

Bojan Krebs¹, Stojan Potrč²

Rak debelega črevesa in danke

Colorectal Cancer

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: žlezni rak debelega črevesa in danke, resekcija, prognoza

Rak debelega črevesa in danke je po pogostnosti v Evropi na drugem mestu ter hkrati tudi drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Tudi v Sloveniji je pojavnost raka debelega črevesa visoka in se še zvišuje. Preživetje bolnikov, ki so zdravljeni zaradi te bolezni, se podaljšuje in se tudi pri nas približuje preživetju bolnikov v razvitejših državah. Problem pa še vedno ostaja prepozno odkrivanje bolezni, največkrat takrat, ko je že zelo razširjena. Pristop k zdravljenju raka debelega črevesa in predvsem danke je multidisciplinaren. Za čim boljše rezultate med seboj sodelujejo internisti gastroenterologi, rentgenologi, kirurgi, onkologi in fizioterapevti. Multidisciplinarni pristop je privedel do boljših rezultatov, saj z uvedbo presejalnih tehnik diagnozo postavimo prej, z uvedbo neoadjuvantne in izboljšane adjuvantne onkološke terapije olajšamo kirurško zdravljenje in z novejšimi operacijskimi tehnikami izboljšamo radikalnost resekcije tumorja.

ABSTRACT

KEY WORDS: adenocarcinoma of the colon and rectum, resection, prognosis

Colorectal cancer is the second most common malignancy in Europe and also the second most common cause of cancer death. In Slovenia, the incidence of colorectal cancer is high and is still increasing. The survival rate of our patients operated for colorectal cancer is improving and slowly approaches the survival rate of patients operated on in the western world. There is still a problem of late diagnosis, usually when the disease is already disseminated. The approach to the treatment of colorectal cancer is multi-disciplinary. Cooperation between various specialists (gastroenterologists, radiologists, surgeons, oncologists and psychiatrists) is very important. The multidisciplinary approach has already led to better results because of earlier diagnosis, modern oncological principles and better surgical techniques.

¹ Bojan Krebs, dr. med., Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor; bojan.krebs @ukc-mb.si

² Prim. doc. dr. Stojan Potrč, dr. med., Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

UVOD

Rak debelega črevesa in danke (RDČD), imenovan tudi kolorektalni rak, je na drugem mestu po pogostosti med vsemi vrstami raka v Sloveniji. Leta 1981 je bilo pri nas približno 500 novih primerov te bolezni, petindvajset let pozneje pa že 1284 primerov (1). Pravih vzrokov za tako velik in nenehen porast ne poznamo. Številne epidemiološke in eksperimentalne študije kažejo, da je RDČD posledica kombinacije prirojenih in pridobljenih genetskih in epigenetskih sprememb ter vplivov okolja.

POJAVNOST IN EPIDEMIOLOGIJA

RDČD je bolezen starejših in starih ljudi. Obolevnost narašča s starostjo bolnikov in doseže vrh pri 60. letu. V Sloveniji pojavnost RDČD narašča od začetka registracije te oblike raka. Tako je bilo število novo zbolelih za to vrsto raka leta 1980 25 : 100.000 pri obeh spolih, napoved za leto 2009 pa je bila kar 81 : 100.000 pri moških in 58 : 100.000 pri ženskah (4).

V letu 2006 je v Evropi za RDČD zbolelo več kot 400.000 ljudi, umrlo pa jih je okoli 217.000 (2). Zbolevanje je višje v razvitejših zahodnih državah, nižje pa v vzhodni Evropi, Aziji, Afriki in Južni Ameriki (3).

V svetu in pri nas je RDČD drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi malignih bolezni (5). Relativno petletno preživetje pri raku na debelem črevesu in danki v Sloveniji je bilo po podatkih raziskave EUROCARE 3, ki je obravnavala podatke 1.800.000 bolnikov z rakom, v 20 evropskih državah, ki so zboleli od leta 1990 do 1994, 37,1%. To je bilo 12,2% pod evropskim povprečjem (6). Relativno petletno preživetje zbolelih za rakom na debelem črevesu in danki v obdobju od 1995 do 1999 je bilo po podatkih raziskave EUROCARE 4 v Sloveniji 44,2%, kar je bilo za 9,3% pod evropskim povprečjem. Sicer se je relativno petletno preživetje zbolelih za rakom na debelem črevesu in danki v obdobju od 2000 do 2002 v Sloveniji povečalo na 50,5%, kar pa je bilo še vedno 5,7% pod evropskim povprečjem (7). Relativno petletno preživetje bolnikov z RDČD se sicer postopno izboljšuje, vendar pa se stadij bolezni, ko raka odkrije mo in ki je najpomembnejši napovedni dejav-

nik za preživetje, v zadnjih letih ni bistveno spremenil. V zadnjem času se vse bolj uveljavljajo presejevalne metode za zgodnje odkrivanje RDČD. To ima za posledico vse zgodnejše odkrivanje bolezenskih sprememb v začetnih stadijih v starejši populaciji (9).

V raziskavi, ki smo jo opravili na Oddelku za abdominalno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Maribor, smo primerjali preživetje bolnikov po kurativni resekciji raka danke v letih 1996–2000 in 2001–2005. Ugotovili smo statistično boljše za rak specifično preživetje v drugem obdobju, ki je znašalo 69,5% (v objavi).

Novejša ameriška raziskava, v kateri so obdelali podatke za 119.363 bolnikov, ki so bili operirani zaradi raka debelega črevesa med 1. januarjem 1991 in 31. decembrom 2000, je pokazala skupno petletno preživetje za vse stadije 65,2% (9). Študije japonskih priseljencev v ZDA, azijskih Židov v Izraelu in priseljencev iz Evrope v Avstraliji so pokazale, da priseljenec privzamejo višjo stopnjo obolevnosti, kakršna je značilna za države, kamor so se priselili, kar potrjuje domnevo, da k povečanju obolevnosti za RDČD prispevajo predvsem dejavniki okolja, najverjetneje način prehrane (3).

GENETIKA RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Za rakaste celice je značilna nekontrolirana rast, odklon od normalnega celičnega cikla in celične smrti ter sposobnost vraščanja in zasevanja. Spremembe onkogenov in tumor supresorskih genov, ki normalno nadzirajo te celične funkcije, se odražajo v celični transformaciji. Gre za adenomsko-karcinomsko kaskado (10).

Do razvoja RDČD pripeljeta vsaj dva mehanizma oziroma poti, to sta kromosomska in mikrosatelitna nestabilnost.

- Kromosomska nestabilnost je rezultat kopičenja inaktiviranih tumor supresorskih genov in prekomerno aktivnih protoonkogenov. Za tumorje, ki nastanejo po tej poti, so značilne mutacije APC, p53 in genov K-ras, izguba alela 18q in aneuploidija. APC-gen ima glavno vlogo v tumorogenezi, saj 100% bolnikov z družinsko adenomatozno polipozo, ki imajo takšno mutacijo, zbolijo za RDČD, če jih profilaktično ne operiramo. Do 80% tumorjev nastane po poti kromosomske nestabilnosti.

- Druga dobro poznana pot nastanka RDČD je mikrosatelitna nestabilnost (MIN). Takšni tumorji imajo okvarjene DNA-popraviljalne mehanizme in manj mutacij p53 in K-ras, vendar več mutacij BAX, TGF-BIIR in BRAF. V glavnem tumorji nastanejo proksimalno od vraničnega zavoja in imajo boljše prognozo od tumorjev, nastalih po CIN- (kromosomska nestabilnost) poti. Pri bolnikih z dednim nepolipoznim rakom debelega črevesa in danke se razvije bolezen po MIN (mikrosatelitna nestabilnost) poti, ki je odgovorna za približno 20 % rakov.

