

Bojan Krebs¹, Miran Koželj², Nikica Andromako³, Arpad Ivanecz⁴, Borut Gajzer⁵

Operacije raka danke na Oddelku za abdominalno kirurgijo Splošne bolnice Maribor v petletnem obdobju, 1996–2000

Rectal Cancer Surgery at Department of Abdominal Surgery, General Hospital Maribor between 1996 and 2000

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rektalne novotvorbe – kirurgija, novotvorba stadij, preživetje analiza

Kolorektalni rak ima v Sloveniji eno najvišjih incidenc. Je drugi najpogostejši malignom pri moških in tretji najpogostejši pri ženskah. Na zahodu in tudi pri nas je kolorektalni rak na drugem mestu po vzroku smrti zaradi malignega obolenja. Petletno preživetje v Sloveniji se zadnja leta povečuje in je znašalo v letih 1993–1997 33 odstotkov. Od 1. 1. 1996 se vsi podatki bolnikov s kolorektalnim rakom vnašajo v poseben protokol, ki je razdeljen na klinični del, operativni del in del, ki ga izpolni patolog. Zbrali smo vse protokole bolnikov z rakom danke in podatke obdelali po statističnih metodah. Pregledali smo tudi vse ambulantne liste operiranih bolnikov do 1. 9. 2003 in iz Registra za rak pridobili podatke o bolnikih, ki so umrli do konca leta 2000. Med leti 1996 in 2000 smo operirali 285 bolnikov. Najpogostejše operacije so bile abdominoperinealna ekscizija, nizka sprednja resekcija in diskontinuitetna operacija z resekcijo tumorja. Število kirurgov, ki so opravljali operacijo raka danke, je bilo 12. Skupno 5-letno preživetje ne glede na stadij je znašalo 35 odstotkov. Rezultati operativnega zdravljenja raka danke na našem oddelku so primerljivi s slovenskim povprečjem. Obdelali smo časovno področje, ko so se s kolorektalno kirurgijo ukvarjali vsi specialisti na našem oddelku. Z zmanjšanjem števila operaterjev in uvedbo novih operativnih tehnik pričakujemo boljše rezultate, ki bodo primerljivi z rezultati iz zahodnega sveta.

ABSTRACT

KEY WORDS: rectal neoplasms – surgery, neoplasms staging, survival analysis

Background. Rectal cancer is a highly treatable and often curable disease when localised. The prognosis is clearly related to the degree of tumour penetration through the bowel wall and presence or absence of nodal involvement. The incidence of colorectal cancer in Slovenia is among the highest in malignant diseases. It is the third most common cause of death due to

¹ Bojan Krebs, dr. med., Oddelek za abdominalno kirurgijo, Učna bolnišnica Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor.

² Asist. prim. Miran Koželj, dr. med., Oddelek za abdominalno kirurgijo, Učna bolnišnica Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor.

³ Prim. Nikica Andromako, dr. med., Oddelek za abdominalno kirurgijo, Učna bolnišnica Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor.

⁴ Arpad Ivanecz, dr. med., Oddelek za abdominalno kirurgijo, Učna bolnišnica Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor.

⁵ Borut Gajzer, dr. med., Oddelek za abdominalno kirurgijo, Učna bolnišnica Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor.

malignant disease in Slovenia. The five-year survival rate is on an increase and was 33% between 1993 and 1997. Data from all patients operated for rectal cancer were collected from 1996. We used special forms for the preoperative, operative and postoperative part of treatment and a protocol for pathology reports. Most of our patients were followed-up after surgical treatment and their last visit to the hospital was on 1 September 2003. Data on deaths were also obtained from the Central Registry for Cancer in Ljubljana, Slovenia. Statistical analyses were performed using commercially available software – Statistica for Windows. Between the years 1996 and 2000, 285 patients were operated for rectal cancer. The most common operations were abdominoperineal excision, low anterior resection and resection of carcinoma with colostomy. 7% of the procedures involved emergency surgery because of malignant obstruction or bowel perforation. The total 5-year survival was 35%. The results of surgical treatment of rectal cancer between the years 1996 and 2000 are comparable to those of other studies performed in Slovenia, but inferior to those from Western European countries. We believe that the reasons for this are complex. Nowadays, better results are expected because of the use of new operative techniques (total mesorectal excision), new preoperative oncological therapy and highly trained surgeons specialising in colorectal surgery.

