

Mirko Omejc<sup>1</sup>, Miha Lučovnik<sup>2</sup>

# Sodobno zdravljenje raka danke

## *The Modern Treatment of Rectal Cancer*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** danka novotvorbe – diagnostika – zdravljenje

Rak danke je pogosta maligna bolezen. Njegova pojavnost je v zadnjih desetletjih strmo narasla in še raste. Z natančno predoperacijsko diagnostiko in histološkim pregledom rak danke z vidika zdravljenja delimo na več skupin. Pri dobro diferenciranih (G1/G2), manjših tumorjih brez prizadetih bezgavk (T1, N0) pride kot kurativna operacija v poštev lokalna ekscizija tumorja s celo debelino stene danke. Pri slabše diferenciranih (G3/G4) karcinomih je zdravljenje izbora transabdominalna kirurška resekcija. Pri bolj razširjenih tumorjih, ki preraščajo muskularis proprijo (T3, T4) in/ali so že zasevali v regionalne bezgavke (N+) ali v oddaljene organe (M1), je poleg kirurškega zdravljenja potrebna tudi pred- ali pooperacijska radiokemoterapija. Moderna kirurška načela zdravljenja raka danke vključujejo popolno izrezanje mezorektuma (totalna ekscizija mezorektuma – TME), »en bloc« tehniko, zadosten varnostni rob okoli tumorja in visoko ligaturo spodnjih mezenteričnih žil. Ob upoštevanju teh načel in z uporabo neoadjuvantne oziroma adjuvantne radiokemoterapije dosežemo nižjo pojavnost lokalnih ponovitev in boljše dolgoročno preživetje bolnikov.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** rectal neoplasms – diagnosis – therapy

Rectal cancer is a common malignant disease. Its incidence has been rapidly increasing during the last decades. With improved preoperative diagnostic procedures and histopathological evaluation, rectal cancers can be divided into several groups according to various treatment options. Well differentiated (G1/G2) small cancers without lymph node involvement (T1, N0) can be cured with local full wall excision. G3/G4 tumors require transabdominal resection. In advanced cancers (T3/T4 or N+ or M1) the patient should also receive preoperative or postoperative chemoradiotherapy. High quality resection is based on the principles of modern surgical treatment of rectal cancer, such as total mesorectal excision (TME), »en bloc« resection, radical dissection of inferior mesenteric vessels and an adequate safety margin around the tumor. This therapeutic approach has led to a reduction in local recurrence rate and better long-term survival.

---

<sup>1</sup> Prof. dr. Mirko Omejc, dr. med, Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

<sup>2</sup> Miha Lučovnik, dr. med, Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

## EPIDEMIOLOGIJA

Karcinom debelega črevesa in danke je zelo pogost v zahodnih industrializiranih državah, njegova pojavnost je strmo narasla v zadnjih desetletjih in še vedno narašča. V zahodni Evropi predstavlja kar 14 % vseh rakov in je skupaj s karcinomom dojke drugi najpogostejši rak, takoj za pljučnim. Letno je v zahodni Evropi odkritih 200.000 novih primerov in zabeleženih 100.000 smrti zaradi raka debelega črevesa in danke.

V Sloveniji je karcinom debelega črevesa in danke najpogostejši rak med celotno populacijo. Predstavlja 14,2 % vseh rakov pri moških in 10,9 % vseh rakov pri ženskah. Leta 2002 je bilo v Sloveniji odkritih 426 novih primerov in zabeleženih 227 smrti, živih je bilo 2445 bolnikov s karcinomom danke (1, 2).

## PREDOPERACIJSKA DIAGNOSTIKA

Natančna predoperacijska diagnostika je pri karcinomu danke zelo pomembna, saj pogojuje tako zdravljenje kot prognozo bolezni. Za pravilno načrtovanje zdravljenja z različnimi pristopi moramo poznati čim bolj natančno lokalizacijo tumorja, histološki tip, stopnjo diferenciacije (angl. grading) in razširjenost bolezni (angl. staging). Slednjo opredelimo po TNM sistemu, kjer T določa vraščanje tumorja v črevesno steno, N prizadetost regionalnih bezgavk in M zasevanje v oddaljene organe.