Nekateri tumorji debelega črevesa in danke pa ne nastanejo po nobeni od opisanih poti, kar kaže na obstoj drugih genetskih možnosti nastanka raka (11).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NASTANEK RAKA DEBELEGA ČREVESA IN DANKE

Natančen vzrok nastanka RDČD žal ni znan, najverjetneje pa je posledica medsebojnega delovanja številnih podedovanih dejavnikov, vplivov okolja ter tveganih življenjskih navad (12, 13). Najbolj izraziti dejavniki tveganja so: starost nad 50 let, osebna anamneza kolorektalnega karcinoma ali adenoma in dolgotrajna kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB). Karcinomov, ki se razvijejo brez dednih povezav, je kar 75 % vseh rakov na debelem črevesu in danki. V ostalih primerih gre v 15–20 % za pozitivno družinsko anamnezo, v 5 % za dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke in v manj kot 1 % gre za družinsko adenomatozno polipozo.

Starost

Je najobičajnejši dejavnik tveganja. Pojavnost RDČD narašča od 4. proti 8. desetletju življenja (14). Največkrat se bolezen pojavi po 60. letu življenja in samo v 10 % pri mlajših od 40 let.

Črevesni polipi

Tveganje, da se iz polipa razvije maligno obolenje, je povezano z velikostjo, morfologijo in histologijo tkivne spremembe. Okoli 50 % viloznih polipov, večjih od 2 cm, je maligno

spremenjenih. Približno 40 % bolnikov ima številne adenomatozne polipe in s tem povečano tveganje za razvoj invazivnega karcinoma (15).

Osebna anamneza kolorektalnega karcinoma ali adenoma

Pri posameznikih, ki so se predhodno že zdravili zaradi RDČD, je povečano tveganje za pojav novega raka na črevesu. 40 % bolnikov, ki so se zdravili zaradi RDČD, razvije metahrone polipe in vsaj 6 % jih razvije drugi RDČD med sledenjem (16, 17).

Kronične vnetne črevesne bolezni

Dalj časa trajajoča in obsežnejša bolezen povečuje možnost nastanka RDČB pri bolnikih s KVČB. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom se tveganje za nastanek raka pojavi po 8 do 10 letih in se veča za 0,5–1 % na leto. Absolutno tveganje je 2–5 % po 10 letih, 8–10 % po 20 letih in 20–30 % po 30 letih bolezni. Najvišje je tveganje pri bolnikih s pankolitisom, odkritim v otroštvu, in pri tistih, ki imajo kolitisu pridružen še sklerozantni holangitis. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom lahko rak vznikne v katerem koli delu debelega črevesa, ponavadi v 4. desetletju, in ima enako prognozo kakor RDČD na splošno. Žal je bolezen pogosto odkrita v poznem stadiju, saj je endoskopska prepoznavna malignoma ob aktivnem kolitisu precej težavna. Vsi trenutno razpoložljivi presejalni testi (vključujoč ponavljajoče biopsije) niso popolnoma zanesljivi, zato imajo dolgoletni bolniki na neki točki korist od profilaktične proktokolektomije (18). Tudi Crohnova bolezen povečuje tveganje za nastanek RDČD, ki je primerljivo s tveganjem pri bolnikih z ulceroznim kolitisom enakega obsega in trajanja (19).

Družinska anamneza

V ZDA ima skoraj ena tretjina novo odkritih bolnikov z RDČD pozitivno družinsko anamnezo in najbližji sorodniki bolnikov z novo odkritim kolorektalnim adenomom ali karcinomom imajo povišano tveganje za to bolezen. Posamezniki, pri katerih se je bolezen pojavila pri sorodnikih v prvem kolenu, imajo dvakrat večje tveganje za razvoj RDČD. Sko-

raj trikrat večje pa je tveganje pri tistih z dvema ali več obolelimi v prvem kolenu. Pozitivna družinska anamneza je povezana tudi z nižjo starostjo ob postavitvi diagnoze (20).

Družinska adenomatozna polipoza

Za to bolezen je značilen zgodnji nastanek številnih polipov vzdolž celotne sluznice debelega črevesa. V 2. desetletju življenja se tipično začnejo pojavljati adenomi, ki se do 4. ali 5. desetletja neizogibno razvijejo v RDČD, če ni bila pred tem opravljena totalna kolektomija (21, 22). Bolezen se deduje avtosomno dominantno, v 10–20% pa gre za *de novo* mutacijo brez jasne družinske anamneze. Najpogostejša genetska nepravilnost se kaže kot produkcija nefunkcionalnega proteina, ki ga z običajno uporabljeno presejalno metodo dokažemo *in vitro* ter s tem potrdimo diagnozo (23). Bolniki s to boleznijo predstavljajo 1% vseh kolorektalnih karcinomov.

Dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke

Gre za družinsko motnjo, brez številnih polipov kakor pri družinski adenomatozni polipozi. Pri tej bolezni je pojavnost RDČD visoka in taki bolniki predstavljajo 5–6% vseh kolorektalnih karcinomov (24, 25). Značilna je zgodnja pojavnost s srednjo starostjo okrog 46 let, sočasni in metahroni RDČD, in nagnjenost k desnostranskim tumorjem (26). Obstaja povezava med zgodnjo obolevnostjo za rakom debelega črevesa in danke ter adenokarcinomom jajčnikov, trebušne slinavke, dojke, žolčnih vodov, endometrija, želodca, genitourinarnega trakta in tankega črevesa (27).

PRESEJALNE METODE (SCREENING)

Presejalne teste uporabljamo z namenom, da bi pri asimptomatskih bolnikih našli in odstranili premaligne adenomatozne polipe ter odkrili rak v čim zgodnejši fazi. Verjetnost, da se polipi rakasto spremenijo, je večja pri sesilnih kot pri pecljatih polipih, pri viloznih kot pri tubulnih, ter večja pri tistih, ki merijo 1,5 cm ali več.

Dokazano je, da koloskopska polipektomija zmanjša umrljivost zaradi raka debelega črevesa (28). Kadar odkrijemo adenomatozni polip, je zaradi možnih sočasnih sprememb, ki se najdejo v 35–40%, treba koloskopsko pregledati celotno debelo črevo.

Značilnosti presejalnih testov za RDČD, ki jih uporabimo, so odvisne od razumevanja tveganja. Asimptomatski posamezniki s povprečnim tveganjem so kandidati za rutinske presejalne teste, medtem ko povečano tveganje zaradi družinske ali osebne anamneze, KVČB ali dednega kolorektalnega karcinoma zahteva individualno presejanje in spremljanje bolnikov (16).

Preiskave pri nizkem in povprečnem tveganju

Rutinsko presejanje za RDČD naj bi se začelo pri starosti 50 let in zanj obstaja več možnosti. V Sloveniji je v letu 2006 začel delovati program SVIT, ki je namenjen zgodnjemu odkrivanju in zdravljenju predrakavih sprememb in RDČD. Vabila za sodelovanje v programu Svit prejmejo vsako drugo leto vse osebe obeh spolov, stare od 50 do 69 let, ki so zdravstveno zavarovane. Dejavnosti programa vključujejo:

- laboratorijsko preiskavo vzorcev blata na prikrito krvavitev po imunokemični metodi,
- pregled preiskovanca s pozitivnim izvidom laboratorijske preiskave na prikrito krvavitev v blatu pred endoskopsko preiskavo debelega črevesa in danke (koloskopijo) pri osebnem zdravniku in napotitev na koloskopijo,
- koloskopijo brez polipektomije ali s polipektomijo pri pooblaščenem specialistu,
- histopatološki pregled odvzetega tkiva pri pooblaščenem specialistu,
- konziliarno obravnavo bolnika z odkritim rakom pri pooblaščenem specialistu in napotitev na zdravljenje ter
- nezdravstvene storitve.