UVOD

Rak širokega črevesa in danke je po incidenci na tretjem mestu na svetu, glede na razširjenost pa je to celo druga najbolj razširjena oblika raka (1). Slovenija ima eno najvišjih incidenc kolorektalnega raka na svetu. Je druga najpogostejša lokacija malignega obolenja pri moških (za pljučnim rakom), pri ženskah pa je na tretjem mestu (za rakom dojke in kožnim rakom) (2). Najvišja incidenca je zabeležena v razvitem svetu, in sicer predvsem v Severni Ameriki in zahodni Evropi, nizka pa je v nerazvitih državah Afrike in Azije. Vzroki za porast raka širokega črevesa niso najbolj jasni, vendar obstajajo posredni dokazi, da naj bi prehrana, bogata z maščobami, debelost in kajenje povečevali tveganje, medtem ko naj bi bila hrana, bogata z balastnimi snovmi, sadjem in zelenjavo ter telesna aktivnost varovalni dejavniki. Obstaja veliko število študij, ki so preučevale te vplive (3–8).

Bolniki se najpogosteje oglašijo pri zdravniku zaradi opažanja krvi na blatu, sprememb v ritmu odvajanja blata ali konsistenci le tega. Pogosti znaki so tudi bolečine v trebuhu in hujšanje.

V diagnostičnem postopku imajo največjo vlogo endoskopske tehnike z odvzemom histološkega vzorca. Vsi bolniki morajo opraviti preoperativni prikaz jeter in prsnega koša zaradi morebitnih zasevkov in določitve tumorskega markerja CEA. V zadnjem času opravimo pri vseh bolnikih z dokazanim

rakom danke tudi endorektalni ultrazvok. Na skupnem konziliju z onkologom nato napravimo načrt zdravljenja, ki vključuje morebitno preoperativno kratkotrajno radioterapijo ali dolgotrajno kemoradioterapijo.

Kirurški poseg je edina dokončna terapija raka danke in edina ponuja možnost dolgotrajnega preživetja. V zadnjem času se tudi pri nas vse bolj uveljavlja na novo odkrita tehnika popolne mezorektalne ekscizije, za katero so številne obširne študije dokazale, da bistveno zmanjša verjetnost lokalne ponovitve bolezni in s tem podaljša tudi preživetje (9–11).

5-letno preživetje je sicer odvisno od stadija, v katerem bolezen odkrijemo. Celotno 5-letno preživetje bolnikov s kolorektalnim rakom je v Sloveniji krajše kot v večini gospodarsko razvitih držav. V obdobju 1983–1987 je bilo 5-letno preživetje pri raku na danki 24-odstotno. V zadnjem 5-letnem obdobju, od leta 1993 do 1997, so bili zabeleženi boljši rezultati, saj se je 5-letno preživetje pri raku danke povečalo na 33 % (12).

METODE

Od 1. januarja 1996 se vsi podatki bolnikov z rakom širokega črevesa in danke, ki so hospitalizirani na Oddelku za abdominalno kirurgijo Učne bolnišnice Maribor, vnašajo v poseben protokol, ki je razdeljen na klinični del, operativni del in del, ki ga izpolni patolog. Letos smo dodali tudi list, kamor se vnašajo podatki o pooperativnem poteku, in

list, ki ga izpolnimo v ambulantni ob spremljanju bolnika. Spremljanje poteka po »Priporočilih za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil« (13). Zbrali in pregledali smo vse protokole za leta od 1996 do 2000 in jih računalniško obdelali. Bolnike smo glede na višino odkrite spremembe razdelili v tri skupine glede na oddaljenost spremembe od anokutane črte.

Radikalnost operacije smo ocenjevali po klasifikaciji R, ki je bila sprejeta 1987 v UICC. R0 pomeni popolno odstranitev tumorskega tkiva, tako primarnega tumorja kot morebitnih pozitivnih bezgavk ali metastaz, R1 pomeni mikroskopsko dokazani preostali tumor, ki ni bil odstranjen, medtem ko pomeni R2 makroskopsko preostal tumor ali oddaljeni zasevek (14).

Pridobili smo tudi podatke o preživetju bolnikov z rakom iz Registra raka Slovenije do konca leta 2000. Pregledali smo tudi vse zadnje kontrolne ambulantne liste za bolnike, ki so bili po podatkih Registra za rak še živi na dan 1. septembra 2003. Vse podatke smo statistično obdelali s programom Statistica for Windows.

REZULTATI IN RAZPRAVLJANJE

Med leti 1996 in 2000 smo na našem oddelku operirali skupno 285 bolnikov z diagnozo raka danke. Leta 1996 smo operirali 43 bolnikov, leta 1997 56 bolnikov, leta 1998 celo 77 bolnikov, leta 1999 51 bolnikov in leta 2000 58 bolnikov. V teh petih letih je bilo med bolniki 56 % moških in 44 % žensk. Povprečna starost operiranih je bila 66 let z razponom od 28 do 93 let.

