal koji je povezan s tjelesnom masom. Time se postiže optimalan omjer tjelesne i jetrene mase. On omogućuje najpovoljniju metaboličku funkciju. U jetrenim bolestima koje prate fibroza, upala ili virusna infekcija, proces regeneracije jetre je poremećen, pa samim tim je poremećena i jetrena funkcija (Guyton 1999).



## 5. KOLOREKTALNI KARCINOM

U našoj populaciji kolorektalni karcinom je druga najčešća maligna bolest s tendencijom da postane i najčešća među malignomima probavnog sustava. Kanada, USA, Australija i Novi Zeland su zemlje u kojima su incidencijske stope kolorektalnog karcinoma najveće, dok su u populacijama Azije, Južne Amerike i Afrike male. Zanimljiv je podatak koji kaže da obitelji koje migriraju iz područja s niskim rizikom u krajeve s visokim rizikom od razvoja kolorektalnog karcinoma tijekom par desetljeća dobiju stopu zahvaćanja koja prevladava u novoj okolini. Jednako je i obrnuto (Včev 2002).

Rizični faktori za nastanak kolorektalnog karcinoma (Damjanov & Jukić 2004):

- ✓ starija životna dob: karcinom kolona rijetko se javlja prije četrdesete godine života, incidencija raste nakon pedesete godine, a sa svakim daljnjim desetljećem rizik se povećava
- ✓ genski faktori: sindrom obiteljske polipoze i sindrom prirođenog kolorektalnog karcinoma
- ✓ upalne bolesti debelog crijeva
- ✓ bolesnici operirani od kolorektalnog karcinoma: najmanje tri puta veći rizik od razvoja novog

### 5.1. Vanjski uzroci

Istraživanja koja su provedena na ljudima i životinjama pokazala su uzročnu povezanost nastanka raka debelog crijeva s načinom života i vrstom prehrane koja sadrži mnogo ukupnih i zasićenih masti. Učestalost raka debelog crijeva korelira s unosom crvenog mesa u prehrani, dok sa unosom bijelog mesa i ribe to nije slučaj. To se tumači različitim odnosom zasićenih i nezasićenih masnoća. Važnu ulogu ima i sadržaj vlakana u hrani. Za nastanak raka debelog crijeva smatraju se odgovornim i fekamenteni, koji predstavljaju produkte crijevnih bakterija, zatim 3-ketosteroidi kao metabolički produkti kolesterola, te produkti pirolize koji nastaju prženjem mesa na

žaru ili ulju. Nedostatak kalcija u hrani također pogoduje nastanku raka debelog crijeva. Određenu ulogu imaju i vitamini A, C, E i selen. Istraživanja su pokazala da prehrana bogata rafiniranim šećerom također povećava rizik od nastanka karcinoma debelog crijeva. Smanjena tjelesna aktivnost također se spominje kao rizični čimbenik. Međutim, čini se da rizik od obolijevanja smanjuje aspirin, drugi nesteroidni antiinflamacijski lijekovi, te upotreba menopauzalne hormonske nadomjesne terapije i oralnih kontraceptiva (Vucelić et al. 2002).

## **5.2. Nasljedni uzroci**

Karcinogeneza raka debelog crijeva postupan je i dugotrajan proces. Osim vanjskih karcinogena, epitelna stanica mora biti zahvaćena i nasljednim patološkim procesom koji će izazvati gensku alteraciju sposobnu za iduciranje njezine proliferacije i nekontroliranog rasta. Na osnovi dosadašnjih istraživanja karcinogeneze, maligna preobrazba nastaje kao posljedica strukturne i/ili funkcionalne promjene u genima koji su važni za funkciju stanice. Više genskih defekata je potrebno za potpunu staničnu preobrazbu. Oni uvjetuju kliničku sliku i ishod bolesti (Vucelić et al. 2002).

## **5.3. Nastanak kolorektalnog karcinoma**

Kolorektalni karcinom je maligni tumor koji nastaje iz epitelnih stanica sluznice debelog crijeva. Uz čimbenike rizika za razvoj kolorektalnog karcinoma (greške u prehrani, polipoze kolona, upalne bolesti crijeva, zračenje male zdjelice...) danas se vjeruje da većina kolorektalnih karcinoma nastaje iz adenomatoznog polipa. Klinička mogućnost da takav polip postane karcinom ovisi o rasprostranjenosti lezije, njegovoj veličini i histološkoj slici. Vilozni adenomi (uglavnom sesilnoga oblika) tri puta češće postaju maligni od tubularnih adenoma. Analogno, što je polip veći, i mogućnost da sadrži invazivni karcinom je veća. Nasljedni je nepolipozni kolorektalni karcinom. On čini 5-6% svih kolorektalnih karcinoma. Postoje dva oblika pojavljivanja ovog karcinoma; karcinom familijarni sindrom (*Lynch II*) i familijarni kolorektalni karcinom (*Lynch I*). Oni se pojavljuju u mlađih ljudi oko 45. godine života, često su multipli i

smješteni u desnom kolonu. Muir-Torreov sindrom je rijedak oblik nasljednog nepolipoznog kolorektalnog karcinoma. Takvi bolesnici imaju multiple kožne lezije (adenome žlijezda lojnica i karcinome, karcinom skvamoznih stanica, bazocelularni karcinom) zajedno s adenokarcinomima i adenomima debelog crijeva (Včev 2002).

#### 5.4. Patologija

Prema makroskopskom izgledu kolorektaalni karcinom se javlja u jednom od pet oblika; polipoidni, anularni, egzulcerirani, difuzno infiltracijski i koloidni karcinom. Histološki se pretežno manifestira kao adenokarcinom. Kolorektalni karcinom se prema diferenciranosti malignih stanica dijeli u tri skupine; dobro, srednje i slabo diferencirane. Najčešći (80%) su dobro i srednje diferencirani. Oni rastu sporo i kasno metastaziraju dok slabo diferencirani (20%) rastu brzo i veća je učestalost limfnih i udaljenih metastaza (Prpić et al. 2005).

Karcinomi desnog kolona imaju polipoidni gljivasti izgled, te se izbočuju u lumen poput karfiolastih masa. Karcinomi kolona na lijevoj strani u većini slučajeva su prstenaste lezije poput ubrusnoga prstena koji općenito znatno stenozira lumen te katkad uzrokuje proširenje proksimalnog crijeva (Včev 2002).

Širenje kolorektalnog karcinoma može biti (Prpić et al. 2005):

- ✓ direktno – tumor nastaje u sluznici odakle se širi kroz stjenku u svim smjerovima
- ✓ transperitonealno – u početku je zahvaćen samo peritoneum u blizini tumora, a kasnije zahvaća cijeli peritoneum i omentum majus
- ✓ limfno – limfna drenaža iz kolona odlazi u limfne čvorove duž gornjih mezenterijskih krvnih žila i aorte. Limfa iz gornje dvije trećine rektuma drenira se u limfne čvorove duž gornjih hemoroidnih žila, te potom duž donje arterije i vene mezenterike i aorte. Limfa iz donje trećine rektuma drenira se kao i limfa iz gornje trećine, ali postoji i lateralna drenaža duž srednjih hemoroidnih žila u limfne čvorove uzduž unutrašnje ilijačne arterije

- ✓ venski – venska invazija dovodi do oblikovanja malignih tumora čija embolizacija rezultira u udaljenim mestastazama, najčešće u jetri i plućima a rjeđe u ostalim organima
- ✓ implantacijom – za vrijeme operacijskog zahvata kod kolorektalnog karcinoma moguće je odljuštenje malignih stanica tumora, te se one mogu implementirati u lumen crijeva, trbušnu šupljinu, operacijsku ranu ili crijevnu anastomozu.