Preiskave pri nizkem in visokem tveganju

Te vrste preiskav pridejo v poštev pri posameznikih, ki imajo pozitivno osebno ali družinsko anamnezo adenoma ali karcinoma, genetski sindrom ali KVČB. Po odstranitvi

polipov se ponoven pregled napravi v roku do treh let (29).

Bolniki z anamnezo predhodnega RDČD potrebujejo natančno spremljanje zaradi meta-hronih polipov ali spregledanih malih sin-hronih polipov, ki se pojavljajo v 15 % (30, 31). Prva koloskopija po odstranitvi raka se opravi po enem letu. V primeru, da debelega črevesa v celoti niso ocenili med operacijo, koloskopijo opravimo po treh mesecih. Če je prva pooperativna koloskopija brez posebnosti, lahko interval povečamo na tri leta.

Tudi bolniki z družinsko anamnezo RDČD ali adenomom črevesa v družini potrebujejo natančnejše spremljanje. Koloskopski pregled bi morali opraviti pri 40. letih ali pri starosti, ki ustreza 10-im letom manj, kakor so bili stari njihovi prizadeti sorodniki ob postavitvi diagnoze.

Bolniki z dolgotrajno KVČB prav tako potrebujejo rutinske preglede. Bolniki s prevladujočo desnostransko prizadetostjo naj bi opravili kolonoskopijo po osmih letih od začetka simptomov, tisti z levostransko pa po 12–15 letih bolezni. Koloskopija bi morala biti nato opravljena vsako leto ali dve, vzorci pa morajo biti odvzeti na razdaljah 10–12 cm vzdolž debelega črevesa.

Bolniki z družinsko adematozno polipozo, ki niso bili testirani na APC-mutacijo, bi morali na prva presejanja s fleksibilno sigmoidoskopijo v puberteti in jo nato ponavljati na eno leto. Če se polipi do 40. leta ne pojavijo, lahko pogostost preiskav zmanjšamo na tri leta. Pri bolnikih z dokazano APC-mutacijo je ob pojavu polipov indicirana kolektomija.

Bolniki z dednim nepolipoznim rakom debelega črevesa in danke morajo biti koloskopsko spremljani zaradi nagnjenosti k nastanku tumorjev proksimalnega kolona. Do maligne spremembe adenomov lahko pride v tej skupini prej in endoskopije naj bodo na eno do dve leti. Potrebno je tudi spremljanje zunajčrevesnih oblik raka z urinsko citologijo, ultrazvočni (UZ) pregledi trebuha in perioldično biopsijo endometrija.

Krajši interval sledenja je potreben tudi po odstranitvi večjega števila adenomov, odstranitvi adenoma z začetnim invazivnim rakom, nepopolni odstranitvi ali odstranitvi po delih velikega, plazečega adenoma ter ob slabši preglednosti črevesa. Če je koloskopi-

ja v intervalu treh let brez posebnosti, se lahko interval sledenja podaljša na pet let (31).

SIMPTOMI IN ZNAKI

Večina znakov in simptomov kolorektalnega raka je na žalost nespecifična. Karcinomi desnega dela debelega črevesa rastejo kot obsežne, razbrzdane, ulcerirane mase, ki segajo v svetlino črevesa. Take spremembe običajno povzročijo znatno anemijo, saj velika tumorska površina zlahka zakrvari. Bolniki take krvavitve največkrat ne opazijo, saj je kri pomešana z blatom. Kot simptom se lahko pojavlja tudi neprijetna, tiščeča, topa bolečina v desnem delu trebuha.

Karcinomi levega dela debelega črevesa rastejo v obliki prstana po notranji površini črevesa in vedno bolj ožijo svetlino, dokler ne povzročijo popolne obstrukcije. Obstrukcija je nasploh pogostejša pri bolezenskih spremembah na levi strani, zaradi gostejše vsebine črevesa v tem delu. Tipični simptomi so zaprtje ali driske ali izmenjevanje obojega.

DIAGNOZA

Pri postavljanju diagnoze je zelo pomembna natančna in podrobna anamneza s posebnim poudarkom na družinski anamnezi, prebavi in spremembah v odvajanju blata. Nužen je tudi celoten kliničen pregled vključno z rektalnim pregledom.

Najpomembnejša preiskava pri diagnostiki RDČD je prav gotovo koloskopija. S to preiskavo, ki je vsem odlično poznana, lahko izkušen endoskopist pregleda celotno široko črevo vključno s terminalnim delom ileuma. Preiskava je predvsem diagnostična, v primeru benignih sprememb pa lahko tudi terapevtska.

V primerih, ko preiskava iz kakršnegakoli razloga ni možna, pridejo v poštev radiološke kontrastne in slikovne metode. Barijeva dvojno kontrastna metoda lahko odkrije spremembe, večje od 1 cm, v zadnjem času pa je možno opraviti tudi virtualno koloskopijo s pomočjo 3D računalniške tomografske (CT) rekonstrukcije. Vse naštetje metode imajo veliko pomanjkljivost, saj pri njih ne moremo odvzeti tkivnih vzorcev in dokončno potrditi diagnoze.

Z dodatnimi slikovnimi preiskavami lahko dokaj natančno določimo tudi preoperativno zamejitev bolezni. Z rentgenogramom

(RTG) pljuč iščemo morebitne zasevke v pljučih, s CT pa navadno iščemo zasevke v jetrih. Ob tem vsem bolnikom odvzamemo tudi kri za preiskavo tumorskih označevalcev, o čemer bomo še spregovorili.

Posebna entiteta na področju zamejitve je rak danke, kjer nas zanima predvsem prodiranje karcinoma skozi črevesno steno. V ta namen uporabljamo zelo specifični preiskavi, in sicer endoskopski UZ in pa magnetno resonanco (MRT) danke. Z obema preiskavama lahko posamezno ali komplementarno zelo natančno določimo stadij raka in se glede na to odločimo glede najbolj optimalnega zdravljenja.

KLASIFIKACIJA TUMORJEV DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Za določanje stadija RDČD je v veljavi TNM-klasifikacija, ki določa stadij tumorja gle-

Tabela 1. *TNM-klasifikacija.*

Primarni tumor (T)	
Tx	primarnega tumorja ni mogoče oceniti
T0	ni dokaza za primarni tumor
Tis	intraepitelijski karcinom <i>in situ</i> ali invazija v lamino propio mukoze
T1	tumor vdira v submukoza
T2	tumor vdira v muskularis propio
T3	tumor vdira skozi muskularis propio in vrašča v submukoza ali v neperitonealno perikalično ali perirektalno tkivo
T4a	tumor predira visceralni peritonej
T4b	tumor neposredno vrašča ali je sprjet s sosednjimi organi ali strukturami
Regionalne bezgavke (N)	
NX	regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti
N0	brez zasevkov v regionalnih bezgavkah
N1	zasevki v 1 do 3 regionalnih bezgavkah
N1a	zasevki v 1 regionalni bezgavki
N1b	zasevki v 2 do 3 regionalnih bezgavkah
N2	zasevki v 4 ali več regionalnih bezgavkah
N2a	zasevki v 4 do 6 regionalnih bezgavkah
N2b	zasevki v 7 ali več regionalnih bezgavkah
Oddaljeni zasevki (M)	
MX	oddaljenih zasevkov ni mogoče oceniti
M0	brez oddaljenih zasevkov
M1	oddaljeni zasevki
M1a	zasevki v enem organu ali mestu
M1b	zasevki v več kot enem organu ali mestu ali peritoneju

de na lokalno razširjenost, prizadetost bezgavk in metastaze (tabela 1, tabela 2) (32).

