

Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke

Reccomandations for the treatment of patients with colorectal cancer

¹Velenik Vaneja, ¹Oblak Irena, ¹Brecelj Erik, ¹Ocvirk Janja, ¹Edhemović Ibrahim, ¹Jeromen Ana, ¹Anderluh Franc, ²Omejc Mirko, ³Potrč Stojan, ²Štabuc Borut, ¹Mušič Maja, ²Popovič Peter, ¹Reberšek Martina, ¹Zadnik Vesna, ¹But Hadžić Jasna, ²Trotovšek Blaž, ¹Krajc Mateja, ¹Ebert Moltara Maja, ¹Benedik Jernej, ¹Volk Neva, ¹Petrič Rok, ²Bračko Matej, ²Frković Grazio Snežana, ¹Kozjek Nada

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana;

²Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana;

³Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Korespondenca: izr.prof.dr.Vaneja Velenik, dr.med.,

Email: vvelenik@onko-i.si

Poslano / Recieved: 29.09.2017

Sprejeto / Accepted: 26.10.2017

UVOD

Med vsemi raki je rak debelega črevesa in danke (RDČD) z 12 odstotki takoj za kožnimi nemelanomskimi raki na drugem mestu. Incidenca se je v Sloveniji povečevala pri obeh spolih že od sredine petdesetih let zadnjega stoletja do leta 2010 za približno 5 odstotkov letno. Z uvedbo Državnega programa presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki (SVIT) leta 2009 opažamo od leta 2011 do 2013 upad incidence za 10,5 odstotka letno.

Pri zdravljenju tako raka debelega črevesa kot raka danke ima operacija osrednjo vlogo, izkušnost kirurga pa je neodvisni napovedni dejavnik za izid bolezni.

Na žalost ima ob postavitvi diagnoze manj kot 20 odstotkov bolnikov omejeno bolezen. Pri teh bolnikih za ozdravitev zadostuje radikalna resekcija, petletno relativno preživetje znaša več kot 90 odstotkov. Približno 60 odstotkov bolnikov ima lokalno in/ali področno napredovalo bolezen z visokim tveganjem za ponovitev, zato jih zdravimo kombinirano. Njihovo petletno relativno preživetje je 60- do 70-odstotno. V 20 odstotkih ali več imajo bolniki ob postavitvi diagnoze že oddaljene zasevke, njihovo petletno preživetje je 7- do 8-odstotno. Tudi pri teh bolnikih vse bolj uporabljamo kombinirano zdravljenje in poskus radikalne resekcije tako primarnega tumorja, kot oddaljenih zasevkov.

EPIDEMIOLOGIJA

Za rakom debelega črevesa in danke zbolijo po svetu letno več kot 1,300.000 ljudi, umre pa jih približno 700.000; ta bolezen je

vzrok smrti pri približno osem odstotkih bolnikov, ki umrejo za rakom. Po ocenah, pripravljenih v projektu EUCAN, so leta 2012 med 40 obravnavanimi evropskimi državami zabeležili največjo starostno standardizirano incidenco rakov debelega črevesa in danke na Slovaškem, sledijo ji Madžarska, Danska in Nizozemska, najmanjšo pa v Grčiji in Albaniji. Slovenija je bila na tem seznamu na sedmem mestu. Pri primerjavi umrljivosti pa je po ocenah istega projekta na prvem mestu Madžarska; Slovenija je zasedla četrto mesto. V razvitejših evropskih državah se umrljivost zaradi rakov debelega črevesa in danke že zmanjšuje, predvsem zaradi zgodnejšega odkrivanja boleznih in kakovostnejšega zdravljenja.

Po podatkih Registra raka RS je v obdobju 2009–2013 za raki debelega črevesa in danke povprečno letno zbolelo 1.569 oseb: 939 moških in 630 žensk. Letno zaradi raka debelega črevesa in danke v Sloveniji umre skoraj 800 ljudi, med nami pa je konec leta 2013 bivalo več kot 10.000 oseb z diagnozo raka debelega črevesa in danke (prevalenca). Raki na debelem črevesu in danki so z 12 odstotki takoj za nemelanomskim kožnim rakom med vsemi raki po pogostosti na drugem mestu. Najmanjši delež med njimi predstavljajo raki rektosigmoidne zveze (9 %). Rak danke je 34 odstotkov, medtem ko se je med 675 primeri raka debelega črevesa največ primerov pojavilo na esastem delu debelega črevesa (41 %), sledita slepo črevo (17 %) in ascendentni del debelega črevesa (12 %); 3 odstotki bolnikov niso imeli opredeljenega dela debelega črevesa, kjer je rak nastal. Incidenca raka debelega črevesa in raka danke se v Sloveniji povečuje pri obeh spolih že od sredine petdesetih let prejšnjega stoletja, do leta 2010 se je povečevala za približno 5 odstotkov letno. Uvedba presejalnega programa SVIT pa je povzročila padanje incidence;

pri moških incidenca od leta 2010 pada za 10 odstotkov letno, pri ženskah pa za 6 odstotkov.

Največ bolnikov ima ob diagnozi bolezen razširjeno v regionalne bezgavke; v letih 2009–2013 je bilo takšnih 57 odstotkov. V istem obdobju je imelo 20 odstotkov bolnikov omejeno bolezen, 21 odstotkov pa so jih odkrili v razsejani obliki; 2 odstotka bolnikov stadija ni imelo določenega. Delež omejenega stadija ob diagnozi se z uvedbo presejalnega programa SVIT povečuje. Število zbolelih se začne v populaciji strmo višati po 50. letu starosti, rak se po 20. letu začne pojavljati le pri dedno obremenjeni populaciji.

Relativno petletno preživetje slovenskih bolnikov z rakom se s časom izboljšuje in je bilo pri zbolelih med leti 2009 in 2013 že večje od 60 odstotkov. Preživetje ni značilno odvisno od spola bolnika, nakazuje pa se jasen trend manjšanja preživetja z zviševanjem starosti ob diagnozi. Najbolj značilen napovedni dejavnik preživetja je stadij ob diagnozi, saj bolniki z oddaljenimi metastazami v manj kot 10 odstotkih preživijo pet let po diagnozi, tisti z omejeno boleznijo pa nad 90 odstotkov. Rezultati študije EURO-CARE-5 kažejo, da je preživetje slovenskih bolnikov z raki debelega črevesa in danke značilno manjše od evropskega povprečja.

PREVENTIVA

Približno tri četrtine rakov debelega črevesa in danke prištevamo med sporadične oblike. Pri njihovem nastanku so bistvenega pomena dejavniki, ki jih povežemo z zahodnim načinom življenja: energijsko bogata prehrana z veliko rdečega mesa in živalskih maščob ter sedeč način življenja skupaj z razvadami, kot so čezmerno uživanje alkoholnih pijač in kajenje. Med varovalne dejavnike pa prištevamo uživanje vlaknin, ribjih jedi in antioksidantov, dovolj gibanja ter vzdrževanje normalne telesne teže. V primarni preventivi tako svetujemo predvsem zdrav način prehranjevanja in izogibanje škodljivim navadam.

Ključna pri zmanjševanju bremena rakov debelega črevesa in danke je tudi sekundarna preventiva. V njenem okviru se za zmanjšanje incidence in umrljivosti priporoča populacijsko presejanje s testom na prikrito krvavitev in v primeru pozitivnega izvida diagnostično kolonoskopijo. Leta 2009 je na področju celotne Slovenije začel delovati presejalni program za zgodnje odkrivanje raka debelega črevesa in danke (SVIT). Namenjen je moškim in ženskam, starim od 50 do 74 let, ki se jih enkrat na dve leti povabi k testiranju blata na prikrito krvavitev. Letno je v program SVIT povabljenih skoraj 300.000 oseb, odzivnost v letu 2015 je bila 55-odstotna. Istega leta je bilo v okviru programa SVIT opravljenih 9.476 kolonoskopij v 26 pooblaščenih kolonoskopskih centrih; odkritih je bilo 205 primerov raka debelega črevesa in danke, 2.232 oseb je imelo diagnosticiran napredovali adenom. Rezultati populacijskega presejanja v Sloveniji so po nekajletnem delovanju programa SVIT že vidni, saj se delež omejene boleznijo ob diagnozi povečuje, zmanjšuje pa se tudi incidenca.

ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani deluje ambulanta za genetsko svetovanje.

Indikacije za napotitev na onkološko genetsko svetovanje za oceno prisotnosti dednih sindromov, povezanih z visoko ogroženostjo za RDČD:

- znana patogena mutacija v družini

ali

- bolnik z RDČD in > kot 10 diagnosticiranih adenomov

ali

- bolnik z RDČD ali rakom endometrija, ki ustreza vsaj enemu izmed naslednjih pogojev:
 - diagnoza postavljena pred 50. letom starosti;
 - imunohistokemično barvanje tumorja pokaže izgubo jedrnega izražanja enega ali več proteinov za popravljanje neujemanja (MMR proteina) ali molekularno genetske preiskave kažejo, da gre za tumor z visoko izraženo mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI-high);
 - prisotni sinhroni ali metahroni raki povezani s sindromom Lynch*;
 - \geq en sorodnik v prvem kolenu, ki je pred 50. letom starosti zbolel za rakom, ki je povezan s sindromom Lynch*;
 - \geq dva sorodnika v prvem ali drugem kolenu z rakom, ki je povezan s sindromom Lynch*, ne glede na starost ob diagnozi;
 - izračun z uporabo modela PREMM** $\geq 5\%$;

ali

- posameznik, ki nima RDČD ali raka endometrija, ima pa glede na PREMM** izračun $\geq 5\%$ verjetnost, da ima mutacijo v MMR genih ali ima pozitivno družinsko anamnezo z vsaj enim od naslednjih meril:
 - sorodnik v prvem kolenu z RDČD ali rakom endometrija z diagnozo pred 50. letom starosti;
 - sorodnik v prvem kolenu z RDČD ali rakom endometrija in drugim sinhronim ali metahronim rakom, ki je povezan s sindromom Lynch*;
 - \geq dva sorodnika v prvem ali drugem kolenu z rakom, ki je povezan s sindromom Lynch*, vsaj ena diagnoza mora biti postavljena pred 50. letom starosti;
 - \geq trije sorodniki v prvem ali drugem kolenu z rakom, ki je povezan s sindromom Lynch*, ne glede na starost ob diagnozi;
 - posameznik z več kot 10 adenomi;
 - posameznik, ki ima sorodnika v prvem kolenu s polipozo;
 - posameznik z dezmoidnim tumorjem, multifokalno ali bilateralno kongenitalno hipertrofijo pigmentnega epitelija mrežnice (CHRPE), kribiformno morularno različico papilarnega raka ščitnice ali hepatoblastomom;
 - posameznik z multiplimi gastrointestinalnimi hamartomskimi polipi ali seriranimi polipi.

* Raki, ki so povezani s sindromom Lynch:

RDČD, rak endometrija, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega in biliarnega trakta, tumorji možganov (običajno glioblastom v povezavi s sindromom Turcot) ter sebacealne neoplazme in keratoakantomi v povezavi s sindromom Muir–Torre

** PREMM Model: Prediction Model for MLH1, MSH2, and MSH6 Gene Mutations

Dostopno na: <http://premm.dfci.harvard.edu/>

PROCES GENETSKE OBRAVNAVE VKLJUČUJE:

- natančno preverjanje celotne medicinske dokumentacije, vključno z analizo preverjene in usmerjene družinske anamneze;
- preverjanje anamneze operativnih posegov;
- usmerjen klinični pregled, vezan na sindrom;
- psihosocialno podporo;
- oceno ogroženosti in priporočila glede na ogroženost za raka debelega črevesa in danke in rake, ki so povezani v dedne sindrome;
- izobraževanje;
- seznanitev s prednostmi in omejitvami genetskega testiranja;
- genetsko testiranje ob podpisu obveščene soglasja za testiranje;
- obravnavo v okviru multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje in testiranje.

NAJBOLJ POGOSTI SINDROMI, POVEZANI Z VISOKO OGRŹENOSTJO ZA RDČD:

- sindrom Lynch;
- klasična družinska adenomatozna polipoza (FAP);
- atenuiran FAP (AFAP);
- polipoza, povezana z *MUTYH* (MAP);
- sindrom Peutz–Jeghers;
- sindrom juvenilne polipoze (JPS);
- serirani polipozni sindrom (SPS).

NESINDROMSKI – DRUŽINSKA OGRŹENOST
Ogroženost je lahko tudi nesindromska oz. družinska.**TNM KLASIFIKACIJA**

Za določitev stadija raka debelega črevesa in danke uporabljamo TNM klasifikacijo bolezni (8. revizija, 2017), ki je za obe vrsti raka enaka.

T; primarni tumor:

- T1 tumor vrašča v submukozo;
- T2 tumor vrašča v muskularis proprio;
- T3 tumor vrašča v serozo ali v neperitonealizirano perikolično ali perirektalno tkivo;
- T4 tumor vrašča v sosednje organe ali strukture in/ali perforira visceralni peritonej:
 - T4a tumor perforira visceralni peritonej,
 - T4b tumor vrašča v sosednje organe in strukture.

N; področne bezgavke:

- N0 ni zasevkov v področnih bezgavkah;
- N1 zasevki v 1–3 področnih bezgavkah:
 - N1a zasevki v 1 področni bezgavki,
 - N1b zasevki v 2–3 področnih bezgavkah,
 - N1c tumorski depozit (sateltni nodus*) v neperitonealiziranem perikoličnem ali perirektalnem maščevju, brez zasevkov v področnih bezgavkah;
- N2 zasevki v 4 ali več področnih bezgavkah:
 - N2a zasevki v 4–6 področnih bezgavkah,
 - N2b zasevki v 7 ali več področnih bezgavkah.

* **Sateltni nodus:** diskretni makroskopski ali mikroskopski noduli karcinoma v perikoličnem/perirektalnem maščevju, v področju limfne drenaže primarnega tumorja, ki so diskontinuirani (od primarnega tumorja) in v področju katerih histološko ni prepoznavnih rezidualnih elementov bezgavke, krvne žile ali živca.

M; oddaljeni zasevki:

M0 ni oddaljenih zasevkov;

M1 oddaljeni zasevki:

M1a zasevki v enem organu (jetra, pljuča, ovarij, nepodročne bezgavke, brez peritonealnih zasevkov),

M1b zasevki v več kot enem organu,

M1c zasevki peritoneja z/brez ostalih organov.

Stadiji

Stadij 0	Tis	NO	MO
Stadij I	T1–2	N0	M0
Stadij II A	T3	N0	M0
Stadij II B	T4a	N0	M0
Stadij II C	T4b	N0	M0
Stadij III A	T1–2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stadij III B	T3–4a	N1	M0
	T2–3	N2a	M0
	T1–2	N2b	M0
Stadij III C	T4a	N2a	M0
	T3–4a	N2b	M0
	T4b	N1–2	M0
Stadij IVA	Tx	Nx	M1a
Stadij IVB	Tx	Nx	M1b
Stadij IVC	Tx	Nx	M1c

PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKI Z NOVO ODKRITIM RAKOM DEBELEGA ČREVESIA IN DANKE**RAK DEBELEGA ČREVESIA**

Poleg anamneze in kliničnega pregleda morajo imeti bolniki opravljene naslednje preiskave:

- digitorektalni pregled;
- totalna kolonoskopija z biopsijami ali polipektomijo sumljivih sprememb za histološko potrditev bolezni in označitev s tušem 1 cm od zgornjega in spodnjega roba tumorja ali od odstranitve večje sumljive polipoidne lezije (verjetnost sinhronih karcinomov je 4 %, v 25–30 % so prisotni polipi). Pri stenozirajočih tumorjih je treba preiskavo ponoviti v roku 3–6 mesecev po operaciji. Če totalna kolonoskopija ni mogoča, se naredi CT ali MR kolonografija;
- računalniška tomografija (CT) prsnega koša in trebuha z intravensko aplikacijo kontrasta;

- odvzem krvi za hemogram in biokemične preiskave ter tumorski marker CEA;
- scintigrafijo okostja (samo pri bolnikih s kliničnim sumom na prisotnost kostnih zasevkov);

* PET-CT ni indiciran v rutinski predoperativni diagnostiki raka debelega črevesa. Uporaben je pri neopredeljenih lezijah za potrditev oziroma izključitev prisotnosti zasevkov.

RAKDANKE: aboralni rob tumorja oddaljen 15 cm ali manj od anokutane linije (merjeno z rigidnim rektoskopom) Poleg anamneze in kliničnega pregleda ter histološko potrjenega raka danke morajo imeti bolniki opravljene naslednje preiskave:

Za oceno lokalne in regionalne razširjenosti tumorja:

- digitorektalni pregled (višina, lokalizacija, premakljivost, funkcija sfinktrov);
- totalno kolonoskopijo z biopsijami, razen v primeru tehnične neizvedljivosti le te pri stenozantnih tumorjih (možnih je 4 % sinhronih karcinomov, v 25–30 % so prisotni polipi). Pri stenozirajočih tumorjih je treba preiskavo ponoviti v roku 3–6 mesecev po operaciji. Če totalna kolonoskopija ni mogoča, se naredi CT ali MR kolonografija;
- rektoskopijo, če totalna kolonoskopija ni izvedljiva;
- magnetno resonanco (MR) medenice. Če ta iz kakršnega koli razloga ni izvedljiva, mora bolnik opraviti EUZ;
- endoluminalni ultrazvok (EUZ) danke zadošča le za tumorje stadija T1 N0;
- pri tumorskem vraščanju v sosednje organe (prostata, uterus, sečevoda, mehur itd.) so potrebne dodatne preiskave – cistoskopija, intravenska urografija, endovaginalni UZ itd.;
- zaželeno je manometrija analnega sfinktra pred nizko sprednjo ali intersfinkterno resekcijo.

