

## Sodobno zdravljenje lokalno napredovalega in recidivnega raka danke Modern treatment of locally advanced and recurrent rectal cancer

dr. Erik Brecelj, dr.med.

<sup>1</sup>Sektor kirurških strok, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izveček

Zdravljenje lokalno napredovalega in recidivnega raka danke je zahtevno. Z uvedbo boljše diagnostike, novih načinov predoperativnega zdravljenja na eni strani in z bolj agresivno kirurško terapijo na drugi strani dosegamo več R0 resekcij, ki edine omogočajo potencialno ozdravitev. Še vedno pa so ti posegi za bolnike neredko mutilantni. Z ustreznimi tehnikami rekonstrukcije dosegamo večjo možnost resektabilnosti, hkrati pa so posledice kirurškega zdravljenja manjše. Pomembna pri vrnitvi bolnika v normalno življenje sta prehranska podpora in rehabilitacija. Tako kompleksno zdravljenje je možno samo v multidisciplinarnem timu.

**Ključne besede:** karcinom danke, lokalno napredovali rak danke, recidivni rak danke, kirurške rekonstrukcije, perioperativna oskrba

### Abstract

Treatment of locally advanced and recurrent rectal cancer is challenging. By introducing better diagnostics, new methods of preoperative treatment on the one hand, and with more aggressive surgical therapy on the other hand, we are achieving more R0 resections, which are the only ones that allow a potential cure. Still, these interventions are often mutilating for patients. With appropriate reconstruction techniques, we achieve a greater chance of resectability, while at the same time the consequences of surgical treatment are reduced. Nutritional support and rehabilitation are important in returning the patient to a normal life. Such complex treatment is possible only in a multidisciplinary team.

**Key words:** rectal carcinoma, locally advanced rectal cancer, recurrent rectal cancer, surgical reconstructions, perioperative care

## 1. Uvod

Zdravljenje raka danke je v zadnjih desetletjih doživelo velik napredek. Uvedba nove kirurške tehnike - totalne mezorektalne ekscizije in predoperativne radiokemoterapije sta imela za posledico izboljšanje rezultatov zdravljenja, z več R0 resekcij in bistveno manj lokalnimi recidi. V primerih lokalno napredovalih in recidivnih rakov danke je še vedno nujno bolj agresivno zdravljenje s kirurškim posegom v t.i. ekstreamektalni plasti. Pelvične eksenteracije zahtevajo resekcijo tumorja skupaj z vsaj dvema medeničnima organa. V takih primerih se je pogosto potrebno posluževati različnih vrst rekonstrukcij v medenici.

## 2. Sodobna diagnostika in zdravljenje

Zlati standard pri oceni lokalne razširjenosti tumorja je magnetna resonanca medenice s senzitivnostjo do 100% in specifičnostjo do 98% pri T3 in T3 karcinomih rektuma. Zelo pomembna je tudi preiskava z magnetno resonanco po zaključenem predoperativnem zdravljenju zaradi ocene učinka terapije in ocene vitalnosti tumorja. To nam omogoča narediti natančen plan operacije z namenom doseči R0 resekcijo. Zavedati se je potrebno, da v spremembah, ki na magnetni resonanci delujejo kot brazgotina po odgovoru na neoadjuvantno zdravljenje, obstaja možnost mikroskopskih ostankov tumorja.

Velik pomen pri zdravljenju napredovalih tumorjev ima kompletno neoadjuvantno zdravljenje z namenom znižanja stadija tumorja in povečanja možnosti R0 resekcije. Načini zdravljenja varirajo med centri; ponekod zdravijo s t.i. indukcijsko kemoterapijo(s kemoterapijo pred radiokemoterapijo) ali konsolidacijskim režimom (kemoradioterapija pred kemoterapijo). Študije so pokazale več kompletnih

odgovorov na predoperativno zdravljenje pri bolnikih s totalnim neoadjuvantnim zdravljenjem v primerjavi s konvencionalno radiokemoterapijo. Trenutno potekata dve randomizirani multicentrični študiji pri lokalno napredovalnem recidivnem karcinomu rektuma. V študiji PelvEx II primerjajo učinek indukcijske kemoterapije, ki ji sledi radiokemoterapija, nasproti samo zdravljenju s kemoterapijo pri neoadjuvantnem zdravljenju recidivnega karcinoma rektuma. V GRECCAR 15 študiji primerjajo kemoterapijo, ki ji sledi reradiacija recidiva s samo kemoterapijo v drugi skupini.