Natančna in usmerjena anamneza ter klinični pregled sta tudi pri raku danke ključnega pomena za postavitev diagnoze. Klinična slika in bolnikove težave so odvisne od lokalizacije tumorja, njegove velikosti in razširjenosti. Najpogosteje bolniki opažajo svežo kri v in na blatu (hemohezija) ter spremembe v ritmu odvajanju in konsistenci blata – zaprtje, driske, izmenjevanje zaprtja in driske, bolečine pri odvajanju in spremembe oblike blata. Lahko imajo tudi krčevite bolečine v spodnjem delu trebuha. Pri nekaterih se bolezen prvič klinično pokaže s črevesno zaporo (ileus), ki je posledica popolne zapore svetline. Hujšanje in izguba teka sta običajno znaka napredovale bolezni. Za razliko od karcinomov v danki in levem kolonu, kjer prevladujejo sveža kri na blatu, zapora in spremembe v odvajanju

blata, so pri karcinomih desnega kolona pogostejše neopazne krvavitve in črno blato (melena) s posledično slabokrvnostjo in utrujenostjo (3, 4). Poleg inspekcije, palpacije, perkusije in avskultacije trebuha moramo pri bolnikih z znaki in simptomi raka danke narediti še rektalni pregled. Ta nam da pomembne podatke o delovanju mišice zapiralke ter pri distalno ležečih tumorjih, ki so v dosegu prsta, še o velikosti, premakljivosti in oddaljenosti tumorja od anokutane črte.

Natančen podatek o lokalizaciji tumorja dobimo z rektoskopijo. Tumorje danke delimo na tumorje zgornje tretjine, ki ležijo 12–16 cm od anokutane črte, merjeno z rigidnim rektoskopom, tumorje srednje tretjine (v višini 6–12 cm) in tumorje spodnje tretjine (manj kot 6 cm oddaljeni od anokutane črte) (5). Ob pozitivnem izvidu rektoskopije je treba pregledati črevesje v celoti, saj v 5 % najdemo sočasne tumorje tudi tam. Vsak bolnik z rakom danke naj bi imel pred operacijo napravljeno kolonoskopijo. Kadar kolonoskopije ni mogoče narediti, pride v poštev dvojno kontrastna rentgenska preiskava debelega črevesa. Prednost endoskopije je v tem, da omogoča odvzem biopsij in s tem histološko opredelitev tipa tumorja in stopnjo diferenciacije. Histopatološki tipi karcinoma debelega črevesa in danke so adenokarcinom (mucinozni in nemucinozni) in ostale redkejšje oblike, kot so pečatnoprstanasti, ploščatocelični, adenoskvamozni, mikrocelularni in nediferencirani karcinom. Pomembna za odločitve o načinu zdravljenja in napoved prognoze je stopnja diferenciranosti tumorja. Ločimo nediferencirane, slabo diferencirane (angl. high grade) (G4, G3) in diferencirane ter dobro diferencirane (angl. low grade) karcinome (G2, G1). Primer, kako stopnja diferenciacije vpliva na potek zdravljenja, so majhni karcinomi, ki jih odkrijemo s histološkim pregledom endoskopsko odstranjenih polipov. Kadar gre za karcinome G1 ali G2, ki zanesljivo ne vraščajo v bazo polipa, je že endoskopska odstranitev ozdravljenje. Pri karcinomih G3 ali G4 s perinevralno in vaskularno invazijo pa je potrebna obsežnejša resekcija.