Prisotnost zasevkov v regionalnih bezgavkah ima pomemben vpliv na preživetje, zato je priporočljivo, da patolog pregleda vsaj 12 bezgavk, saj se na ta način lahko natančneje določi stadij bolezni (33). Uporaba biopsije varovalne bezgavke je vprašljiva, saj dosedanje preiskave niso pokazale povezanosti med zajetostjo te bezgavke in prognozo bolezni (34, 35).

Patološke značilnosti, ki poleg vraščanja v črevesno steno in stanja bezgavk lahko napovejo izid bolezni, so še zajetost sosednjih organov, radialni reseksijski rob pri raku danke, stopnja diferenciacije tumorja, vaskularna, limfatična in perinevralna invazija, imunski odgovor organizma, vsebnost DNA v tumorskih celicah, proliferativni indeks in izguba alela na kromosomu 18q. Vaskularna in limfatična invazija sta povezani z zasevki v bezgavkah in oddaljeno boleznijo (ter sta neodvisni napovednik preživetja (36). Za razliko od mnogih drugih solidnih tumorjev za prognozo RDČD ni pomembna velikost primarnega tumorja.

ZDRAVLJENJE PRIMARNIH TUMORJEV DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Kirurško zdravljenje je terapija izbora za RDČD. Adjuvantna (po kirurškem zdravljenju) kemoterapija in radioterapija se uporablja za preprečitev ponovitve bolezni. Kombinirana neoadjuvantna terapija (terapija pred kirurškim zdravljenjem), ki obsega tako kemo-terapijo kot radioterapijo, izboljša resektabilnost, omogoča ohranitev sfinktra in preprečuje lokalno ponovitev bolezni pri raku danke.

Kirurško zdravljenje

Standardno zdravljenje

Klasični pristop kirurgije raka debelega črevesa in danke, ki ima za cilj ozdravitev bolnika, je odstranitev primarnega tumorja z zadostnim varnostnim robom in odstranitev regionalnih bezgavk.

Limfne kapilare se nahajajo v submukozi črevesne stene in pri tem odvodno limfno žilje poteka periferno skozi prečne in krožne

Tabela 2. Stadij raka debelega črevesa in danke glede na TNM-razvrstitev (32).

Stadij	T	N	M
0	Tis	NO	MO
I	T1	NO	MO
I	T2	NO	MO
IIA	T3	NO	MO
IIB	T4a	NO	MO
IIC	T4b	NO	MO
IIIA	T1 – T2	N1/N1c	MO
	T1	N2a	MO
IIIB	T3 – T4A	N1/N1c	MO
	T2 – T3	N2a	MO
	T1 – T2	N2b	MO
IIIC	T4a	N2a	MO
	T3 – T4a	N2b	MO
	T4b	N1 – N2	MO
IV A	vsak T	vsak N	M1a
IV B	vsak T	vsak N	M1b

plasti *muscularis propriae* ter se naposled poveže s subseroznimi vozlički (pleksusi). Limfni tok poteka v subserozi krožno. Intramuralno širjenje limfe je prečno, omejeno na 2 cm, zaradi česar velja splošno pravilo 5 cm varnostnega roba pri resekciji, varnostni rob pri raku danke pa je lahko tudi manjši. Večina limfe iz subseroznih vozličev se drenira v mezenterij in od tam v parakolične bezgavke. Glede na tok limfe lahko bezgavke delimo na tri večje skupine:

- Prva linija bezgavk je parakolična, povezana z Drummondovimi obrobniimi žilami. Parakolične bezgavke so najštevilnejše in imajo poseben pomen v kirurškem zdravljenju.
- Druga linija, vmesne bezgavke, se nahajajo v mezenteriju na nivoju prehoda centralnega žilja v periferno.
- Tretja linija bezgavk, centralne ali glavne bezgavke, so najbližje bazi mezenterija, kjer se nahajajo tudi glavne krvne žile.

Skupki rakastih celic se najprej širijo centralno od tumorja, do najbližjih parakoličnih bezgavk, nato preko bližnjega mezenteričnega žilja do vmesnih bezgavk ter vse do centralnih oz. primarnih bezgavk na bazi mezenterija. Posebna vrsta zasevanja so tako imenovane *skip* metastaze ali zasevki na preskok, ki nastanejo zaradi retrogradnega toka lim-

fe, povzročene z blokado odvodne drenaže s strani tumorja. Netipični zasevki običajno zajemajo pečo in imajo slabo prognozo (37).

Kirurško zdravljenje RDČD se seveda razlikuje glede na lokacijo samega raka. Pri raku debelega črevesa se kirurško odstrani oboleli segment z zadostnim varnostnim robom ter pripadajoče in sosednje bezgavke. Ker bezgavke ležijo ob glavnih žilah za debelo črevo, se torej te prekinejo ob izstopiščih.

Lezije desnega kolona zahtevajo desnostransko hemikolektomijo. Pri tem postopku odstranimo okoli 15 cm terminalnega ileuma, slepo črevo, vzpenjajoči se del debelega črevesa, jetrni zavoj in desni del prečnega dela debelega črevesa. Ileokolično, desno količno in desni del srednje količne arterije prekinejo čim više, skupaj z mezenterijem, kjer ležijo bezgavke.

Za karcinome, ki ležijo na jetrnem zavoju, se resekcija podaljša v levo stran, da zajame celotno srednjo količno arterijo. Na ta način odstranimo terminalni ileum, slepo črevo, vzpenjajoči se del debelega črevesa, jetrni zavoj in prečni del debelega črevesa.

Pri spremembah prečnega debelega črevesa le-tega reseciramo skupaj s srednjo količno arterijo ali pa desno hemikolektomijo razširimo toliko, da reseciramo še prečni del debelega črevesa.

Lezije vraničnega zavoja in spuščajočega se dela debelega črevesa zdravimo z resekcijo levega dela prečnega debelega črevesa, vraničnega zavoja in začetnega dela spuščajočega se dela debelega črevesa do sigme.

Pri spremembah na sigmi je potrebna razširjena resekcija, ki zajema resekcijo zgornje mezenterične arterije ob njenem izstopišču.

Klasično kirurško zdravljenje raka danke je danes nizka sprednja resekcija s totalno mezorektalno ekscizijo. V primeru, da je tumor prenizko in anastomoza ni možna, pride v poštev abdominoperinealna ekscizija z izpeljavo trajne stome.

V obeh primerih tudi podvežemo zgornjo mezenterično arterijo na njenem izstopišču ali tik za odcepom leve količne arterije.

Limfna drenaža se v danki v nivoju srednje gube (7–8 cm nad anokutano mejo) deli na dve limfni poti: celotna limfa s področja danke se nad to točko drenira navzgor vzporedno s hemoroidalnim žiljem, pod omenje-

no točko pa obstaja dvojna drenaža. Lateralna drenaža poteka vzporedno s srednjim hemoroidnim žiljem okoli arterije iliake interne preko retroperitonealnega žilja vse do paraortnih bezgavk. Distalne lezije pa se lahko drenirajo preko povrhnje perinealne limfe do ingvinalnih bezgavk.

