

PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z RAKOM DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Uredniki:

Dr. Erik Brecelj, dr.med., specialist kirurg;
Prof.dr. Vaneja Velenik, dr.med., specialistka onkologije in radioterapije;
Doc.dr. Martina Reberšek, dr.med., specialistka internistične onkologije
Nina Boc, dr. med. spec. radiologije
Prof.dr. Irena Oblak, dr.med., specialistka onkologije in radioterapije;
Prof.dr. Vesna Zadnik, dr.med., specialistka javnega zdravja;
Doc.dr. Mateja Krajc, dr.med., specialistka javnega zdravja;
Dr. Snježana Frković Grazio, dr.med., specialist patolog
Dr. Gorana Gašljević, dr. med. specialist patolog
Znan. svet. dr. Srdjan Novaković, univ. dipl. biol.
Dr.Maja Ebert Moltara, dr.med., specialistka internistične onkologije;
Mag. Franc Anderluh, dr.med., specialist onkologije z radioterapijo;
Mag. Ajra Šečerov Ermenc, dr.med., specialistka onkologije z radioterapijo
Doc. dr. Ibrahim Edhemović, dr.med., specialist kirurg;
Doc. dr. Gašper Pilko, dr.med., specialist kirurg;
Dr.Rok Petrič, dr.med., specialist kirurg.
Doc.dr. Blaž Trotovšek, dr.med, specialist kirurg;
Doc. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med. specialistka anesteziologije
Tamara Josimović, dr. med., specialistka psihiatrije
mag. Andreja C. Škufca Smrdel, univ.dipl. psih., specialistka klinične psihologije
Doc.dr. Peter Popovič, dr.med., specialist radiologije;
Marianna Yasmin Hunt, dr. med., specialistka splošne kirurgije
Sonja Kramer, dr. med., specialistka splošne kirurgije
Prof.dr. Janja Ocvirk, dr.med., specialistka internistične onkologije;
Ana Jeromen, specialistka onkologije z radioterapijo;
Prof.dr. Mirko Omejc, dr.med., specialist kirurg;
Prof.dr. Stojan Potrč, dr.med., specialist kirurg;
Doc.dr. Bojan Krebs, dr. med. specialist kirurg
Prof.dr. Borut Štabuc, dr.med, specialist internist gastroenterolog;
Prof..dr. Aleš Tomažič, dr.med., specialist kirurg
Doc. Dr. Maja Mušič, dr.med., specialistka radiologije;
Dr. Neva Volk, dr.med., specialistka internistične onkologije;
Marko Boc, dr.med., specialist internistične onkologije
Asist.Mag. Zvezdana Hlebanja, dr.med., specialistka internistične onkologije
Asist.dr.Tanja Mesti, dr.med., specialistka internistične onkologije
Marija Ignjatović, dr.med., specialistka internistične onkologije
Ana Blatnik, dr. med., specialistka klinične genetike,
Nežka Hribernik, dr.med., specialistka internistične onkologije
Jernej Benedik, dr.med., specialist internistične onkologije;

Tim za zdravljenje tumorjev prebavi Onkološkega inštituta:

Mag. Franc Anderluh, dr.med., specialist onkologije z radioterapijo;
Jernej Benedik, dr.med., specialist internistične onkologije;
Marko Boc, dr.med., specialist internistične onkologije;
Dr. Erik Brecelj, dr.med., specialist kirurg;
Dr.Maja Ebert Moltara, dr.med., specialistka internistične onkologije;
Doc. dr. Ibrahim Edhemović, dr.med., specialist kirurg;
Mag. Zvezdana Hlebanja, dr.med., specialistka internistične onkologije;
Nežka Hribernik, dr.med., specialistka internistične onkologije
Marianna Yasmin Hunt, dr. med., specialistka splošne kirurgije
Marija Ignjatović, dr.med., specialistka internistične onkologije
Ana Jeromen, dr.med., specialistka onkologije z radioterapijo;
Sonja Kramer, dr. med., specialistka splošne kirurgije
Dr. Tanja Mesti, dr.med., specialistka internistične onkologije;
Prof.dr. Irena Oblak, dr.med., specialistka onkologije in radioterapije;
Prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med., specialistka internistične onkologije;
Dr. Rok Petrič, dr.med., specialist kirurg;
Doc. dr. Gašper Pilko, dr.med., specialist kirurg;
Doc.dr. Martina Reberšek, dr.med., specialistka internistične onkologije;
Mag. Ajra Šečerov Ermenc, dr.med., specialistka onkologije z radioterapijo;
Prof.dr. Vaneja Velenik, dr.med., specialistka onkologije in radioterapije;
Dr. Neva Volk, dr.med., specialistka internistične onkologije;

Zunanji sodelavci:

Dr. Snježana Grazio, dr.med., specialist patolog(UKC LJ);
Prof.dr. Borut Štabuc, dr.med, specialist internist gastroenterolog (UKC LJ);
Izr.prof.dr. Stojan Potrč, dr.med., specialist kirurg (UKC MB);
Prof.dr. Aleš Tomažič, dr.med., specialist kirurg (UKC LJ);
Prof.dr. Mirko Omejc, dr.med., specialist kirurg (UKC LJ);
Doc.dr. Bojan Krebs, dr. med. specialist kirurg (UKC MB);
Doc.dr. Arpad Ivanecz, dr.med., specialist kirurg (UKC MB);
Prof.dr. Peter Popović, dr.med., specialist radiolog (UKC LJ);
Doc.dr. Blaž Trotovšek, dr.med., specialist kirurg (UKC LJ);
prof.dr. Vesna Zadnik, dr.med., specialistka javnega zdravja (OIL);
Dr. Mihajlo Đokić, dr.med., specialist kirurg (UKC LJ);
Tamara Josimović, dr. med., specialistka psihiatrije

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA, september 2020

Kazalo vsebine

UVOD.....	4
EPIDEMIOLOGIJA	4
PREVENTIVA	5
ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE IN TESTIRANJE.....	6
TNM KLASIFIKACIJA	7
PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKI Z NOVO ODKRITIM RAKOM DEBELEGA ČREVEŠA IN DANKE	8
SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM DEBELEGA ČREVEŠA.....	12
SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM DANKE	16
SPREMLJANJE BOLNIKOV PO NEOADJUVANTNI RADIOKEMOTERAPIJI RAKA DANKE S KOMPLETNIM ODGOVOROM (T.I. WATCH AND WAIT PROTOKOL)	23
SMERNICE ZA PATOLOŠKO OBDELAVO RESEKTATOV KARCINOMA DEBELEGA ČREVEŠA IN DANKE	25
MOLEKULARNO-GENETSKA DIAGNOSTIKA RAKA DEBELEGA ČREVEŠA IN DANKE.....	34
KIRURGIJA JETRNIH ZASEVKOV RAKA DEBELEGA ČREVEŠA IN DANKE	37
LOKALNO NEKIRURŠKO ZDRAVLJENJE JETRNIH ZASEVKOV	40
SMERNICE ZDRAVLJENJA BOLNIKOV S PONOVI TVIJO RAKA DEBELEGA ČREVEŠA IN DANKE	44
PRIMARNA OLIGOMETASTATSKA BOLEZEN:	46
PRIMARNA POLIMETASTATSKA BOLEZEN.....	49
SLEDENJE RADIKALNO ZDRAVLJENIH BOLNIKOV	53
PREHRANSKA PODPORA.....	56
PSIHOONKOLOŠKA OBRAVNAVA.....	57
PALATIVNA OSKRBA.....	59
LITERATURA	62

UVOD

Zdravljenje raka širokega črevesa in danke je predmet hitrega razvoja, zato smo se odločili za posodobitev smernic. V Sloveniji imamo izjemne rezultate presejalnega programa SVIT, saj se zaradi odkrivanja premalignih sprememb incidenca kolorektalnega raka vztrajno niža, hkrati pa odkrivamo tumorje v nižjem stadiju, kar ima za posledico boljše rezultate zdravljenja. Dobrega zdravljenja kolorektalnega raka ni brez kvalitetne diagnostike. Za zdravljenje in oceno kvalitete dela je pomembna patološka obdelava. Vedno več odločitev o zdravljenju sprejemamo na podlagi molekularne diagnostike. S pomočjo genetsjega svetovanja odkrivamo potencialne bolnike prej. Na področju sistemske terapije prihajajo nova zdravila in nove terapevtske sheme. Radioterapija raka danke je vedno bolj natančna in zato uspešnejša. Kirurško zdravljenje raka širokega črevesja je standardizirano z mezokolčno escizijo, danke pa s totalno mezorektalno ekscizijo. Zaradi uspešnega zdravljenja raka danke z radiokemoterapijo se soočamo s skupino bolnikov, ki imajo po radiokemoterapiji kompleten odgovor na zdravljenje. Po novih smernicah takih bolnikov ne bomo več zdravili kirurško, ampak jih bomo natančno spremljali. To je velik premik v obravnavi te bolezni, ki pa ima še številna nerešena vprašanja. Z namenom kompletnega odgovora na terapijo se zdravi z radiokemoterapijo tudi začetne tumorje danke. Zdravljenje metastatske bolezni je vedno bolj multidisciplinarno s sistemske terapijo, lokalnimi metodami in kirurško, če je možno in smiselno.

V ospredje vedno bolj prihaja podporno zdravljenje, ne samo preživetje, pomembna postaja tudi kvaliteta življenja. Onkološko zdravljenje ni več samo onkološko. Za doseganje dobrih rezultatov je potrebna tudi prehranska podpora.

Žal se je pred pisanjem teh smernici poslovil od nas vrhunski patolog doc. dr. Matej Bračko. Izjemen strokovnjak, ki je v Sloveniji postavil temelje pato-histološkološke diagnostike kolorektalnega raka, primerljive z najboljšimi centri po svetu. Bil je ne samo izjemen strokovnjak, ampak tudi cenjen kolega in mentor številnim zdravnikom, ki se ukvarjamo z zdravljenjem kolorektalnega raka. Trudili se bomo, da bomo nadaljevali strokovno delo na njegovem, visokem nivoju.

EPIDEMIOLOGIJA

Za rakom debelega črevesa in danke zbolijo po svetu letno več kot 1.800.000 ljudi, umre pa jih skoraj 800.000; ta bolezen sodi po incidenci na tretje mesto med vsemi raki in je vzrok smrti pri približno devet odstotkih bolnikov, ki umrejo za rakom. Najvišje so incidence v Avstraliji, severni Ameriki in zahodni Evropi. Razlike med regijami so pri incidenci več kot desetkratne, pri umrljivosti so te razlike precej manjše. Ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja (star evropski standard) za leto 2018 je bila v Evropi 45,9 zbolelih na 100.000 prebivalcev. Slovenija je z vrednostjo 60,6/100.000 na petem mestu med 28. evropskimi državami. Pri primerjavi umrljivosti pa je po ocenah istega projekta Slovenija na 14. mestu, samo malo nad evropskim povprečjem. V razvitejših evropskih državah se umrljivost zaradi rakov debelega črevesa in danke že zmanjšuje, predvsem zaradi zgodnejšega odkrivanja bolezni in kakovostnejšega zdravljenja.

Po podatkih Registra raka RS je v obdobju 2012–2016 za raki debelega črevesa in danke povprečno letno zbolelo 1.438 oseb; 856 moških in 582 žensk. Letno zaradi raka debelega črevesa in danke v Sloveniji umre skoraj 800 ljudi, med nami pa je konec leta 2016 bivalo več kot 11.500 oseb z diagnozo raka debelega črevesa in danke (prevalenca). Raki na debelem črevesu in danki so z 10 % med vsemi raki po pogostosti na četrtem mestu. Najmanjši delež med njimi predstavljajo raki rektosigmoidne zveze (9 %). Rakov danke je 31 %, medtem ko se je med 863 primeri raka debelega črevesa največ primerov pojavilo na esastem delu debelega črevesa (38 %), sledita slepo črevo (17 %) in ascendentni del debelega črevesa (16 %). Število zbolelih se začne v populaciji strmo višati po 50. letu starosti, rak se po 20. letu začne pojavljati le pri dedno obremenjeni populaciji. Največ bolnikov ima ob diagnozi bolezen razširjeno v regionalne bezgavke; v letih 2012–2016 je bilo takih 55 %. V istem obdobju je imelo 21 % bolnikov omejeno bolezen, 23 % pa so jih odkrili v razsejani obliki; 1 % bolnikov stadija ni imelo določenega.

Incidenca raka debelega črevesa in raka danke je v Sloveniji rasla pri obeh spolih že od sredine petdesetih let zadnjega stoletja, do leta 2010 se je povečevala za približno 5 % letno. Uvedba Državnega programa presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki (Svit) pa je povzročila padanje incidence; pri

moških incidenca od leta 2010 pada za 4 % letno, pri ženskah pa za 3 %. Z uvedbo presejalnega programa Svit se za 4,5 % povprečno letno povečuje tudi delež omejenega stadija ob diagnozi. Med bolniki, ki jim je bila bolezen odkrita v programu Svit, jih je bilo kar 40 % diagnosticiranih v omejenem stadiju, med tem ko je bilo pri primerljivo starih odkritih izven presejalnega programa takih le 13 %.

Rak debelega črevesa in danke spada med bolezni z dobrim preživetjem. V mednarodni raziskavi Concord-3 smo ugotovili, da petletno čisto preživetje bolnikov v več kot polovici evropskih držav že presega 60 %. Slovenija se na tej lestvici zbolelih med leti 2010 in 2014 uvršča na polovico evropske lestvice. Preživetje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke se tako v tujini kot tudi pri nas postopoma večja. Petletno čisto preživetje slovenskih bolnikov z rakom debelega črevesa, zbolelih v letih 2000–2004, je bilo 54 %, tistih, zbolelih deset let kasneje (2010–2014), pa 62 %. Pri bolnikih z rakom danke se je dvignilo iz 49 % v prvem Concord-3 obdobju na 60 % v zadnjem. Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij ob diagnozi, saj je petletno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem že več kot 90 %, tistih z razsejano boleznijo pa komaj 9 %. Preživetje ni značilno odvisno od spola bolnika, se pa kaže jasen trend manjšanja preživetja z zviševanjem starosti ob diagnozi, saj imajo zboleli po 75. letu 51 % petletno čisto preživetje, tisti stari pod 75 ob diagnozi pa 65 %.

nccn

PREVENTIVA

Približno tri četrtine rakov debelega črevesa in danke prištevamo med sporadične oblike. Pri njihovem nastanku so bistvenega pomena dejavniki, ki jih povezujemo z zahodnim načinom življenja: energijsko bogata prehrana z veliko rdečega mesa in živalskih maščob ter sedeč način življenja skupaj z razvadami, kot so čezmerno uživanje alkoholnih pijač in kajenje. Med varovalne dejavnike pa prištevamo uživanje vlaknin, ribjih jedi ter antioksidantov, dovolj gibanja in vzdrževanje normalne telesne teže. V primarni preventivi tako svetujemo predvsem zdrav način prehranjevanja in izogibanje škodljivim navadam.

Ključna pri zmanjševanju bremena rakov debelega črevesa in danke je tudi sekundarna preventiva. V njenem okviru se za zmanjšanje incidence in umrljivosti priporoča populacijsko presejanje s testom na prikrito krvavitev ter v primeru pozitivnega izvida diagnostično kolonoskopijo. Leta 2009 je pričel na področju celotne Slovenije delovati presejalni program za zgodnje odkrivanje raka debelega črevesa in danke (Svit). Namenjen je moškim in ženskam, starim od 50 do 74 let, ki se jih enkrat na dve leti povabi k testiranju blata na prikrito krvavitev. Letno je v program Svit povabljenih več kot 300.000 oseb, odzivnost v letu 2018 je bila 65 %, dejansko presejane pa je bilo 60 % povabljenih populacije. Istega leta je bilo v okviru programa Svit opravljenih 10.682 kolonoskopij v 23 pooblaščenih kolonoskopskih centrih; odkritih je bil 201 primer raka debelega črevesa in danke, 2.149 oseb je imelo diagnosticiran napredovali adenom. Rezultati populacijskega presejanja v Sloveniji so po desetletnem delovanju programa SVIT že vidni, saj se, kot je razvidno iz epidemiološkega prikaza zgoraj, delež omejene bolezni ob diagnozi povečuje, incidenca pa se zmanjšuje.

ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE IN TESTIRANJE

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana deluje onkološka genetska ambulanta v sklopu dejavnosti onkološke klinične genetike.

Indikacije za napotitev na onkološko genetsko svetovanje za oceno prisotnosti dednih sindromov povezanih z visoko ogroženostjo za raka debelega črevesa in danke (RDČD):

- znana patogena/verjetno patogena različica v družini

ali

- osebna anamneza:
 - > kot 10 diagnosticiranih adenomov ali
 - ≥ 2 hamartozna polipa ali
 - ≥ 5 seriranih polipov

ali

- **bolnik z RDČD ali rakom endometrija**, ki ustreza vsaj enemu izmed spodnjih pogojev:
 - diagnoza postavljena pred 50. letom starosti
 - imunohistokemično barvanje tumorja pokaže izgubo jedrnega izražanja enega ali več proteinov za popravljanje neujemanja (MMR proteina) ali molekularno genetske preiskave kažejo, da gre za tumor z visoko izraženo mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI-high)
 - prisotni sinhroni ali metahroni raki povezani s sindromom Lynch*
 - \geq en sorodnik v prvem kolenu, ki je pred 50. letom starosti zbolel z rakom, ki je povezan s sindromom Lynch*
 - \geq dva sorodnika v prvem ali drugem kolenu z rakom, ki je povezan s sindromom Lynch* ne glede na starost ob diagnozi
 - izračun z uporabo modela PREMM5 ** $\geq 2,5$ %

ali

- **posameznik, ki nima RDČD ali raka endometrija**, ima pa glede na PREMM5** izračun $\geq 2,5$ % verjetnost, da ima mutacijo v MMR genih ali ima pozitivno družinsko anamnezo z vsaj enim od spodnjih meril:
 - sorodnik v prvem kolenu z RDČD ali rakom endometrija z diagnozo pred 50. letom starosti
 - sorodnik v prvem kolenu z RDČD ali rakom endometrija in drugim sinhronim ali metahronim rakom, ki je povezan s sindromom Lynch*
 - \geq dva sorodnika v prvem ali drugem kolenu z rakom, ki je povezan s sindromom Lynch*, vsaj ena diagnoza mora biti postavljena pred 50. letom starosti
 - \geq trije sorodniki v prvem ali drugem kolenu z rakom, ki je povezan s sindromom Lynch* ne glede na starost ob diagnozi
 - posameznik, ki ima sorodnika v prvem kolenu s polipozo
 - posameznik z dezmoidnim tumorjem, multifokalno ali bilateralno kongenitalno hipertrofijo pigmentnega epitelija mrežnice (CHRPE), kribriformno morularno varianto papilarnega raka ščitnice ali hepatoblastomom

**raki, ki so povezani s sindromom Lynch:*

RDČD, rak endometrija, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega in biliarnega trakta, tumorji možganov (običajno glioblastom v povezavi s sindromom Turcot), ter sebacealne neoplazme in keratoakantomi v povezavi s sindromom Muir – Torre

*** PREMM5 Model: Prediction Model for MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 and EPCAM Gene Mutations*

Dostopno na: <http://premm.dfci.harvard.edu/>

PROCES GENETSKE OBRAVNAVE VKLJUČUJE:

- natančno preverjanje celotne medicinske dokumentacije, vključno z analizo preverjene in usmerjene družinske anamneze
- preverjanje anamneze operativnih posegov
- usmerjen klinični pregled vezan na sindrom
- oceno ogroženosti in pripravo priporočil in napotitev na spremljanje glede na ogroženost za raka debelega črevesa in danke in rake, ki so povezani v določen dedni sindrom
- psihosocialno podporo

NAJBOLJ POGOSTI SINDROMI POVEZANI Z VISOKO OGROŽENOSTJO ZA RDČD:

- sindrom Lynch
- klasična družinska adenomatozna polipoza (FAP)
- atenuiran FAP
- polipoza povezana z *MUTYH*
- druge oblike adenomatoznih polipoznih sindromov, povezanih z okvarami genov (npr. POLE, POLD1, NTHL1, MSH3)
- sindrom Peutz –Jeghers
- sindrom juvenilne polipoze
- serirani polipozni sindrom
-

NESINDROMSKI - DRUŽINSKA OGROŽENOST

Ogroženost je lahko tudi nesindromska oz. družinska.

TNM klasifikacija

Za določitev stadija raka debelega črevesa in danke uporabljamo TNM klasifikacijo bolezni (8. revizija, 2017), ki je za obe vrsti raka enaka.

T; primarni tumor:

TX primarnega tumorja ni možno oceniti

T0 Tumorja ne odkrijemo

Tis Karcinom in situ – intramukozni tumor

T 1 tumor vrašča v submukozo

T 2 tumor vrašča v muskularis proprio

T 3 tumor preko muskularis proprie vrašča v perikolično ali perirektalno tkivo

T 4 tumor vrašča v sosednje organe ali strukture in/ali prerašča visceralni peritonej

T4a tumor prerašča visceralni peritonej

T4b tumor vrašča v sosednje organe in strukture

N; področne bezgavke:

Nx regionalnih bezgavk ne moremo oceniti

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 bezgavk

N2a zasevki v 4-6 področnih bezgavkah

N2b zasevki v 7 ali več področnih bezgavkah

**satelitni nodus: diskretni makroskopski ali mikroskopski noduli karcinoma v perikoličnem/perirektalnem maščevju, v področju limfne drenaže primarnega tumorja, ki so diskontinuirani (od primarnega tumorja) in, v področju katerih histološko ni prepoznavnih rezidualnih elementov bezgavke, krvne žile ali živca.*

M; oddaljeni zasevki:

M 0 ni oddaljenih zasevkov

M 1 oddaljeni zasevki

M1a zasevki v enem organu (jetra, pljuča, ovarij, nepodročne bezgavke, brez peritonealnih zasevkov)

M1b zasevki v več kot enem organu

M1c zasevki peritoneja z/brez ostalih organov

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
Stadij IVC	Tx	Nx	M1c

PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKIHZ RAKOM DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Poleg anamneze in kliničnega pregleda morajo imeti bolnikiH Z rakom debelega črevesa in danke opravljene naslednje preiskave:

- digitorektalni pregled;
- totalna kolonoskopija z biopsijami ali polipektomijo sumljivih sprememb za histološko potrditev bolezni in označitev s tušem vsajd zgornjega in spodnjega roba tumorja CIRKULARNO ali od odstranjene večje sumljive polipoidne lezije (verjetnost sinhronih karcinomov je 4%, v 25-30% so prisotni polipi). Pri stenoziirajočih tumorjih je potrebno preiskavo ponoviti v roku 3-6 mesecev po operaciji. V primeru, da totalna kolonoskopija ni mogoča, se naredi CT ali MR kolonografija.
- odvzem krvi za hemogram in biokemične preiskave ter tumorski marker CEA, CA 19-9;
- računalniška tomografija (CT) prsnega koša in trebuha z intravensko aplikacijo kontrasta za oceno lokalne razširjenosti tumorjev raka debelega črevesa in morebitnih oddaljenih metastaz pri tumorju debelega črevesa in danke
- MR jeter za oceno razširjenosti in resektabilnosti ob sumu na jetrne zasevke;
- scintigrafijo okostja (samo pri bolnikih s kliničnim sumom na prisotnost kostnih zasevkov);

* PET-CT ni indiciran v rutinski predoperativni diagnostiki raka debelega črevesa. Uporaben je pri neopredeljenihlezijah za potrditev oziroma izključitev prisotnosti zasevkov.

RAK DANKE

Po definiciji je pri tumorju danke spodnji rob tumorja oddaljen 15 cm ali manj od anorektalne zveze (merjeno z rigidnim rektoskopom). Tumorj spodnje tretjine danke pričinja 0-5 cm, srednje 5-10 cm in zgornje 10-15 cm od anorektalne zveze.