### **5.5. Kliničke manifestacije**

Ovisno o anatomskoj lokalizaciji tumora ovise i simptomi. Tumori ascendentnog kolona gotovo u pravilu ulceriraju, a to dovodi do postupnog kroničnog gubitka krvi i anemije. Vrlo rijetko se makroskopski nađe diskoloracija stolice (boje trule višnje). Kod bolesnika su češće prisutni simptomi anemije; slabost, palpitacije, a u laboratorijskim nalazima se nađe hipokromna, mikrocitna anemija s nedostatkom željeza. U poprečnom kolonu, obzirom na uži lumen, vodeći simptomi su opstruktivne prirode; grčevita bol nakon jela, meteorizam crijeva, izmjena zatvora i proljeva što u konačnici može dovesti do ileusa i perforacije crijeva. Tumor koji nastane u rektosigmoidnom kolonu povezan je s lažnim i/ili bolnim pozivima na stolicu, suženim promjerom stolice i pojavom krvi u stolici. Što je tumor bliže anusu krv u stolici je svjetlija. Simptomi anemija u ovim slučajevima nisu uobičajeni, jer se većina bolesnika javlja liječniku odmah kada primijeti krv u/na stolici (Brkić & Grgić 2006).

### **5.6. Dijagnoza kolorektalnog karcinoma**

Na postojanje kolorektalnog karcinoma može se posumnjati temeljem jednoga ili više od gore navedenih simptoma. Međutim, tumori mogu biti i bez ikakvih simptoma, nađeni pri rutinskim kolonoskopskim pregledima tijekom programa probira za tumore debelog crijeva u ljudi s uobičajenim rizikom ili u onih s visokim rizikom. Kolonoskopija predstavlja „zlatni standard“ u dijagnostici. O nalazu kolonoskopije, uz dijagnozu tumorske bolesti, ovisi i odluka o vrsti i načinu liječenja. Irigografija s duplim kontrastom ima svoje mjesto u dijagnostici bolesti iako je njezina dijagnostička

sigurnost značajno niža od one koju daje kolonoskopija. Ona se u pravilu radi u onih 5-10% bolesnika u kojih se kod kolonoskopije, uglavnom zbog tehničkih razloga, nije uspio prikazati cijeli kolon.

Nakon što se postavi dijagnoza kolorektalnog karcinoma, treba se ustanoviti lokalna i opća proširenost („*staging*“) tumorske bolesti. O njoj će direktno ovisiti način terapije i prognoza bolesti. Danas se u praksi najviše koriste dva sustava određivanja proširenosti kolorektalnog karcinoma; Dukesova i TNM klasifikacija u kojoj T predstavlja dubinu prodora tumora, N predstavlja prisutnost ili odsutnost „pozitivnih“ limfnih čvorova, a M prisutnost odnosno odsutnost udaljenih metastaza (tablica 1). Uz endoskopske i radiološke pretrage, za pravilnu ocjenu proširenosti bolesti, najčešće je potreban i intraoperativni pregled abdomena i histološka analiza reseciranog crijeva. Klinička ocjena proširenosti temelji se na preoperativnom pregledu (ascites, povećana jetra, povećani limfni čvorovi), kompjutoriziranoj tomografiji (CT), abdomena i zdjelice, te rendgenskoj slici pluća. Jetreni enzimi mogu biti posve uredni čak i uz dokazane metastaze u jetri. Neka istraživanja pokazuju da intraoperativni ultrazvučni pregled uz palpaciju jetre daje bolje dijagnostičke rezultate nego preoperativni CT (Hundt et al. 1999), pa su mišljenja podijeljena postoji li uvijek potreba za njim. Magnetska rezonancija (MR) uz primjenu kontrasta može identificirati više jetrenih lezija od CT-a (Imam & Bluemke 2000). Prema rezultatima čini se da PET scan ne daje značajne dodatne informacije predoperativnom CT nalazu (Flanagan et al. 1998). Endoskopski ultrazvuk (*EUS*) jedini može s velikom sigurnošću ocijeniti dubinu tumorom zahvaćene sluznice, te otkriti eventualno postojanje metastaza u okolnim limfnim čvorovima. Pri ocjeni tumorske proširenosti sigurnost endoskopskog ultrazvuka iznosi između 80-95%, CT-a 65-75%, a MR-a 55-85% (Katičić 2008). Neki serumski markeri se povezuju s nastankom kolorektalnog karcinoma. Najčešće karcinoembrionalni (CEA) i karbohidrantni antigen (Ca-19,9). Oni se rijetko mogu koristiti u dijagnostici primarnog kolorektalnog karcinoma zbog velikog broja povišenih nalaza u velikom broju benignih bolesti (upale u probavnom sustavu, gastritis, peptički ulkus...), a problem čini i njihova niska osjetljivost za dijagnosticiranje kolorektalnog karcinoma u ranoj fazi (Duffy et al. 2003).

Tablica 1. Procjena proširenosti kolorektalnog karcinoma (Brkić & Grgić 2006).

KLASIFIKACIJA		OPIS
DUKES	TNM	
<b>A</b>	<b>T1N0M0</b>	Tumor ne prodire kroz m. mucosae
<b>B</b>	<b>B1</b>	<b>T2N0M0</b> Tumor je ograničen na m. mucosae i ne zahvaća regionalne limfne čvorove
	<b>B2</b>	<b>T3-4 N0M0</b> Tumor prodire u/kroz serozu. Ne zahvaća regionalne limfne čvorove
<b>C</b>	<b>C1</b>	<b>T2N1M0</b> Tumor ograničen na m. mucosae. Metastaze su prisutne u regionalnim limfnim čvorovima
	<b>C2</b>	<b>T3-4N1M0</b> Tumor prodire u/kroz serozu. Zahvaćeni su regionalni limfni čvorovi
<b>D</b>	<b>TXNXM1</b>	Udaljene metastaze

## 5.7. Prevencija i probir

U svijetu je prepoznat problem kolorektalnog karcinoma. Većina država provodi različite programe u kojima je cilj smanjenje smrtnosti od ove zloćudne bolesti. Dodatan poticaj za djelovanje u smislu kontrole ove zloćudne bolesti je povećanje korištenja zdravstvenih resursa u dijagnostici, liječenju i rehabilitaciji bolesnika (Banić 2006). Svjetska gastroenterološka organizacija (*World Gastroenterology Organisation-WGO*) i Međunarodno udruženje za digestivne karcinome (*International Digestive Cancer Alliance-IDCA*) pokrenuli su najveću svjetsku inicijativu 2002. godine. Misija ove inicijative je osvješćivanje problema karcinoma probavnog sustava, promocija programa probira, rane detekcije i primarne prevencije digestivnih karcinoma. Ciljevi su smanjiti stopu godišnje incidencije i godišnji mortalitet (Kujundžić et al. 2008). Do sada najveća europska inicijativa je akcijski plan Europske komisije za uvođenje kvalitetnih programa probira u svim državama

Europske unije. Dokument pod nazivom „*Declaration of Brussels*“ iz 2007. godine ističe da niti jedna vrsta karcinoma, osim karcinoma kože i grlića maternice, nije toliko pogodna za uspješne programe ranog otkrivanja i prevencije kao karcinom kolona i rektuma (Europe against Colorectal Cancer; Declaration of Brussels, 9 May 2007). Hrvatska je 2007. godine po uzoru na Europsku uniju također pokrenula Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva.

Ciljevi programa su (Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva):

- ✓ smanjiti smrtnost od raka debelog crijeva za najmanje 15% pet godina nakon provedbe programa
- ✓ postići obuhvat od najmanje 60% pozvanih na testiranje
- ✓ otkrivati rak u ranijem stadiju bolesti te na taj način poboljšati mogućnost izlječenja, kvalitetu života i preživljavanje oboljelih
- ✓ postići obuhvat rizičnih skupina stanovništva ranim otkrivanjem raka od 75% do 2015. godine

Specifični ciljevi:

- ✓ ustanoviti incidenciju i prevalenciju raka debelog crijeva u asimptomatskoj (zdravoj) populaciji starijoj od 50 godina i raspoređenost čimbenika rizika za rak, lokalizaciju tumora, stupanj proširenosti i operabilnost
- ✓ ustanoviti točan protokol pristupa bolesnicima s kolorektalnim karcinomom u skladu s mogućnostima našeg zdravstva
- ✓ Uvesti endoskopsko liječenje ranih (ograničenih na mukozu) kolorektalnih karcinoma mukozektomijom i premalignih tumorskih promjena (polipa) polipektomijom u što više centara
- ✓ standardizirati medikamentozno i kiruško liječenje te indikacije i načine radioterapije

Ciljnu skupinu čine svi stanovnici Hrvatske u dobi od 50 do 74 godine sa uobičajenim rizikom za rak debelog crijeva.

