

# RAK ŠIROKEGA ČREVEVA IN DANKE

*Borut Štabuc*

## UVOD

Slovenija sodi v Evropi med dežele s srednje visokima zbolevnostjo in umrljivostjo za rakom širokega črevesa in danke. V letu 1996 je bilo registriranih 897 novih primerov.

Rak širokega črevesa in danke sta skupaj drugi najpogostejši rak na svetu, pri moških takoj za pljučnim rakom, pri ženskah pa za rakom dojke. Med malignomi prebavlil je po incidenci in po umrljivosti v številnih državah na prvem mestu. Najvišjo incidenco so zabeležili v Severni Ameriki, v državah Evropske skupnosti in v Avstraliji. V ZDA predstavlja rak širokega črevesa in danke enega največjih zdravstvenih problemov, saj predstavlja 15% vseh rakov. Predvidevajo, da bo v letošnjem letu v ZDA zbolelo 131.000 ljudi, od katerih jih bo 57.000 zaradi raka tudi umrlo.

Število vseh zbolelih za rakom širokega črevesa in danke povsod narašča. Vdržavah z višjo incidenco se incidenca vsako leto poveča za 1,4%, v državah z nižjo incidenco pa narašča število novih primerov tega raka hitreje. V Sloveniji se je incidenca od leta 1950 do leta 1996 podvojila (od 20/100.000 pri obeh spolih na 49,6/100.000 pri moških in 41,2/100.000 pri ženskah). Po podatkih registra raka za Slovenijo je bilo 1996. leta 258 novih primerov raka širokega črevesa pri moških in 240 pri ženskah (incidenca 26,9 za moške in 23,5 za ženske), ter 218 novih primerov raka danke pri moških in 181 pri ženskah (incidenca 22,7 za moške in 17,7 za ženske).

Zbolevnost narašča s starostjo prebivalcev, saj je opazen strm dvig incidence po 45. letu starosti. Največ primerov raka širokega črevesa in danke pri moških je registriranih po 70. letu starosti, pri ženskah pa po 75. letu. Po podatkih za leta 1991-93 je tveganje, da zbolijo moški v Sloveniji do 75. leta starosti za rakom širokega črevesa 2,2%, za rakom danke pa 2,3%, za ženske pa je tveganje 1,3% za rak širokega črevesa in 1,3% za rak danke.

Prognoza bolezni je odvisna od stadija bolezni, radikalnosti kirurškega zdravljenja ter zdravljenja s kemoterapijo in obsevanjem. Povprečno 5-letno preživetje radikalno operiranih bolnikov je 50%. Zaradi zgodnjega odkrivanja in učinkovitega zdravljenja v zgodnjem stadiju v zadnjih letih v nekaterih deželah z visoko incidenco črevesnega raka opažajo upadanje umrljivosti za črevesnim rakom. Tako se umrljivost za rakom širokega črevesa in danke v ZDA vsako leto zniža za 1,8%.

## DEJAVNIKI TVEGANJA

Neposrednega vzroka za nastanek raka širokega črevesa in danke ne poznamo. Najpomembnejši dejavniki tveganja so: prehrana, adenomatozni polipi črevesne sluznice, črevesni polipozni sindromi, sindrom družinskega nepolipoznega črevesnega raka, vnetne bolezni črevesa, hormonski, genetski dejavniki, kirurški posegi v trebuhu in zdravljenje drugih tumorjev v trebuhu z obsevanjem.

**1. Prehrana:** Tveganje zbolevanja za rakom širokega črevesa in danke poveča energetsko bogata prehrana, ki vsebuje več maščob in beljakovin. Zaščitno vlogo ima prehrana, ki vsebuje veliko vlaknin in vitaminov A, C, D ter kalcija. Zaradi boljše gibnosti črevesa in hitrejšega odvajanja blata taka hrana zmanjša nezaželene vplive kancerogenov, kot so fecapenteni, 3-ketosteroidi in heterociklični amini na črevesno sluznico. Vlaknine vežejo žolčne kisline, zaradi večje mase blata pa tudi skrajšajo čas prehajanja skozi črevo, zaradi česar je črevesna sluznica krajši čas izpostavljena delovanju žolčnih kislin. Kalcij v hrani se veže z žolčnimi kislinami v netopne soli in ima zato zaščitno vlogo pred nastankom črevesnega raka.

Raziskovalci nimajo enotnega mnenja o tem, kako škodljivo vpliva alkohol na pojavljanje črevesnega raka. Bolj ga povezujejo s kajenjem in z zmanjšano telesno aktivnostjo. Telesna aktivnost zmanjšuje tveganje zato, ker pospešuje peristaltiko, skrajša prehodni čas črevesne vsebine in poveča energetsko porabo.

**2. Adenomatozni polipi:** Pri večini bolnikov nastane kolorektalni rak iz posameznega (sporadičnega) adenomatoznega polipa črevesne sluznice. Polipe uvrščamo med prekanceroze. Tveganje za nastanek raka je odvisno od velikosti, števila in tipa polipa (tabela 1). Nekaj milimetrov veliki hiperplastični polipi so sicer najpogostejši, vendar iz njih redko nastane rak.

**Tabela 1.** Pogostnost pojavljanja adenomatoznih polipov in verjetnost nastanka raka glede na tip in velikost polipa

	Značilnosti polipov	Pogostnost (%)	Verjetnost za raka (%)
Tip polipa	adenomatozni	60 – 75	1 – 5
	viloglandularni	15 – 20	5 – 20
	viloadenom	10 – 15	30 – 70
Velikost polipa	1 cm	90	1
	1 - 2 cm		10
	>2 cm	10	30 – 50

3. **Črevesni polipozni sindromi:** Dedno pogojene bolezni z adenomatoznimi polipi so vzrok za nastanek 10 do 20% rakov širokega črevesa in danke. Delimo jih v predmaligne, sem uvrščamo družinsko polipozo kolona, Gardnerjev sindrom in Turcotov sindrom, in v nemaligne polipoze, kamor uvrščamo juvenilno polipozo, Oldfieldov in Cronkhite-Canada sindrom.