* CT medenice ni metoda izbora za oceno lokalne razširjenosti tumorja ali prizadetih področnih bezgavk in se je ne priporoča.

Za oceno prisotnosti morebitnih oddaljenih zasevkov:

- CT prsnega koša in trebuha z intravensko aplikacijo kontrasta;
- MR jeter za oceno resektabilnosti ob sumu na jetrne zasevke;
- odvzem krvi za krvne in biokemične preiskave ter tumorski marker CEA in Ca 19-9;
- scintigrafijo okostja (samo pri bolnikih s kliničnim sumom na prisotnost kostnih zasevkov).

* PET-CT ni indiciran v rutinski predoperativni diagnostiki raka debelega črevesa. Uporaben je pri neopredeljenih lezijah za potrditev oziroma izključitev prisotnosti zasevkov.

* Dokumentacija vseh bolnikov z rakom danke mora biti pred začetkom zdravljenja obravnavana na multidisciplinarnem konziliju, ki ga sestavljajo vsaj kirurg, usmerjen v zdravljenje raka širokega črevesa in danke, specialist onkologije in radioterapije ter specialist internistične onkologije, po potrebi pa tudi drugi (radiolog, patolog). Na osnovi izvidov opravljenih preiskav in podatkov o stanju zmogljivosti bolnika ter pridruženih boleznih se o načinu zdravljenja (predoperativno ali neoadjuvantno zdravljenje, primarno kirurško zdravljenje, paliativno zdravljenje) odločamo individualno.

SLIKOVNA DIAGNOSTIKA

Zamejitvene preiskave:

Rak debelega črevesa:

Pri bolnikih s histološko potrjenim rakom debelega črevesa mora biti v okviru zamejitvenih preiskav opravljena CT preiskava prsnega koša in trebuha z i.v. aplikacijo kontrastnega sredstva (KS). Dodatna slikovna diagnostika pa se opravi po pridobljenem mnenju onkologa ob sumu na oddaljene zasevke.

Rak danke:

Pri bolnikih s histološko potrjenim rakom danke mora biti za lokalno zamejitev boleznih opravljena MR preiskava medenice. Za oceno razširjenosti mora biti opravljena CT preiskava prsnega koša in trebuha z i.v. KS.

V primeru, da so vidni samo jetrni zasevki, se o dodatnih preiskavah, potrebnih za načrtovanje zdravljenja, odloča jetrni kirurg skupaj z radiologom. CT kolonografija, s katero ocenimo preostanek črevesa, je primerna alternativna metoda kolonoskopiji, ko ta ni bila opravljena v celoti.

Po mednarodnih smernicah je MRI preiskava medenice najbolj primerna za oceno lokalnega stadija boleznih, saj prepoznava tudi prognostične označevalce za lokalno ponovitev boleznih. CT preiskava sama po sebi nima mesta pri lokalni oceni stadija karcinoma danke.

MR preiskava je primerna za oceno vseh stadijev T (pri tumorjih T1 zadostuje samo endo-rektalna UZ preiskava (EUZ)). MR preiskava mora biti narejena v skladu s sprejetimi standardi, izvidi morajo biti standardizirani.

Strukturiran izvid MR preiskave danke:

DIS: - oddaljenost spodnjega dela tumorja od anokutane črtecm

Dolžina tumorja v cm

Izgled: polipoiden

soliden odure doure

mucinozen odure doure

T - T stadij: ocena globine invazije tumorja

T1-2

T3 a,b (≤ 5 mm invazije v perirektalno maščevje)

T3 c,d (> 5 mm invazije v perirektalno maščevje)

T4, vraščanje v okolne organe

A: infiltracija v analni kompleks in puborektalne mišice.

N - bezgavke (»nodes«)

N0: ni vidnih patološko spremenjenih bezgavk

N+ (premer > 9 mm)

N+ (premer bezgavk 5–9 mm IN najmanj 2 dodatna kriterija (okrogla bezgavka/ neostro razmejeni robovi, heterogen signal znotraj bezgavke)

N+ (premer bezgavk < 5 mm IN okrogla bezgavka IN neostro razmejeni robovi IN heterogen signal znotraj bezgavke)

Nx (ostalo)

število prizadetih bezgavk

število bezgavk izven MRF

C: CRM, najmanjša oddaljenost do MRF ... v mm

Mesto najmanjše oddaljenosti od MRF ura

E: EMVI da ne

Tehnična izvedba preiskave:

Za preiskavo uporabljamo MR aparat z močjo najmanj 1,5 T, s površinsko tuljavo, uporaba endorektalnega polnila (gela) ni potrebna. Prav tako ni treba aplicirati i. v. KS. Pred MR preiskavo je priporočljivo, da i. m. apliciramo spazmolitik, da preprečimo artefakte peristaltike črevesja. Za preiskavo uporabljamo večinoma T2 poudarjene sekvence, uporaba tehnik za izničenje maščob ni priporočljiva. Uporaba difuzije ni nujna, je pa priporočljiva pri zamejitveni preiskavi; pri ponovni preiskavi za oceno učinka zdravljenja je uporaba difuzije obvezna. Preiskavo začnemo s sagitalno T2 poudarjeno TE sekvenco, na kateri poiščemo tumor. Nadaljujemo s T2 poudarjeno aksialno sekvenco, na kateri mora biti prikazana celotna medenica (za oceno bezgavk, ki ležijo izven MRF). Nato nadaljujemo aksialno s T2 poudarjeno sekvenco, s tankimi rezi (1–3 mm, < 4 mm), ki potekajo pravokotno na vzdolžno os rektuma (na mestu tumorja), da lažje ocenimo infiltracijo v maščevje in oddaljenost od MRF. Preiskava mora zajemati vsaj 5 cm področja nad tumorjem.

Pri nizko ležečih tumorjih moramo za prikaz sfinktrov prav tako paziti, da so prečni rezi pravokotni na os analnega kanala. Naredimo tudi koronarne reze za natančno oceno infiltracije v analni kompleks in puborektalne mišice.

Pri preiskavi z MR je razlikovanje med tumorji T2 in začetnimi tumorji T3 težje; spikula v perirektalno maščevje lahko predstavljajo dezmodoplastično reakcijo ali začetno maligno infiltracijo. Preiskava z MR medenice s površinsko tuljavo je na splošno zelo zanesljiva pri ločevanju med tumorji T2 in T3, med tumorji T3 in T4, oceni oddaljenosti tumorja do mezorektalne fascije (MRF), oceni prostih kirurških robov (CRM), oddaljenosti od anokutane črte, kranioakvdalni zamejitvi, prizadetosti bezgavk in prisotnosti ektramuralne vaskularne invazije (EMVI).

Izvid MR preiskave mora vsebovati naslednje podatke:

Pomagamo si z opomnikom DISTANCE:

- 1. DIS:** oddaljenost tumorja od anokutane črte. Oddaljenost merimo z ravno linijo, ki je najbolj podobna oceni z rigidnim rektoskopom. Ocenjujemo distalni rob tumorja: 0–5 cm od anokutane črte: nizko ležeč tumor, 5–10 cm: tumor v srednjem delu rektuma in nad 10 cm: tumor v zgornji tretjini retuma.
- 2. T – T stadij:** ocena globine invazije tumorja po TNM klasifikaciji.
- 3. A: infiltracija v analni kompleks in puborektalne mišice.**
- 4. N – bezgavke (»nodes«):** Preiskava z MR medenice s površinsko tuljavo je tudi zelo zanesljiva za prikaz bezgavk v perirektalnem maščevju in bezgavk izven MRF. Pri oceni prizadetosti bezgavk upoštevamo velikost bezgavk, njihovo razmejitev od okolice in intenziteto signala znotraj bezgavke. Velikost ima pomembno vlogo pri oceni maligne infiltracije, vendar ni določene mejne vrednosti velikosti bezgavke. Patološko spremenjene bezgavke se najpogosteje nahajajo znotraj MRF v višini tumorja ali proksimalno, pri napredovalih tumorjih so izven MRF. MR preiskava je zelo zanesljiva pri oceni prizadetosti bezgavk ob medenični steni (obtura-torne in bezgavke ob arteriji iliaki interni). Če so prizadete bezgavke izven MRF, je to treba opisati posebej.
- 5. C: CRM (»circumferential resection margin«)** pomeni infiltracijo v kirurški reseksijski rob. mrCRM je razdalja, izmerjena na MR preiskavi, od najbolj invazivnega dela tumorja do MRF. Ko je izmerjena razdalja < 1 mm, ocenjujemo, da tumor vrašča v MRF. Pri oddaljenosti < 2 mm ocenjujemo, da je sumljivo za vraščanje. Ocena oddaljenosti od MRF je pri nizko ležečih tumorjih zelo težavna, saj anatomske strukture ležijo neposredno druga ob drugi.

- 6. E: EMVI (ekstramuralna vaskularna invazija)** je neodvisni napovedni dejavnik za nastanek oddaljenih zasevkov. Na MR preiskavi vidimo razširjene perirektalne žile, signal znotraj žil je spremenjen.

Za prikaz števila jetrnih metastaz je MR s specifičnim jetrnim KS superioren nad CT preiskavo s KS, medtem ko je PET-CT bolj občutljiv za detekcijo jetrnih metastaz pri posameznem bolniku.

Diagnostika kostnih metastaz in metastaz v možganih je smiselna pri bolnikih s težavami.

Sledenje po neoadjuvantni radio+/-kemoterapiji:

EUZ, CT in MR zanesljivo ocenijo zmanjšanje tumorja po terapiji. Težavo predstavljajo fibrozne spremembe, ki jih s slikovnimi metodami ne moremo razlikovati od ostanka tumorja, zato največkrat pride do precenjenega stadija (»overstaging«). Najbolj zanesljiva preiskava je MR preiskava. V izvidu moramo opisati prisotnost ostanka tumorja in/ali fibroze, oddaljenost spodnjega dela ostanka tumorja od ano-kutane linije, velikost tumorja in ostankov znotraj MRF, velikost in število sumljivih bezgavk znotraj in izven MRF (yN), vraščanje oz. oddaljenost do MRF in mesto.

Ocena recidiva v mali medenici: preiskava z MR, pomembne so zlasti T2 obtežene sekvence v različnih ravninah in difuzija.

SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM DEBELEGA ČREVESA

Kirurgija raka debelega črevesa

Standardna operacija je radikalna resekcija tumorja (R0 resekcija) s centralno ligaturo žil in odstranitvijo področnih bezgavk.

- Prednost imajo resekcije s primarno anastomozo;
- upoštevanje principa popolne mezokolične ekscizije (ang: »complete mesocolic excision«, CME);
- izogibati se je treba perforaciji tumorjev;
- z ligaturo žil in črevesa pred in za tumorjem preprečimo širjenje tumorja med operacijo (tehnika »no-touch«);
- pri operacijah v ileusu poskušamo izvesti radikalno operacijo;
- pri preraščajočih tumorjih (vnetna reakcija ali infiltrativna rast) se odločamo za resekcije v bloku (multivisceralne resekcije);
- pri R0 resekciji tumorja poskušamo metastaze (jetra, ovariji) odstraniti pri prvi operaciji;
- za paliativne posege se odločamo pri zapletih, kot so krvavitev, perforacija ali ileus;
- za laparoskopske resekcije veljajo enaki onkološki principi kot za odprte resekcije. Onkološko so enakovredne klasični odprti resekciji; pomembna je usposobljenost kirurga v laparoskopski tehniki;
- pri resekcijah tumorjev transverzalnega kolona in fleksur se zaradi možnosti metastaziranja odločamo za razširjene resekcije;
- pri tumorjih leve strani debelega črevesa se v primeru ileusa lahko odločimo za operacijo v dveh ali treh fazah ali pa za lavožo črevesa med operacijo in nato anastomozo (ang »on-table lavage«).

Standardne operacije pri raku debelega črevesa

- *Tumorji slepiča, cekuma in desnega kolona:* desna hemikolektomija z ligaturo ileokolične arterije, desne kolike in desne veje arterije kolike medije;

- *tumorji hepatične fleksure*: poleg zgoraj opisanega posega lahko še ligatura arterije kolike medije;
- *tumorji transverzuma*: resekcija transverzuma z resekcijo obeh fleksur in centralno ligaturo arterije kolike medije. Pri zasevkih v področje ileokolikne arterije ali spodnje mezenterične arterije lahko naredimo subtotalno kolektomijo z ileorektoanastomozo;
- *tumorji lienalne fleksure*: resekcija transverzuma, levega kolona z ligaturo arterije kolike medije in spodnje mezenterične arterije;
- *tumorji kolon descendensa in proksimalnega dela sigme*: leva hemikolektomija z ligaturo spodnje mezenterične arterije;
- *tumorji sigme*: resekcija sigme z ligaturo spodnje mezenterične arterije;
- *tumorji spodnjega dela sigme (rektosigmoidni prehod)*: sprednja resekcija z ligaturo spodnje mezenterične arterije. Pomembna je zadostna mobilizacija črevesa, da zagotovimo dobro prekrvavitev črevesa in anastomozo brez tenzije.

Pooperativno zdravljenje raka debelega črevesa s sistemsko kemoterapijo

Pri bolnikih stadija II je potrebna določitev MSI ali MMR. Prisotnost MSI-H** kaže na rezistenco na fluoropirimidine, kar pomeni, da ti niso učinkoviti pri dopolnilnem zdravljenju.

Bolniki stadija II, ki so MSI-L ali MSS, in so: pT4, slabo diferencirani tumorji, prisotnost vaskularne, perinevralne invazije in/ali karcinomske limfangioze, pozitivni kirurški robovi (R1 resekcija), operacija v ileusu, perforacija tumorja, manj kot 12 odstranjenih ali pregledanih področnih bezgavk, potrebujejo dopolnilno zdravljenje s fluoropirimidini.

Stadij III – ne glede na MSI in napovedne dejavnike priporočamo dopolnilno zdravljenje s fluoropirimidini z oksaliplatinom ali v monoterapiji.

* Opomba: Upoštevati je treba sočasna obolenja, splošno klinično stanje bolnika in pričakovano življenjsko dobo.

** Opomba: Bolnike z MSI-H / izgubo MMR je zaradi verjetnosti prisotnosti sindroma Lynch smiselno napotiti na onkološko genetsko svetovanje in testiranje.

Kemoterapevtske sheme:

Fluoropirimidini v monoterapiji*:

- 5-fluorouracil (5-FU) s kalcijevim folinatom (LV) (5-FU/LV): zmanjša tveganje za ponovitev bolezni za okoli 40 odstotkov in izboljša celotno preživetje za okoli 30 odstotkov.
- Kapecitabin: V primerjavi s 5-FU peroralni fluoropirimidin zveča dobrobit za preživetje po petih letih še za dodatno skoraj 4 odstotke glede na 5-FU.

Oksaliplatin v kombiniranem zdravljenju s fluoropirimidini: pomembno podaljša preživetje brez ponovitve bolezni v primerjavi s fluoropirimidini v monoterapiji.

Oksaliplatin v kombinaciji s fluoropirimidini je učinkovitejši od monoterapije s fluoropirimidini:

- FOLFOX (kombinacija oksaliplatina s 5-FU v kontinuirani infuziji /LV),
- FLOX (oksalipatin in bolusni 5-FU/LV),
- XELOX (oksalipatin v kombinaciji s kapecitabinom).

SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM DANKE

Zdravljenje raka danke je multidisciplinarno in obsega tako lokalno (kirurgija, obsevanje) kot tudi sistemsko zdravljenje (kemoterapija).

Kirurgija raka danke

Obstajata dva osnovna tipa radikalnih operacij raka danke: sprednje resekcije (operacije z ohranitvijo mišic zapiralk ter anastomozo med proksimalnim in distalnim delom širokega črevesa) in abdominoperinealne ekscizije (operacije z žrtvovanjem mišic zapiralk in izpeljavo terminalne stome). Sprednja resekcija je smiselna, ko je možno ohraniti zadovoljivo funkcijo mišic zapiralk in obenem upoštevati onkološke principe o zadostnem radialnem in distalnem resekcijskem robu. Glede na višino anastomoze poznamo tri vrste resekcij:

- sprednja visoka resekcija (anastomoza na intraperitonealnem delu rektuma),
- sprednja nizka resekcija (anastomoza na ekstraperitonealnem delu rektuma) in
- intersfinkterična resekcija (anastomoza med analnim kanalom in kolonom).