Test za probir:

- ✓ Testiranje okultnog fekalnog krvarenja (*FOBT*) provodit će se jedanput svake druge godine.
- ✓ Kod pozitivnih ispitanika na okultno fekalno krvarenje učinit će se kolonoskopija.
- ✓ Osobe koje imaju povišen i visok rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma započeti će s programom u ranijoj dobi.
- ✓ osobe koje su podvrgnute testiranju okultne krvi u stolici trebaju biti upozorene da negativan nalaz ne znači potpunu sigurnost da ne boluju od polipa ili raka debelog crijeva

U primarnoj prevenciji mnogo se može učiniti kroz edukaciju populacije o važnosti raznovrsne i zdrave prehrane, potrebi za fizičkom aktivnosti, prestanku pušenja, smanjenju unosa alkoholnih pića, što posljedično djeluje na incidenciju bolesti kardiovaskularnog sustava i karcinoma općenito. Primarna prevencija sastoji se i u otkrivanju genskih, bioloških i vanjskih čimbenika uključenih u razvoj karcinoma. Sekundarna prevencija podrazumijeva otkrivanje i uklanjanje prekarcinomskih lezija i karcinoma u ranom stadiju (Včev 2002).

### **5.8. Liječenje i prognoza kolorektalnog karcinoma**

Jedina metoda koja pruža mogućnost izlječenja bolesnika je kirurško liječenje ukoliko se tumor radikalno odstrani (Zaheer et al. 1998). Lokalizacija karcinoma odrediti će i vrstu operacije. Kako tumor dublje prodire u slojeve crijeva i prema zahvaćenosti limfnih čvorova, mogućnost kirurgije kao jedinog oblika liječenja se smanjuje. Neki od oblika recidiva bolesti dobit će 50% bolesnika unatoč kurativnim resekcijama (Shoup et al. 2002). Razvoj i primjena adjuvantne terapije povećala je vjerojatnost izlječenja kod bolesnika koji imaju visok rizik od nastanka recidiva. Uspješnost kirurškog liječenja iskazuje se višim petogodišnjim preživljavanjem, malim postotkom perioperativnih komplikacija i malih postotkom lokalnih recidiva. Značajan utjecaj na te čimbenike imaju svi segmenti kirurškog liječenja (Zelić et al. 2008).



Liječenje prema proširenosti i lokalizaciji bolesti (Brkić & Grgić 2006):

Kolon-I stadij (T1-T2,N0,M0)

- ✓ Osnovna i dovoljna terapija početnog stadija bolesti je radikalni kirurški zahvat. Potrebno je postići negativne proksimalne, distalne i radijalne rubove. Kirurški zahvat uključuje i resekciju pripadajućeg mezenterija i drenirajućih limfnih čvorova.

Kolon-II stadij (T3-T4,N0,M0)

- ✓ Nakon provedenog radikalnog kirurškog zahvata nema općeprihvaćenog stava o potrebi adjuvantne kemoterapije, ali su prihvaćene sljedeće smjernice:
  1. Ne indicira se adjuvantna kemoterapija kod T3- tumora ako ne postoje dodatni visokorizični faktor/i prilikom postavljanja dijagnoze (ileus, visoki stupanj malignosti tumora, perforacija crijeva, invazija tumora u krvne ili limfne žile, odstranjeno i pregledano manje od 12 limfnih čvorova, nedefinirani ili pozitivni resekcijski rubovi).
  2. Kod T4-tumora ili kod T3-tumora s pridruženim jednim ili više gore navedenih rizičnih faktora adjuvantna kemoterapija se preporučuje

Ako je bolesniku zbog ostalih pratećih bolesti predviđeni životni vijek kratak ili je lošeg općeg stanja adjuvantna kemoterapija se ne provodi.

Kolon- III stadij (T1-T4,N1-N2,M0)

- ✓ Nakon radikalnog kirurškog zahvata nužna je adjuvantna terapija

Rektum-stadij T1-T2,N0,M0

- ✓ nije indicirana adjuvantna terapija nakon radikalnog kirurškog zahvata

Rektum-stadij T3,N0,M0;T1-T3,N1-N2,M0

- ✓ nakon radikalnog kirurškog zahvata indicirana je adjuvantna kemoradioterapija
- ✓ liječenje je moguće započeti neoadjuvantnom istodobnom radiokemoterapijom nakon koje slijedi radikalni kirurški zahvat, a potom adjuvantna kemoterapija

Rektum-stadij T4,N0-N2,M0

- ✓ liječenje se započinje neoadjuvantnom istodobnom radiokemoterapijom nakon koje, ako je tumor operabilan, slijedi radikalni kirurški zahvat te adjuvantna kemoterapija

Prognoza bolesti ovisi o stadiju bolesti i stupnju diferencijacije tumora (tablica 2).

Tablica 2. Prognoza kolorektalnog karcinoma prema procjeni proširenosti (Brkić & Grgić 2006)

KLASIFIKACIJA		PETOGODIŠNJE PREŽIVLJAVANJE %
DUKES	TNM	
A	T1N0M0	>90
B	B1 T2N0M0	85
	B2 T3-4 N0M0	70-75
C	C1 T2N1M0	35-65
	C2 T3-4N1M0	
D	TXNXM1	<5

## 6. METASTATSKI TUMOR JETRE

Jetra je najčešće sjelo hematogenih metastaza. Oko 75% primarnih tumora gušterače, želuca i kolorektuma imati će jetrene metastaze (Vrhovac et al. 2003), no operativno liječenje metastaza dolazi u obzir kod kolorektalnog karcinoma, nekih endokrinih tumora i bubrega (Štulhofer 1999). U trenutku postavljanja dijagnoze metastaske bolesti jetre samo 10-25% bolesnika će imati resektibilne jetrene metastaze prema kirurškim kriterijima, a ostalih 75-90% bolesnika će imati inoperabilne metastaze (Wanebo et al. 1996). Prema različitim studijama, petogodišnje preživljavanje bolesnika kod kojih je uspješno obavljena resekcija jetrenih metastaza iznosi 37-58% (Kopetz et al. 2009; Tomlinson et al. 2007). Multifokalne, multilobularne, metastaze u jetri veće od 5 cm i nepovoljno lokalizirane unutar jetre smatraju se inoperabilnim metastazama. Bolesnici sa takvim nalazom primarno se liječe kemoterapijom. Nakon primjene učinkovite sistemske kemo(imuno) terapije moguće je operativno ukloniti i do 40% metastaza koje su u startu bile inoperabilne (Adam et al. 2004; Wei et al. 2006). Petogodišnje preživljavanja kod bolesnika kojima ni nakon kemoterapijskog liječenja nije moguće operirati jetrene metastaze iznosi manje od 10% (Small et al. 2009).

## 7. METODE DIJAGNOSTIKE JETRENIH METASTAZA

Anamnestički podaci i klinička slika obično ne daju značajne podatke osim kod ozljeda jetre. Međutim, ako se tumor može palpirati ili su prisutni jaki bolovi u području jetre bolest je najčešće već jako uznapredovala. Morfološka dijagnostika kirurških bolesti jetre omogućava otkrivanje različitih kirurških bolesti jetre u stadiju kada su laboratorijski nalazi uredni i kada ne postoje klinički simptomi. Dijagnostičke metode koje se koriste u otkrivanju kirurških bolesti jetre (Štulhofer, 1999):

**Perkutana ultrasonografija (UZV)** je najmanje agresivna metoda. Nije štetna za bolesnika ni liječnika. Otkriva patološke promjene koje su veće od 1 cm u promjeru. Osim veličine i anatomske lokalizacije patološkog procesa u jetri, moguće je prikazati strukturu jetre, jetrene vene, hepatičnu trijadu i njezine dijelove.