Družinska polipoza širokega črevesa je redka avtosomno dominantna bolezen. Pri 25% bolnikov je družinska anamneza negativna. Polipi nastanejo v drugem desetletju življenja, po 30.letu starosti pa verjetnost nastanka raka strmo narašča. Običajno se pojavi črevesni rak pri vseh bolnikih najkasneje do 40.leta starosti. Za Gardnerjev sindrom so značilni številni adenomatozni polipi v širokem črevesu, benigni in maligni tumorji v ščitnici, nadledvičnicah in ozkem črevesu ter retroperitonealna fibroza po kirurških posegih. Za Turcotov sindrom so značilni polipoza širokega črevesa, glioblastom in meduloblastom.

4. **Sindrom družinskega nepolipoznega črevesnega raka (Lynchev sindrom):** Je avtosomno dominantna bolezen in je po mnenju nekaterih avtorjev vzrok za nastanek od 6 do 25% črevesnega raka. Tudi tukaj nastane rak iz adenomatoznega polipa. Črevesni rak nastane v starosti 30 do 50 let, običajno v ascendentnem delu širokega črevesa. Pogosto se v širokem črevesu pojavi hkrati več tumorjev. Za sindrom je značilno, da družinski člani pogosteje zbolevajo za rakom širokega črevesa, rakom maternice, jajčnikov, želodca, kože in dojk.
5. **Vnetne bolezni črevesa:** Ulcerozni kolitis poveča tveganje za zgodnji razvoj raka širokega črevesa za 8 do 30-krat, odvisno od razširjenosti in trajanja bolezni. Kronova bolezen in radiacijski kolitis tudi povečata tveganje za nastanek črevesnega raka.

## KLINIČNI ZNAKI

Zgodnji simptomi raka širokega črevesa in danke so neznačilni, zato kljub boljšim možnostim za zgodnje odkrivanje pri večini bolnikov ugotovimo bolezen šele v napredovali fazi. Najpogostejši znaki bolezni so občasna bolečina v trebuhu, sprememba defekacijskega ritma, občutek nepopolne izpraznitve črevesa, slabost, bruhanje, hujšanje in splošno slabo počutje, ki nastanejo zaradi krvavitve iz tumorja, perforacije črevesa in delne ali popolne zapore izločanja črevesne vsebine. Krvavitev je običajno neopazna (okultna krvavitev), predvsem pri tumorjih v predelu ascendentnega širokega črevesa. Posledica take krvavitve je anemija zaradi pomankanja železa, ki je pri tovrstnih tumorjih običajno prvi znak, zaradi katerega pride bolnik k zdravniku. Pri večji krvavitvi je lahko blato pomešano s krvjo. Prisotnost temne krvi na blatu nam zbudi sum na divertikulitis. Če bolnik, zdravljen z zdravili proti strjevanju krvi in nesteroidnimi antirevmatiki, opazi kri na blatu, je velika verjetnost, da je vzrok krvavitve črevesni rak.

Delno ali popolno zaporo črevesne vsebine največkrat povzročijo tumorji v descendentnem in sigmoidnem delu širokega črevesa. Običajno bolnik navaja motnje v odvajanju blata kljub uporabi odvajal in navaja, da je blato tanjše in pomešano s sluzjo. Pojav hemeroidov in bolečih krčev pri odvajanju blata so pri starejšem bolniku lahko sumljivi znaki za rak v predelu sigmoidnega črevesa in danke. Zaradi akutne maligne zapore črevesne vsebine nastane ileus s tipično klinično sliko. V primeru, da je ileocekalna valvula okvarjena, so zaradi distenzije ozkega črevesa simptomi ileusa kasni in običajno nastanejo neopazno. Klinična slika pri akutni perforaciji (predrtju) je podobna apendicitisu, divertikulitisu. Zanj je značilna bolečina, defans, zvišana telesna temperatura in tipna rezistenca. Kronične perforacije nastanejo neopazno, če se napravi fistula v ozko črevo, drugi del širokega črevesa, v nožnico ali sečni mehur. Prvi znak take perforacije je lahko pneumatourija, ali pogostejše urinarne infekcije.

## DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

V diagnostičnem postopku je na prvem mestu natančna družinska in osebna anamneza. S pomočjo usmerjene anamneze lahko ugotovimo morebitne dejavnike tveganja. Pri vsakem bolniku, starejšem od 40 let, ki ima anemijo zaradi pomankanja železa, neznačilne bolečine v trebuhu, spremembe v defekacijskem ritmu, in je opazil kri na blatu, moramo posumiti na črevesnega raka..

Pri kliničnem pregledu lahko zatipamo povečane dimeljske bezgavke, povečana jetra in tumor v področju širokega črevesa. Digitalno-rektalni pregled je poleg splošnega kliničnega pregleda obvezno sestavni del pregleda. Z enostavno in nebolečo preiskavo lahko ugotovimo 50% tumorjev širokega črevesa.

S hemotestom odkrivamo prikrite (okultne) krvavitve v blatu. Prikrto krvavitev odkrijemo le pri malem številu bolnikov z rakom, saj je krvavitev prisotna le pri 60% takih bolnikov. Krvavitve iz tumorja so pogosto le občasne, zato moramo test večkrat ponoviti. Bolniki morajo dva do tri dni pred izvedbo testa uživati hrano, ki vsebuje veliko stročnic, žitaric, sadja in zelenjave. Negativen rezultat ne pomeni, da bolnik nima raka in da ob kliničnem sumu na raka ni potrebna nadaljna diagnostika. Rezultati zadnjih kliničnih raziskav so pokazali, da je hemotest negativen pri 20 do 30% bolnikov z rakom širokega črevesa in danke in pri 80% bolnikov z adenomatoznimi polipi. Pozitivna reakcija testa je indikacija za nadaljno endoskopsko diagnostiko.

S krvnimi preiskavami ne moremo ugotoviti bolezni. Spremembe v kompletni krvni sliki, diferencialni beli krvni sliki in sedimentaciji eritrocitov so neznačilne. Včasih je prvi simptom anemija zaradi pomankanja železa, ki nastane zaradi okultne krvavitve. Običajno je mikrocitna in hipohromna, serumsko železo in feritin sta znižana, TIBC (celotna sposobnost vezave železa) pa zvišana.

Spremembe v biokemičnih izvidih so običajno posledica razširjene bolezni: Povišana LDH pri zasevkih v pljučih in jetrih, povišane aminotransferaze, alkalna fosfataza in gama GT pri zasevkih v jetrih. Med tumorskimi označevalci se je edino karcinoembrionični antigen (CEA) pokazal kot klinično sprejemljiv, vendar je povišan le pri 60% bolnikov z rakom širokega črevesa in danke. Zaradi premajhne občutljivosti ga ne smemo uporabljati v zgodnji diagnostiki ali kot presejalni test za odkrivanje asimptomatskih bolnikov.