Vsi bolniki, ki so bili operirani programsko, so pred operacijo opravili endoskopsko preiskavo črevesa. V okviru iskanja zasevkov smo pregledali še ultrazvok trebušne votline, rentgenogram prsnega koša in določili tumorske markerje, kjer nas je zanimal predvsem CEA.

Glede na višino odkrite spremembe smo bolnike razdelili v tri skupine. 27 % bolnikov je imelo raka na višini med 0 in 5 centimetri, 41 % med 6 in 10 cm in 32 % med 11 in 15 centimetri oddaljenosti od anokutane črte.

Pri preiskavi tumorskih markerjev nam je uspelo zbrati podatke za 181 bolnikov. Veči-

na je preoperativno imela normalno vrednost, in sicer je bilo takih bolnikov 62 %.

Po stadiju smo bolnike razdelili glede na končno razvrstitev TNM, kjer smo upoštevali preoperativni izvid, operativni izvid in izvid patologa. V stadiju ena je bilo 20 % bolnikov, stadij dva je imelo 28 %, stadij tri 31 % in stadij štiri 21 % bolnikov. Upoštevali smo razdelitev po Mednarodnem združenju za rak – Union Internationale Contre le Cancer (UICC).

Operacije smo razvrstili tudi glede na nujnost operacije. 93 % je bilo programskih operacij 7 % pa je bilo urgentnih operacij zaradi ileusa ali perforacije.

Splošni podatki so predstavljeni v Tabeli 1.

Tabela 1. Splošne značilnosti operiranih bolnikov z rakom danke med leti 1996 in 2000.

Značilnosti	Primeri (n = 285)
Starost (leta)	66 (28–93)
Spol	Št. (%)
Moški	161 (56)
Ženske	124 (44)
Leto operacije	
1996	43
1997	56
1998	77
1999	51
2000	58
Višina	
0–5 cm	78 (27)
6–10 cm	116 (41)
11–15 cm	91 (32)
CEA (n = 181)	
<5 ng/ml	113 (62)
5–10 ng/ml	22 (12)
>10 ng/ml	46 (26)
Stadij (UICC)	
1	56 (20)
2	80 (28)
3	88 (31)
4	61 (21)
Vrsta operacije	
programska	266 (93)
urgentna	19 (7)

Med operacijami je bila najbolj pogosta abdominoperinealna ekscizija (APE) oziroma operacija po Milesu, ki je bila napravljena pri 42 % bolnikov. Na drugem mestu je bila niz-

ka sprednja resekcija (NSR) oziroma operacija po Dixonu, ki je bila izvedena pri 33 % bolnikov. 10 % je bilo diskontinuitetnih operacij z resekcijo tumorja ali operacij po Hartmanu. Pri petih bolnikih je bila opravljena totalna resekcija, pri enem pa subtotalna resekcija kolona. Pri dveh bolnikih je bila ob nizkem stadiju in nizki legi napravljena transanalna ekscizija tumorja.

Pri 10 % bolnikov smo se odločili samo za eksploracijo in izpeljavo stome, saj tumor ni bil resektabilen, pri enem bolniku pa je bila opravljena samo eksploracija.

Glede na radikalnost resekcije je imelo 70 % bolnikov napravljeno resekcijo R0, pri petih bolnikih smo naknadno dobili histološki izvid, ki je govoril, da je šlo za resekcijo R1, kar pri 28 % pa so operaterji ocenili, da je šlo za resekcijo R2.

V tabeli 2 smo primerjali, kako je bila resektabilnost tumorja povezana z radikalnostjo resekcije.

Tabela 2. Primerjava stadija in resektabilnosti tumorja.