Čprav obstaja velika težnja k radikalni oziroma razširjeni odstranitvi bezgavk, nekateri menijo, da visoko podvezanje arterije mezenterike inferior ni odstranitvijo vseh pripadajočih bezgavk ni izboljšalo preživetja in da je ta postopek celo povezan z višjo operativno obolevnostjo, ki vključuje poškodbo avtonomnega živčnega sistema, spolno disfunkcijo in motnje uriniranja (38, 39).

V zadnjem času se poskušamo vse bolj izogniti abdominoperinealni eksciziji s stomo, saj ta predstavlja hudo obremenitev za bolnika. Temu se lahko izognemo z operacijami, kjer poskušamo odstraniti tumor z zadostnim varnostnim robom, ob tem pa ohraniti ves ali vsaj del analnega sfinktra. Takšni operaciji sta na primer nizka sprednja resekcija s koloanalno anastomozo ali nizka sprednja resekcija s koloanalno anastomozo in intrasfinktrsko disekcijo, pri kateri notranji sfinkter odstranimo skupaj z danko, pridobimo 1 cm distalne roba in tako ohranimo zunanji sfinkter za kontinenco (40). Nizka koloanalna anastomozo zviša kvaliteto življenja, saj bolniki ne potrebujejo stome za odvajanje (41, 42).

Pri vseh sfinkter ohranjajočih operacijah je seveda v prvi vrsti treba misliti na radikalnost in le-te nikakor ne moremo žrtvovati na račun kontinuitete. Prav tako je treba upoštevati tudi možnost inkontinence po taki operaciji, h kateri razen same tehnike svoje prispeva tudi pre- in pooperativna radioterapija.

Prav gotovo je pred operacijo potreben natančen pogovor z bolnikom in po potrebi tudi dodatne preiskave (manometrija, endoskopski UZ) za oceno kvalitete mišice zapiralke pred operacijo.

Pri starejšem, slabo gibljivem bolniku, ki je že pred operacijo inkontinenten za blato, je boljša izbira operacija z izpeljavo stome, ki pa mora biti napravljena po dogovoru z bolnikom in stomaterapevtom ter tudi tehnično izpeljana kvalitetno, da ima bolnik kasneje z njo čim manj težav.

Porast sfinkter ohranjajočih operacij je med drugim vzbudil interes, da se na novo postavijo meje distalnega resekcijskega roba črevesa. Meja je bila tako znižana s 5 na 2 cm (43, 44). Možni so tudi manjši varnostni robovi, predvsem ob podpori kemoradioterapije (45).

Glede na spoznanja glede limfne drenaže danke se dandanes mnogo večjo pozornost kot distalnim varnostnim robovom namenja lateralnim oziroma obodnim resekcijskim robovom, ki so bili v preteklosti mnogokrat spregledani (46).

Iz navedenega je razvidno, da obstaja pomembna povezava med kirurško tehniko, stopnjo ponovitve, preživetjem in kakovostjo življenja po posegu. Uvedba novih metod, predvsem totalne mezorektalne ekscizije pri raku danke je pomembno izboljšala preživetje in zmanjšala stopnjo lokalne ponovitve.

Lokalna kirurgija raka danke (TEM – transanalna endoskopska mikrokirurgija)

Predstavlja zdravljenje izbora pri bolnikih s površinskim adenokarcinomom danke, ki ne zajema več kot tretjine obsega črevesne stene, nima dokumentiranih povečanih perirektalnih bezgavk in se nahaja največ 10 cm od distalnega konca analnega kanala (tranzitne cone). Trenutno so prikazani dobri oziroma primerljivi rezultati le pri tako imenovanih *low risk* T1-tumorjih. Pri teh je stopnja ponovitve okoli 5% (47). Dolgoročno spremljanje bolnikov po lokalni kirurgiji raka danke *high risk* T1 in T2 pa je pokazalo relativno visoko stopnjo ponovitve bolezni, višjo kot bi jo pričakovali glede na nizek stadij. Raziskava s 125 bolniki je pokazala, da se je bolezen ponovila v 17% in 28% pri lezijah T1 ter T2, kar je mnogo višje kot pri radikalni resekciji stadija I (48). Razlago za tako visoko stopnjo ponovitve lahko najdemo predvsem v prisotnosti metastaz v bezgavkah, saj so le-te pri lezijah T1 in T2 premajhne za primerno oceno z endorektalnim ultrazvokom ali magnetno resonanco (49). Zaskrbljujoč podatek so podale nedavne študije, ki navajajo, da se zana ponovitev bolezni šele v napredovalem stadiju, zaradi česar je potrebna odstranitev več organov. 5-letno preživetje je nizko, posebej če upoštevamo začetni stadij lezije (50).

Minimalno invazivna kirurgija RDČD

Prospektivne, randomizirane študije so dokazale, da je laparoskopna kirurgija na področju onkoloških principov enakovredna klasični tehniki. Prednosti laparoskopne tehnike pa so manjše operativne rane, manjša bolečnost po posegu ter hitrejše okrevanje (51, 52). Milson je izvedel prvo randomizirano študijo, v kateri je primerjal 109 laparoskopskih in klasičnih kolektomij. Minimalno invazivno kirurgijo je opredelil kot varno, enakovredno klasični kirurgiji ne glede na velikost resekcije, s prednostjo hitrejšega okrevanja (53). Lacy je v svoji študiji 209 randomiziranih bolnikov opazoval hitrejše okrevanje in nižjo smrtnost po laparaskopski operaciji (54). Pomanjkljivost laparoskopije se kaže v daljšem operacijskem posegu glede na klasično kirurgijo. Učna krivulja laparoskopne kolektomije kaže, da je kirurg polno usposobljen za poseg (konverzija, zapleti) po 30–50 operacijah (55, 56).

Kemoterapija

Adjuvantna (pooperativna) kemoterapija

Številne velike, prospektivne, randomizirane študije so v zadnjih dveh dekadah opredelile 5-fluorouracil (5-FU) in levamisol ali 5-FU in leukovorin kot standardno dopolnilno zdravljenje bolnikov z rakom širokega črevesa in danke stadija III in nekaterih s stadijem II (57–61). Zdravljenje traja od 6 do 8 mesecev, z začetkom zdravljenja od 3 do 6 tednov po operaciji. Tak pristop je bil preizkušen v številnih zanesljivih študijah in je za 30% zmanjšal individualno tveganje za ponovitev bolezni in smrt.

Novejše študije dandanes dajejo prednost agresivnejšim zdravljenjem z irinotekom (Camptostar) ali oksaliplatinom (Eloxatin). Po poročanju Salaza ni jasne prednosti zdravljenja z irinotekom in tedenskim bolusom 5-FU v primerjavi s tedenskim zdravljenjem s 5-FU/leukovorinom, le da je režim z irinotekom bolj toksičen. Do podobnih zaključkov sta prišli tudi študija *II Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) in študija *III Pen-European Trial in Adjuvant Colon Cancer* (PETACC) (62, 63).

V nadaljevanju so primerjali 6-mesečno zdravljenje s Xelodo (kapecitabin) in 5-FU/leu-

kovorinom. Ugotovljena je bila manjša škodljivost kapeticabina pri zdravljenju lokalnega raka danke. Navedena učinkovina je primernejša predvsem za prebivalce Evrope, saj se pri bolnikih v Ameriki pojavlja večja potreba po prilagajanju odmerka, prav tako se opisuje več stranskih učinkov (morebitna povezava s folinsko kislino v žitu).