Pri tumorjih, pri katerih je spodnji rob oddaljen 5 ali več cm od medeničnega dna, je treba resecirati črevo z mezorektumom 5 cm (izogniti se konizaciji) pod spodnjim robom tumorja. Pri nižje ležečih tumorjih je treba pri eksciziji mezorektuma priti do medeničnega dna oz. vstopiti v intersfinkterni prostor. Pri povsem distalnih tumorjih zadostuje za radikalno resekcijo približno 1 cm (ali manj, glede na histološki tip) distalnega roba, vendar se je treba o tem pogovoriti z bolnikom. Pri zelo nizkih sprednjih in intersfinkteričnih resekcijah pride v poštev formacija »poucha«.

Ko tumor vrašča v mišice zapiralke oziroma ko teh ni možno ohraniti ob upoštevanju onkoloških principov o zadostnih resekcijskih robovih, je treba narediti abdominoperinealno ekscizijo in izpeljavo dokončne stome. Pri tej operaciji je treba upoštevati ekstralevatorni pristop (cilindrična APE), ki omogoča dodatno radialno plast in s tem boljše radialne robove in manjšo verjetnost perforacije. Perinealni del operacije lahko izvajamo pri položaju bolnika na hrbtu ali trebuhu, vendar o tem odloča vsak kirurg samostojno.

Ne glede na to, ali pri bolniku izvajamo operacijo z ohranitvijo ali žrtvovanjem mišic zapiralk, je osnovni princip odstranitev rektuma z mezorektumom v nepoškodovani mezorektalni ovojnici (totalna mezorektalna ekscizija – TME za tumorje v srednji ali spodnji tretjini oz. parcialna mezorektalna ekscizija – PME za tumorje v zgornji tretjini rektuma), ohranitev avtonomnega živčevja ter ligatura a. mesenterice inf. na izstopišču iz aorte ali neposredno pod a. kolico sin. – odvisno od lokalnih razmer.

Praviloma izpeljemo začasno razbremenilno stomo (raje transverzstomo kot ileostomo). Razbremenilni stomi se lahko izognemo pri bolnikih, ki niso bili predoperativno onkološko zdravljeni in pri katerih smo uspeli narediti intraperitonealno, dobro prekrvavljeno anastomozo povsem brez tenzije.

V primeru abdominoperinealne ekscizije, ki je indicirana zaradi prizadetosti levatorno-sfinkternega kompleksa, je treba abdominalni del posega končati lateralno v višini narastišča levatorne mišice, zadaj v višini trtice, spredaj pa v višini srednjega dela semenskih mešičkov oz. vagine. Paziti je treba, da se ne odpre prostor med mezorektumom in levatorno mišico, ker bi s tem ogrozili prednosti, ki jih sicer prinaša ekstralevatorni pristop.

Obsežni defekt, ki lahko nastane po abdominoperinealni eksciziji, lahko zapolnimo z vezanim režnjem (VRAM reženj), omentumom, maternico, mrežico, z balonom Folyevega katetra, ki ga kasneje odstranimo ali na druge načine.

Vse operacije se lahko izvajajo z odprto ali laparoskopsko tehniko, odvisno od izkušenj kirurga.

Izjemoma je dovoljena lokalna ekscizija T1 sm1-2 tumorjev (po Kikuchiju: sm1 = invazija površinske 1/3 submukoze, sm2 = invazija srednje 1/3 submukoze), ki so dobro diferencirani in brez limfovaskularne invazije, izključno z uporabo transanalne endoskopske mikrokirurške tehnike (TEM). Transanalna lokalna ekscizija brez endoskopske mikrokirurške tehnike se odsvetuje.

Če tumor prerašča na sosednje organe oz. prerašča mezorektalno fascijo ali v primeru recidivnega raka, se lahko zdravljenje izvaja le v centrih z zadostnimi izkušnjami s tovrstno patologijo.

Kirurško zdravljenje lokalno napredovalih karcinomov rektuma in recidivov karcinoma rektuma je zahtevno in neredko zahteva multidisciplinarno sodelovanje kirurga, usmerjenega v zdravljenje raka debelega črevesa in danke, urologa, ginekologa, ortopeda in kirurga plastika.

Za doseg ro resekcije so navadno potrebne multivisceralne monoblok operacije. Pri preraščanju na maternico pri bolnicah opravimo zadnjo izpraznitev medenice rektuma skupaj z maternico in po potrebi zadnjim delom nožnice. Pri preraščanju v mehur, prostato ali sečnico pride v poštev izpraznitev medenice. Pri preraščanju v zadnji del prostate lahko izvedemo samo parcialno resekcijo zadnjega dela prostate. Enako pri omejenem preraščanju v steno mehurja samo parcialno resekcijo stene mehurja. Pri preraščanju v vezikule seminales je možna en-bloc resekcija rektuma z vezikulami.

Preraščanje nazaj v sakrum lahko zdravimo s parcialno resekcijo sakruma. Tumorji, ki vraščajo v nivo S1 ali S2, so načeloma inoperabilni, razen če reseciramo samo sprednjo stran sakruma. Pri resekcijah sakruma se moramo zavedati nevarnosti prekinitev korenin sakralnih živcev ali ishiadičnega živca v celoti in posledično nevroloških izpadov na spodnji okončini, eno- ali obojestransko.

Pri preraščanju tumorja v lateralno steno medenice pride v poštev razširjena resekcija lateralne stene, skupaj s tumorjem. Tudi pri tej operaciji je nevarnost poškodbe ishiadičnega živca ali njegovih korenin.

Za odstranitev bezgavk v medenici iliakalno in obturatorno se odločamo le izjemoma takrat, ko gre evidentno za metastatske bezgavke.

Obsežne defekte perinealno lahko krijemo z režnji, največkrat z VRAM režnjem. To je pomembno tudi zaradi celjenja, saj se tkivo perinealno po obsevanju slabše celi kot neobsevano tkivo.

Operacije lokalno napredovalih tumorjev rektuma in recidivov so mutilantne za bolnika, ki mora biti o tem natančno seznanjen pred odločitvijo za poseg.

Operacija mora biti dokumentirana s standardnim operacijskim zapisnikom.

Pri še nezdravljenih bolnikih s karcinomom rektuma, ki so v ileusu, je potrebna izpeljava razbremenilne stome ali vstavitve opornice v predel tumorja, vse preiskave za zamejitev bolezni in predstavitev na multidisciplinarnem konziliju za odločitev glede nadaljnjega specifičnega onkološkega zdravljenja!

Predoperativna radioterapija ali radiokemoterapija

Predoperativno obsevanje z/brez sočasne kemoterapije je standardno zdravljenje bolnikov z rakom danke v srednji in spodnji tretjini stadijev II in III, podskupine bolnikov s stadijem I* ter podskupine bolnikov s tumorji v zgornji tretjini danke stadijev II in III**. Namen obsevanja je izboljšanje lokalnega nadzora bolezni.

Dva načina predoperativnega obsevanja:

- dolg režim s sočasno kemoterapijo (predoperativna radiokemoterapija): Vsi bolniki s tumorji T4, ki potrebujejo obsevanje bezgavnih lož arterije iliake eksterne, so zaradi nižje toksičnosti obsevani z intenziteto modulirajočim obsevanjem (IMRT) ali volumetrično tehniko (VMAT) do celokupnega odmerka (TD) 48,4–54 Gy, v 22–30 frakcijah. Pri ostalih bolnikih uporabimo 3D konformno ali IMRT/volumetrično tehniko do TD 46,2–50,4 Gy, v 22–28 frakcijah;
- kratek režim: obsevanje s TD = 25 Gy v petih zaporednih dneh brez sočasne kemoterapije. Standardna operacija običajno sledi v desetih dneh od začetka obsevanja, lahko pa so bolniki operirani z odlogom 8–10 tednov.

Sočasna kemoterapija v času obsevanja:

Sočasno z dolgim predoperativnim obsevalnim režimom prejemajo bolniki kemoterapijo s fluoropirimidini. Prednost ima per os kemoterapija s kapecitabinom, lahko pa bolniki prejmejo intravenozni 5FU/LV v kontinuirani infuziji ali v bolusu.

Izbira režima predoperativnega obsevanja je odvisna od lege tumorja, stadija bolezni, ocene resektabilnosti tumorja, stanja zmogljivosti bolnika in pridruženih bolezni. Predoperativna radiokemoterapija ima prednost pred pooperativno, saj omogoča znižanje stadija bolezni in večjo verjetnost radikalne resekcije (RO). Za doseganje dobrega lokalnega nadzora je potrebna nižja obsevalna doza na medenico, saj ni prisotne hipoksije kot je to po operaciji. Toksičnost zdravljenja je nižja, ker se izognemo možnemu obsevanju fiksiranih vijug tankega črevesa zaradi adhezij po operaciji. Možna je tudi višja stopnja ohranitve mišice zapiralke in posledično izboljšana kakovost življenja bolnika.

* Stadij I – cT2N0

Predoperativno obsevanje je indicirano:

- pri bolnikih, ki za standardno operacijo niso primerni ali jo odklonijo, lokalni kirurški poseg sledi 8–10 tednov po zaključenem obsevanju;
- pri tumorjih v spodnji tretjini danke, pri katerih zaradi lege tumorja ali anatomskih razmer obstaja verjetnost neradikalne resekcije (ogrožena MRF). Z namenom zniževanja stadija ima prednost predoperativna radiokemoterapija, po kratkem režimu pa obsevamo bolnike, ki za radiokemoterapijo niso sposobni; kirurški poseg sledi 8–10 tednov po zaključenem obsevanju.

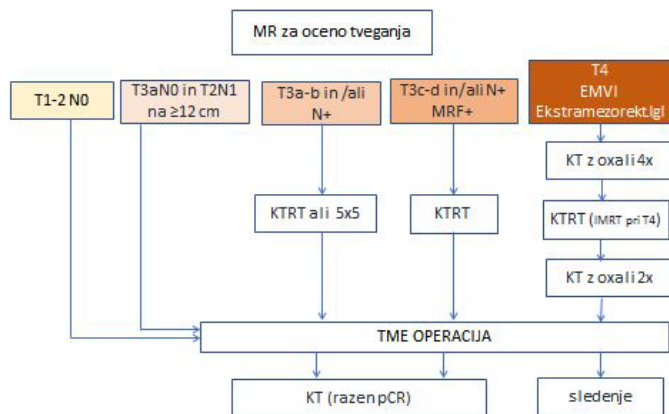
** Stadij II in stadij III

Pri tumorjih cT3a N0 in cT2 N1 v zgornji tretjini (spodnji rob tumorja na globini 12 cm ali več od anokutane črte) je indicirana samo operacija, pri nižje ležečih pa predoperativno obsevanje po dolgem ali kratkem režimu.

Pri stadiju cT3b in/ali N+ je priporočeno predoperativno obsevanje po dolgem ali kratkem režimu, odvisno od lege tumorja in ogroženosti MRF.

Pri bolnikih z večjim prodorom tumorja v masčevje (cT3c-d) priporočamo dolg predoperativni režim.

Pri bolnikih z **ogroženim resekcijskim robom** se praviloma odločamo za dolg predoperativni režim zdravljenja. Resekcijski rob je ogrožen pri tumorjih z vsaj eno značilnostjo: T4, MRF+ (oddaljenost < 1 mm od MRF) ali ogrožena MRF (oddaljenost ≤ 2 mm od MRF), pozitivne bezgavke izven mezorektuma. Če bolniki niso sposobni za dolg režim predoperativnega zdravljenja, je indicirano obsevanje po kratkem režimu in operacija z odlogom 8–10 tednov.



Slika 2: Algoritem zdravljenja nerazsejanega raka danke*

* Izjeme so navedene v besedilu.

Tehnika obsevanja

Načrtovanje obsevanja poteka na CT simulatorju, lega bolnika na hrbtu ali po presoji zdravnika na trebuhu. Debelina slikanega reza mora biti 3 mm. Bolniki so simulirani in obsevani po protokolu za polni mehur. Tarčni volumni morajo vsebovati tumor z varnostnim robom in regionalne bezgavke: mezorektalne, presakralne, obturatorne in ob a. iliki interni. Pri tumorjih T4 z večjim vraščanjem v genitourinarne strukture v tarčni volumen vključimo tudi bezgavke ob a. iliki eksterni. Ingvinalne bezgavke vključimo samo pri tumorjih s širjenjem skozi analni kanal do/ preko anokutane linije ali vraščanjem v spodnjo tretjino vagine. Obsevanje poteka na linearnem pospeševalniku s fotonskim snopom energij 6–10 MV pri IMRT/volumetrični tehniki in 10–15 MV pri 3D konformni tehniki. Dodatek doze dodamo simultano ali zaporedno na tumor, po presoji zdravnika lahko tudi na prizadete bezgavke. Pri kratkem režimu dodatno samega tumorja (polje »boost«) ne obsevamo.

Pooperativna sistemska kemoterapija

Bolniki po predoperativni radiokemoterapiji in operaciji prejmejo še štirimesečno sistemsko zdravljenje s fluoropirimidini (5-FU/LV ali peroralni kapecitabin) z ali brez oksaliplatinom (po presoji multidisciplinarnega konzilija). Pri bolnikih s popolnim odgovorom na predoperativno zdravljenje (pT0N0) dodatno pooperativno zdravljenje ni potrebno.

Uvodna KT

V primeru čakalne dobe na obsevanje več kot štiri tedne lahko bolniki pred začetkom obsevanja prejmejo 1–2 kroga uvodne KT s fluoropirimidini (5-FU/LV ali peroralni kapecitabin). V tem primeru se adjuvantna kemoterapija ustrezno skrajša.

Pri visoki ogroženosti za oddaljen razsoj zdravljenje pričnemo s sistemskim zdravljenjem s fluoropirimidini in oksaliplatinom (5-FU/LV ali kapecitabin). Bolniki tri mesece prejmejo kemoterapijo (3-krat 5-FU ali 4-krat kapecitabin+oksaliplatin), nato priključimo predoperativno RT/KT. V času odloga do operacije sledi še dodatna kemoterapija (1-krat 5-FU ali 2-krat kapecitabin+oksaliplatin). Za tovrstno zdravljenje se odločamo pri bolnikih z eno ali več naslednjih značilnosti: cT4, EMVI+, pozitivne ekstramezorektalne bezgavke.

* Pri vsakem bolniku se za sistemsko zdravljenje v kombinaciji z oksaliplatinom odločamo individualno, upoštevati je treba splošno stanje bolnika in sočasne bolezni.

Pooperativna radiokemoterapija

S pooperativno radiokemoterapijo zdravimo bolnike po radikalni resekciji karcinoma danke, ki niso bili predoperativno zdravljeni (tj. pred operacijo ugotovljen nižji klinični stadij bolezni, ki ne potrebuje predoperativnega zdravljenja). Opomba: Upoštevati je treba razširjenost bolezni, radikalnost operacije, napovedne dejavnike in sočasna obolenja, splošno klinično stanje bolnika in pričakovano življenjsko dobo.

Stanje po primarni transanalni eksciziji ali TEM

1. Pri stadiju T1 N0, kjer negativni napovedni dejavniki (tumorsko infiltrirani kirurški robovi, velikost tumorja > 3 cm, vaskularna invazija in karcinomska limfangioza, tumor sega v spodnjo tretjino mukoze – sm3 invazija (po Kikuchiju: sm3 = invazija notranje 1/3 submukoze), slabo diferencirani tumorji (G3 in/ali v primeru dvoma v kakovost lokalnega kirurškega posega) niso prisotni, je dovolj le opazovanje.
2. Pri stadiju T1 N0 s prisotnimi negativnimi napovednimi dejavniki (glej zgoraj) in pri vseh bolnikih v stadiju T2 N0 ali več (tudi pri tistih brez negativnih napovednih dejavnikov) se priporoča standarden kirurški poseg, ki mu, če je to glede na dokončni patohistološki stadij potrebno po sklepu multidisciplinarnega konzilija, lahko sledi še ustrezno dopolnilno pooperativno zdravljenje. Če bolnik standardni kirurški poseg odklanja ali zanj iz kakršnega koli razloga ni primeren, je indicirana radiokemoterapija.
3. Če je bil lokalni kirurški poseg opravljen, ob tem pa status regionalnih bezgavk ni znan – NX, je treba opraviti MRI medenice. V primeru bolezni N0 glej prejšnji dve alineji, v primeru sumljivih ali po slikovnih preiskavah nedvoumno pozitivnih bezgavk pa je indicirana predstavitev na multidisciplinarnem konziliju, ki se odloči ali o primarni standardni operaciji ali o predoperativni radiokemoterapiji, ki ji sledi standardna operacija (odvisno od ocenjenega stadija T in N, glej poglavje o predoperativnem zdravljenju).

Stanje po primarni standardni operaciji

Pri bolnikih po primarni radikalni resekciji karcinoma danke je pri patološkem stadiju II (T 3–4 N0 M0) ali III (T 1–4 N+ M0) indicirano zdravljenje s pooperativno radiokemoterapijo. Opomba: Upoštevati je treba sočasna obolenja, splošno klinično stanje bolnika in pričakovano življenjsko dobo.

Izjeme so bolniki po operaciji raka danke v zgornji tretjini (spodnji rob tumorja 12 cm ali več od anokutane linije) in z ugodnimi napovednimi dejavniki – patohistološki stadij pT3 (s prodorom tumorja < 1 mm v perirektalno maščevje – T3a po smernicah ESMO) N0 M0 in pT2 N1a–b M0, G1–2, število pregledanih bezgavk ≥ 12, nepoškodovan mezorektum in oddaljenost tumorja od radialnega roba ≥ 2 mm. Ti bolniki imajo nizko tveganje za lokalno ponovitev bolezni, zato pooperativno obsevanje ni potrebno. Zdravljeni so lahko le z operacijo in pooperativno kemoterapijo – glej smernice za dopolnilno zdravljenje karcinoma kolona.