Poleg anamneze in kliničnega pregleda ter histološko potrjenega raka danke in preiskav za oceno oddaljenih metastaz morajo imeti bolniki z rakom danke opravljene naslednje preiskave za oceno lokalne razširjenosti bolezni:

Za oceno lokalne in regionalne razširjenosti tumorja danke:

- digitorektalni pregled (višina, lokalizacija, premakljivost tumorja, oddaljenost od sfinktra, vraščanje v sfinkter, funkcija sfinktrov);
- rektoskopijo, če totalna kolonoskopija ni izvedljiva;
- magnetno resonanco (MR) medenice. V kolikor ta iz kakršnegakoli razloga ni izvedljiva, mora bolnik opraviti EUZ;
- endoluminalni ultrazvok (EUZ) danke zadošča le za tumorje stadija T1 N0;
- pri tumorskem vraščanju v sosednje organe (prostata, uterus, sečevoda, mehur, itd.) so potrebne dodatne preiskave - cistoskopija, CT urografija, endovaginalni UZ, itd.;
- zaželjena je manometrija analnega sfinktra pred nizko sprednjo ali intersfinkterno resekcijo;

*** CT medenice ni metoda izbora za oceno lokalne razširjenosti tumorja ali prizadetih področnih bezgavk in se je ne priporoča.**

**Dokumentacija vseh bolnikov z rakom danke mora biti pred pričetkom zdravljenja obravnavana na multidisciplinarnem konziliju, ki ga sestavljajo kirurg usmerjen v zdravljenje raka širokega črevesa in danke, specialist onkologije in radioterapije, specialist internistične onkologije, radiolog, po potrebi patolog, klinični dietetik in specialisti drugih področij. Na osnovi izvidov opravljenih preiskav in podatkov o stanju zmogljivosti in prehranskem statusu bolnika ter pridruženih bolezni se o načinu zdravljenja (predoperativno ali neoadjuvantno zdravljenje, primarno kirurško zdravljenje, paliativno zdravljenje) odločamo za vsakega bolnika individualno.*

Po mednarodnih smernicah je MRI preiskava medenice najbolj primerna za oceno lokalnega stadija bolezni, saj prepozna tudi prognostične označevalce za lokalno ponovitev bolezni. CT preiskava sama po sebi nima mesta pri lokalni oceni stadija karcinoma danke.

MR preiskava je primerna za oceno vseh T stadijev (pri T1 tumorjih zadostuje samo endo-rektalna UZ preiskava (EUZ)). MR preiskava mora biti narejena v skladu s sprejetimi standardi, izvidi morajo biti standardizirani.

Formular: Strukturiran izvid MR preiskave raka danke:

Strukturiran izvid MR preiskave danke:

DIS: - oddaljenost spodnjega dela tumorja od anokutane črte(cm) in oddaljenost od zobate linije.....cm

Dolžina tumorja v cm

Izgled: polipoiden

soliden odure doure

mucinozen odure doure

T - T stadij: ocena globine invazije tumorja

T 1-2

T3 a (< 1 mm invazije v perirektalno maščevje)

T3 b (1 - 5 mm invazije v perirektalno maščevje)

T3 c (5 - 15 mm invazije v perirektalno maščevje)

T3 d (> 15 mm invazije v perirektalno maščevje)

T4 vraščanje v okolne organe.....

A: infiltracija v analni kompleks in puborektalne mišice.

N - bezgavke (>nodes<)

N0: ni vidnih patološko spremenjenih bezgavk

N+ (premer > 9 mm)

N+ (premer bezgavk 5-9 mm IN najmanj 2 dodatna kriterija (okrogla bezgavka, neostro razmejeni robovi, heterogen signal znotraj bezgavke)

N+ (premer bezgavk < 5 mm IN okrogla bezgavka IN neostro razmejeni robovi IN heterogen signal znotraj bezgavke)

N1 (1-3 sumljive bezgavke)

N2 (>4 sumljive bezgavke)

število bezgavk izven MRF

C: CRM, najmanjša oddaljenost do MRF ... v mm

Mesto najmanjše oddaljenosti od MRF ura

E: EMVI da ne

Tehnična izvedba preiskave:

Za preiskavo uporabljamo MR aparat z močjo najmanj 1,5T, s površinsko tuljavo, uporaba endorektalnega polnila (gela) ni potrebna. Prav tako ni potrebno aplicirati i.v. KS. Pred MR preiskavo je priporočljivo, da i.m. apliciramo spazmolitik, da preprečimo artefakte zaradi peristaltike črevesja. Za preiskavo uporabljamo večinoma T2 poudarjene sekvence, uporaba tehnik za izničenje maščob ni priporočljiva. Uporaba difuzije je priporočljiva pri zamejitveni preiskavi; pri ponovni preiskavi za oceno učinka zdravljenja je uporaba difuzije obvezna. Preiskavo začnemo s sagitalno T2 poudarjeno TE sekvenco, na kateri poiščemo tumor. Nadaljujemo s T2 poudarjeno aksialno sekvenco, na kateri mora biti prikazana celotna medenica (za oceno bezgavk, ki ležijo izven MRF). Nato nadaljujemo aksialno s T2 poudarjeno sekvenco, s tankimi rezi (1- 3mm, < 4 mm), ki potekajo pravokotno na vzdolžno os rektuma na mestu tumorja, da lažje ocenimo infiltracijo v maščevje in oddaljenost od MRF. Preiskava mora zajemati vsaj 5 cm področje nad tumorjem

Pri nizko ležečih tumorjih moramo za prikaz sfinktrov prav tako paziti, da so prečni rezi pravokotni na os analnega kanala. Naredimo tudi koronarne reze za natančno oceno infiltracije v analni kompleks in puborektalne mišice.

Pri preiskavi z MR je razlikovanje med T2 in začetnimi T3 tumorji težje; spikula v perirektalno maščevje lahko predstavljajo dezmozoplastično reakcijo ali začetno maligno infiltracijo.

Preiskava z MR medenice s površinsko tuljavo je na splošno zelo zanesljiva pri ločevanju med T2 in T3 tumorji, med T3 in T4 tumorji, oceni oddaljenosti tumorja do mezorektalne fascije (MRF,) oceni prostih kirurških robov (CRM), oddaljenosti od anokutane črte, kraniokavdalni zamejitvi, prizadetosti bezgavk in prisotnosti ekstra muralne vaskularne invazije (EMVI).

Izvid MR preiskave mora vsebovati naslednje podatke:

Pomagamo si z opomnikom DISTANCE:

- 1. DIS:** oddaljenost tumorja od anokutane črte. Oddaljenost merimo z ravno linijo, ki je najbolj podobna oceni z rigidnim rektoskopom. Ocenjujemo distalni rob tumorja od anokutane črte in zobate linije: 0-5 cm od anokutane črte: nizko ležeč tumor, 5-10 cm: tumor v srednjem delu rektuma in nad 10 cm: tumor v zgornji tretjini rektuma.
- 2. T – T stadij:** ocena globine invazije tumorja po TNM klasifikaciji.
- 3. A: infiltracija v analni kompleks in puborektalne mišice.**
- 4. N - bezgavke (»nodes«):** Preiskava z MR medenice s površinsko tuljavo je tudi zelo zanesljiva za prikaz bezgavk v perirektalnem maščevju in bezgavk izven MRF. Pri oceni prizadetosti bezgavk upoštevamo velikost bezgavk, njihovo razmejitev od okolice, intenziteto signala znotraj bezgavke. Velikost igra pomembno vlogo pri oceni maligne infiltracije, vendar ni določene mejne vrednosti velikosti bezgavke. Patološko spremenjene bezgavke se najpogosteje nahajajo znotraj MRF v višini tumorja ali proksimalno, pri napredovalih tumorjih so izven MRF. MR preiskava je zelo zanesljiva pri oceni prizadetosti bezgavk ob medenični steni (obturatorne in bezgavke ob arteriji iliaki interni). V primeru, da so prizadete bezgavke izven MRF, je to potrebno opisati posebej.
- 5. C: CRM (»circumferential resection margin«) pomeni infiltracijo v kirurški resekcijski rob. mrCRM je razdalja izmerjena na MR preiskavi od najbolj invazivnega dela tumorja do MRF. Kadar je izmerjena razdalja < 1 mm ocenjujemo da tumor vrašča v MRF. Pri oddaljenosti < 2 mm, ocenjujemo, da je sumljivo za vraščanje. Ocena oddaljenosti od MRF je pri nizko ležečih tumorjih zelo težka, saj anatomske strukture ležijo neposredno druga ob drugi.**
- 6. E: EMVI (ekstramuralna vaskularna invazija) je neodvisni napovedni dejavnik za nastanek oddaljenih zasevkov. Na MR preiskavi vidimo razširjene perirektalne žile, signal znotraj žil je spremenjen.**

Za prikaz števila jetrnih metastaz je MR s specifičnim jetrnim KS superioren nad CT preiskavo s KS, medtem ko je PET-CT bolj občutljiv za detekcijo jetrnih metastaz pri posameznem bolniku.

Diagnostika kostnih metastaz in metastaz v možganih je smiselna pri bolnikih s težavami.

Sledenje po neoadjuvantni radio+/-kemoterapiji:

EUZ, CT in MR zanesljivo ocenijo zmanjšanje tumorja po terapiji. Problem predstavljajo fibrozne spremembe, ki jih s slikovnimi metodami ne moremo razlikovati od ostanka tumorja, zato največkrat pride do precenjenega stadija («overstaging»). Najbolj zanesljiva preiskava je MR preiskava. V izvidu moramo opisati prisotnost ostanka tumorja in/ali fibroze, oddaljenost spodnjega dela ostanka tumorja od ano-kutane linije in od analnega sfinktra, velikost tumorja in ostankov znotraj MRF, velikost in število sumljivih bezgavk znotraj in izven MRF (yN), vraščanje oz. oddaljenost do MRF in mesto.

Ocena recidiva v mali medenici: preiskava z MR, pomembne so zlasti T2 obtežene sekvence v različnih ravninah in difuzija.

Strukturiran izvid MR preiskave danke po neoadjuvantni terapiji:

DIS: - oddaljenost spodnjega dela tumorja od anokutane črtecm in oddaljenost od zobate linije.....cm
Dolžina tumorja v cm

yT stadij: - popolnoma normalna stena rektuma – popoln regres
- zadebeljena stena rektuma – delni regres
- ostanek tumorja (glede na DWI signal)
 yT 1-2
 yT3 a (< 1 mm invazije v perirektalno maščevje)
 yT3 b (1 - 5 mm invazije v perirektalno maščevje)
 yT3 c (5 - 15 mm invazije v perirektalno maščevje)
 yT3 d (> 15 mm invazije v perirektalno maščevje)
 yT4 vraščanje v okolne organe.....

yA: infiltracija v analni kompleks in puborektalne mišice.

yN - bezgavke («nodes«)

N0: ni vidnih patološko spremenjenih bezgavk
 N1 (1-3 sumljive bezgavke)
 N2 (>4 sumljive bezgavke)
število bezgavk izven MRF

C: CRM, najmanjša oddaljenost do MRF ... v mm
Mesto najmanjše oddaljenosti od MRF ura

E: EMVI da ne

SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM DEBELEGA ČREVEESA

Kirurgija raka debelega črevesja

Kirurgija maligniziranih polipov (pT1 karcinomov)

Maligniziran polip je definiran kot tisti, ki vsebuje karcinom, ki infiltrira submukozo (pT1).

Priporočljivo je, da se med kolonoskopijo mesto polipa označi.

Pri maligniziranih polipoidnih in sesilnih adenomih, ki so odstranjeni v enem kosu, v zdravo in nimajo dodatnih negativnih histoloških dejavnikov, kirurško zdravljenje ni potrebno.

Negativni histološki dejavniki so gradus 2, resekcijski rob < 1 mm, globina invazije preko submukoze večja od 1 mm, limfovaskularna / venska invazija in tumosko brstenje. Kot pomembna dejavnika se omenjata tudi slabo diferencirane skupine in peritumorska dezmoplastična reakcija.

Pri maligniziranih sesilnih adenomih je kljub zgoraj navedenemu, večja možnost ponovitve bolezni, zasevkov v področnih bezgavkah in oddaljenih zasevkov, kot pri maligniziranih polipoidnih adenomih, zato je poleg observacije po pogovoru z bolnikom možno tudi kirurško zdravljenje.

Pri maligniziranih adenomih, ki so bili odstranjeni v večih kosih, ki niso bili odstranjeni v zdravo ali pa imajo dodatne negativne histološke dejavnike, je priporočljivo kirurško zdravljenje.

Standardno kirurško zdravljenje je odprta, laparoskopna ali robotska kolektomija z odstranitvijo področnih bezgavk.

Bolniki po odstranitvi maligniziranih polipov morajo biti predstavljeni na multidisciplinarnem konziliju. Priporočljivo je, da primere maligniziranega polipa pregledata najmanj dva patologa. O terapevtskih opcijah in rizikih za operacijo in ponovitev bolezni se je potrebno pogovoriti z bolnikom.

Kirurgija resektabilnega nemetastatskega raka debelega črevesa

Standardna operacija je radikalna resekcija tumorja (R0 resekcija) s centralno ligaturo žil in odstranitvijo področnih bezgavk.

Nedavne retrospektivne študije so pokazale daljše preživetje brez bolezni po kompletni mezokolični eksciziji (CME) z visoko ligaturo pripadajočih žil in odstranitvijo apikalnih bezgavk v primerjavi z nekompletno mezokolično resekcijo z manj odstranjenimi bezgavkami.

Prednost imajo resekcije s primarno anastomozo.

Pri R0 resekciji tumorja poskušamo metastaze (jetra, ovariiji..) odstraniti pri prvi operaciji. Če je smiselno in možno se pri karcinozi peritoneja priporoča operacija v centru, ki izvaja peritonektomije.

Za urgentne posege se pri karcinozi peritoneja odločamo pri zapletih, kot so krvavitev, perforacija ali ileus.

Vse operacije se lahko izvajajo z odprto, laparoskopno, robotsko tehniko, odvisno od izkušenj kirurga. Vsaj 12 bezgavk mora biti odstranjenih in pregledanih za ustrezno oceno N stadija.

Za laparoskopne in robotske resekcije veljajo enaki onkološki principi kot za odprte resekcije. Potrebno je pregledati celoten abdomen in izvesti visoko ligaturo žil, kot pri odprti operaciji. Prednosti so krajša hospitalizacija, manjša bolečina po operaciji, hitrejšo okrevanje bolnika ter manjši vpliv na imunski sistem.

Laparoskopski operaciji se izogibamo pri ileusu in lokalno napredovalih (T4) ter perforiranih tumorjih.

Pri tumorjih, ki povzročajo obstrukcijo, se lahko odločimo za predoperativno pripravo s prehransko podporo in prehabilitacijo ter nato elektivno operacijo. Če obstrukcija zahteva urgenten poseg brez možnosti odloga operacije se lahko odločimo za:

- operacijo v eni fazi s kolektomijo z odstranitvijo vseh področnih bezgavk, lavažo črevesa med operacijo in primarno anastomozo («on-table lavage»);
- operacijo v dveh fazah z resekcijo, izpeljavo začasne stome in kasneje rekonstrukcijo (npr. resekcija po Hartmanu);
- le izpeljavo stome in kasneje elektivna operacija. Izjemoma se odločimo za vstavev stenta.

Obseg kolektomije je odvisen od lokacije tumorja in prekrvavitve pripadajočega dela debelega črevesa.

Standardne operacije pri raku debelega črevesa:

- *tumorji slepiča, cekuma in desnega kolona*: desna hemikolektomija z visokimi ligaturami področnih arterij (ileokolične arterije, desne kolike in desne veje arterije kolike medije)
- *tumorji hepatične fleksure*: razširjena desna hemikolektomija z visokima ligaturama ileokolične arterije in arterije kolike medije;
- *tumorji transverzuma*: resekcija transverzuma z resekcijo obeh fleksur in visoko ligaturo arterije kolike medije;
- *tumorji lienalne fleksure*: resekcija transverzuma in levega kolona z visokima ligaturama arterije kolike medije in spodnje mezenterične arterije;
- *tumorji kolon descendensa in proksimalnega dela sigme*: leva hemikolektomija z visoko ligaturo spodnje mezenterične arterije;
- *tumorji sigme*: resekcija sigme z visoko ligaturo spodnje mezenterične arterije;
- *tumorji spodnjega dela sigme (rektosigmoidni prehod)*: resekcija rektosigme z visoko ligaturo spodnje mezenterične arterije.

Kirurgija lokalno napredovalega raka debelega črevesa

Kirurško zdravljenje lokalno napredovalih raka debelega črevesa je zahtevno in neredko zahteva multidisciplinarno sodelovanje kirurga usmerjenega v zdravljenje raka debelega črevesa in po potrebi kirurgov drugih specialnosti (urolog, ginekolog). Izvaja naj se le v centrih z zadostnimi izkušnjami s tovrstno patologijo

Za doseg R0 resekcije so navadno potrebne multivisceralne monoblok operacije.

Bolnike z neresektibilnimi tumorji predstavimo na multidisciplinarnem konziliju zaradi odločitev o onkološkem zdravljenju.

Pooperativno zdravljenje raka debelega črevesa s sistemsko kemoterapijo

S poperativnim adjuvantnim zdravljenjem karcinoma debelega črevesa začnemo v 4 do 8 tednih po operaciji. Adjuvantno zdravljenje je indicirano pri bolnikih v stadiju II in III.

Stadij II

Pri bolnikih stadija II je potrebna določitev MSI ali MMR (pMMR, dMMR). Prisotnost mikrosatelitne nestabilnosti - MSI-H** govori za rezistenco na fluoropirimidine, kar pomeni, da le-ti niso učinkoviti pri dopolnilnem zdravljenju.

Bolniki stadija II*, ki so MSI-L ali MSS, in imajo rizične dejavnike za večjo verjetnost ponovitve bolezni, kot so: pT4, slabo diferencirani tumorji, prisotnost vaskularne, perinevralne invazije in/ali karcinomske limfangioze, pozitivni kirurški robovi (R1 resekcija), operacija v ileusu, perforacija tumorja, manj kot 12 odstranjenih ali pregledanih področnih bezgavk, potrebujejo dopolnilno zdravljenje s fluoropirimidini.

Sistemsko zdravljenje:

- Visoko rizični pMMR (mikrosatelitno stabilni): kapecitabin ali 5-FU 6 mesecev
- Visoko rizični dMMR (mikrosatelitno nestabilni), z dvema ali več rizičnimi dejavniki (pT4, perforacija in drugi): XELOX 3 mesece ali FOLFOX 6 mesecev

Stadij III

Stadij III* – ne glede na MSI in napovedne dejavnike priporočamo dopolnilno zdravljenje s fluoropirimidini z oxaliplatinom ali v monoterapiji.

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

**Opomba: Bolnike z MSI-H /izgubo MMR je zaradi verjetnosti prisotnosti sindroma Lynch smiselno napotiti na onkološko genetsko svetovanje in testiranje.

Sistemsko zdravljenje:

- **Nizko rizični stadij III (T1-3/N1): XELOX 3 mesece**
- **Visoko rizični stadij III (T4 ali/in N2) : XELOX ali FOLFOX 6 mesecev**
- **Kapecitabin 6 mesecev v primeru kontraindikacij za oksaliplatin**

Kemoterapevtske sheme:

Fluoropirimidini v monoterapiji*:

- 5-fluorouracil (5-FU) s kalcijevim folinatom (LF) (5-FU/LF):
- Kapecitabin: primerjavi s 5-FU peroralni fluoropirimidin zveča dobrobit za preživetje po petih letih še za dodatno skoraj 4% glede na 5-FU.

Oksaliplatin* v kombiniranem zdravljenju s fluoropirimidini:** pomembno podaljša preživetje brez ponovitve bolezni v primerjavi s fluoropirimidini v monoterapiji.

Oksaliplatin v kombinaciji s fluoropirimidini je učinkovitejši od monoterapije s fluoropirimidini:

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

SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM DANKE

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

Kirurgija raka danke

Osnovni onkološko-kirurški principi

Temeljni princip je radikalno kirurško zdravljenje, ki poleg odstranitve primarnega tumorja, vključuje tudi delno ali totalno monoblok odstranitev mezorektuma in sigmoidnega mezokolona (odstranitev drenažnih begavk). Le v primeru T1 sm1-2 (po Kikuchiju) tumorjev, ki so dobro in/ali srednje diferencirani, brez limfovaskularne invazije, je dovoljeno odstopiti od navedenega temeljnega principa in narediti manj obsežen (lokalni) poseg z uporabo transanalne endoskopske mikrokirurške tehnike (TEM) in transanalne lokalne ekscizije. Pri odločitvi o samo lokalnem zdravljenju je potrebno upoštevati negativne napovedne dejavnike za rezidualni ostanek bolezni po lokalni eksciziji (glej stran 28.) Za tumorje v zgornji tretjini danke, zadostuje delna odstranitev mezorektuma, vsaj 5 cm pod spodnjim robom tumorja. Pri tem se je treba izogniti efektu »konizacije«. Za tumorje v spodnji in srednji tretjini danke je potrebna totalna odstranitev mezorektuma. Glede na višino spodnjega roba tumorja, pri teh tumorjih je potrebno distalni resekciji rob postaviti na dno medenice oz. v analni kanal (če niso prizadeti elementi zunanje mišice zapiralke). Distalni resekcijski rob je lahko 1 cm, ali še manj v primeru zelo nizkega tumorja po neoadjuvantnem zdravljenju.

Tumorje, ki imajo radialni rob tumorja oddaljen vsaj 1 mm od MRF operiramo po principih totalne mezorektalne ekscizije. Tumorje, ki zajemajo mezorektalno fascijo ali potencialno oz. zanesljivo infiltrirajo sosednje organe (T4) operiramo po principih multivisceralne monoblok resekcije.

Odstranitev drenažnih bezgavk (ekscizija mezorektuma in mezosigme poteka v nadaljevanju mezorektalne fascije) je potrebna vsaj do odcepišča leve količne arterije. Bolj proksimalna limfadenektomija do odcepišča spodnje mezenterične arterije nima dokazane onkološke koristi, lahko pa pomaga pri kompletni mobilizaciji vraničnega zavoja.

Rutinsko ne odstranjujemo »lateralnih« bezgavk (izven mezorektuma, v lateralni medenični steni ob notranji iliakalni arteriji). V primeru radiološko sumljivih/prizadetih lateralnih bezgavk je indicirano neoadjuvantno zdravljenje. Le v primeru suma na prizadetost lateralnih bezgavk po neoadjuvantnem zdravljenju je potrebna odstranitev le-teh.

Potrebno je identificirati in ohraniti avtonomne medenične živce (hipogastrična živca, spodnji in zgornji hipogastrični pletež).

Zagotavljanje prostih radialnih in distalnih robov preparata predstavlja končni cilj, ki edini lahko zagotovi kurabilno operacijo.

Tipi radikalnih operacij raka danke

Obstajata dva osnovna tipa radikalnih operacij raka danke:

- sprednje resekcije (operacije z ohranitvijo mišic zapiralk ter anastomozo med proksimalnim in distalnim delom črevesa) in
- abdominoperinealne ekscizije (operacije z žrtvovanjem mišic zapiralk oz. medeničnega dna in izpeljavo terminalne stome).

Sprednja resekcija je smiselna, kadar je možno ohraniti zadovoljivo funkcijo mišic zapiralk in obenem upoštevati onkološke principe o zadostnem radialnem in distalnem resekcijskem robu. Glede na višino anastomoze poznamo tri vrste resekcij:

- sprednja visoka resekcija (anastomoza na intraperitonealnem delu rektuma)
- sprednja nizka resekcija (anastomoza na ekstraperitonealnem delu rektuma)
- intersfinkterična resekcija (anastomoza v analnem kanalu)

Pri zelo nizkih sprednjih in intersfinkteričnih resekcijah pride v poštev formacija »poucha«.

Kadar tumor vrašča v notranji in zunanji sfinkter mišice zapiralke oziroma kadar le-teh ni možno ohraniti ob upoštevanju onkoloških principov o zadostnih resekcijskih robovih, je potrebno narediti abdominoperinealno ekscizijo (APE) in izpeljavo dokončne stome. Pri tej operaciji je potrebno upoštevati ekstralevatorni pristop (ELAPE), ki omogoča dodatno radialno plast in s tem boljše radialne robove in manjšo verjetnost perforacije preparata. Perinealni del operacije lahko izvajamo pri položaju bolnika na hrbtu ali trebuhu (zaželen pristop je v položaju na trebuhu), vendar o tem odloča vsak kirurg zase.

Ne glede na to ali pri bolniku izvajamo operacijo z ohranitvijo ali žrtvovanjem mišic zapiralk, je osnovni princip odstranitev rektuma z mezorektumom v nepoškodovani mezorektalni ovojnici (TME). V primeru ELAPE, preparat mora vsebovati dodatno plast, ki predstavlja levatorno muskulaturo z neodprto plastjo med levatorji in fascijo proprio recti.

Praviloma po ohranitveni operaciji izpeljemo začasno razbremenilno stomo, ileostomo ali transverzostomo. Po transverzostomi ima bolnik manjše iztoke. Razbremenilni stomi se lahko izognemo pri bolnikih, ki praviloma niso bili predoperativno onkološko zdravljeni z dobro prekrvavljeno in višje ležečo anastomozo, povsem brez tenzije.

