

SMERNICE ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z RAKOM DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Uredniki:

Vaneja Velenik, Martina Reberšek, Ibrahim Edhemović, Irena Oblak, Mirko Omejc, Franc Jelenc, Stojan Potrč, Miran Koželj, Matej Bračko, Franc Anderluh

Tim za zdravljenje tumorjev prebavil Onkološkega inštituta Ljubljana:

Franc Anderluh, Jernej Benedik, Erik Breclj, Ibrahim Edhemović, Eldar Gadžijev, Zvezdana Hlebanja, Irena Oblak, Janja Ocvirk, Martina Reberšek, Marija Skoblar Vidmar, Matjaž Šušteršič, Vaneja Velenik, Neva Volk

Zunanji sodelavci:

Mirko Omejc, Franc Jelenc, Stojan Potrč, Miran Koželj

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Ljubljana, maj 2010

KAZALO

UVOD

PREVENTIVA

ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE

KLASIFIKACIJA TNM

PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKIH Z NOVO ODKRITIM RAKOM
DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Rak debelega črevesa

Rak danke

SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA RAKA DEBELEGA ČREVEESA

Kirurgija raka debelega črevesa

Pooperativno zdravljenje raka debelega črevesa s sistemsko kemoterapijo

SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA RAKA DANKE

Kirurgija raka danke

Predoperativna radioterapija ali radiokemoterapija in pooperativna kemoterapija

Pooperativna radiokemoterapija

SMERNICE ZA PATOLOŠKO OBDELAVO VZORCEV RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

KIRURGIJA JETRNIH ZASEVKOV RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

SMERNICE ZDRAVLJENJA BOLNIKOV S PONOVIIVIJO RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

SLEDENJE BOLNIKOV PO KONČANEM ZDRAVLJENJU

UVOD

Rak debelega črevesa in danke je, upoštevaje oba spola, po pogostnosti pojavljanja najpogostejši rak in drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka v Sloveniji. Kirurško zdravljenje je temeljni pristop pri zdravljenju tako raka debelega črevesa kot raka danke, izkušenos kirurga pa je neodvisni napovedni dejavnik za izid bolezni.

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

Veliko si obetamo od državnega presejalnega programa za zgodnje odkrivanje raka debelega črevesa in danke (SVIT), ki naj bi povečal delež bolnikov z omejeno boleznijo in tako omogočil višjo ozdravljivost.

PREVENTIVA

Leta 2008 se je pričel presejalni program za zgodnje odkrivanje raka debelega črevesa in danke (SVIT). Namenjen je moškim in ženskam, starim od 50 do 69 let. Program Svit omogoča odkrivanje prikritih krvavitev v blatu in pri pozitivnem izvidu kolonoskopijo ter načrtuje takojšnje učinkovito zdravljenje odkritih bolezenskih sprememb.

ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE

Na Onkološkem inštitutu deluje ambulanta za genetsko svetovanje. Indikacije za onkološko genetsko svetovanje za dedni nepolipozni rak debelega črevesa (HNPCC) in družinsko adenomatozno polipozo (FAP) so:

- znana mutacija (dedna okvara) v družini;
- vsaj trije sorodniki z rakom debelega črevesa, od teh je eden zbolel pred 50. letom in eden je sorodnik v prvem kolenu od drugih dveh;
- osebe, ki so zbolele za dvema rakoma, povezanima s HNPCC (to pa so rak debelega črevesa in danke, rak materničnega telesa, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega trakta);
- osebe z rakom debelega črevesa in danke in sorodnikom v prvem kolenu z isto vrsto raka in/ali s povezanim rakom in/ali adenomom črevesa; vsaj eden od rakov je bil odkrit pred 45. letom in adenom odkrit pred 40. letom;
- osebe z rakom debelega črevesa in danke ali rakom materničnega telesa, zbolele pred 45. letom;

- osebe z adenomi, mlajše od 45 let;
- osebe, pri katerih je odkritih več kot deset adenomatoznih polipov.

KLASIFIKACIJA TNM

Za določitev stadija raka debelega črevesa in danke uporabljamo klasifikacijo TNM (7. revizija, 2010), ki je za obe vrsti raka enaka.

T; primarni tumor:

- T 1 tumor vrašča v submukozo
- T 2 tumor vrašča v muskularis proprio
- T 3 tumor vrašča v serozo ali v neperitonealizirano perikolično ali perirektalno tkivo
- T 4 tumor vrašča v sosednje organe ali strukture in/ali perforira visceralni peritonej
 - T4a tumor perforira visceralni peritonej
 - T4b tumor vrašča v sosednje organe in strukture

N; področne bezgavke:

- N 0 ni zasevkov v področnih bezgavkah
- N 1 zasevki v 1-3 področnih bezgavkah
 - N1a zasevki v 1 področni bezgavki
 - N1b zasevki v 2-3 področnih bezgavkah
 - N1c tumorski depozit (satelitni nodus) v neperitonealiziranem perikoličnem ali perirektalnem maščevju brez zasevkov v področnih bezgavkah
- N 2 zasevki v 4 ali več področnih bezgavkah
 - N2a zasevki v 4-6 področnih bezgavkah
 - N2b zasevki v 7 ali več področnih bezgavkah

M; oddaljeni zasevki:

- M 0 ni oddaljenih zasevkov
- M 1 oddaljeni zasevki
 - M1a zasevki v enem organu (jetra, pljuča, ovarij, nepodročne bezgavke)
 - M1b zasevki v več kot enem organu ali v peritoneju

Stadiji

Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij I	T1-2	N0	M0
Stadij II A	T3	N0	M0
Stadij II B	T4a	N0	M0
Stadij II C	T4b	N0	M0
Stadij III A	T1-2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stadij III B	T3-4a	N1	M0
	T2-3	N2a	M0
	T1-2	N2b	M0
Stadij III C	T4a	N2a	M0
	T3-4a	N2b	M0
	T4b	N1-2	M0
Stadij IVA	Tx	Nx	M1a
Stadij IVB	Tx	Nx	M1b

PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKIHZ NOVOODKRITIM RAKOM DEBELEGA ČREVESEA IN DANKE

RAK DEBELEGA ČREVESEA

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

- digitorektalni pregled;
- kolonoskopijo z biopsijo sumljivih sprememb za histološko verifikacijo bolezni (verjetnost sinhronih karcinomov je 4-%, v 25-30 % so prisotni polipi). Pri stenozirajočih tumorjih je treba preiskavo ponoviti v roku 3-6 mesecev po operaciji;
- rentgenogram (RTG) pljuč in/ali računalniško tomografijo (CT) prsnega koša (CT je nujen pri sumu na prisotnost oddaljenih zasevkov);
- ultrazvok (UZ) in/ali CT trebuha (CT je nujen pri sumu na prisotnost oddaljenih zasevkov);
- odvzem krvi za krvne in biokemične preiskave ter tumorski marker CEA;
- scintigrafijo okostja (bolniki s kliničnim sumom na prisotnost kostnih zasevkov);

* PET-CT ni indiciran v rutinski predoperativni diagnostiki raka debelega črevesa. Uporaben je pri neopredeljivih lezijah na jetrih in/ali pljučih za potrditev oziroma izključitev prisotnosti zasevkov.

RAK DANKE

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

Za oceno lokalne in regionalne razširjenosti tumorja:

- digitorektalni pregled (višina, lokalizacija, premakljivost, funkcija sfinktrov);
- kolonoskopijo, razen v primeru tehnične neizvedljivosti le-te pri stenoziranih tumorjih (možnih je 4 % sinhronih karcinomov, v 25-30 % so prisotni polipi). Pri stenozirajočih tumorjih je treba preiskavo ponoviti v roku 3-6 mesecev po operaciji;
- rektoskopijo z rigidnim rektoskopom;
- endoluminalni ultrazvok (EUZ) danke (zadošča le za tumorje stadija T1 N0);
- nuklearno magnetno resonanco (NMR) medenice (za tumorje stadijev T2-4 N0 ali T1-4 N+);
- pri tumorskem vraščanju v sosednje organe (prostata, uterus, sečevod, mehur itd.) so potrebne dodatne preiskave - cistoskopija, intravenska urografija, endovaginalni UZ itd.;
- zaželjena je manometrija analnega sfinktra pred nizko sprednjo ali intersfinktrsko resekcijo;

* CT trebuha ali CT medenice ni metoda izbora za oceno lokalne razširjenosti tumorja ali prizadetih področnih bezgavk in ni priporočljiva.

Za oceno prisotnosti morebitnih oddaljenih zasevkov:

- RTG pljuč in/ali CT prsnega koša (CT je nujen pri sumu na prisotnost oddaljenih zasevkov);
- UZ in/ali CT trebuha (CT je nujen pri sumu na prisotnost oddaljenih zasevkov);
- MRI jeter (ob sumu na jetrne zasevke);
- odvzem krvi za krvne in biokemične preiskave ter tumorski marker CEA;
- scintigrafijo okostja (bolniki s kliničnim sumom na prisotnost kostnih zasevkov);

* PET-CT ni indiciran v rutinski predoperativni diagnostiki raka danke. Uporaben je pri neopredeljivih lezijah na jetrih in/ali pljučih za potrditev oziroma izključitev prisotnosti zasevkov.

*Dokumentacija vseh bolnikov z rakom danke mora biti pred pričetkom zdravljenja obravnavana na multidisciplinarnem konziliju, ki ga sestavljajo kirurg onko-

log, specialist onkologije in radioterapije in internist onkolog. Na osnovi izvidov opravljenih preiskav in podatkov o stanju zmogljivosti bolnika ter pridruženih boleznih se o načinu zdravljenja (predoperativno ali neoadjuvantno zdravljenje, primarno kirurško zdravljenje, paliativno zdravljenje) odločamo individualno.

SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM DEBELEGA ČREVEESA

KIRURGIJA RAKA DEBELEGA ČREVEESA

Standardni kirurški poseg je radikalna resekcija tumorja z odstranitvijo področnih bezgavk.

Opombe:

- prednost imajo resekcije s primarno anastomozo;
- izogibati se je treba perforaciji tumorjev;
- z ligaturo žil in črevesa pred tumorjem in za njim preprečimo širjenje tumorja med operacijo (tehnika »no-touch«);
- pri operacijah v ileusu poskušamo izvesti radikalno operacijo;
- pri preraščajočih tumorjih (vnetna reakcija ali infiltrativna rast) se odločamo za resekcije v bloku (multivisceralne resekcije);
- pri resekciji tumorja R0 poskušamo metastaze (jetra, ovariji) odstraniti pri prvi operaciji;
- za paliativne posege se odločamo pri zapletih, kot so krvavitev, perforacija ali ileus;
- laparoscopske resekcije: prednosti so krajša hospitalizacija, manjša bolečina po operaciji, hitrejše okrevanje bolnika ter manjši vpliv na imunski sistem, kar naj bi zmanjšalo število ponovitev bolezni in vplivalo na kakovost življenja operiranih bolnikov;
- pri resekcijah tumorjev transverzalnega kolona in fleksur se zaradi možnosti metastaziranja odločamo za razširjene resekcije;
- pri tumorjih leve strani debelega črevesa se v primeru ileusa lahko odločimo za operacijo v dveh ali treh fazah ali pa za lavažo črevesa med operacijo in nato anastomozo (»on-table lavage«).

