

# Smernice za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke

V. Velenik, I. Oblak, M. Reberšek, S. Potrč, M. Omejc, F. Jelenc in I. Edhemović

## UVOD

Rak debelega črevesa in danke je, če upoštevamo oba spola, najpogostejši rak in drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Operacija ima osrednjo vlogo v zdravljenju tako raka debelega črevesa kot raka danke, kirurgova izkušnost pa je neodvisni napovedni dejavnik za izid bolezni.

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

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

## PREVENTIVA

Leta 2008 se je začel presejalni program za zgodnje odkrivanje raka debelega črevesa in danke (SVIT). Namenjen je moškim in ženskam, starim od 50 do 69 let. Svit omogoča odkrivanje prikritih krvavitev v blatu. Če je izvid pozitiven, naredimo kolonoskopijo in načrtujemo 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 starosti in eden je sorodnik drugih dveh v prvem kolenu;
- osebe, ki so zbolele za dvema rakoma, povezanimi s HNPCC (rak debelega črevesa in danke, materničnega telesa, jajčnikov, želodca, trebušne slinavke, tankega črevesa in sečil);
- osebe z rakom debelega črevesa in danke in s sorodnikom v prvem kolenu z isto vrsto raka in/ali s povezanim rakom in/ali adenomom črevesa, pri čemer je bil eden od rakov odkrit pred 45. letom starosti, adenom pa je bil odkrit pred 40. letom starosti;

- osebe z rakom debelega črevesa in danke ali z rakom materničnega telesa, zbolele pred 45. letom starosti;
- osebe z adenomi, mlajše od 45 let;
- osebe, pri katerih je odkritih več kot 10 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

- T1 tumor vrašča v submukozo
- T2 tumor vrašča v muskularis proprio
- T3 tumor vrašča v serozo ali v neperitonealizirano perikolično ali perirektalno tkivo
- T4 tumor vrašča v sosednje organe ali strukture in/ali perforira visceralni peritonej
  - T 4a tumor perforira visceralni peritonej
  - T 4b tumor vrašča v sosednje organe in strukture

### N, področne bezgavke

- N0 ni zasevkov v področnih bezgavkah
- N1 zasevki v 1 do 3 področnih bezgavkah
  - N1a zasevki v 1 področni bezgavki
  - N1b zasevki v 2 do 3 področnih bezgavkah
  - N1c tumorski depozit (satelitni nodus) v neperitonealiziranem perikoličnem ali perirektalnem maščevju brez zasevkov v področnih bezgavkah
- N2 zasevki v 4 ali več področnih bezgavkah
  - N2a zasevki v 4 do 6 področnih bezgavkah
  - N2b zasevki v 7 ali več področnih bezgavkah

### M, oddaljeni zasevki

- M0 ni oddaljenih zasevkov
- M1 oddaljeni zasevki
  - M1a zasevki v enem organu (jetra, pljuča, ovarij, nepodročne bezgavke)
  - M1b zasevki v več kot enem organu ali v peritoneju

## Stadiji

<b>Stadij 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadij I</b>	T1–2	N0	M0
<b>Stadij II A</b>	T3	N0	M0
<b>Stadij II B</b>	T4a	N0	M0
<b>Stadij II C</b>	T4b	N0	M0
<b>Stadij III A</b>	T1–2	N1	M0
	T1	N2a	M0
<b>Stadij III B</b>	T3–4a	N1	M0
	T2–3	N2a	M0
	T1–2	N2b	M0

<b>Stadij III C</b>	T4a	N2a	M0
	T3–4a	N2b	M0
	T4b	N1–2	M0
<b>Stadij IV A</b>	Tx	Nx	M1a
<b>Stadij IV B</b>	Tx	Nx	M1b

\* CT trebuha ali CT medenice nista metodi izbora za oceno lokalne razširjenosti tumorja ali prizadetih bezgavk in se je ne priporočata.

Za oceno prisotnosti morebitnih oddaljenih zasevkov:

- RTG pljuč in/ali CT prsnega koša (CT je nujen pri sumu, da so se pojavili oddaljeni zasevki);
- UZ in/ali CT trebuha (CT je nujen pri sumu, da so se pojavili oddaljeni zasevki);
- MRI jeter (ob sumu, da gre za jetrne zasevke);
- krvne in biokemične preiskave ter preiskava za tumorski marker CEA;
- scintigrafijo okostja (bolniki s kliničnim sumom, da so se pojavili kostni zasevki).

