

Strokovni prispevek/Professional article

**REZULTATI ZDRAVLJENJA RAKA DANKE**

## RESULTS OF RECTAL CANCER TREATMENT

*Zdravko Štor, Robert Juvan, Franci Jelenc, Mirko Omejc, Stane Repše*Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7,  
1000 Ljubljana**Izvleček**

- Izhodišča** *Incidenca raka debelega črevesa in danke (DČD) pri nas hitro narašča. Register raka za Slovenijo je leta 2000 registriral 591 novoodkritih bolnikov z rakom debelega črevesa in 503 novoodkrite bolnike z rakom danke. Naša študija primerja rezultate dveh skupin bolnikov, ki so bili operirani zaradi raka danke.*
- Metode** *V obdobju od 1. 1. 1991 do 31. 12. 2000 smo pri 528 bolnikih z rakom danke napravili resekcijo. Bolnike smo razdelili v dve skupini: v prvo, ki je bila operirana v obdobju od 1. 1. 1991 do 31. 12. 1995, in v drugo, ki je bila operirana v obdobju od 1. 1. 1996 do 31. 12. 2000. Petletno preživetje smo izračunali po Kaplan-Meierjevi metodi.*
- Rezultati** *Pri 528 (od 583) bolnikih (90,6 %) smo napravili resekcijo. Resekcijo R0 smo napravili pri 431 bolnikih (81,6 %), resekcijo R1 pri 13 (2,5 %) in resekcijo R2 pri 84 (15,9 %) bolnikih. Pooperacijska smrtnost reseciranih bolnikov je bila 3,6 % (19 od 528), v skupini bolnikov z neresekcijskimi operacijami pa 12,7 % (7 od 55). V tej seriji je petletno preživetje vseh operiranih bolnikov z rakom danke 52,4 %, bolnikov z resekcijo R0 pa 59,5 %.*
- Zaključki** *Rezultati zdravljenja bolnikov z rakom danke se izboljšujejo. Petletno preživetje bolnikov po resekciji R0 zaradi raka danke je bilo v zadnjem obdobju naše študije od 1996 do 2000 statistično pomembno večje v primerjavi z obdobjem od 1991 do 1995 (63 % vs. 55 %), ( $p = 0,03627$ ) v stadiju III ( $p = 0,01663$ ).*

**Ključne besede** *rak danke; petletno preživetje; standardno kirurško zdravljenje***Abstract**

- Background** *In Slovenia the incidence of colorectal cancer is growing rapidly. In 2000 591 new cases of colon cancer and 503 new cases of rectal cancer were registered. Our study compares results of two groups of patients with rectal cancer.*
- Methods** *In the period from January 1, 1991, to December 31, 2000, 528 patients with rectal carcinoma underwent resection. We divided them in two groups, one operated in the first 5-year and the other in later 5-year period. 5-year survival was estimated by means of Kaplan-Meier statistical analysis. Patients who died within 30 days after the operation were censored. Differences in survival curves between both groups were assessed by the log rank test.*
- Results** *We resected 528/591 (90.6 %) patients. R0 resection was performed in 431 (81.6 %) patients, R1 in 13 (2.5 %), and R2 in 84 (15.9 %) patients. Postoperative mortality rate in resected patients was 3.6 % (19/528), in the group with paliative operations was 12.7 % (7/55).*

**Avtor za dopisovanje / Corresponding author:**Asist. mag. Zdravko Štor, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7,  
1525 Ljubljana, tel. 01 / 522 25 27, 040 727 665, e-mail: zdravko.stor@kclj.si

*Overall five-year survival rate was 52.4 % for rectal cancer. Five-year survival rate for the patients with radical resection (R0) was 59.5 %.*

**Conclusions** *5-year survival for R0-resected patients with rectal cancer was in the period from 1996 to 2000 statistically significantly better compared with the period from 1991 to 1995 (63 % vs. 55 %) ( $p = 0.03627$ ) in stage III ( $p = 0.01663$ ).*

**Key words** *rectal cancer; 5-year survival; standard surgical treatment*

## Uvod

Napoved izida bolezni pri raku DČD določa obseg tumorja in možnost izvedbe kurativne resekcije. Opíše jo klasifikacija TNM<sup>1</sup> in klasifikacija R (rezidualni tumor).