Standardne operacije pri raku debelega črevesa:

- tumorji slepiča, cekuma in desnega kolona: desna hemikolektomija z ligaturo ileokolične arterije, desne kolike in desne veje arterije kolike medije;
- tumorji hepaticne fleksure: poleg zgoraj opisanega posega lahko še ligatura arterije kolike medije;

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

POOPERATIVNO ZDRAVLJENJE RAKA DEBELEGA ČREVEESA S SISTEMSKO KEMOTERAPIJO

S pooperativno sistemsko kemoterapijo zdravimo bolnike po radikalni resekciji raka debelega črevesa:

- stadij II (T3-4 N0 M0): če so prisotni negativni napovedni dejavniki: slabo diferencirani tumorji, prisotnost vaskularne in/ali limfatične invazije, pozitivni kirurški robovi (resekcija R1), operacija v ileusu, perforacija tumorja, manj kot 12 odstranjenih ali pregledanih regionalnih bezgavk;
- stadij III (T2-4 N1-2 M0)

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

Kemoterapevtske sheme

- Fluoropirimidini v monoterapiji*:
 - 5-fluorouracil (5-FU) s kalcijevim folinatom (LV) (5-FU/LV): zmanjša tveganje za ponovitev bolezni za okoli 40 % in izboljša celotno preživetje za okoli 30 %.
 - Kapecitabin: v primerjavi s 5-FU peroralni fluoropirimidin zveča dobrobit za preživetje po petih letih še za skoraj 4 %. Od 2005 je uveljavljen način standardnega adjuvantnega zdravljenja v svetu in Sloveniji.
- Oksaliplatin v kombiniranem zdravljenju s fluoropirimidini: pomembno podaljša preživetje brez ponovitve bolezni v primerjavi s fluoropirimidini v monoterapiji.

*Od leta 2006 je standardni način adjuvantnega zdravljenja v svetu in Sloveniji, ker je učinkovitejše od monoterapije s fluoropirimidini:

- FOLFOX (kombinacija oksaliplatin s 5-FU v kontinuirani infuziji/LV)
- FLOX (oksaliplatin in bolusni 5-FU/LV)
- XELOX (oksaliplatin v kombinaciji s kapecitabinom)

SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM DANKE

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

KIRURGIJA RAKA DANKE

Standardna operacija je radikalna resekcija tumorja z odstranitvijo področnih bezgavk. Anatomsko bolj dognana kirurška tehnika, imenovana totalna mezorektalna ekscizija (TME), je znižala stopnjo lokalnih ponovitev bolezni na 8-12 % in postala kirurški standard. Pri TME kirurg z ostro disekcijo v enem kosu (»en-bloc«) poleg tumorja in pripadajočega maščevja, v katerem so bezgavke (mezorektum), odstrani tudi vezivno lamino.

Opombe:

- popolna odstranitev mezorektuma (TME) pri karcinomih srednje in spodnje tretjine danke (distalni varnostni rob 2 cm);
- parcialna ekscizija mezorektuma (PME) pri karcinomih zgornje tretjine danke (distalni varnostni rob 5 cm in situ);
- »en-bloc« resekcija tumorjev adherentnih organov (multivisceralna resekcija);
- ohranitev avtonomnega živčevja (plexus hypogastricus superior in inferior, nn. erigentes);
- cilindrična abdominoperinealna ekscizija, kadar ni mogoča nizka sprednja resekcija;
- ligatura art. mesenterike inferior na izstopišču iz aorte ali distalno od odcepišča art. colice sin.;
- transanalna endoskopska mikrokirurška ekscizija cele stene rektuma pri pT1, pri karcinomu z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni (cT1, tumor manjši od 4 cm, anatomsko dosegljiv, mobilan, brez limfovaskularne invazije, potreben varnostni rob vsaj 1 cm);
- laparoskopske resekcije rektuma: le v okviru kliničnih raziskav v večjih kirurških centrih.

Standardne operacije pri raku danke:

- sprednja resekcija;
- nizka sprednja resekcija;
- abdominoperinealna ekscizija;
- intersfinkтерна resekcija;
- lokalna ekscizija.

PREDOPERATIVNA RADIOTERAPIJA ALI RADIOKEMOTERAPIJA

Predoperativno obsevanje s sočasno kemoterapijo ali brez nje je standardno zdravljenje bolnikov z rakom danke v srednji in spodnji tretjini stadijev II in III, podskupine bolnikov s stadijem I* ter podskupine bolnikov s tumorji v zgornji tretjini danke stadijev II in III**. Namen obsevanja kot lokalnega zdravljenja je izboljšanje lokalne kontrole bolezni.

Dva načina obsevanja:

- dolg režim s celokupno dozo (TD) = 50.4-54 Gy v 5,5-6 tednih, običajno v kombinaciji s kemoterapijo s 5-FU v neprekinjeni infuziji ali kapecitabinom. Standardna operacija sledi 6-8 tednov po zaključenem obsevanju. S TD=54 Gy obsevamo bolnike s tumorji v kliničnem stadiju cT4 ali ko kirurg oceni, da je ob diagnozi tumor neresektabilen;
- kratek režim s TD=25 Gy v 5 zaporednih dneh brez sočasne kemoterapije. Standardna operacija sledi v nekaj dneh po zaključenem obsevanju.

Izbira režima je odvisna od lege tumorja, stadija, ocene resektabilnosti tumorja, stanja zmogljivosti bolnika in pridruženih bolezni. Klinične prednosti dolgega režima so: možnost zmanjšanja velikosti tumorja v obdobju pred operacijo in s tem večja možnost njegove popolne odstranitve (resekcija R0), večja verjetnost ohranitve analnega sfinktra pri nizko ležečih tumorjih in izboljšana kakovost življenja bolnika.