Stadij (UICC)	1	2	3	4	Skupaj
R					
0	55	78	64	3	200
1	1	2	2	0	5
2	0	0	22	58	80
Skupaj	56	80	68	61	285

Od 95 kontinuitetnih operacij je bila velika večina napravljena s pomočjo spenjalnika, in sicer 88 %. Uporabljamo krožni spenjalnik, s katerim poskušamo napraviti čim širšo anastomozo. Žal podatki o izbrani širini niso dovolj natančni in jih ne moremo predstaviti. Pri

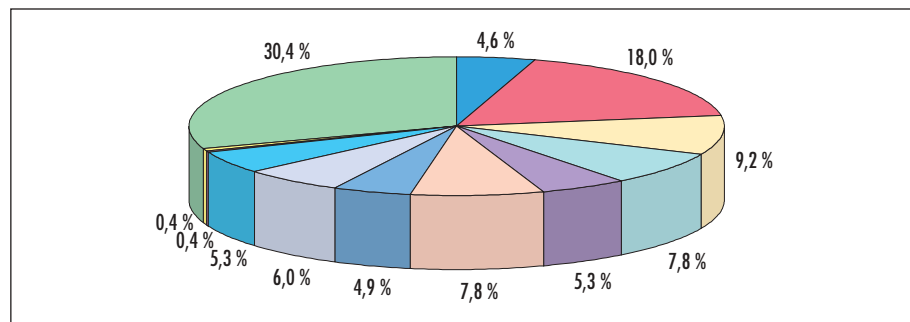
12 % bolnikov je bila anastomoza napravljena ročno.

Približno polovico vseh bolnikov sta operirala dva kirurga in sicer eden 30 %, drugi pa 18 % vseh bolnikov. En kirurg je opravil približno 10 % operacij, ostalih 40 % operacij pa je napravilo še devet kirurgov. Skupno je torej operacije raka danke v teh petih letih izvajalo 12 kirurgov (slika 1).

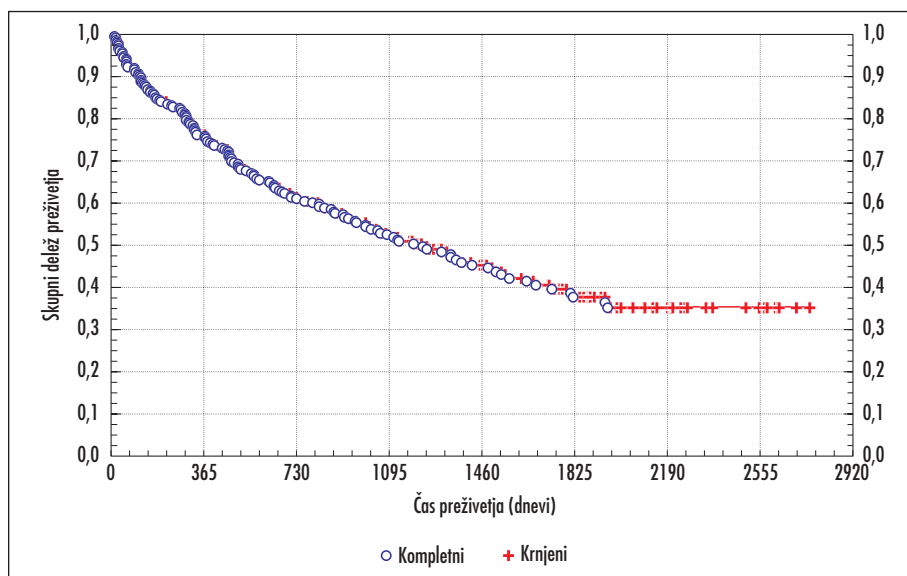
Pri računanju časa pooperativne hospitalizacije smo izključili bolnike, pri katerih je prišlo do zgodnjega smrtnega izhoda. Ostalo je 267 bolnikov. Srednji čas hospitalizacije pri teh je bil 14 dni z najmanj 6 in največ 75 dnevi.

Pri 6 % bolnikov je prišlo do zgodnje smrti, in sicer povprečno osmi pooperativni dan oziroma med dnevom operacije in 21 pooperativnim dnevom. Kot vzrok smrti je bila najpogosteje navedena kardiorespiratorna odpoved, in sicer pri 13 bolnikih, pri dveh je šlo za masivno pljučno embolijo. Ena bolnica je umrla zaradi pljučnice, ena zaradi možganske kapi, ena pa zaradi dehiscence anastomoze, sterokoralnega peritonitisa in komplikacij v zvezi s tem.

Po operaciji smo bolnike spremljali ambulantno po Priporočilih za celostno obravnavo bolnikov z rakom na prebavilih (13). Prvi dve leti smo bolnike pregledovali vsake tri mesece, nato pa v petih letih po operaciji na 6 mesecev. Pri računanju časa spremljave smo upoštevali podatke, zbrane do 1. 9. 2003. Pregledali smo ambulantne liste vseh bolnikov in tako ugotovili, kdaj so bili nazadnje na kontroli. Z Onkološkega inštituta v Ljubljani smo dobili podatke iz Registra raka za Slovenijo. Iz teh podatkov je razvidno, da je do sedaj



Slika 1. Delež operaterjev raka danke.