Rak DČD je drugi najpogostejši rak v Sloveniji in se pojavi v 13,1 % od vseh rakov pri moških in v 11,1 % od vseh rakov pri ženskah. V zadnjih desetletjih incidenca raka DČD hitro narašča; leta 1980 je bila incidenca raka debelega črevesa pri moških 9,1/100.000; pri ženskah 11,5/100.000; incidenca raka danke je bila 14,1/100.000 za oba spola.<sup>2</sup> V letu 1998 se je incidenca raka debelega črevesa pri moških povečala na 31,3/100.000 in pri ženskah na 25,8/100.000. Incidenca raka danke se je pri moških povečala na 23,5/100.000 in pri ženskah na 13,1/100.000.<sup>3</sup> Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bilo v letu 2000 1075 novih bolnikov in 596 smrti zaradi raka DČD.<sup>3</sup>

V ZDA se je incidenca raka DČD zmanjšala za 2,3 % letno med letoma 1990 in 1995.<sup>4</sup> Celotno preživetje bolnikov z rakom DČD je v zadnjem desetletju nenehno naraščalo.<sup>5</sup>

Ti optimistični trendi so posledica učinkov multidisciplinarnega pristopa k zdravljenju raka DČD. Napredek v kirurgiji, anesteziji in oboperacijski oskrbi bolnikov je, na primer, omogočil po onkoloških načelih varno resekcijo pri bolniku z rakom DČD. Z epidemiološkimi študijami so določili ogrožene skupine prebivalcev za raka DČD. Presejanje za raka DČD omogoči zgodnje odkrivanje predkancerovnih adenomatovnih sprememb in raka začetnega stadija. Adjuvantno in neoadjuvantno zdravljenje je izboljšalo preživetje bolnikov.<sup>6</sup>

Kirurgija ostaja odločilno zdravljenje za lokalizirani rak DČD. Vrsta in način zdravljenja RČD sta odvisna od umeščenosti in velikosti primarnega tumorja, njegove razširjenosti, morebitnih področnih in oddaljenih zasevkov ter splošnega stanja bolnika. Cilj kirurškega posega je radikalna resekcija (R0), ki edina nudi možnost ozdravitve. Kadar radikalna resekcija ni več mogoča, ima paliativna resekcija (R2) prednost pred neresekcijskimi operacijami.<sup>8</sup>

Vsaka standardna resekcija vključuje radikularno ligaturo in prekinitev žil za določeno področje, kjer se nahaja tumor, in odstranitev tega dela črevesa s pripadajočim mezenterijem (limfadenektomija). Standardne radikalne resekcije pri raku danke so: sprednja resekcija in nizka sprednja resekcija rektuma s totalno mezorektalno ekscizijo (TME), abdominoperinealna resekcija rektuma, razširjena abdominoperinealna resekcija rektuma s hkratno odstranitvijo uteru-

sa, zadnje stene vagine in/ali zadnje stene mehurja, izjemoma tudi evisceracija male medenice.<sup>7,8</sup>

Smrtnost in obolevnost zaradi raka DČD postajata velika težava javnega zdravstva. Prejšnje študije niso pokazale značilne korelacije med trajanjem simptomov in stadijem bolezni.<sup>6</sup>

Glavni namen naše analize je primerjava dolgoročnih rezultatov zdravljenja bolnikov po resekcijah zaradi raka danke.

## Bolniki in metode

Na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo Kliničnega centra Ljubljana smo v obdobju od 1. januarja 1991 do 31. decembra 2000 operirali 583 bolnikov z rakom danke. Pri 528 (90,6 %) bolnikih smo napravili resekcijo. Moških je bilo 306 (58,0 %) in žensk 222 (42,0 %). Najmlajši bolnik je bil star 24 let in najstarejši 90 let; 58 % bolnikov je bilo starejših od 61 let in 35 % je bilo starejših od 70 let. Povprečna starost bolnikov celotne serije je bila 63,0 leta.

Med 528 bolniki z rakom danke je bilo 55 (10,4 %) bolnikov z rakom rektosigmoidne zveze, 155 (29,4 %) z rakom zgornje tretjine danke, 144 (27,3 %) z rakom srednje tretjine danke, 172 (32,5 %) z rakom spodnje tretjine danke in 2 (0,4 %) z rakom analnega kanala.