Tehnika obsevanja

Pooperativno obsevamo medenico s TD = 50,4 Gy, s tem, da spodnji rob polja sega 1 cm pod anastomozo. Pri bolnikih, operiranih z abdominoperinealno resekcijo, je v obsevalni volumen zajeta tudi brazgotina v perineju.

Kemoterapija:

Pooperativno zdravljenje s fluoropirimidini (kapecitabin ali 5-FU z levofolinom, med obsevanjem dozo prilagodimo) traja šest mesecev. Pri visoko rizičnih bolnikih je glede morebitnega dodatka oksaliplatinu potrebno mnenje multidisciplinarnega konzilija.

SMERNICE ZA PATOLOŠKO OBDELAVO RESEKTATOV KARCINOMA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE**Kirurški resektati**

Skrben in natančen (tako makroskopski kot mikroskopski) pregled kirurških resektatov karcinoma debelega črevesa in danke je pogoj za kakovosten patološki izvid, ki je osnova za odločitev, kakšni bodo nadaljnji postopki z bolnikom.

Napotnice, ki spremljajo kirurške resektate, so pogosto pomankljive. Minimalni podatki, ki jih mora vsebovati kirurgova napotnica, so:

- tip operacije;
- lokacija tumorja;
- podatek o predhodnih patohistoloških preiskavah (patohistoloških izvidih) in laboratoriju, v katerem so bile opravljene;
- podatki o morebitni KVČB (patohistološki izvidi, laboratorij, v katerem so bile preiskave opravljene) in družinski obremenjenosti z rakom;
- predoperativni (klinični) stadij tumorja;
- predoperativna terapija (če jo je pacient dobil, je nujen podatek o točni lokaciji tumorja!).

Ključni podatki, ki jih mora patolog zabeležiti pri resektatih karcinoma kolona in rektuma**Makroskopski:**

- Lokacija tumorja;
- Velikost (največji premer) tumorja;
- Perforacija tumorja;
- Razdalja do bližjega intestinalnega in radialnega kirurškega roba;
- Položaj tumorja glede na zavitek peritoneja (pri tumorjih rektuma);
- Razdalja do zobate črte (pri abdominoperinealni eksciziji);
- Ravnina, v kateri poteka kirurški radialni rob (pri tumorjih rektuma): mezorektalna, intramezorektalna, muskularis proprija:
 - Pri abdominoperinealnih ekscizijah ocenimo tudi ravnino, v kateri poteka radialni rob v področju levatorjev oz. sfinktrov: ekstralevatorska, sfinktrska, intrasfinktrska/submukozna/perforacija.

Mikroskopski:

- Histološki tip tumorja
 - Uporabljam klasifikacijo WHO. Daleč najpogostejši tip je adenokarcinom brez drugih oznak; redkejši so posebne različice: mucinozni karcinom ($z > 50\%$ ekstracelularnega mucina), pečatnocelični karcinom ($z > 50\%$ pečatnic), medularni karcinom, serirani adenokarcinom in mikropapilarni adenokarcinom ter adenoskvamozni, vretenastočelični, nevroendokrini in nediferencirani karcinom.
- Stopnja diferenciacije tumorja (gradus)
 - Po priporočilih WHO gradiramo le adenokarcinome brez drugih oznak, posebnih tipov pa ne.
- Obseg lokalne invazije (pT)
 - Pri tumorjih pT3 natančno izmerimo tudi globino invazije v perikolična/perirektalna tkiva (v milimetrih);
 - Status resekcijских robov (intestinalnega in radialnega);
 - Razdalja med tumorjem in robom natančno izmerimo. Če je razdalja 1 mm ali manj, štejem resekcijo za neradikalno.
- Status bezgavk (število metastatskih in število vseh histološko verificiranih bezgavk)
 - Določimo tudi število tumorskih depozitov (satelitnih nodusov).
- Invazija v intramuralne in/ali ektramuralne vene
- Perinevralna invazija
- Karcinomska limfangioza
- Ocena regresije tumorja (po neoadjuvantni terapiji)
 - Uporabljam petstopenjsko delitev po Dworaku: 0: brez regresije, 1: prevladuje vitalno tumorsko tkivo, 2: prevladuje fibroza, 3: redke tumorske celice, 4: popolna regresija.
- Histološko potrjene oddaljene metastaze
- Druge bolezenske spremembe (npr. KVČB, polipi)

Drugi:

- Imunohistokemotne in molekularnobiološke lastnosti tumorja, pomembne za načrtovanje zdravljenja in prognozo;
- Stadij pTNM (po 8. izdaji UICC);
- Ocena radikalnosti resekcije.

*Zaželeni neobvezni dodatni podatki:***Makroskopski:**

- Fotodokumentacija resektata;
- Dimenzije resektata;
- Natančna lokacija prizadetosti radialnega roba pri tumorjih rektuma.

Mikroskopski:

- Rob tumorja (infiltrativen : ekspanziven);
- Limfocitna infiltracija (intratumorska / peritumorska);
- Brstenje tumorja.

Priimek in ime bolnika Datum rojstva

Datum operacije..... Napotna ustanova / oddelek Kirurg.....

Naziv laboratorija za patologijo Številka biopsije

Datum sprejema vzorca..... Datum avtorizacije izvida Patolog.....

Obseg operacije / tip vzorca

Neoadjuvantno zdravljenje: ne da ni podatka

Tumor odkrit v presejalnem programu: ne da ni podatka

V resektatu skupne dolžine cm so zajeti:

- cekum
- slepič
- ascendentni kolon
- hepatična fleksura
- transverzni kolon
- descendentni kolon
- sigmoidni kolon
- rektum
- omentum
- drugo

Lokacija tumorja:

- cekum
- slepič
- ascendentni kolon
- hepatična fleksura
- transverzni kolon
- descendentni kolon
- sigmoidni kolon
- rektum
- nedoločljivo

Največji premer tumorja:

-mm
- nedoločljivo zaradi

Perforacija tumorja:

- Ne
- Da, v področju seroze
- Da, v retro/infraperitonealnem področju
- nedoločljivo zaradi

Legat tumorja glede na zavihke seroze:

(za tumorje rektuma):

- nad zavihkom
- v višini zavihka
- pod zavihkom
- nedoločljivo zaradi

Radialni kirurški makroskopsko poteka:

(za tumorje rektuma):

- v ravnini mezorektalne fascije
- v intramezorektalni ravnini
- v ravnini muskularis proprije

Oddaljenost tumorja od zobate črte:

(za abdominaloperiralne resekcije)

-cm
- tumor prerašča zobato črto

Histološki tip tumorja:

- Adenokarcinom brez drugih oznak
- Mucinozni karcinom
- Pečatnocelični karcinom
- Mucinozni karcinom
- Medularni karcinom
- Nevroendokrini karcinom visoke stopnje
 - velikocelični
 - drobnocelični
- Mikropapilarni karcinom
- Serirani adenokarcinom
- Kribriformni adenokarcinom komedo tipa
- Adenoskvamozni karcinom
- Skvamozni karcinom
- Nediferencirani karcinom
- Drugo

Stopnja diferenciacije tumorja:

- dobro diferenciran
- zmerno diferenciran
- slabo diferenciran
- določitev ni smiselna glede na histološki tip

Lokalna razširjenost tumorja:

- ni tumorja (pT0)
- v submukozo (pT1)
- v muskularis proprijo (pT2)
- v perikolična/perirektalna tkiva (pT3)
 - globina invazije preko m.proprije mm
- preraščanje seroze (pT4a)
- v okolne organe/strukture (pT4b)
 -(organ / struktura)

Invazija v vene:

- ne
- da, intramuralno
- da, ektramuralno

Karcinomska limfangioza:

- ne
- da

Perinevralna invazija:

- ne
- da

***Limfocitna infiltracija:**

Intratumska:

- ne / blaga (0-2 na 1 PVP)
 izrazita (≥ 3 na 1 PVP)

Peritumska (Crohnu podobna):

- ne
 blaga/zmerna
 izrazita

***Rob tumorja:**

- infiltrativen
 ekspanziven

***Brstenje tumorja ('budding')**

- ne da

Ocena odgovora tumorja na neoadjuvantno terapijo:

- ne ocenjujemo
 brez znakov regresije (Dworak 0)
 regresija s prevladujočim tumorjem (Dworak 1)
 regresija s prevladujočo fibrozo (Dworak 2)
 redke rezidualne tumorske celice (Dworak 3)
 brez rezidualnih tumorskih celic (Dworak 4)

Oddaljenost tumorja od bližjega intestinalnega roba:

- tumor v robu
 $\leq 0,1$ cm
cm

Oddaljenost tumorja od radialnega roba:

- tumor v robu
 $\leq 0,1$ cm
cm

Število vseh regionalnih bezgavk:**Število bezgavk z metastazami:****Število tumorskih depozitov/satelitov:****Histološko potrjene oddaljene metastaze:**

- ne
 da(lokacija)

Druge bolezenske spremembe

- Polipi (tip, število):
 FAP
 KVČB
 ulcerozni kolitis
 Crohnova bolezen
 neopredeljeno
 divertikli
 sinhroni karcinom(i)
 drugo

Patološki stadij (TNM, 8. izdaja UICC):

* zaželeni neobvezni dodatni podatki.

(y)pT (y)pN (y)pM

Imunohistokemija za MMR proteine:**MLH1**

- barvanje ni opravljeno
 ohranjena ekspresija
 izguba ekspresije
 dvomljivo / nedoločljivo (razloži)

MSH2

- barvanje ni opravljeno
 ohranjena ekspresija
 izguba ekspresije
 dvomljivo / nedoločljivo (razloži)

MSH6

- barvanje ni opravljeno
 ohranjena ekspresija
 izguba ekspresije
 dvomljivo / nedoločljivo (razloži)

PMS2

- barvanje ni opravljeno
 ohranjena ekspresija
 izguba ekspresije
 dvomljivo / nedoločljivo (razloži)

Interpretacija rezultatov IHK za MMR proteine:

ni izgube ekspresije MMR proteinov – verjetnost, da gre za MSI-H tumor je majhna

izguba ekspresije MLH1 in PMS2 – priporočamo določanje mutacije v BRAF V600E in/ali določanje metilacijskega statusa promotorja MLH1 (prisotnost mutacije BRAF V600E in/ali hipermetilacije MLH1 govori za sporadičen tumor in določanje zarodnih mutacij v MMR genih ni indicirana; odsotnost mutacije BRAF V600E in/ali MLH1 hipermetilacije sugerira možnost sindroma Lynch, in testiranje na zarodne mutacije v MLH1 je indicirano). Bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

izguba ekspresije MSH2 in MSH6 – velika verjetnost sindroma Lynch (indicirano je sekveniranje in/ali testiranje na zarodne mutacije v MSH2; v primeru negativnega rezultata je indicirano sekveniranje in/ali testiranje na zarodne mutacije v MSH6). Bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

izguba ekspresije le MSH6 – velika verjetnost sindroma Lynch (indicirano je sekveniranje in/ali testiranje na zarodne mutacije v MSH6). Bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

izguba ekspresije le PMS2 – velika verjetnost sindroma Lynch (indicirano je sekveniranje in/ali testiranje na zarodne mutacije v PMS2). Bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

Lokalne ekscizije

Odločitev o tem, ali je lokalna ekscizija zgodnjega karcinoma zadostna ali pa je potrebno dodatno kirurško zdravljenje, je odvisna predvsem od histopatoloških lastnosti tumorja.

Podatki, ki jih mora patolog zabeležiti pri lokalnih ekscizijah karcinoma debelega črevesa in danke, so:

- Lokacija tumorja in tip vzorca (polipektomija, EMR, ESD, transanalna ekscizija);
- Dimenzije vzorca, morebitna fragmentiranost;
- Histološki tip morebitnega preeksistentnega polipa;
- Histološki tip karcinoma;
- Stopnja diferenciacije (gradus);
- Globina invazije preko muskularis mukoze;
- Horizontalni premer karcinoma;
- Invazija v limfne in/ali krvne žile;
- Tumorsko brstenje („budding“);
- Prizadetost robov (razdalja med invazivnim karcinomom in ekscizijskim robom).

Določanje mikrosatelitne nestabilnosti (MSI) in mutacij genov RAS in BRAF

Okrog 15 odstotkov rakov debelega črevesa in danke kaže visoko mikrosatelitno nestabilnost (MSI-H), ki je posledica defekta v izražanju proteinov za popraviljanje neujemanja DNK (mismatch repair, MMR): MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2. V večini primerov (12 %) gre za sporadične tumorje, kjer je vzrok za MSI epigenetska (somatska) hipermetilacija promotora gena MLH1, redkeje (3 %) pa gre za tumorje v sklopu Lynchevega sindroma, kjer je vzrok za MSI zarodna mutacija enega od MMR genov.

Histopatološke lastnosti, ki kažejo, da gre morda za mikrosatelitno nestabilen tumor, so: številni intraepitelijski limfociti, peritumorski Crohnu podobni limfocitni infiltrati in mucinozen, medularni ali nediferenciran oz. slabo diferenciran tip karcinoma.

Določanje statusa MSI (ki ga opravimo z molekularnogenetskimi preiskavami) oziroma MMR (ki ga opravimo z imunohistokemičnimi preiskavami) ni pomembno le za odkrivanje bolnikov z Lynchevim sindromom, temveč ima tudi prognostični in prediktivni pomen. Prognoza mikrosatelitno nestabilnih tumorjev je ugodnejša kot pri mikrosatelitno stabilnih tumorjih, kar še posebej velja za tumorje v stadiju II. Navedeni tumorji pa se slabo odzivajo na terapijo s fluoropirimidini in bodo v prihodnje kandidati za zdravljenje z imunoterapevtiki.

Zanesljivost molekularnih in imunohistokemičnih metod za določanje statusa MSI oziroma MMR je podobna, metodi se štejeta za enakovredni.

Določanje mutacij gena *BRAF* je pomembno za prognozo: ta je pri tumorjih s prisotno aktivacijsko mutacijo V600E slabša kot pri tistih brez mutacije. Pomembno je tudi pri opredelitvi mikrosatelitno nestabilnih tumorjev. Mutacija *BRAF* je izražena v več kot polovici sporadičnih tumorjev, izjemno redka pa je pri tumorjih v sklopu Lynchevega sindroma, zato njena prisotnost ta sindrom praktično izključuje.

Določanje mutacij genov *RAS* (*KRAS* in *NRAS*) je nujno pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke pred uvedbo biološkega zdravljenja. Pri tumorjih z aktivacijskimi mutacijami v *RAS* genih je namreč zdravljenje z inhibitorji receptorja za epidermalni rastni dejavnik (EGFR) neučinkovito.

KIRURGIJA JETRNH ZASEVKOV RAKA DEBELEGA ČREVESA IN DANKE

1. Splošni principi pristopa pri bolniku s sumom na zasevke jeter zaradi raka DČD:

- Če pri bolniku z rakom DČD z eno od slikovnih preiskav (UZ, CT, MR) odkrijemo eno ali več tumoroznih tvorbov v jetrih, lahko utemeljeno sumimo, da gre za jetrne zasevke raka DČD. **Histološka oz. citološka verifikacija najdenih zasevkov ni indicirana!** Izjemoma se za verifikacijo odločimo po mnenju multidisciplinarnega onkološkega konzilija.
- Ko ugotovimo zasevke hkrati s primarnim tumorjem ali pred tem, govorimo o sinhronih; o zgodnjih metahronih, **če jih** ugotovimo do 12 mesecev po operaciji primarnega tumorja; o poznih metahronih zasevkih pa, če jih ugotovimo več kot 12 mesecev po operaciji primarnega tumorja;
- Vsak bolnik z jetrnimi zasevki (resektabilnimi ali »neresektabilnimi«), z ali brez razsoja po ostalih organih, naj bo predstavljen na multidisciplinarnem onkološkem konziliju, kjer se odločamo glede vrste in strategije zdravljenja;
- Trenutno velja, da le kurabilna (R0) kirurška resekcija (> 1 mm varnostnega robu) jetrnih zasevkov nudi možnost dolgoročne preživetja (5-letno preživetje tudi preko 50 %);
- Zdravljenje jetrnih zasevkov je multimodalno in interdisciplinarno. V diagnostično terapevtski postopek na multidisciplinarnem konziliju morajo biti vedno vključeni jetrni kirurg, onkolog internist, onkolog radioterapevt, radiolog in praviloma tudi interventni radiolog, ki bodo ustrezno moderirali celoten postopek zdravljenja;
- Načeloma velja, da sta za bolnike iz osrednje in zahodne Slovenije odgovorna oba konzilija v Ljubljani (v UKC Ljubljana in na OI Ljubljana), za tiste iz SV Slovenije pa onkološki konzilij v UKC Maribor. Ob tem velja možnost svobodne izbire bolnika. Na željo bolnika je ta lahko obravnavan na katerem koli konziliju;
- Izvedba jetrne resekcije se izvaja v enotah za jetrno kirurgijo v vseh treh centrih, kjer naj se takšne operacije izvajajo (v UKC Ljubljana, UKC Maribor ali OI Ljubljana);
- Vsak bolnik s primarno neresektabilnimi jetrnimi zasevki, ki prejema neoadjuvantno kemoterapijo z namenom doseči resektabilnost, mora biti predstavljen na konziliju po tretjem ciklusu oz. najkasneje po petem ciklusu kemoterapije oz. po dveh oz. štirih mesecih (glede na vrsto kemoterapije).