Endoskopija širokega črevesa in danke (rektoskopija, sigmoskopija, koloskopija) je najpomembnejša diagnostična metoda v odkrivanju raka širokega črevesa in danke. Omogoča natančen pregled sluznice črevesa in odvzem biopsij ter polipov za histološko preiskavo. S pomočjo endoskopije lahko opišemo velikost in lego tumorja ter obliko tumorske rasti.

Zadnja leta se rektoskopija z rigidnim rektoskopom opušča. Zamenjuje jo sigmoskopija s fiberoptičnim proktosigmoidoskopom, s katerim lahko pregledamo do 60 cm širokega črevesa. Z njo lahko odkrijemo 2/3 vseh rakov širokega črevesa in danke. Pri bolnikih, kjer smo s sigmoidoskopijo odkrili in odstranili adenomatozni polip, je nujno treba napraviti totalno koloskopijo, saj so taki sporadični polipi pogosto znanilci raka v ascendentnem delu širokega črevesa.

Totalna koloskopija je najzanesljivejša preiskovalna metoda, ki z največjo verjetnostjo potrdi ali izključi prisotnost tumorja. Velike multicentrične raziskave so pokazale, da je pri 5 do 10% koloskopskih preiskav mogoč lažno negativen rezultat.

Endoluminalni endoskopski ultrazvok uporabljamo v specializiranih ustanovah za določitev lokalne razširjenosti raka danke, kar je pomembno v načrtovanju zdravljenja.

Zaradi velikega odstotka lažno negativnih rezultatov, in ker ne omogoča histološke potrditve bolezni, v diagnostiki raka dvojno kontrastno irigografijo le redko uporabljamo. Negativen rezultat ne izključi raka širokega črevesa, pri pozitivnem rezultatu pa je, zaradi histološke potrditve raka, potrebna koloskopija z biopsijami. Kontraindikacije za irigografijo so vnetne črevesne bolezni, sum na perforacijo in ileus.

Z ultrazvočno preiskavo trebuha lahko odkrijemo večje tumorje v trebuhu, zasevke po peritoneju, retroperitonealnih bezgavkah in jetrih. Čeprav nam lahko pokaže zadebeljeno črevesno steno, kar posredno vzbudi sum za črevesni rak, je v diagnostiki črevesnega raka ne uporabljamo. V zadnjem času pri odkrivanju črevesnega raka uporabljamo tudi virtualno kolonoskopijo. To je dvo ali tri dimenzionalna računalniška tomografija ali magnetna resonanca, ki skupaj s kolonografijo omogoča natančno lokalizacijo tumorja v črevesu.

## PRESEJANJE

S presejanjem želimo odkriti prekanceroze in zgodnje oblike raka. Na ta način lahko pomembno zmanjšamo umrljivost zaradi črevesnega raka. V presejanju najpogosteje uporabljamo teste za odkrivanje okultne krvavitve v blatu. Pozitivna reakcija se pojavi v prisotnosti deset ali več miligramov hemoglobina na gram blata, kar je približno petkrat več od povprečne fiziološke izgube krvi. Številne prospektivne klinične raziskave, v katere je bilo vključenih več 10.000 ljudi s povprečnim tveganjem, so pokazale, da se z uporabo testov za odkrivanje okultne krvavitve v blatu pomembno zniža obolenje in umrljivost zaradi črevesnega raka. Rezultati treh pomembnejših raziskav so prikazani v tabeli 2.

**Tabela 2.** Rezultati treh kliničnih raziskav zgodnjega odkrivanja črevesnega raka s pomočjo testov za odkrivanje okultne krvavitve v blatu.

	Minnesota <sup>1</sup> 1975-1992	Velika Britanija <sup>2</sup> 1981-1995	Danska <sup>3</sup> 1985-1995
Število preiskovancev	46.551	152.850	140.000
Število pozitivnih (%)	2-10	2	1
Občutljivost (%)	81-92	67	51
Število koloskopij (%)	28-38	4	4
Napovedna vrednost za črevesni rak (%)	2-6	10-15	8-18
Znižanje umrljivosti (%)	33	15	18

Do sedaj se je pri odkrivanju okultne krvavitve v blatu najpogosteje uporabljal Gvajak hemotest. Zaradi premajhne občutljivosti (80%) in specifičnosti (35%) se v zadnjem času za ugotavljanje okultne krvavitve v blatu uporabljajo novejši imunokemični testi kot so HemeSelect, Beckman Colter, Palo Alto, CA. Rezultati novejših kliničnih raziskav so pokazali, da je občutljivost imunokemičnih testov za črevesni rak 97%, za adenome večje od 1 cm pa 76%. Ocenjujejo, da je specifičnost teh testov 98%, zaradi česar bolnikom pred izvedbo testa ni potrebno predpisovati diete brez beljakovin.

V nekaterih državah uporabljajo za presejanje sigmoidoskopijo, irigografijo z dvojnimi kontrastom, koloskopijo in tri dimenzionalno kompjutersko tomografsko kolonografijo. V dveh manjših kliničnih raziskavah (Kaiser Permanente Group, Marshfield Community Group), kjer so za presejanje uporabljali sigmoidoskopijo, so ugotovili 60 % zmanjšanje umrljivosti zaradi raka danke in sigmoidnega črevesa. V ZDA in v Veliki Britaniji so 1993 leta pričeli z dvema prospektivnima raziskavama zgodnjega odkrivanja raka s pomočjo sigmoidoskopije. Do sedaj je v raziskavo vključenih blizu 200.000 bolnikov, rezultati presejanja pa bodo znani po letu 2000. Ameriško kancerološko združenje je leta 1997 izdalo priporočila za zgodnje odkrivanje črevesnega raka.

Pri ljudeh, starejših od 50 let, ki nimajo rizičnih dejavnikov za nastanek raka, priporočajo, da vsaj enkrat letno naredijo hemotest in vsakih 5 let sigmoidoskopijo. Pri ljudeh z večjim tveganjem za nastanek raka priporočajo redne koloskopske kontrole.