Dodatne prednosti pred pooperativnim zdravljenjem so naslednje: boljša prekrvljenost in oksigenacija tkiv in s tem večji učinek obsevanja, zmanjšanje možnosti razsoja tumorskih celic med operacijo, manjši volumen tankega črevesa v obsevalnem polju in zato nižje tveganje za nastanek akutne toksičnosti ter večja verjetnost, da bodo bolniki dokončali predvideno zdravljenje.

* Stadij I – cT2N0

Predoperativna radiokemoterapija je indicirana:

- pri bolnikih, ki za standardno operacijo niso primerni ali jo odklonijo, lokalni kirurški poseg sledi 6-8 tednov po zaključenem obsevanju;

- pri tumorjih v spodnji tretjini danke, pri katerih zaradi lege tumorja ali anatomskega razmer obstaja verjetnost neradikalne resekcije.

Po kratkem režimu obsevamo bolnike, ki za radiokemoterapijo niso sposobni; lokalni kirurški poseg sledi 6-8 tednov po zaključenem obsevanju.

** Stadij II (cT3 N0) in stadij III (cT2 N1)

Pri tumorjih cT3 N0 ter cT2 N1 v zgornji tretjini danke (spodnji rob tumorja 12-15 cm od anokutane črte) se za predoperativno zdravljenje praviloma odločamo le takrat, ko so tumor in/ali področne bezgavke oddaljene od mezo-rektalne fascije manj kot 5 mm.

Neresektabilni tumorji ali tumorji cT4

Bolniki so zdravljeni s predoperativno radiokemoterapijo s TD=54 Gy sočasno s kapecitabinom ali 5-FU.

Kratek režim obsevanja s TD=5x5 Gy je indiciran pri bolnikih, ki niso primerni za sočasno radiokemoterapijo. Operacija sledi v 6 do 8 tednih.

Tehnika obsevanja

Priporočeno je načrtovanje obsevanja s pomočjo CT simulatorja in računalniškega načrtovalnega sistema s tridimenzionalnim algoritmom izračuna dozne porazdelitve v prostoru.

Bolnike obsevamo na linearnem pospeševalniku s fotonskim snopom energij 10-15 MV. Pri predoperativnem obsevanju je v klinični tarčni obsevalni volumen (CTV) vključen primarni tumor z 2-5 cm varnostnim robom, perirektalno maščobno tkivo in področne bezgavke. Uporabljamo tehniko treh obsevalnih polj (zadnje in dve stranski polji) ali štirih obsevalnih polj (sprednje, zadnje in dve stranski polji).

Pri konformacijskem režimu obsevamo medenico do TD=45 Gy, ki zagotavlja dovolj visok odstotek nadzora mikroskopske bolezni. Sam tumor obsevamo dodatno s TD=5,4-9 Gy (t.i. doza »boost«). Da bi se izognili obsevanju tankega črevesa, ki ima med vsemi organi v medenici najnižjo toleranco, ležijo bolniki med obsevanjem na trebuhu, na podlogi za fiksacijo trebuha (»belly board«) in jih obsevamo s polnim mehurjem. Za zaščito normalnih tkiv v okolici tarče oblikujemo polja z uporabo večlistnega kolimatorskega sistema, nameščene v glavi linearnega pospeševalnika.

Pri kratkem režimu samega tumorja (polje »boost«) ne obsevamo dodatno.

Pooperativna sistemska kemoterapija

Bolniki po predoperativni radiokemoterapiji in operaciji ne glede na stopnjo odgovora tumorja na predoperativno zdravljenje prejmejo še štirimesečno sistemsko zdravljenje s fluoropirimidini v monoterapiji (5-FU/LV ali peroralni kape-citabin). Pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni in pri bolnikih, pri katerih po predoperativnem zdravljenju ne pride do zmanjšanja stadija tumorja in/ali bezgavk, se na multidisciplinarnem konziliju odločamo o eventualni kombinirani kemoterapiji z oksaliplatinom v kombinaciji s fluoropirimidini.

POOPERATIVNA RADIOKEMOTERAPIJA

S pooperativno radiokemoterapijo zdravimo bolnike v stadiju II ali III po radikalni resekciji raka danke, ki niso bili predoperativno zdravljeni (tj. operirani v ileusu ali pred operacijo ugotovljen nižji klinični stadij bolezni, ki ne potrebuje predoperativnega zdravljenja).

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

Izjeme:

- Bolniki po operaciji raka danke v zgornji tretjini z ugodnimi napovednimi dejavniki (patohistološki stadij pT3 N0 M0 in pT2 N1 M0, G1-2, prodor < 2 mm v perirektalno maščevje, brez limfatične ali vaskularne invazije, število pregledanih bezgavk ≥ 12 , nepoškodovani mezorektum, oddaljenost tumorja od radialnega roba ≥ 2 mm) imajo nizko tveganje za lokalno ponovitev bolezni, zato pooperativno obsevanje ni potrebno. Zdravljeni so lahko le z operacijo +/- pooperativno kemoterapijo.
- Pri bolnikih s patohistološkim stadijem T1N0 po lokalni eksciziji tumorja ali TEM z negativnimi napovednimi dejavniki (tumorsko infiltrirani kirurški robovi, slabo diferenciran tumor, tumor sega v spodnjo tretjino mukoze (sm3), prisotna limfna ali vaskularna invazija, velikost tumorja > 3 cm, tumor zajema > 30 % obsega črevesa, dvom o kakovosti lokalnega posega) je indicirana standardna operacija. Če bolnik za standardno operacijo ni primeren ali jo odkloni, je indicirana radiokemoterapija.
- Pri vseh bolnikih s patohistološkim stadijem T2N0 po lokalni eksciziji ali TEM se priporoča standardna operacija (tudi pri tistih brez negativnih napovednih dejavnikov). Pri bolnikih, ki za to niso primerni ali jo odklonijo, je indicirana radiokemoterapija.