V primeru abdominoperinealne ekscizije, ki je indicirana zaradi prizadetosti levatorno-sfinkternega kompleksa, je potrebno abdominalni del posega končati lateralno v višini narastišča levatorne muskulature, zadaj v višini trtice, spredaj pa v višini srednjega dela semenskih mešičkov oz. vagine. Potrebno je paziti, da se ne odpre prostor med mezorektumom in levatorno muskulaturo, ker bi s tem ogrozili varnostni rob.

Obsežen defekt, ki lahko nastane po abdominoperinealni eksciziji, lahko zapolnimo z vezanim rektus režnjem (VRAM reženj), omentumom, maternico, mrežico, z balonom Folyevega katetra, ki ga kasneje odstranimo ali na druge načine.

Vse operacije se lahko izvajajo z odprto, laparoskopsko, robotsko ali TA-TME tehniko, odvisno od izkušenj kirurga in tehničnih zmogljivosti bolnišnice. Transanalne resekcije TA-TME se priporoča le v študijah in v centrih z več izkušnjami z uporabo te tehnike.

Če tumor prerašča na sosednje organe oz. prerašča mezorektalno fascijo ali v primeru recidivnega raka, se lahko zdravljenje izvaja le v centrih z zadostnimi izkušnjami s tovrstno patologijo.

Kirurško zdravljenje lokalno napredovalih karcinomov rektuma in recidivov karcinoma rektuma je zahtevno in neredko zahteva multidisciplinarno sodelovanje kirurga usmerjenega v zdravljenje raka debelega črevesa in danke, urologa, ginekologa, ortopeda in kirurga plastika.

Pri lokalno napredovalih tumorjev, za dosego R0 resekcije, so praviloma potrebne multivisceralne monoblok resekcije.

Pri preraščanju na maternico pri bolnicah opravimo zadnjo izpraznitev medenice rektuma skupaj z maternico in po potrebi zadnjim delom nožnice. Pri preraščanju v mehur, prostatu ali sečnico pride v poštev totalna izpraznitev medenice. Pri preraščanju v zadnji del prostate lahko napravimo samo parcialno resekcijo zadnjega dela prostate. Enako

pri omejenem preraščanju v steno mehurja samo parcialno resekcijo stene mehurja. Pri preraščanju v vezikule seminales je možna en-bloc resekcija rektuma z vezikulami.

Preraščanje v sakrum lahko zdravimo s parcialno resekcijo sakruma. Tumorji, ki vraščajo v nivo S1 ali S2 so načeloma neresektabilni, razen če reseciramo samo sprednjo stran sakruma. Pri resekcijah sakruma se moramo zavedati nevarnosti prekinitve korenin sakralnih živcev ali ishiadičnega živca v celoti in posledično nevroloških izpadov na spodnji okončini, eno- ali obojestransko.

Pri preraščanju tumorja v lateralno steno medenice pride v poštev razširjena resekcija lateralne stene skupaj s tumorjem. Tudi pri tej operaciji je nevarnost poškodbe ishiadičnega živca ali njegovih korenin.

Obsežne defekte perinealno lahko krijemo z režnji, največkrat z vezanim rektus -VRAM režnjem. To je pomembno tudi zaradi celjenja, saj tkivo perinealno po obsevanju slabše celi kot neobsevano tkivo.

Operacije lokalno napredovalih tumorjev rektuma in recidivov so mutilantne za bolnika, ki mora biti o tem natančno seznanjen pred odločitvijo za poseg.

Operacija mora biti dokumentirana s standardIZIRANIM operacijskim zapisnikom.

KIRURGIJA kot prvo zdravljenje je indicirano:

- Lokalni kirurški poseg je indiciran pri zgodnjih cT1N0 tumorjih brez negativnih napovednih dejavnikov za reziduani ostanek bolezni (glej stran 28.)
- TME operacija je indicirana pri tumorjih
 - cT1- s prisotnimi dejavniki tveganja za ponovitev (glej stran 28)
 - cT2N0;
 - cT3a,bN0 pričenši nad levatorji tj. v srednji ali zgornji tretjini danke brez ogrožene MRF in brez prisotne EMVI; pri cT1-3a,b N1 v zgornji tretjini danke brez ogrožene MRF ali prisotne EMVI

Pri še nezdravljenih bolnikih s karcinomom rektuma, ki so v ileusu, je nujna izpeljava razbremenilne stome. Opraviti je potrebno vse preiskave za zamejitev bolezni in bolnika predstaviti na multidisciplinarnem konziliju za odločitev glede nadaljnjega specifičnega onkološkega zdravljenja!

Predoperativna radioterapija ali radiokemoterapija

Predoperativno obsevanje z/brez sočasne kemoterapije je standardno zdravljenje podskupin bolnikov z rakom danke stadijev I-III. Namen obsevanja je izboljšanje lokalne kontrole bolezni.

Dva načina predoperativnega obsevanja:

- **dolg režim s sočasno kemoterapijo** (predoperativna radiokemoterapija): Vsi bolniki so obsevani z intenziteto modulirajočim obsevanjem (IMRT) ali volumetrično tehniko (VMAT) do celokupnega odmerka (TD) 41,8 Gy na medenico z bezgavčnimi ložami ter simultanim integriranim dodatkom doze na tumor do 46,2 Gy pri T1-3 tumorjih in do 48,4 Gy pri T4 tumorjih v 22 frakcijah.
- **kratek režim: obsevanje s TD = 25 Gy** v 5 zaporednih dneh brez sočasne kemoterapije. Operacija lahko sledi v desetih dneh od začetka obsevanja, lahko pa so bolniki operirani z odlogom 8–10 tednov (odlog ima

prednost zaradi manjših peripooperativnih zapletov). Kratek režim obsevanja se ne priporoča pri bolnikih s tumorjem v spodnji tretjini danke.

Sočasna kemoterapija v času obsevanja:

Sočasno z dolgim predoperativnim obsevalnim režimom prejemajo bolniki kemoterapijo s fluoropirimidini. Prednost ima per os kemoterapija s kapecitabinom, lahko pa bolniki prejmejo intravenozni 5FU/LF v kontinuirani infuziji, ki ima prednost pred KT v bolusu. Kapecitabin prejemajo bolniki neprekinjeno od pričetka do zaključka obsevanja.

Izbira režima predoperativnega obsevanja je odvisna od lege tumorja, stadija bolezni, ocene resektabilnosti tumorja, stanja zmogljivosti bolnika in pridruženih bolezni. Predoperativna radiokemoterapija ima prednost pred pooperativno, saj omogoča znižanje stadija bolezni in večjo verjetnost radikalne resekcije (R0). Za doseganje dobre lokalne kontrole je potrebna nižja obsevalna doza na medenico, saj ni prisotne hipoksije kot po operaciji. Toksičnost zdravljenja je nižja, ker se izognemo možnemu obsevanju fiksiranih vijug tankega črevesa zaradi adhezij po operaciji. Možna je tudi višja stopnja ohranitve mišice zapiralke in posledično izboljšana kakovost življenja bolnika.

* Stadij I – cT1-2N0

- radioterapija z ali brez kemoterapije v kombinaciji z lokalno ekscizijo pri bolnikih s tumorji cT1-2 ki za standardno operacijo niso primerni ali jo odklonijo.

- pri tumorjih v spodnji tretjini danke, pri katerih zaradi lege tumorja ali anatomskih razmer obstaja verjetnost neradikalne resekcije (ogrožena MRF). Z namenom zniževanja stadija ima prednost predoperativna radiokemoterapija, po kratkem režimu pa obsevamo bolnike, ki za radiokemoterapijo niso sposobni; kirurški poseg sledi 8–10 tednov po zaključenem obsevanju.

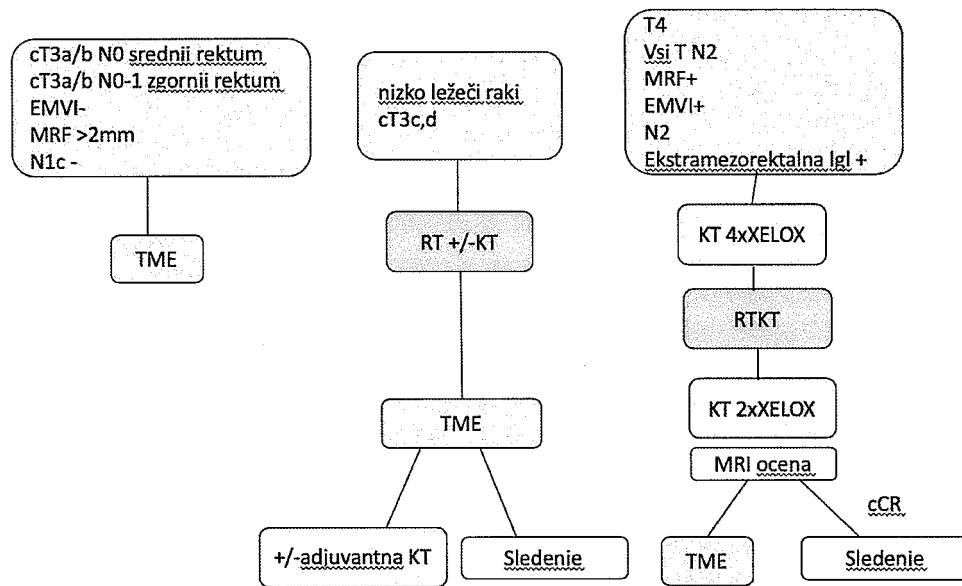
** Stadij II in stadij III

Pri tumorjih cT3a,b N0 v srednji in zgornji tretjini danke ter pri cT1-3a,bN1 v zgornji tretjini danke (spodnji rob tumorja na globini 10 cm ali več od anorektalne zveze), brez ogroženosti MRF ali prisotnosti EMVI, je indicirana samo TME operacija, pri nižje ležečih pa predoperativno obsevanje po dolgem ali kratkem režimu.

Pri stadiju cT3c,d je priporočeno predoperativno obsevanje po dolgem ali kratkem režimu odvisno od lege tumorja in ogroženosti MRF.

Pri bolnikih z visokim tveganjem za lokalno ponovitev bolezni (t.j. z ogroženim resekcijskim robom) se praviloma odločamo za dolgi predoperativni režim zdravljenja. Visoko tveganje predstavljajo tumorji T4, MRF+ (oddaljenost 1mm ali manj od MRF), ogrožena MRF (oddaljenost < 2)mm od MRF, pozitivne bezgavke izven mezorektuma.

Če bolniki niso sposobni za dolg režim predoperativnega zdravljenja s konkomitantnim sistemskim zdravljenjem, je indicirano obsevanje po kratkem režimu in operacija z odlogom 8–10 tednov.



Algoritem zdravljenja lokalno napredovalega raka danke

Tumorje, ki ležijo >12 cm od anorektalne zveze nad peritonealnim zavihkom zdravimo kot rake debelega črevesa. Bolnike s T4 tumorji, ki segajo v medenico, lahko zdravimo z radiokemoterapijo ali neoadjuvantno kemoterapijo.

Tehnika obsevanja

Načrtovanje obsevanja poteka na CT simulatorju, lega bolnika na hrbtu. Debelina slikanega reza mora biti 3 mm. Bolniki so simulirani in obsevani po protokolu za polni mehur. Tarčni volumni morajo vsebovati tumor z varnostnim robom in regionalne bezgavke: mezorektalne, presakralne, obturatorne in ob a. iliki interni. Pri T4 tumorjih z večjim vraščanjem v genitourinarne strukture v tarčni volumen vključimo tudi bezgavke ob a. iliki eksterni. Ingvinalne bezgavke vključimo samo pri tumorjih s širjenjem skozi analni kanal do/preko anokutane linije ali vraščanjem v spodnjo tretjino vagine. Obsevanje poteka na linearnem pospeševalniku s fotonimskim snopom energij 6–10 MV z IMRT ali VMAT tehniko. Dodatek doze dodamo simultano na tumor, po presoji zdravnika lahko tudi na prizadete bezgavke. Pri kratkem režimu dodatno samega tumorja (»boost« polje) ne obsevamo.

Pooperativna sistemska kemoterapija

Bolniki po predoperativni radiokemoterapiji s fluoropirimidini in operaciji prejmejo še štirimesečno sistemsko zdravljenje s fluoropirimidini (5-FU/LF ali peroralni kapecitabin) z ali brez oksaliplatina (po presoji multidisciplinarnega konzilija). Indikacije za dodatek oksaliplatina so: brez ali slab odgovor tumorja na predoperativno zdravljenje (stopnja regresa po Dworaku 0-1), ypT4N0M0 in ypT1-4, N1-2.

Pri bolnikih s popolnim odgovorom na predoperativno zdravljenje (ypT0N0) dodatno pooperativno zdravljenje ni potrebno.

Uvodna KT

V primeru čakalne dobe na obsevanje več kot 4 tedne lahko bolniki pred pričetkom obsevanja prejmejo 1–2 kroga uvodne KT s fluoropirimidini (5-FU/LF ali peroralni kapecitabin). V tem primeru se adjuvantna kemoterapija ustrezno skrajša.

Kompletno neoadjuvantno zdravljenje

Pri visoki ogroženosti za lokalno ponovitev in/ali oddaljen razsoj zdravljenje pričnemo s sistemskim zdravljenjem s fluoropirimidini in oksaliplatinom (FOLFOX ali CAPOX). Bolniki 3 mesece prejmejo kemoterapijo (3x mFOLFOX6 ali 4x CAPOX), nato priključimo predoperativno RT/KT s kapecitabinom. V času odloga do operacije sledi še dodatna kemoterapija (2x mFOLFOX6 ali 2x CAPOX). Za tovrstno zdravljenje se odločamo pri tumorjih z eno ali več naslednjih značilnosti: cT4, EMVI+, N2, pozitivne ekstremezorektalne bezgavke, prisotnost EMVI.

Kompletno neoadjuvantno zdravljenje je indicirano tudi pri tumorjih T3 in vsakem TN1, v kolikor je naš cilj popolni klinični odgovor, če bolnik odklanja operacijo pred pričetkom zdravljenja.

*Pri vsakem bolniku se za sistemsko zdravljenje v kombinaciji z oksaliplatinom odločamo individualno, potrebno je upoštevati splošno stanje bolnika in sočasne bolezni.

Pooperativna radiokemoterapija

S pooperativno radiokemoterapijo zdravimo bolnike po radikalni resekciji karcinoma danke, ki niso bili predoperativno zdravljeni (tj. pred operacijo ugotovljen nižji klinični stadij bolezni, ki ne potrebuje predoperativnega zdravljenja). Opomba: potrebno je upoštevati razširjenost bolezni, radikalnost operacije, napovedne dejavnike in sočasna obolenja, splošno klinično stanje bolnika in pričakovano življensko dobo.

Stanje po primarni transanalni eksciziji ali TEM

1. Pri stadiju T1 N0, kjer negativni napovedni dejavniki (tumorsko infiltrirani kirurški robovi, velikost tumorja >3 cm, vaskularna invazija in karcinomska limfangioza, tumor sega v spodnj dve tretjini mukoze – sm2,3 invazija

(po Kikuchiju: sm 2,3= invazija notranjih dveh 1/3 submukoze), slabo diferencirani tumorji – G3 in/ali v primeru dvoma v kakovost lokalnega kirurškega posega) niso prisotni, je dovolj le opazovanje.

2. Pri stadiju T1 N0 s prisotnimi negativnimi napovednimi dejavniki (glej zgoraj) in pri vseh bolnikih v stadiju T2 N0 ali več (tudi pri tistih brez negativnih napovednih dejavnikov) se priporoča radikalna resekcija s TME, ki mu, v kolikor je to glede na dokončni patohistološki stadij potrebno po sklepu multidisciplinarnega konzilija, lahko sledi še ustrezno dopolnilno pooperativno zdravljenje. V kolikor bolnik radikalno resekcijo s TME odklanja ali zanj iz kakršnegakoli razloga ni primeren, je indicirana radiokemoterapija.
3. V primeru, da je bil lokalni kirurški poseg opravljen, ob tem pa status regionalnih bezgavk ni znan – NX, je potrebno opraviti MRI medenice ne prej kot 4 tedne po posegu. V primeru N0 bolezni glej prejšnji dve alineji, v primeru sumljivih ali po slikovnih preiskavah nedvoumno pozitivnih bezgavk, pa je indicirana predstavitev na multidisciplinarnem konziliju, ki se odloči o radikalnem kirurškem zdravljenju s TME ali o predoperativni radiokemoterapiji, ki ji sledi TME operacija (odvisno od ocenjenega T in N stadija, glej poglavje o predoperativnem zdravljenju).

Dopolnilno zdravljenje po primarni standardni operaciji s TME

Pri bolnikih po primarni radikalni resekciji karcinoma danke je pooperativna radiokemoterapija indicirana pri naslednjih patohistoloških značilnotih tumorja:

- MRF+ ($\leq 2\text{mm}$)
- perforacija v predelu tumorja
- nepopolna TME
- pN2
- ektranodalni depoziti (pN1c) ali širjenje depozita izven kapsule prizadete bezgavke v bližini MRF
- pT4 (razen pri pT4a nad peritonealnim zavihkom)
- prisotna obsežna EMVI ali perinevralna invazija
-

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

Tehnika obsevanja

Pooperativno obsevamo medenico s TD=50,4 Gy, s tem da spodnji rob polja sega 1 cm pod anastomozo. Pri bolnikih, operiranih z abdominoperinealno resekcijo je v obsevalni volumen zajeta tudi brazgotina v perineju.

Kemoterapija

Pooperativno zdravljenje s fluoropirimidini (kapecitabin ali 5-FU z levofolinom, med obsevanjem dozo prilagodimo) traja 6 mesecev. Pri visoko rizičnih bolnikih je glede eventuelnega dodatka oksaliplatina potrebno mnenje multidisciplinarnega konzilija. Visoko tveganje predstavljajo tumorji, pri katerih ni prišlo do zmanjšanja po predoperativnem zdravljenju: pT4, pN1-2, prisotnost EMVI, R1 resekcija.

SPREMLJANJE BOLNIKOV PO NEOADJUVANTNI RADIOKEMOTERAPIJI RAKA DANKE S KOMPLETNIM ODGOVOROM (t.i. WATCH AND WAIT PROTOKOL)

Po neoadjuvantni radio-kemoterapiji ima lahko petina in več bolnikov kompleten odgovor na neoadjuvantno zdravljenje. V luči številnih negativnih posledic kirurškega zdravljenja raka danke se lahko takim bolnikom ob zelo skrbnem spremljanju po neoadjuvantni radiokemoterapiji in klinično kompletnem odgovoru priporoča samo spremljanje brez kirurškega posega. Ob potrjenem rezidumu se jih zdravi kirurško s TME. Zaradi kompleksnosti problema in še vedno številnim nerešenim vprašanjem glede spremljanja bolnikov se takšen pristop priporoča v multidisciplinarnem centru ob jasni seznanitvi bolnika z vsemi vidiki takšnega zdravljenja. Bolnik mora biti seznanjen z dejstvom, da so kljub številnim študijam še vedno nekatere nejasnosti. Nimamo tudi dovolj podatkov o poznih posledicah zdravljenja raka s samo radiokemoterapijo, še posebej pri tistih bolnikih, ki jim med natančnim spremljanjem ugotovimo ponovno rast tumorja.

DEFINICIJA KOMPLETNEGA ODGOVORA;

- Digitorektalni pregled: tumor, ki je bil prej tipen, ni tipen. Ni ulkusa.
- Rektoskopija; ni rezidualnega tumorja, lahko le brazgotina (belkasta, teleangiektazije), Rutinsko se ne opravlja biopsij, ker imajo nizko senzitivnost. Prav tako biopsija ni smiselna, če še spremljamo učinek radiokemoterapije. Biopsije ne delamo vsaj 4 tedne pred PET-CT ali MRI preiskavo, ker so zaradi vnetja lahko rezultati slikovnih preiskav lažno pozitivni.
- MRI; Brez rezidualnega tumorja ali fibroza po obsevanju ali zadebelitev stene zaradi edema in fibroze IN brez patoloških bezgavk.
 - **Prva ocene učinka neoadjuvantne terapije;** 8 tednov po zaključenem obsevanju; MRI, digitorektalni pregled, rektoskopija.

Na podlagi vseh preiskav odločitev o operaciji v primeru slabega odgovora na neoadjuvantno zdravljenje ali še dodatni kontroli čez 4 tedne v primeru skoraj popolnega odgovora ali vključitev v »watch and wait« protokol ob kompletnem odgovoru.

Ob zelo dobrem odgovoru na neoadjuvantno terapijo in še manjšem ostanku bolezni zaradi še dodatnega odgovora na terapijo lahko;

- **Druga ocene učinka neoadjuvantne terapije;** 12 tednov po obsevanju; MRI, digitorektalni pregled, rektoskopija.

Po drugi oceni učinka načeloma dokončna odločitev o operaciji ali samo spremljanju.

Spremljanje bolnikov s kompletnim odgovorom na neoadjuvantno radiokemoterapijo;

ČAS OD KONCA OBSEVANJA	Digito-rektalni pregled	CEA, CA 19-9	SLIKOVNE PREISKAVE	ENDOSKOPIJA
3 mesece	+	+	MRI	rektoskopija
6 mesecev	+	+	MRI, PET-CT	rektoskopija
9 mesecev	+	+	MRI	rektoskopija
12 mesecev (1 l.)	+	+	MRI, CT	kolonoskopija
15 mesecev	+	+		
18 mesecev	+	+	CT, MRI	rektoskopija
21 mesecev	+	+		
24 mesecev (2 l.)	+	+	CT, MRI	rektoskopija
30 mesecev	+	+	MRI	rektoskopija
36 mesecev (3 l.)	+	+	CT, MRI	rektoskopija
42 mesecev	+	+	MRI	
48 mesecev (4 l.)	+	+	CT, MRI	rektoskopija
54 mesecev	+	+	MRI	
60 mesecev (5 l.)	+	+	CT, MRI	kolonoskopija
72 mesecev (6 l.)	+	+	MRI	rektoskopija
84 mesecev (7 l.)	+	+	MRI	rektoskopija
96 mesecev (8 l.)	+	+		rektoskopija
108 mesecev (9 l.)	+	+		rektoskopija
120 mesecev (10 l.)	+	+		kolonoskopija

Po potrebi lahko posamezne preiskave opravljamo tudi bolj pogosteje.

SMERNICE ZA PATOLOŠKO OBDELAVO RESEKTATOV KARCINOMA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Kirurški resektati

Skrben in natančen (tako makroskopski kot mikroskopski) pregled kirurških resektatov karcinoma debelega črevesa in danke je pogoj za kakovosten patološki izvid, ki je osnova za odločitev, kakšni bodo nadaljnji postopki z bolnikom.

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

- tip operacije
- lokacija tumorja
- podatek o predhodnih patohistoloških preiskavah (patohistoloških izvidih) in laboratoriju, v katerem so bile opravljene
- podatki o morebitni KVČB (patohistološki izvidi, laboratorij v katerem so bile preiskave opravljene) in / ali drugih boleznih in družinski obremenjenosti z rakom
- predoperativni (klinični) stadij tumorja
- predoperativna terapija, tip terapije (če jo je pacient dobil, je nujen podatek o lokaciji tumorja!)