V veliki randomizirani študiji Oksaliplatin/5-FU/leukovorin (kombinacija zdravil se imenuje FOLFOX) v adjuvantnem zdravljenju raka danke (MOSAIC), ki je zajemala več kot 2000 bolnikov, od katerih je imelo 60% stadij III in 40% stadij II, se je dokazal pozitiven učinek FOLFOXA na skupno preživetje bolnikov brez ponovitve v obdobju 3 in 4 let. Kombinacija FOLFOX (12 terapij znotraj 2 let) se tako smatra za primerno zdravljenje raka debelega črevesa v stadiju III (64, 65).

Dopolnilno zdravljenje stadija II raka debelega črevesa ostaja kontroverzna, saj bi bilo treba dokazati učinkovitost zdravljenja v veliki populaciji bolnikov z relativno dobro prognozo (66, 67). Če že obstaja prednost dopolnilnega zdravljenja, je le-ta majhna, v razmerju 2–4%. Tako adjuvantno zdravljenje bolnikov s stadijem II v dobri splošni kondiciji ni priporočljiva. Korist od dopolnilnega zdravljenja stadija II bi lahko imeli bolniki z visokim tveganjem, npr. z obstrukcijo in perforacijo črevesja zaradi tumorja, bolniki s slabo diferenciranim tumorjem ali vaskularno ter limfocitno infiltracijo.

Neoadjuvantna in adjuvantna radiokemoterapija pri raku danke

Številne randomizirane študije so dokazale tudi učinkovitost kombinacije obsevanja in kemoterapije pri bolnikih s stadijem II in III pred operacijo raka danke ali po njej. Adjuvantno zdravljenje s 5-FU v kombinaciji z radioterapijo se zdi smiselno pri bolnikih z napredovalim rakom danke (69–72).

Pri bolnikih s fiksiranim, masivnim rakom danke, ki je bil ugotovljen na osnovi slikovnih preiskav in digitorektalnega pregleda, je smiselna preoperativna radioterapija s kemoterapijo ali brez nje (73–75). Take bolnike obsevamo s 45–50 greji, pri čemer ob naslednjem digitalnem pregledu mnogokrat ugotovimo mobilnost tumorja, kar olajša ali celo komaj omogoči resekcijo, ki prej ni bila možna.

Številne študije pre- in pooperativne radioterapije so dokazale znižanje pojavnosti lokalne ponovitve (76). Bolniki s preoperativno radioterapijo naj bi imeli boljše preživetje v primerjavi z neobsevanimi (77).

Izkazalo se je, da preoperativna radioke-moterapija izboljša črevesno funkcijo in omo-goča večjo možnost za ohranitev sfinktra v primerjavi s pooperativnim kombiniranim zdravljenjem (78, 79). Velika študija o preoperativni radioterapiji v Nemčiji (več kot 800 bolnikov) je pokazala boljše lokalno kontrolo rašče in nižjo toksičnost, pri sprejemljivi preživetju (80).

Sistemsko zdravljenje medenice zajema preoperativno radiokemoterapijo medenice in pooperativno kemoterapijo, ki se začne 4–6 tednov po posegu ter traja 4 mesece. Pri omenjenem zdravljenju je treba bolnikom razložiti, da se mora kljub ugodnemu odzivu tumorja na predoperativno kombinirano zdravljenje izvesti pooperativna kemoterapija, predvsem zaradi verjetnosti mikrometa-staz.

jeter, testa na okultno krvavitev, CT trebuha in RTG prsnega koša.

Kolonoskopija se zdi smiselna pri ugotavljanju sinhronih in metahronih tumorjev oziroma polipov prebavil, saj je bil zabeležen porast omenjenih sprememb po odstranitvi primarnega kolorektalnega karcinoma (83–85). V primeru odstranitve polipov se zniža verjetnost razvoja RDČD. Zadostna diagnostična obdelava bolnikov pred odstranitvijo primarnega tumorja oz. po njej za izključitev sinhronega tumorja in spremljanje bolnikov na 3–5 let bi moralo biti del vsakega dobrega pooperativnega spremljanja.

V Sloveniji spremljanje poteka po Priporočilih za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil (86). Bolnike se prvi dve leti spremlja vsake tri mesece, ko se kontrolira vrednost tumorskega označevalca CEA in UZ. Od drugega do petega leta po operaciji se interval podaljša na šest mesecev. Po petih letih bolnika spremljamo enkrat letno. Vmes se v rednih razmakih opravlja še rentgenogram pljuč in koloskopija ter dodatne slikovne preiskave, če je potrebno.

SPREMLJANJE BOLNIKOV PO OPERACIJI

Ponovitev bolezni se pri 80% bolnikov pojavi znotraj treh let po zdravljenju, zato je v tem obdobju upravičeno pogostejše spremljanje bolnikov.

V avstralski prospektivni, randomizirani študiji so preučili podatke rutinskega spremljanja bolnikov po R0-resekciji (anamneza in pregled vsake tri mesece dve leti). Vsa šest mesecev naslednja tri leta so bili bolniki še dodatno diagnostično obdelani v smislu letne kolonoskopije, računalniške tomografije (CT) jeter, RTG prsnega koša. Dodatne preiskave niso pokazale nikakršne razlike v preživetju v primerjavi s standardnim (81).

Smerice *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) priporočajo, da spremljanje bolnikov s ponovitvijo in rakom danke zajema odvzem krvi za določanje karcinoembrogene antigena (CEA) (angl. *carcinoembryonic antigen*) na vsake 3–4 mesece 2–3 leta po odstranitvi primarnega tumorja (82). ASCO priporočila ne omenjajo rutinske preiskave

Tumorski označevalci in ponovitev bolezni

CEA predstavlja tumorski označevalec, ki je specifičen za solidne tumorje. CEA ni primeren kot presejalni test RDČD ali za diferencialno diagnozo neopredeljenih težav s prebavili oziroma kot dokaz maligne spremembe na črevesju. Omenjen tumorski označevalec je uporaben pri prognozi bolezni, posebej, če je bil odvzet pred posegom. Pri bolnikih s stadijem II se lahko tako na podlagi zvišane CEA pred posegom odločimo za dopolnilno kemoterapijo.

Pooperativne vrednosti CEA nam povedo mnogo o učinkovitosti zdravljenja, saj se v primeru celotne odstranitve tumorja vrednosti vrnejo na normalno območje znotraj 14 dni (razpolovna doba označevalca je 7–14 dni). Torej, če predoperativna vrednost CEA ne pade znotraj 2–3 tednov na normalno območje, lahko predvidevamo, da tumor ni bil v celoti odstranjen, oziroma da obstajajo mikrometastaze. Ponoven porast CEA nad normalno območje (<5 ng/ml) znotraj 6–9 mesecev po odstranitvi tumorja je najverjetneje dokaz ponovitve bolezni.

Serijske vrednosti CEA nam povedo mnogo o napredovanju oziroma regresiji metastatske bolezni in učinkovitosti zdravljenja (87). Kljub temu se redko odločamo o prekinitvi kemoterapije zgolj na podlagi naraščajočih vrednosti CEA, čeprav zabeležen dvig vrednosti ponavadi nakazuje napredovanje bolezni (88).

Zaenkrat še ne obstajajo podatki, ki bi opredelili optimalen režim odvzema CEA po RO-odstranitvi tumorja. Primerno se zdi spremljanje CEA na vsake 3–4 mesece prvi dve leti in na šest mesecev naslednja tri leta, nakar spremljanje ni več smiselno. Kolonoskopija naj bi se izvedla eno leto po posegu, nato pa na vsaka tri leta. V nadaljevanju ni bilo podanih nobenih dokazov, da rutinski CT trebuha in RTG prsnega koša pripomoreta k preživetju.