2. Splošni podatki, potrebni pred operacijo na jetrih zaradi JZRDD

- Opredelitev splošne sposobnosti bolnika (ocena po WHO, ASA, Karnofski);
- Opredelitev onkoloških prognostičnih pokazateljev (npr.: Fong score ...);
- Običajne laboratorijske preiskave + EKG;
- Tumorski markerji: CEA;
- CT pljuč v okviru zamejitvenih preiskav;
- Po potrebi še dodatna diagnostika v smislu optimalizacije bolnikovega stanja za operativni poseg (npr. kardiolog, gastroenterolog – hepatolog, diabetolog, nutricionist, fiziater ...).

3. Ocena funkcije jeter pred resekcijo jeter

- je do določene mere možna na osnovi preprostih laboratorijskih preiskav (nivo holesterola v krvi, protrombinski čas, albumini, bilirubin, indio cianin green (ICG) test);
- pri razširjenih resekcijah (> 3 jetrne segmente) je treba oceniti volumen in funkcijo preostanka jeter s pomočjo CT volumetrije jeter in ICG test, npr. LiMON. Priporoča se, da se v primeru embolizacije ali ligature ene od vej vene portae ali v primeru ALPPS izvede tudi funkcijska scintigrafija jeter (»HIDA scan«).

4. Podatki o primarnem tumorju

Pred vsakim posegom na jetrih zaradi jetrnih zasevkov je potrebna endoskopska in CT in/ali MR zamejitev primarnega tumorja (pri sinhronih) ali izključitev recidiva oziroma novega tumorja (pri metahronih).

5. Opredelitev sumljivih jetrnih sprememb in izključitev zunaj jetrnih zasevkov

a. Slikovna diagnostika:

Opredeliti je treba velikost, število, lokalizacijo in odnos glede na anatomske strukture v jetrih in s sosednjimi organi (žilne in žolčne cevne strukture). Slikovne preiskave, ki so standard:

- CT jeter s kontrastom (nativno, arterijska faza, portalna faza v prečnih, sagitalnih in koronarnih rezih);
- MR jeter s hepatospecifičnim kontrastom (nativno, arterijska faza, portalno-venska faza, pozna venska faza in hepatospecifična faza v prečnih, sagitalnih in koronarnih rezih).

b. Izključitev zunaj jetrnih zasevkov:

Zasevke v pljučih izključujemo s CT pljuč. V primeru suma na razsoj boleznih zunaj pljuč in jeter je, glede na mnenje konzilija, lahko indiciran PET CT.

c. Dodatna diferenciacija morfološko nejasnih jetrnih lezij:

Dodatne preiskave pri nejasnih spremembah v jetrih so redko potrebne in jih izvedemo na osnovi priporočila multidisciplinarnega onkološkega konzilija (npr. EUZ, jeter s kontrastom, punkcijska verifikacija ...).

6. Indikacija, pristop in možnosti povečanja preostanka jeter pri resekciji jeter zaradi jetrnih zasevkov

a. Indikacija za resekcijo:

- tehnično izvedljiva R0 resekcija;
- ostanek jeter s pripadajočim portalnim pediklom (hepatična arterija, portalna vena, žolčni vod) in vensko drenažo (hepatalna vena) je vsaj 30 odstotkov izhodiščnega zdravega jetrnega parenhima. Pri določenih bolnikih je treba ohraniti več kot > 40 odstotkov (KT, maščobno spremenjena jetra) in v primeru cirotično spremenjenih jetrih > 50 odstotkov jetrnega tkiva;
- obseg (*ne indikacije*) jetrne resekcije opredeljuje velikost, število in lega zasevkov;
- splošna sposobnost bolnika je primerna za jetrno resekcijo.

b. Kontraindikacije za resekcijo jeter pri JZRDD:

- S tehničnega vidika predstavlja absolutno kontraindikacijo stanje, ko ne moremo izvesti R0 resekcije z ohranitvijo vsaj 30 odstotkov jeter, in neobvladljivo zunaj jetrno obolenje.

c. Operativni pristop za resekcije na jetrih je lahko:

- klasičen z laparotomijo;
- minimalno invaziven z laparoskopsko metodo.

d. Težavo premajhnega volumsko-funkcionanega prihodnjega preostanka jeter lahko rešujemo:

- interventno radiološko z embolizacijo kontralateralne vene porte;
- kirurško z ligaturo kontralateralne vene porte;
- kirurško s postopkom »ALPPS« z ali brez predhodnega zaprtja kontralateralnega portalnega venskega sistema.

7. Strategija kirurškega zdravljenja:

Načeloma naj velja, da je strategija zdravljenja dogovorjena na onkološkem multidisciplinarnem konziliju! Upoštevati je treba bolnikovo splošno sposobnost za predvideno operacijo, kirurško-tehnični vidik in globalni onkološki prognostični vidik (npr. Fong score ...).

a. Kirurška strategija zdravljenja metahronih jetrnih zasevkov:

- Pri resektabilnih metahronimi zasevkih obstajajo tri možnosti:
 - takojšna resekcija jetrnega zasevka (PS 0, tehnično enostavna resekcija, ugodna prognoza);
 - takojšna resekcija jetrnega zasevka → adjuvantna KT (manj ugodna prognoza);
 - KT → resekcija → KT.

b. Kirurška strategija zdravljenja glede trenutka jetrne operacije in prioritete organa zdravljenja pri sinhronih jetrnih zasevkih (jetra ali črevo):

- Načeloma bo večina bolnikov zdravljena po principu perioperativnega onkološkega zdravljenja.
- Simultana resekcija sinhronih jetrnih zasevkov in primarnega tumorja je indicirana pri bolnikih v dovolj dobrem splošnem stanju in ko ne gre za dve »major resekciji« (npr.: resekcija 3 ali več segmentov jeter, resekcija rektuma), kjer je tveganje za višjo stopnjo perioperativne obolevnosti in umrljivosti pomembno večje.
- Strategija jetra najprej (»liver first, reverse approach«) je smiselna pri asimptomatskih rakah danke, pri katerih je zamejitev na danki takšna, da potrebujejo neoadjuvantno onkološko zdravljenje, jetrni zasevki pa so še resektabilni.
- Primarni tumor najprej (»delayed liver resection«, »staged procedure«) je najpogostejši način zdravljenja. Jetrna resekcija se izvede z 2–3 mesečnim zamikom po resekciji primarnega tumorja in perioperativne KT.

8. Bolniki z neresektabilnimi jetrnimi zasevki:

Začnemo s sistemskim zdravljenjem (KT in/ali tarčnimi zdravili). Pri 10 do 20 odstotkih bolnikov dosežemo regres bolezni, da je mogoča R0 resekcija.

9. Nekirurške - lokoregionalne in ablativne tehnike:

- Pri izbranih bolnikih, ki niso primerni za resekcijo, lahko uporabimo lokoregionalne in ablativne metode zdravljenja jetrnih zasevkov, kot so: radiofrekventna ablacija, mikrovalovna ablacija, elektrokemoterapija, ireverzibilna elektroporacija, krioterapija, kemoembolizacija, radioembolizacija in stereotaktična radioterapija (SBRT). Izvajamo jih kot samostojno zdravljenje ali komplementarno ob resekciji jeter (neugodno, globoko ležeče manjše zasevke).

10. Priprava bolnika na operacijo zajema:

- Splošna priprava po protokolu ERAS;
- Antibiotična profilaksa s širokospektralnimi antibiotiki, delujočimi proti aerobom in anaerobom po priporočilih za antibiotično profilakso;
- Antitrombotična profilaksa na predvečer operacije;
- Nastavitev centralnega venskega kanala;
- Nastavitev epiduralnega katetra.

11. Spremljanje bolnika po resekciji jeter:

Bolniki po operaciji jetrnih zasevkov naj bodo spremljani najmanj 10 let po zdravljenju. Spremljanje vključuje določitev CEA ob vsakem kliničnem pregledu in slikovne preiskave s CT/MR jeter in CT pljuč. Prva slikovna preiskava je CT jeter tri mesece po resekciji jeter in nato ponovno čez šest mesecev in nato na šest mesecev prva tri leta, po treh letih pa na šest do 12 mesecev. CT pljuč naj se opravi 1-krat letno (načeloma hkrati s CT jeter). V vmesnem obdobju med posameznimi CT preiskavami jeter se poleg tumorskih markerjev opravi tudi UZ jeter.

Intenziteta spremljanja je po petih letih lahko prilagojena bolniku oz. stopnji agresivnosti obolenja.

Z vsako reresekcijo jetrnega zasevka se začne »novo obdobje« sledenja.

LOKALNO NEINVAZIVNO ZDRAVLJENJE JETRNH ZASEVKOV

SBRT

Standardno zdravljenje resektabilnih zasevkov je kirurška resekcija.

Če bolnik ni kandidat za operacijo ali se predvideva, da resekcija ne bi bila radikalna, uporabljamo neinvazivne postopke zdravljenja jetrnih zasevkov.

Stereotaktična radioterapija ali stereotaktična radioablacija (SBRT) je novejša tehnika obsevanja, ki omogoča natančno posredovanje visoke doze obsevanja na tarčni volumen z minimalno dozno obremenitvijo sosednjih zdravih tkiv. Gre za neinvazivno metodo zdravljenja, kjer anestezija ni potrebna, zdravljenje je praviloma ambulantno. Pri tem uporabimo eno do nekaj frakcij obsevanja (praviloma tri frakcije). Omogoča od 70- do 100-odstotno lokalno kontrolo prvo leto in 60- do 90-odstotno drugo leto po SBRT. Ima zadovoljiv toksični profil z 1- do 10-odstotno G3-4 toksičnostjo.

Indikacije za SBRT jetrnih zasevkov raka debelega črevesa in danke:

- Velikost zasevkov: ≤ 6 cm;
- Število zasevkov: ≤ 4 ;
- Brez aktivne ekstrahepatične bolezni;
- > 700 cc zdravih jeter;
- Fokalni TU;
- > 5 mm oddaljenost od lumna črevesja.

Tabela 1. Kriteriji za SBRT po Scorsetti s sod.

BOLNIKI			
	Primerni	Mejni	Neprimerni
Število zasevkov	< 3	4	> 4
Velikost zasevkov (v cm)	1-3	3-6	> 6
Oddaljenost od OAR (v mm)	> 8	5-8	< 5
Funkcija jeter	Child A	Child B	Child C
Zdrav jetrni parenhim (cc)	> 1000	700-1000	< 700

Najnižjo stopnjo tveganja imajo zasevki, ki se nahajajo centralno: stran od črevesja, reber in biliarnega trakta. Nizko stopnjo tveganja imajo zasevki, ki se nahajajo v zgornjih lateralnih jetrih, srednjo stopnjo tveganja imajo zasevki, ki ležijo centralno ob biliarnem traktu in visoko stopnjo tveganja za zaplete ob SBRT imajo lezije, ki ležijo v bližini želodca in črevesja.

Intervencijska radio-onkologija jetrnih zasevkov raka debelega črevesa in danke

Perkutane lokalne ablativne metode

Perkutane ablativne metode (PAM) izvajamo pod nadzorom računalniške tomografije (CT), cone beam CT, ultrazvoka ali kombinacijo teh metod. Najbolj razširjena perkutana ablativna metoda pri nas in v svetu je radiofrekvenčna ablacija (RFA). V zadnjem času je vse več poročil o učinkovitosti mikrovalovne ablacije (MWA). Prednost MWA v primerjavi z RFA je, da je učinek metode v bližini žil večji, ker ni toplotno-hladilnega učinka (heat-sink effect), da je področje ablacije večje in da je čas ablacije krajši. PAM izvajamo pri bolnikih, ki imajo v jetrih največ štiri zasevke, premera do 3 oziroma 5 cm.

Priporočila: perkutane ablativne metode

- Pri bolnikih s samo neresektabilnimi metastazami jeter ali OMD pridejo v poštev lokalne perkutane ablativne metode, kot sta RFA ali MWA. Odločitev je treba sprejeti z MDT, ki temelji na lokalnih izkušnjah, značilnosti tumorjev in glede na želje pacientov.
 - Pri bolnikih z neresektabilnimi zasevki pljuč ali OMD pridejo v poštev lokalne perkutane ablativne metode;
- PAM se lahko uporabljajo samostojno ali skupaj s kirurško resekcijo ali sistemsko kemoterapijo s ciljem uničenja vseh vidnih metastaz.

Perkutane lokalne intraarterijske metode

Neresektabilne jetrne zasevke lahko zdravimo z intraarterijskimi metodami intervencijske onkologije, kot sta transarterijska kemoembolizacija (angl. *transarterial chemoembolization*, TACE) in radioembolizacija (angl. *selective intraarterial radioembolization*, SIRT). Za kemoembolizacijo uporabljamo večinoma novo embolizacijsko sredstvo DEB (angl. *drug eluting beads*), ki nase zelo dobro veže citostatik irinotekan. Poseg se imenuje DEBIRI (angl. *drug eluting beads irinotecan*) TACE. Pri unilobarni bolezni načrtujemo dva posega DEBIRI v razmaku štirih tednov, pri vsakem posegu uporabimo 100 mg irinotekana. Pri bilobarni bolezni načrtujemo štiri posege v razmaku dveh tednov.

Pri SIRT lokalno perkutano intraarterijsko apliciramo radioaktivni itrij (Y90), ki je vezan na nosilce (delce velikosti 40–60 μ). Nekroza tumorja je posledica β sevanja Y90. Prednost posega predstavlja dejstvo, da ga je možno večkrat varno ponoviti.*

Priporočila lokalne intraarterijske metode

- Bolnike s neresektabilnimi metastazami jeter ali OMD lahko zdravimo z DEBIRI in SIRT, ko so izčrpane vse ostale možnosti sistemskega in operativnega zdravljenja.
- Unilobarno zdravljenje jetrnih zasevkov s SIRT omogoča istočasno kontralateralno hipertrofijo, podobno kot imamo pri predoperativni embolizaciji portalne vene. Zaradi tega je SIRT dobra alternativa pri pacientih, pri katerih je načrtovan pooperativni ostanek jeter (FLR) premajhen za varno izvedbo resekcije.

* V postopku registracije pri ZZZS.

Embolizacija portalne vene (EPV)

Embolizacija portalne vene je poseg intervencijske radiologije, ki ga opravljamo pri pacientih pred načrtovano obsežno jetrno resekcijo zaradi zasevkov CRC. Načrtovani FLR, ki še zagotavlja primerno jetrno funkcijo po operaciji, je vsaj 20 odstotkov celotnega jetrnega volumna zdravih jeter. Ob okvari jetrnega parenhima zaradi kemoterapije ali ciroze jeter je primeren odstotek volumna FLR zaradi slabše jetrne funkcije okrog 30 odstotkov oziroma 40 odstotkov. Uspešnost hipertrofije zdravih predelov jeter preverimo tri do šest tednov po embolizaciji s pomočjo računalniško tomografske (CT) - ali magnetno resonančne (MR) volumetrije.

Sledenje po perkutanih ablativnih metodah

CT ali MR s kontrastnim sredstvom so priznane standardne metode za ocenjevanje učinka zdravljenja. Slike preiskav, pridobljene štiri tedne po PAM, kažejo uspešno, popolno ablacijo kot nekrotično območje, ki se ne opacificira po aplikaciji kontrastnega sredstva (mRECIST kriteriji). Priporočeni protokol sledenja po uspešnem zdravljenju (kompletni odgovor) s PAM vključuje preglede s CT ali MR na tri do štiri mesece.

Sledenje po TACE

Prvo kontrolo po zdravljenju naredimo dva meseca po zadnjem posegu s 3-faznim CT ali MR s hepatospecifičnim kontrastnim sredstvom, pri tem uporabljamo RECIST kriterije z morebitnimi modifikacijami. Ko je objektivni odgovor dosežen, kontroliramo bolnika s CT ali MR na tri do štiri mesece prvo leto, nato vsakih šest mesecev naslednje leto. Ob progresu bolezni multidisciplinarno ocenimo možnost ponovnega posega.

Sledenje po SIRT

Za oceno odgovora na zdravljenje po SIRT uporabljajo kombinacijo kriterijev Choi, RECIST in mRECIST. Prvo kontrolo po zdravljenju naredimo dva meseca po posegu. Priporočeni protokol sledenja po uspešnem zdravljenju s SIRT vključuje preglede s CT ali MR na tri do štiri mesece prvo leto, kasneje kot pri sledenju kurativnega zdravljenja zasevkov.

SMERNICE ZDRAVLJENJA BOLNIKOV S PONOVTVIJO RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Osnovni principi

Za zdravljenje se odločamo individualno, odvisno od lege, velikosti in lokalizacije primarnega tumorja, števila in lokalizacije zasevkov, biomarkerjev KRAS, NRAS in BRAF, stanja zmogljivosti bolnika in sočasnih bolezni. Namen zdravljenja je lahko ozdravitev ali le paliacija.