Ključni podatki, ki jih mora patolog zabeležiti pri resektatih karcinoma kolona in rektuma

Makroskopski:

- Lokacija tumorja
- Velikost (največji premer) tumorja
- Perforacija tumorja
- Razdalja do bližjega intestinalnega in radialnega kirurškega roba
- Položaj tumorja glede na zavitek peritoneja (pri tumorjih rektuma)
- Razdalja do zobate črte (pri abdominoperinealni eksciziji)
- Ravnina, v kateri poteka kirurški radialni rob (pri tumorjih rektuma): mezorektalna, intramezorektalna, muskularis proprija
 - pri abdominoperinealnih ekscizijah je zaželeno, da ocenimo tudi ravnino, v kateri poteka radialni rob v področju levatorjev oz. sfinktrov: ekstralevatorska, sfinkterska, intrasfinkterska / submukozna / perforacija
 - pri mezokoličnih ekscizijah je zaželeno, da ocenimo tudi ravnino, v kateri poteka radialni rob: v ravnini mezokolona / intramezokolično / v ravnini muskularis proprije

Mikroskopski:

- Histološki tip tumorja
 - uporabljamo klasifikacijo WHO 2019. Daleč najpogostejši tip je adenokarcinom brez drugih oznak; redkejša so posebne variante: mucinozni (z >50% ekstracelularnega mucina), pečatnocelični (z >50% pečatnic), medularni, serirani, mikropapilarni in adenomu podoben adenokarcinom, adenoskvamozni karcinom, skvamozni karcinom, karcinom s sarkomatoidno komponento, nevroendokrini in nediferencirani karcinom.
- Stopnja diferenciacije tumorja (gradus)
 - gradiramo le adenokarcinome brez drugih oznak, posebnih tipov pa ne

- gradiranje je bazirano na deležu tumorskega tkiva, ki tvori žleze, klasifikacija WHO iz 2019 priporoča dvostopenjsko klasifikacijo - na tumorje nizkega gradusa (po prejšnji klasifikaciji dobro in zmerno diferencirani tumorji z $\geq 50\%$ žlezne diferenciacije) in visokega gradusa (po prejšnji klasifikaciji slabo diferenciran tumor z $< 50\%$ žlezne diferenciacije)
- pri določitvi gradusa po WHO priporočilih ne upoštevamo brstenje tumorja ali prisotnost slabo diferenciranih skupin – te v izvidu poročamo ločeno
- Obseg lokalne invazije (pT – po TNM 8) in radikalnost posega
 - pri pT1 tumorjih je potrebno določiti obseg invazije v submukoza – izmeriti globino invazije preko lamine muskularis mukoze v submukoza v milimetrih, pri sesilnih lezijah določiti nivo invazije po Kikuchiju (sm1, sm2, sm3), pri pecljatih maligniziranih polipih pa nivo invazije po Haggittu (nivo 1, 2, 3 ali 4)
 - pri tumorjih pT3 natančno izmerimo tudi globino invazije v perikolična/perirektalna tkiva (v milimetrih)
 - status intestinalnega in radialnega resekcijskega roba - radialni resekcijski rob je rob neperitonealiziranih mehkih tkiv, na mestu, kjer je najbližji tumorju, ki vrašča v mehka tkiva, ta rob je nastal s topo ali ostro kirurško disekcijo mehkih tkiv v retroperitonealni ali subperitonealni smeri. Pri spodnjem delu rektuma, ki leži ekstraperitonealno, je radialni rob cirkumferenten.
 - razdaljo med tumorjem in robom natančno izmerimo. Če je razdalja ≤ 1 mm, štejemo resekcijo za neradikalno.
 - priporočljivo je, da v primerih, ko so metastatska bezgavka ali satelitni nodus ali intravaskularno ležeč tumor v bližini resekcijskega roba (≤ 1 mm) tudi to poročamo
- Status bezgavk (pN – po TNM 8):
 - število histološko verificiranih bezgavk
 - število metastatskih bezgavk
 - število tumorskih depozitov (satelitnih nodusov), če so prisotni (v TNM 8 so tumorski depoziti / sateliti definirani kot makroskopsko ali mikroskopsko vidni karcinomski nodusi, ki niso v direktnem kontaktu s primarnim tumorjem in v področju katerih ni mogoče identificirati ostankov tkiva bezgavke, žile ali živca)
- Invazija v intramuralne in/ali ektramuralne vene – definirana kot prisotnost tumorja v intra- ali ektramuralnem z endotelom prekritem prostoru, v katerem so eritrociti, obdanem z mišico
- Invazija v male žilne prostore oz. limfovaskularna invazija - invazija v male žilne prostore prekrte z endotelom, brez mišice ali elastike v steni, kar vključuje invazijo v limfangije oz. karcinomsko limfangiozo, invazijo v kapilare in / ali postkapilarne venule (smiselno je, sicer ni obvezno, opisati ali gre na intra- ali ektramuralno invazijo)
- Perinevralna invazija (smiselno je, sicer ni obvezno, opisati ali gre na intra- ali ektramuralno invazijo)
- Brstenje tumorja (»tumor budding«) - definirano kot posamezne ali skupine ≤ 4 tumorskih celic v invazivnem robu tumorja, ki se določa v HE preparatu tumorja, pri 20x povečavi. V področju, ki kaže največ brstenja, določimo stopnjo brstenja – blago (Bd1), zmerno (Bd2) ali intenzivno (Bd3) - v skladu s tristopenjskim sistemom gradiranja po internacionalnemu konsenzualnemu sistemu iz leta 2016 (za vidno polje površine $0,785\text{mm}^2$ so mejne vrednosti števila brstičev 0-4, 5-9 in ≥ 10 , mejne vrednosti pa je potrebno prilagoditi površini vidnega polja 20x povečave določenega mikroskopa)
- Ocena regresije tumorja (po neoadjuvantni terapiji)
 - uporabljamo petstopenjsko delitev po Dworaku: 0: brez regresije, 1: prevladuje vitalno tumorsko tkivo, 2: prevladuje fibroza, tumorja je malo, vendar ga lahko vidimo 3: redke tumorske celice, ki jih mikroskopsko težko identificiramo 4: popolna regresija, ni tumorja, le fibroza
- Histološko potrjene oddaljene metastaze

- Druge bolezenske spremembe (npr. KVČB, polipi)
- Imunohistokemične in molekularnobiološke lastnosti tumorja, pomembne za načrtovanje zdravljenja in prognozo
- Stadij pTNM (po 8. izdaji UICC)

Zaželeni neobvezni dodatni podatki:

- Fotodokumentacija resektata
- Dimenzije resektata
- Natančna lokacija prizadetosti radialnega roba pri tumorjih rektuma
- Prisotnost intratumorske in peritumorske limfoidne infiltracije
- Slabo diferencirane skupine («poorly differentiated clusters») - definirane kot solidne skupine ≥ 5 celic brez žlezne diferenciacije, prisotnost se stopnjuje (gradira) podobno kot tumorsko brstenje, v HE preparatu, pri 20x povečavi, z enakimi mejnimi vrednostmi (G1 <5, G2 5-9, G3 ≥ 10 skupin). Ta lastnost tumorja je v primerjavi z brstenjem tumorja morfološko lažje prepoznavna, lažje jo je kvantificirati, zato je tudi bolj reproducibilna. Malignizirani polipi, pri katerih so istočasno prisotni visok gradus brstenja tumorja in slabo diferenciranih skupin kažejo višji rizik za prisotnost metastatske bolezni v bezgakah, kot tumorji, k pri katerih je prisotno le intenzivno brstenje tumorja

Lokalne ekscizije pri zgodnjem karcinomu

Odločitev, ali je lokalna ekscizija zgodnjega karcinoma zadostna, ali pa je potrebno dodatno kirurško zdravljenje, je odvisna predvsem od histopatoloških lastnosti tumorja.

Podatki, ki jih mora patolog zabeležiti pri lokalnih ekscizijah karcinoma debelega črevesa in danke (v večini primerov gre za malignizirane polipe)

- Lokacija tumorja in tip vzorca (ELR, EMR, ESD, transanalna ekscizija)
- Dimenzije vzorca, morebitna fragmentiranost
- Histološki tip morebitnega preeksistentnega polipa (tubularni / tubulovilozni / vilozni / tradicionalni serirani adenom / mešani polip / sesilna serirana lezija / hamartomatozni polip ...) in stopnja mukozne neoplazije (displazije) v adenomu
- Histološki tip karcinoma
- Stopnja diferenciacije (gradus) karcinoma
- Globina invazije preko lamine muskularis mukoze v submukozo (v milimetrih) in če je to možno pri sesilnih lezijah stopnja obsega invazije po Kikuchiju (možno je le, če je v eksciziji zajeta celotna debelina submukoze, pod katero je vidna muskularis proprija) ali po Haggittu pri pecljatih polipih. Pri endoskopsko odstranjenih lezijah je ta določitev pogosto težavna in nezanesljiva, dostikrat sploh ni možna – predvsem je nezanesljiva v primerih, ko tumor v eksciziji sega v globoki rob
- Velikost celotne lezije in največji horizontalni premer karcinoma
- Invazija v manjše žile prostore (limfovaskularna invazija) in/ali vene
- Tumorsko brstenje
- Prizadetost robov (razdalja med invazivnim karcinomom in ekscizijskim robom)

Karcinomi, ki infiltrirajo le submukozo (pT1 tumorji), so v presejalnem programu razmeroma pogosti in predstavljajo problem, saj so priporočila o tem, pri katerih je verjetnost rezidualne bolezni tako nizka, da dodatno kirurško zdravljenje ni potrebno, različna. V večini raziskav so se za pomembne napovedne dejavnike izkazali status reseksijskega roba (≥ 1 mm), obseg oz. globina invazije tumorja (< 1 mm), histološki gradus tumorja (nizki gradus), odsotnost limfovaskularne / venske invazije in tumorskega brstenja. Kot pomembni napovedni dejavniki se omenjajo tudi slabo diferencirane skupine in peritumorska dezoplastična reakcija. Ker je ocenjevanje invazije v polipu lahko subjektivno in ker je mogoče invazijo v adenomu zamenjati s psevdoinvazijo, priporočljivo je, da primere maligniziranega polipa pregledata najmanj dva patologa ter, da so vsi primeri maligniziranega polipa obravnavani na multidisciplinarnem konziliju (na ta način je delo organizirano v presejalnem programu Svit).

Kazalniki kakovosti dela patologa

Oddelek za patologijo, ki obravnava vzorce ekscizij in resekcij kolorektalnega raka, naj bi redno sledil kazalnike kakovosti dela posameznega patologa in oddelka kot celote. Pri tem se priporoča slediti naslednje kazalnike:

1. Čas do diagnoze
2. Število vzorcev polipektomij in število resektatov, ki jih obravnava posamezni patolog
3. Delež adenomov z mukozno neoplazijo (displazijo) visoke stopnje
4. Delež adenomov z vilozno komponento
5. Delež posameznih tipov seriranih sprememb (HP / SSL / SSL z displazijo/ TSA) med vsemi polipi
6. Popolnost izvidov, glede priporočenih kriterijev, nomenklature in nabora podatkov, ki jih je potrebno poročati v izvidu, v skladu z veljavnimi smernicami – potrebno je ugotoviti ali obstajajo odstopanja, katera so ta odstopanja in koliko pogosto se javljajo
7. Delež primerov, pri katerih je izolirano < 12 bezgavk v resektatu kolorektalnega karcinoma (subanaliza za karcinome rektuma oz. kolona)
8. Število bezgavk (mediana) izoliranih v resektatih (subanaliza za karcinome rektuma oz. kolona)
9. Delež ektramuralne venske invazije (subanaliza za karcinome rektuma oz. kolona)
10. Delež pT4 tumorjev (subanaliza za karcinome rektuma oz. kolona)

Določanje statusa MMR proteinov

Okrog 15% rakov debelega črevesa in danke kaže visoko mikrosatelitno nestabilnost (MSI-H), ki je posledica defekta v izražanju proteinov za popraviljanje neujemanja DNK (mismatch repair, MMR): MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2. V večini primerov (12%) gre za sporadične tumorje, kjer je vzrok za MSI epigenetska (somatska) hipermetilacija promotora gena MLH1 ali mutacij v BRAF genu, redkeje (3%) pa gre za tumorje v sklopu Lynchevega sindroma (LS), kjer je vzrok za MSI zarodna mutacija enega od MMR genov.

Histopatološke lastnosti, ki kažejo, da gre morda za mikrosatelitno nestabilen tumor, so: številni intraepitelijski limfociti, peritumorski Crohnu podobni limfocitni infiltrati ter mucinozen, medularen ali nediferenciran oz. slabo diferenciran tip karcinoma.

Določanje statusa MSI (ki ga opravimo z molekularno-genetskimi preiskavami – glej poglavje »Molekularno-genetska diagnostika raka debelega črevesa in danke«) oziroma statusa MMR proteinov, ki ga opravimo z imunohistokemičnimi barvanji (IHK) ni pomembno le za odkrivanje bolnikov z Lynchevim sindromom, temveč ima tudi prognostični in prediktivni pomen. Prognoza mikrosatelitno nestabilnih tumorjev je ugodnejša kot pri mikrosatelitno stabilnih tumorjih,

kar še posebej velja za tumorje v stadiju II. Se pa ti tumorji slabo odzivajo na terapijo s fluoropirimidini in kandidati za zdravljenje z imunoterapevtiki.

Zanesljivost molekularno-genetskih in IHK metod za določanje statusa MSI oziroma statusa MMR proteinov je podobna, metodi se štejeta za enakovredni. IHK testiranje za MMR proteine naj bi bilo opravljeno pri vseh primerih kolorektalnega karcinoma.

Ohranjena ekspresija vseh štirih MMR proteinov (MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2) govori v prid tem, da je delovanje MMR genov ohranjeno in je v tem primeru verjetnost, da gre za MSI-H tumor, majhna.

V primeru izgube enega od MMR proteinov (negativna IHK reakcija v jedrih tumorskih celic, ob pozitivni interni kontroli v normalnem tkivu) nam takšen rezultat predstavlja fenotipski, posredni dokaz, da MMR sistem ne deluje normalno. V primeru izgube MMR proteinov, da bi potrdili ali izključili možnost, da pri pacientu gre za LS, je potrebno opraviti dodatne molekularno genetske preiskave.

V primeru izgube ekspresije MLH1 in PMS2 (kar je tudi najbolj pogosta najdba) je potrebno določiti mutacije v BRAF V600E in/ali določiti metilacijski status promotorja MLH1 - prisotnost mutacije BRAF V600E in/ali hipermetilacije MLH1 govori za sporadičen tumor in določanje zarodnih mutacij v MMR genih ni indicirano. Odsotnost mutacije BRAF V600E in/ali MLH1 hipermetilacije pa sugerira možnost sindroma Lynch in je indicirano testiranje na zarodne mutacije v MLH1 - bolnika bo potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

V primeru izgube ekspresije MSH2 in MSH6 obstaja velika verjetnost sindroma Lynch - v tem primeru je indicirano testiranje na zarodne mutacije v MSH2 - v primeru negativnega rezultata je indicirano testiranje na zarodne mutacije v MSH6 - bolnika bo potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

V primeru izgube ekspresije le MSH6 ali le PMS2 obstaja velika verjetnost sindroma Lynch - v teh primerih je indicirano testiranje na zarodne mutacije v MSH6 oz. PMS2 - bolnika bo potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

Obrazec za sinoptično poročanje patološkega pregleda resektata pri kolorektalnemu karcinomu

Priimek in ime bolnika Datum rojstva

Datum operacije..... Napotna ustanova / oddelek Kirurg.....

Naziv laboratorija za patologijo Številka biopsije

Datum sprejema vzorca..... Datum avtorizacije izvida Patolog.....

Obseg operacije / tip vzorca

Neoadjuvantno zdravljenje: ne da _____ (navedi) ni podatka

Tumor odkrit v presejalnem programu: ne da ni podatka

V resektatu skupne dolžine cm so zajeti:

- cekum
- slepič
- ascendentni kolon
- hepatična fleksura
- transversni kolon
- descendentni kolon
- sigmoidni kolon
- rektum
- anus
- omentum
- drugo _____

Lokacija tumorja:

- cekum
- slepič
- ascendentni kolon
- hepatična fleksura
- transversni kolon
- descendentni kolon
- sigmoidni kolon
- rektosigmoidni kolon
- rektum
- nedoločljivo

Največji premer tumorja:

- _____ mm
- nedoločljivo zaradi _____

Perforacija tumorja:

- Ne
- Da, v področju seroze
- Da, v retro/infraperitonealnem področju
- nedoločljivo zaradi _____

Legat tumorja glede na zavihok seroze:

(za tumorje rektuma):

- nad zavihkom (v celoti)
- v višini zavihka
- pod zavihkom (v celoti)
- nedoločljivo zaradi _____

Radialni kirurški makroskopsko poteka:

(za tumorje rektuma):

- v ravnini mezorektalne fascije (kompletna ekscizija)
- v intramezorektalni ravnini (skoraj kompletne ekscizije)
- v ravnini muskularis proprije (inkompletne ekscizije)

Oddaljenost tumorja od zobate črte:

(za abdominoperinealne resekcije)

- _____ cm
- tumor prerašča zobato črto

Histološki tip tumorja:

- Adenokarcinom brez drugih oznak (BDO)
 - Mucinozni adenokarcinom
 - Pečatnocelični adenokarcinom
 - Serirani adenokarcinom
 - Adenomu podoben adenokarcinom
 - Mikropapilarni adenokarcinom
 - Medularni adenokarcinom
 - Drugi tipi _____
- Neuroendokrini tumor (NET)
 - NET gradus 1
 - NET gradus 2
 - NET gradus 3
 - Drugi tipi _____
- Neuroendokrini karcinom visoke stopnje
 - velikocelični
 - drobnocelični
- Mešani neuroendokrini ne-neuroendokrini tumor (MINEM)
- Drugo _____

Stopnja diferenciacije tumorja:

- nizkega gradusa (dobro / zmerno diferenciran)
- visokega gradusa (slabo diferenciran)
- določitev ni smiselna glede na histološki tip

Lokalna razširjenost tumorja:

- ni tumorja (pT0)
- v submukozo (pT1)
- v muskularis proprije (pT2)
- v subserozno / perikolična / perirektalna tkiva (pT3)
globina invazije preko muskularis proprije _____ mm
- preraščanje seroze (pT4a)
- v okolne organe/strukture (pT4b)
_____ (organ / struktura)

Globina invazije v sumukozo:

- _____ mm
- nedoločljivo zaradi _____
- ni smiselno (>pT1 tumor)

Stopnja obsega invazije po Kikuchiju (sesilne lezije)

- sm1 sm2 sm3
- nedoločljivo zaradi
- ni smiselno (>pT1 tumor)

Stopnja obsega invazije po Haggittu (pecljate lezije)

- nivo 1 nivo 2 nivo 3 nivo 4
- nedoločljivo zaradi _____
- ni smiselno (>pT1 tumor)

Invazija v vene:

- ne da, intramuralno da, ektramuralno

Invazija v male žilne prostore:

- ne da sumljiva

Perinevralna invazija:

- ne da sumljiva

Brstenje tumorja ('budding')

- Bd1 Bd2 Bd1

Slabo diferencirane skupine

- G1 G2 G3

Limfocitna infiltracija:**Intratumska:**

- ne / blaga (0-2 na 1 PVP)
 izrazita (≥ 3 na 1 PVP)

Peritumska (Crohnu podobna):

- ne
 blaga/zmerna
 izrazita

Ocena odgovora tumorja na neoadjuvantno terapijo:

- ne ocenjujemo
 brez znakov regresije (Dworak 0)
 regresija s prevladujočim tumorjem (Dworak 1)
 regresija s prevladujočo fibrozo (Dworak 2)
 zelo redke rezidualne tumorske celice (Dworak 3)
 brez rezidualnih tumorskih celic (Dworak 4)

Oddaljenost tumorja od bližjega intestinalnega roba:

- tumor v robu
 ≤ 1 mm
 _____cm

Oddaljenost tumorja od radialnega roba:

- tumor v robu
 ≤ 1 mm
 _____cm

Število vseh regionalnih bezgavk: _____

Število bezgavk z metastazami: _____

Število tumorskih depozitov/satelitov: _____

Histološko potrjene oddaljene metastaze:

- ne
 da _____(lokacija)

Druge bolezenske spremembe

- Polipi (tip, število): _____
 FAP
 KVČB
 ulcerozni kolitis
 Crohnova bolezen
 neopredeljeno
 divertikli
 sinhroni karcinom(i) _____
 drugo _____

Rezultati imunohistokemije (npr. pri NET)

- _____

Patološki stadij (TNM, 8. izdaja UICC):

(y)pT _____ (y)pN _____ (y)pM _____

Imunohistokemija za MMR proteine:

- ni testirano
 ni mogoče interpretirati zaradi _____
 ni izgube ekspresije MMR proteinov
 izguba ekspresije MLH1/PMS2
 izguba ekspresije MSH2/MSH6
 izguba ekspresije PMS2
 izguba ekspresije MSH6
 drugo _____

Interpretacija rezultatov IHK za MMR proteine:

ni izgube ekspresije MMR proteinov – verjetnost, da gre za MSI-H tumor je majhna

izguba ekspresije MLH1 in PMS2 – priporočamo določanje mutacije v BRAF V600E in/ali določanje metilacijskega statusa promotora MLH1 - prisotnost mutacije BRAF V600E in/ali hipermetilacije MLH1 govori za sporadičen tumor in določanje zarodnih mutacij v MMR genih ni indicirana; odsotnost mutacije BRAF V600E in/ali MLH1 hipermetilacije sugerira možnost sindroma Lynch, in testiranje na zarodne mutacije v MLH1 je indicirano - bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

izguba ekspresije MSH2 in MSH6 – velika verjetnost za zarodne mutacije in sindroma Lynch - indicirano je testiranje na zarodne mutacije v MSH2; v primeru negativnega rezultata je indicirano testiranje na zarodne mutacije v MSH6 - bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

izguba ekspresije le MSH6 – velika verjetnost za zarodne mutacije in sindroma Lynch - indicirano je testiranje na zarodne mutacije v MSH6 - bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

izguba ekspresije le PMS2 – velika verjetnost za zarodne mutacije in sindroma Lynch - indicirano je testiranje na zarodne mutacije v PMS2 - bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

Status MMR določen z MSI testiranjem:

- ni testirano
 MSI-visok
 MSI-nizek
 MSI stabilen
 testiranje ni uspelo

BRAF (V600E) mutacijsko testiranje

- ni testirano
 mutiran
 divji tip
 testiranje ni uspelo

Testiranje metilacije promotroja MLH1

- ni testirano
 metiliran
 ni metiliran
 nekonkluziven rezultat
 testiranje ni uspelo

Obrazec za sinoptično poročanje patološkega pregleda ekscizij / polipektomij (kolorektalnega karcinoma / maligniziranih polipov)

Priimek in ime bolnika Datum rojstva

Datum operacije..... Napotna ustanova / oddelek Kirurg.....

Naziv laboratorija za patologijo Številka biopsije

Datum sprejema vzorca..... Datum avtorizacije izvida Patolog.....