V primeru, da se opazi nov dvig CEA, je treba ponoviti preiskavo, da se izključi morebitna napaka v laboratorijski diagnostiki. V primeru potrjenega dviga je smiselno opraviti CT celotnega telesa, in če je ta negativen, še kolonoskopijo.

Namen serijskih odvzemov CEA je identifikacija potencialno ozdravljivih bolnikov, se pravi bolnikov z resektabilnimi metastazami, ki predstavljajo izolirane zasevke v jetrih, jajčniku, pljučih in nekatere ponovitve bolezni na področju anastomoze. Podan ni bil nikakršen dokaz, da bi uvedba kemoterapije podaljšala življenje bolnikom z neresektabilnimi metastazami peritoneja ali retroperitonealnih bezgavk.

Second look kirurgija v odsotnosti dokazane operabilne lezije na podlagi slikovne diagnostike ni smiselna, saj z njo ponavadi ne odkrijemo ozdravljive bolezni (89). Uporaba radioimunoloških tehnik prav tako ni upravičena, saj tudi ob zgodnji diagnozi difuzno

razširjene bolezni trenutno še ne obstaja učinkovito sistemsko zdravljenje (90).

Za opredelitev zvišanih vrednosti CEA so nekateri avtorji priporočali uporabo pozitrone emisijske tomografije (PET). Kot že prej omenjeno, pa prepoznavanje asimptomatskih bolnikov z neodstranljivo obliko bolezni nima dolgoročnih prednosti za bolnika, prej nasprotno. Prav tako se bodo redki kirurgi odločili za operativni poseg na podlagi pozitivnega PET in negativnega CT/MRT, tako da je resnična vrednost PET za opredelitev zvišanja CEA vprašljiva.

ZAKLJUČEK

RDČD si kot eden najpogostejših rakov tako na svetu kot tudi v Sloveniji prav gotovo zasluži še posebej skrbno obravnavo. Ogromno je bilo napravljenega na področju zdravljenja, tako v smislu kirurškega kot tudi dodatnega onkološkega zdravljenja. Na področju kirurgije je prav gotovo treba izpostaviti tehniko totalne mezorektalne ekscizije pri raku danke, ki je eden od redkih primerov, kjer smo s spremembo operacijske tehnike bistveno vplivali na pogostnost ponovitve bolezni in s tem tudi na preživetje. Tudi na področju kemo- in radioterapije se dogajajo veliki premiki, od uvedbe novih protokolov zdravljenja, neoadjuvantnega zdravljenja do uvajanja bioloških zdravil pri zdravljenju RDČD.

Skrbeti nas mora podatek, da še vedno odkrijemo večino RDČD v višjih stadijih in da se ta številka le počasi zmanjšuje. Zato z veseljem spremljamo in vzpodbujamo program Svit, ki bo prav gotovo pripomogel k hitrejšemu odkrivanju premalighnih in malignih sprememb v debelem črevesu. Prav gotovo se vsi zavedamo, da bomo le z multidisciplinarnim pristopom in predvsem trdim delom uspeli izboljšati preživetje po zdravljenju te bolezni.

LITERATURA

1. Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 2006. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2009.
2. Van Cutsem E, Oliveira J. ESMO Guidelines Working Group. Primary colon cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009; 20 Suppl 4: 49–50.
3. Haenzel W. Migrant studies. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. Philadelphia: WB Saunders; 1982. p. 194–9.

4. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963–1997. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2003.
5. Pisani P, Parkin DM, Bray F, et al. Estimates of the worldwide mortality from twenty-five cancers in 1990. *Int J Cancer*. 1999; 83 (1): 18–29.
6. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, et al. Eurocare-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann of Oncol*. 2003; 14 Suppl 5: 128–49.
7. Berrino F, De Angelis R, Sant M, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of the EURO-CARE-4 study. *Lancet Oncol*. 2007; 8 (9): 773–83.
8. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol*. 2007; 8 (9): 784–96.
9. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96 (19): 1420–5.
10. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990; 61 (5): 759–67.
11. Lipton L, Halford SE, Johnson V, et al. Carcinogenesis in MYH-associated polyposis follows a distinct genetic pathway. *Cancer Res*. 2003; 63 (22): 7595–9.
12. Markovič S, Repše S, Heijnen S. Obvladovanje kolorektalnega karcinoma. Nacionalna klinična smernica. Projekt razvoja sistema upravljanja zdravstvenega varstva. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2002.
13. Gadžijev EM, Markovič S, Orel J, et al. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije; 1997.
14. Sandler RS. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. *Gastroenterol Clin*. 1996; 25 (4): 717–35.
15. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med*. 1992; 326: 658–62.
16. Markowitz AJ. Screening and surveillance. In: Saltz LB, ed. *Colorectal Cancer: Multimodality Management*. Totowa, NJ: Humana Press; 2002. p. 65–80.
17. Heald RJ. Synchronous and metachronous carcinoma of the colon and rectum. *Ann R Coll Surg Engl*. 1990; 72 (3): 172–4.
18. Ransohoff DF, Riddell RH, Levin B. Ulcerative colitis and colonic cancer: problems in assessing the diagnostic usefulness of mucosal dysplasia. *Dis Colon Rectum*. 1985; 28 (6): 383–8.
19. Sacher DB. Cancer in Crohn's disease: dispelling the myths. *Gut*. 1994; 35: 1507–8.
20. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1994; 331 (25): 1669–74.
21. Lipkin M, Blattner WA, Gardner EJ, et al. Classification and risk assessment of individuals with familial polyposis, Gardner's syndrome, and familial non-polyposis colon cancer from (3H)thymidine labeling patterns in colonic epithelial cells. *Cancer Res*. 1984; 44 (9): 4201–7.
22. Mulvihill JJ. The frequency of hereditary large bowel cancer. In: Ingall JR, Mastroianni AJ, eds. *Prevention of hereditary large bowel cancer: conference proceedings (progress in clinical and biological research)*. New York: Alan R Liss; 1983. p. 61.
23. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 1993; 329 (27): 1982–7.
24. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology*. 1993; 104 (5): 1535–49.
25. Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes and historical perspective. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87 (15): 1114–25.
26. Vasen HF, Mecklin JR, Khan PM, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Lancet*. 1991; 338: 877.
27. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer*. 1999; 81 (2): 214–8.
28. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993; 329 (27): 1977–81.
29. Markowitz AJ. Screening and surveillance. In: Saltz LB, ed. *Colorectal cancer: multimodality management*. New York: Humana Press; 2002. p. 65–80.
30. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993; 329 (27): 1977–81.
31. Zauber AG, Winawer SJ, Bond J, et al. Can surveillance intervals be lengthened following colonoscopic polypectomy [izvleček]? *Gastroenterology*. 1997; 112: 50.
32. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
33. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *Cancer J Clin*. 2001; 54 (6): 295–308.
34. Saha S, Wiese D, Badin J, et al. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7 (2): 82–4.
35. Betagnolli M, Miedema B, Redston M, et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer. Results of a multicenter study. *Ann Surg*. 2004; 240: 624–8.