Tumorje smo razvrstili v stadije po UICC klasifikaciji TNM (Razpr. 1).

Razpr. 1. *Stadij TNM.*

Table 1. *TNM stages.*

Stadij Stage	N (%) No. of patients (%)
0	5 (0,9)
I	98 (18,5)
II	157 (29,7)
III	184 (34,8)
IV	84 (15,9)

Pri 55 bolnikih nismo napravili resekcije zaradi napredovalega raka danke. Pri 27 (49,1 %) bolnikih smo napravili kolostomo, pri 24 (43,6 %) bolnikih lasersko fotokoagulacijo napredovalega tumorja danke in pri 4 (7,2 %) bolnikih samo eksplorativno laparotomijo.

Od 1. 3. 1992 so bolniki z rakom danke UICC stadija TNM II in III pooperacijsko prejeli kemoterapijo s 5-fluorouracilom in radioterapijo. Bolniki z mejno resektabilnimi tumorji danke so bili pred operacijo obsevani.

Preživetje smo izračunali s pomočjo podatkov Registra raka za Slovenijo. Petletno preživetje smo določili s Kaplan-Meierjevo statistično analizo, ki upošteva za umrle vse, ne glede na vzrok smrti (z recidivom tumorja ali brez njega). Bolnike, ki so umrli do 30 dni po operaciji, smo iz analize preživetja izločili. Razlike med posameznimi krivuljami preživetja med obema skupinama smo določili s testom log rank. Vrednost  $P < 0,05$  smo vzeli kot statistično pomembno.

## Rezultati

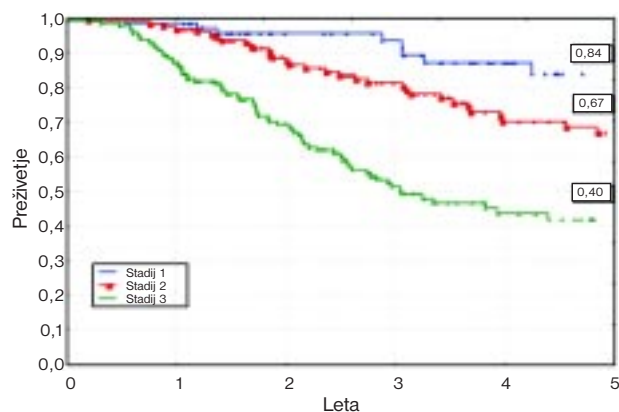
Med 528 bolniki z rakom danke, pri katerih smo napravili resekcijo, smo urgentno operirali 12 od 528 (2,3 %) bolnikov. Veliko večino bolnikov smo urgentno operirali zaradi ileusa. Najpogostejše urgentne resekcije so bile: resekcija po Hartmannu, in sicer pri 4 (33,3 %) bolnikih, totalna kolektomija, in sicer pri 3 (25 %) bolnikih, prednja in nizka prednja resekcija pri 4 (33,3 %) bolnikih in abdominoperinealna ekscizija pri 1 (8,4 %) bolniku. Vrste resekcij pri bolnikih z rakom danke so navedene v Razpredelnici 2. Glede na klasifikacijo R (rezidualni tumor) smo razdelili operacije na dve skupini: radikalne resekcije (R0) in paliativne resekcije (R1, R2). Resekcijo R0 smo napravili pri 431 bolnikih (81,6 %), R1 pri 13 (2,5 %) in R2 pri 84 (15,9 %) bolnikih. Petletno preživetje vseh operiranih bolnikov z rakom danke je bilo 52,4 %. Petletno preživetje radikalno (R0) reseciranih bolnikov je po stadijih navedeno na Sliki 1. Petletno preživetje vseh R0 reseciranih bolnikov z rakom danke pa je 59 %.

Razpr. 2. Vrste resekcij pri bolnikih z rakom danke.

Table 2. Resection types in patients with rectal carcinoma.