Obseg operacije / tip vzorca

- ni podatka
- polipektomija / endoskopska mukozna resekcija (ELR / EMR / REMR)
- endoskopska submukozna disekcija (ESD)
- transanalna endoskopska mikrokirurgija (TEMS)
- transanalna minimalno invazivna kirurgija (TAMIS)
- endoskopska resekcija v celotni debelini (EFTR)
- drugo _____ (specificiraj)

Lokacija tumorja:

- cekum
- slepič
- ascendentni kolon
- hepatična fleksura
- transverzni kolon
- descendentni kolon
- sigmoidni kolon
- rektum

Endoskopska velikost lezije:

- ni podatka _____ (mm)

Endoskopska klasifikacija polipa:

- Pariška klasifikacija : ni podatka kategorija _____
Klasifikacija lateralno se širječega tumorja: ni podatka kategorija _____
Optična diagnoza: ni podatka kategorija _____

Tumor odkrit v presejalnem programu: ne da ni podatka

Histološki tip polipa:

- ni elementov polipa
- adenom _____ (tubularni, tubulovilozni ali vilozni)
 - nizkega gradusa
 - visokega gradusa
- sesilna serirana lezija
- sesilna serirana lezija z displazijo
- tradicionalni serirani adenom
 - nizkega gradusa
 - visokega gradusa
- hiperplastični polip
- mešani polip _____
- drugi tip _____

Histološki tip tumorja / karcinoma:

- Adenokarcinom brez drugih oznak (BDO)
 - Mucinozni adenokarcinom
 - Pečatnocelični adenokarcinom
 - Serirani adenokarcinom
 - Adenom podobni adenokarcinom
 - Mikropapilarni adenokarcinom
 - Medularni adenokarcinom
 - Drugi tipi _____
- Neuroendokrini tumor (NET)
 - NET gradus 1
 - NET gradus 2
 - NET gradus 3
 - Drugi tipi _____
- Neuroendokrini karcinom visoke stopnje
 - velikocelični drobnocelični
- Mešani neuroendokrini ne-neuroendokrini tumor (MiNEM)
- Drugo _____

Stopnja diferenciacije tumorja:

- nizkega gradusa (dobro /zmerno diferenciran)
- visokega gradusa (slabo diferenciran)
- določitev ni smiselna glede na histološki tip

Največji premer celotnega tumorja:

- _____ mm
- nedoločljivo zaradi _____

Največji premer karcinoma:

- _____ mm
- nedoločljivo zaradi _____

Globina invazije v sumukoza:

- _____ mm
- nedoločljivo zaradi _____
- ni smiselno (>pT1 tumor)

Stopnja obsega invazije po Kikuchiju (sesilne lezije)

- sm1 sm2 sm3
- nedoločljivo zaradi
- ni smiselno (>pT1 tumor)

Stopnja obsega invazije po Haggittu (pecljate lezije)

- nivo 1 nivo 2 nivo 3 nivo 4
- nedoločljivo zaradi _____
- ni smiselno (>pT1 tumor)

Invazija v vene:

- ne da, intramuralno da, ekstramuralno

Invazija v male žilne prostore:

- ne da sumljiva

Perinevralna invazija:

- ne da sumljiva

Brstenje tumorja ('budding')

- Bd1 Bd2 Bd3

*Slabo diferencirane skupine

- G1 G2 G

***Limfocitna infiltracija:**

Intratumska:

- ne / blaga (0-2 na 1 PVP)
- izrazita (≥ 3 na 1 PVP)

Peritumska (Crohnu podobna):

- ne
- blaga/zmerna
- izrazita

Oddaljenost tumorja / karcinoma od lateralnega roba:

- tumor v robu
- ≤ 1 mm
- _____mm
- nedoločljivo zaradi _____

Oddaljenost tumorja / karcinoma od globokega roba:

- tumor v robu
- ≤ 1 mm
- _____mm
- nedoločljivo zaradi _____

Ocena lateralnih robov preeksistentne lezije

- rob brez posebnosti lezija v robu
- nedoločljivo zaradi _____

Lokalna razširjenost tumorja:

- ni tumorja (pT0)
- v submukozo (pT1)
- v muskularis proprijo (pT2)
- v perikolično / subserozno maščevje (pT3)

Rezultati imunohistokemije (npr. pri NET)

- _____

Imunohistokemija za MMR proteine:

- ni testirano
- ni mogoče interpretirati zaradi _____
- ni izgube ekspresije MMR proteinov
- izguba ekspresije MLH1/PMS2
- izguba ekspresije MSH2/MSH6
- izguba ekspresije PMS2
- izguba ekspresije MSH6
- drugo _____

Interpretacija rezultatov IHK za MMR proteine:

ni izgube ekspresije MMR proteinov – verjetnost, da gre za MSI-H tumor je majhna

izguba ekspresije MLH1 in PMS2 – priporočamo določanje mutacije v BRAF V600E in/ali določanje metilacijskega statusa promotorja MLH1 - prisotnost mutacije BRAF V600E in/ali hipermetilacije MLH1 govori za sporadičen tumor in določanje zarodnih mutacij v MMR genih ni indicirana; odsotnost mutacije BRAF V600E in/ali MLH1 hipermetilacije sugerira možnost sindroma Lynch, in testiranje na zarodne mutacije v MLH1 je indicirano - bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

izguba ekspresije MSH2 in MSH6 – velika verjetnost za zarodne mutacije in sindroma Lynch - indicirano je testiranje na zarodne mutacije v MSH2; v primeru negativnega rezultata je indicirano testiranje na zarodne mutacije v MSH6 - bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

izguba ekspresije le MSH6 – velika verjetnost za zarodne mutacije in sindroma Lynch - indicirano je testiranje na zarodne mutacije v MSH6 - bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

izguba ekspresije le PMS2 – velika verjetnost za zarodne mutacije in sindroma Lynch - indicirano je testiranje na zarodne mutacije v PMS2 - bolnika je potrebno napotiti na genetsko svetovanje.

Status MMR določen z MSI testiranjem:

- ni testirano
- MSI-visok
- MSI-nizek
- MSI stabilen
- testiranje ni uspelo

BRAF (V600E) mutacijsko testiranje

- ni testirano
- mutiran
- divji tip
- testiranje ni uspelo

Testiranje metilacije promotroja MLH1

- ni testirano
- metiliran
- ni metiliran
- nekonkluziven rezultat
- testiranje ni

MOLEKULARNO-GENETSKA DIAGNOSTIKA RAKA DEBELEGA ČREVEVA IN DANKE

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) delimo na dedne in sporadične oblike. Dedne oblike nastanejo kot posledica patogenih sprememb v zarodnih celicah, medtem ko sporadične oblike nastanejo kot posledica patogenih sprememb v somatskih celicah. Patogene spremembe pri raku so neposredne spremembe v zapisu DNA ali epigenetske spremembe, ki vplivajo na izražanje genov. Trenutno velja, da obstajajo vsaj tri molekularne poti za nastanek RDČD: 1) kromosomska nestabilnost (»Chromosomal instability – CIN«), 2) okvare v MMR genih, t.j. genih za popravljanje DNA (»MisMatch Repair«), 3) hipermetilacija CpG regij (»CpG island hypermethylation phenotype – CIMP«). Značilnost tumorjev, ki nastanejo po drugi ali tretji molekularni poti je mikrosatelitska nestabilnost (MSI).

Dedne oblike RDČD

Dedne oblike RDČD se pojavljajo v sklopu različnih genetskih sindromov. Najpogosteje v sklopu sindroma Lynch (SL) in sindroma klasične družinske adenomatozne polipoze (FAP). Poleg omenjenih sindromov se RDČD pojavlja tudi v povezavi s sindromi kot so: atenuiran FAP (AFAP), polipoza povezana z *MUTYH* (MAP), sindrom Peutz – Jeghers, sindrom juvenilne polipoze (JPS) in serirani polipozni sindrom (SPS). Spremembe (različice) v genih povezanih z dednimi sindromi se prenašajo iz generacije v generacijo (so dedne). Osebe, ki so nosilci patogenih in verjetno patogenih različic v genih značilnih za dedne sindrome imajo večje tveganje, da zbolijo za rakom ki je povezan s specifičnim sindromom.

Zdravniki, ki zdravijo bolnike z novo odkritim rakom debelega črevesa in danke naj preverijo družinsko in osebno anamnezo in jih glede na indikacije napotijo na gensko svetovanje (Glej poglavje – Genetsko svetovanje). Zdravniki, ki opravljajo genetsko svetovanje, se na osnovi pridobljenih informacij o bolnikovi bolezni in boleznih v bolnikovi družini odločijo za napotitev bolnika na genetsko testiranje.

Testiranje za dedne oblike RDČD

Testiranja za dedne oblike RDČD se izvajajo na DNA ali RNA izolirani iz krvi ali drugih neturmorskih tkiv. Testiranje izvajamo z metodo sekvenciranja naslednje generacije – NGS (»Next Generation Sequencing«). Vse patogene in verjetno patogene različice potrjujemo s ponovnim odvzemom vzorca in neposrednim sekvenciranjem po Sangerju ali z metodo hkratnega pomnoževanja od ligacije odvisnih sond – MLPA (»Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification« v primeru večjih delecij ali insercij. Na izvidih poročamo poleg patogenih in verjetno patogenih različic tudi različice z nejasnim kliničnim pomenom – VUS (»variants of uncertain significance«).

Geni, ki jih v tem trenutku testiramo za dedne oblike RDČD: *APC*, *BMPRIA*, *CHEK2*, *EPCAM*, *GALNT12*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MUTYH*, *NTHL1*, *POLD1*, *POLE*, *PMS2*, *PTEN*, *SMAD4*, *STK11*, *TP53*

Sporadične oblike RDČD

Molekularno-genetske spremembe pri sporadičnih oblikah RDČD določamo na DNA ali RNA izolirani iz tkiv primarnih tumorjev ali metastaz. Večina teh tkiv, ki jih uporabljamo za izolacijo nukleinskih kislin je fiksiranih v formalinu in vklopljenih v paraffin – FFPE vzorci (»formalin fixed paraffin embedded«). Testiranje izvajamo z metodami kot so NGS, PCR v realnem času - RT-PCR (»Real Time PCR«), PCR v kombinaciji z fragmentno analizo, neposredno sekvenciranje po Sangerju, ali metilacijski MLPA (MS-MLPA).

V danem trenutku, edini klinični parameter, ki se uporablja za odločanje o klinični obravnavi bolnika z RDČD je status MMR genov. Na osnovi tega se bolnika obravnava kot bolnika s sporadičnim RDČD ali kot bolnika z visokim tveganjem za SL. Kot napovedni dejavniki so uporabne spremembe v genih *KRAS* in *NRAS*, ki napovedujejo izostanek odgovora na zdravljenje z zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR). Kot napovedni dejavniki so uporabne še pomnožitve gena *ERBB2* ter *NTRK* fuzije. Klinično pomembne različice v genu *BRAF* imajo potencialno uporabno vrednost, kot prognostični in napovedni dejavnik.

Genotipizacija genov *KRAS*, *NRAS* in *BRAF*

Vsi bolniki z metastatskim RDČD morajo biti testirani za klinično pomembne različice (mutacije) v genih *KRAS*, *NRAS* in *BRAF*. Bolniki z dokazanimi klinično pomembnimi različicami v genu *KRAS* ali *NRAS* v eksonih 2,3 ali 4 niso primerni za zdravljenje z zaviralci epidermalnega rastnega dejavnika (EGFR). Če je dokazana prisotnost klinično pomembne različice V600E (ali druge V600 aktivacijske različice) v genu *BRAF* bo zelo verjetno zdravljenje z zaviralci EGFR neuspešno razen, če se bolnika zdravi še z zaviralci *BRAF*.

Testiranje za *KRAS*, *NRAS* in *BRAF* naj se izvaja v certificiranih laboratorijih z izkazano uspešno opravljeno zunanjo kontrolo kakovosti. Za testiranje lahko uporabljamo DNA izolirano iz FFPE vzorcev primarnega tumorja ali metastaz saj so spremembe v teh treh genih identične v primarnih tumorjih in metastazah. Na Oddelku za molekularno diagnostiko Onkološkega inštituta Ljubljana, določanje pomnožitev gena *ERBB2* izvajamo z RT-PCR ali NGS.

Določanje mikrosatelitske nestabilnosti (MSI) in okvar v »DNA MisMatch Repair – MMR« genih

Mikrosatelitska nestabilnost (MSI) je stanje genske hipermutabilnosti t.j. nagnjenosti k nabiranju mutacij. MSI nastane zaradi okvar v MMR genih, t.j. v genih, ki kodirajo proteine za popraviljanje neujemanja DNA (»MisMatch Repair«).

Klinično pomembne različice v MMR genih *MLH1*, *MSH2*, *PMS2* ter *MSH6* so značilne za SL vendar so prisotne tudi pri 15% - 20% sporadičnih RDČD. Za večino tumorjev s klinično pomembno različico (mutacijo) v MMR genih je značilna visoka mikrosatelitska nestabilnost – MSI-H. Kljub temu je prvi razlog za MSI-H status sporadičnih RDČD povečana metilacija (hipermetilacija) promotora gena *MLH1*.

Določanje MSI statusa je pomembno za prepoznavo bolnikov s SL, prav tako pa lahko na podlagi MSI statusa pri bolnikih z rakom lahko predvidimo rezistenco na zdravljenje z določenimi kemoterapevtiki, ali lahko predvidimo odgovor na zdravljenje z imunoterapijo.

Določanje MSI ali statusa MMR proteinov je potrebno izvesti za vse bolnike z RDČD.

Določanje statusa MMR proteinov se izvaja z imunohistokemičnim barvanjem (IHC). Ob izostanku barvanja (izražanja) enega od MMR proteinov nam takšen rezultat predstavlja fenotipski, posredni dokaz, da MMR sistem ne deluje normalno.

Za neposredno določanje MSI se lahko uporablja validirana PCR ali NGS metoda. MSI določamo na nivoju DNA. S PCR ali NGS metodo določamo nestabilnost (napake) na večjem številu mononukleotidnih in dinukleotidnih ponovitev (t.i. mikrosatelitnih označevalcih). Pri ocenjevanju primerjamo stanje v tumorskem tkivu s stanjem v normalnem tkivu istega bolnika. Glede na delež okvarjenih mikrosatelitnih označevalcev ocenimo ali gre za mikrosatelitno stabilen vzorec - MSI-S, nizko mikrosatelitno nestabilnost - MSI-L, ali visoko mikrosatelitno nestabilnost - MSI-H. Za detekcijo MSI s PCR je priporočljiva uporaba testa, ki vsebuje vsaj 5 do 6 mononukleotidnih. V primeru določanja MSI s PCR in uporabe 6 mikrosatelitnih označevalcev je vzorec MSI-S, če noben od markerjev ne kaže nestabilnosti; MSI-L, če sta 1-2 markerja nestabilna; MSI-H, če so vsaj 3 markerji nestabilni. Določanje MSI s PCR ali NGS metodo naj se izvaja v nekonkluzivnih primerih IHC barvanja za MMR proteine. V primeru z IHC dokazane izgube barvanja enega od MMR proteinov (ali v primeru MSI-H) je potrebno za izključitev sporadične oblike raka najprej testirati tumor za klinično pomembno različico V600E v genu *BRAF* in določiti metilacijski status promotorja gena. Opcijsko se lahko izvede tudi sekvenciranje MMR gena za katerega je dokazana izguba in v nekaterih primerih tudi sekvenciranje gena, ki nosi zapis za partnerski protein za katerega je dokazana izguba. Izguba proteina MLH1 in prisotnost V600E aktivacijske različice (ali druge V600 aktivacijske različice) v genu *BRAF* v 99% primerov izključuje sindrom Lynch (SL). Prav tako izguba proteina MLH1 ob povečani stopnji metilacije promotorja gena *MLH1* izključuje SL. Ne smemo pozabiti, da gre lahko za SL tudi pri 1% bolnikov z izgubo MLH1 in dokazano V600E različico v genu *BRAF*. Vse bolnike z dokazano MSI-H in brez dokazane aktivacijske različice v genu *BRAF* in brez spremembe metilacijskega statusa promotorja gena *MLH1* je potrebno napotiti na genetsko svetovanje in testiranje za SL. Prav tako je potrebno pazljivo ravnati z bolniki z dokazano MSI-H in dokazano aktivacijsko različico v genu *BRAF* in se o napotitvi na genetsko svetovanje odločiti na osnovi njihove družinske anamneze.

Določanje pomnožitev gena *ERBB2* (HER2)

Skladno s NCCN smernicami je določanje (testiranje) pomnožitve (amplifikacije) gena *ERBB2* potrebno pri bolnikih s metastatskim RDČD zaradi uvedbe zdravljenja z zaviralci receptorja za humani epidermalni rastni dejavnik (»Human Epidermal growth factor Receptor 2«). Če je v tumorju bolnika že dokazana klinično pomembna različica v *KRAS*, *NRAS* ali *BRAF*, testiranje za prisotnost pomnožitve gena *ERBB2* ni potrebno. Po podatkih iz literature je pomnožitev gena *ERBB2* pri raku debelega črevesa in danke prisotna v približno 3% primerov. Občutno večji delež pomnožitev *ERBB2* je v tumorjih brez klinično pomembnih različic v genih *RAS* in

BRAF (*RAS/BRAF* wild type) in znaša med 5%-14%. Za dokazovanje pomnožitve gena *ERBB2* se lahko uporablja validirano FISH ali NGS metodo.

Določanje NTRK fuzij

NTRK fuzije so zelo redke pri RDČD. Prisotne so v približno 0.35% tumorjev brez klinično pomembnih različic v genih *KRAS*, *NRAS* in *BRAF*. Najpogosteje so prisotne v skupini tumorjev z okvaro v MMR genih (dMMR), še bolj natančno v skupini dMMR (MLH-1)/MSI-H. Zaviralci NTRK fuzij so učinkoviti samo v primeru prisotne fuzije in niso učinkoviti v primeru klinično pomembnih različic (mutacij) v NTRK. Po priporočilih NCCN smernic je smotrnno testirati le *KRAS/NRAS/BRAF* negativnih tumorjev RDČD, in morebiti še podskupino MSI-H tumorjev. Metodologija, ki je lahko uporabljena za določanje NTRK fuzij je IHC, FISH, NGS-DNA ali NGS-RNA. Zaradi redkih tumorjev z *NTRK* fuzijo je priporočljivo, da se najprej izvede IHC za *NTRK* fuzije in v primeru pozitivne reakcije potrdi z NGS. Potrditev *NTRK* fuzije z RNA-NGS se priporoča zaradi visokega odstotka lažno pozitivnih IHC rezultatov za *NTRK* fuzije.

KIRURGIJA JETRNIH ZASEVKOV RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

1. Splošni principi pristopa pri bolniku s sumom na zasevke jeter zaradi raka DČD:

Če pri bolniku z rakom DČD z eno od slikovnih preiskav (UZ, CT, MR) odkrijemo eno ali več tumoroznih tvorb v jetrih, lahko utemeljeno sumimo, da gre za jetrne zasevke raka DČD. Histološka oz. citološka verifikacija najdenih zasevkov ni indicirana! Izjemoma se za verifikacijo odločimo po mnenju multidisciplinarnega onkološkega konzilija.

Kadar ugotovimo zasevke hkrati s primarnim tumorjem ali pred tem, govorimo o sinhronih; o zgodnjih metahronih, če jih ugotovimo do 12 mesecev po operaciji primarnega tumorja; o kasnih metahronih zasevkih pa, če jih ugotovimo več kot 12 mesecev po operaciji primarnega tumorja;

Vsak bolnik z jetrnimi zasevki (resektabilnimi ali »neresektabilnimi«), z ali brez razsoja po ostalih organih, naj bo predstavljen na multidisciplinarnem onkološkem konziliju, kjer se odločamo glede vrste in strategije zdravljenja; Trenutno velja, da le kurabilna (R0) kirurška resekcija (> 1mm varnostnega robu) jetrnih zasevkov nudi možnost dolgoročnega preživetja (5-letno preživetje tudi preko 50%). Zdravljenje jetrnih zasevkov je multimodalno in interdisciplinarno. V diagnostično terapevtski postopek na multidisciplinarnem konziliju morajo biti vedno vključeni jetrni kirurg, onkolog internist, onkolog radioterapevt, radiolog in praviloma tudi interventni radiolog, ki bodo ustrezno moderirali celoten postopek zdravljenja. Predstavitve bolnikov na multidisciplinarnem konziliju in kirurško zdravljenje se izvaja v enotah za jetrno kirurgijo v UKC Ljubljana, UKC Maribor ali OI Ljubljana.

Vsak bolnik s primarno neresektabilnimi jetrnimi zasevki, ki prejema neoadjuvantno kemoterapijo z namenom doseči resektabilnost, mora biti predstavljen na konziliju po tretjem ciklusu oz. najkasneje po petem ciklusu kemoterapije oz. po dveh oz. štirih mesecih (glede na vrsto kemoterapije).

Bolnike z metastazami na jetrih, ki so zdravljeni kirurško, pripravimo in vodimo pred, med in po operaciji po principih kirurgije s pospešenim okrevanjem (ERAS).

Ocena funkcije jeter pred resekcijo jeter

- je do določene mere možna na osnovi preprostih laboratorijskih preiskav: (nivo holesterola v krvi, protrombinski čas, albumini, bilirubin, indio cianin green (ICG) test).
- pri razširjenih resekcijah (> 3 jetrne segmente), je potrebno oceniti volumen in funkcijo preostanka jeter s pomočjo CT volumetrije jeter in ICG test, npr. LiMOn. Priporoča se da, se v primeru embolizacije ali ligature ene od vej vene portae ali v primeru ALPPS, izvede tudi funkcijska scintigrafija jeter (»HIDA scan«).
-

Podatki o primarnem tumorju

Pred vsakim posegom na jetrih zaradi jetrnih zasevkov je potrebna endoskopska in CT in/ali MR zamejitev primarnega tumorja (pri sinhronih), ali izključitev recidiva oziroma novega tumorja (pri metahronih).

Opredelevitev sumljivih jetrnih sprememb in izključitev zunaj jetrnih zasevkov

a. Slikovna diagnostika:

Opredeleviti je potrebno velikost, število, lokalizacijo in odnos glede na anatomske strukture v jetrih in s sosednjimi organi (žilne in žolčne cevne strukture). Slikovne preiskave, ki so standard:

- CT jeter s kontrastom (nativno, arterijska faza, portalna faza v prečnih, sagitalnih in koronarnih rezih),
- MR jeter s hepatospecifičnim kontrastom (nativno, arterijska faza, portalno-venska faza, pozna venska faza in hepatospecifična faza v prečnih, sagitalnih in koronarnih rezih).

b. Izključitev zunaj jetrnih zasevkov:

Zasevke v pljučih izključujemo s CT prsnega koša. V primeru suma na razsoj boleznih zunaj pljuč in jeter je, glede na mnenje konzilija, lahko indiciran PET CT.

c. Dodatna diferenciacija morfološko nejasnih jetrnih lezij:

Dodatne preiskave pri nejasnih spremembah v jetrih so potrebne redko in jih izvedemo na osnovi priporočila multidisciplinarnega onkološkega konzilija (npr. UZ jeter s kontrastom, punkcijska verifikacija...).

Indikacija, pristop in možnosti povečanja preostanka jeter pri resekciji jeter zaradi jetrnih zasevkov

d. Indikacija za resekcijo:

- tehnično izvedljiva R0 resekcija
- ostanek jeter s pripadajočim portalnim pediklom (hepatična arterija, portalna vena, žolčni vod) in vensko drenažo (hepatalna vena) je vsaj 30% izhodiščnega zdravega jetrnega parenhima. Pri določenih bolnikih je potrebno ohraniti več kot >40% (KT, maščobno spremenjena jetra) in v primeru cirotično spremenjenih jetrih >50% jetrnega tkiva,

- obseg (*ne indikacije*) jetrne resekcije opredeljuje velikost, število in lega zasevkov.

b. Kontraindikacije za resekcijo jeter pri RDČD:

Iz tehničnega aspekta predstavlja absolutno kontraindikacijo stanje, ko ne moremo izvesti R0 resekcije z ohranitvijo vsaj 30% jeter ter neobvladljivo zunaj jetrno obolenje.

c. Operativni pristop za resekcije na jetrih je lahko:

- Klasičen z laparotomijo,
- Minimalno invaziven z laparoskopsko metodo.

d. Problem premajhnega volumsko-funkcionanega bodočega preostanka jeter lahko rešujemo:

- interventno radiološko z embolizacijo kontralateralne vene porte,
- kirurško z ligaturo kontralateralne vene porte,
- kirurško z »ALPPS« postopkom z ali brez predhodnega zaprtja kontralateralnega portalnega venskega sistema.

Strategija kirurškega zdravljenja:

Načeloma naj velja, da se strategija zdravljenja dogovori na onkološkem multidisciplinarnem konziliju! Upoštevati je potrebno bolnikovo splošno sposobnost za predvideno operacijo, kirurško tehnični aspekt in globalni onkološki prognostični aspekt (npr. Fong score....)

a. Kirurška strategija zdravljenja metahronih jetrnih zasevkov:

Pri resektabilnih metahronimi zasevkih obstajajo tri možnosti:

- Takojšna resekcija jetrnega zasevka (PS 0, tehnično enostavna resekcija, ugodna prognoza),
- Takojšna resekcija jetrnega zasevka → pooperativna KT (manj ugodna prognoza),
- KT → resekcija → KT

b. Kirurška strategija zdravljenja glede trenutka jetrne operacije in prioritete organa zdravljenja pri sinhronih jetrnih zasevkih (jetra ali črevo):

- Sočasna resekcija sinhronih jetrnih zasevkov in primarnega tumorja je indicirana pri bolnikih v dovolj dobrem splošnem stanju in kadar ne gre za dve »major resekciji« (npr.: resekcija 3 ali več segmentov jeter, razširjena resekcija rektuma), kjer je tveganje za višjo stopnjo perioperativne obolevnosti in umrljivosti pomembno večja. Sočasna operacija se lahko izvede pred, med in po končanem drugem specifičnem onkološkem zdravljenju.
- Jetra najprej (»liver first, reverse approach«) strategija je smiselna pri asimptomatskih rakih, ki potrebujejo neoadjuvantno onkološko zdravljenje, jetrni zasevki pa so še resektabilni.
- Primarni tumor najprej (»delayed liver resection«, »staged procedure«) je najpogostejši način zdravljenja. Jetrna resekcija se izvede z 2-3 mesečnim zamikom po resekciji primarnega tumorja in perioperativne KT.

Bolniki z neresektabilnimi jetrnimi zasevki:

Pričnemo s sistemskim zdravljenjem (KT in/ali tarčnimi zdravili). Pri 10-20% bolnikih dosežemo regres bolezni, da je mogoča R0 resekcija.

Nekirurške - lokoregionalne in ablativne tehnike:

Pri izbranih bolnikih, ki niso primerni za resekcijo, se lahko poslužimo lokoregionalnih in ablativnih metod zdravljenja jetrnih zasevkov, kot so: radiofrekventna ablacija, mikrovalovna ablacija, elektrokemoterapija, ireverzibilna elektroporacija, krioterapija, kemoembolizacija, radioembolizacija in stereotaktična radioterapija (SBRT). Izvajamo jih kot samostojno zdravljenje, ali komplementarno ob resekciji jeter (neugodno, globoko ležeče manjše zasevke).

Presaditev jeter pri bolnikih z neresektabilnimi jetrnimi zasevki.