Tehnika obsevanja

Pooperativno obsevamo medenico s TD=50,4 Gy (ali s 45 Gy in dozo »boost« 5,4-9 Gy na ležišče tumorja, s tem da spodnji rob polja sega 1 cm pod anastomozo).

Pri bolnikih, operiranih z abdominoperinealno resekcijo, v obsevalni volumen zajamemo tudi perinej.

Kemoterapija

- Kapecitabin: 8 ciklusov (med obsevanjem dozo prilagodimo);
- ali bolusni 5-FU in LV: 6 ciklusov (med obsevanjem neprekinjena infuzija 5-FU);
- ali bolusni 5-FU in LV: 6 ciklusov (med obsevanjem dozo prilagodimo);
- ali oksaliplatin v kombinaciji s fluoropirimidini: 2 cikla pred obsevanjem in 2 cikla po njem, med obsevanjem pa le fluoropirimidine (pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni).

SMERNICE ZA PATOLOŠKO OBDELAVO VZORCEV RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Skrben in natančen (tako makroskopski kot mikroskopski) pregled kirurških vzorcev raka debelega črevesa in danke je pogoj za kakovosten patološki izvid, ki je osnova za odločitev, kakšni bodo nadaljnji postopki zdravljenja bolnika.

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

- tip operacije,
- lokacija tumorja,
- tip tumorja (podatek o predhodni biopsiji),
- podatki o morebitni KVČB ali družinski obremenjenosti z rakom,
- predoperativni (klinični) stadij tumorja,
- predoperativna neoadjuvantna terapija (če jo je pacient dobil, je nujen podatek o točni lokaciji tumorja!),
- pri nestandardnih kompleksnih operacijah bo patologu v pomoč natančen opis, če je le mogoče, opremljen s skico.

Ključni podatki, ki jih mora pri obravnavi vzorcev raka debelega črevesa in danke zabeležiti patolog:

Makroskopski:

- lokacija tumorja,
- velikost (največji premer) tumorja,
- perforacija tumorja,

- razdalja do bližjega intestinalnega kirurškega roba,
- položaj tumorja glede na zavihek peritoneja (pri tumorjih rektuma),
- razdalja do zobate črte (pri abdooperinealni eksciziji),
- ravnina, v kateri poteka kirurški radialni rob (pri tumorjih rektuma).

Mikroskopski:

- histološki tip tumorja,
- stopnja diferenciacije tumorja (gradus),
- obseg lokalne invazije (pT), pri tumorjih v stadiju pT3 tudi globina invazije v perikolična/perirektalna tkiva v mm,
- status resekcijskih robov (intestinalnega in radialnega),
- status bezgavk (število metastatskih bezgavk in število vseh histološko verificiranih bezgavk),
- invazija v ektramuralne vene,
- perinevralna invazija,
- karcinomska limfangioza,
- regresija tumorja (po neoadjuvantni terapiji),
- histološko potrjene oddaljene metastaze,
- druge bolezenske spremembe (npr. KVČB).

Drugi:

- stadij TNM (po 7. izdaji UICC),
- radikalnost resekcije.

Zaželeni neobvezni dodatni podatki:

Makroskopski:

- dimenzije vzorca,
- natančna lokacija prizadetosti radialnega roba pri tumorjih danke,
- kvaliteta resekcijskega roba pri abdooperinealnih ekscizijah,

Mikroskopski:

- rob tumorja (infiltrativen : ekspanziven),
- limfocitna infiltracija,
- tumorsko brstenje ('budding'),
- intramuralna žilna invazija,
- imunohistokemične in/ali molekularnogenetske lastnosti tumorja.

Določanje mutacij v genih KRAS in BRAF

Določanje mutacij v genu KRAS je pomembno za odločitev o zdravljenju s cetuksimabom ali panitumumabom, saj je pri 35-40 % bolnikov z rakom debelega črevesa in danke zaradi prisotnosti teh mutacij tovrstno zdravljenje neučinkovito.

Ker ima določitev mutacije v genu BRAF prognostični pomen za preživetje, jo je treba opraviti že ob postavitvi diagnoze. Ob pripravi primarnega tumorja za patohistološki izvid se pripravi tudi material za izolacijo DNA in pošlje na Onkološki inštitut na Oddelek za molekularno biologijo, kjer izvedejo test prisotnosti mutacij BRAF.

Da ne podvajamo delo, se iz enega izolata DNA opravi določitev tako mutacij BRAF kot KRAS in se tako tudi test na prisotnost mutacij KRAS opravi iz istega vzorca ob primarni postavitvi patohistološke diagnoza raka debelega črevesa in danke.

KIRURGIJA JETRNIH ZASEVKOV RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

O sinhronih jetrnih metastazah govorimo, če jih odkrijemo hkrati s primarnim tumorjem ali v roku do enega leta po operaciji primarnega tumorja, o metahronnih metastazah pa, če jih odkrijemo eno leto ali več po operaciji primarnega tumorja.

* Kadar pri bolniku z znanim rakom debelega črevesa in danke na osnovi standardnih slikovnih preiskav sumimo na jetrne metastaze, je perkutana biopsija potrebna le izjemoma.

Potrebne preiskave pred operacijo:

- UZ jeter s kontrastom, CT ali MRI jeter s kontrastom (nativno, v arterijski in portalni fazi, v prečnih, sagitalnih in koronarnih rezih) za oceno jetrnih zasevkov glede velikosti, števila, mesta rasti in odnosa do anatomskih struktur (žilne in žolčne votle strukture);
- PET/CT za izključitev druge metastatske lokalizacije ali lokalnega recidiva;
- krvne preiskave s testi koagulacije, krvno skupino;
- ocena splošnega stanja bolnika (ocena po »ASA«);
- ocena ogroženosti (predvidena mortaliteta in morbiditeta) glede na oceno po »POSSUM SCORE«);

- ocena jetrne funkcije (iz laboratorijskih izvidov, »Indocyanine Green« - LI-MON – »liver monitoring« (ICG test)).