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

\* Dokumentacija vseh bolnikov z rakom danke mora biti pred zdravljenjem obravnavana na multidisciplinarnem konziliju, ki ga sestavljajo kirurg onkolog, specialist onkologije in radio-terapije ter internist onkolog. Na podlagi izvidov preiskav in podatkov o bolnikovi zmogljivosti in pridruženih boleznih se o načinu zdravljenja (predoperativno ali neoadjuvantno zdravljenje, primarno kirurško zdravljenje, paliativno zdravljenje) odločamo individualno.

## PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKI Z NOVOODKRITIM RAKOM DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

### RAK DEBELEGA ČREVEESA

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

- digitorektalni pregled;
- kolonoskopijo z biopsijo sumljivih sprememb za histološko potrditev bolezni (verjetnost sočasnih karcinomov je 4-odstotna, v 25 do 30 % se pojavijo polipi); pri stenozirajočih tumorjih je treba preiskavo ponoviti v 3 do 6 mesecih po operaciji;
- rentgenogram (RTG) pljuč in/ali računalniško tomografijo (CT) prsnega koša (CT je nujen pri sumu, da so se pojavili oddaljeni zasevki);
- ultrazvok (UZ) in/ali CT trebuha (CT je nujen pri sumu, da – so se pojavili oddaljeni zasevki);
- krvne in biokemične preiskave ter preiskava za tumorski marker CEA;
- scintigrafijo okostja (bolniki s kliničnim sumom, da so se pojavili kostni zasevki).

\* 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 zasevkov.

### RAK DANKE

Aboralni rob tumorja je 15 cm ali manj oddaljen od anokutane linije (merjeno s togim rektoskopom).

Poleg anamneze in kliničnega pregleda ter histološko potrjenega raka danke morajo imeti bolniki opravljenih več preiskav.

Za oceno lokalne in regionalne razširjenosti tumorja:

- digitorektalni pregled (višina, lokalizacija, premakljivost, funkcija sfinktrov);
- kolonoskopijo, razen če pri stenozantnih tumorjih tehnično ni izvedljiva (možnih je 4 % sočasnih karcinomov, v 25 do 30 % se pojavijo polipi); pri stenozirajočih tumorjih je treba preiskavo ponoviti v 3 do 6 mesecih po operaciji;
- rektoskopijo s togim 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, maternica, sečevoda, mehur itd.) so potrebne dodatne preiskave, in sicer predvsem cistoskopija, intravenska urografija, endovaginalni UZ;
- pred nizko sprednjo ali intersfinkterno resekcijo je zaželena manometrija analnega sfinktra.

## SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM DEBELEGA ČREVEESA

### Kirurgija raka debelega črevesa

Standardna operacija je radikalna resekcija tumorja z odstranitvijo področnih bezgavk.

- 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 (»no-touch« tehnika).
- 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 R0 tumorja poskušamo zasevke (v jetrih, ovarijih) odstraniti pri prvi operaciji.
- Za paliativne posege se odločamo pri zapletih, kot so krvavitev, perforacija ali ileus.
- Laparoskopske resekcije imajo več prednosti: 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 črevesa 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 za anastomozo (»on-table lavage«).

## Standardne operacije pri raku debelega črevesa

- Tumori slepiča, cekuma in desnega črevesa: desna hemikolektomija z ligaturo ileokolične arterije, desne kolike in desne veje arterije kolike medije.
- Tumori hepatične fleksure: poleg zgoraj opisanega posega lahko še ligatura arterije kolike medije.
- Tumori 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.
- Tumori lienalne fleksure: resekcija transverzuma, levega črevesa z ligaturo arterije kolike medije in spodnje mezenterične arterije.
- Tumori kolona descendensa in proksimalnega dela sigme: leva hemikolektomija z ligaturo spodnje mezenterične arterije.
- Tumori sigme: resekcija sigme z ligaturo spodnje mezenterične arterije.
- Tumori spodnjega dela sigme (rektosigmoidni prehod): sprednja resekcija z ligaturo spodnje mezenterične arterije. Pomembna je zadostna mobilizacija črevesja, da zagotovimo dobro prekrvitev črevesja in anastomozo brez tenzije.