**Kompjuterizirana tomografija (CT)** zauzima vrlo važno mjesto u dijagnostici bolesti jetre. CT daje točan anatomski presjek u određenoj visini tijela, pa time daje uvid u odnos lezije i biliovaskularnih struktura u jetri. CT pregledom otkrivaju se promjene veće od 1 cm u promjeru ako su različite gustoće od gustoće jetrenog parenhima. Upravo zbog toga ponekad nije moguće otkriti karcinom u cirotično promijenjenoj jetri ili ga razlikovati od hipertrofičnog nodusa.

**CT-angiografija** je bolja metoda od standardnog CT-a. Obavlja se neposredno nakon selektivne aplikacije kontrasta u jetrenu arteriju. Na taj način moguće je s većom sigurnošću identificirati primarne i sekundarne tumore jetre nego pomoću CT-a i davanja kontrasta intravenozno. Primjenom lipiodola, apliciranog selektivno u jetrenu arteriju, može se otkriti primarni karcinom u cirotičnoj jetri. Lipidol dulje vremena ostaje selektivno vezan za tkivo tumora i zbog toga je moguće dulje vrijeme CT-om prikazati malignu leziju. CT nalazi svoju primjenu i u kombinaciji s kompjuterskom analizom slika tzv. volumetriji. Takav analitički pregled daje mogućnost ocjene koliki bi postotak zdravog jetrenog tkiva preostao nakon resekcije jetre.

**Magnetska rezonancija (MR)** ima prednost pred CT-om jer bolesnika ne izlaže ionizirajućem zračenju. Prikazuje jetrene strukture bez upotrebe jodnih kontrastnih

sredstava. Prednost nad CT-om se očituje i u vrlo dobrom prikazu odnosa patološke promjene krvnih žila i u prikazu strukture tumora.

***Intraoperativni ultrazvuk*** je vrlo važan za otkrivanje i prikaz malih subkapsularnih i dubokih parenhimskih metastaza. Korištenje intraoperativnog ultrazvuka smanjilo je broj pozitivnih resekcijskih rubova, a u 10% slučajeva otkrivene su metastaze koje se drugim metodama nisu vidjele (Zorzi et al. 2006; Paul et al. 1994).

***Aspiracijska biopsija jetre*** radi se pod kontrolom UZV. Omogućuje dobivanje uzorka za citološku i histološku analizu. Komplikacije koje se javljaju kod izvođenja ove metode su krvarenje i diseminacija putem igle (Metcalfe et al. 2004). Aspiracijska biopsija jetre se danas više ne radi za dijagnostiku jetrenih metastaza.

## 8. METODE LIJEČENJA JETRENIH METASTAZA

U trenutku dijagnoze kolorektalnog karcinoma 25% novooboljelih bolesnika će već imati metastaze u jetri, 25% će ih razviti tijekom bolesti, a dvije trećine svih bolesnika s jetrenim metastazama će umrijeti od njih (Khatri et al. 2005). Raspored, broj i veličina metastaza određuju mogućnost kirurškog liječenja. U današnjoj kirurgiji je prihvaćen stav gdje je jedina kontraindikacija za resekciju jetre volumetrijska analiza kojom je volumen predviđenog ostatka zdrave jetre procijenjen kao funkcionalno premali (Zovak 2007). Kod zdravog parenhima jetre (bez znakova promjene, ciroze ili steatoze) dozvoljeno je do 75% resekcije, a kod oštećenog parenhima jetre dozvoljena je resekcija 50-60% (Lochan et al. 2007). Ovakav volumetrijski i kvalitativni princip se poštuje i kod ponavljanih resekcija u slučaju recidiva. Re-resekciju je moguće učiniti više puta (Yamada et al. 2001).

Petogodišnje preživljavanje bolesnika s metastazama kod kojih je učinjena resekcija jetre iznosi 25-55%, dok kod neoperiranih iznosi 0-5% (Van den Wynde & Hendlitz 2009).

Kod bolesnika s jetrenim metastazama liječenje treba biti usmjereno prema resektabilnosti metastaza (Aloia et al. 2006). Jedino kirurška resekcija metastaza jetre je povezana sa duljim preživljavanjem bolesnika. Međutim, svi bolesnici ipak neće biti podvrgnuti kirurškom zahvatu bez obzira što je kirurški zahvat jedini terapijski modalitet u liječenju ove bolesti. Odabir bolesnika za kirurško liječenje podliježe nekim općim kirurškim kriterijima. Potrebno je pažljivo procijeniti opće zdravstveno stanje bolesnika s posebnim naglaskom na funkcije vitalnih organa i procjenu kardiovaskularnog rizika. Ovisno o tom nalazu odlučiti će se je li raditi simultanu resekciju ili ne. Simultana resekcija metastaza jetre i kolorektalnog karcinoma su moguće samo na bolesnicima dobrog općeg zdravstvenog stanja, a treba ih izbjegavati kod opsežnih resekcija jetre, kompleksnih kolorektalnih karcinoma i kod starijih ljudi (Patrlj et al. 2014).

Po načinu izvođenja kirurške tehnike resekcije jetre dijele se na anatomske (segmentektomije, lobektomije) i neanatomske (atipične) resekcije. Anatomske

resekcije se primjenjuju u elektivnoj kirurgiji jetre, a neanatomske resekcije kod hitnih stanja (najčešće zbog traumatskih lezija). Kod kirurške resekcije jetre operativni pristup je laparotomija. Veličina i oblik reza ovisi o veličini i lokalizaciji patološkog procesa i habitusu bolesnika (Štulhofer 1999).

Detaljan opis tehnika kirurških resekcija jetre prelaze okvir diplomskog studija sestrištva i ovoga diplomskog rada pa stoga neće biti opisivani.

### **8.1. Minimalno invazivna kirurgija jetre**

Od kada je Kelling 1901. godine konstruirao instrument za promatranje organa u abdomenu mnogi su još sudjelovali u daljnjem napretku razvoja endoskopije. Njemački ginekolog Kurt Semm je imao glavnu ulogu u razvoju endoskopije kakvu danas poznajemo iako su nađeni ostaci instrumenata još iz grčkog i rimskog doba.. On je 1983. godine izveo prvu laparoskopsku operaciju-apendektomiju te je kasnije prozvan „ocem endoskopije“. Prve laparoskopске kolecistektomije rade se 1987. i 1988. godine u svijetu, a u Hrvatskoj 1992. godine u KB „Sveti Duh“ (Rajković et al. 2004).

Laparoskopска resekcija jetre je relativno nova metoda i nije bila prihvaćena do nedavno zbog par razloga: problema kontrole intraoperacijskog krvarenja, tehničkih poteškoća i straha od plinske embolije (Cai et al. 2014).

Međutim, laparoskopска resekcija jetrenih metastaza ima mnogo prednosti kao što su brži oporavak, slabija postoperativna bol, bolji estetski rezultati itd. (Tranchart & Dagher 2014). Indikacije za laparoskopсku resekciju jetrenih metastaza su usamljene, male, lako pristupačne lezije pa sve do anatomskih resekcija jetre uključujući velike i male resekcije (Han et al. 2013)

I u Hrvatskoj se razvija laparoskopска kirurgija jetre. U KB Dubrava napravljene su laparoskopсke operacije ehinokokne ciste, a nedavno i laparoskopска operacija tumora jetre koja je prošla bez komplikacija (Rakić et al.2014).