Skupina strokovnjakov - zdravnikov iz Onkološkega inštituta, Gastroenterološke interne klinike in Gastroenterološke kirurške klinike Kliničnega centra je 1997. leta objavila priporočila za preventivne preglede pri ljudeh, pri katerih obstaja velika možnost, da bodo zboleli za rakom širokega črevesa in danke.

**Družinska adenomatozna polipoza kolona:** Prvo koloskopijo bi morali opraviti pri otrocih staršev z družinsko adenomatozno polipozo pri 15 letih, od tedaj dalje pa 1-krat letno. Adenome je treba odstraniti z endoskopsko elektroresekcijo. Pri displaziji III. stopnje je potrebno kirurško zdravljenje. Po 30. letu starosti se običajno napravi totalna kolektomija z ileorektoanastomozo ali ileostomo.

**Bolniki s posameznimi adenomatoznimi polipi:** Če so adenomatozni polipi manjši od 2 cm v premeru in je stopnja displazije nizka (I-II), napravimo prvo kontrolno koloskopijo 6 do 12 mesecev po odstranitvi polipa. Če ne odkrijemo novih polipov, naredimo naslednjo koloskopijo na vsakih 4 do 5 let.

Če so polipi večji od 2 cm v premeru in so histološko adenomi z visoko stopnjo displazije (III) ali vilozni adenomi, napravimo prvo kontrolno koloskopijo 6 do 12 mesecev po odstranitvi polipa, kasneje pa jo ponovimo na vsaki 2 do 3 leta. Če ob drugi kontrolni koloskopiji ne odkrijemo novih polipov, podvojimo kontrolni čas (v prvi skupini na 8 do 10 let, v drugi na 4 do 6 let). Po 75. letu starosti naredimo le kontrolno koloskopijo 6 do 12 mesecev po odstranitvi polipa. Če takrat ne odkrijemo novih polipov, kontrolne koloskopije niso več potrebne.

**Kronične vnetne bolezni črevesa:** Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom napravimo prvo koloskopijo po 8 do 10 letih bolezni, nato pa vsaki 2 leti. Po 20 letih bolezni je koloskopija potrebna vsako leto. Pogostnost koloskopskih pregledov in indikacijo za operacijo določa stopnja displazije črevesne sluznice. Koloskopijo napravimo v obdobju mirovanja bolezni.

**Sindrom družinskega nepolipoznega črevesnega raka:** Prvo koloskopijo napravimo pri 25. letih starosti oziroma pri pet let mlajši starosti od starosti zboljenja najmlajšega člana v družini.. Ponavljamo jo na 2 do 3 leta. Če odkrijemo adenomatozne polipe, je treba koloskopsko kontrolo opraviti vsako leto.

**Potomci staršev, ki so imeli črevesnega raka:** V obdobju med 35. in 40. letom moramo napraviti hemotest, digitalno rektalni pregled in sigmoidoskopijo ali koloskopijo. Preiskave ponavljamo vsake 3 do 5 let. Če sta imela rak širokega črevesa in danke oba starša, postopamo kot pri sindromu družinskega nepolipoznega raka.

## UICC TNM KLASIFIKACIJA IN ZAMEJITEV BOLEZNI

Rak širokega črevesa in danke običajno raste infiltrativno, zaseva limfogeno v bezgavke in hematogeno v druge organe, najpogosteje v jetra. Ko rak preraste steno črevesa, pride do peritonealnega razsoja. Za izbiro primernega načina zdravljenja in ugotavljanje prognoze bolezni, je potrebna enotna klasifikacija bolezni. Danes največ uporabljamo UICC TNF klasifikacijo s katero opredelimo globino vraščanja tumorja, zasevke v regionalnih bezgavkah in oddaljene zasevke. S pomočjo TNF klasifikacije lahko črevesnega raka razvrstimo v 4 stadije (tabela 3).

**Tabela 3.** Stadiji črevesnega raka po UICC TNF klasifikaciji

Stadij	T(tumor)	N(bezgavke)	M(zasevki)	Dukes
Stadij 0	Tis	N0	M0	Dukes A
Stadij I	T1,T2	N0	M0	Dukes A
Stadij II	T3,T4	N0	M0	Dukes B
Stadij III	vsak T	N1,N2	M0	Dukes C
Stadij IV	vsak T	vsak N	M1	Dukes D

Pri prognozi je pomembna tudi R klasifikacija, ki se nanaša na ostanek tumorja po operaciji in opredeli radikalnost operacije; R0 ni ostanka tumorja, R1 mikroskopski ostanek, R2 makroskopsko viden ostanek.

## ZDRAVLJENJE

### 1. Kirurško zdravljenje

Vrsta operacije je odvisna od lokalizacije tumorja v črevesu in od TNM stadija. Radikalna operacija (R0) je edini način zdravljenja, ki nudi bolniku možnost ozdravitve. Omejene resekcije so indicirane samo v primerih paliacije, kadar je bolnik v slabem splošnem stanju in z rakom v napredovalem stadiju, ki neposredno ogroža življenje (ileus, perforacija).

Standardna radikalna resekcija predstavlja monoblok resekcijo ustreznega dela črevesa z zadostnim varnostnim robom z vsem pripadajočim mezenterijem in bezgavkami ter prekinitvijo pripadajočih žil na odcepiščih. Razširjena radikalna resekcija zajema praviloma še obe sosednji drenažni področji.

Desna hemikolektomija in razširjena desna hemikolektomija je operativni poseg za raka cekuma, ascendentnega kolona in hepaticne fleksure. Leva hemikolektomija je operativni poseg za raka lienalne fleksure, descendentnega kolona in proksimalnega dela sigme. Resekcija sigme je operativni poseg za raka sigme. Pri raku zgornje tretjine danke izvedemo sprednjo (anteriorno) resekcijo, pri raku srednje tretjine nizko sprednjo resekcijo, izjemoma ekscizijo danke, pri raku spodnje tretjine pa ekscizijo (amputacijo) danke.



Pri majhnih tumorjih spodnje tretjine danke, brez zasevkov v regionalnih bezgavkah, lahko izvedemo tudi transanalno ekscizijo.