Bolnike, ki imajo kompleten odgovor tumorja na neoadjuvantno zdravljenje (pri lokalno napredovalnem karcinomu rektuma 20-25% bolnikov) lahko samo spremljamo in operiramo, če se tumor ponovi, kar se zgodi v okrog 30%.

Bolniki z lokalno napredovalimi tumorji so pogosto podhranjeni in v slabi psihofizični kondiciji. V takem stanju imajo večjo možnost pooperativnih zapletov. Zato je pomembno, da jim pred specifičnim onkološkim zdravljenjem v t.i. programu prehabilitacije izboljšamo njihovo psihofizično stanje. Prehabilitacija zajema prehransko podporo, fizioterapijo in psihološko pomoč. Bolnike je potrebno spremljati skozi cel potek zdravljenja in tudi po končanem onkološkem zdravljenju.

Kirurška resekcija tumorja z kirurškim robom v zdravem je najpomembnejši prognostični faktor pri zdravljenju karcinoma rektuma. Pri napredovalih tumorjih je cilj eksenterativne kirurgije odstranitev tumorja z vsemi organi v katere tumor vrašča. Odločitev o tako radikalnem zdravljenju je potrebno »tehtati« s posledicami za bolnika in kvaliteto njegovega življenja po operaciji. Zato je pomembna tudi ustrezna edukacija bolnika o zdravljenju in posledicah. Kirurški posegi so vedno bolj obsežni, kar je pred leti veljalo kot inoperabilno postaja operabilno. V študijah opisujejo R0 resekcije pri recidivnem karcinomu rektuma v 55-80% s 5-letnim preživetjem 28-50%.

Z razvojem novih kirurških tehnik je omejitev pri resekcijah napredovalih tumorjev v medenici vedno manj. Še nedolgo nazaj so bili edem spodnje okončine, hidronefroza, invazija v ishiadični foramen zaradi infiltracije tumorja ali zajetje nevrovaskularnih struktur lateralnega kompartmenta medenice razlogi za inoperabilnost tumorja, danes so le relativni. Prav tako je bila kontraindikacija za kirurško zdravljenje vraščanje tumorja v zgornja vretenca sakralne kosti. Možno je narediti segmentno resekcijo sakruma, anteriorno sakrektomijo z resekcijo samo sprednjega kortikalisa sakruma ali visoko subkortikalno sakrektomijo (HiSS-ang. High subcortical sacrectomy). S tem lahko ohranimo sakralne živce in stabilnost medeničnega obroča. Pri vraščanju tumorja v lateralno steno medenice je možna en bloc resekcija tumorja z s strukturami lateralne stene; žil iliake interne, obturatorne in piriformne mišice, sakrospinoznega in sakrotuberoznega ligamenta. Za doseg R0 resekcije se lahko resekira ishiadični živec. Tak bolnik mora imeti po operaciji ustrezno rehabilitacijo. Možna je resekcija skupnega ali zunanega iliakalnega žilja. Potrebna je hkratna rekonstrukcija arterije zaradi ishemije noge. Če pričakujemo dolgo operacijo lahko že pred pelvično operacijo naredimo ekstraanatomski žilni obvod (femoro-femoralni, aksilo-femoralni). Pri cistektomijah je standard izpeljava Brickerjevega mehurja, redkeje izpeljava urostome.

Še vedno pa so absolutne kontraindikacije za operacijo: slabo splošno stanje bolnika, obojestrano vraščanje v ishiadične živce, vraščanje v kost na več mestih. Relativne kontraindikacije so; preraščanje art. in vene iliake externe, vraščanje v sakrum nad nivojem S2, preraščanje skozi ishiadični foramen in neresektabilne oddaljene metastaze.

Po obsežnih resekcijah se lahko razvije sindrom prazne medenice s kroničnim abscesom in nevarnostjo razvoja ileusa ob ujetju tankega črevesa v medenici. Takšen prostor je možno zapolniti z mišično-kutanimi režnji ali omentumom ali narediti rekonstrukcijo s sintetično mrežico. Na podlagi podatkov iz literature ne moremo sklepati katera vrsta rekonstrukcije je najbolj primerna. Uporaba režnjev je možna pri rekonstrukciji nožnice, najpogosteje zadnje stene po eksciziji zaradi vraščanja tumorja. Pri večjih defektih se najpogosteje uporablja vertikalni mišično- kutani reženj preme trebušne mišice (ang. vertical rectus abdominis myocutaneus flap-VRAM). Zahtevne so rekonstrukcije po resekcijah sakruma. Te operacije se izvajajo redko.