Indikacije za resekcijo jeter:

- resekcija R0 je tehnično izvedljiva;
- bodoči ostanek jeter s pripadajočim portalnim pediklom (hepatična arterija, portalna vena, žolčni vod) in vensko drenažo (hepatalna vena) je vsaj 25 % izhodiščnega zdravega jetrnega parenhima. Pri določenih bolnikih je treba ohraniti več kot 30 % parenhima (kemoterapija, steatoza jeter) oziroma 40 % parenhima (huda fibroza, ciroza Childs A, B).

Vrste resekcij na jetrih opredeljujejo velikost, število in lega metastaz:

- anatomsko orientirane (uni-, bi-, trisegmentektomije, sekcijektomije, leva, desna hepatektomija, trisekcijektomije...);
- atipične (klinaste resekcije, metastazektomije);
- kombinacije atipične in anatomsko orientirane resekcije;
- ablacija (radiofrekventna, mikrovalovna), ki naj se praviloma izvaja pod kontrolo očesa (laparoskopsko ali z laparotomijo) in intraoperativno UZ-vodenno. Perkutana uporaba ablativne metode pride v poštev v izbranih primerih;
- večstopenjske operacije (npr.: 1.: metastazektomija v levih jetrih in ablacija v desnih jetrih → portalna embolizacija in kemoterapija → 2.: desna hepatektomija) ali 1. op.: metastazektomija ali ablacija v levih jetrih in ligatura desne porte → 2. op.: desna hemihepatektomija);
- portalna embolizacija ali transarterijska kemoembolizacija: pri bolnikih, ki so ob postavitvi diagnoze imeli neresektabilne jetrne metastaze zaradi premajhnega predvidenega preostanka jetrnega parenhima, lahko s povečanim bodočim preostankom jeter včasih dosežemo resektabilno stanje na jetrih;
- citoredukcija, resekcija metastaz in intraperitonealna kemoterapija (HIPEC): pri mladih bolnikih v dobrem splošnem stanju pride v izbranih primerih v poštev ob resekciji do treh metastaz (metastazektomiji) tudi citoredukcija peritonealne karcinoze in intraperitonealna kemoterapija (hipertermična intraperitonealna kemoterapija – HIPEC)

*** Sinhrona operacija primarnega tumorja in jetrnih zasevkov**

V izbranih primerih, po dogovoru na konziliju, pride v poštev hkratna operacija primarnega tumorja in jetrnih zasevkov. Pri raku kolona lahko napravimo hkrati celo hemihepatektomijo, pri raku danke pa le metastazektomije.

Splošni principi pri pristopu pri bolniku z metastazami jeter zaradi raka debelega črevesa in danke

- velja, da le domnevno radikalna (R0) kirurška resekcija jetrnih metastaz nudi možnost dolgoročnega preživetja (5-letno preživetje 35- do 45-odstotno);

- zdravljenje je multimodalno in interdisciplinarno. Zato naj velja, da mora biti v diagnostično-terapevtski postopek vedno vključena jetrni kirurg (v UKC Ljubljana, UKC Maribor ali Onkološki inštitut), internist onkolog in specialist onkologije in radioterapije (rak danke), ki bodo ustrezno moderirali postopek;
- pri sinhronih jetrnih metastazah se strategija zdravljenja (čas jetrne operacije ali primarnega tumorja) lahko razlikuje od primera do primera (kemoterapija in/ali tarčna zdravila, kombinacija obeh, kemoradioterapija pri raku danke).

SMERNICE ZDRAVLJENJA BOLNIKOV S PONOVI TVIJO RAKA DEBELEGA ČREVEŠA IN DANKE

Pri ponovitvi raka debelega črevesa in danke se za zdravljenje odločamo individualno, saj je zdravljenje mnogokrat odvisno od velikosti in lokalizacije ponovitve bolezni, od tega, ali gre le za lokalno ponovitev ali oddaljene zasevke, njihovega števila, stanja zmogljivosti bolnika, pridruženih bolezni, kakor tudi delovanja jeter in ledvic ter bolnikovih težav. Namen zdravljenja je lahko ozdravitev ali le paliativno zdravljenje.

Če je recidiv resektabilen, bolnike zdravimo z namenom ozdravitve. Če radikalno zdravljenje ni možno (obsežna metastatska bolezen, slabo stanje zmogljivosti, pomembne sočasne bolezni ...), so bolniki zdravljeni paliativno, z namenom lajšanja težav, ki jih povzročajo ponovitve (bolečine, krvavitev, težave z odvajanjem blata ipd). V poštev prihajajo paliativni kirurški posegi ali obsevanje, sistemska terapija ali le ustrezna simptomatska terapija.

Zdravljenja lokalne ponovitve bolezni

- rak debelega črevesa: če je recidiv resektabilen, svetujemo operacijo. Če gre za neresektabilen recidiv, je zdravljenje le paliativno.
- rak danke: indicirana je predoperativna radiokemoterapija, če bolniki še niso bili obsevani v sklopu zdravljenja primarnega tumorja.

Možni načini kombiniranega zdravljenja so:

- predoperativna radiokemoterapija primarnega tumorja s fuoropirimidini, ki ji sledi operacija;
- uvodna kemoterapija, ki ji sledi predoperativna radiokemoterapija in operacija (pri sočasnih resektabilnih oddaljenih zasevkih);
- kratko predoperativno obsevanje primarnega tumorja, ki mu sledi kemoterapija in daljši čas do operacije (pri sočasnih resektabilnih oddaljenih zasevkih);

- uvodna kemoterapija, ki ji sledi kratko predoperativno obsevanje primarnega tumorja, čas do operacije pa je lahko nekaj dni po zaključenem obsevanju ali pa podaljšan (pri sočasnih resektabilnih oddaljenih zasevkih).