V republiki Sloveniji se presaditev jeter pri bolnikih z zasevki kolorektalnega raka ne izvaja. Presaditev jeter pri pacientih z neresektabilnimi zasevki kolorektalnega raka omejenimi na jetra je možna v sklopu kliničnih študij in v državah z donorskimi programi, kjer število pridobljenih organov presega trenutne potrebe. Presaditev dela jeter živega dajalca pri pacientih z neresektabilnimi zasevki kolorektalnega raka omejenimi na jetra je možna v sklopu kliničnih študij in v ustanovah kjer se poseg že izvaja (10-20 posegov letno). Navkljub obetavnim rezultatom nekaterih raziskav, dokazi ne podpirajo uvajanja kliničnih programov ortotopne presaditve jeter pri rakastih obolenjih izven obstoječih meril in smernic.

Spremljanje bolnika po resekciji jeter:

Bolniki po operaciji jetrnih zasevkov naj bodo spremljani najmanj 10 let po zdravljenju. Spremljanje vključuje določitev CEA in CA 19-9 ob vsakem kliničnem pregledu in slikovne preiskave s CT/MR jeter in CT prsnega koša. Prva slikovna preiskava je CT trebušnih organov 3 mesece po resekciji jeter in nato ponovno čez 6 mesecev in nato na 6 mesecev prva tri leta, po treh letih pa na 6–12 mesecev. CT pljuč naj se opravi 1 krat letno (načeloma hkrati s CT jeter). V vmesnem obdobju med posameznimi CT preiskavami jeter se poleg tumorskih markerjev opravi tudi UZ trebušnih organov.

Intenziteta spremljanja je po 5 letih lahko prilagojena bolniku oz. stopnji agresivnosti obolenja.

Z vsako reresekcijo jetrne zasevka se začne »novo obdobje« sledenja.

LOKALNO NEKIRURŠKO ZDRAVLJENJE JETRNH ZASEVKOV

SBRT

Standardno zdravljenje resektabilnih zasevkov je kirurška resekcija.

V kolikor bolnik ni kandidat za operacijo ali se predvideva, da resekcija ne bi bila radikalna, so možni drugi postopki zdravljenja jetrnih zasevkov.

Stereotaktična radioterapija (SBRT) je novejša tehnika obsevanja, ki omogoča natančno posredovanje visoke doze obsevanja na tarčni volumen z minimalno dozno obremenitvijo sosednjih zdravih tkiv. Gre za neinvazivno metodo zdravljenja, kjer anestezija ni potrebna, zdravljenje je praviloma ambulantno. Pri tem uporabimo 1 do nekaj frakcij

obsevanja (praviloma 3 frakcije). Omogoča od 70-100% lokalno kontrolo 1. leto in 60-90% 2. leto po SBRT. Ima zadovoljiv toksični profil z 1-10% G3-4 toksičnostjo.

Indikacije za SBRT jetrnih zasevkov raka debelega črevesa in danke:

- Velikost zasevkov: ≤ 6 cm
- Številozasevkov: ≤ 4
- Brez aktivne ekstrahepatične bolezni
- >700 cc zdravih jeter
- Fokalni TU
- >5 mm oddaljenost od lumna črevesja
-

Kriteriji za SBRT po Scorsetti s sod.

	BOLNIKI		
	Primerni	Mejni	Neprimerni
Število zasevkov	<3	4	>4
Velikost zasevkov (v cm)	1-3	3-6	>6
Oddaljenost od OAR (v mm)	>8	5-8	<5
Funkcija jeter	Child A	Child B	Child C
Zdrav jetrni parenhim (cc)	>1000	700-1000	<700

Najnižjo stopnjo tveganja imajo zasevki, ki se nahajajo centralno: stran od črevesja, reber, biliarnega trakta. Nizko stopnjo tveganja imajo zasevki, ki se nahajajo v zgornjih lateralnih jetrih, srednjo stopnjo tveganja imajo zasevki, ki ležijo centralno ob biliarnem traktu in visoko stopnjo tveganja za zaplete ob SBRT imajo lezije, ki ležijo ob bližini želodca in črevesja.

Intervencijska radio-onkologija jetrnih zasevkov raka debelega črevesa in danke

Perkutane lokalne ablativne metode

Perkutane ablativne metode (PAM) izvajamo pod kontrolo računalniške tomografije (CT), cone beam CT, ultrazvoka ali kombinacijo teh metod. Najbolj razširjena perkutana ablativna metoda pri nas in v svetu je radiofrekvenčna ablacija (RFA). V zadnjem času je vse več poročil o učinkovitosti mikrovalovne ablacije (MWA). Prednost MWA v primerjavi z RFA je predvsem učinkovitost metode v bližini žil večji, ker ni toplotno-hladilnega učinka (heat-sink effect), področje ablacije je večje in čas ablacije je krajši. PAM izvajamo pri bolnikih, ki imajo v jetrih največ 4 zasevke, premera največ do 5 cm.

Priporočila: perkutane ablativne metode

- Pri bolnikih s samo neresektabilnimi zasevki jeter, ali oligometastatsko boleznijo, pridejo v poštev lokalne perkutane ablativne metode, kot sta RFA ali MWA. Odločitev je treba sprejeti na multidisciplinarnem konziliju, ki temelji na lokalnih izkušnjah, značilnosti tumorjev in želje pacientov.
- PAM se lahko uporablja samostojno ali skupaj z kirurško resekcijo ali sistemsko kemoterapijo s ciljem uničenja vseh vidnih zasevkov.

Perkutane lokalne intraarterijske metode

Neresektabilne jetrne zasevke lahko zdravimo z intraarterijskimi metodami intervencijske onkologije kot sta transarterijska kemoembolizacija (angl. *transarterial chemoembolization*, TACE), intraarterijska aplikacija citostatika in radioembolizacija (angl. *selective intraarterial radioembolization*, SIRT). Za kemoembolizacijo uporabljamo večinoma novo embolizacijsko sredstvo DEB (angl. *drug eluting beads*), ki nase zelo dobro veže citostatik irinotekan. Postopek se imenuje DEBIRI (angl. *drug eluting beads irinotecan*) TACE. Pri unilobarni bolezni načrtujemo 2 posega DEBIRI v razmaku 4 tednov, pri vsakem posegu uporabimo 100 mg irinotekana. Pri bilobarni bolezni načrtujemo 4 posege v razmaku 2 tednov.

Pri SIRT lokalno perkutano intraarterijsko apliciramo radioaktivni itrij (Y90), ki je vezan na nosilce (delce velikosti 40-60 μ). Nekroza tumorja je posledica β sevanja Y90. Prednost posega predstavlja dejstvo, da ga je možno večkrat varno ponoviti.*

Priporočila lokalne intraarterijske metode

- Bolnike s neresektabilnimi zasevki jeter ali OMD lahko zdravimo z DEBIRI in SIRT, ko so izčrpane vse ostale možnosti sistemskega in operativnega zdravljenja.
- Unilobarno zdravljenje jetrnih zasevkov s SIRT (metoda je v postopku registracije pri ZZZS) omogoča istočasno kontralateralno hipertrofijo, podobno kot imamo pri predoperativni embolizaciji portalne vene. Zaradi tega je SIRT dobra alternativa pri pacientih, pri katerih je načrtovan pooperativni ostanek jeter remajhen za varno izvedbo resekcije.

Embolizacija portalne vene (EPV)

Embolizacija portalne vene je poseg intervencijske radiologije, ki ga opravljamo pri pacientih pred načrtovano obsežno jetrno resekcijo zaradi zasevkov RDČD. Načrtovani predvideni ostanek jeter FLR (*angl. future remnant liver*), ki še zagotavlja primerno jetrno funkcijo po operaciji, je vsaj 30% celotnega jetrnega volumna zdravih jeter. Ob okvari jetrnega parenhima zaradi kemoterapije ali ciroze jeter je primeren odstotek volumna FLR zaradi slabše jetrne funkcije vsaj 30% in pri cirozi jeter 40%. Uspešnost hipertrofije zdravih predelov jeter kontroliramo 3 - 6 tednov po embolizaciji s pomočjo računalniško tomografske (CT) - ali magnetno resonančne (MR) volumetrije.

Sledenje po perkutanih ablativnih metodah

CT ali MR s kontrastnim sredstvom so priznane standardne metode za ocenjevanje učinka zdravljenja. Slike preiskav, pridobljene 4 tedne po PAM, kažejo uspešno, popolno ablacijo kot nekrotično območje, ki se ne opacificira po aplikaciji kontrastnega sredstva (mRECIST kriteriji). Priporočeni protokol sledenja po uspešnem zdravljenju (kompletni odgovor) s PAM vključuje preglede s CT ali MR na 3-4 mesece.

Sledenje po TACE

Prvo kontrolo po zdravljenju naredimo 2 mesece po zadnjem posegu s 3 faznim CT ali MR s hepatospecifičnim kontrastnim sredstvom, pri tem uporabljamo RECIST in mRECIST kriterije. Kadar je objektivni odgovor dosežen, kontroliramo bolnika s CT ali MR na 3-4 mesece prvo leto, nato vsakih 6 mesecev naslednje leto. Ob progresu bolezni multidisciplinarno ocenimo možnost ponovnega posega.

Sledenje po SIRT

Za oceno odgovora na zdravljenje po SIRT uporabljajo kombinacijo Choi, RECIST in mRECIST kriterijev. Prvo kontrolo po zdravljenju naredimo 2 mesece po posegu. Priporočeni protokol sledenja po uspešnem zdravljenju s SIRT vključuje preglede s CT ali MR na 3-4 mesece prvo leto, kasneje kot pri sledenju kurativnega zdravljenja zasevkov.

SMERNICE ZDRAVLJENJA BOLNIKOV S PONOVI TVIJO RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Osnovni principi

Za zdravljenje se odločamo individualno, odvisno od lege, velikosti in lokalizacije primarnega tumorja, števila in lokalizacije zasevkov, biomarkerjev, stanja zmogljivosti bolnika in sočasnih bolezni. Namen zdravljenja je lahko ozdravitev ali le paliacija.

Pri velikih tumorjih, ki ožijo lumen črevesa, ali tumorjih, ki krvavijo, priporočamo kirurško odstranitev tumorja debelega črevesa, pri tumorjih danke pa razbremenilno stomo ali izjemoma vstavev opornice. Dodatno predoperativno zdravljenje je pri tumorjih danke odvisno od odločitve multidisciplinarnega konzilija.

Pri bolnikih z resektabilnim solitarnim zasevkom v jetrih ali pljučih priporočamo operacijo le-tega ali uporabo ene od ablativnih tehnik v kolikor operacija ni izvedljiva.

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.

Pred odločitvijo o sistemskem zdravljenju metastatskega raka debelega črevesa in danke je potrebna določitev mutacij v genih KRAS, NRAS in BRAF, HER 2 in NTRK genskih fuzij.* V kolikor ni bila določena MMR ali MSI ob primarni diagnozi, jo je potrebno določiti ob ugotovitvi metastatske bolezni, za odločitev o zdravljenju z imunoterapijo z anti- PD- 1 monoklonalnim protitelesom v monoterapiji ali v kombinaciji z anti CTLA-4 monoklonalnim protitelesom v primeru MSI-H ali dMMR*.

*Po registraciji BRAF in MEK zaviralcev, anti- HER 2 zaviralcev, NTRK zaviralcev in anti- PD1 monoklonalnih protiteles protitelesom v monoterapiji ali v kombinaciji z anti CTLA-4 monoklonalnim protitelesom v primeru MSI-H ali dMMR pozitivnega metastatskega raka debelega črevesa in danke s strani EMA in umestitvi anti- PD1 monoklonalnih protiteles na B-listo zdravil in s tem zagotovljenega financiranja zdravljenja.

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, FOLFOXIRI) v kombinaciji s tarčnimi zdravili (cetuximab, bevacizumab, panitumumab) v drugi liniji pa lahko FOLFIRI tudi z afliberceptom ali ramucirumabom). Cetuximab in panitumumab lahko uporabljamo tudi v monoterapiji, primeru BRAF mutacije kombinacijo BRAF zaviralca, anti- EGFR zaviralca in kemoterapije, ali BRAF in MEK zaviralca v kombinaciji z anti- EGFR zaviralcem, v primeru HER 2 pozitivnega in RAS nemutiranega tumorja pa anti- HER 2 zaviralce. V monoterapiji uporabljamo tudi citostatik trifluridine+tipiracil in tarčno zdravilo regorafenib, v primeru NTRK genskih fuzij NTRK zaviralec.

V kolikor radikalno zdravljenje zaradi obsežne metastatske bolezni ali sistemsko zdravljenje zaradi slabe splošne zmogljivosti, pomembnih sočasnih bolezni, ni možno, so bolniki zdravljeni paliativno z namenom lajšanja težav, ki jih povzročajo ponovitve (bolečine, krvavitve, težave z odvajanjem blata, ipd). V poštevek prihajajo paliativni kirurški posegi ali obsevanje ali le ustrezna simptomatska terapija

Zdravljenje lokoregionalne ponovitve raka danke

V primeru ponovitve raka danke se za način zdravljenja odločamo individualno. Izbor je odvisen od lokoregionalne razširjenosti bolezni in eventuelne prisotnosti oddaljenih zasevkov, ocene o resektabilnosti recidiva, od vrste že prejetega zdravljenja ter od bolnikovih težav, splošnega stanja in sočasnih bolezni.

Bolniki, ki primarno niso bili zdravljeni z obsevanjem:

Pri teh bolnikih je indicirano predoperativno zdravljenje, praviloma z dolgim režimom obsevanja s sočasno kemoterapijo in odlogom do operacije (veljajo principi kot pri primarnem zdravljenju lokoregionalno napredovalih rakov danke).

Bolniki, ki so bili primarno zdravljeni z obsevanjem:

Za ponovno predoperativno obsevanje se odločimo, v kolikor je to izvedljivo glede na časovni interval od primarnega obsevanja, obseg bolezni in že prejeta doza okolišnjih tkiv.

V tumorski tarčni volumen (GTV) vključimo recidiv in znane patološke bezgavke. Planirni tarčni volumen (PTV) generiramo z robom 1-3cm okoli GTV. Bolniki so obsevani dvakrat dnevno z dozo 1.2-1.5 Gy na frakcijo do skupne doze 30-40.8 Gy. Ob tem prejemajo sočasno kemoterapijo s 5-FU ali kapecitabinom. Razmak med dnevnima frakcijama obsevanja mora biti vsaj 6 ur. Uporabljamo IMRT ali 3D konformno tehniko obsevanja.

Operacija sledi 8-10 tednov po zaključenem predoperativnem zdravljenju.

V kolikor obsevanje ni možno, svetujemo pri resektabilnih recidivih karcinoma danke operacijo, pri neresektabilnih pa ustrezno paliativno zdravljenje. Kirurški posegi pri recidivu raka danke so zelo zahtevni in se izvajajo v centru z ustreznimi izkušnjami in s sodelovanjem drugih specialistov(urologije, ortopedije, ginekologije, rekonstruktivne kirurgije).

Pri bolnikih, ki niso kandidati za kirurški poseg, pretehtamo možnost (ponovnega) paliativnega obsevanja tumorja. Pri paliativnih posegih neresektabilnega recidiva raka danke lahko uporabljamo ablativne metode npr. radiofrekvenčno ablacijo, mikrovalovno ablacijo, krioterapijo, elektrokemoterapijo.

PRIMARNA OLIGOMETASTATSKA BOLEZEN

Sinhrona pljučne metastaze:

• **RESEKTABILNA SOLITARNA METASTAZA** → radikalna resekcija primarnega tumorja (pri karcinomu danke po predoperativnem zdravljenju), sledi torakotomija in resekcija pljučne metastaze, nato sistemsko zdravljenje 6 mesecev. V primeru, da bolnik ni primeren za radikalno resekcijo, pride pri izbranih bolnikih v poštev SBRT pljučnega zasevka.

• **ŠTEVILNE PLJUČNE METASTAZE** → sistemsko zdravljenje: resektabilne → operacija. V primeru, da bolnik ni primeren za radikalno resekcijo, pride pri izbranih bolnikih v poštev SBRT pljučnih zasevkov.

V kolikor so zasevki neresektabilni → sistemsko zdravljenje za razsejano bolezen.

Sinhrona resektabilne jetrne metastaze:

Rak debelega črevesa:

Radikalna resekcija primarnega tumorja in sinhrona/metahrona operacija metastaz in nato sistemsko zdravljenje 6 mesecev.

ali

Uvodna kemoterapija po shemi FOLFOX ali XELOX ali FOLFIRI oz. XELIRI z ali brez dodatka tarčnih zdravil za 2-3 mesece, čemur sledi operacija primarnega tumorja in metastaze in pooperativno drugi del kemoterapije.

ali

Radikalna resekcija primarnega tumorja debelega črevesa, čemur sledi XELOX ali FOLFOX ali FOLFIRI oz. XELIRI z ali brez dodatka tarčnih zdravil za 2-3 mesece, čemur sledi operacija metastaze in pooperativno drugi del kemoterapije.

ali

Najprej operacija jetrnih metastaz. Takega pristopa se poslužujemo redkeje. Odločitev mora sprejeti multidisciplinarni konzilij.

Rak danke:

Uvodna kemoterapija po shemi FOLFOX ali XELOX ali FOLFIRI oz. XELIRI z ali brez dodatka tarčnih zdravil kateri sledi predoperativno obsevanje po kratkem režimu in v času odloga do operacije še drugi del kemoterapije (v skupnem trajanju 3-4 mesece). Po presoji kirurškega tima sledi sočasna ali zaporedna operacija primarnega tumorja in zasevkov. Pooperativno bolniki prejajo še tri mesece sistemsko zdravljenje.

ali

Radikalna resekcija metastaz, čemur sledi kemoterapija po shemi FOLFOX ali XELOX ali FOLFIRI oz. XELIRI za 3 mesece in predoperativno obsevanje po kratkem režimu v času pavze med sistemskim zdravljenjem ali predoperativna radiokemoterapija po dolgem režimu. Sledi operacija primarnega tumorja in pooperativno drugi del kemoterapije.

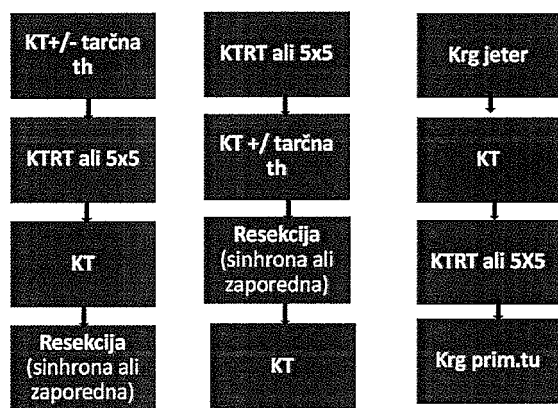
ali

Predoperativno obsevanje po kratkem režimu (*ali kemoradioterapija), ki ji sledi kemoterapija po shemi FOLFOX ali XELOX ali FOLFIRI oz. XELIRI z/brez tarčnih zdravil. Po presoji kirurškega tima sledi sočasna ali zaporedna operacija primarnega tumorja in zasevkov. Pooperativno bolniki prejmejo še tri mesece sistemskega zdravljenja.

ali
Najprej operacija jetrnih metastaz. Takega pristopa se poslužujemo redkeje. Odločitev mora sprejeti multidisciplinarni konzilij.

Opomba: Napredovali tumorji danke lahko po presoji konzilija predoperativno prejmejo dolg obsevalni režim. Odlog do operacije po predoperativnem obsevanju je lahko več kot 8-10 tednov.

Algoritem možnosti zdravljenja oligometastatskega raka danke



Sinhrono neresektabilne metastaze:

Pričnemo s sistemskim zdravljenjem, nato pa glede na učinkovitost le- tega po ponovnih zamejitvenih preiskavah pretehtamo možnost resekcije. V kolikor so metastaze resektabilne sledi operacija primarnega tumorja in metastaz ter nato nadaljujemo s sistemskim zdravljenjem do skupnega trajanja 6 mesecev. V kolikor po ponovnih zamejitveni preiskavah bolezen ostaja neresektabilna nadaljujemo s paliativnim zdravljenjem glede na odziv boleznici po smernicah za polimetastatsko bolezen.

Opomba: v primeru obstruktivnih težav svetujemo radikalno resekcijo primarnega tumorja debelega črevesa, v primeru neresektabilnega tumorja ali tumorja danke pa le razbremenilno stomo ali izjemoma vstavitev opornice. Pri primarnem tumorju v danki svetujemo predoperativno/paliativno obsevanje glede na možnost resekcije in simptome.

Pri vseh bolnikih je potrebna slikovna ocena učinkov zdravljenja na 2-3 mesece!

HIPEC (hipertermična intraperitonealna kemoterapija)

Znano je, da približno pri 40 % bolnikov z RDČD v naravnem poteku bolezni pride do nastanka karcinoze peritoneja (KP). KP je lahko izolirana, lahko je v kombinaciji z zasevki na drugih lokacijah. Predstavlja glavni vzrok simptomatike bolnikov v smislu malignih zapor črevesa in ascitesa, ki vodita v poglobljeno anoreksijo in stopnjevanje bolečin. Tradicionalno je bila KP pri bolnikih z RDČD smatrana kot terminalna faza bolezni, saj je bilo preživetje bolnikov okoli 6 mesecev.

Peritonektomija oz. citoreduktivna kirurgija s hipertermično intraperitonealno kemoterapijo (HIPEC) sta metodi zdravljenja skrbno izbranih bolnikov zaradi KP s katero dosežemo izboljšanje preživetja teh bolnikov. Vključujeta odstranitev prizadetega peritoneja (peritonektomija) z multivisceralnimi resekcijami za doseg cilja, to je maksimalna citoredukcija vseh vidnih sprememb v trebuhu. KP je tako danes smatrana kot metastatska bolezen, ki jo ustrezno zdravimo lokoregionalno v kombinaciji s sistemsko terapijo. Kirurški posegi pri citoreduktivnih posegih so jasno definirani in splošno sprejeti, učinkovine za intraperitonealno kemoterapijo, njihovi odmerki in čas izpostavljenosti pa se med ustanovami precej razlikujejo. V lanskem letu je bil sprejet konsenz, da HIPEC ostaja metoda zdravljenja izbranih bolnikov, vendar pa so potrebne dodatne raziskave.

Učinki hipertermije in sočasne intraperitonealne kemoterapije so:

- povečan prehod kemoterapevtika (KT) v tkiva,
- povečana citotoksičnost KT,
- anti tumorski učinek hipertermije,
- intraperitonealno dosežemo večjo lokalno koncentracijo KT
- manjša sistemska toksičnost KT

Za pravilen izbor bolnikov uporabljamo več kvantitativnih prognostičnih kazalcev: biološka agresivnost tumorja (gradus), uspešnost primarne resekcije, prizadetost bezgavk ob postavitvi diagnoze in obseg KP. Najpomembnejši med njimi je ocena razširjenosti in porazdelitve bolezni znotraj trebuha, t.i. indeks peritonealne karcinomatoze (PCI), ki ga določamo preoperativno s pomočjo radioloških preiskav, še bolj natančno pa intraoperativno pri kirurški eksploraciji.

Ob sumu na karcinozo peritoneja pri RDČD je potrebno opraviti sledeče preiskave:

- CT trebuha in prsnega koša
- PET-CT
- MR trebuha z difuzijo poprotokolu za ugotavljanje karcinoze
- Lab. vrednost CEA in CA 19-9 v serumu

Kontraindikacije za peritonektomijo in HIPEC pri RDČD

- PCI nad 20
- prizadetost več kot 2/3 tankega črevesa oziroma mezenterija tankega črevesa
- metastatska bolezen jeter (več kot trije nesubkapsularni zasevki)
- prisotnost neresektibilne bolezni izven abdomna
- difuzna in obsežna KP
- progres KP ob sistemskem zdravljenju

- maligna obstrukcija črevesa
- starost več kot 70 let
- resna spremljajoča obolenja (kardiopulmonalna in ledvična obolenja, WHO index >2)

Bolniki z visokim tveganjem za progres s KP:

- tisti z minimalno KP ob primarni operaciji RDČD
- tisti z ovarijskimi zasevki
- tisti z perforiranimi tumorji oziroma iatrogeno perforacijo primarnega tumorja

Pri bolnikih z visokim tveganjem za KP je indicirano sledenje s CT trebuha. Ob pojavu KP je potrebno bolnika predstaviti kirurgu za HIPEC za presojo ali je kandidat za operacijo.