## Pooperativno zdravljenje raka debelega črevesa s sistemsko kemoterapijo

S pooperativno sistemsko kemoterapijo zdravimo bolnike po radikalni resekciji karcinoma debelega črevesa, in sicer:

- v stadiju II (T3–4 N0 M0) pri negativnih napovednih dejavnikih (slabo diferencirani tumorji, vaskularna in/ali limfatična invazija, pozitivni kirurški robovi (resekcija R1), operacija v ileusu, perforacija tumorja, manj kot 12 odstranjenih ali pregledanih regionalnih bezgavk);
- v stadiju III (T2–4 N1–2 M0).

## Kemoterapevtske sheme

- Fluoropirimidini v monoterapiji\*
  - 5-fluorouracil (5-FU) s kalcijevim folinatom (LV) (5-FU/LV) zmanjša tveganje za ponovitev bolezni za okoli 40 %, celotno preživetje pa izboljša za okoli 30 %.
  - Kapecitabin primerjavi s 5-FU peroralnim fluoropirimidinom poveča možnosti 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 učinkovitejši od monoterapije s fluoropirimidini.
  - FOLFOX (kombinacija oksaliplatina s 5-FU v kontinuirani infuziji/LV)
  - FLOX (oksalipatin in bolusni 5-FU/LV)
  - XELOX (oksalipatin v kombinaciji s kapecitabinom)

\*Opomba: Upoštevati je treba sočasna obolenja, bolnikovo splošno klinično stanje in pričakovano življenjsko dobo.

## SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM DANKE

Zdravljenje raka danke je pogosto multidisciplinarno in obsega tako lokalno (kirurgija, obsevanje) kot 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 do 12 % in postala kirurški standard. Pri TME kirurg z ostro disekcijo v enem kosu (»en-block«) poleg tumorja in pripadajočega maščevja, v katerem so bezgavke (mezorektum), odstrani tudi vezivno lamino.

- Popolna odstranitev mezorektuma (TME) pri karcinomih srednje in spodnje tretjine danke (2 cm širok distalni varnostni rob).
- Parcialna ekscizija mezorektuma (PME) pri karcinomih zgornje tretjine danke (5 cm širok distalni varnostni rob in situ).
- Resekcija s tumorjem zraščanih organov v enem kosu (multivisceralna resekcija).
- Ohranitev avtonomnega živčevja (plexus hipogastricus 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 majhnim tveganjem za ponovitev bolezni (cT1, tumor, manjši od 4 cm, anatomsko dosegljiv, mobilni, brez limfovaskularne invazije, potreben je vsaj 1 cm širok varnostni rob).
- Laparoskopske resekcije rektuma: le v okviru kliničnih raziskav v večjih kirurških centrih.

Standardne operacije pri raku danke:

- sprednja resekcija,
- nizka sprednja resekcija,
- abdominoperinealna ekscizija,
- intersfinkterna resekcija,
- lokalna ekscizija.

### Predoperativna radioterapija ali radiokemoterapija

Predoperativno obsevanje s sočasno kemoterapijo ali brez nje je standardno zdravljenje bolnikov z rakom v srednji in spodnji tretjini danke 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 skupnim odmerkom (TD) = 50,4 do 54 Gy v 5,5 do 6 tednih, navadno v kombinaciji s kemoterapijo s 5-FU v neprekinjeni infuziji ali s kapecitabinom. Standardna operacija sledi 6 do 8 tednov po končanem obsevanju. S TD = 54 Gy obsevamo bolnike s tumorji v kliničnem stadiju cT4 in kadar kirurg oceni, da je ob diagnozi tumor neresektabilen.

- Kratak režim s TD = 25 Gy v 5 zaporednih dneh brez sočasne kemoterapije. Standardna operacija sledi v nekaj dneh po končanem obsevanju.

Izbira režima je odvisna od lege tumorja, stadija, ocene resektabilnosti tumorja, bolnikove zmogljivosti in pridruženih boleznih. Klinične prednosti dolgega režima so možnost zmanjšanja tumorja pred operacijo in s tem večja možnost, da ga bo mogoče popolnoma odstraniti (resekcija R0), večja verjetnost ohranitve analnega sfinktra pri nizko ležečih tumorjih in izboljšana kakovost bolnikovega življenja.

Dodatne prednosti pred pooperativnim zdravljenjem so boljše prekrvljenost in oksigenacija tkiv in s tem večji učinek obsevanja, zmanjšanje možnosti za razsoj tumorskih celic med operacijo, manjša prostornina tankega črevesa v obsevalnem polju in zato manjše tveganje za nastanek akutne toksičnosti ter večja verjetnost, da bodo bolniki dokončali predvideno zdravljenje.