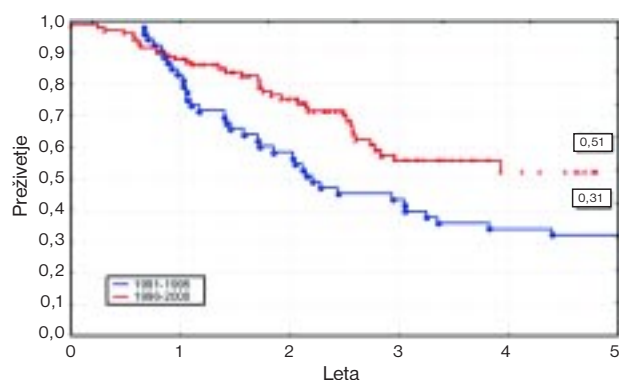
Vrste resekcij Resection type	N (%) No. of patients (%)
Nizka sprednja resekcija Low anterior resection	247 (46,8)
Sprednja resekcija Anterior resection	146 (27,7)
APE APE	79 (14,8)
Resekcija rektosigmea Rectosigmoid resection	19 (3,6)
Resekcija po Hartmannu Hartmann's resection	13 (2,5)
Lokalna ekscizija Local excision	13 (2,5)
Totalna kolektomija Total colectomy	3 (0,5)
Vse Total	538

Vse bolnike z radikalno resekcijo (R0) smo razdelili v dve skupini: v prvi skupini so bili bolniki od leta 1991 do 1995 in v drugi skupini bolniki od leta 1996 do 2000. Glavna petletna preživetja so navedena v Razpredelnici 3. Petletno preživetje R0 reseciranih bolnikov z rakom danke je bilo v zadnjem obdobju od leta 1996 do 2000 statistično pomembno večje v primerjavi s prejšnjim obdobjem od leta 1991 do 1995 (63 % vs. 55 %) ( $p = 0,03627$ ) v stadiju III (51 % vs.



Sl. 1. Petletno preživetje R0 reseciranih bolnikov z rakom danke po UICC stadijih TNM ( $p = 0,0000$ ).

Figure 1. 5-year survival rate in patients with rectal cancer after R0 resection according to the UICC stages ( $p = 0.0000$ ).



Sl. 2. Petletno preživetje bolnikov, reseciranih R0 z rakom danke stadija III: primerjava obdobja od leta 1991 do 1995 z obdobjem od leta 1996 do 2000.

Figure 2. 5-year survival rate of the R0 resected patients with rectal carcinoma stage III: comparison of two periods, 1991 to 1995 with 1996 to 2000.

31 %) ( $p = 0,01663$ ). Primerjava obeh obdobj je prikazana na Sliki 2.

Razpr. 3. Petletno preživetje bolnikov z rakom DČD po resekciji R0 po UICC klasifikaciji TNM v obdobju od leta 1991 do 1995 v primerjavi z obdobjem od leta 1996 do 2000.

Table 3. 5-year survival rate of patients with colorectal cancer after R0 resection according to the UICC TNM classification in the period 1991 to 1995 in comparison with the period 1996 to 2000.

Obdobje Period	Debelo črevo Large intestine	Danka Rectum
1991-1995	60	55
1996-2000	76	63
	$p = 0,00073$	$p = 0,03627$

Kirurški zapleti so navedeni v Razpredelnici 4. Povprečna smrtnost bolnikov po resekciji je bila 3,6 %.

Razpr. 4. *Kirurški zapleti.*  
Table 4. *Surgical complications.*

	N (%) No. of patients (%)
Vnetje rane Infection	76 (14,4)
Intraabdominalni absces Intraabdominal abscess	7 (1,3)
Dehiscenca anastomoze Anastomosis dehiscence	31 (7,1)
Ileus Ileus	10 (1,9)
Peritonitis Peritonitis	12 (2,2)
Krvavitev Hemorrhage	4 (0,7)
Drugi zapleti Other complications	14 (2,6)

Razpr. 5. *Smrtnost bolnikov po resekcijah.*

Table 5. *Patient mortality according to resection.*

Obdobje Period	N (%) No. of patients (%)
1991-1995	10/216 (4,6)
1996-2000	9/312 (2,8)

Toda ko smo razdelili bolnike v dve obdobji (od leta 1991 do 1995 in od leta 1996 do 2000), se je smrtnost v zadnjem obdobju zmanjšala s 4,6 % na 2,8 %.