Endoluminalni ultrazvok je občutljiva in specifična preiskava, s katero vidimo vraščanje tumorja v steno, bezgavke in sosednje

organe. Izvid endoluminalnega ultrazvoka in histopatološkega pregleda vzorca sta pomembna za odločitev o načinu zdravljenja. Pri dobro diferenciranih (G1-2), manjših tumorjih brez prizadetih bezgavk (uT1, uN0) pride kot kurativna operacija v pošteb lokalna ekscizija in ni potrebna transabdominalna resekcija. Pri tumorjih, ki rastejo v muskularis proprijo (T3, T4) in/ali so že zasevali v regionalne bezgavke (N1, N2) ali v oddaljene organe (M1), pride v pošteb poleg kirurškega zdravljenja tudi radiokemoterapija. Predoperacijski izbor teh bolnikov nam omogoča nuklearna magnetna resonanca, ki omogoča natančen prikaz mehkih struktur. S to preiskavo lahko prikažemo radialni rob tumorja in njegovo oddaljenost od fascije mezorektuma. Pri bolnikih, pri katerih tumor sega v neposredno bližino fascije ali jo celo prerašča, je lokalnih ponovitev več. Pri takih tumorjih je indicirano predoperacijsko oziroma neoadjuvantno zdravljenje (6-8). Z magnetno resonanco prikažemo tudi morebitne prizadete bezgavke in lahko določimo oddaljenost tumorja od anokutane črte. Z magnetnoresonančno sliko dobimo natančnejše podatke kot z endoultrazvokom, saj je zanesljivost slednjega precej odvisna od izkušenosti preiskovalca. Klasični endoluminalni ultrazvok je tudi neuporaben pri stenoizantnih karcinomih, ki popolnoma zapirajo svetlino danke, in pri ponovni oceni razširjenosti bolezni po radiokemoterapiji.

Oddaljeni zasevki se praviloma pojavijo najprej v jetrih, odkrijemo jih lahko z ultrazvokom, CT ali magnetno resonanco. Predoperacijsko se uporablja še rentgenska slika prsnega koša v dveh projekcijah za odkrivanje pljučnih zasevkov, ginekološki pregled in cistoskopija za ugotavljanje infiltracije v okolico ter določanje tumorskega označevalca CEA.

## **SODOBNO KIRURŠKO ZDRAVLJENJE KARCINOMA DANKE**

Kirurške resekcije karcinoma danke lahko delimo v dve skupini. V prvo skupino sodijo operacije, ki ohranjajo mišico zapiralko in s tem možnost kontinence za blato, v drugo pa tiste, ki kontinence ne ohranijo.

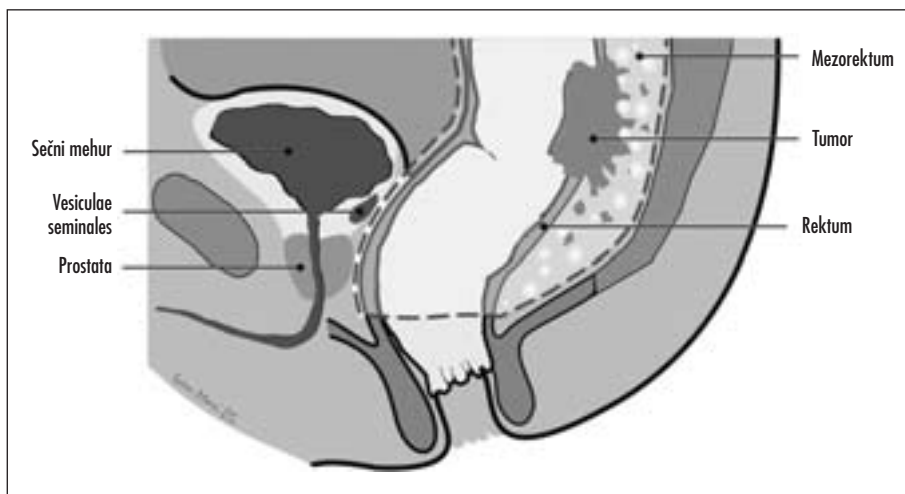
Med operacijami, s katerimi ohranimo delovanje zapiralko, sta najpogostejši sprednja oz. visoka sprednja resekcija, kadar po odstranitvi danke naredimo anastomozo med kolonom in intraperitonealnim delom danke, in njena različica, tj. nizka sprednja resekcija, pri kateri naredimo anastomozo na ekstraperitonealni del danke, ali pri koloanalni anastomozi krožno na analni kanal.