## 8.2. Nove metode

**Transhepatalna embolizacija portalne vene** je prihvaćena kao koristan postupak u preoperativnoj obradi bolesnika koji će biti podvrgnuti velikoj resekciji jetre. Koristi se za bolesnike koji imaju premalenu funkcionalnu rezervu jetre. Rezultira s manjim brojem komplikacija i kraćim boravkom u bolnici nakon resekcije. Apsolutne kontraindikacije za ovaj zahvat do sada nisu nađene, ali postoje relativne kontraindikacije kao što su razvijena metastatska bolest s ekstrahepatalnim metastazama, periportalna limfadenopatija, teška koagulopatija, tumorska invazija portalne vene, portalna hipertenzija, dilatacija bilijarnog stabla i zatajenje bubrega (Madoff et al. 2002). Vrlo je važan izračun rezidualnog funkcionalnoga kapaciteta jetre pomoću CT volumetrije. Postoji više formula i metoda izračuna volumena jetre. Jednu od njih navodim u daljnjem tekstu. Ukupni volumen funkcionalne jetre (*TFLV*) izračunava se oduzimanjem volumena tumora (*TuV*) od ukupnog volumena jetre (*TLV*). Dakle, formula za izračun volumena jetre je  $TFLV = TLV - TuV$  (Schindl 2005).

**Ligatura portalne vene** je metoda slična embolizaciji portalne vene, ali ima drugačiju tehniku izvođenja. Prednost zahvata je što omogućuje bolje stupnjevanje metastatske bolesti uz pomoć intraoperativnog ultrazvuka koji se radi prije podvezivanja (Capussotti et al. 2008).

**Radiofrekventna ablacija** je minimalno invazivna metoda koja koristi visoke frekvencije izmjenične struje za uništavanje tumorskih stanica. Može biti izvedena u općoj ili lokalnoj anesteziji. Koristi se za kontrolu lokalnog rasta tumora, sprečavanja povratka, ublažavanja simptoma, te za poboljšanje preživljavanja u skupini bolesnika koji nisu kandidati za kirurške resekcije. Primjenjuje se u liječenju primarnih i sekundarnih tumora jetre, tumora dojke, tumora kosti, tumora bubrega i tumora pluća. Koristi se i u kardiologiji i vaskularnoj kirurgiji. Od komplikacija se može javiti bol, mogućnost prijenosa infekcije s površine kože, i tzv. „*postablacijski sindrom*“ koji se očituje simptomima nalik gripi (Shah 2013).



## 9. KOMPLIKACIJE NAKON RESEKCIJE JETRE

Na razvoj komplikacija poslije operacije na jetri mogu utjecati bolesti (ciroza jetre, kolangitis, masna infiltracija jetre, šećerna bolest, anemija itd.), varijacije bilijarnog sustava i krvnih žila u jetri te jatogene lezije tih struktura. Komplikacije nakon operacije na jetri mogu biti brojne (Štulhofer 1999):

**Krvarenje** može biti manjeg intenziteta, stvarajući hematom uz resekcijsku plohu jetre, a može biti i masivno što zahtijeva urgentnu reoperaciju. Zbog krvarenja mogu se razviti i druge komplikacije kao što su infekcija, kardiovaskularne smetnje, insuficijencija jetre i bubrega i mnoge druge. Krvarenje se može dogoditi iz rezne plohe jetre, priraslica, vaskularnih struktura hilusa, vene kave ili hepatičnih vena. Može se dogoditi i kao posljedica poremećaja koagulacijskog mehanizma. Sekundarno krvarenje se javlja zbog naknadne demarkacije nekrotičnog dijela jetre. Krvarenje je najčešća komplikacija.

**Infekcija** je relativno česta komplikacija. Infekcija u operacijskoj rani najčešće je posljedica smanjene otpornosti bolesnika. Međutim, postoji i mogućnost intraoperativne kontaminacije. Zbog toga je prijeko potrebna antimikrobna profilaksa. Nakon resekcije apscesi su rijetka komplikacija, ali zbog istjecanja žuči na resekcijskoj plohi može se u abdomenu razviti bilijarni peritonitis, bilijarna fistula, i bilijarni apsces.

**Hiperbilirubinemija** može biti posljedica ozljede žučnih kanala, apscesa jetre, postoperativne insuficijencije jetre i posttransfuzijske hemolize.

Portalna hipertenzija javlja se kao prolazna pojava nakon velikih resekcija jetre i praćena je ascitesom. Obzirom da ista količina krvi mora proteći kroz smanjeni dio jetre nakon resekcije, zbog povećanog otpora u preostalom dijelu jetre rezultat je povišenje portalnog tlaka. Kao posljedica intraoperativne lezije razlog portalnoj hipertenziji može biti tromboza vene porte.

**Insuficijencija jetre** javlja se rijetko. Ovisno o stupnju oštećenja može se manifestirati različito. Najblaži oblik karakterizira hiperbilirubinemija i porast

vrijednosti enzima jetre, a opasna stanja su karakterizirana otkazivanjem funkcije jetre. Razlozi postoperativne insuficijencije su masna infiltracija, akutni hepatitis, ciroza, sepsa itd. Kliničke manifestacije ovise o težini njezine lezije, a karakteriziraju ih promjene u vladanju bolesnika (euforija, depresija), popuštanje voljne kontrole sfinktera pa sve do semikomatoznog i komatoznog stanja. Karakterističan simptom teže insuficijencije jetre je karakterističan miris tzv. „*foetor hepaticus*“.

**Insuficijencija bubrega** manifestira se smanjenjem diureze i porastom ureje i kreatinina u krvi. Posljedica je smanjene glomerularne filtracije.

**Plućne komplikacije** su česte nakon operacije jetre. Može doći do pleuralnih izljeva, atelektaza, pneumonije, plućnog apscesa, pneumotoraksa pa čak i do razvoja bronhobilijarne fistule. Akutni respiratorni distres sindrom (*ARDS*) je posljedica šoka, a pojavljuje se nakon većih operacija na jetri s velikim gubitkom krvi.

**Kardiovaskularne komplikacije** mogu nastati kao već spomenuta portalna hipertenzija, a može se javiti i teški hemodinamski poremećaj. Nakon proširene desne hepatektomije, ili nakon desne hepatektomije zbog torzije preostalog dijela jetre u desno javlja se ova komplikacija koja često završava smrću. Kao i nakon svake druge operacije može doći do plućne embolije i infarkta miokarda.

## 10. SISTEMSKA KEMOTERAPIJA METASTATSKOG KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Kemoterapijsko liječenje ima zadatak smanjiti mogućnost metastatske bolesti, smanjiti veličinu tumora ili usporiti rast tumora. Razlikujemo tri vrste liječenja:

- ✓ adjuvantno kemoterapijsko liječenje koje se primjenjuje kao dodatak kirurškom liječenju s ciljem smanjenja rizika povratka bolesti
- ✓ neoadjuvantno kemoterapijsko liječenje koja se primjenjuje kod lokalno uznapredovale bolesti s ciljem da se tumorska masa smanji i dovede u operabilan stadij
- ✓ palijativno kemoterapijsko liječenje primjenjuje se kod utvrđene metastatske bolesti kada nije moguć niti jedan oblik lokalnog liječenja s ciljem produženja života bolesnika, smanjenja simptoma i poboljšanja kvalitete života

Liječenje bolesnika kod kojih ne postoji mogućnost kirurškog liječenja provodi se sistemskom kemoterapijom, kombinacijom kemoterapije i monoklonskih antitijela te intraarterijskom primjenom lijekova intrahepatalno. Nakon svaka dva do tri kemoterapijska ciklusa provodi se procjena odgovora na terapiju ultrazvukom abdomena, rendgenom pluća i CT-om abdomena i toraksa. Ukoliko kod bolesnika nije postignut odgovor primjenom jednog kemoterapijskog protokola, opravdan je nastavak liječenja drugim (Dobрила-Dintinjana et al. 2008).