#### \* Stadij I (cT2 N0)

Predoperativna radiokemoterapija je indicirana:

- pri bolnikih, ki za standardno operacijo niso primerni ali jo odklonijo; lokalni kirurški poseg sledi 6 do 8 tednov po končanem obsevanju;
- pri tumorjih v spodnji tretjini danke, pri katerih zaradi tumorjeve lege ali anatomskega razmerja obstaja verjetnost neradikalne resekcije.

Po kratkem režimu obsevamo bolnike, ki za radiokemoterapijo niso sposobni. Lokalni kirurški poseg sledi 6 do 8 tednov po končanem obsevanju.

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

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

#### Neresektabilni tumorji (cT4)

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

Kratek režim obsevanja s TD = 5 x 5 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 CT-simulatorjem in računalniškim načrtovalnim sistemom s tridimenzionalnim algoritmom izračuna porazdelitve odmerka v prostoru.

Bolnike obsevamo na linearnem pospeševalniku s fotonim snopom energij 10 do 15 MV. Pri predoperativnem obsevanju je v klinično tarčno obsevalno prostornino (CTV) vključen primarni tumor z 2 do 5 cm širokim varnostnim robom, perirektalno maščobno tkivo in področne bezgavke. Uporabljamo tehniko 3 (zadnje in 2 stranski polji) ali 4 obsevalnih polj (sprednje, zadnje in 2 stranski polji).

Pri konformalnem režimu obsevamo medenico do TD = 45 Gy, ki zagotavlja dovolj velik odstotek kontrole mikroskopske bolezni. Tumor obsevamo še s TD = 5,4 do 9 Gy (t. i. »boost«

odmerek). Da bi se izognili obsevanju tankega črevesa, ki ima izmed organov v medenici najnižjo toleranco, bolniki med obsevanjem ležijo na trebuhu, na podlogi za fiksacijo trebuha (»belly board«), in se obsevajo s polnim mehurjem. Za zaščito normalnih tkiv v okolici tarče oblikujemo polja, pri čemer uporabljamo večlistni kolimatorski sistem, nameščen v glavi linearnega pospeševalnika.

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

#### Pooperativna sistemska kemoterapija

Bolnike po predoperativni radiokemoterapiji in operaciji ne glede na stopnjo odgovora tumorja na predoperativno zdravljenje še štiri mesece sistemske zdravimo s fluoropirimidini v monoterapiji (5-FU/LV ali peroralni kapecitabin). Pri bolnikih z velikim 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 morebitni kombinirani kemoterapiji z oksaliplatinom in fluoropirimidini.

#### Pooperativna radiokemoterapija

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

Upoštevati je treba sočasna obolenja, bolnikovo splošno klinično stanje in pričakovano življenjsko dobo.

Izjeme:

- Bolniki po operaciji raka danke v zgornji tretjini z ugodnimi napovednimi dejavniki (patohistološka stadija pT3 N0 M0 in pT2 N1 M0, G1–2, manj kot 2 mm prodora v perirektalno maščevje, brez limfatične ali vaskularne invazije, največ 12 pregledanih bezgavk, nepoškodovani mezorektum, tumor od radialnega roba oddaljen največ 2 mm) imajo majhno tveganje za lokalno ponovitev bolezni, zato pooperativno obsevanje ni potrebno. Zdravljeni so lahko le z operacijo, po kateri ni nujna tudi kemoterapija.
- 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), limfna ali vaskularna invazija, več kot 3 cm velik tumor, tumor zajema več kot 30 % cirkumference črevesa, dvom o kakovosti lokalnega posega) je indicirana standardna operacija. Pri bolnikih, ki niso primerni za standardno operacijo ali pa jo odklonijo, 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 zanje niso primerni ali jo odklonijo, je indicirana radiokemoterapija.

#### Tehnika obsevanja

Pooperativno obsevamo medenico s TD = 50,4 Gy (ali s 45 Gy in »boost« odmerkom 5,4 do 9 Gy na ležišče tumorja, pri čemer spodnji rob polja sega 1 cm pod anastomozo). Pri bolnikih po abdominoperinealni resekciji v obsevalni

volumen zajamemo tudi perinej.

### Kemoterapija

Za kemoterapijo izbiramo eno od spodnjih možnosti:

- kapecitabin: 8 ciklov (med obsevanjem odmerik prilagodimo);
- bolusni 5-FU in LV: 6 ciklov (med obsevanjem neprekinjena infuzija 5-FU);
- bolusni 5-FU in LV: 6 ciklov (med obsevanjem odmerik prilagodimo);
- oksaliplatin v kombinaciji s fluoropirimidini: 2 cikla pred obsevanjem in 2 cikla po njem, med obsevanjem pa le fluoropirimidini (pri bolnikih z velikim tveganjem za ponovitev bolezni).