Petletno preživetje radikalno operiranih bolnikov s črevesnim rakom je glede na stadij bolezni med 30 in 90%. Pri bolnikih s stadijem I je petletno preživetje 90%, s stadijem II 60 do 80%, s stadijem III 30 do 60%, s stadijem IV pa 5% (1,2). Z boljšo predoperativno diagnostiko in izboljšanjem kirurških tehnik ter zaradi vse bolj učinkovitega pooperativnega zdravljenja z obsevanjem, citostatiki in modifikatorji biološkega odziva se je doba preživetja v zadnjih letih podaljšala. V Sloveniji se je v obdobju od 1963. do 1990. leta odstotek petletnega preživetja bolnikov s črevesnim rakom postopoma večal. V obdobju od 1988. do 1990. leta je bilo relativno petletno preživetje bolnikov z rakom širokega črevesa 35% (moški 36,2%, ženske 34,4%), bolnikov z rakom danke pa 32% (moški 30,7%, ženske 33%).

## **2. Adjuvantna (pooperativna) kemoterapija bolnikov z rakom širokega črevesa**

Pred osmimi leti so prospektivne klinične raziskave NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) in INTERGROUP skupine pri skupno 401 in 1247 bolnikih s stadijem II. in III pokazale, da kombinirano zdravljenje s 5-FU in levamisolom statistično značilno izboljša 5-letno preživetje, in 5-letno preživetje brez znakov bolezni pri bolnikih z rakom širokega črevesa v stadiju III (tabela 4).

Adjuvantno zdravljenje je izboljšalo 5-letno preživetje bolnikov s III. stadijem bolezni za 15 do 17%. Odstotek ponovitev bolezni se je zmanjšal za 40% in smrtnost zaradi raka za 30%. Preživetje bolnikov s stadijem II je po adjuvantnem zdravljenju statistično neznačilno daljše.

Novije prospektivne raziskave so pokazale, da levamisol ne izboljša učinkovitosti 5-FU in da je preživetje odvisno od velikosti odmerka 5-FU (tabela 5). Ker večji citotoksični učinek 5-FU dosežemo z folno kislino (levkovorinom), je kombinirano zdravljenje s 5-FU in folno kislino standardni način pooperativnega zdravljenja bolnikov s III. stadijem. Pri bolnikih s stadijem II se danes priporoča pooperativna kemoterapija, vendar le v okvirih kliničnih raziskav, saj še ni dokazano, da adjuvantna kemoterapija pomembno izboljša preživetje tovrstnih bolnikov.

Danes je v Sloveniji standardno pooperativno zdravljenje bolnikov z rakom širokega črevesa s stadijem III 6 mesečno zdravljenje s 5-FU in levkovorinom. Levkovorin dajemo intravensko pol ure pred 5-FU v odmerku 20 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, 5-FU pa v odmerku 450 mg/m<sup>2</sup> telesne površine intravensko. Zdravljenje traja pet dni zapored vsake štiri tedne. Ker je ob tovrstnem zdravljenju malo neželenih učinkov, je zdravljenje ambulantno. Najpogostejši neželeni učinki, ki jih opažamo pri manj kot 10% bolnikov so: stomatitis, slabost, driska in blaga levkopenija. So kratkotrajni in prehodni in bistveno ne zmanjšajo kakovosti življenja bolnikov.

**Tabela 4.** Adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom širokega črevesa v II. in III. stadiju s 5-fluorouracilom in levamisolom.

Raziskava	Zdravljenje	Število bolnikov	5-letno preživetje brez znamenj bolezni (%)	5-letno preživetje (%)	p vrednost
<b>NCCTG in Mayo klinika</b>	kontrola	135	45	55	p<0,05 (samo stadij III)
	levamisol	130	59	60	
	5-FU	136	59	62	
	levamisol				
<b>Intergroup B-2</b>	kontrola	159	77	91	p>0,05
	5-FU	159	84	85	
	levamisol				
<b>Intergroup C</b>	kontrola	315	47	55	p=0,006
	levamisol	310	53	64	
	5-FU	304	66	71	
	levamisol				

NCCTG = North Central Cancer treatment Group, Intergroup = NCCTG, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), SOG (Southwest Oncology Group).

V Sloveniji smo leta 1992 pričeli z dopolnilno kemoterapijo v okvirih prospektivne, multicentrične klinične raziskave, v kateri so sodelovali zdravniki vseh slovenskih bolnišnic. Ker je prognoza bolnikov s črevesnim rakom odvisna predvsem od stadija bolezni in kvalitete operacije, smo pred pričetkom raziskave standardizirali operativno zdravljenje in patologovo poročilo o stadiju bolezni.

Bolnike s stadijem II smo naključno razvrstili v dve skupini: med tiste z dopolnilno kemoterapijo s 5-fluorouracilom, levamisolom in levkovorinom in tiste, ki dopolnilne kemoterapije niso prejeli. Bolnike s stadijem III pa smo naključno razvrstili v skupino, ki je prejela dopolnilno kemoterapijo s 5-fluorouracilom in levamisolom in v skupino, ki je ob istih učinkovinah prejela še levkovorin.

V raziskavo smo v petih letih vključili 576 bolnikov. Maja letos smo ovrednotili rezultate zdravljenja pri 186 bolnikih s stadijem II in pri 189 bolnikih s stadijem III, ki so zaključili zdravljenje pred več kot 3 leti.

**Tabela 5.** Adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom širokega črevesa, z II. in III. stadijem, s 5-fluorouracilom in levamisolom ali s 5-fluorouracilom in leukovorinom.

Raziskava	Število bolnikov	Zdravljenje	Ponovitev bolezni (%)	Preživetje (%)	p vrednost
<b>INTER-GROUP</b>	619	5-FU-Lev kontrolna skupina	37 53	71 55	<0,05
<b>INTER-GROUP</b>	619	5-FU-Lev kontrolna skupina	39 56	60 47	<0,05
<b>NSABP</b>	1041	5-FU-FA MOF	25 33	84 77	<0,05
<b>IMPCAT</b>	1493	5-FU-FA kontrolna skupina	22 30	83 78	<0,05
<b>NCCTG</b>	309	5-FU-FA kontrolna skupina	23 36	75* 71	<0,05
<b>Francini</b>	118	5-FU-FA kontrolna skupina	33 59	69 43	<0,05

INTERGROUP = NCCTG, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), SOG (Southwest Oncology Group), NCCTG = North Central Cancer Treatment Group, NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, IMPACT = International multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials, MOF = metilCCNU, vinkristin, 5-fluorouracil, 5-FU-FA = 5-fluorouracil, leukovorin (folna kislina), \* -statistično neznačilno.