Pri velikih tumorjih, ki ožijo lumen črevesa, ali tumorjih, ki krvavijo, priporočamo kirurško odstranitev tumorja debelega črevesa, pri tumorjih danke pa razbremenilno stomo ali vstavitev opornice. Dodatno predoperativno zdravljenje je pri tumorjih danke odvisno od odločitve multidisciplinarnega konzilija.

Pri bolnikih z resektabilnim solitarnim zasevkom v jetrih ali pljučih priporočamo operacijo le tega, pri bolnikih z več zasevki v enem ali več organih pa zdravljenje s sistemsko terapijo, če klinično stanje bolnika to dopušča. Po zdravljenju s sistemsko terapijo vedno pretehtamo možnost operacije zasevkov.

Pred odločitvijo o sistemskem zdravljenju metastatskega raka debelega črevesa in danke je potrebna določitev mutacij v genih KRAS, NRAS in BRAF. Če ni bila določena MMR ali MSI ob primarni diagnozi, jo je treba določiti ob ugotovitvi metastatske bolezni, za odločitev o zdravljenju z imunoterapijo z anti-PDI monoklonalnimi protitelesi v primeru MSI-H ali dMMR*.

* Po registraciji anti-PDI monoklonalnih protiteles v primeru MSI-H ali dMMR pozitivnega metastatskega raka debelega črevesa in danke s strani EMA in umestitvi anti-PDI monoklonalnih protiteles na B-listo zdravil in s tem zagotovljenega financiranja zdravljenja.

Standardno zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom debelega črevesa in danke vključuje zdravljenje s citostatiki in tarčnimi zdravili. Med citostatiki uporabljamo fluoropirimidine (5-FU, kapecitabin), irinotekan in oksaliplatin v različnih shemah (FOLFIRI, FOLFOX, XELIRI,

XELOX, FOLFOXIRI), v kombinaciji s tarčnimi zdravili (cetuksimab, bevacizumab, panitumumab, v drugi liniji pa lahko FOLFIRI tudi z afliberceptom). Cetuksimab in panitumumab lahko uporabljamo tudi v monoterapiji. V monoterapiji uporabljamo tudi citostatik trifluridine+tipiracil in tarčno zdravilo regorafenib.

Če radikalno zdravljenje zaradi obsežne metastatske bolezni ali sistemskega zdravljenja zaradi slabe splošne zmogljivosti, pomembnih sočasnih bolezni, ni možno, so bolniki zdravljeni paliativno z namenom lajšanja težav, ki jih povzročajo ponovitve (bolečine, krvavitev, težave z odvajanjem blata ipd.). V poštev pridejo paliativni kirurški posegi ali obsevanje ali le ustrezna simptomatska terapija.

Zdravljenje lokoregionalne ponovitve raka danke

V primeru ponovitve raka danke se za način zdravljenja odločamo individualno. Izbor je odvisen od lokoregionalne razširjenosti bolezni in morebitne prisotnosti oddaljenih zasevkov, ocene o resektabilnosti recidiva, od vrste že prejetega zdravljenja ter od bolnikovih težav, splošnega stanja in sočasnih bolezni.

Bolniki, ki primarno niso bili zdravljeni z obsevanjem:

Pri teh bolnikih je indicirano predoperativno zdravljenje, praviloma z dolgim režimom obsevanja s sočasno kemoterapijo in odlogom do operacije (veljajo načini kot pri primarnem zdravljenju lokoregionalno napredovalih rakov danke).

Bolniki, ki so bili primarno zdravljeni z obsevanjem:

Za ponovno predoperativno obsevanje se odločimo, če je to izvedljivo glede na časovni interval od primarnega obsevanja, obseg bolezni in že prejeta doza okolišnjih tkiv.

V tumorski tarčni volumen (GTV) vključimo recidiv in znane patološke bezgavke. Planirni tarčni volumen (PTV) generiramo z robom 2–3 cm okoli GTV. Bolniki so obsevani dvakrat dnevno z dozo 1,2 Gy na frakcijo, do skupne doze 30–40,8 Gy. Ob tem prejemajo sočasno kemoterapijo s 5-FU ali kapecitabinom. Razmak med dnevnima frakcijama obsevanja mora biti vsaj šest ur. Uporabljamo IMRT ali 3D-konformno tehniko obsevanja.

Operacija sledi 8–10 tednov po zaključenem predoperativnem zdravljenju.

Če obsevanje ni možno, svetujemo pri resektabilnih recidivih karcinoma danke operacijo, pri neresektabilnih pa ustrezno paliativno zdravljenje.

Pri bolnikih, ki niso kandidati za kirurški poseg, pretehtamo možnost (ponovnega) paliativnega obsevanja tumorja.

Primarna oligometastatska bolezen:**- Sinhrono pljučne metastaze:**

- RESEKTABILNA SOLITARNA METASTAZA → radikalna resekcija primarnega tumorja (pri karcinomu danke po predoperativnem zdravljenju), sledi torakotomija in resekcija pljučne metastaze, nato sistemsko zdravljenje šest mesecev. Če bolnik ni primeren za radikalno resekcijo, pride pri izbranih bolnikih v poštev SBRT pljučnega zasevka.
- ŠTEVILNE PLJUČNE METASTAZE → sistemsko zdravljenje: resektabilne → operacija. Če bolnik ni primeren za radikalno resekcijo, pride pri izbranih bolnikih v poštev SBRT pljučnih zasevkov.

Če so zasevki neresektabilni → sistemsko zdravljenje za razsejano bolezen.

- Sinhrono resektabilne jetrne metastaze:Rak debelega črevesa:

Radikalna resekcija primarnega tumorja in sinhrona/metahrona operacija metastaz in nato sistemsko zdravljenje šest mesecev.

ali

Uvodna kemoterapija po shemi FOLFOX ali XELOX ali FOLFIRI oz. XELIRI z ali brez dodatka tarčnih zdravil za 2–3 mesece, čemur sledita operacija primarnega tumorja in metastaze ter pooperativno drugi del kemoterapije.

ali

Radikalna resekcija primarnega tumorja debelega črevesa, čemur sledi XELOX ali FOLFOX ali FOLFIRI oz. XELIRI z ali brez dodatka tarčnih zdravil za 2–3 mesece, čemur sledi operacija metastaze in pooperativno drugi del kemoterapije.

Rak danke:

Uvodna kemoterapija po shemi FOLFOX ali XELOX ali FOLFIRI oz. XELIRI z ali brez dodatka tarčnih zdravil, ki ji sledi predoperativno obsevanje po kratkem režimu in v času odloga do operacije še drugi del kemoterapije (v skupnem trajanju 3–4 mesece). Po presoji kirurškega tima sledi sočasna ali zaporedna operacija primarnega tumorja in zasevkov. Pooperativno bolniki prejmejo še tri mesece sistemsko zdravljenje.

ali

Radikalna resekcija metastaz, čemur sledi kemoterapija po shemi FOLFOX ali XELOX ali FOLFIRI oz. XELIRI za tri mesece in predoperativno obsevanje po kratkem režimu v času pavze med sistemskim zdravljenjem ali predoperativna radiokemoterapija po dolgem režimu. Sledita operacija primarnega tumorja in pooperativno drugi del kemoterapije.

ali

Predoperativno obsevanje po kratkem režimu (*ali kemoradioterapija), ki ji sledi kemoterapija po shemi FOLFOX ali XELOX ali FOLFIRI oz. XELIRI z/brez tarčnih zdravil. Po presoji kirurškega tima sledi sočasna ali zaporedna operacija primarnega tumorja in zasevkov. Pooperativno bolniki prejmejo še tri mesece sistemskega zdravljenja.

Opomba: Napredovali tumorji danke lahko po presoji konzilija predoperativno prejmejo dolg obsevalni režim. Odlog do operacije po predoperativnem obsevanju je lahko več kot 8–10 tednov.



Slika 4: Algoritem možnosti zdravljenja oligometastatskega raka danke

- Sinhrono neresektabilne metastaze:

Začnemo s sistemskim zdravljenjem, nato pa glede na učinkovitost le tega po ponovnih zamejitvenih preiskavah pretehtamo možnost resekcije. Če so metastaze resektabilne, sledi operacija primarnega tumorja in metastaz, nato nadaljujemo s sistemskim zdravljenjem do skupnega trajanja šest mesecev. Če po ponovnih zamejitvenih preiskavah bolezen ostaja neresektabilna, nadaljujemo s paliativnim zdravljenjem glede na odziv bolezn, po smernicah za polimetastatsko bolezen.

Opomba: V primeru obstruktivnih težav svetujemo radikalno resekcijo primarnega tumorja debelega črevesa, v primeru neresektabilnega tumorja ali tumorja danke pa le razbremenilno stomo ali vstavitev opornice. Pri primarnem tumorju v danki svetujemo predoperativno/paliativno obsevanje glede na možnost resekcije in simptome.

Pri vseh bolnikih je potrebna slikovna ocena učinkov zdravljenja na 2–3 mesece!

HIPEC

Znano je, da približno pri 40 odstotkih bolnikov z RDČD v naravnem poteku bolezn pride do nastanka karcinoze peritoneja (KP). KP je lahko izolirana, lahko pa je v kombinaciji z zasevki na drugih lokacijah. Predstavlja glavni vzrok simptomatike bolnikov v smislu malignih zapor črevesa in ascitesa, ki vodita v poglobljeno anoreksijo in stopnjevanje bolečin. Tradicionalno je bila KP pri bolnikih z RDČD razumljena kot terminalna faza bolezn, saj je bilo preživetje bolnikov okoli šest mesecev.

Peritonektomija oz. citoreduktivna kirurgija s hipertermično intraperitonealno kemoterapijo (HIPEC) sta metodi zdravljenja skrbno izbranih bolnikov zaradi KP, s katero dosežemo izboljšanje preživetja teh bolnikov. Vključujeta odstranitev prizadetega peritoneja (peritonektomija) z multivisceralnimi resekcijami z namenom maksimalne citoredukcije vseh vidnih sprememb v trebuhu. Učinki hipertermije in sočasne intraperitonealne kemoterapije so:

- povečan prehod kemoterapevtika (KT) v tkiva,
- povečana citotoksičnost KT,
- anti tumorski učinek hipertermije,
- intraperitonealno dosežemo večjo lokalno koncentracijo KT,
- manjša sistemska toksičnost KT.

Za pravi izbor bolnikov uporabljamo več kvantitativnih prognostičnih kazalcev: biološka agresivnost tumorja (gradus), uspešnost primarne resekcije, prizadetost bezgavk ob postavitvi diagnoze in obseg KP. Najpomembnejši med njimi je ocena razširjenosti in porazdelitve bolezni znotraj trebuha, t. i. indeks peritonealne karcinomatose (PCD), ki ga določamo preoperativno s pomočjo radioloških preiskav, še bolj natančno pa intraoperativno pri kirurški eksploraciji.

Ob sumu na karcinomo peritoneja pri RDČD je treba opraviti naslednje preiskave:

- CT trebuha in prsnega koša,
- PET-CT,
- MR trebuha z difuzijo po protokolu za ugotavljanje karcinoze,
- vrednost CEA in CA 19-9 v serumu.

Kontraindikacije za peritonektomijo in HIPEC pri RDČD:

- PCI nad 20,
- prizadetost več kot 2/3 tankega črevesa oziroma mezenterija tankega črevesa,
- metastatska bolezen jeter (več kot trije nesubkapsularni zasevki),
- prisotnost neresektibilne bolezni izven abdomna,
- difuzna in obsežna KP,
- progres KP ob sistemskem zdravljenju,
- maligna obstrukcija črevesa,
- starost več kot 70 let,
- resna spremljajoča obolenja (kardiopulmonalna in ledvična obolenja, WHO indeks > 2).

Bolniki z visokim tveganjem za KP:

- tisti z minimalno KP ob primarni operaciji RDČD,
- tisti z ovarijskimi zasevki,
- tisti s perforiranimi tumorji oziroma iatrogeno perforacijo primarnega tumorja.

Pri bolnikih z visokim tveganjem za KP je indicirano sledenje s CT trebuha. Ob pojavu KP je treba bolnika predstaviti kirurgu za HIPEC za presojo o tem, ali je kandidat za operacijo.

Če pri bolniku z RDČD ob primarni operaciji ugotovimo omejeno KP, je indicirana le eksploracija za intraoperativno oceno PCI. Kakršne koli resekcije v takšnem primeru, tudi morebitna resekcija primarnega tumorja, bistveno poslabšajo uspešnost citoredukcije in metode HIPEC, kar je znano iz študij (prejšnje število operacij (PSS – prior surgical score) pomembno vpliva na ponovitev bolezni in preživetje bolnikov). Če je indicirano, je smiselna le izpeljava razbremenilne stome. Potrebna je napotitev bolnika v ustrezen terciarni center, ki izvaja citoredukcijo in HIPEC.

Primarna polimetastatska bolezen:

Resekcija primarnega tumorja ali obvod oz. vstavitev opornice v primeru grozeče obstrukcije, nato sistemsko zdravljenje.

Prvi red terapije:

Kombinacija tarčnih zdravil s kemoterapijo z irinotekanom in s fluoropirimidini ali z oksaliplatinom in s fluoropirimidini (FOLFIRI, XELIRI, FOLFOX, XELOX, FOLFOXIRI) glede na biomarkerje - mutacije v KRAS in NRAS genu.

Pri bolnikih z wt KRAS in NRAS priporočamo v prvi liniji uporabo cetuximaba ali panitumumaba, še posebno za tumorje leve strani. Možna je tudi uporaba bevacizumaba, ki je bolj priporočljiva tudi pri bolnikih s tumorji desne strani.

Pri bolnikih, ki imajo mutacije v KRAS ali NRAS genu, priporočamo kemoterapijo v kombinaciji z bevacizumabom.

Pri BRAF mutiranih bolnikih priporočamo uporabo trojčka FOLFOXIRI, če bolnikovo stanje to dopušča, sicer pa eno izmed zgoraj navedenih KT ali pa vključitev v klinične raziskave.

Drugi red terapije:

Pri bolnikih z wt KRAS in NRAS, ki so v prvi liniji prejeli cetuximab ali panitumumab, priporočamo v drugi liniji uporabo bevacizumaba v kombinaciji s kemoterapijo z oksaliplatinom in s fluoropirimidini ali v kombinaciji s kemoterapijo z irinotekanom in s fluoropirimidini, odvisno od prvega reda. Če so v prvem redu imeli kombinacijo KT na osnovi oksaliplatina (XELOX ali FOLFOX) je v drugi liniji možna tudi uporaba kemoterapije FOLFIRI v kombinaciji z afliberceptom.

Pri bolnikih, ki imajo mutacije v KRAS ali NRAS genu, priporočamo uporabo bevacizumaba v kombinaciji s kemoterapijo z oksaliplatinom in s fluoropirimidini ali v kombinaciji s kemoterapijo z irinotekanom in s fluoropirimidini, odvisno od prvega reda. Če so v prvem redu imeli kombinacijo KT na osnovi oksaliplatina (XELOX ali FOLFOX) je v drugi liniji možna tudi uporaba kemoterapije FOLFIRI v kombinaciji z afliberceptom.

Nadaljnji redi terapije: kombinacija terapije, ki je bolnik še ni prejel, cetuximab v monoterapiji ali panitumumab v monoterapiji (v primeru nemutiranega KRAS in NRAS gena), če bolnik predhodno še ni prejel cetuximaba ali panitumumaba, odvisno od učinkovitosti predhodne terapije in splošnega bolnikovega stanja.

- Regorafenib pri bolnikih, ki so že prejeli kemoterapijo na osnovi oksaliplatina in irinotekana.
- Trifluridin+tipiracil pri bolnikih, ki so že prejeli kemoterapijo na osnovi oksaliplatina in irinotekana.

Možni načini zdravljenja:

Sheme sistemske kemoterapije brez ali v kombinaciji z bevacizumabom:

- FOLFIRI
- FOLFOX
- XELOX
- XELIRI
- FOLFOXIRI
- kapecitabin
- 5-FU**

** Pri bolnikih z ledvično insuficienco (očistek kreatinina < 30 ml/h).

Sheme sistemske kemoterapije brez ali v kombinaciji s cetuximabom ali panitumumabom (v primeru nemutiranega KRAS in NRAS gena):

- FOLFIRI
- FOLFOX
- XELOX
- XELIRI
- fluoropirimidini (kapecitabin ali 5-FU)

Sistemske kemoterapije:

- FOLFIRI
- FOLFOX
- XELOX
- XELIRI
- FOLFOXIRI
- kapecitabin
- 5-FU
- Trifluridin+tipiracil

Sheme sistemske kemoterapije v kombinaciji z afliberceptom:

FOLFIRI

Tarčna zdravila v monoterapiji:

- Cetuksimab v monoterapiji (v primeru nemutiranega KRAS in NRAS gena)
- Panitumumab v monoterapiji (v primeru nemutiranega KRAS in NRAS gena)
- Regorafenib

Paliativno obsevanje

Paliativno obsevamo bolnike, ki imajo težave (krvavitve, obstrukcija, bolečine), radikalno zdravljenje pa v njihovem primeru ni možno zaradi preobsežne bolezni ali slabega splošnega stanja oziroma sočasnih bolezni.