### KIRURGIJA JETRNH ZASEVKOV RAKA DEBELEGA ČREVEŠA IN DANKE

O sočasnih jetrnih zasevkih govorimo, če jih odkrijemo hkrati s primarnim tumorjem ali najpozneje v 1 letu po operaciji primarnega tumorja, o metahronih zasevkih pa govorimo v 1 letu ali več po operaciji primarnega tumorja.

\* Kadar pri bolniku z znanim rakom debelega črevesa in danke na podlagi standardnih slikovnih preiskav sumimo, da gre za jetrne zasevke, 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 velikosti, števila in mesta rasti jetrnih zasevkov ter njihovega odnosa do anatomskih struktur (žilne in žolčne votle strukture);
- PET-CT za izključitev druge lokalizacije zasevkov in lokalnega recidiva;
- krvne preiskave s testi koagulacije, krvno skupino;
- ocena bolnikovega splošnega stanja (ocena po ASA);
- ocena ogroženosti (predvidena mortaliteta in morbiditeta) glede na oceno po possum score;
- ocena jetrnega delovanja (iz laboratorijskih izvidov, Indocyanine Green – LIMON – »liver monitoring« (test ICG)).

#### Indikacije za resekcijo jeter

- Resekcija R0 je tehnično izvedljiva.
- Ostanek jeter s pripadajočim portalnim pediklom (hepatična arterija, portalna vena, žolčni vod) in vensko drenažo (hepatalna vena) je velik vsaj za 25 % izhodiščnega zdravega jetrnega režnja. Pri nekaterih bolnikih je treba ohraniti več kot 30 % (kemoterapija, steatoza jeter) oziroma 40 % (huda fibroza, ciroza Childs A, B) režnja.

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

- Anatomsko orientirane resekcije, npr. uni-, bi-, trisegmentektomije, sekcijektomije, leva in desna hepatektomija, trisekcijektomije.
- Atipične resekcije, npr. klinaste resekcije, metastazektomije.
- Kombinacije atipične in anatomsko orientirane resekcije.
- **Ablacija** (radiofrekventna, mikrovalovna), ki se praviloma opravlja pod nadzorom očesa (laparoskopsko ali z laparotomijo), med operacijo pa UZ-vodeno. Perkutana

uporaba ablativne metode je primerna le v izbranih primerih.

- Večstopenjske operacije, npr. metastazektomija v levih jetrih in ablacija v desnih jetrih → portalna embolizacija in kemoterapija → desna hepatektomija ali metastazektomija ali ablacija v levih jetrih in ligatura desne porte → desna hemihepatektomija.
- Portalna embolizacija ali transarterijska kemoembolizacija je primerna za bolnike, ki so imeli ob postavitvi diagnoze neresektabilne jetrne zasevke zaradi premajhnega predvidenega preostanka jetrnega režnja. Če se preostanek jeter poveča, včasih lahko dosežemo resektabilno stanje.
- Citoredukcija, resekcija zasevkov in intraperitonealna kemoterapija (HIPEC) se uporabljajo pri mladih bolnikih v dobrem splošnem stanju. V izbranih primerih pride ob resekciji največ treh zasevkov (metastazektomiji) v poštev tudi citoredukcija peritonealne karcinoze in intraperitonealna kemoterapija (hipertermična intraperitonealna kemoterapija, HIPEC).

#### \* Sočasna operacija primarnega tumorja in jetrnih zasevkov

V izbranih primerih, po dogovoru na konziliju, je primerna hkratna operacija primarnega tumorja in jetrnih zasevkov. Pri raku črevesja lahko hkrati naredimo celo hemihepatektomijo, pri raku danke pa le metastazektomije.