Relativno 5-letno preživetje bolnikov s stadijem II, ki so prejeli dopolnilno kemoterapijo, je bilo 90%, bolnikov brez dopolnilnega zdravljenja pa 78%. Razlike so statistično značilne. Pri bolnikih s stadijem III, zdravljenimi s 5-fluorouracilom in levamisolom, je bilo relativno petletno preživetje 50%, v skupini bolnikov, zdravljenimi s 5-fluorouracilom, levamisolom in levkovorinom, pa 58%. Razlike niso statistično značilne.

Med zdravljenjem smo ugotovili blage neželene učinke le pri 10% bolnikov. Zaradi neželenih učinkov je bilo zdravljenje prekinjeno ali odloženo samo pri 6% bolnikov.

Glede na predhodne rezultate raziskave menimo, da dopolnilna kemoterapija ob majhnem odstotku neželenih učinkov podaljša preživetje bolnikov z operabilnim rakom širokega črevesa in da levkovorin morda izboljša rezultate dopolnilne kemoterapije.

### 3. Kombinirano adjuvantno zdravljenje s kemoterapijo in obsevanje pri bolnikih z rakom danke

Predoperativno ali pooperativno obsevanje zmanjša število lokoregionalnih ponovitev bolezni, ne podaljša pa preživetja bolnikov z operabilnim rakom danke s stadijem II in III. Dosedaj je le ena klinična raziskava pokazala,

da adjuvantna kemoterapija pomembno podaljša preživetje bolnikov z rakom danke s stadijem II in III. Pri bolnikih, zdravljenimi s kemoterapijo (5-FU, MeCCNU, vincristin), je bilo 5-letno preživetje 53 % in 5-letno preživetje brez znamenj bolezni 42%, v kontrolni skupini bolnikov, zdravljenimi kirurško in z obsevanjem 43%, brez obsevanja pa 30%. Število lokalnih recidivov je bilo pri bolnikih z adjuvantno kemoterapijo večje kot pri pooperativno obsevanih bolnikih. Novejše raziskave so pokazale, da kombinirano pooperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo zmanjša število lokalnih ponovitev bolezni in podaljša preživetje (tabela 6).

Kljub temu, da zmanjšanje števila lokalnih ponovitev bolezni in podaljšanje preživetja ni dramatično, je leta 1990 NIH (National Institute of Health) v ZDA pooperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo pri bolnikih z rakom danke s stadijem II in III priporočil kot standardno zdravljenje.

Preoperativno obsevanje je krajše, ima manj neželenih učinkov in je učinkovitejše kot pooperativno obsevanje. S predoperativnim obsevanjem se velikost tumorja zmanjša. Pri 10 do 15% bolnikov z operabilnim rakom danke so po obsevanju ugotovili histološko ozdravitev. Zaradi zmanjšanja tumorja oz. zaradi znižanja stadija bolezni so po obsevanju mogoče manj mutilantne radikalne resekcije. V zadnjem času predoperativno obsevanje kombiniramo s kemoterapijo s 5-FU in levkovorinom.

Danes je v Sloveniji standardni način zdravljenja bolnikov z operabilnim rakom danke s stadijem II in III pooperativno zdravljenje s 5-FU in levkovorinom v enakih odmerkih kot pri bolnikih z rakom širokega črevesa in s predoperativnim ali pooperativnim obsevanjem. Obsevanje je v enem ali v dveh delih. Obsevanja so planirana s 4 polji, dnevna doza je 1,8 Gy, celokupna tumorska doza (TD) je 41 do 54 Gy.

**Tabela 6.** Adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom danke s stadijem II in III s pooperativnim obsevanjem in kemoterapijo.

Raziskava	Zdravljenje	Ponovitev bolezni (%)		5-letno preživetje brez znamenj bolezni (%)	5-letno preživetje (%)	p
		lokalna	sistemska			
GITSG	krg	24	34	45	28	0,05
	krg, 5-FU-MeCCNU	27	27	54	44	
	krg in RT	20	30	52	44	
	krg, RT, 5-FU-Me-CCNU	11	26	67	58	
NCCTG	krg in RT	25	46	38	38	0.02
	krg, RT, 5-FU- Me-CCNU	13,5	29	58	53	

GITSG = Gastrointestinal tumor Study Group, NCCTG = North Central Cancer Treatment Group, KRG = kirurško zdravljenje, RT = obsevanje, 5-FU-MeCCNU = kemoterapija s 5 fluorouracilom in semustinom.

#### **4. Regionalno adjuvantno zdravljenje**

Z regionalnim adjuvantnim zdravljenjem neposredno po radikalnem kirurškem posegu želimo preprečiti lokalno ponovitev bolezni in nastanek jetrnih zasevkov. Medtem ko intraperitonealna kemoterapija ali intraperitonealno zdravljenje z izotopi in obsevanje celega trebuha neposredno po operaciji bistveno ne podaljšajo preživetja in ne zmanjšajo deleža lokalnih ponovitev bolezni ter jetrnih zasevkov, je intraportalna kemoterapija učinkovit način zdravljenja. Novejše prospektivne klinične raziskave so pokazale, da je nekajdnevno intraportalno zdravljenje s citostatiki neposredno po operaciji raka širokega črevesa in danke manj učinkovito od intravenske adjuvantne kemoterapije. Zato se tovrstno zdravljenje izvaja le pri posameznih bolnikih v okvirih kliničnih raziskav.

#### **5. Sistemsko zdravljenje bolnikov z metastatskim črevesnim rakom**

Črevesni rak najpogosteje metastazira v regionalne bezgavke, jetra, pljuča, kosti, jajčnike in možgane. Metastaze ugotovimo pri 13% bolnikov s I stadijem, pri 34% bolnikov z II stadijem in pri 61% bolnikov s III stadijem. Zasevke v regionalnih bezgavkah ugotovimo pri 50% bolnikov, samo v visceralnih organih pri 25%, v regionalnih bezgavkah in visceralnih organih pa pri več kot 50% bolnikov z metastatskim rakom. Zasevki v jetrih so neposredni vzrok smrti 25% bolnikov, lokalni recidiv pa pri 15 do 25% bolnikov z rakom danke. Radikalno kirurško zdravljenje, ki edino bistveno podaljša preživetje, je mogoče le pri 6% bolnikov.