Metastatska bolezen ni razlog, da ne operiramo bolnikov z lokalno napredovalim primarnim ali recidivnim tumorjem, če je možna R0 resekcija tumorja v medenici in metastaz. Pri oligometastatski bolezni pride v poštev sinhrona operacija primarnega tumorja in metastaz.

Pogosto kljub obsežni operaciji tumor ni odstranjen v zdravo. Nekatere študije so pokazale obetavne rezultate intraoperativnega obsevanja v medenici z enkratno dozo (10-20Gy). Obsevanje je usmerjeno na mesto, kjer je najbolj vprašljiv rob. Možna sta dva načina obsevanja; z visoko dozno brahiterapijo ali z elektroni. Kljub temu, da je to obsevanje »dodano« že k predoperativni radioterapiji bolniki niso imeli več zapletov po dodatnem intraoperativnem obsevanju.

Pri bolnikih, kjer je jasno, da tumor ni operabilen, pride v poštev paliativno obsevanje in razni paliativni posegi; izpeljava kolo-stome, uretero-stome, obvodi na črevesju zaradi obstrukcije, nefrostoma. Zelo pomembna je analgetska terapija. Le izjemoma je smiselno narediti paliativno eksenteracijo.

Perioperativno je bolnike po eksenteraciji smiselno voditi po principih ERAS programa saj so v študijah dokazali, da imajo ti bolniki, kljub obsežni operaciji, v ERAS programu krajšo hospitalizacijo z manj zapleti. Tudi po odpustu bolniki zahtevajo spremljanje in čimprejšnje diagnosticiranje poznih zapletov zaradi zdravljenja. Potrebujejo usmerjeno rehabilitacijo in prehransko podporo.

### 3. Zaključek

Zdravljenje lokalno napredovalih in recidivnih karcinomov zahteva multidisciplinaren pristop. Z razvojem predoperativnega zdravljenja, novih kirurških pristopov in z ustreznimi rekonstruktivnimi posegi dosežemo boljše rezultate zdravljenja z več radikalnimi odstranitvami tumorjev in manj lokalnimi recidivi. Pomembna je celostna obravnava bolnikov s prehransko podporo in rehabilitacijo. Še vedno pa ima zelo pomembno mesto paliativna oskrba.

### Literatura

- Contemporary Management of Locally Advanced and Recurrent Rectal Cancer: Views from the PelvEx Collaborative. *Cancers (Basel)* 2022 Feb 24;14(5).
- Tuta M, Boc N, Brecelj E, Peternel M, Velenik V. Total neoadjuvant therapy vs standard therapy of locally advanced rectal cancer with high-risk factors for failure. *World J Gastrointest Oncol* 2021 Feb 15;13(2):119-30.
- Minimum standards of pelvic exenterative practice: PelvEx Collaborative guideline. *Br J Surg* 2022 Sep 28.
- 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 Apr;18(4):386-92.
- Shaikh I, Aston W, Hellawell G, Ross D, Littler S, Burling D, et al. Extended lateral pelvic sidewall excision (ELSiE): an approach to optimize complete resection rates in locally advanced or recurrent anorectal cancer involving the pelvic sidewall. *Tech Coloproctol* 2014 Dec;18(12):1161-8.
- Johnson YL, West MA, Gould LE, Drami I, Behrenbruch C, Burns EM, et al. Empty pelvis syndrome: a systematic review of reconstruction techniques and their associated complications. *Colorectal Dis* 2022 Jan;24(1):16-26.
- Mirnezami R, Chang GJ, Das P, Chandrakumaran K, Tekkis P, Darzi A, et al. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. *Surg Oncol* 2013 Mar;22(1):22-35.
- Harji D, Mauriac P, Bouyer B, Berard X, Gille O, Salut C, et al. The feasibility of implementing an enhanced recovery programme in patients undergoing pelvic exenteration. *Eur J Surg Oncol* 2021 Dec;47(12):3194-201.
- Palliative pelvic exenteration: A systematic review of patient-centered outcomes. *Eur J Surg Oncol* 2019 Oct;45(10):1787-95.