Slika 2. Skupno preživetje bolnikov operiranih zaradi raka danke v letih 1996–2000.

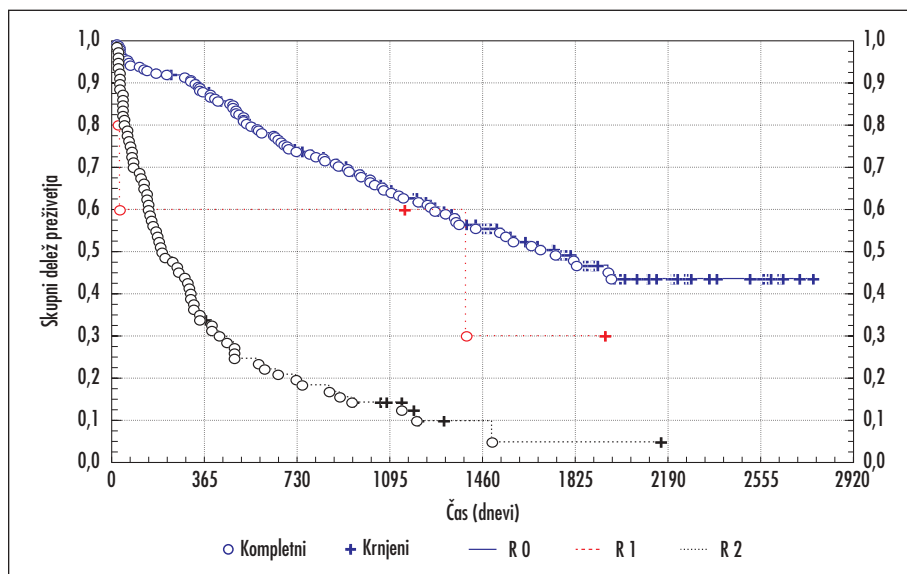
umrlo 161 bolnikov. Srednji čas spremljave je bil 780 dni, najdaljši čas pa 2536 dni po operaciji.

Podatke smo obdelali s pomočjo Kaplan-Meyerjeve metode in ugotovili, da je skupno petletno preživetje ocenjeno po tej metodi 35 %, mediano preživetje pa znaša 1072 dni oziroma malo manj kot tri leta (slika 2).

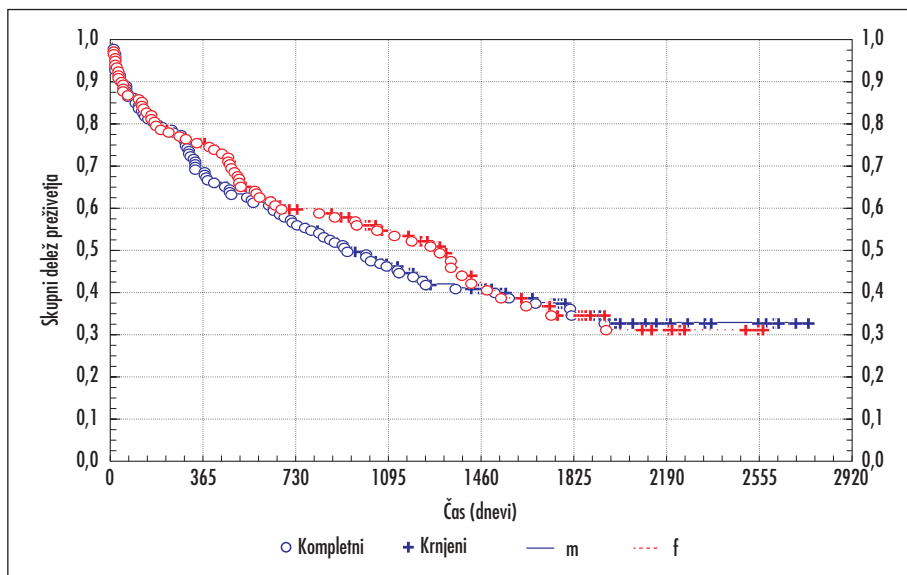
Nato smo primerjali preživetje glede na radikalnost resekcije in seveda ugotovili statistično močno značilno razliko v preživetju (slika 3).

Zanimalo nas je, kateri od dejavnikov statistično značilno vpliva na preživetje bolnikov z rakom danke.

V univariantni analizi smo primerjali preživetje po spolu in nismo ugotovili sta-



Slika 3. Preživetje bolnikov, operiranih zaradi raka danke v letih 1996–2000, glede na radikalnost resekcije.