Srednje preživetje nezdravljenih bolnikov z metastatskim rakom je 6 do 8 mesecev. Kirurško, obsevalno in sistemsko zdravljenje največkrat ni učinkovito in bistveno ne podaljša preživetja. Daljša, tudi več letna preživetja so mogoča le po radikalnem kirurškem zdravljenju solitarnih zasevkov.

Metastatski črevesni rak je neozdravljiva bolezen, zato je onkološko zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo paliativni način zdravljenja. Za sedaj še ne poznamo vseh prognostičnih dejavnikov, ki bi nam pomagali pri odločitvi za onkološko zdravljenje. Najpomembnejši prognostični dejavnik je splošno stanje zmogljivosti bolnika. V nekaterih retrospektivnih raziskavah so ugotovili, da so slabi prognostični dejavniki za zdravljenje še večje število zasevkov, umestitev zasevkov v visceralnih organih, povišana LDH in AF, levkocitoza in anemija.

Kljub majhnemu odstotku objektivnih odgovorov na zdravljenje je 5-FU še vedno osrednji citostatik pri zdravljenju bolnikov z metastatskim črevesnim rakom. Med zdravljenjem s 5-FU se metastaze zmanjšajo za polovico ali izginejo le pri 11% do 19% bolnikov. Srednje preživetje bolnikov je med 9 in 11 meseci. Zdravljenje s 5-FU je bolj učinkovito, če povečamo odmerke učinkovine, in če ga dajemo v dolgotrajnih, neprekinjenih infuzijah. Po tovrstnem zdravljenju ugotavljajo višji odstotek objektivnih odgovorov (18 - 27%), preživetje pa ni bistveno podaljšano.

Po kombiniranem zdravljenju s 5-FU in drugimi učinkovinami, kot so mitomicin-C, cisplatin, doksorubicin, vinkristin, semustin, interferon in PALA, ugotavljajo še en do dvakrat višji odstotek objektivnih odgovorov na zdravljenje. Srednje preživetje tako zdravljenih bolnikov je enako preživetju bolnikov, zdravljenih s 5-FU. Ker tovrstno zdravljenje ne izboljša preživetja, poslabša pa kakovost življenja bolnikov, ga kljub visokemu odstotku objektivnih odgovorov na zdravljenje ne priporočamo. Novejše klinične raziskave kažejo, da je zdravljenje bolnikov z metastatskim črevesnim rakom mogoče izboljšati, z dajanjem visokih odmerkov citostatikov ali z uporabo novih učinkovin, kot so CPT-11 (inhibitor encima topoizomeraze I), oksaliplatin in s specifičnimi monoklonskimi protitelesi.

## SLEDENJE

Črevesni rak najpogosteje metastazira v regionalne bezgavke, jetra, pljuča, plevro, kosti in jajčnike. Zasevke v regionalnih bezgavkah ugotovimo pri 50% bolnikov, samo v visceralnih organih pri 25% bolnikov, v regionalnih bezgavkah in visceralnih organih pa pri več kot 50% bolnikov z metastatskim rakom. Pri raku danke ugotovimo lokalno ponovitev bolezni pri 10 do 25% bolnikov. Odstotek lokalnih ponovitev je odvisen od stadija, operaterja in pred ali pooperativnega zdravljenja.

Najpomembnejši napovednik ponovitve bolezni je njen stadij. Rak se ponovi pri 20 do 40% bolnikov s stadijem I, pri 40 do 60% bolnikov s stadijem II in pri 80% bolnikov s stadijem III. Običajno ugotovimo obnovo bolezni v obdobju treh let po radikalni operaciji. Po petih letih se bolezen ponovi pri manj kot 5% bolnikov.

Mnenja o stalnem nadzoru bolnikov z rakom širokega črevesa in danke po radikalni operaciji in pooperativnem zdravljenju s kemoterapevtiki in obsevanjem so si še pred nekaj leti nasprotovala. Danes pa vemo, da je zaradi možnosti nastanka metahronega črevesnega raka in drugih rakov ter zaradi razmeroma učinkovitega zdravljenja solitarnih zasevkov v pljučih, jetrih, jajčnikih potreben nadzor nad radikalno zdravljenimi bolniki. Skrben nadzor je potreben zaradi pravočasnega odkrivanja ponovitve bolezni in zaradi nadaljnjega zdravljenja, simptomatskega zdravljenja in vzdrževanja kakovosti življenja bolnikov in sistematičnega beleženja rezultatov zdravljenja ter trajanja preživetja.

Klinični znaki so še vedno najboljši pokazatelj ponovitve bolezni. Z natančno anamnezo in kliničnim pregledom lahko posumimo na ponovitev bolezni in umestitev zasevkov. Simptomi, kot so neznačilne bolečine v trebuhu, tenezmi, anoreksija, hujšanje, povišana telesna temperatura v popoldanskem času, kašelj, zlatenica, motnje v defekacijskem ritmu, bolečine v kosteh, ki so se pojavile več mesecev po operaciji, so znamenja, da se je bolezen ponovila. Pri asimptomatskih bolnikih so nam pri odkrivanju ponovitve bolezni v pomoč laboratorijske preiskave (KKS, kreatinin, sečnina, alkalna fosfataza, gama GT, aminotransferaze, laktat dehidrogenaza in karcinoembrionalni antigen (CEA)).

Plazemska koncentracija CEA ima med laboratorijskimi preiskavami osrednjo vlogo. Če je pri asimptomatskem bolniku CEA višji od 10 ng/ml, in se ob ponovnem pregledu poveča, je skoraj gotovo, da se je bolezen ponovila. Z dodatnimi preiskavami (Rtg pljuč, UZ trebuha, CT spodnjega dela trebuha pri bolnikih z rakom danke, endoskopije) ugotovimo mesto ponovitve bolezni. Pri 40% bolnikov se pri ponovitvi bolezni CEA ne poviša. Zato so tudi pri asimptomatskem bolniku potrebne občasne endoskopske, rentgenske in ultrazvočne preiskave.