V primeru, da pri bolniku z RDČD ob primarni operaciji ugotovimo omejeno KP, je indicirana le eksploracija za intraoperativno oceno PCI. Kakršne koli resekcije v takem primeru, tudi eventualna resekcija primarnega tumorja, bistveno poslabšajo uspešnost citoredukcije in HIPEC-a, kar je znano iz študij (prejšnje število operacij (PSS - prior surgical score) pomembno vpliva na ponovitev bolezni in preživetje bolnikov). Če je indicirano, je smiselna le izpeljava razbremenilne stome. Potrebna je napotitev bolnika v ustrezni terciarni center, ki izvaja citoredukcijo in HIPEC.

PIPAC

PIPAC (Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy ali intraperitonealna aerosolna kemoterapija pod povišanim pritiskom) se uporablja pri zdravljenju karcinoze peritoneja z namenom zmanjšanja simptomov zaradi karcinoze. Zdravimo prvem bolnike, ki ne prejemajo več sistemske terapije. Lahko se daje tudi ob sistemskem zdravljenju med enim in drugim ciklusom kemoterapije.

PRIMARNA POLIMETASTATSKA BOLEZEN

Sistemsko zdravljenje

Resekcija primarnega tumorja ali obvod oz. vstavev opornice v primeru grozeče obstrukcije, nato sistemsko zdravljenje.

PRVI RED TERAPIJE:

Kombinacija tarčnih zdravil s kemoterapijo z irinotekanom in s fluoropirimidini ali z oksaliplatinom in s fluoropirimidini (FOLFIRI, XELIRI, FOLFOX, XELOX, FOLFOXIRI) glede na biomarkerje- mutacije v KRAS in NRAS genu.

Pri bolnikih z nemutiranim KRAS in NRAS genom priporočamo v 1.liniji zdravljenje z anti- EGFR zaviralci, cetuximaba ali panitumumab, še posebej za tumorje leve strani. V primeru tumorjev desne strani anti VEGFR

zaviralec bevacizumab v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo. Pri bolnikih, ki imajo mutacije v KRAS ali NRAS genu, priporočamo kemoterapijo v kombinaciji z bevacizumabom.

Pri BRAF mutiranih bolnikih priporočamo uporabo trojčka FOLFOXIRI, v kolikor bolnikovo stanje to dopušča, drugače eno izmed zgoraj navedenih KT.

Pri bolnikih z MSI nestabilni tumorji priporočamo imunoterapijo z anti- PD-1 zaviralcem ali kombinacijo z anti- PD-1 in anti- CTLA-4 zaviralcem. *

DRUGI RED TERAPIJE:

Pri bolnikih z wt KRAS in NRAS, ki so v 1. liniji prejeli cetuksimab ali panitumumab priporočamo v 2. liniji uporabo bevacizumaba v kombinaciji s kemoterapijo z oksaliplatinom in s fluoropirimidini ali v kombinaciji s kemoterapijo z irinotekanom in s fluoropirimidini, odvisno od prvega reda, če so v 1. redu imeli kombinacijo KT na osnovi oksaliplatina (XELOX ali FOLFOX) je v drugi liniji možna tudi uporaba kemoterapije FOLFIRI v kombinaciji z afliberceptom.

Pri bolnikih, ki imajo mutacije v KRAS ali NRAS genu, priporočamo uporabo bevacizumaba v kombinaciji s kemoterapijo z oksaliplatinom in s fluoropirimidini ali v kombinaciji s kemoterapijo z irinotekanom in s fluoropirimidini, odvisno od prvega reda, če so v 1. redu imeli kombinacijo KT na osnovi oksaliplatina (XELOX ali FOLFOX) je v drugi liniji možna tudi uporaba kemoterapije FOLFIRI v kombinaciji z afliberceptom ali ramucirumabom.

Pri BRAF mutiranih bolnikih priporočamo kombinacijo BRAF zaviralca z irinotekanom in anti- EGFR zaviralcem, ali kombinacijo BRAF in MEK zaviralca v kombinaciji z anti- EGFR zaviralcem. *

Pri HER 2 pozitivnih bolnikih z nemutiranim RAS genom priporočamo terapijo s trastuzumabom v kombinaciji z lapatinibom ali pertuzumabom. *

Pri bolnikih s NTRK mutacijami priporočamo terapijo s TRK zaviralcem.*

NADALJNI REDI TERAPIJE: kombinacija terapije, ki je bolnik še ni prejel, cetuksimab v monoterapiji, ali panitumumab v monoterapiji (v primeru nemutiranega KRAS in NRAS gena), če bolnik predhodno še ni prejel cetuksimaba ali panitumumaba, odvisno od učinkovitosti predhodne terapije in splošnega bolnikovega stanja.

- Regorafenib pri bolnikih, ki so že prejeli kemoterapijo na osnovi oksaliplatina in irinotekana.

-Trifluridin+tipiracil pri bolnikih, ki so že prejeli kemoterapijo na osnovi oksaliplatina in irinotekana.

Možni načini zdravljenja:

SHEME SISTEMSKE KEMOTERAPIJE BREZ ALI V KOMBINACIJI Z BEVACIZUMABOM:

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

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

SHEME SISTEMSKE KEMOTERAPIJE BREZ ALI V KOMBINACIJI S CETUKSIMABOM ALI PANITUMUMABOM (V PRIMERU NEMUTIRANEGA KRAS IN NRAS GENA):

- FOLFIRI
- FOLFOX
- XELOX
- XELIRI
- fluoropirimidini (kapecitabin ali 5-FU)

SISTEMSKE KEMOTERAPIJE:

- FOLFIRI
- FOLFOX
- XELOX
- XELIRI
- FOLFOXIRI
- IROX
- kapecitabin
- 5-FU
- trifluridin+tipiracil

SHEME SISTEMSKE KEMOTERAPIJE V KOMBINACIJI Z AFLIBERCEPTOM:

- FOLFIRI
- irinotekan

SHEME SISTEMSKE KEMOTERAPIJE V KOMBINACIJI Z RAMUCIRUMABOM:

- FOLFIRI
- irinotekan

Tarčna zdravila v monoterapiji:

- cetuksimab v monoterapiji (v primeru nemutiranega KRAS in NRAS gena)
- panitumumab v monoterapiji (v primeru nemutiranega KRAS in NRAS gena)
- regorafenib

Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk v primeru MSI-H*:

- anti- PD-1 monoterapija: nivolumab, pemrolizumab
- anti –PD-1 v kombinaciji z anti CTLA-4: nivolumab+ipilimumab

HER-2 pozitiven in nemutiran RAS*:

- trastuzumab + pertuzumab
- trastuzumab+ lapatinib

BRAF mutiran*:

- irinotekan+ cetuksimab + vemurafenib
- irinotekan+ panitumumab + vemurafenib
- dabrafenib+ trametinib + cetuksimab
- dabrafenib+ trametinib + panitumumab
- encorafenib + cetuksimab
- enkorafenib + panitumumab

NTRK genske fuzije*:

- larotrektinib
- entrektinib

*Po registraciji s strani EMA in umestitvi na B-listo zdravil in s tem zagotovljenega financiranja zdravljenja s strani ZZS

Paliativno obsevanje

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

Obsevanje primarnega tumorja ali lokalnega recidiva, ki ni operabilen:

S konvencionalnim ali konformalnim načinom planiranja obsevamo tumor z varnostnim robom 1-2 cm. Običajna frakcionacija je TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah (vsak dan ali 2x/tedensko). V primeru ponovnega obsevanja je režim obsevanja in TD individualen.

Zasevki v kosteh (v primeru bolečin ali osteolitične metastaze v aksialnem skeletu ali celo patološke frakture):

Režim obsevanja je 1-10 frakcij s TD=8-30 Gy. Obsevanje je planirano na globino ali 3 D konformno.

Akutna pareza zaradi zasevka, ki utesnjuje spinalni kanal:

V veljavi je Protokol za akutno parezo Sektorja radioterapije OIL. Običajno obsevamo s TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah.

Obsevanje CŽS:

Pri difuznem razsoju v CŽS obsevamo celo glavo s TD=20-30 Gy v 5-10 frakcijah. V primeru pooperativnega obsevanja je v obsevalno polje zajeto ležišče tumorja in /ali celoten CŽS. Skupna prejeta doza na CŽS je TD= 20-30 Gy v 5-10 frakcijah in do TD=39 Gy v 13 frakcijah na ležišče tumorja. Pri manjših zasevkih je možno stereotaktično obsevanje zasevkov z ali brez obsevanja celotnega CŽS.

Zasevki na drugih anatomskih lokalizacijah, ki povzročajo klinično simptomatiko:

Režim obsevanja je od 1-10 frakcij do TD=8-30 Gy. Obsevanje je planirano na globino ali 3 D konformno.

SLEDENJE RADIKALNO ZDRAVLJENIH BOLNIKOV

Namen rednega sledenja bolnikov je:

1. zgodnje odkritje ponovitve bolezni, ki omogoča bolnikovo ozdravitev;
2. odkritje prekancerov in eventuelnih metahronih (novo nastalih) tumorjev, ki jih v zgodnji obliki lahko uspešno zdravimo;
3. pravočasno odkrivanje in zdravljenje kasnih zapletov zdravljenja;
4. omogoča psihološko podporo bolniku;
5. sledenje in vrednotenje uspešnosti našega dela.

Znano je namreč, da se rak RDČD ponovi kar pri 30-40% bolnikih po radikalnem zdravljenju. Kar 70% ponovitev odkrijemo v prvih dveh letih, 80% v prvih treh letih in $\geq 90\%$ v petih letih po operaciji primarnega tumorja. Dokazano je, da redno sledenje bolnikov po zdravljenju izboljša izid bolezni, saj zmanjša smrtnost bolnikov zaradi raka za 9-13%. Sledenje moramo prilagoditi posameznemu bolniku, tako stadiju njegove bolezni, starosti bolnika, njegovemu splošnemu stanju, sočasnim boleznim ter možnostim nadaljnega zdravljenja v primeru ponovitve bolezni.

Postopki sledenja so pri raku debelega črevesa in danke podobni. V primeru opravljene transanalne ekscizije se priporočajo proktoskopije in EUZ ali MRI. Po ostalih operativnih posegih se je izkazalo, da so izolirane lokalne ponovitve redke, zato sledenje z proktoskopijami ni smiselno.

Prvi dve leti po zdravljenju je vsake 3 mesece potreben klinični pregled in odvzem krvi za tumorski označevalec CEA. Po dveh letih se interval med posameznimi kontrolami podaljša na 6 mesecev. Kolonoskopija je svetovana v prvem letu po zdravljenju, oz. v 3-6 mesecih po zdravljenju, če ni bila zaradi stenozirajočega tumorja uspešno opravljena v času zamejitvenih preiskav pred pričetkom zdravljenja. Ponovila naj bi se po 3 letih in kasneje na vsakih 5 let, če ni bilo najti posebnih najdb. V nasprotnem primeru je interval do naslednje kontrolne kolonoskopije odvisen od patohistološkega izvida.

Slikovne preiskave, kot sta CT prsnega koša ter CT trebuha in medenice s KS se svetujejo na 6-12 mesecev v prvih petih letih po zaključku zdravljenja, predvsem za stadij III oziroma visoko rizične za ponovitev bolezni. V vmesnem obdobju lahko bolezen namesto s CT preiskavo zaradi dozne obremenitve sledimo z UZ celotnega abdomna IN RTG PC IN PO POTREBI UZ jeter s KS. Pri bolnikih z odsotnimi negativnimi prognozičnimi dejavniki, kot so angio- in limfangioinvazija ter slabo diferencirani tumorji, je dopustno sledenje z RTG pc in UZ trebuha v istih časovnih intervalih. Pri bolnikih z znano alergijo na jodno KS je smiselno opraviti UZ abdomna, UZ jeter z ultrazvočnim KS PP ter RTG pc. Pri raku danke je potrebna še MR preiskava medenice enkrat letno prve 3 leta po zdravljenju (Slika 1). Prav tako je potrebno poudariti, da se PET-CT ne uporablja kot rutinska preiskava med sledenjem bolnikov, ter da pri bolnikih več kot pet let po zaključenem zdravljenju rutinsko sledenje z odvzemanjem krvi za tumorski marker CEA in slikovno diagnostiko s CT-jem ni več potrebno.

Slika 1: Shema sledenja za bolnike brez ostanka bolezni

Vrsta preiskav	Sledenje (mesece)													
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamneza, klinični pregled	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CEA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Proktoskopija (rak danke po transanalni resekciji)		+		+		+		+	+	+	+	+	+	+
Kolonoskopija	+			+								+		
SLIKOVNA DIAG (ct,uz, RTG)#		+		+		+		+		+		+		+
MRI medenice (pri raku danke)				+				+		+				

*-v primeru, da kolonoskopija zaradi stenozirajočega tumorja ni bila opravljena v sklopu opredelitve razširjenosti bolezni# GLEJ BESEDILO

Bolnike z zasevki po uspešnem zdravljenju sledimo podobno, vendar 10 let po zdravljenju; slikovno diagnostiko v prvih dveh letih po operaciji ponavljamo na 3-6 mesecev.

Bolnike z rakom debelega črevesa po operaciji ali zaključku adjuvantne kemoterapije praviloma sledijo kirurgi. Bolnike z rakom danke, ki so bili le operirani, sledijo kirurgi, v kolikor pa so bili zdravljeni kombinirano s predoperativnim obsevanjem z/brez kemoterapije ali pooperativno radiokemoterapijo, pa kontrolne preglede izvajajo izmenično kirurgi in radioterapevti onkologi do 5 let po zdravljenju.

V sklopu sledenja je poleg preiskav posebno pozornost potrebno nameniti še oceni prehranske ogroženosti (glej poglavje PREHRANA), preventivi, zdravljenju možnih zapletov zdravljenja ter spodbujanju zdravega sloga življenja. Bolnikom z rakom danke svetujemo krepitev mišic medeničnega dna bodisi kot preventivo ali pa v primeru že prisotne kronične diareje ali inkontinence. V primeru prisotne boleče nevropatije, ki nastane kot posledica prejemanja kemoterapije z Oxaliplatinom, bolniku predpišemo analgetike za nevropatsko bolečino. V primeru obsevane medenice je potrebno sledenje kostne gostote, saj se kot kasni zaplet zdravljenja lahko pojavi zmanjšanje kostne gostote, ki lahko vodi v zlome kosti. specifičnega in kirurškega zdravljenja RDČD se lahko klinično odražaju na delovanju prebavil Pogosto je prisotna prizadetost prebavil zaradi postradiacijskega enteritisa, malabsorpcije ali kirurške resekcije. Ob slabem prehranskem stanja lahko vodi v odpoved prebavil. Zato je potrebno bolnike, ki imajo prehranske težave ali pa so prehransko ogroženi napotiti na prehransko obravnavo k kliničnemu dietetiku in individualno prilagoditi prehrano. Odsvetujemo nenadzorovano uživanje prehranskih dopolnil. Bolnikom sicer priporočamo zdrav življenjski slog z ustrežno prilagojeno prehrano funkcionalnemu stanju prebavil in telesni aktivnosti. Sledijo naj priporočilom za telesno aktivnost, ki jih prilagodijo svoji funkcionalni zmogljivosti. Cilj je vzdrževanje funkcionalne mase in stabilizacija prehranskega stanja. Osnovno izhodišče je 30 min zmerne vzdržljivostne vadbe vsak dan v tednu in vaje za moč 2-krat na teden. Omejijo naj uživanje alkohola in kajenja.

V primeru, da med sledenjem bolnika ugotovimo povišano vrednost tumorskega označevalca CEA, moramo ponoviti preiskave, ki jih uporabljamo za zamejitev bolezni: klinični pregled bolnika, kolonoskopija, CT prsnega koša, CT trebuha, MRI male medenice pri sumu na ponovitev v mali medenici oz. pri raku danke. V kolikor te preiskave ne pojasnijo povišanega označevalca, opravimo še PET-CT. V kolikor je tudi ta preiskava negativna, ponavljamo slikovno diagnostiko na 3 mesece do razjasnitve. Zavedati pa se moramo, da je lahko tumorski označevalec CEA povišan (<10 ng/ml) tudi pri kadilcih, bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), pri Mb. Chron in ostalih vnetnih črevesnih obolenjih, jetrni cirozi, peptičnem ulkusu, zastoju v žolčevodih in ledvični odpovedi, v 16% pa je lahko povišan lažno. Zaradi možne lažno pozitivne vrednosti CEA v območju 5-15 ng/ml je smiselno pred uvedbo slikovne diagnostike test najprej ponoviti. Lažno pozitivne vrednosti CEA nad 15 ng/ml so izredno redke, vrednosti nad 35 ng/ml pa predstavljajo ponovitev bolezni. Pri

ponovitvi raka RDČD je tumorski označevalec povišan kar pri 75% bolnikov. V kolikor je njegova vrednost >5 ng/ml je njegova senzitivnost 34% in specifičnost 84%. Pogosteje je povišan pri jetrnih in retroperitonealnih zasevkih in manjkrat pri lokalni in področni ponovitvi ali peritonealnih in pljučnih zasevkih. Poraste lahko 4-8 mesecev pred pojavom simptomov in znakov ponovitve bolezni.

PREHRANSKA PODPORA

Motnje prehranskega stanja (podhranjenost, sarkopenična debelost) in z njimi povezana stanja kot sta sarkopenija in krhkost, dokazano negativno vplivajo na izid zdravljenja bolnikov z RDČD. Pri teh bolnikih je slabši odziv na zdravljenje, med zdravljenjem je prisotno več toksičnih zapletov, daljša je hospitalizacija. Vse skupaj pripomore k slabšemu izhodu zdravljenja in slabši kvaliteti življenja.

Priporočila, ki so zasnovana na podlagi dokazov iz znanstvenih raziskav, zato pri vseh bolnikih, ki so zboleli za rakom, predlagajo **obvezno presejanje na prehransko ogroženost z validiranim orodjem** (v Sloveniji uporabljamo NRS 2002 in MUST) ob začetku zdravljenja in v rednih obdobjih poteka bolezni, ki jih pri RDČD prilagodimo stanju bolnika, in zdravljenju. Pri bolnikih, ki so prehransko ogroženi, je potrebna takojšnja prehranska obravnava in ustrezna prehranska podpora, ki jo izvede medicinsko osebje s specializiranim znanjem klinične prehrane. Prehranska intervencija je personalizirana in je sestavljena iz individualnega prehranskega svetovanja in/ali dodatno medicinsko prehrano, ki predstavlja dopolnilen energijski in hranilni vnos glede na spontani vnos hrane, toleranco različnih poti vnosa hrane in njeno učinkovitost. Prehranska intervencije se izvajajo na vseh nivojih zdravstvenega sistema, tudi primanem ter so integrirane tudi v paliativno obravnavo bolnika. Alternativne, niso priporočene, ker praviloma poslabšajo prehransko stanje. Prav tako se bolnikom odsvetuje nenadzorovano jemanje kakršnihkoli prehranskih dopolnil. Pri bolnikih, ki niso prehransko ogroženi, je priporočeno osnovno prehransko svetovanje in redno presejanje na prehransko ogroženost tekom zdravljenja in ob sledenju po zdravljenju bolezni.

Prehransko stanje in obravnava bolnikov z RDČD

Nenamerna izguba telesne mase je vodilni znak prehranske ogroženosti pri bolnikih z RDČD. Bolniki izgubljajo telesno maso predvsem na račun funkcionalne mase, kar pospešuje razvoj kahektičnih presnovnih sprememb. Vzroki za izgubo telesne mase so številni, v ospredju je predvsem izguba apetita in kaheksija. Zaradi presnovnih sprememb in prehranskih težav se podhranjenost se razvije pri 30-60% le-teh. Pri vseh bolnikih z rakom, ki so v zadnjih 6 mesecih pred zdravljenjem izgubili 10% svoje običajne telesne mase, obstaja večje tveganje za zaplete zdravljenja.

Prehranska obravnava bolnika z RDČD

Prehranska obravnava je vzporedna pot zdravljenja bolnikov z rakom. Pričeti se mora takoj ob postavitvi diagnoze in nadaljevati ves čas njegovega zdravljenja.

Prehransko podporo izvajamo glede na stanje prehranske ogroženosti, prehransko diagnozo (diagnozo podhranjenosti) in bolnikovo presnovno stanje.

Prehranska obravnava je sestavljena iz več korakov:

1. Presejanje na prehransko ogroženost

2. Pri prehransko ogroženih bolnikih izvedemo prehranski pregled in oceno prehranskega stanja ter postavimo prehransko in presnovno diagnozo.

Prehranski pregled vsebuje naslednje diagnostične procese: ocena energijskega in hranilnega ravnotežja, telesni pregled bolnika, meritev sestave telesa (bioimpedančna metoda), ocena telesne zmogljivosti (lestvica po Karnofskem), funkcijski testi (moč stiska roke), odziv na prehransko terapijo in utilizacijo hranil, laboratorijske preiskave krvi (hemogram, DKS, albumini, CRP, feritin, krvni sladkor, elektroliti, magnezij, fosfat, kalcij, jetrni testi, kreatinin, sečnina, holesterol, trigliceridi).

Na podlagi etioloških in fenotipskih podatkov, ki jih pridobimo pri prehranskem pregledu bolnika lahko določimo diagnozo podhranjenosti. Za diagnosticiranje podhranjenosti je dovolj že, da sta izpolnjena en fenotipski in en etiološki kriterij.

Fenotipski kriteriji diagnosticiranja podhranjenosti so:

- nenamerna izguba telesne mase ($> 5\%$ v zadnjih 6 mesecih ali $> 10\%$ v daljšem času)
- nizek indeks telesne mase (< 20 če < 70 let ali < 22 če > 70 let)
- znižana vrednost mišične (indeks puste mase za moške $< 17 \text{ kg/m}^2$ in za ženske $< 15 \text{ kg/m}^2$)

Etiološka kriterija sta:

- zmanjšan vnos hrane ($\leq 50\%$ energijskih potreb več kot 1 teden ali kakršen koli zmanjšan vnos > 2 tedna ali kronična gastrointestinalna malabsorpcija)
 - prisotnost kronične bolezni (povišan CRP)
3. Po prehranskem pregledu naredimo individualiziran prehranski načrt v katerem opredelimo cilje prehranske podpore in prehranske ukrepe (prehranski dodatki, izbrana hrana, dopolnilna ali popolna parenteralna prehrana, ipd.) ter aktivnosti (prehransko svetovanje, učenje umetne prehrane), s katerimi bomo reševali prehranske probleme in zagotavljali bolnikove prehranske potrebe.
 4. Vrste in načini prehranske podpore za bolnike z rakom črevesja in danke:
 5. modifikacija osnovne prehrane, oralni prehranski dodatki (OPD), enteralno hranjenje (PEG, hranilna jejunostoma), parenteralna prehrana. Pred operacijo se pri podhranjenih bolnikih pri katerih ne moremo z ustreznimi ukrepi izboljšati prehranskega stanja odločimo za sprejem v bolnišnico zaradi uvedbe parenteralne prehrane 7-10 dni pred operativnim posegom.
6. Prehransko podporo spremljamo in prilagajamo glede na bolnikovo prehransko in presnovno stanje.

Za optimalen uspeh zdravljenja in zmanjšanje njegovih neželenih učinkov je potrebno izvajati prehransko podporo kot vzporedno terapevtsko pot tako pri kurativnih kot tudi paliativnih bolnikih. Podporni prehranski ukrepi so še bolj učinkoviti kot v podporno terapijo vključimo tudi telesno aktivnost bolnikov in ustrezno psihološko podporo.

PSIHOONKOLOŠKA OBRAVNAVA

V procesu spoprijemanja z rakom in njegovim zdravljenjem bolniki doživljajo tudi duševno stisko, ki jo opredelujemo kot »neprijetno čustveno, psihološko, socialno ali duhovno izkušnjo, ki bolnike ovira pri spoprijemanju z boleznijo in zdravljenjem. Zajema vse od običajnih občutij ranljivosti, žalosti, strahu pa do ovirajočih problemov, kot so velika depresija, anksioznost, panika in občutek izoliranosti«.

Raziskave kažejo, da 20–40 % ambulantnih bolnikov z rakom doživlja pomembno duševno stisko Med duševnimi motnjami so pri bolniki z rakom najpogostejše prilagoditvena motnja, depresivne motnje, anksiozne motnje, delirij.