## Razpravljanje

Zaradi hitrega naraščanja incidence raka DČD in razmeroma slabega rezultata zdravljenja smo posebno pozornost usmerili na zgodnje odkrivanje, diagnostiko in zdravljenje te bolezni. Napravili smo analize serij bolnikov z različnimi protokoli zdravljenja, skupaj s standardizacijo predoperacijskih diagnostičnih postopkov, predoperacijsko pripravo bolnikov ter kliničnega in patološkega razvrščanja tumorjev v stadije. Uvedli smo standardne in razširjene radikalne operacije, skupaj z radikularno ligaturo žil in limfadenektomijo. Pazljivo smo spremljali pooperacijske zaplete ter pooperacijsko smrtnost.<sup>7</sup> Da bi izboljšali rezultate zdravljenja, smo uvedli multidisciplinarni specialistični konzilij za gastrointestinalne tumorje (kirurgi, onkologi, radiologi, patologi, gastroenterologi) in začeli s specifičnim standardnim onkološkim zdravljenjem. V letih 1993-1994 smo izdelali Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Priporočila je Zdravstveni svet sprejel kot strokovno veljavna za obravnavo vseh bolnikov v Sloveniji. V letu 1997 so Priporočila izšla kot knjižica v nakladi 4000 izvodov.<sup>20</sup> Dobili so jo vsi zdravniki, ki se ukvarjajo z rakom prebavil. S sledenjem bolnikov z rakom DČD smo dobili rezultate operacijskega zdravljenja med letoma 1991 in 2000. Nekatere od teh rezultatov smo predstavili na strokovnem simpoziju Kirurgija debelega črevesa in danke leta 1996.<sup>7,8</sup>

Rezultati, ki jih predstavljamo, kažejo statistično pomembno izboljšanje preživetja bolnikov z rakom danke med zadnjim opazovanim obdobjem od leta 1996

do leta 2000 v primerjavi z bolniki, operiranimi v obdobju od leta 1991 do leta 1995. Petletno preživetje bolnikov z rakom danke se je povečalo s 55 % na 63 %. Obstajajo številni razlogi, zakaj se je preživetje tako pomembno izboljšalo. Oboperacijska in pooperacijska umrljivost bolnikov se je zmanjšala.<sup>9</sup> Pomembno vlogo igrata profilaktična uporaba antibiotikov in sodobnejši anesteziološki nadzor. Tudi sodobnejše kirurške metode so zelo pomemben dejavnik.<sup>10</sup> Manjši prispevek pri izboljšanju preživetja je lahko rezultat predoperacijske radioterapije pri bolnikih s primarno neoperabilnim rakom danke<sup>11,26</sup> in pogostejše uporabe kemoterapije. Dodatno je lahko prispeval bolj udaren pristop k zdravljenju lokalnega recidiva in oddaljenih metastaz.<sup>10</sup>

Naše petletno preživetje vseh bolnikov z rakom danke po resekciji R0 je 59 %. Ta rezultat smo primerjali z rezultatom iz tuje serije. Heald opisuje serijo iz Basingstokea za obdobje od leta 1978 do leta 1997, v kateri je bilo petletno za tumor specifično preživetje bolnikov z rakom danke 68 %.<sup>12</sup> Piso v svoji seriji bolnikov z rakom srednje in spodnje tretjine danke po TME poroča o 70-odstotnem petletnem preživetju.<sup>27</sup> Petletno preživetje pri nas je v zadnjem obdobju (1996-2000) 63-odstotno in se približuje prej omenjenim serijam. V naši statistični analizi smo petletno preživetje določili s Kaplan-Meierjevo statistično analizo, ki upošteva umrle ne glede na vzrok smrti (s tumorjem ali brez njega).