36. Minsky BD, Mies C, Rich TA, et al. Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor for survival in colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989; 17 (2): 311-8.
37. Herter FP, Slanetz CA. Patterns and significance of lymphatic spread from cancer of the colon and rectum. In: Weiss L, Gilbert HA, Ballon SC, eds. *Lymphatic system metastasis.* Boston: G. K. Hall; 1980. p. 275-307.
38. Pezim ME, Nicholls RJ. Survival after high or low ligation of the inferior mesenteric artery during curative surgery for rectal cancer. *Ann Surg.* 1984; 200 (6): 729-33.
39. Grinnell RS. Results of ligation of inferior mesenteric artery at the aorta in resections of carcinoma of the descending and sigmoid colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet.* 1965; 120: 1031-6.
40. Rullier E, Laurent C, Bretagnol F, et al. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule. *Ann Surg.* 2005; 241 (3): 465-9.
41. Temple LK, Bacik J, Savatta SG, et al. The development of a validated instrument to evaluate bowel function after sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48 (7): 1353-65.
42. Hallbook O, Pahlman L, Krog M, et al. Randomized comparison of straight and colonic J pouch anastomosis after low anterior resection. *Ann Surg.* 1996; 224 (1): 58-65.
43. Goligher JC, Dukes CE, Bussey HJ. Local recurrences after sphincter saving excisions for carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Br J Surg.* 1951; 39 (155): 199-211.
44. Wilson SM, Bears OH. The curative treatment of carcinoma of the sigmoid, rectosigmoid, and rectum. *Ann Surg.* 1976; 183 (5): 556-65.
45. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10 (1): 80-5.
46. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet.* 1986; 2 (8514): 996-9.
47. Borschitz T, Junginger T. Transanal endoscopic microsurgery (TEM): significance in the operative therapy concept of rectal tumors. *Der Onkologe.* 2008; 14: 81-92.
48. Blumberg D, Paty P, Picon AI, et al. Stage I rectal cancer: identification of high-risk patients. *J Am Coll Surg.* 1998; 186 (5): 574-9.
49. Landmann RG, Wong WD, Hoepfl J, et al. Can endorectal ultrasound (ERUS) correctly determine nodal stage in patients considered for local excision? In: Program and abstracts of the American Society of Colon and Rectal Surgeons; 2005 Apr 30-May 5; Philadelphia, USA; 2005. p. 326.
50. Weiser MR, Landmann RG, Wong WD, et al. Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48 (6): 1169-75.
51. Leung KL, Kwok SP, Lam SC, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: a prospective randomized trial. *Lancet.* 2004; 363 (9416): 1187-92.
52. Clinical outcomes of surgical therapy study group: a comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Eng J Med.* 2004; 350 (20): 2050-9.
53. Milsom JW, Bohm B, Hammerhofer KA, et al. A prospective randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg.* 1998; 187 (1): 46-54.
54. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *Lancet.* 2002; 359 (9325): 2224-9.
55. Agachan F, Joo JS, Weiss EG, et al. Intraoperative laparoscopic complications: are we getting better? *Dis Colon Rectum.* 1996; 39 Suppl 10: S14-9.
56. Bennett CL, Stryker SJ, Ferreira MR, et al. The learning curve for laparoscopic colorectal surgery: preliminary results from a prospective analysis of 1194 laparoscopic-assisted colectomies. *Arch Surg.* 1997; 132 (1): 41-4.
57. Haller DG, Catalano PJ, MacDonald JS, et al. Fluorouracil (FU), leucovorin (TV) and levamisole (LENS) adjuvant therapy for colon cancer: five-year final report of INT-0089 [izvleček]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1998; 17: 256.
58. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol.* 1997; 15 (1): 246-50.
59. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol.* 16 (1): 295-300.
60. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA.* 1990; 264 (11): 1444-50.
61. Wolmark N, Rockette H, Mamounas EP, et al. The relative efficacy of 5-FU plus leucovorin (FU-LV), 5-FU plus levamisole (FU-LEV), and 5-FU plus leucovorin plus levamisole (FU-LV-LEV) in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: first report of NSABP C-04. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1996; 15: 205.
62. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomized trial of LV5FU2 + CPT-11 vs. LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802); In: Proceedings from the 41st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2005 May 13-17; Orlando, FL; 2005. p. 3502.
63. Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients. (PETACC 3). American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; 2005. p. LBA8.

64. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiarf L, et al. Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/ Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350 (23): 2343–51.
65. Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/LV in the adjuvant treatment of Stage II and Stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. *Gastrointestinal Cancers Symposium*; 2005.
66. Erlichman C, Marsoni S, Seitz J, et al. Event-free and overall survival is increased by FUFA in resected B colon cancer: a pooled analysis of five randomized trials (RCTS) [izvleček]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1997; 16: 280.
67. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: Results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol.* 1999; 17 (5): 1349–55.
68. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol.* 1995; 13 (12): 2936–43.
69. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. *Gastrointestinal Tumor Study Group. J Clin Oncol.* 1992; 10 (4): 549–57.
70. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1991; 324 (11): 709–15.
71. Moertel CG. Chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1994; 330 (16): 1136–42.
72. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med.* 1994; 331 (8): 502–7.
73. Marsh RD, Chu N, Vauthey JN, et al. Preoperative treatment of patients with locally advanced unresectable rectal adenocarcinoma utilizing continuous chronobiologically shaped 5-fluorouracil infusion and radiation therapy. *Cancer.* 1996; 78 (2): 217–25.
74. Minsky BD, Cohen A, Enker WE, et al. Preoperative 5-FU, low-dose leucovorin, and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37 (2): 289–95.
75. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al. The efficacy of preoperative 5-fluorouracil, high-dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Cancer.* 1993; 71 (11): 3486–92.
76. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Lancet.* 1996; 348 (9042): 1605–10.
77. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med.* 1997; 336 (14): 980–7.
78. Mohiuddin M, Regine WF, Marks GJ, et al. High-dose preoperative radiation and the challenge of sphincter-preserving surgery for cancer of the distal 2 cm of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 40 (3): 569–74.
79. Valentini V, Coco C, Cellini N, et al. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 40 (5): 1067–75.
80. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. German rectal cancer study group: preoperative versus postoperative chemotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351 (17): 1731–40.
81. Schoemaker D, Black R, Giles L, et al. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology.* 1998; 114 (1): 7–14.
82. Desch CE, Benson AB III, Smith TJ, et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 1999; 17 (4): 1312.
83. Nava HR, Pagana TJ. Postoperative surveillance of colorectal carcinoma. *Cancer.* 1982; 49 (5): 1043–7.
84. Nivatvongs S, Fryd DS. How far does the proctosigmoidoscopy reach? A prospective study of 1000 patients. *N Engl J Med.* 1980; 303 (7): 380–2.
85. Reasbeck PG. Colorectal cancer: the case for endoscopic screening. *Br J Surg.* 1987; 74 (1): 12–7.
86. Repše S, Markovič S, Orel J, et al. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ljubljana: Ministrstvo za zdravstvo RS; 1997.
87. Mayer RJ, Garrick MB, Steele GD Jr, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) as a monitor chemotherapy in disseminated colorectal cancer. *Cancer.* 1987; 42 Suppl 3: 1428–33.
88. Bronstein BR, Steele GD Jr, Ensminger W, et al. The use limitations of serial plasma carcinoembryonic antigen CEA as a monitor of changing metastatic liver tumor volume in patients receiving chemotherapy. *Cancer.* 1980; 46 (2): 266–72.
89. Andrews CW Jr, O'Hara CJ, Goldman H, et al. Sucrase-isomaltase expression in chronic ulcerative colitis and dysplasia. *Hum Pat.* 1992; 23 (7): 774–9.
90. Tuttle SE, Jewell SD, Mojzisič CM, et al. Intraoperative radioimmunolocalisation of colorectal carcinoma with a hand-held, gamma probe and MAbB72.3: comparison of in vivo gammaprobe counts with in vitro MAb radio-localization. *Int J Cancer.* 1998; 42 (3): 352–8.