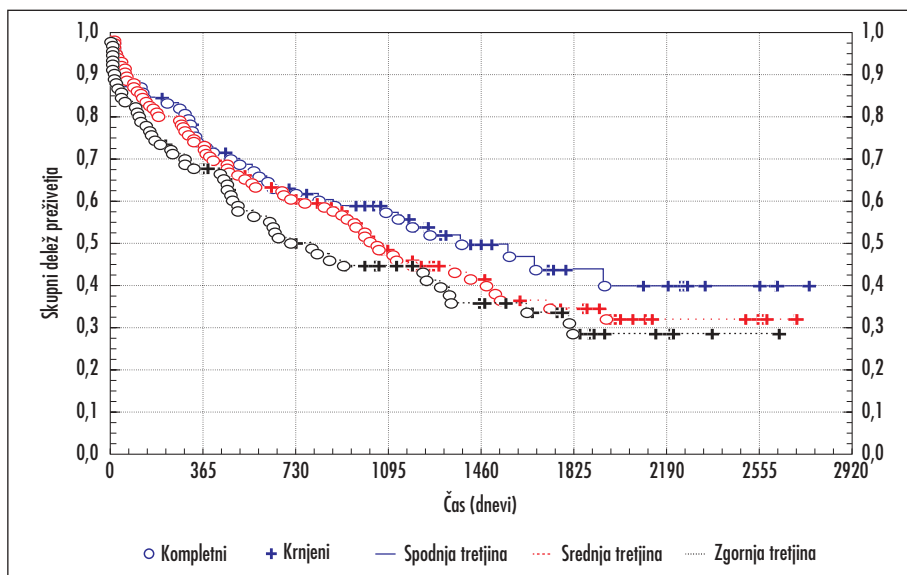
Slika 4. Preživetje bolnikov, operiranih zaradi raka danke v letih 1996–2000 glede na spol.

tistično značilne razlike, kljub temu, da nekatere študije to razliko opisujejo (slika 4).

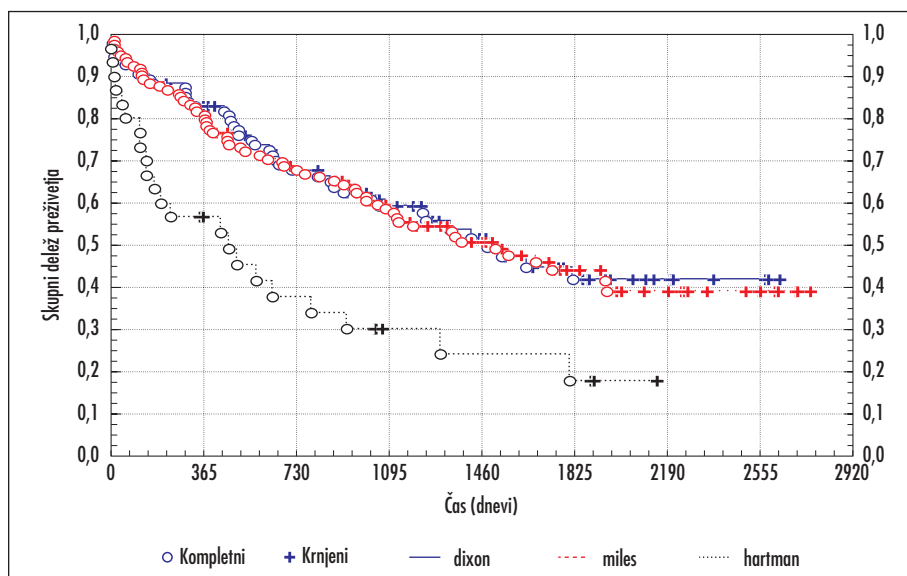
Nato smo na enak način primerjali še preživetje glede na oddaljenost tumorja od anokutane črte, pri čemer prav tako nismo ugotovili statistično značilne razlike v preživetju, kljub temu da imajo presenetljivo

boljše preživetje bolniki s tumorjem v spodnji tretjini danke (slika 5).

Ko smo primerjali preživetje glede na najbolj pogoste tipe operacij, smo ugotovili enako preživetje pri APE in NSR, medtem ko je bilo preživetje po diskontinuitetni operaciji (Hartmann) statistično slabše (slika 6).



Slika 5. Preživetje bolnikov, operiranih zaradi raka danke v letih 1996–2000, glede na lokacijo.