Zaradi številnih terapevtskih možnosti je predoperacijska razvrstitev v stadije raka danke s pomočjo endo UZ in MR male medenice postala izjemno pomembna.<sup>7,26</sup> Bolnikom, pri katerih tumor prerašča muskularis proprijio ali zajema področne bezgavke, koristi predoperacijska radioterapija.<sup>13,26</sup> Večina evropskih raziskovalcev je zagovarjala kratek režim intenzivne predoperacijske radioterapije.<sup>7,14</sup> V zadnjih letih se je bolj kot predoperacijsko kratkotrajno obsevanje uveljavil dolg režim predoperacijskega obsevanja (42 do 50 Gy s trajanjem štiri do šest tednov v kombinaciji s 5-fluorouracilom, LV). Klinične prednosti takega zdravljenja so: možnost zmanjšanja velikosti tumorja v obdobju pred operacijo in s tem večja možnost resekcije R0, večja verjetnost ohranitve sfinktra pri nizko ležečih tumorjih in izboljšana kakovost življenja. Predoperacijsko obsevanje je še učinkovitejše v kombinaciji s 5 FU/LV.<sup>18,19,21,26</sup>

Petletno preživetje je statistično pomembno daljše v obdobju od leta 1996 do 2000 za bolnike z rakom danke, ki so bili radikalno resecirani (63 % vs. 55 %) ( $p = 0,03627$ ). To izboljšanje v petletnem preživetju v obdobju od leta 1996 do 2000 v primerjavi z obdobjem od leta 1991 do 1995 je bilo najbolj očitno za UICC stadij TNM III ( $p = 0,01663$ ). V prispevku smo se osredotočili na bolnike, ki so prejeli kemoterapijo in predoperacijsko radioterapijo. V obdobju od leta 1991 do 1995 je bilo 44 bolnikov, ki so bili potencialni kandidati za predoperacijsko radioterapijo. V drugem obdobju je bilo takih bolnikov 61. Ocenjujemo, da je samo 10 % bolnikov dobilo predvideno predoperacijsko radioterapijo.

Namen totalne mezorektalne ekscizije (TME) je ostra disekcija med fascijo proprijio danke in presakralno

fascijo. Na ta način očistimo radialni rob mezorektalne tkiva skupaj s primarnim rakom danke, s tumorskimi celicami zajetimi v bezgavkah in morebitnimi perinevralnimi tumorskimi depoziti.<sup>13, 26</sup> Številne študije so dokazale pomembnost širjenja tumorskih celic po mezorektalnem tkivu.<sup>15</sup> V švedski študiji je bilo petletno preživetje bolnikov z rakom danke po predoperacijskem kratkem režimu obsevanja in resekciji 58 %, brez predoperacijskega obsevanja pa 48 % (16). V veliki nizozemski študiji je bilo preživetje bolnikov po TME kratkem režimu radioterapije po dveh letih 82 %. Po kirurgiji sami (TME) pa je bilo preživetje 81,8 %.<sup>17</sup>

Preživetje slovenskih bolnikov z rakom DČD je po raziskavi EURO-CARE-3, v katero so zajeti vsi, ki so zboleli v letih od 1990 do 1994, precej slabše od evropskega povprečja.<sup>22-25</sup> V obdobju 1993-1997 je bilo petletno preživetje bolnikov z rakom danke 33 % (relativno 42 %). V obdobju 1998-2002 se je povprečno relativno preživetje dvignilo za 9 %. Ker se delež operiranih in reseciranih bolnikov ni pomembno spremenil, gre to najverjetneje na račun radikalnejše kirurgije in boljšega onkološkega zdravljenja.<sup>24</sup> Pojavil se je predlog, da bi operirali bolnike z rakom debelega črevesa in zlasti bolnike z rakom danke samo na tistih oddelkih, ki imajo zadostno število bolnikov letno, tj. najmanj 25 bolnikov na oddelek in najmanj 10 resekcij na operaterja.<sup>24</sup>

## Zaključki

V naši študiji smo poročali o izboljšanju preživetja bolnikov z rakom danke, ki so bili operirani na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo Kliničnega centra Ljubljana v obdobju od 1. 1. 1996 do 31. 12. 2000.

Boljše petletno preživetje bolnikov z rakom danke v Sloveniji bomo dosegli z odkrivanjem bolezni v zgodnejši fazi in z zvišanjem deleža bolnikov, operiranih v nižjem stadiju bolezni. Pomemben delež k izboljšanju rezultatov zdravljenja bo prispevala tudi centralizacija zdravljenja na največjih kirurških oddelkih.