Prvi dve leti po operaciji so kontrolni pregledi bolnikov vsake 3 mesece, nato vsakih 6 mesecev, po petih letih pa enkrat letno. Ob vsakem pregledu napravimo natančno anamnezo in klinični pregled. Digitalno-rektalni pregled in pregled dojke je obvezen del kliničnega pregleda. Pri bolnikih z anus pretrom moramo vedno preiskusiti prehodnost anus pretra za prst, da pravočasno odkrijemo morebitne stenoze. Odvzamemo kri za KKS, alkalno fosfatazo, gama GT in CEA. Vsakih 6 mesecev napravimo UZ trebuha in hemotest, enkrat letno rentgenski pregled pljuč in ginekološki pregled pri ženskah. Pri bolnikih, ki pred operacijo niso imeli totalne koloskopije, napravimo prvo kontrolno totalno koloskopijo 6 do 12 mesecev po operaciji. Če je koloskopski izvid normalen, ponovimo koloskopijo vsakih 24 do 36 mesecev. Pri bolnikih z adenomatoznim polipom oz. po elektroresekciji polipa, moramo koloskopijo ponoviti vsakih 12 mesecev. Pri bolnikih z rakom danke moramo vsakih 12 mesecev napraviti rektoskopijo, po možnosti z endoluminalnim ultrazvokom. Po abdominoperinealni amputaciji danke napravimo CT spodnjega dela trebuha vsakih 12-24 mesecev. Kontrolne preglede bolnikov opravljajo kirurg (operater) in/ali onkolog, s sodelovanjem zdravnika splošne medicine.

## **REHABILITACIJA, OCENA INVALIDNOSTI IN DELOVNE ZMOŽNOSTI**

Za resecirane bolnike je priporočljiva rehabilitacija v zdravilišču. Zdravljeni bolniki so po 6-8 mesecih sposobni za delo, ki ne zahteva večjega fizičnega napora. Pri oceni invalidnosti in delovne zmožnosti moramo upoštevati: ali je zdravljenje končano, neželene učinke na drugih organih, ki so lahko posledica tako osnovne bolezni kot tudi zdravljenja, stanje prehranjenosti, stabilnost zdravstvenega stanja oziroma ponovitev bolezni in vpliv dela ter okolja na zdravje oziroma bolezen. Na trajno zmanjšanje delovne zmožnosti vplivajo stanja, ki povzročajo težave pri hranjenju, motnje v odvajanju (stanja po obsežnih resekcijah črevesa, anus preter) ter vsa stanja, ki privedejo do podhranjenosti in izčrpanosti organizma. Bolniki z rakom širokega črevesa in danke niso zmožni za težka fizična dela oz. za dela, kjer prihaja do povečanega intraabdominalnega tlaka, za dela v neugodnih klimatskih pogojih, za dela, kjer so izpostavljeni škodljivim vplivom okolja (svinec, živo srebro, baker, cink, hlapi žveplovodika, dušikove, žveplene in očetne kisline), za dela na mestih, kjer ni možnosti redne prehrane in možnosti osebne higijene. Poleg telesne prizadetosti, funkcionalnih disfunkcij in psihičnega stanja zavarovanca

mora ocena temeljiti na dobrem poznavanju dela in delovnih pogojev. Izvedenci na osnovi tega ugotavljajo, ali je zavarovanec popolnoma nezmožen za pridobitno delo, ali pa je njegova delovna zmožnost spremenjena oziroma zmanjšana.

## LITERATURA

1. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J: Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1995.
2. Repše S: Kirurgija širokega črevesa in danke. Ljubljana, 1996.
3. Gadžijev EM, Markovič S, Orel J, Pegan V, Repše S, Štabuc B, Vovk M: Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ur. Repše S. Ministrstvo za zdravstvo R Slovenije. Ljubljana, 1997.
4. Štabuc B. Diagnostični algoritmi raka debelega črevesa in danke. 9 Onkološki vikend 1996:58-65.
5. Štabuc B. Kemoterapija raka širokega črevesa in danke. 11. Onkološki vikend 1997:107-116.
6. Incidenca raka v Sloveniji 1996. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo 1999.
7. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA 1990; 264: 1444-50.
8. Wolmark N, Rockette H, Fisher B et al. The benefit of leucovorin- modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer and bowel project protocol C-03. J Clin Oncol 1993;1;1979-87.
9. Francini G, Petrioli R. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. Gastroenterology 1994: 106; 899-906.
10. Marsoni S. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer-International multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials(IMPACT) investigators. Lancet 1995: 345;939-44.
11. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. Ann Intern Med 1995:122;321-6.
12. Fisher B, Wolmark N, Wickerham DL , et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer. Results from NSABP R-01. J Natl Cancer Inst 1988;80;21-9.
13. Molls M, Fink U. Perioperative radiotherapy +/- chemotherapy in rectal cancer. Annals of Oncology 1994; 5 (Suppl.3): 105-13.
14. Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. N Engl J Med. 1986; 315: 1294-8.
15. Krook J, Moertel CG, Gunderson LL et al. Surgical adjuvant therapy for high-risk rectal cancer. N Engl J Med. 1991; 324: 709-15.
16. Taylor I, Machin D, Mullee M, et al. A randomized controlled trial of adjuvant portal vein cytotoxic perfusion in colorectal cancer. Br J Surg 1985;72;359-63.
17. Wolmark N, Rockette H, Wickerham DL et al. Adjuvant therapy of Dukes' A, B, and C adenocarcinoma of the colon with portal -vein fluorouracil hepatic infusion:



Preliminary results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-02. Comment in: *J Clin Oncol* 1990; 8: 1466-75.

18. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL. Colon cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA Eds. *Cancer: Principles & practice of oncology*. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott 1993: 829-977.
19. Cohen AM, Minsky BD, Friedman MA. Rectal cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer principles & practice of oncology*. Vol 2. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott 1993: 978-1005.
20. Hilgenfeld RU, Streit M, Thiel E, et al. Current treatment modalities in advanced colorectal carcinoma. *Recent Results in Cancer Research*. Springer-Verlag. Berlin, Heilderberg 1996: 142;333-80.
21. Allison J, Feldman R, Tekawa I. Hemocoult screening in detecting colorectal neoplasm. *Ann Intern Med* 1990;112; 328-33.
22. Atkin WS, Cuzick J, Northover JMA, Whynes DK. Prevention of colorectal cancer by once only sigmoidoscopy. *Lancet* 1993: 341; 736-40.
23. Levine B. Screening for colorectal cancer: Current Approaches. Educational Book. American Society of Clinical Oncology, Atlanta 1999:185-188.