Pri teh operacijah lahko po odstranitvi danke pride do funkcionalnih motenj v odvajanju blata, ki so najpogostejše pri anastomozi »konec s koncem«. Zmanjšamo oziroma preprečimo jih lahko z več načini rekonstrukcije danke. Z oblikovanjem rezervoarja »J pouch-a« iz končnega dela kolona, ki ga zavijamo v obliki črke J, naj bi bila verjetnost zmanjšanja težav z odvajanjem največja. Možni rekonstrukciji sta še anastomoza »stran s koncem« in prečna koloplastika, ki je sorodna piloroplastiki s prečnim zaprtjem vzdolžnega reza debelega črevesa (9).

Kontinenco ohranimo tudi z lokalno ekscizijo tumorja, ki jo kot kurativno operacijo uporabljamo pri dobro diferenciranih (G1/G2), manjših tumorjih (T1) brez prizadetih bezgavk (N0). Abdominoperinealna ekscizija danke je operacija, ki ne omogoča ohranitve zapiralko in kontinence za blato, saj pri tej operaciji odstranimo danko in zadnjik z mišico zapiralko vred, črevo pa speljemo skozi trebušno steno in tako naredimo trajno kolo-stomo.

V zadnjih desetletjih so se indikacije za abdominoperinealno ekscizijo spremenile in vedno več je operacij, s katerimi ohranimo kontinenco tudi pri zelo nizko ležečih tumorjih. Abdominoperinealna ekscizija pa je še vedno potrebna, ko tumor vrašča v mišico zapiralko in ko z drugimi operacijami ni mogoče odstraniti tumorja v celoti skupaj z drenažnimi bezgavkami. Za to operacijo se odločimo tudi, kadar je mišica zapiralka že pred operacijo insuficientna (10, 11).

Pri operaciji moramo zagotoviti zadosten oralni, aboralni in lateralni varnostni rob v zdravo okoli tumorja. Zadosten oralni varnostni rob dosežemo s podvezo spodnje mezenterične arterije. Sodobna kirurgija karcinoma danke predvideva podvezo spodnje mezenterične arterije tik za odcepiščem arterije iz aorte in spodnje mezenterične vene ob



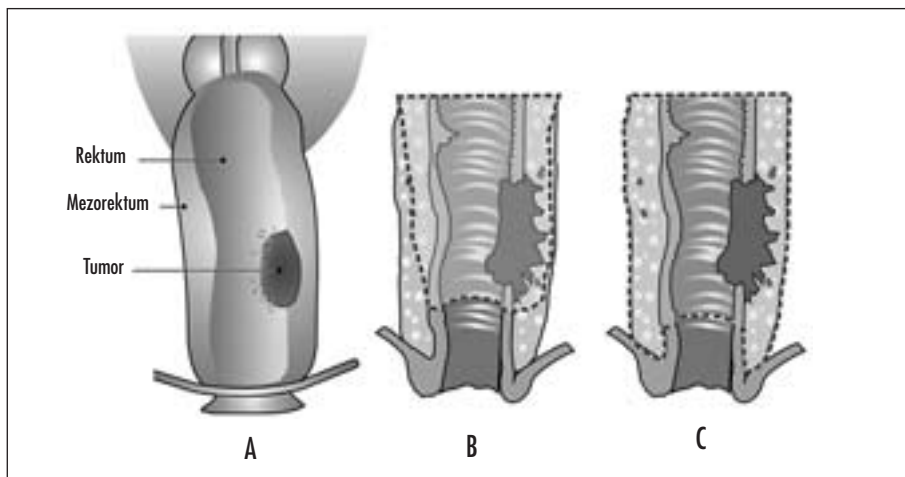
Slika 1. Popolni izrez mezorektuma (TME).