## Literatura

- Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wagner G, Wittekind C. UICC TNM Atlas. 4<sup>th</sup> ed. Berlin: Springer; 1997.
- Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji (Cancer patients survival in Slovenia) 1963-1990. Onkološki inštitut, Ljubljana 1995.
- Incidenca raka v Sloveniji. Poročilo Registra raka za Slovenijo. Št. 22-42. Onkološki inštitut, Ljubljana, 1984-2003.
- Wingo PA, Ries LA, Rosenberg HM, Miller DS, Edwards BK. Cancer incidence and Mortality, 1973-1995: a report card for the U. S. Cancer 1998; 82: 1197-207.
- Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg LX, Edwards BK, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996, NIH Publ. No. 99-2789. Bethesda: National Cancer Institute, 1999: 164-84.
- Wu JS, Fazio VW. Colon cancer. Dis Colon Rectum 2000; 43: 1473-86.
- Omejc M, Štor Z, Juvan R, Jelenc F, Repše S. Colorectal cancer in Slovenia at the turn of the century. Eur Surg 2004; 36/6: 356-9.
- Repše S, Štor Z, Juvan R. Kirurgija raka širokega črevesa in danke v Sloveniji. In: Repše S ed. Kirurgija širokega črevesa in danke, Kirurška šola, Kirurške klinike KC, Ljubljana 1996; 118-26.
- Wibe A, Moller B, Norstein J, et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer - implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. Dis Colon Rectum 2002; 45: 857-66.
- Andersen AE, Tretli S, Coleman MP, Langmark F, Grotmol T. Colorectal cancer survival trends in Norway 1958-1997. Eur J Cancer 2004; 40: 734-42.
- Horn A, Morild I, Dahl O. Tumor shrinkage and down staging after preoperative radiation of rectal adenocarcinoma. Radiother Oncol 1990; 18: 19-28.
- Heald JR, Moran JB, Ryall RDH, Sexton, MacFerlan JK. Rectal cancer: The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. Arch Surg. 1998; 133: 894-9.
- Church JM, Gibbs P, Chao MW, Tjandra JJ. Optimizing the outcome for patients with rectal cancer. Dis Colon Rectum 2003; 46: 389-402.
- Wils J, O'Dwyer P, Labianca R. Adjuvant treatment of colorectal cancer at the turn of the century: European and US perspective. Ann Oncol 2001; 12: 13-22.
- De Hass-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. Br J Surg 1996; 83: 781-5.
- Anonymus. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med 1997; 336: 980-7.
- Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Dutch colorectal cancer group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl Med 2001; 345: 638-46.
- Trotti A, Byhart R, Stetz J, Gvede C, Com B, Fu K, et al. Common toxicity criteria: Version 2.0. An improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: Impact on radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 13-47.
- Minsky BD. Adjuvant therapy for rectal cancer. Semin Oncol 1999; 26: 540-44.
- Markovič S, Benulič T, Čalič M, Koželj M, Lamovec J, Repše S. Rak širokega črevesa in danke. In: Repše S, ed: Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ljubljana: Ministrstvo za zdravstvo R Slovenije, 1997. p. 23-32.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1731-40.
- Coleman MP, Gatta G, Verdecchi A, Esteve J, Sant M, Storm H, et al. EURO-CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. Ann Oncol 2003; 14 Suppl 5: 128-49.
- Norčič G, Repše S, Pompe-Kirn V. Rak debelega črevesa in danke v Sloveniji - razlike v kirurškem zdravljenju in preživetju bolnikov. Zdrav Vestn 2005; 74: 767-70.
- Repše S, Jelenc F, Štor Z, Omejc M, Juvan R. Kirurgija raka debelega črevesa in danke v Sloveniji v obdobju 1995-2005. In: Repše S, ed. Kirurgija debelega črevesa in danke - standardi in novosti. Kirurška šola, Ljubljana: Kirurške klinike KC; 2006. p. 3-13.
- Berrino F, Capocaccia R, Coleman MP, eds. Survival of cancer patients in Europe: the EURO-CARE-3 study. Ann Oncol 2003; 14 Suppl 5: v1-v155.
- Herbst F, Widder J, Maier A. Diagnosis and therapy of rectal cancer. Eur Surg 2006; 38: 129-34.
- Piso P, Dahlke MH, Mirena P, Schmidt U, Aselman H, Schlitt JH, et al. Total mesorectal excision for middle and lower rectal cancer: A single institution experience with 337 consecutive patients. J Surg Oncol 2004; 86: 115-21.