#### Splošna načela pri bolniku z jetrnimi zasevki zaradi raka debelega črevesa in danke

- Le domnevno radikalna (R0) kirurška resekcija jetrnih zasevkov daje možnost dolgoročnega preživetja (5-letno preživetje 35- do 45-odstotno).
- Zdravljenje je multimodalno in interdisciplinarno. Zato morata biti v diagnostično-terapevtski postopek vedno vključena jetrni kirurg (UKC Ljubljana, UKC Maribor ali Onkološki inštitut), internist onkolog ter specialist onkologije in radioterapije (rak danke), ki bodo ustrezno moderirali postopek.
- Pri sočasnih jetrnih zasevkih 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 PONOVIIVJO RAKA DEBELEGA ČREVEŠA IN DANKE

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

Kadar je recidiv resektabilen, bolnike zdravimo z namenom ozdravitve. Če radikalno zdravljenje ni možno (npr. obsežna metastatska bolezen, slaba zmogljivost, pomembne sočasne bolezni), bolnike zdravimo paliativno, da bi jim lajšali težave, ki jih povzročajo ponovitve (npr. bolečine, krvavitev, težave z odvajanjem blata). V poštev pridejo paliativni kirurški posegi ali obsevanje, sistemsko zdravljenje ali le ustrezno simptomatsko zdravljenje.

## Zdravljenja lokalne ponovitve bolezni

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

Možni načini kombiniranega zdravljenja

- Predoperativna radiokemoterapija primarnega tumorja s fluoropirimidini, 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 sledita kemoterapija in daljši čas do operacije (pri sočasnih resektabilnih oddaljenih zasevkih).
- Uvodna kemoterapija, ki ji sledi kratko predoperativno obsevanje primarnega tumorja. Operacija je lahko nekaj dni po končanem obsevanju ali pa pozneje (pri sočasnih resektabilnih oddaljenih zasevkih).

O času resekcije primarnega tumorja se odločamo individualno – poteka lahko sočasno z resekcijo zasevkov ali pozneje.

Pri že obsevanih bolnikih je možno dodatno perkutano obsevanje recidiva z 2 cm širokim varnostnim robom (TD = 20 do 30 Gy, 1,2 Gy na frakcijo dvakrat na dan, uporaba 2 lateralnih polj) ali pa brahiterapija. Intraoperativno obsevanje se pri nas še ne izvaja. Odločitev o dodatnem obsevanju je odvisna od že prejetega obsevalnega odmerka, časa od obsevanja primarnega tumorja ter tolerance zdravih tkiv in organov. Operacija sledi 6 do 8 tednov po končanem predoperativnem zdravljenju. Če obsevanje ni možno, pri resektabilnih recidivih karcinoma danke svetujemo operacijo, pri neresektabilnih pa le ustrezno paliativno zdravljenje.

## Zdravljenje metastatske bolezni

### Osnovna načela

- Za zdravljenje se odločamo individualno, odvisno od lege, velikosti in lokalizacije primarnega tumorja, števila in lokalizacije zasevkov, bolnikove zmogljivosti in sočasnih bolezni.
- Pri velikih tumorjih, ki ožijo svetlino črevesa, ali tumorjih, ki krvavijo, priporočamo kirurško odstranitev tumorja debelega črevesa ali danke, pri tumorjih danke pa predoperativno obsevanje in nato odstranitev tumorja.
- Pri bolnikih s solitarnim zasevkom v jetrih ali pljučih priporočamo operacijo, pri bolnikih z več zasevki v enem ali več organih pa sistemsko zdravljenje, če bolnikovo klinično stanje to dopušča. Po sistemskem zdravljenju vedno pretehtamo možnost za operacijo zasevkov.
- Del standardnega zdravljenja bolnikov z napredovalim rakom debelega črevesa in danke so tudi citostatiki in tarčna zdravila. Od citostatikov uporabljamo fluoropirimidine (5-FU, kapecitabin), irinotekan in oksaliplatin v različnih shemah (FOLFIRI, FOLFOX, XELIRI, XELOX), v kombinaciji s tarčnimi zdravili (cetuximab, bevacizumab, panitumumab).

## PRIMARNA METASTASTSKA BOLEZEN

### Sočasni jetrni zasevki

- **RESEKTABILNI:** radikalna resekcija primarnega tumorja (pri karcinomu danke s predoperativnim zdravljenjem) in sočasna operacija zasevkov (morda z radiofrekvenčno ablacijo), nato 6 mesecev sistemsko zdravljenje.
- **NERESEKTABILNI:** najprej sistemsko zdravljenje, potem pa se glede na njegovo učinkovitost po ponovnih zamejivih preiskavah odločimo o resektabilnosti.

Pri obstruktivnih težavah svetujemo radikalno resekcijo primarnega tumorja, pri neresektabilnem tumorju pa le razbremenilno stomo.