spodnjem robu trebušne slinavke. Kljub temu, da naj bi s tem odstranili več možno prizadetih bezgavk, ta tehnika nima dokazanega pozitivnega vpliva na prognozo. Priporočljiva pa je iz operacijsko-tehničnih razlogov, saj omogoča boljšo mobilizacijo levega kolona (9).

Nova spoznanja o anatomiji in fiziologiji danke in poteh širjenja karcinoma danke sta pripeljala do razvoja kirurške tehnike, ki omogoča zadosten varnostni rob lateralno (9, 12). To je popolni izrez mezorektuma do mišic medeničnega dna (TME iz angl. total meso-

rectal excision) pri karcinomih spodnje in srednje tretjine danke in delni izrez mezorektuma (PME iz angl. partial mesorectal excision) pri karcinomih zgornje tretjine.

Mezorektum je kirurška in ne anatomsko danost, saj fascij, ki ga omejujejo, na fiksiranih truplih ne moremo prikazati, kot to lahko naredimo med operacijo. V maščevju mezorektuma ležijo žile, limfne žile in bezgavke, v katere lahko rak najprej zaseva, torej strukture, ki jih želimo pri radikalni operaciji odstraniti, izven mezorektuma pa organi in živci, pomembni za urinsko kontinenco



Slika 2. A – danke s tumorjem; B – nepopolni izrez mezorektuma, C – popolni izrez mezorektuma.

in spolno funkcijo – hipogastrični živci, spodnji in zgornji hipogastrični pleksus, semennjak, obsečnica. TME se doseže z operiranjem v sloju veziva, ki ga v literaturi velikokrat imenujejo »holy plane«. Ta loči strukture v mezorektumu od struktur izven njega. S popolnim izrezom mezorektuma dosežemo radikalnost operacije, obenem pa ohranimo delovanje urogenitalnega trakta (13). S tem zmanjšamo odstotek lokalnih ponovitev na manj kot 10% v primerjavi z nepopolnim izrezom mezorektuma, kjer je odstotek lokalnih ponovitev mnogo višji (15–45%) (12).

Tumor moramo odstraniti v zdravo, hkrati pa želimo ohraniti kontinenco za blato. Pri nizko ležečih tumorjih je pomembno, kako blizu aboralnega roba tumorja naredimo anastomozo, da bomo z dovolj veliko verjetnostjo dosegli, da rob izreza mikroskopsko ne bo prizadet. Večina avtorjev meni, da je treba zagotoviti vsaj 2 cm makroskopsko neprizadete stene črevesa pod tumorjem (14), drugi priporočajo 5 cm (15). Novejše raziskave so pokazale, da tudi pri bolnikih, pri katerih je bila danka izrezana manj kot 2 cm pod aboralnim robom tumorja, ni prišlo do večje umrljivosti in večjega števila lokalnih ponovitev. Predvsem naj bi to veljalo v primerih, ko je bil tumor predoperacijsko že zdravljen z radiokemoterapijo (16–18).

Pomembno načelo v sodobnem kirurškem zdravljenju karcinoma danke je tudi »en bloc« izrez tumorja in organov, v katere tumor vrašča. S tem se izognemo razsoju tumorskih celic, kar dokazano poslabša prognozo (9).