Citostatski protokoli u liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma uključuju (Dobрила-Dintinjana et al.2008):

- ✓ Fluoropirimidini – standardni kemoterapijski protokol 5-FU/LV danas se koristi u bolesnika koji ne podnose kombinirane kemoterapijske protokole
- ✓ Peroralni fluorpirimidini (kapecitabin, UFT) – gotovo je posve istisnuo 5-FU/LV zbog ekonomičnosti i pružanja veće kvalitete života uz manje nuspojave i identičnu učinkovitost. Koristi se u raznim kombinacijama
- ✓ Irinotekan (FOLFIRI i IFL protokol) – Irinotekan se pokazao učinkovit i siguran u visokim dozama u liječenju starijih bolesnika. FOLFIRI protokol se više koristi nego IFL

- ✓ Irinotekan u kombinaciji s kapecitabinom (XELIRI protokol) – pokazao visoku učinkovitost u studijama
- ✓ Oksaliplatin (FOLFOX protokol) – koristi se kao prva ili druga linija liječenja
- ✓ Kapecitabin i oksaliplatin (XELOX ili CapeOX protokol)
- ✓ Oksaliplatin u kombinaciji s irinotekanom (IROX protokol)

U liječenju su dostupna i tri biološka lijeka:

- ✓ Bevabizumab (blokator vaskularnog endotelnog čimbenika rasta, VEGF)
- ✓ Cetuksimab i panitumumab (blokatori receptora epidermalnog čimbenika rasta, EGFR).

Trans-kateterska kemoembolizacija (*TACE*) je minimalno invazivni postupak koji se radi kod bolesnika kod kojih kirurško liječenje nije izvodivo. Za trans-katetersku embolizaciju najčešće se koriste doksorubicin ili streptozotocin u kombinaciji s lipidiolom. Postupak se radi u općoj anesteziji, a najčešća komplikacija je postkemoembolizacijski sindrom. Postupak je kontraindiciran u bolesnika kod kojih je prisutna tromboza portalne vene ili insuficijencija jetara (Zjačić-Rotkvić et al. 2009).

*Hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC)* je osmišljena kako bi se poboljšao učinak kemoterapije dovodeći je na mjesto tumora. Posebni infuzijski sustav se ugrađuje u potkožno tkivo i povezuje s kateterom stavljenim u jetrenoj arteriji. *HAIC* pruža veću izloženost kemoterapiji malignih stanica s minimalnom toksičnošću. Komplikacije koje se mogu pojaviti su vezane za kateter (infekcija, okluzija jetrene arterije) i kemoterapiju (mučnina, povraćanje). Dokaza da bi *HAIC* u potpunost mogao zamijeniti intravensku kemoterapiju nema, te je standard za metastatski kolorektalni karcinom još uvijek intravenska kemoterapija (Liang et al. 2013).

## 11. KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA S KOLOREKTALNIM KARCINOMOM

Osim tjelesnog zdravlja danas se sve više spominje kvaliteta života i socijalno zdravlje. Socijalno zdravlje se definira kao stupanj u kojem osoba primjereno funkcionira kao član socijalne zajednice, što se manifestira na psihičko i tjelesno zdravlje te osobe (Vuletić et al. 2011). Kvaliteta života je puno širi pojam koji obuhvaća socijalno i tjelesno zdravlje. Koncept kvalitete života se učestalo koristi ali ga je teško definirati. Definicije kvalitete života i načini kojima se ona procjenjuje se razlikuju, ali svi istraživači se slažu da je koncept kvalitete života multidimenzionalan i subjektivan (Schumacher et al. 1991; Bowling 1995). Jednu od definicija kvalitete života su dali Felce i Perry (prema Vuletić & Mujkić) definirajući kvalitetu života kao sveukupno, opće blagostanje koje uključuje objektivne čimbenike i subjektivno vrednovanje fizičkog, materijalnog, socijalnog i emotivnog blagostanja, zajedno s osobnim razvojem i svrhovitom aktivnošću, a sve vrednovano kroz osobni skup vrijednosti određene osobe. U brojnim istraživanjima o kvaliteti života koja su rađena zdravlje zauzima prvo ili drugo mjesto po važnosti, ovisno o dobi ispitanika.

Saznanje o bolesti odnosno dijagnozi karcinoma u svakom čovjeku izaziva psihičku reakciju. Kod mnogih bolesnika javlja se strah, skrivanje dijagnoze od obitelji i prijatelja, ljutnja, nemoć, tjeskoba. Psihosocijalna podrška je od iznimne važnosti tijekom prilagođavanja na spoznaju da bolesnik ima kolorektalni karcinom te da će mu biti potrebno liječenje bilo da se radi o operaciji, kemoterapiji ili zračenju. Bolest donosi promjene u svim segmentima života bolesnika i obitelji. Utjecaj i pomoć obitelji značajni su s psihosocijalne strane tijekom cijelog procesa liječenja. Važno je upoznati bolesnika i o mogućnosti privremene ili trajne stome na crijevu i uspostavljanje povjerenje između bolesnika, liječnika i medicinskih sestara koji će biti u kontaktu tijekom procesa liječenja (Diklić et al. 2013). U istraživanjima o kvaliteti života bolesnika s kolorektalnim karcinomom se navodi da i nakon četiri godine bolesnici loše funkcioniraju i imaju puno problema u društvenom funkcioniranju, s umorom, spavanjem i proljevastim stolicama. Značajne razlike su nađene u socijalnom i fizičkom funkcioniranju, načinu na koji doživljavaju sebe i svoje tijelo između bolesnika koji imaju i nemaju stomu. Drugim riječima, stoma ograničava

svakodnevne aktivnosti, te utječe na dinamiku obiteljskog i društvenog funkcioniranja (Engel et al. 2003). Istraživanje koje je napravljeno godinu dana nakon postavljane dijagnoze o općoj kvaliteti života i tjelesnom funkcioniranju bolesnika s rakom debelog crijeva pokazalo je da kvaliteta života bolesnika slična kvaliteti života opće populacije, ali da bolesnici imaju lošije socijalno i emocionalno funkcioniranje i više simptoma poput teškoća disanja, mučnine, teškoća spavanja, konstipacije, proljevastih stolica i financijskih teškoća (Arndt et al. 2004). Međutim, istraživanje koje su proveli Rauch i sur. (2004) pokazalo je da su bolesnici godinu dana nakon postavljene dijagnoze kolorektalnog karcinoma imali manje simptoma boli i bolje rezultate na skalama tjelesnog i socijalnog funkcioniranja od opće populacije.

Medicinske sestre su svakodnevno u stalnom i izravnom kontaktu sa bolesnicima. Ciljevi sestrištva su promicanje zdravlja i sprečavanje bolesti, vraćanje zdravlja i pomoć bolesnicima te pomoć pri ublažavanju patnji u stanjima teških i neizlječivih bolesti. Osnova zdravstvene njege je usmjerenost na zadovoljavanje ljudskih potreba pa samim tim koncept kvalitete života je duboko utkan u područje zdravstvene njege. Medicinske sestre sestrišne dijagnoze formuliraju na temelju podataka prikupljenih od bolesnika intervjuom, promatranjem i mjerenjem te analizom bolesnikove dokumentacije. Sestrišne dijagnoze, prioriteti i ciljevi se dogovaraju i formiraju zajedno sa bolesnikom. Pri tome su i bolesnik i medicinska sestra usmjereni na što višu kvalitetu života. Evaluacija provedenih intervencija i procjena učinaka istih, omogućuje medicinskoj sestri da po potrebi korigira plan zdravstvene njege, redefinira ciljeve, korigira intervencije i usmjerava organiziranje i pružanje zdravstvene njege postizanju realnih i željenih ciljeva. Bol je jedna od sestriških dijagnoza koja sigurno utječe na kvalitetu života, a uklanjanje boli je preduvjet za brojne druge aktivnosti koje bolesnik provodi. Samostalno obavljanje aktivnosti svakodnevnog života je preduvjet za dobru kvalitetu života. Nadalje, anksioznost, strah i zabrinutost uz neizvjestan ishod liječenja i oporavak su jedne od najčešćih sestriških dijagnoza. Osjećaj sigurnosti kod bolesnika, te osjećaj barem djelomične kontrole nad vlastitim životom preduvjet je suradnje bolesnika s zdravstvenim osobljem, te preduvjet brzog i dobrog oporavka. Za procjenu života kvalitetnim nužno je rješavanje sestriških dijagnoza poput umora, nesаницe, poremećaja spavanja i mučnine. Potreba svake osobe je da voli i bude voljena, da se druži i komunicira s

drugim osobama. Stoga je vrlo značajna pomoć medicinske sestre pri rješavanju problema socijalne izolacije, oštećene socijalne interakcije, usamljenosti i otežane verbalne komunikacije. Na Maslowljevoj hijerarhiji osnovnih ljudskih potreba potreba za poštovanjem i samopoštovanjem nalaze se na četvrtoj razini. Medicinske sestre se često susreću s bolesnicima koji imaju nisko samopoštovanje, osjećaju se bespomoćno i beznadno. U zdravstvenoj njezi to su također sestriinske dijagnoze gdje medicinske sestre pomažu bolesnicima pri rješavanju tih problema. Dobro educiran bolesnik koji je usvojio vještine za samozbrinjavanje, samostalnu primjenu lijekova i uporabu pomagala stiče ponovo kontrolu nad vlastitim životom i osjećaj kvalitete života raste (Čukljek 2008).