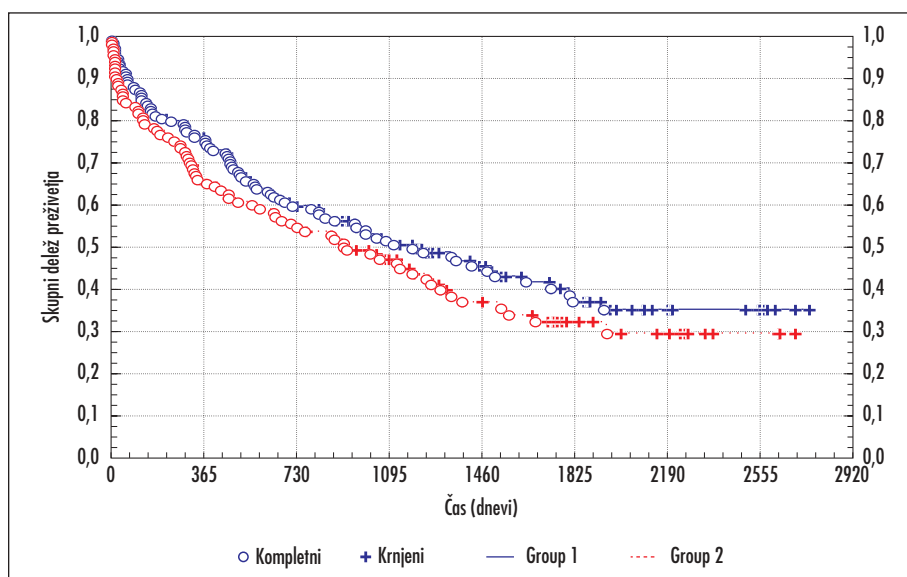


Slika 6. Preživetje bolnikov, operiranih zaradi raka danke v letih 1996–2000, glede na tehniko operacije.

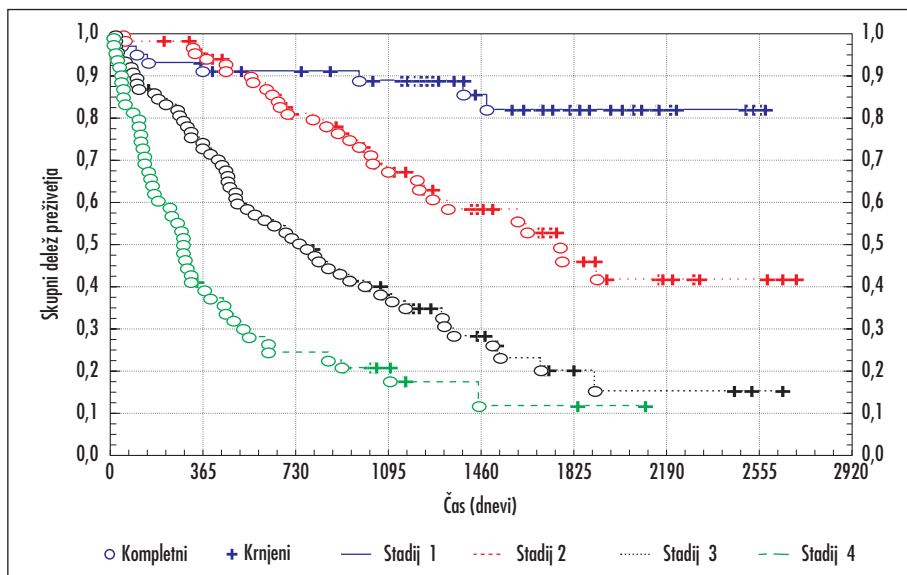
Operacija danke je poseg, kjer lahko kirurg pomembno vpliva na preživetje in naj bi jo zato izvajali kirurgi s posebnim interesom za kolorektalno kirurgijo. Študije po svetu so dokazale, da imajo taki kirurgi tudi statistično boljše rezultate kot splošni kirurgi (15–17). Pri nas je bolnike v letih 1996–2000

operiralo celo 12 kirurgov. Primerjali smo preživetje bolnikov pri treh kirurgh, ki so izvedli več kot 50% operacij in statistične razlike med njimi nismo našli. Ostali operaterji so imeli premalo primerov, da bi jih lahko zadovoljivo statistično primerjali. Tako smo primerjali skupno preživetje bolnikov treh kirurgov, ki

83



Slika 7. Primerjava preživetja glede na kirurga (primerjava bolnikov, ki so jih operirali trije kirurgi z največ opravljenimi operacijami in bolnikov, ki so jih operirali ostali kirurgi).



Slika 8. Preživetje bolnikov, operiranih zaradi raka danke v letih 1996–2000, glede na stadij raka.

so opravili več kot polovico operacij in vseh ostalih kirurgov skupaj (slika 7).