Obsevanje primarnega tumorja ali lokalnega recidiva, ki ni operabilen:

S konvencionalnim ali konformalnim načinom planiranja obsevamo tumor z varnostnim robom 1–2 cm. Običajna frakcionacija je TD = 8–30 Gy, v 1–10 frakcijah (vsak dan ali 2-krat tedensko). V primeru ponovnega obsevanja je režim obsevanja in TD individualen.

Zasevki v kosteh (v primeru bolečin ali osteolitične metastaze v aksialnem skeletu ali celo patološke frakture):

Režim obsevanja je 1–10 frakcij s TD = 8–30 Gy. Obsevanje je planirano na globino ali 3 D konformno.

Akutna pareza zaradi zasevka, ki utesnjuje spinalni kanal:

V veljavi je Protokol za akutno parezo Sektorja radioterapije OIL. Običajno obsevamo s TD = 8–30 Gy, v 1–10 frakcijah.

Obsevanje CŽS:

Pri difuznem razsoju v CŽS obsevamo celo glavo s TD = 20–30 Gy, v 5–10 frakcijah. V primeru pooperativnega obsevanja je v obsevalno polje zajeto ležišče tumorja in/ali celoten CŽS. Skupna prejeta doza na CŽS je TD = 20–30 Gy, v 5–10 frakcijah in do TD = 39 Gy, v 13 frakcijah na ležišče tumorja. Pri manjših zasevkih je možno stereotaktično obsevanje zasevkov z ali brez obsevanja celotnega CŽS.

Zasevki na drugih anatomskih lokalizacijah, ki povzročajo klinično simptomatiko:

Režim obsevanja je od 1–10 frakcij do TD = 8–30 Gy. Obsevanje je planirano na globino ali 3 D konformno.

SLEDENJE RADIKALNO ZDRAVLJENIH BOLNIKOV

Namen rednega sledenja bolnikov je:

1. zgodnje odkritje ponovitve bolezni, ki omogoča bolnikovo ozdravitev;
2. odkritje prekancerov in morebitnih metahronih (novo nastalih) tumorjev, ki jih v zgodnji obliki lahko uspešno zdravimo;
3. pravočasno odkrivanje in zdravljenje poznih zapletov zdravljenja;
4. omogoča psihološko podporo bolniku;
5. sledenje in vrednotenje uspešnosti našega dela.

Znano je namreč, da se rak RDČD ponovi kar pri 30 do 50 odstotkih bolnikov. Kar 70 odstotkov ponovitev odkrijemo v prvih dveh letih, 80 odstotkov v prvih treh letih in ≥ 90 odstotkov v petih letih po operaciji primarnega tumorja. Dokazano je, da redno sledenje bolnikov po zdravljenju izboljša izid bolezni, saj zmanjša smrtnost bolnikov zaradi raka za 9 do 13 odstotkov. Sledenje moramo prilagoditi posameznemu bolniku, tako stadiju njegove bolezni, starosti bolnika, njegovemu splošnemu stanju, sočasnim boleznim ter možnostim nadaljnega zdravljenja v primeru ponovitve bolezni.

Postopki sledenja so pri raku debelega črevesa in danke podobni. V primeru opravljene transanalne ekscizije se priporočajo proktoskopije in EUZ ali MRI. Po ostalih operativnih posegih se je izkazalo, da so izolirane lokalne ponovitve redke, zato sledenje s proktoskopijami ni smiselno.

Prvi dve leti po zdravljenju je na vsake tri mesece potreben klinični pregled in odvzem krvi za tumorski označevalec CEA. Po dveh letih se interval med posameznimi kontrolami podaljša na šest mesecev. Kolonoskopija je svetovana v prvem letu po zdravljenju oz. v 3–6 mesecih po zdravljenju, če ni bila zaradi stenozirajočega tumorja uspešno opravljena v času zamejitvenih preiskav pred začetkom zdravljenja. Ponovila naj bi se po treh letih in kasneje na vsakih pet let, če ni bilo odkritih posebnih najdb. V nasprotnem primeru je interval do naslednje kontrolne kolonoskopije odvisen od patohistološkega izvida.

Slikovne preiskave, kot sta CT pljuč ter CT trebuha in medenice, se svetujejo na 6–12 mesecev v prvih petih letih po zaključku zdravljenja. Pri bolnikih z odsotnimi negativnimi prognozičnimi faktorji (prisotnost angio- in limfangioin vazije ter slabo diferencirani tumorji) je dopustno sledenje z RTG pljuč in UZ trebuha v istih časovnih intervalih. Pri raku danke je potrebna še MR preiskava medenice enkrat letno, prva tri leta po zdravljenju (Slika 1). Prav tako je treba poudariti, da se PET-CT ne uporablja kot rutinska preiskava med sledenjem bolnikov in da pri bolnikih več kot pet let po zaključenem zdravljenju rutinsko sledenje z odvzemom krvi za tumorski marker CEA in slikovno diagnostiko s CT-jem ni več potrebno.

Slika 4: Shema sledenja za bolnike brez ostanka bolezni

* Če kolonoskopija zaradi stenozirajočega tumorja ni bila opravljena v sklopu opredelitve razširjenosti bolezni.

Na 6 do 12 mesecev, prvih pet let sledenja.

Vrsta preiskav	Sledenje (meseči)														
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60	
Anamneza, klinični pregled	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
CEA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Proktoskopija (rak danke po transanalni resekciji)		+		+		+		+	+	+	+	+	+	+	
Kolonoskopija	+#			+								+			
CT pljuč		+#		+#		+#		+		+		+		+	
CT abdomna		+#		+#		+#		+		+		+		+	
MRI medenice (pri raku danke)				+				+		+					

Bolnike s solitarnimi zasevki po uspešni radikalni resekciji sledimo podobno, vendar 10 let po zdravljenju; slikovno diagnostiko v prvih dveh letih po operaciji ponavljamo na 3–6 mesecev.

Bolnike z rakom debelega črevesa po operaciji ali zaključku adjuvantne kemoterapije praviloma sledijo kirurgi. Bolnike z rakom danke, ki so bili le operirani, sledijo kirurgi, če so bili zdravljeni kombinirano s predoperativnim obsevanjem z/brez kemoterapije ali pooperativno radiokemoterapijo pa kontrolne preglede izvajajo izmenično kirurgi in radioterapevti onkologi do pet let po zdravljenju.

V sklopu sledenja je poleg preiskav posebno pozornost treba nameniti še preventivi, zdravljenju možnih zapletov zdravljenja in spodbujanju zdravega načina življenja. Bolnikom z rakom danke svetujemo krepitev mišic medeničnega dna, bodisi kot preventivo ali pa v primeru že prisotne kronične diareje ali inkontinence. V primeru prisotne boleče nevropatije, ki nastane kot posledica prejemanja kemoterapije z oksaliplatinom, bolniku predpišemo analgetike za nevropatsko bolečino. V primeru obsevane medenice je potrebno sledenje kostne gostote, saj se kot pozni zaplet zdravljenja lahko pojavi zmanjšanje kostne gostote, ki lahko vodi v zlome kosti. Bolnikom priporočamo zdrav način življenja z vzdrževanjem normalne telesne teže, primerno fizično aktivnostjo (30-minutna zmerna telesna aktivnost večino dni v tednu), uravnoteženo prehrano z veliko sadja in zelenjave (modifikacija v primeru težav z odpovedjo črevesja) ter omejitev uživanja alkohola in kajenja.

Če med sledenjem bolnika ugotovimo povišano vrednost tumorskega označevalca CEA, moramo ponoviti preiskave, ki jih uporabljamo za zamejitev bolezni: klinični pregled bolnika, kolonoskopija, CT prsnega koša, CT trebuha, MRI male medenice pri sumu na ponovitev v mali medenici oz. pri raku danke. Če te preiskave ne pojasnijo povišanega označevalca, opravimo še PET-CT. Če je tudi ta preiskava negativna, ponavljamo slikovno diagnostiko na tri mesece do razjasnitve. Zavedati pa se moramo, da je lahko tumorski označevalac CEA povišan (< 10 ng/ml) tudi pri kadilcih, bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), pri Mb. Chron in ostalih vnetnih črevesnih obolenjih, jetrni cirozi, peptičnem ulkusu, zastoju v žolčevodih in ledvični odpovedi, v 16 odstotkih pa je lahko povišanje lažno. Zaradi

možne lažno pozitivne vrednosti CEA v območju 5–15 ng/ml je smiselno pred uvedbo slikovne diagnostike test najprej ponoviti. Lažno pozitivne vrednosti CEA nad 15 ng/ml so izredno redke, vrednosti nad 35 ng/ml pa predstavljajo ponovitev bolezni. Pri ponovitvi raka RDČD je tumorski označevalec povišan kar pri 75 odstotkih bolnikov. Če je njegova vrednost > 5 ng/ml, je njegova senzitivnost 34-odstotna in specifičnost 84-odstotna. Pogosteje je povišan pri jetrnih in retroperitonealnih zasevkih ter manjkrat pri lokalni in področni ponovitvi ali peritonealnih in pljučnih zasevkih. Poraste lahko 4–8 mesecev pred pojavom simptomov in znakov ponovitve bolezni.

PREHRANSKA PODPORA

Poslabšanje prehranskega stanja je pogost negativen dejavnik, ki vpliva na zdravljenje bolnikov z RDČD. Pri podhranjenih bolnikih je hospitalizacija daljša, večja je stopnja toksičnih zapletov, ki so povezani z zdravljenjem, zmanjšan je odziv na zdravljenje, znižana je kakovost življenja, splošna prognoza pa je slabša.

Priporočila so zasnovana na podlagi dokazov iz znanstvenih raziskav, zato pri vseh bolnikih, ki so zboleli za rakom, predlagajo obvezno presejanje na prehransko ogroženost z validiranim orodjem (v Sloveniji uporabljamo NRS 2002 in MUST) ob začetku zdravljenja in v rednih obdobjih poteka bolezni, ki jih pri RDČD prilagodimo stadiju in zdravljenju. Pri bolnikih, ki so prehransko ogroženi, sta potrebni takojšnja prehranska obravnava in ustrezna prehranska podpora, ki jo izvede medicinsko osebje s specializiranim znanjem klinične prehrane. Prehranska intervencija je personalizirana in je sestavljena iz individualnega prehranskega svetovanja in/ali dodatno umetno prehrano, ki predstavlja dopolnilen energijski in hranilni vnos glede na spontani vnos hrane, toleranco različnih poti vnosa hrane in njeno učinkovitost. Prehranska intervencija je lahko integrirana v paliativno obravnavo bolnika. Alternativne, »protirakave«, diete niso priporočene, ker lahko poslabšajo prehransko stanje.

Prehransko stanje in obravnava bolnikov z RDČD

Bolniki z RDČD se srečujejo s številnimi simptomi, med katerimi je tudi nenamerna izguba telesne mase. Zaradi presnovnih

sprememb in prehranskih težav so bolniki prehransko ogroženi in podhranjenost se razvije pri 30 do 60 odstotkih le teh. Pri bolnikih z rakom, ki so izgubili 10 odstotkov svoje običajne telesne mase, obstaja večje tveganje za zaplete zdravljenja.

Prehranska obravnava bolnika z RDČD

Prehranska podpora je vzporedna pot zdravljenja bolnikov z rakom. Proces prehranske obravnave se začne ob postavitvi prehranske diagnoze in bolnika prehransko spremljamo ves čas zdravljenja rakaste bolezni. Prehransko podporo izvajamo glede na stanje prehranske ogroženosti in bolnikovo presnovno stanje.

Prehranska obravnava je sestavljena iz več korakov:

1. Presejanje na prehransko ogroženost

Predstavlja začetni del. V klinični praksi uporabljamo vprašalnik NRS 2002, ki je validiran tudi za ambulantno obravnavo rakastih bolnikov. V bolnišnicah izvajamo presejanje 1-krat/teden, ambulantno na 1–3 mesece. Če je seštevek NRS 3 točke ali več so bolniki prehransko ogroženi.

2. Pri prehransko ogroženih bolnikih izvedemo prehranski pregled in oceno prehranskega stanja ter postavimo prehransko in presnovno diagnozo.

Prehranski pregled vsebuje naslednje diagnostične procese: ocena energijskega in hranilnega ravnotežja, telesni pregled bolnika, meritev sestave telesa (bioimpedancijska metoda), ocena telesne zmogljivosti (lestvica po Karnofskem), funkcijski testi (moč stiska roke), odziv na prehransko terapijo in utilizacijo hranil, laboratorijske preiskave krvi (hemogram, DKS, albumini, CRP, feritin, krvni sladkor, elektroliti, magnezij, fosfat, kalcij, jetrni testi, kreatinin, sečnina, holesterol, trigliceridi).

3. Po prehranskem pregledu naredimo individualiziran prehranski načrt, v katerem opredelimo cilje prehranske podpore in prehranske ukrepe (prehranski dodatki, izbrana hrana, dopolnilna parenteralna prehrana ipd.) ter aktivnosti (prehransko svetovanje, učenje umetne prehrane), s katerimi bomo reševali prehranske probleme in zagotavljali bolnikove prehranske potrebe.

4. Vrste in načini prehranske podpore za bolnike z rakom črevesja in danke: modifikacija osnovne prehrane, oralni prehranski dodatki (OPD), enteralno hranjenje (PEG, hranilna jejunostoma), parenteralna prehrana.

5. Prehransko podporo spremljamo in prilagajamo glede na bolnikovo prehransko in presnovno stanje.

Za optimalen uspeh zdravljenja in zmanjšanje njegovih neželenih učinkov je treba izvajati prehransko podporo kot vzporedno terapevtsko pot tako pri kurativnih kot tudi paliativnih bolnikih. Podporni prehranski ukrepi so še bolj učinkoviti, ko v podporno terapijo vključimo tudi telesno aktivnost bolnikov in ustrezno psihološko podporo.

PALIATIVNA OSKRBA

Paliativna oskrba je celostna obravnava bolnikov z neozdravljivo boleznijo in podpora njihovim bližnjim. Celostna oskrba vključuje obravnavo telesnih, psiholoških, socialnih in duhovnih težav. Najpogostejši simptomi so: bolečina, dispnea, slabost, bruhanje, izguba telesne teže, zaprtje, driska, depresija, anksioznost in drugi. Ob napredovanju bolezni, ob vse večji oslabelosti in zaradi potrebe po dodatni pomoči, v zadnjem obdobju življenja v ospredje stopijo tudi številne socialne in duhovne stiske.

Podporna paliativna oskrba se ne izključuje s specifičnim onkološkim zdravljenjem, temveč to dopolnjuje. S podporno paliativno oskrbo začne zdravnik specialist, ki izvaja paliativno specifično onkološko terapijo, že v obdobju, ko so možnosti zazdravitve še na voljo. Ob napredovanju bolezni bolnik sčasoma potrebuje vedno več podporne paliativne oskrbe, ki v zadnjem obdobju življenja predstavlja osrednjo oskrbo bolnika. Slednje v 80 do 90 odstotkih lahko zagotavlja osnovni zdravstveni tim, le v 10 do 20 odstotkih pa so simptomi ali sindromi tako kompleksni, da bolnik potrebuje specialistično paliativno oskrbo.

Ko gre pri bolniku z rakom za neozdravljivo bolezen, je prav, da je bolnik s tem seznanjen. Obseg vključevanja podporne paliativne oskrbe pa se prilagaja s časom, glede na potek bolezni in potrebe bolnika ter svojcev.

Indikacije za aktivno vključevanje celostne paliativne oskrbe so:

- stopnjevanje težje obvladljivih simptomov, ki so neodzivni na specifično onkološko zdravljenje;
- več nepredvidenih hospitalizacij zaradi zapletov ali poslabšanja splošnega stanja;
- izrazita izguba telesne teže v preteklih 3–6 mesecih, ki se ob prehranski podpori ne popravlja;
- težko soočanje z diagnozo neozdravljive bolezni in/ali neobvladljivi spremljajoči neželeni učinki specifičnega onkološkega zdravljenja;
- resnejša sočasna obolenja, ki ne dovoljujejo specifičnega onkološkega zdravljenja;
- odklanjanje specifičnega onkološkega zdravljenja;
- želja bolnika po paliativni oskrbi.

Znanih je več indikatorjev, ki pri bolniku z neozdravljivim, napredujočim rakom nakazujejo potrebo po čim prejšnjem aktivnem izvajanju podporne paliativne oskrbe.

Klinični indikatorji so: status po WHO ≥ 3 ali KPS ≤ 50 % (bolnik je vezan na posteljo ali stol več kot 50 odstotkov aktivnega dneva), maligna obstrukcija prebavil, kaheksija, maligni izlivi, kompresija hrbtenjače, metastaze v ČŽS, sindrom vene kave superior, delirij.

Laboratorijski indikatorji: visoki levkociti (brez sočasne akutne okužbe), visok CRP (brez sočasne akutne okužbe), nizki limfociti, nizki albumini, visok feritin, vztrajajoča hiperkalcemija.