Kvaliteta života trebala bi biti jedan od indikatora uspješnosti multidisciplinarnog tretmana i ukazivati na područja u kojima je bolesniku potrebna podrška (Pinjatela 2008).

## 12. ZAKLJUČAK

Većina kolorektalnih karcinoma nastaje iz adenoma. Brojne epidemiološke studije su potvrdile da masnoća, veće količine mesa, alkohol i veći broj drugih faktora pogoduju nastanku bolesti dok redovita tjelesna aktivnost i hrana s većom količinom vlakana, celuloza i mekinje djeluju protektivno. Rezultati liječenja su bolji kada je bolest otkrivena ranije. Budući da se kolorektalni karcinom razvija sporo, primjenom metoda ranog otkrivanja moguće ga je otkriti znatno prije nego se pojave prvi simptomi bolesti. Ako se kolorektalni karcinom otkrije u ranoj fazi, te se odmah pristupi liječenju, kolorektalni karcinom je izlječiv. U Hrvatskoj se provodi nacionalni program prevencije kolorektalnog karcinoma, no kako bi program pokazao svoj učinak potrebno je postići zadovoljavajući odaziv.

Liječenje kolorektalnog karcinoma ovisi o lokalizaciji, veličini i proširenosti tumora, kao i o dobi bolesnika i njegovom općem zdravstvenom stanju. Kirurško liječenje je najčešći i najučinkovitiji način liječenja kolorektalnog karcinoma. Kemoterapija u kombinaciji s ciljanim biološkim lijekovima u značajnoj mjeri povećava uspjeh liječenja kolorektalnog karcinoma koji nije otkriven u početnoj fazi.

Metastatski kolorektalni karcinom je i danas neizlječiva bolest unatoč velikom napretku u medicini ali kod bolesnika koji su kirurški liječeni, a u daljnjem tijeku bolesti dođe do metastaza samo u jetri i plućima, zahvaljujući modernijim pristupima i novim metodama možemo postići remisiju bolesti, dulje preživljavanje i bolju kvalitetu života.



### **13. ZAHVALE**

Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Leonardu Patrlju na stručnim savjetima i vodstvu prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svom suprugu Jošku, kćerki Miji i cijeloj svojoj obitelji na podršci i razumijevanju tijekom mog studiranja i izrade ovog diplomskog rada. Joško, hvala i na savjetima i sugestijama prilikom izrade ovog diplomskog rada.

I na kraju, ali ne manje važno, zahvaljujem prof.dr.sc. Siniši Opiću, učitelju, prijatelju i statistički značajnoj osobi u mom znanstvenom i akademskom razvoju i napretku.

## 14. LITERATURA

1. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghemard O, Levi F, Bismuth H (2004) Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstages by chemotherapy. *Ann Surg.* 240:644-658.
2. Aloia TA, Adam R, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D (2006) Outcome following hepatic resection of metastatic renal tumors. *HPB (Oxford)* 8:100-5.
3. Arndt V, Merx H, Strqmaier C, Zieqler H, Brenner H (2004) Quality of life in patients with colorectal cancer 1 year after diagnosis compared with the general population: a population-based study. *J Clin Oncol.* 22:4829-36.
4. Banić M (2006) Javnozdravstvena važnost bolesti probavnog sustava. *Medicus* 15:7-14.
5. Brkić T, Grgić M (2006) Kolorektalni karcinom. *Medicus* 15(1):89-97.
6. Bowling A (1995) What things are important in people's lives? A survey of the public's judgements to inform scales of health related quality of life. *Soc Sci Med* 41:1447-62.
7. Cai X, Li Z, Zhang Y, Yu H, Liang X, Jin R, Luo F (2014) Laparoscopic liver resection and the learning curve: a 14-year, single-center experience. *Surg Endosc* 28:1334-41.
8. Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, Lelong B, Ferrero A, Regge D, Delpero JR (2008) Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal metastases. *Arch Surg.* 143:978-82.
9. Čukljek S (2008) Kvaliteta života u zdravstvenoj njezi. *Plavi fokus* 3:35-36.
10. Damjanov I, Jukić S (2004) *Specijalna patologija*. Zagreb: Medicinska naklada.
11. Diklić D, Lovrić J, Đaković I (2013) Trendovi incidencije i mortaliteta od kolorektalnog karcinoma u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji 2000.-2100. i kvaliteta života operiranih bolesnika. *Radovi Zavoda za znanstvenoistraživački i umjetnički rad u Bjelovaru.* 7:107-124.
12. Dobrila-Dintinjana R, Bagić Ž, Štimac D (2008) Kemoterapija kolorektalnog karcinoma. *Medix* 14:119-126.

13. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz R, Nilsson O, Sturgeon C, Topolcan O (2003) Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *European Journal of Cancer* 39:718-727.
14. Europe against Colorectal Cancer; Declaration of Brussels, 9 May 2007 <http://www.future-health-2007.com/index.php?id=15> Accessed: 18. November 2014.
15. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Eckel R, Sauer H, Hölzel D (2003) Quality of life in rectal cancer patients A four-year study. *Ann Surg* 238:203-213.
16. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, Kodner IJ, Siegel BA (1998) Utility of FDG-PET for Investigation Unexplained Plasma CEA Elevation in Patients With Colorectal Cancer. *Annals of Surgery* 227:319-323.
17. Guyton AC, Hall JE (1999) *Medicinska fiziologija*. 9. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada.
18. Han HS, Yoon YS, Cho JY, Hwang DW (2013) Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma: korean experiences. *Liver Cancer* 2:25-30.
19. Hrvatski zavod za javno zdravstvo Registar za rak (2014) Incidencija raka u Hrvatskoj. [http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2012\\_final.pdf](http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2012_final.pdf) Accessed: 11. December 2014.
20. Hundt W, Braunschweig R, Reiser M (1999) Evaluation of spiral CT in staging of colon and rectum carcinoma. *European Radiology* 9:78-84.
21. Imam K, Bluemke DA (2000) MR imaging in the evaluation of hepatic metastases. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America* 8:741-756.
22. Ivanišević B (1982) *Kirurgija probavnog i endokrinog sustava*. Izabrana poglavlja. Zagreb: Školska knjiga.
23. Katičić M (2008) Klinička dijagnoza kolorektalnog karcinoma i metode probira. *Medix* 14:77-84.
24. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J (2005) Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 23:8490-9.
25. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, Grothey A, Vauthey JN, Nagorney DM, McWilliams (2009) Improved Survival in

- Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 27:3677-3683.
26. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A (2004) Anatomija čovjeka. 2. obnovljeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada.
27. Kujundžić M, Banić M, Bokun T (2008) Epidemiologija kolorektalnog karcinoma. *Medix* 14:70-76.
28. Liang YH, Shao YY, Chen JY, Liang PC, Cheng AL, Lin ZZ (2013) Modern Prospecion for Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy in Malignancies with Liver Metastases. *International Journal of Hepatology* 2013:141590.
29. Lochan R, White SA, Manas DM (2007) Liver resection for colorectal liver metastasis. *Surg Oncol* 16:33-45.
30. Madoff DC, Hicks ME, Vauthey JN, Charnsangavej C, Morello FA Jr, Ahrar K, Wallace MJ, Gupta S (2002) Transhepatic portal vein embolization: anatomy, indications, and technical considerations. *Radiographics* 22:1063-76.
31. Metcalfe MS, Bridgewater FHG, Mullin EJ, Maddern GJ (2004) Useless and dangerous-fine needle aspiration of hepatic colorectal metastases. *BMJ* 328:507-508.
32. Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva <https://vlada.gov.hr/UserDocsImages//Sjednice/Arhiva//264-02.pdf>  
Accessed:18. November 2014.
33. Patrlj L, Kopljar M, Kliček R, Hrelec Patrlj M, Kolovrat M, Rakić M, Đuzel A (2014) The surgical treatment of patients with colorectal cancer and liver metastases in the setting of the „liver first“ approach. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 3:324-329.
34. Paul MA, Mulder LS, Cuesta MA, Sikkenk AC, Lyesen GK, Meijer S (1994) Impact of intraoperative ultrasonography on treatment strategy for colorectal cancer. *Br J Surg* 81:1660-3.
35. Petrač D, Suradnici (2009) Interna medicina. Zagreb: Medicinska naklada
36. Pinjatela R (2008) Neke karakteristike kvalitete života osoba sa i bez malignog oboljenja. *Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja* 2:79-98.
37. Prpić I, Suradnici (2005) Kirurgija za medicinare. Treće, nepromjenjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga.

38. Rajković Z, Kopjar M, Ščuri I (2004) Minimalno invazivna kirurgija i nove tehnologije u medicini. *Medix* 53:40-1.
39. Rakić M, Partlj L, Kliček R, Kopljar M, Đuzel A, Čupurdija K, Bušić Ž (2014) The laparoscopic liver resections-an initial experience and the literature review. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 3:313-6.
40. Rauch P, Miny J, Conroy T, Neyton L, Guillemin F (2004) Quality of Life Among Disease-Free Survivors of Rectal Cancer. *J Clin Oncol.* 22:354-360.
41. Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KCH, Garden OJ, Wigmore SJ, and on behalf of the Edinburgh Liver Surgery and Transplantation Experimental Research Group (eLISTER) (2005) The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut.* 54:289-96.
42. Schumacher M, Olschewski M, Schulgen G (1991) Assessment of quality of life in clinical trials. *Stat Med* 10:1915-1930.
43. Shah DR, Green S, Elliot A, McGahan JP, Khatri VP (2013) Current oncologic applications of radiofrequency ablation therapies. *World J Gastrointest Oncol.* 5:71-80.
44. Shoup M, Guillem JG, Alektiar KM, Liau K, Paty PB, Cohen AM, Wong WD, Minsky BD (2002) Predictors of survival in recurrent rectal cancer after resection and intraoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 45:582-592.
45. Small RM, Lubezky N, Shmueli E, Figer A, Aderka D, Nakache R, Klausner JM, Ben-Haim M (2009) Response to chemotherapy predicts survival following resection of hepatic colo-rectal metastases in patients treated with neoadjuvant therapy. *J Surg Oncol.* 99:93-8.
46. Štulhofer M (1999) Kirurgija probavnog sustava. Drugo, djelomično izmijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada.
47. Tranchart H, Dagher I (2014) Laparoscopic liver resection: a review. *J Visc Surg* 151:107-15.
48. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M (2007) Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol.* 25:4575-80.

49. Van den Eynde M, Hendlisz A (2009) Treatment of colorectal liver metastases: a review. *Rev Recent Clin Trials* 4:56-62.
50. Včev A (2002) Bolesti debelog crijeva. Osijek: Grafika.
51. Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B (2003) Interna medicina. Treće promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak.
52. Vucelić B, Suradnici (2002) Gastroenterologija i hepatologija. I. dio. Zagreb: Medicinska naklada.
53. Vuletić G, Ivanković D, Davern M (2011) Kvaliteta života i zdravlje. Filozofski fakultet Sveučilišta u Osijeku:120-125.
54. Vuletić G, Mujkić A Što čini osobnu kvalitetu života: Studija na uzorku Hrvatske gradske populacije.  
[http://www.snz.unizg.hr/cms/images/PDF/kvaliteta\\_zivota.pdf](http://www.snz.unizg.hr/cms/images/PDF/kvaliteta_zivota.pdf) Accessed: 17 December 2014.
55. Wanebo HJ, Chy QD, Vezeridis MP, Soderberg C (1996) Patient Selection for Hepatic Resection of Colorectal Metastases. *Arch Surg.* 131(3):322-329.
56. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S (2006) Survival after hepatic resection for colorectal metastases: A 10-year experience. *Ann Surg Oncol.* 13:668-76.
57. Yamada H, Kato H, Kondo S, Okushiba S, Morikawa T (2001) Repeat hepatectomy for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer. *Hepato-gastroenterology* 48:828-830.
58. Zaheer S, Pemberton JH, Farouk R, Dozis RR, Wolff BG, Ilstrup D (1998) Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 227:800-811.
59. Zelić M, Juretić-Franković K, Uravić M (2008) Kirurško liječenje karcinoma kolona i rektuma. *Medix* 14:100-106.
60. Zjačić-Rotkvić V, Vrbanec D, Cigrovski Berković M, Rotkvić L (2009) Smjernice za dijagnostiku i liječenje neuroendokrinih tumora probavnog sustava i gušterače. Klinika za unutrašnje bolesti KB „Sestre milosrdnice“  
<http://www.hlz.hr/smjernice/Endokrinolosko%20drustvo.pdf>  
Accessed: 06. December 2014.
61. Zorzi D, Mullen JT, Abdalla EK, Pawlik TM, Andres A, Muratore A, Curley SA, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN (2006) Comparison between hepatic

wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 10:86-94.

62. Zovak M (2007) Koleracija ekstranodalnih depozita i kliničkopatoloških faktora u bolesnika operiranih zbog mucinoznog kolorektalnog karcinoma. Doktorska disertacija. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
63. Zovak M (2013) Kirurško liječenje tumora jetre i hepatobilijarnih puteva. *Medix* 19:107-108.

## 15. ŽIVOTOPIS

Iva Filipušić

Prilaz Gjure Deželića 60

10 000 Zagreb

mob: 091/5090418

Email: iva.filipusic@inbox.com

Rođena sam 26. srpnja 1977. godine u Zagrebu gdje sam završila osnovnu školu „Rade Končar“ 1991. godine. Srednju medicinsku školu „Vrapče“ završila sam 1995. godine u Zagrebu. U listopadu iste godine primljena sam na odjel za Ortopediju Klinike za dječje bolesti Zagreb. U veljači 1996. godine tražim premještaj u Jedinicu intenzivnog liječenja zbog svoje želje i ambicije da radim u operacijskoj sali na odjelu za Anesteziju. U travnju 1998. godine prelazim raditi u operacijsku salu gdje obavljam poslove i zadatke anesteziološkog tehničara. Na istom radnom mjestu radim i danas. Uz rad sam 2011. godine završila preddiplomski stručni studij Sestrinstva na Zdravstvenom veleučilištu. Na Učiteljskom fakultetu 2012. godine završila sam pedagoško-psihološko-didaktičko-metodičku izobrazbu. Nastavak mog obrazovanja uslijedio je 2013. godine kada upisujem diplomski sveučilišni studij Sestrinstva na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu gdje sam redovan student.

Dobro vladam engleskim jezikom, te odlično poznajem rad na računalu.

Članica sam Hrvatske komore medicinskih sestara i predsjednica Povjerenstva za marketing Hrvatske udruge medicinskih sestara.

Sudjelovala sam na brojnim skupovima, konferencijama i radionicama iz područja sestrinstva i pedagogije.