Opomba:

o času resekcije primarnega tumorja se odločamo individualno: ali sočasno z resekcijo zasevkov ali kasneje.

Pri predhodno obsevanih bolnikih je možno dodatno perkutano obsevanje recidiva z 2 cm varnostnim robom (TD=20-30 Gy, 1,2 Gy/frakcijo 2x/dnevno, uporaba dveh lateralnih polj), ali brahiterapija. Intraoperativno obsevanje se pri nas zaenkrat ne izvaja. Odločitev o dodatnem obsevanju je odvisna od že prejete obsevalne doze, časa od obsevanja primarnega tumorja ter tolerance zdravih tkiv in organov. Operacija sledi 6-8 tednov po zaključenem predoperativnem zdravljenju. Če obsevanje ni možno, pri resektabilnih recidivih karcinoma danke svetujemo operacijo, pri neresektabilnih pa le ustrezno paliativno zdravljenje.

Zdravljenje metastatske bolezni

Osnovni principi:

- za zdravljenje se odločamo individualno, odvisno od lege, velikosti in lokalizacije primarnega tumorja, števila in lokalizacije zasevkov, stanja zmogljivosti bolnika in sočasnih bolezni.
- pri velikih tumorjih, ki ožijo lumen črevesa, ali tumorjih, ki krvavijo, priporočamo kirurško odstranitev tumorja debelega črevesa ali danke, ali pri tumorjih danke predoperativno obsevanje in nato odstranitev tumorja.
- pri bolnikih s posamičnim zasevkom v jetrih ali pljučih priporočamo operacijo le-tega, pri bolnikih z več zasevki v enem ali več organih pa zdravljenje s sistemsko terapijo, če klinično stanje bolnika to dopušča. Po zdravljenju s sistemsko terapijo vedno pretehtamo možnost operacije zasevkov.
- standardno zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom debelega črevesa in danke vključuje zdravljenje s citostatiki in tarčnimi zdravili. Med citostatiki uporabljamo fluoropirimidine (5-FU, kapecitabin), irinotekan in oksaliplatin v različnih shemah (FOLFIRI, FOLFOX, XELIRI, XELOX) v kombinaciji s tarčnimi zdravili (cetuksimab, bevacizumab, panitumumab).

Primarno metastatska bolezen:

Sinhrona jetrne metastaze:

- resektabilne → radikalna resekcija primarnega tumorja (pri raku danke s predoperativnim zdravljenjem) in sinhrono operacijo metastaz (z ev. radiofrekvenčno ablacijo), nato sistemsko zdravljenje 6 mesecev
- neresektabilne → sistemsko zdravljenje ter glede na učinkovitost po ponovnih zamejitvenih preiskavah odločitev o resektabilnosti

Opomba: ob obstruktivnih težavah svetujemo radikalno resekcijo primarnega tumorja, v primeru neresektabilnega tumorja pa le razbremenilno stomo.

Sinhrona pljučne metastaze:

- resektabilna posamična metastaza → radikalna resekcija primarnega tumorja (pri raku danke po predoperativnem zdravljenju), sledi torakotomija in resekcija pljučne metastaze, nato sistemsko zdravljenje 6 mesecev
- številne pljučne metastaze → sistemsko zdravljenje: resektabilne → operacija, neresektabilne → sistemsko zdravljenje za razsejano bolezen

Opomba: ob obstruktivnih težavah svetujemo radikalno resekcijo primarnega tumorja, v primeru neresektabilnega tumorja pa le razbremenilno stomo.

Neoperabilna metastatska bolezen (druge metastatske lokalizacije, več metastatskih lokalizacij):

- kirurška odstranitev primarnega tumorja ali obvod ob grozeči obstrukciji, nato sistemsko zdravljenje

Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni

- prvi red terapije: bevacizumab ali cetuksimab (v primeru nemutiranega gena KRAS) v kombinaciji s kemoterapijo z irinotekanom in s fluoropirimidini ali z oksaliplatinom in s fluoropirimidini (FOLFIRI, XELIRI, FOLFOX, XELOX, FOLFOXIRI).
- drugi red terapije: bevacizumab ali cetuksimab (v primeru nemutiranega gena KRAS) v kombinaciji s kemoterapijo z oksaliplatinom in s fluoropirimidini ali v kombinaciji s kemoterapijo z irinotekanom in s fluoropirimidini, odvisno od prvega reda.
- nadaljnji redi terapije: kombinacija terapije, ki je bolnik še ni prejel, cetuksimab v monoterapiji ali panitumumab v monoterapiji (v primeru nemutiranega gena K-RAS), če bolnik predhodno še ni prejel cetuksimaba, odvisno od učinkovitosti predhodne terapije in splošnega bolnikovega stanja.

Možni načini zdravljenja:

Sheme sistemske kemoterapije brez bevacizumaba ali v kombinaciji z njim:

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

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

Sheme sistemske kemoterapije brez cetuksimaba ali v kombinaciji z njim (v primeru nemutiranega gena KRAS):

- FOLFIRI,
- FOLFOX,
- XELOX,
- XELIRI.