### Sočasni pljučni zasevki

- **RESEKTABILEN SOLITARNI ZASEVEK:** radikalna resekcija primarnega tumorja (pri karcinomu danke po predoperativnem zdravljenju), sledi torakotomija in resekcija pljučnega zasevka, nato 6 mesecev sistemsko zdravljenje.
- **ŠTEVILNI PLJUČNI ZASEVKI:** sistemsko zdravljenje; pri resektabilnih operacija, pri neresektabilnih pa sistemsko zdravljenje za razsejano bolezen.

Pri obstruktivnih težavah svetujemo radikalno resekcijo primarnega tumorja, pri neresektabilnem tumorju pa le razbremenilno stomo.

### Neoperabilna metastatska bolezen (druge lokalizacije zasevkov, več lokalizacij zasevkov)

- Resekcija primarnega tumorja ali obvod, če bi lahko prišlo do obstrukcije, nato sistemsko zdravljenje.

## Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni

**PRVI RED ZDRAVLJENJA:** bevacizumab ali cetuximab (pri nemutiranem genu K-RAS) v kombinaciji s kemoterapijo z irinotekanom in s fluoropirimidini ali z oksaliplatinom in s fluoropirimidini (FOLFIRI, XELIRI, FOLFOX, XELOX, FOLFOXIRI).

**DRUGI RED ZDRAVLJENJA:** bevacizumab ali cetuximab (pri nemutiranem genu K-RAS) v kombinaciji s kemoterapijo z oksaliplatinom in s fluoropirimidini ali v kombinaciji s kemoterapijo z irinotekanom in s fluoropirimidini, odvisno od prvega reda.

**NADALJNI REDI ZDRAVLJENJA:** kombinacija terapije, ki je bolnik še ni prejel, cetuximab v monoterapiji ali panitumumab v monoterapiji (pri nemutiranem genu K-RAS), če bolnik prej še ni prejel cetuximaba, odvisno od učinkovitosti prejšnje terapije in bolnikovega splošnega 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 odpovedjo (kreatininski očistek manjši od 30 ml/h)

Sheme sistemske kemoterapije brez cetuksimaba ali v kombinaciji z njim (pri nemutiranem genu K-RAS):

- FOLFIRI
- FOLFOX
- XELOX
- XELIRI

Cetuksimab v monoterapiji (pri nemutiranem genu K-RAS)  
 Panitumumab v monoterapiji (pri nemutiranem genu K-RAS)

### Paliativno obsevanje

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

Obsevanje primarnega tumorja ali lokalnega recidiva, ki ni operabilen

Primerno je, če tumor povzroča obstrukcijo ali bolečine. S konvencionalnim ali konformalnim načrtovanjem obsevamo tumor z 1 do 2 cm širokim varnostnim robom. Bolnike praviloma obsevamo s TD = 8 do 30 Gy v 1 do 10 frakcijah.

Oddaljeni zasevki v kosteh (pri bolečinah ali osteolitičnem zasevku v aksialnem skeletu ali celo patološkem zlomu)  
 Režim obsevanja je od 1 do 10 frakcij, TD = 8 do 30 Gy.

Pareza zaradi zasevka, ki utesnjuje spinalni kanal

Bolnika pregleda nevrolog in določi, kako huda je okvara. Opraviti je treba tudi MRI prizadetega predela. Pri nevrološki simptomatiki je potrebno antiedemsko zdravljenje: 8 mg deksametazona i.v., potem po 8 mg na 12 ur i.m. 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 do 30 Gy v 1 do 10 frakcijah.

Hemostiptično obsevanje krvavečega tumorja ali oddaljenih zasevkov

Režim obsevanja je od 1 do 10 frakcij do TD = 8 do 30 Gy, najpogosteje pa s TD = 20 Gy (4 x 5 Gy).

Obsevanje osrednjega živčevja

V obsevalno polje so zajeti celotni možgani. Pri difuznem razsoju v ČŽS bolnike obsevamo s TD = 20 do 30 Gy v 5 do 10 frakcijah. Solitarna lezija je praviloma kirurško odstranjena, ČŽS pa pooperativno obsevamo s TD = 30 Gy v 10 frakcijah. Če gre za edino metastatsko lokalizacijo, na ležišče odstranjenega tumorja dodamo 9 do 15 Gy v 3 do 5 frakcijah. Če solitarni zasevek ni bil operiran, bolniku celotne možgane obsevamo s TD = 30 Gy, zasevek pa še s sterotaksijo.

Boleči oddaljeni zasevki

Režim obsevanja je od 1 do 10 frakcij do TD = 8 do 30 Gy, najpogosteje pa s TD = 20 Gy (4 x 5 Gy).