Paliativna oskrba vključuje celovito obvladovanje simptomov ter hkrati podpira odkrito in sočutno komunikacijo z bolnikom in njegovimi bližnjimi. Pogovori v okviru paliativne oskrbe pripomorejo k:

- razumevanju osnovne bolezni, poznavanju pozitivnih in možnih negativnih učinkov specifičnega onkološkega zdravljenja;
- obvladovanju simptomov in skrbi za kakovost življenja;
- aktivnemu soodločanju o nadaljnji obravnavi;
- prepoznavanju bolnikovih trenutnih ciljev in želja;
- zaznavanju in razumevanju stisk, ki se pojavijo ob napredovanju bolezni (nezmožnost sam skrbeti zase, izguba funkcije v družini ...);
- informiranju o možni dodatni pomoči (paliativna mreža);
- seznanjanju glede vloge vnaprejšnje volje bolnika.

Vključevanje paliativnega pristopa dovolj zgodaj v poteku neozdravljive bolezni je bistvenega pomena za zagotavljanje daljšega in bolj kakovostnega preživetja.

Enako pomembno je tudi prepoznavanje zadnjih dni življenja, kjer se ukrepi in obravnava osredotočajo na bolnikovo udobje in zagotavljanje dostojanstva ter sočasno podporo bližnjim.

LITERATURA

1. Abdalla EK, Bauer TW, Chun YS, D'Angelica M, Kooby DA, Jarnagin WR. Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements. *HPB (Oxford)*. 2013; 15: 119–30.
2. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al; of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of LIver Metastases) group. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 729–41.
3. Aitken KL, Hawkins MA. Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Metastases. *Clin Oncol* 2014; 27: 307–15.
4. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition* 2017; 36: 11–48.
5. Awad ZT. Minimally Invasive Surgery for Colon Cancer. *Northeast Florida Medicine* 2009; 60: 10–14.
6. Azin A, Jimenez MC, Cleghorn MC, Jackson TD, Okrainec A, Rossos PG, et al. Discrepancy between gastroenterologists and general surgeons perspectives on repeat endoscopy in colorectal cancer. *Can J Surg* 2016; 59: 29–34.
7. Barbaro B, Fioruci C, Tebala C, Valentini V, Gambacorta MA, Vecchio FM, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging in prediction of response after preoperative chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2009; 250: 730–9.
8. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001; 357: 497–504.
9. Beets-Tan RG, Lambregts DM, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Caseiro-Alves F, et al., Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol* 2013; 23: 2522–31.
10. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging—a meta-analysis. *Radiology* 2004; 232: 773–783.
11. Bipat S, Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Zwinderman AH, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis – meta-analysis. *Radiology* 2005; 237: 123–31.
12. Bondeven P. Cancer of the upper rectum. *Dan Med J* 2016; 63: pii: B5227.
13. Bosetti C, Levi F, Rosato V, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, et al. Recent trends in colorectal cancer mortality in Europe. *Int J Cancer* 2011; 129: 180–91.
14. Boyd K, Murray SA. Recognizing and managing key transitions in end of life care. *BMJ* 2010; 341: c4863.
15. Bozzetti F. Rationale and indications for preoperative feeding of malnourished surgical cancer patients. *Nutrition* 2002; 18: 953–959.
16. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th ed. John Wiley&Sons, Lth, 2017.
17. Brown G. et al. Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiology* 1999; 211: 215–22.
18. Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo) therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 2006; 80: 4–12.
19. Caccialanza R, Pedrazzoli P, Cereda E, Gavazzi C, Pinto C, Paccagnella A, et al. Nutritional Support in Cancer Patients: A Position Paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE). *J Cancer* 2016; 7: 131–5.
20. Cameron MG, Kersten C, Vistad I, Vistad I, Fosså S, Guren MG. Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable rectal cancer - a systematic review. *Acta Oncol* 2014; 53: 164–73.
21. Capra S, Ferguson M, & Ried, K. Cancer: Impact of nutrition intervention outcome—Nutrition issues for patients. *Nutrition* 2001; 17: 769–772.
22. Cercek A, Goodman KA, Hajj C, Weisberger E, Segal NH, Reidy-Lagunes DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 513–9.
23. Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes. *Br J Surg* 2013; 100: E1–33.
24. Cunningham RS, & Bell R. Nutrition in cancer: An overview. *Seminars in Oncology Nursing* 2000; 16: 90–98.
25. Das P, Delclos ME, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy for rectal cancer in patients with prior pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 60–5.
26. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE--5—a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 23–34.
27. Državni program paliativne oskrbe 2010, Ministrstvo RS za zdravje.
28. EAPC: White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe. *European journal of palliative care* 2009; 16: pp. 278–289.
29. Edhemovic I, Temple WJ, de Gara CJ, Stuart GCE. The Computer Synoptic Operative Report. *Leap Forward in the Science of Surgery. Annals of Surgical Oncology* 2004; 11: 941–7.
30. Elias D, Vigano L, Orsi F, Scorsetti M, Comito T, Lerut J, et al. New Perspectives in the Treatment of Colorectal Metastases. *Liver Cancer* 2016; 6: 90–8.
31. Engelen SM, Beets-Tan RG, Lahaye MJ, Kessels AG, Beets GL. Location of involved mesorectal and extramesorectal lymph nodes in patients with primary rectal cancer: Preoperative assesment with MR imaging. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 776–81.

32. Feng B, Sun J, Ling TL, Lu AG, Wang ML, Chen XY, et al. Laparoscopic complete mesocolic excision (CME) with medial access for right-hemi colon cancer: feasibility and technical strategies. *Surg Endosc* 2012; 26: 3669–75.
33. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Dostopno na: <http://globocan.iarc.fr>, 24. 2. 2014.
34. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, Maurel J, Aparicio J, Montagut C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 1722–8.
35. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003; 3: 26.
36. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, Mulazzani L, Graziano F, Giordani P, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: Final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012; 32: 1387–1395.
37. 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: 309–18.
38. Gaertner J, Frechen S, Sladek M, Ostgathe C, Voltz R. Palliative Care Consultation Service and Palliative Care Unit: Why Do We Need Both? *Oncologist* 2012; 17: 428–435.
39. Garlipp B, de Baere T, Damm R, Irmscher R, van Buskirk M, Stubs P, et al. Left-liver hypertrophy after therapeutic right-liver radioembolization is substantial but less than after portal vein embolization. *Hepatology* 2014; 59: 1864–1873.
40. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol* 2013; 24: 81–8.
41. Guckenberger M, & Flentje M. Late small bowel toxicity after adjuvant treatment for rectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease* 2006; 21: 209–220.
42. Guedj N, Maggiori L, Pot N, Norkowski E, Cros J, Bedossa P, et al. Distal intramural and tumor spread in the mesorectum after neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer: about 124 consecutive patients. *Human Pathology* 2016; 52: 164–72.
43. Guren MG, Undseth C, Rektstad BL, Brændengen M, Dueland S, Garm Spindler K, et al. Reirradiation of locally recurrent rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2014; 113: 151–7.
44. Habr-Gama A, Perez RO, Kiss DR, Rawet V, Scanavini A, Santinho PM, et al. Preoperative chemoradiation therapy for low rectal cancer. Impact on downstaging and sphincter-saving operations. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1703–7.
45. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vanootte J, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3687–3694.
46. Highet G, Crawford D, Murray SA, Boyd K. Development and evaluation of the Supportive and Palliative Care Indicators Tool (SPICT): a mixed-methods study. *BMJ Support Palliat Care* 2014; 4: 285–90.
47. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. *Colorectal Disease*, 2008; 11: 354–365.
48. Holm T. Controversies in Abdominoperineal Excision. *Surgical Oncology Clinics* 2014; 23: 93–111.
49. [Http://www.hospicepatients.org/karnofsky.html](http://www.hospicepatients.org/karnofsky.html)
50. https://en.wikipedia.org/wiki/ASA_physical_status_classification_system<https://www.uptodate.com/contents/management-of-potentially-resectable-colorectal-cancer-liver-metastases>
51. Hui D, De La Cruz M, Mori M, Parsons HA, Kwon JH, Torres-Vigil I, et al. Concepts and definitions for “supportive care,” “best supportive care,” “palliative care,” and “hospice care” in the published literature, dictionaries, and textbooks. *Support Care Cancer* 2013; 21: 659–685.
52. Ihnát P, Vávra P, Zonča P. Treatment strategies for colorectal carcinoma with synchronous liver metastases: Which way to go? *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 7014–21.
53. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD002200.
54. Junginger T, Hermanek P. Probleme bei der Therapie des oberen Rektumkarzinoms. *Chirurg* 2008; 79: 327–339.
55. Kachnic LA. Should preoperative or postoperative therapy be administered in the management of rectal cancer? *Semin Oncol* 2006; 33: S64–9.
56. Kato T, Alonso S, Muto Y, Noda H, Miyakura Y, Suzuki K, et al. Clinical characteristics of synchronous colorectal cancers in Japan. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 272.
57. Keighley MRB. Prevention and treatment of infection in colorectal surgery. *World Journal of Surgery* 1982; 6: 312–320.
58. Kim J. Pelvic exenteration: surgical approaches. *J Korean Soc Coloproctol* 2012; 28: 286–93.
59. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AG, Beets-Tan RG. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol* 2004; 52: 78–83.
60. Koch M, Weitz J. Chirurgie des Kolonkarzinoms. *Onkologie* 2009; 15: 1206–1214.
61. Kondrup J, Allison SP, Ellia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutritional screening. *Clin Nutr*. 2003; 22: 415–421.

62. Lakkis Z, Manceau G, Bridoux V, Brouquet A, Kirzin S, Maggiori L, et al. French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR) and the French National Society of Coloproctology (SNFCP). Management of rectal cancer: the 2016 French guidelines. *Colorectal Dis* 2017; 19: 115–122.
63. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Dostopno na: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLk_S3_KRK_2014-08.pdf
64. Leitlinienprogramm Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Dostopno na: <http://www.awmf.org/en/clinical-practice-guidelines/detail/11/128-001OL.html>
65. Lindegaard J, Gerard JP, Sun Myint A, Myerson R, Thomsen H, Laurberg S. Whither Papillon. Future Directions for Contact Radiotherapy in Rectal Cancer. *Clinical Oncology* 2007; 19: 738–41.
66. Litvak A, Cercek A, Segal N, Reidy-Lagunes D, Stadler ZK, Yaeger RD, et al. False-positive elevations of carcinoembryonic antigen in patients with a history of resected colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 907–13.
67. Lowy AM, Rich TA, Skibber JM, Dubrow RA, Curley SA. Preoperative infusional chemoradiation, selective intraoperative radiation, and resection for locally advanced pelvic recurrence of colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg* 1996; 223: 177–85.
68. Madoff RD. Defining Quality in Colon Cancer Surgery *J Clin Oncol*. 2012; 30: 1738–40.
69. Marin Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr* 2007; 26: 289–301.
70. Martin LA, Gross ME, Mone MC, Whiting CK, Hansen HJ, Meham EM, et al. Routine endoscopic surveillance for local recurrence of rectal cancer is futile. *Am J Surg* 2015; 210: 996–1002.
71. Mattox TW. Treatment of unintentional weight loss in patients with cancer. *Nutrition in Clinical Practice* 2005; 20: 400–410.
72. Maurer CA. Colon cancer: resection standards. *Tech Coloproctol* 2004; 8: 29–32.
73. McArdle CS, Hole DJ. Influence of volume and specialization on survival following surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 610–17.
74. MERCURY study group. Extramural depth of tumour invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of MERCURY study. *Radiology* 2007; 243: 132–9.
75. Moertel CG, Fleming TR, McDonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen C. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993; 270: 943–7.
76. National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer (Version 2.2017). Dostopno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon_blocks.pdf.
77. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal (Version 2.2016). Dostopno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.
78. National Comprehensive Cancer Network. Palliative Care (Version 1.2017). Dostopno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf, 15. 3. 2017.
79. National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer (Version 3.2017). Dostopno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf, 7. 4. 2017.
80. NIJZ - Program SVIT. Letno poročilo o delovanju Programa Svit za obdobje od 1.1. do 31. 12. 2015. Dostopno na: www.program-svit.si/binary/show/3984, 20. 12. 2016.
81. Nougaret S, Reinhold C, Mikhael H. W., Rouanet P, Bibeau F and Brown G. „The Use of MR Imaging in Treatment Planning for Patients with Rectal Carcinoma: Have You Checked the “DISTANCE”?“ *Radiology* 2013; 268: 330–344.
82. Nutrition assessment of adults. Manual of Clinical Dietetics. 10th ed. Chicago, Ill: American Dietetic Association, 1992.
83. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1127–33.
84. Pita-Fernandez S, Alhayek-Ai M, Gonzalez –Martin C, Lopez-Calvino B, Seoane-Pillado T, Pertega-Diaz S. Intensive follow-up strategies improve outcomes in non metastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systemic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015; 26: 644–56.
85. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1991–2005. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka RS; 2009.
86. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O’Dwver ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 813.
87. Riccardi D, Allen K. Nutritional management of patients with esophageal and esophagogastric junction cancer. *Cancer control* 1999; 6: 64–72.
88. Riubal Morell A. CEA serum levels in non-neoplastic disease. *Int J Biol Markers* 1992; 7: 160–6.
89. Rivadeneira DE, Evoy D, Fahey TJ, Lieberman MD, Daly JM. Nutritional support of the cancer patient. *Cancer J Clin* 1998; 48: 69.
90. Rotovnik Kozjek N, Milošević M (ur). Priporočila za prehransko obravnavo bolnikov v bolnišnicah in domovih za starejše občane. 2008. Dostopno na: (http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javno_zdravje_09/Priporocila_za_prehransko_obravnavo_bolnikov.pdf).
91. Ruers T, Punt CJA, van Coevorden F, Pierre JP, Rinkes IB, Ledermann JA, et al. Radiofrequency ablation combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases: Long-term survival results of a randomized phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). 2015 ASCO Annual Meeting. Abstract 3501.
92. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, Gray R, Banedetti JK, Buyse M, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8664–70.

93. Sato N, Oyamatsu M, Koyama Y, Tamiya Y, & Hatakeyama K. Differences in gut integrity following abdominal surgery according to the magnitude of the surgical stress. *International Surgery* 2000; 85: 30–33.
94. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731–40.
95. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23: 2479–516.
96. Schrijvers D, Cherny N I on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines on palliative care: advanced care planning *Ann Oncol*; 2014 25: iii138–iii142.
97. Scorsetti M, Clerici E, Comito T. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 190–7.
98. Scottish Palliative Care Guidelines NHS Scotland. Dostopno na: (<http://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/>).
99. Shaikh I, Holloway I, Aston W, Littler S, Burling D, Antoniou A, et al. High subcortical sacrectomy: a novel approach to facilitate complete resection of locally advanced and recurrent rectal cancer with high (S1-S2) sacral extension. *Colorectal Dis* 2016; 18: 386–92.
100. Solomon MJ, Tan KK, Bromilow RG, Al-mozany N, Lee PJ. Sacrectomy via the abdominal approach during pelvic exenteration. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 272–7.
101. Stein HJ, Sendler A, Fink U, et al. Multidisciplinary approach to esophageal and gastric cancer. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 659–686.
102. Steliarova-Foucher I, Ervik M, Ferlay J, Masuyer E, Forman D, Comber H, et al. European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0. Dostopno na: <http://eco.iarc.fr>, 24. 2. 2014.
103. Stewart BW, Wild CP, eds. *World Cancer Report 2014*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
104. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. *Disease-related Malnutrition: an Evidence-based Approach to Treatment*. CABI Publishing, Wallingford 2003.
105. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733–42.
106. Tiandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1783–99.
107. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan R, Borrás JM, et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol* 2009; 92: 148–63.
108. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, Mohiuddin M, Doglietto GB, Coco C, et al. Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: A multicentric phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1129–39.
109. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386–422.
110. van der Meij W, Rombouts AJ, Rütten H, Bremers AJ, de Wilt JH. Treatment of Locally Recurrent Rectal Carcinoma in Previously (Chemo)Irradiated Patients: A Review. *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 148–56.
111. Van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MP, Rieke J, Peeters M, et al. SIRFLOX: randomized phase iii trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1723–1731.
112. Viale PM, Fung A, & Zitella L. Advanced colorectal cancer: Current treatment and nursing management with economic considerations. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2005; 9: 541–552.
113. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, Guillem JG, Paty PP. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 51–7.
114. Weber K, Göhl J, Lux P, Merkel S, Hohenberger W. Prinzip und Technik der Lymphknotendissektion beim kolorektalen Karzinom. *Chirurg* 2012; 83: 487–500.
115. West NP, Finan PJ, Anderin C, Lindholm J, Holm T, Quirke P. Evidence of the Oncologic Superiority of Cylindrical Abdominoperineal Excision for Low Rectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 3517–22.
116. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan, PJ, Quirke Ph. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010; 28: 272–78.
117. White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 2. *European Journal of Palliative Care*, 2010; 1: 22–33.
118. Zadnik V, Primic Zakelj M. SLORA. Dostopno na: www.slora.si, 20. 12. 2016.
119. Zhao L, Liu R, Zhang Z, Li T, Li F, Liu H, et al. Oxaliplatin/fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis* 2016; 18: 763–72.