Cetuksimab v monoterapiji (v primeru nemutiranega gena KRAS)

Panitumumab v monoterapiji (v primeru nemutiranega gena KRAS)

Paliativno obsevanje

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

- Obsevanje primarnega tumorja ali lokalnega recidiva, ki ni operabilen: če povzroča obstrukcijo ali bolečine. S konvencionalnim ali konformacijskim načinom planiranja obsevamo tumor z varnostnim robom 1-2 cm. Bolnike praviloma obsevamo s TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah.
- Oddaljeni zasevki v kosteh (ob bolečini ali osteolitični metastazi v aksialnem skeletu ali celo patološke frakture): režim obsevanja je 1-10 frakcij in TD=8-30 Gy.
- Pareza zaradi zasevka, ki utesnjuje spinalni kanal: bolnika pregleda nevrolog in določi višino okvare, opraviti je treba tudi MRI prizadetega predela. Ob pojavu nevrološke simptomatike je treba uvesti antiedemsko terapijo: Dexamethason 8 mg iv., nato 8 mg/12 ur im. Potrebna je konzultacija nevrokirurga, ki bolnika operira, če gre za prvo manifestacijo bolezni ali diseminacijo. Če operacija ni možna in je jasno, da gre za diseminacijo raka širokega črevesa in danke, bolnika urgentno obsevamo s TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah.
- Hemostiptično obsevanje krvavečega tumorja ali oddaljenih zasevkov: režim obsevanja je 1-10 frakcij do TD=8-30 Gy, najpogostejše pa s TD=20 Gy (4x5 Gy).
- Obsevanje CŽS: v obsevalno polje so zajeti celi možgani. Pri difuznem razsoju v CŽS bolnike obsevamo s TD=20-30 Gy v 5-10 frakcijah. Pri posamični leziji je ta praviloma kirurško odstranjena, CŽS pa obsevamo pooperativno s TD=30 Gy v 10 frakcijah in na ležišče odstranjenega tumorja dodamo 9-15 Gy v 3-5 frakcijah, če gre za edino metastatsko lokalizacijo. Če posamična metastaza ni bila operirana, bolniku obsevamo cele možgane s TD=30 Gy, metastazo pa dodatno obsevamo s stereotaksijo.
- Boleči oddaljeni zasevki: Režim obsevanja je 1-10 frakcij do TD=8-30 Gy, najpogosteje pa s TD=20 Gy (4x5 Gy).

SLEDENJE BOLNIKOV PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU

Namen sledenja bolnikov po zaključenem zdravljenju je izboljšanje njihovega preživetja. To lahko dosežemo z zgodnjim odkritjem ponovitve tumorja (lokalno ali sistemsko), ko je bolezen še ozdravljiva (v asimptomatski fazi), ter z odkritjem prekanceroznih lezij in metahronih tumorjev. Ostali cilji sledenja bolnikov so: zdravljenje poznih zapletov zdravljenja, psihološka podpora bolniku ter vrednotenje uspešnosti zdravljenja.

Sledenje naj bi bilo individualizirano in je odvisno od stadija bolezni, starosti bolnika in možnosti nadaljnega zdravljenja ob ponovitvi bolezni.

Priporočila za sledenje bolnikov po radikalnem zdravljenju raka debelega črevesa in danke prikazuje slika 1.

Slika 1: Priporočila za sledenje bolnikov po radikalnem zdravljenju raka debelega črevesa in danke

Vrsta preiskav	Sledenje (mesece)													
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamneza, pregled	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CEA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Rektoskopija (po lokalni eksciziji raka danke)		+		+		+		+	+	+	+	+	+	+
Kolonoskopija*		+		+								+		
RTG/CT pljuč**				+		+		+		+		+		
UZ/CT abdomna**		+		+		+		+		+		+		+
MRI ali CT medenice (pri raku danke)				+				+		+				

* Pogoj: vsaka naslednja je negativna; +* če ni bila narejena pred zdravljenjem

** CT pri negativnih napovednih dejavnikih

- Prvi dve leti po radikalnem zdravljenju bolnike redno kontroliramo na 3 mesece, nato na 6 mesecev, po petih letih pa sledenje bolnika prevzame osebni zdravnik.
- Anamneza in klinični pregled sta rutinski preiskavi v sledenju bolnikov.
- Hemogram in testi jetrne funkcije niso priporočene laboratorijske preiskave v sledenju bolnikov. Določanje CEA je priporočena rutinska laboratorijska preiskava v sledenju.
- Proktosigmoidoskopija je priporočena preiskava le pri neobsevanih bolnikih in pri bolnikih po NSR in lokalni eksciziji.
- MRI medenice, CT medenice in FDG-PET so primerljivo zanesljive preiskave za odkrivanje lokalnih ponovitev bolezni. Klasični CT je manj zanesljiv od katerekoli zgoraj omenjenih.

- Kolonoskopija je indicirana v 6 mesecih po operaciji, če je bil bolnik operiran v ileusu in je zato ni bilo moč izvesti pred zdravljenjem. Kolonoskopije se izvajajo na tri leta, če je izvid predhodne kolonoskopije v mejah normale.
- Bolniki po lokalni eksciziji tumorjev T2N0 naj bi imeli enako intenziteto sledenja kot bolniki z rakom danke, operirani s standardno operacijo zaradi visokega tveganja za lokalno ponovitev bolezni.
- Zaradi možnih poznih ponovitev bolezni je priporočen skupni čas sledenja 7-10 let.

LITERATURA

1. Incidenca raka v Sloveniji 2006. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2009.
2. NCCN Practice Guidelines in Oncology- V.I.2010
3. Glimelius B & Oliveira J. Rectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann.Oncol 2009; 20 Suppl 4: 54-56. <http://www.asco.org>
4. Rustgi AK. Cancer of the Gastrointestinal Tract. In: DeVita VT, Hellman Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenbergs Cancer. Principles & Practice of Oncology. 8 th edition. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 989-1313.
5. Mohiuddin M, Czito BG, Willett CG. Colon and Rectum. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK. Principles and practice of radiation oncology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2008: 1366-82.
6. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. In: Beck DE, Wolff BG, Fleshman JW, Pemberton JH, Wexner SD. Jointly published with The American Society of Colon and Rectal Surgeons 2007; XXIV, 816: 384.
7. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan B Borras JM, et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2).Radiother Oncol 2009; 92: 148-163.