### SLEDENJE BOLNIKOV

Namen sledenja bolnikov je izboljšanje njihovega preživetja. To lahko dosežemo z zgodnjim odkritjem ponovitve tumorja (lokalno ali sistemske), ko je bolezen še ozdravljiva (v asimptomatski fazi) ter z odkritjem predkanceroznih lezij

in metahronih tumorjev. Drugi cilji sledenja so še zdravljenje poznih zapletov zdravljenja, psihološka podpora bolniku in vrednotenje uspešnosti zdravljenja.

Sledenje naj bi bilo individualizirano. Odvisno je od stadija bolezni, bolnikove starosti in možnosti nadaljnega zdravljenja, če se bolezen ponovi.

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

Vrsta preiskav	Sledenje (v mesecih)													
	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 trebuha**		+		+		+		+		+		+		+
MRI ali CT medenice (pri raku danke)				+				+		+				

**Slika 1.** Priporočila za sledenje bolnikov po radikalnem zdravljenju raka debelega črevesa in 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 5 letih pa sledenje prevzame osebni zdravnik.

Anamneza in klinični pregled sta rutinski preiskavi v sledenju bolnikov.

V sledenju bolnikov hemogram in testi jetrnega delovanja niso priporočene laboratorijske preiskave, priporočena rutinska laboratorijska preiskava pa je določanje CEA.

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 omenjene preiskave.

Kolonoskopija je indicirana v 6 mesecih po operaciji, če je bil bolnik operiran v ileusu in je zato ni bilo mogoče izvesti pred zdravljenjem. Izvaja se na tri leta, če je izvid prejšnje v mejah normale.

Bolnike po lokalni eksciziji tumorjev T2N0 naj bi sledili z enako intenziteto kot bolnike z rakom danke, zaradi velikega tveganja za lokalno ponovitev bolezni operirane s standardno operacijo.

Zaradi možnih poznih ponovitev bolezni je priporočeni skupni čas sledenja 7 do 10 let.

#### Uredili:

doc. dr. Vaneja Velenik, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije  
 asist. mag. Martina Reberšek, dr. med., specialistka internistične onkologije  
 mag. Ibrahim Edhemovič, dr. med., specialist kirurg  
 doc. dr. Irena Oblak, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije  
 prof. dr. Mirko Omejc, dr. med., specialist kirurg (UKC LJ)  
 doc. dr. Franc Jelenc, dr. med., specialist kirurg (UKC LJ)  
 doc. dr. Stojan Potrč, dr. med., specialist kirurg (UKC MB)  
 prim. Miran Koželj, dr. med., specialist kirurg (UKC MB)  
 asist. Franc Anderluh, dr. med., specialist onkologije in radioterapije

#### Tim za zdravljenje tumorjev prebavil Onkološkega inštituta:

asist. Franc Anderluh, dr. med., specialist onkologije in radioterapije  
 Jernej Benedik, dr. med., specialist internistične onkologije  
 dr. Erik Breclj, dr. med., specialist kirurg  
 mag. Ibrahim Edhemovič, dr. med., specialist kirurg  
 prof. dr. Eldar Gadžijev, dr. med., specialist kirurg  
 mag. Zvezdana Hlebanja, dr. med., specialistka internistične onkologije  
 doc. dr. Irena Oblak, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije  
 doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med., specialistka internistične onkologije  
 asist. mag. Martina Reberšek, dr. med., specialistka internistične onkologije  
 Marija Skoblar Vidmar, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije  
 prim. Matjaž Sušteršič, dr. med., specialist kirurg  
 doc. dr. Vaneja Velenik, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije  
 dr. Neva Volk, dr. med., specialistka internistične onkologije

#### Zunanji sodelavci:

prof. dr. Mirko Omejc, dr. med., specialist kirurg (UKC LJ)  
 doc. dr. Franc Jelenc, dr. med., specialist kirurg (UKC LJ)  
 doc. dr. Stojan Potrč, dr. med., specialist kirurg (UKC MB)  
 prim. Miran Koželj, dr. med., specialist kirurg (UKC MB)

#### Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 2006. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2009.
2. 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.
4. <http://www.asco.org>
5. Rustgi AK. Cancer of the Gastrointestinal Tract. In: DeVita VT, Hellman Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer. Principles & Practice of Oncology. 8 th edition. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 989–1313.
6. 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.
7. 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.
8. 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.