## LAPAROSKOPSKA KIRURGIJA KARCINOMA DANKE

Glavne prednosti laparoskopskih operacij, kot so zmanjšanje bolečine po operaciji, skrajšanje ležalne dobe, boljši lepotni rezultati itd., so v onkološki kirurgiji, kjer sta poglobljeni prioriteta radikalnost operacije in dolgoročno preživetje, manj pomembne. Novejše raziskave kažejo, da so radikalnost operacije, pogostost lokalnih ponovitev in 5-letno preživetje po laparoskopski operaciji karcinoma danke primerljivi s klasično odprto operacijo. Prav tako je verjetnost zasevkov na mestih troakarjev majhna.

Vloga laparoskopske tehnike v kirurškem zdravljenju karcinoma danke še ni dokončno

opredeljena. Predvsem bo v prihodnje treba določiti merila izbora bolnikov in vlogo adjuvantnega in neoadjuvantnega zdravljenja pri laparoskopskem pristopu (9).

## NEOADJUVANTNO IN ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE KARCINOMA DANKE

Pri pT1/pT2 pN0-tumorjih je zdravljenje samo kirurško. Pri tumorjih, ki niso omejeni znotraj muskularis proprije (pT3/pT4) in/ali so že zasevali v regionalne bezgavke (pN+) ali v oddaljene organe (M1), uporabljamo poleg kirurškega zdravljenja tudi radiokemoterapijo.

V Evropi se uporablja predvsem predoperacijska – neoadjuvantna radioterapija z dodatkom kemoterapije. Uporabljata se dve shemi predoperacijske radioterapije. Dolga shema pomeni pet tednov obsevanja in kemoterapije, ki ji sledi 3- do 8-tedenski premor in nato operacija. Uporablja se pri bolj razširjenih karcinomih z namenom zmanjšati velikost tumorja (angl. downsizing) in razširjenost bolezni (angl. downstaging). To omogoča manj mutilantno operacijsko zdravljenje in ima manjše število lokalnih ponovitev. Kratka shema radioterapije pa pomeni en teden radioterapije brez dodatka kemoterapije in operacija takoj po zaključenem obsevanju. Uporablja se pri manj razširjenih tumorjih, z namenom zmanjšati število lokalnih ponovitev. S kratko shemo ne dosežemo zmanjšanja razširjenost bolezni, ker karcinom debelega črevesa in danke usiha sorazmerno počasi. Predlaganih je bilo več shem predoperacijske kemoterapije, vendar je po mnenju mnogih še prezgodaj za dokončno odločitev o tem, katera od teh je najučinkovitejša in najvarnejša (9).

Mnenja o uporabi pooperacijske oziroma adjuvantne kemoterapije so deljena. V ZDA je adjuvantno zdravljenje splošno uveljavljeno pri vseh napredovalih karcinomih danke, v Evropi pa se uporablja le pri tistih, ki jih pred operacijo nismo zdravili z radiokemoterapijo, in pri karcinomih, ki jih ni mogoče odstraniti v zdravo (R1- in R2-resekcije). V primerjavi s predoperacijsko radiokemoterapijo naj bi bila namreč pooperacijska radiokemoterapija manj učinkovita pri zmanjšanju števila lokalnih ponovitev in naj bi imela več stranskih učinkov.

Pooperacijska radiokemoterapija se uporablja tudi pri ponovitvah boleznih, in to predvsem takrat, ko ponovitev že povzroča simptome. Večina shem adjuvantnega zdravljenja predvideva obsevanje in kemoterapijo s 5-fluoruracilom 4 do 6 tednov po operaciji (19–23).