Ugotovili smo, da sicer obstaja nekoliko boljše preživetje v skupini kirurgov, ki so izvedli več operacij, vendar pa razlika ni statistično značilna.

Preživetje statistično značilno pada z naraščanjem stadija, kar je tudi logično. Obstaja statistična razlika tako med stadijem 1 in 2 kot tudi med stadijema 2 in 3 (slika 8).

ZAKLJUČEK

Število operacij danke zaradi malignega obolenja se povečuje povsod po svetu in tudi pri nas. Med letoma 1996 in 2000 smo opazili postopen porast števila operacij.

Pri obdelavi podatkov smo razen na pričakovane izide naleteli tudi na nekaj pomembnih podrobnosti. Prvič: glede na tip operacije je bilo v tem obdobju opravljenih največ diskontinuitetnih operacij. Bolniki, ki

so bili operirani na ta način, so imeli nekoliko boljše preživetje, vendar pa razlika ni bila statistično značilna. Drugič: ugotovili smo, da je operacije raka danke v tem času izvajalo relativno veliko število operaterjev. Pri primerjavi rezultatov se je pri kirurghih z veliko operacijami pokazalo sicer nekoliko daljše preživetje pacientov, vendar ta razlika glede na tiste z malo posegi ponovno ni bila statistično značilna. In tretjič: ugotovili smo, da je preživetje naših bolnikov sicer primerljivo s slovenskim povprečjem, še vedno pa je bilo v letih 1996 in 2000 občutno slabše kot v razvitih deželah zahodne Evrope in Amerike.

V zadnjih letih se položaj v naši ustanovi počasi spreminja. Operacije danke izvajajo predvsem trije kirurgi s posebnim interesom za kolorektalno kirurgijo, vse operacije pa se izvajajo po načelih popolnega mezorektalnega izrezanja, tako da z zanimanjem pričakujemo rezultate najnovejšega opazovanega obdobja.

LITERATURA

1. Parkin M. Global Cancer Statistics in the Year 2000. *The Lancet Oncology* 2001; 2: 533–43.
2. Cancer Registry of Slovenia. Cancer Incidence in Slovenia 1999. Ljubljana: Institute of Oncology Ljubljana; Report No. 41; 2002.
3. Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A and Adami H. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *International Journal of Cancer* 2001; 91: 421–430.

4. Michels KB, et al. Prospective Study of Fruit and Vegetable Consumption and Incidence of Colon and Rectal Cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1740-1752.
5. WCRF/AICR Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. WCRF, AICR, Washington 1997.
6. Kim YI. AGA Technical Review: Impact of Dietary Fiber on Colon Cancer Occurrence. *Gastroenterology* 2000; 118: 1235-1257.
7. Sandhu MS. Systematic Review of the Prospective Cohort Studies on Meat Consumption and Colorectal Cancer Risk: A Meta-Analysis Approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 439-446.
8. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Carotenoids 1998: Vol. 2, Lyon; IARC.
9. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998 Aug; 133 (8): 894-9.
10. Havenga K, Enker WE, Norstein J, Moriya Y, Heald RJ, van Houwelingen HC, van de Velde CJ. Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. *Eur J Surg Oncol* 1999 Aug; 25 (4): 368-74.
11. Carlsen E, Schlichting E, Guldvog I, Johnson E, Heald RJ. Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 1998 Apr; 85 (4): 526-9.
12. Repše S, Juvan R, Štor Z. Kirurgija raka debelega črevesa in danke v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2003; 72 (Suppl 1): I-57-60.
13. Repše S, Markovič S, Orel J, et al, editors. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ljubljana: Ministrstvo za zdravstvo RS, 1997.
14. Hermanek P, Wittekind C. The pathologist and the residual tumor (R) classification. *Pathol Res Pract*. 1994 Feb; 190 (2): 115-23.
15. Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, Newman SC. Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg* 1998 Feb 227: 157-67.
16. Luna-Pérez P, Reyna Huelga A, Labastida Almendaro S, Rodríguez-Coria DF, González Macouzet J, Delgado Gallardo S. The surgeon as prognostic factor for local recurrence and survival in the anal sphincter preservation for mid-rectal cancer. *Rev Invest Clin*. 1999 Jul-Aug; 51 (4): 205-13.
17. Stocchi L, Nelson H, Sargent DJ, O'Connell MJ, Tepper JE, Krook JE, Beart R. Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: a United States community and cooperative group report. *J Clin Oncol*. 2001 Sep 15; 19 (18): 3895-902.