Bolniki poiščejo pomoč zaradi številnih razlogov, med katerimi so največkrat strah pred ponovitvijo bolezni, anksioznost, depresivnost. Ob prvem spoprijemanju ali ob ponovitvah bolezni so pogoste vsebine stiska ob spoprijemanju diagnoze in odločitve glede zdravljenja, komunikacija z otroki, psihološka priprava na zdravljenje. Pogoste so stiske ob spoprijemanju s telesnimi težavami (težave s prebavo, utrudljivost, bolečine, kognitivne težave) ter spremenjeni telesni samopodobi. Pomembno več stiske doživljajo bolniki s stomo. Bolezen je povezana s spremembami v medosebnih odnosih - partnerstvu, družinskih odnosih, drugih socialnih odnosih. Pomemben vir stiske je poklicna rehabilitacija. Ob napredovalih boleznih stopajo v ospredje eksistenčna, duhovna vprašanja, komunikacija z otroki, vnaprejšnje žalovanje, žalovanje svojcev po smrti bolnika.

Empatičen odnos, dobra komunikacija, ustrezno informacije ter osnovna čustvena podpora so naloga vseh zdravstvenih delavcev. Bolnikom v globljih stiskah pa je potrebno zagotoviti specializirano psihoonkološko obravnavo, pri čemer je velik izziv prepoznati te bolnike. Osnovno pravilo je, da ga bolnika zdravstveni delavci po njegovem doživljanju in stiski povprašajo. V pomoč so lahko različni vprašalniki; najpogosteje je presejanje duševne stiske z ocenami od 1 do 10.

Napotitev v specializirano psihoonkološko obravnavo

Napotitve v kliničnopsihološko in psihiatrično obravnavo izhajajo iz potreb bolnika oz. izraženosti simptomatike

Stiska ob spoprijemanju s problemi, vezanimi na bolezen in zdravljenje:	- Napotitev v kliničnopsihološko obravnavo
Blaga depresivna / anksiozna simptomatika:	- Napotitev v kliničnopsihološko obravnavo - Uvedba psihofarmakoterapije - Napotitev v psihiatrično obravnavo
Zmerno do huda depresivna / anksiozna simptomatika:	- Uvedba psihofarmakoterapije - Napotitev v psihiatrično obravnavo - Napotitev v kliničnopsihološko obravnavo
Huda simptomatika, ogrožanje sebe in drugih:	- Napotitev v urgentno psihiatrično obravnavo

Kliničnopsihološka obravnavo zajema suportivno psihoterapevtsko obravnavo, kognitivno vedenjsko terapijo, krizne intervencije, partnersko ali družinsko svetovanje, v obdobju po zaključenem zdravljenju tudi skupinsko psihoterapevtsko obravnavo.

Uvedba psihofarmakoterapije s strani onkologa / osebnega zdravnika

Ob uvedbi psihofarmakoterapije je za namen spremljanje simptomatike ter stranskih učinkov smiselna napotitev k psihiatru.

Ob uvedbi terapije moramo biti pozorni na možne interakcije z onkološko terapijo.

Depresivna simptomatika
Prva izbira antidepressivov so SSRI, za katere obstaja največ kliničnih podatkov. <i>Sertralin (začetni odmerek 50 mg /dan), fluoksetin, paroksetin, citalopram, escitalopram</i> <i>Venlafaksin (37,5-75 mg začetni odmerek), duloksetin (30-60 mg začetni odmerek)</i> – zaradi dvojnega učinka pozitivno vpliva na bolnike, ki so upočasnjeni, anergični, anhedonični, imajo bolečine... <i>Mirtazapin (začetni odmerek 15-30 mg)</i> - če izstopajo simptomi nespečnost, anksioznost, inapetenca, hujšanje... <i>Bupropion (150 mg / dan)</i> - če izstopa utrujenost <i>Trazodon (50-150 mg zvečer)</i> - če izstopa nespečnost
Anksiozna simptomatika
benzodiazepini za kratkotrajno stabilizacijo Ne dlje kot 4 tedne zaradi potenciala za razvoj odvisnosti! <i>Kratkodelujoči: bromazepam 1,5 mg do 3x dan, alprazolam 0,25 mg do 3x na dan</i> <i>Srednjedelujoči: diazepam 2 mg/dan do 3x na dan, lorazepam 1 mg, do 3x na dan</i> <i>Dolgodelujoči: klonazepam 0,5 mg, 2x na dan</i> antidepressivi: velja enako kot pri zdravljenju depresije Nizki odmerki atipičnih antipsihotikov (off label predpisovanje): <i>kvetiapin: 12,5-25 mg do 3x na dan; Olanzapin 2,5 mg do 2x; Sulpirid: 50 mg do 3x/dan</i> antiepileptiki: <i>gabapentin ali pregabalin (75 mg/dan na začetku)</i>
Nespečnost
benzodiazepini ali nebenzodiazepinski hipnotiki za kratkotrajno obvladovanje nespečnosti. Ne dlje kot 4 tednov zaradi potenciala za razvoj odvisnosti! <i>zolpidem 5-10 mg , nitrazepam 5 mg</i> antidepressivi: <i>trazodon 50mg, Mirtazapin 15-30 mg</i> Antipsihotiki: <i>kvetiapin 12,5-75 mg; Olanzapin 2,5-5 mg</i>

PALATIVNA OSKRBA

Paliativna oskrba je aktivna celostna pomoč bolnikom z napredovalo kronično neozdravljivo boleznijo ter njihovim bližnjim, slednjim tako v času bolezni kot v procesu žalovanja. Ni opredeljena z določenim obolenjem ali drugimi lastnostmi, temveč temelji na oceni prognoze bolezni in bolnikovega stanja ter njegovih specifičnih potreb. Cilj paliativne oskrbe je izboljševanje kvalitete življenja in zmanjševanje trpljenja, s tem pa ohranjanje dostojanstva bolnika. To dosežemo z zgodnjim odkrivanjem, ustreznim obravnavanjem ter preprečevanjem hitjšega stopnjevanja tako telesnih (bolečina, dispnea, slabost, bruhanje, izguba telesne teže, zaprtje, driska,..), kot tudi psiholoških, socialnih in duhovnih problemov. S paliativno oskrbo spodbujamo bolnikovo avtonomijo in ga podpremo pri odločitvah glede zdravljenja.

V našem prostoru se v obravnavi neozdravljivo bolnih uporablja več izrazov kot na primer paliativno podporno zdravljenje, simptomatsko zdravljenje, paliativni pristop. Vsebinsko so si izrazi sorodni, vseeno pa med njimi obstajajo tudi razlike.

Obdobja paliativne oskrbe

Paliativna oskrba se začne ob diagnozi neozdravljive bolezni in se sprva aktivno prepleta s specifičnim onkološkim zdravljenjem (*ZGODNJA PALIATIVNA OSKRBA*). V tem obdobju s paliativnim pristopom skrbimo za čim boljše bolnikovo splošno stanje, čim lažje soočanje z boleznijo, neželenimi učinki specifičnega zdravljenja in tako vplivamo tudi na učinkovitost zdravljenja. Dokazano je, da je paliativna oskrba najbolj učinkovita, če se z njo začne dovolj zgodaj v procesu bolezni in da ne vpliva le na kvaliteto življenja ampak tudi na podaljšano preživetje.

Pomembna je zgodnja vključitev bolnikovih bližnjih. Spodbuja se vpetost bolnika v socialne dejavnosti in njegovim bližnjim postopno prevzemanje bremena oskrbe, ko se prične bolnikovo stanje slabšati. Z vključevanjem bolnika in bližnjih v soodločanje glede zdravljenja in oskrbe dosežemo zadajanje dosegljivih ciljev, ki so v skladu z bolnikovimi prioriteta in vrednotami.

Poznanih je več indikatorjev, ki pri bolniku z neozdravljivim, napredujočim rakom nakazujejo potrebo po čim prejšnjem aktivnem izvajanju podporne paliativne oskrbe.

Ključni indikatorji so:

- klinični: status po WHO ≥ 3 ali KPS $\leq 50\%$ (bolnik je vezan na posteljo ali stol več kot 50% aktivnega dneva), maligna obstrukcija prebavil, kaheksija, maligni izlivi, kompresija hrbtenjače, metastaze v CZŠ, sindrom vene kave superior, delirij.
- laboratorijski: visoki levkociti (brez sočasne akutne okužbe), visok CRP (brez sočasne akutne okužbe), nizki limfociti, nizki albumini, visok feritin, vztrajajoča hiperkalcemija.

Ko postane specifična onkološka terapija neučinkovita ali prenaporna za bolnika in se z njo ne dosega več cilja izboljšanja bolnikovega stanja, se obravnava bolnika usmeri v lajšanje težav zaradi napredovale bolezni, na potek same bolezni pa ne moremo več vplivati (*POZNA PALIATIVNA OSKRBA*). To je obdobje, ko se je potrebno, zaradi zagotavljanja bolnikovih vrednot in dostojanstva, vedno znova premišljeno in strokovno odločati o najprimernejših korakih v zdravljenju in oskrbi ter se hkrati zavestno izogibati agresivnim, škodljivim in nepotrebnim načinom zdravljenja. To je tudi skrajni čas, da se v obravnavo vključi bolnikove bližnje, če do sedaj še niso bili.

Z nadaljnjim progresom bolezni in slabšanjem bolnikovega stanja, podporno paliativna oskrba postopoma preide v oskrbo umirajočega bolnika (*OBDOBJE OSKRBE UMIRAJOČEGA*). *Prepoznavanje tega obdobje je izredno pomembno*, ker se nekateri ukrepi in postopki spremenijo. Obravnava se v temu obdobju osredotoča na bolnikovo udobje in zagotavljanje dostojanstva ter sočasno podporo bližnjim.

Izvajalci paliativne oskrbe

Vsak bolnik z novo odkritim kolorektalnim rakom mora biti predstavljen na multidisciplinarnem konziliju. Oceno potreb po obsegu paliativne oskrbe opredeli zdravnik specialist, ki bolnika usmerjeno zdravi in jo nato izvaja skupaj z družinskim zdravnikom.

Paliativno oskrbo v 80% lahko zagotavlja osnovni paliativni tim, le v 20% pa so simptomi tako kompleksni, da bolnik potrebuje specializirano paliativno oskrbo.

Osnovna paliativna oskrba se izvaja na vseh ravneh zdravstvenega sistema in socialnega varstva: na bolnikovem domu, zdravstvenih domovih, v bolnišnicah, centrih za rehabilitacijo, pri izvajalcih institucionalnega varstva, nevladnih organizacijah – hospicij in drugih ustanovah.

Osnovni paliativni tim na primarni ravni sestavljajo družinski zdravnik in patronažna medicinska sestra.

Osnovni paliativni tim v bolnišnicah (sekundarna in terciarna raven) pa sestavljajo lečeči zdravnik specialist in medicinska sestra. Glede na potrebe bolnika in njegovih bližnjih se v obravnavo poleg zdravnika in medicinske sestre lahko na vseh nivojih vključujejo še koordinator paliativne oskrbe, socialni delavec, psiholog, fizioterapevt, dietetik, izvajalec duhovne oskrbe in prostovoljci.

Specializirane paliativne time sestavlja osebje z dodatnimi specialnimi znanji iz paliativne oskrbe in lahko delujejo znotraj bolnišnic (oddelki in enote za paliativno oskrbo) ali izven bolnišnic v obliki mobilnih paliativnih timov.

Indikacije za aktivno vključevanje specializirane paliativne oskrbe so:

- stopnjevanje težje obvladljivih simptomov, ki so neodzivni na specifično onkološko zdravljenje in slabo odzivni na načine, ki ga zagotavlja osnovna paliativna oskrba ,
- hitro poslabševanje stanja in ob tem težko soočanje, več nepredvidenih hospitalizacij zaradi zapletov ali poslabšanja splošnega stanja,
- izrazita izguba telesne teže v preteklih 3-6 mesecih, ki se ob osnovni prehranski podpori ne popravlja,
- težko soočanje z diagnozo neozdravljive bolezni in/ali neobvladljivi spremljajoči neželeni učinki specifičnega onkološkega zdravljenja,
- resnejša sočasna obolenja, ki omejujejo ali ne dovoljujejo specifičnega onkološkega zdravljenja,
- odklanjanje specifičnega onkološkega zdravljenja,
- želja bolnika po paliativni oskrbi.

Komunikacija

Pogovori v okviru paliativne oskrbe pripomorejo pri razumevanju osnovne bolezni, poznavanju pozitivnih in možnih negativnih učinkov specifičnega onkološkega zdravljenja, obvladovanju simptomov in skrbi za kvaliteto življenja, aktivnem soodločanju o nadaljnji obravnavi, prepoznavanju bolnikovih trenutnih ciljev in želja, zaznavanju in razumevanju stisk, ki se pojavijo ob napredovanju bolezni (nezmožnost sam skrbeti zase, izguba funkcije v družini,...), informiranju o možnih dodatnih pomočeh (paliativna mreža), seznanjanju glede vloge vnaprejšnje volje bolnika.

Vključevanje paliativnega pristopa dovolj zgodaj v poteku neozdravljive bolezni, je bistvenega pomena za zagotavljanje daljšega in kvalitetnejšega preživetja.

LITERATURA

1. Register raka Slovenije 2016. Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2019.
2. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, et al. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol.* 2017; 51: 47–55.
3. NIJZ-Program SVIT. Letno poročilo o delovanju Programa Svit za obdobje od 1.1. do 31.12.2015. Dostopno na: www.program-svit.si/binary/show/3984, 20.12.2016.
4. NIJZ-Program Svit. Letno poročilo o delovanju Programa Svit za obdobje od 1.1. do 31.12.2018. Dostopno na: <https://www.program-svit.si/wp-content/uploads/2019/02/Letnoporo%C4%8DilooizvajanjuProgramaSvitv2018.pdf>, 16.12.2019.
5. NIJZ-Program Svit. Letno poročilo o delovanju Programa Svit za obdobje od 1.1. do 31.12.2018. Dostopno na: <https://www.program-svit.si/wp-content/uploads/2019/02/Letnoporo%C4%8DilooizvajanjuProgramaSvitv2018.pdf>, 16.12.2019.
6. Državni program paliativne oskrbe 2010, Ministrstvo za zdravje.
7. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandala M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi64-vi72.
8. Schmoll HJ, Van CE, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012 Oct;23(10):2479-516.
9. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Ro` del C, Cervantes A, Arnold A, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv22-iv40, 2017.
10. Regina GH Beets-Tan, Optimal loco-regional staging for rectal cancer, ESMO Preceptorship on Colorectal Cancer Valencia May 2019
11. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386–1422.
12. National Comprehensive Cancer network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal [e-knjiga]. Version 3. 2019. Pridobljeno 15.6.2020 s spletne strani: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#detection
13. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon cancer.V.3.2020 (on line). Dostopno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf, 13.5. 2020.
14. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal cancer.V.3.2020 (on line). Dostopno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf, 13.5. 2020.
15. National Comprehensive Cancer Network. Palliative Care. V.1.2020. Dostopno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf, 13.5.2020.
16. NCCN. Distress Management. NCCN Clin Pract Guidel Oncol (NCCN Guid. 2014;1–66.
17. Freedman-Cass N, McMillian N, Scott Baker K, Broderick G, Demark-Wahnefried W, Friedman DL, et al. NCCN Guidelines Version 1.2018 Panel Members Survivorship Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 29]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/survivorship.pdf
18. Heald RJ. The 'Holy Plane' of rectal surgery. *J R Soc Med* 1988 Sep;81(9):503-8.
19. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation—technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009 May;11(4):354-64.
20. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Sao Juliao GP, Proscurshim I, Sabbagh C, Lynn PB, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014 Mar 15;88(4):822-8.
21. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients, *Clin Nutr* 2017; 36:11-48.
22. Arends J, Baracos V, Bertz H, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr* 2017; 36:1187-1196.
23. Alacacioglu A, et al. Quality of life, anxiety, and depression in Turkish colorectal cancer patients. *Support Care Cancer.* 2010; 18(4): 417-421.
24. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391:1023-75.
25. Alyami M, Hubner M, Grass F, Bakrin N, Villeneuve L, Laplace N, et al. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *Lancet Oncol* 2019 Jul;20(7):e368-e377.
26. Amado, R. G. et al. (2008) 'Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer', *Journal of Clinical Oncology*, 26(10), pp. 1626–1634. doi: 10.1200/JCO.2007.14.7116.
27. Amado, R. G. et al. (2008) 'Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer', *Journal of Clinical Oncology*, 26(10), pp. 1626–1634. doi: 10.1200/JCO.2007.14.7116.
28. Aminisani N, et al. Depression, anxiety, and health related quality of life among colorectal cancer survivors. *J of gastrointest oncol.* 2017; 8 (1): 81.
29. Benizri EI, Bernard JL, Rahili A, Benchimol D, Bereder JM. Small bowel involvement is a prognostic factor in colorectal carcinomatosis treated with complete cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol.* 2012 Apr 11;10:56
30. Bokemeyer, C. et al. (2012) 'Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials', *European Journal of Cancer*, 48(10), pp. 1466–1475. doi: 10.1016/j.ejca.2012.02.057.
31. Bozzetti F. Rationale and indications for preoperative feeding of malnourished surgical cancer patients. *Nutrition* 2002; 18: 953–959.
32. Bushati MI, Rovers KP2, Sommariva A3 et al. The current practice of cytoreductive surgery and HIPEC for colorectal peritoneal metastases: Results of a worldwide web-based survey of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Eur J Surg Oncol.* 2018 Dec;44(12):1942-1948.

33. Caccialanza R, Pedrazzoli P, Cereda E, Gavazzi C, Pinto C, Paccagnella A, et al. Nutritional Support in Cancer Patients: A Position Paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE). *J Cancer* 2016;7:131-5.
34. Capra, S., Ferguson, M., & Ried, K. 2001. Cancer: Impact of nutrition intervention outcome—Nutrition issues for patients. *Nutrition*, 17, 769–772.
35. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017; 36: 49–64.
36. Cenaj, O. et al. (2019) 'Detection of ERBB2 Amplification by Next-Generation Sequencing Predicts HER2 Expression in Colorectal Carcinoma', *American Journal of Clinical Pathology*, 152(1), pp. 97–108. doi: 10.1093/ajcp/aqz031.
37. Cocco, E. et al. (2019) 'Colorectal Carcinomas Containing Hypermethylated MLH1 Promoter and Wild-Type BRAF/KRAS Are Enriched for Targetable Kinase Fusions', *Cancer Research*, 79(6), pp. 1047–1053. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3126.
38. Deraco M, Glehen O, Helm CW et al. Cytoreductive surgery and Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy: Textbook and Video Atlas. Cine-Med 2013
39. Di Nicolantonio, F. et al. (2008) 'Wild-Type BRAF Is Required for Response to Panitumumab or Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer', *Journal of Clinical Oncology*, 26(35), pp. 5705–5712. doi: 10.1200/JCO.2008.18.0786.
40. Douillard, J.-Y. et al. (2013) 'Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer', *New England Journal of Medicine*, 369(11), pp. 1023–1034. doi: 10.1056/NEJMoa1305275.
41. EAPC: White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe. *European journal of palliative care* 2009;16:pp.278-289.
42. ECIS - European Cancer Information System. Dosegljivo na: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
43. Elias D et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric french study. *J Clin Oncol* 2010; 28:272-8
44. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition
45. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, International Agency for Research on Cancer; 2019. Dosegljivo na: <https://gco.iarc.fr/today>
46. Franko J1, Shi Q2, Meyers JP2, Maughan TS3 et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol*. 2016 Dec;17(12):1709-1719.
47. Holland JC, Alici Y. Management of distress in cancer patients. *J Support Oncol*. 2010;8(1):4–12.
48. Horvat N., Tavares Rocha C.C. et- al. Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. *RadioGraphics* 2019; 39:367–387
49. Howell D, Keshavarz H, Esplen MJ, Hack T, Hamel M, Howes J, et al. Pan-Canadian Practice Guideline: Screening, Assessment and Management of Psychosocial Distress, Depression and Anxiety in Adults with Cancer [Internet]. 2015 [cited 2018 Aug 28]. Available from: <http://www.capo.ca>
50. Howell D, Keller-Olaman S, Oliver TK, Hack TF, Broadfield L, Biggs K, et al. A pan-Canadian practice guideline and algorithm: screening, assessment, and supportive care of adults with cancer-related fatigue. *Curr Oncol*. 2013; 20(3):e233-46.
51. Klumpp BD, Schwenzer N, Aschoff P, Miller S, Kramer U, Claussen CD, Bruecher B, Koenigsrainer A, Pfannenberc C. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis: intraindividual comparison of 18F-FDG PET/CT and MRI. *Abdom Imaging*. 2013 Feb;38(1):64-71.
52. Lakkis Z, Manceau G, Bridoux V, Brouquet A, Kirzin S, Maggiori L, et al. French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR) and the French National Society of Coloproctology (SNFCP). Management of rectal cancer: the 2016 French guidelines. *Colorectal Dis* 2017;19:115-122.
53. Lièvre, A. et al. (2008) 'KRAS Mutations As an Independent Prognostic Factor in Patients With Advanced Colorectal Cancer Treated With Cetuximab', *Journal of Clinical Oncology*, 26(3), pp. 374–379. doi: 10.1200/JCO.2007.12.5906.
54. Mahadevan A, Blanck O, Lanciano R, Peddada A, Sundararaman S, D'Ambrosio D, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for liver metastasis – clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch® Patient Registry. *Radiat Oncol* 2018; 13-26.
55. Matsushita T, Eisuke M, Michio M. Anxiety and depression of patients with digestive cancer. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 59(5): 576-583.
56. Mehnert A, Brähler E, Faller H, Härter M, Keller M, Schulz H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3540–6.
57. Mohamed F, Cecil T, Moran B, Sugarbaker P. A new standard of care for the management of peritoneal surface malignancy. *Curr Oncol*. 2011 Apr;18(2):84-96.
58. Nikbaksh N, et al. Prevalence of depression and anxiety among cancer patients. *Caspian J Intern Med*. 2014; 5(3): 167-170.
59. Nougaret S., Reinhold C. et al. The Use of MR Imaging in Treatment Planning for Patients with Rectal Carcinoma: Have You Checked the “DISTANCE”? *Radiology: Volume 268: Number 2—August 2013*
60. Pagin, A. et al. (2013) 'Evaluation of a new panel of six mononucleotide repeat markers for the detection of DNA mismatch repair-deficient tumours.', *British journal of cancer*, 108(10), pp. 2079–87. doi: 10.1038/bjc.2013.213.
61. Pietrantonio, F. et al. (2015) 'Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: A meta-analysis', *European Journal of Cancer*, 51(5), pp. 587–594. doi: 10.1016/j.ejca.2015.01.054.
62. Pirl WF. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of depression in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004; :32: 32-39.
63. Platt E, Dovell G, Smolarek S. Systematic review of outcomes following pelvic exenteration for the treatment of primary and recurrent locally advanced rectal cancer. *Tech Coloproctol* 2018 Nov;22(11):835-45.
64. Smith JJ, Strombom P, Chow OS, Roxburgh CS, Lynn P, Eaton A, et al. Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. *JAMA Oncol* 2019 Apr 1;5(4):e185896.
65. Sobrero A, Grothey A, Iveson T, Labianca R, Yoshino T, Taieb J, et al. The hard road to data interpretation: 3 or 6 months of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer? *Annals of Oncology* 29: 1099–1107, 2018.
66. Solomon, J. P. et al. (2020) 'NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls', *Modern Pathology*, 33(1), pp. 38–46. doi: 10.1038/s41379-019-0324-7.

67. Solomon, J. P. and Hechtman, J. F. (2019) 'Detection of NTRK Fusions: Merits and Limitations of Current Diagnostic Platforms', *Cancer Research*, 79(13), pp. 3163–3168. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0372.
68. Sugarbaker P; *Technical Handbook for the Integration of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy into the Surgical Management of Gastrointestinal and Gynecologic Malignancy*. 4th Edition
69. Tamandl D., MAng T. and Ba-Ssalamah A. Imaging of colorectal cancer – the clue to individualized treatment. *Innovative Surgical Sciences*. Volume 3: Issue 1, Mar 2018
70. Tsunoda A, et al. Anxiety, depression and quality of life in colorectal cancer patients. *Int J Clin Oncol*. 2005; 10(6): 411-417.
71. Yonemura Y, Tsukiyama G, Miyata R, Sako S, Endou Y, Hirano M, Mizumoto A, Matsuda T, Takao N, Ichinose M, Miura M, Hagiwara A, Li Y. Indication of peritonectomy for peritoneal dissemination. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2010 Nov;37(12):2306-11.
72. Weber T, Roitman M, Link KH. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: results of cytoreductive surgery with peritonectomy and hyperthermic intraoperative chemotherapy]. *Chirurg*. 2013 Feb;84(2):130, 132-9
73. Wu K, Keum N, Nishihara R, Giovannucci EL. Cancers of the colon and rectum. In: Thun M, Linet MS, Cerhan JR, et al. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2018. p. 681–