## ODKRIVANJE PONOVIIVTE BOLEZNI

Bolnike, ki smo jih zdravili zaradi karcinoma danke, sledimo zato, da bi odkrili morebitno ponovitev boleznih v obdobju, ko je še možno kurativno zdravljenje. Način in obseg sledenja, pa tudi prognoza, so odvisni od razširjenosti

boleznih. Poleg kliničnega pregleda in anamneze lahko na ponovitev boleznih posumimo ob povišanih kontrolnih vrednostih tumorskih označevalcev (predvsem CEA). Ta način ni zelo občutljiv, saj 30 % karcinomov debelega črevesa in danke ne izloča CEA. Hematesti za odkrivanje prikritih krvavitev, kontrole jetrnih encimov in drugih laboratorijskih vrednostih ter rentgenske slike prsnega koša so se izkazali za še manj občutljive metode. Uporabimo lahko ultrazvočne preiskave trebuha za odkrivanje zasevkov v jetrih, endoluminalni ultrazvok, kontrolne kolonoskopije, CT in magnetnoresonančne preiskave. Za večino od teh preiskav še ni jasno, ali z njimi izboljšamo 5-letno preživetje operiranih bolnikov (2, 6).

## LITERATURA

1. Incidenca raka v Sloveniji 2002. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, poročilo št. 44; 2005.
2. Omejc M, Štor Z, Juvan R, et al. Colorectal cancer in Slovenia at the turn of the century. *Eur Surg* 2004; 6: 356–9.
3. Omejc M, Štor Z, Jelenc F, et al. Outcome after Emergency Subtotal/Total Colectomy Compared to Elective Resection in Patients with Left-sided Colorectal Carcinoma. *Int Surg* 1998; 83: 241–4.
4. Jestin P, Nilsson J, Heurgren M, et al. Emergency surgery for colonic cancer in a defined population. *Br J Surg* 2005; 92: 94–100.
5. Sobin LH, Fleming ID. *TNM Classification of malignant Tumors*, 5th ed. New York, Wiley-Liss, 1997.
6. Michelassi F, Bleday R, Brown G, et al. »The Surgical Treatment of Rectal Cancers« Part I. *Contemporary Surgery* 59: 12–21, 2003.
7. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344: 707–11.
8. Nagtegaal ID, Marijn CA, Kranenbarg EK, et al. Pathology Review Committee; Cooperative Clinical Investigators. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 350–7.
9. Liersch T, Langer C, Ghadimi BM, et al. Aktuelle Behandlungsstrategien beim Rektumkarzinom. *Chirurg* 2005; 76: 309–34.
10. Heald RJ, Smedh RK, Kald A, et al. Abdominoperineal excision of the rectum – an endangered operation. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 747–51.
11. Lavery IC, Lopez Kostner F, Fazio VW, et al. Chances of cure are not compromised with sphincter saving procedures for cancer of the lower third of the rectum. *Surgery* 1997; 122: 779–85.
12. Büchler M, Heald R, Maurer Ch. *Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision*. Basel, Karger; 1998.
13. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 28: 1479–82.
14. Black U, Waugh J. The intramural extension of carcinoma of the descending colon, sigmoid and rectosigmoid. A pathological study. *Surg Gynecol Obstet* 1948; 87: 457–64.
15. Grinnell RS. Distal intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Surg Gynecol Obstet* 1954; 99: 421–30.
16. Pollett WG, Nichols RJ. The relationship between the extend of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1983; 198: 159–63.
17. Karanja ND, Schache DJ, North WR. »Close shave« in anterior resection. *Br J Surg* 1990; 77: 510–2.
18. Philips RK. Adequate distal margin of resection for adenocarcinoma of the rectum. *World J Surg* 1992; 16: 463–6.
19. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731–40.
20. Gohl J, Merkel S, Rodel C, et al. Can neoadjuvant radiochemotherapy improve the results of multivisceral resections in advanced rectal carcinoma (cT4a). *Colorectal Dis* 2003; 5: 436–41.
21. Minsky BD. Adjuvant therapy for rectal cancer – the transatlantic view. *Colorectal Dis* 2003; 5: 416–22.
22. Rodel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, et al. Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3098–104.
23. Wils J, O'Dwyer P, Labianca R. Adjuvant treatment of colorectal cancer at the turn of the century: European and US perspectives. *Ann Oncol* 2001; 12: 13–22.