

# Lokalna ponovitev bolezni pri bolnikih, operiranih zaradi nemetastatskega raka danke, zbolelih v obdobju 2003–2005

Local recurrence of rectal cancer in patients with nonmetastatic disease, diagnosed in 2003–2005

Miran Rems,<sup>1</sup> Katja Jarm,<sup>2</sup> Vesna Zadnik,<sup>2</sup> Maja Primic-Žakelj<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Splošna bolnišnica Jesenice, Titova 112, 4270 Jesenice

<sup>2</sup> Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

## Korespondenca/ Correspondence:

prim. mag. Miran Rems, dr. med.  
m: miran.rems@sb-je.si

## Ključne besede:

rak danke; kirurgija; napovedni dejavnik; bolnišnica

## Key words:

rectal cancer; surgery; prognostic factor; hospital

## Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015; 84: 277–86

Prispelo: 19. avg. 2014,  
Sprejeto: 6. feb. 2015

## Izvleček

**Izhodišča:** Rezultati zdravljenja raka danke so se v zadnjih desetletjih izboljšali zaradi boljšega razumevanja biologije tumorja, dodatnega zdravljenja in natančnejše kirurške uporabe anatomsko patoloških omejitev. Odločilno se je zmanjšalo število lokalnih ponovitev bolezni (LPB). Namen analize je preveriti, ali se skupini opazovanih bolnikov z rakom danke z LPB in brez nje med seboj glede na posamezne dejavnike tveganja statistično značilno razlikujeta in kateri so napovedni dejavniki za LPB raka danke.

**Metode:** V analizo smo vključili 787 bolnikov z nemetastatskim rakom danke, diagnosticiranih v Sloveniji v letih 2003 do 2005, a operiranih v okviru prvega zdravljenja. Preživetje brez LPB smo izračunali s Kaplan-Meierjevo metodo. Za statistično primerjavo preživetja dveh populacij glede na napovedne dejavnike smo uporabili test log-rank. Neodvisen vpliv napovednih dejavnikov na LPB smo vrednotili s Coxovim modelom sorazmernih tveganj.

**Rezultati:** V primerjavi z bolniki brez LPB so imeli bolniki z LPB statistično značilno večkrat tumor v spodnji tretjini danke ( $p = 0,045$ ), več abdominoperinealnih, Hartmannovih in lokalnih resekcij tumorja ( $p = 0,000$ ), manj radikalnih operacij ( $p = 0,005$ ), več jih je bilo operiranih v srednje velikih in majhnih bolnišnicah ( $p = 0,000$ ), večkrat so bili zdravljeni samo z operacijo ( $p = 0,048$ ), pri operaciji je bilo večkrat poškodovano črevo ( $p = 0,025$ ) in imeli so več oddaljenih ponovitev bolezni ( $p = 0,000$ ). LPB se je pojavila pri 13,1 % bolnikov v povprečju 5,3 let po operaciji, 54 % vseh LPB je bilo v povprečju 1,9 let po operaciji. Multivariatna analiza je pokazala, da so neodvisni napovedni dejavniki za LPB lega tumorja v danki, stadij bezgavk in bolnišnica, kjer je bil bolnik operiran.

**Zaključek:** Delež LPB je dober kazalnik optimalnega multidisciplinarnega zdravljenja raka danke.

## Abstract

**Background:** In the last decades, outcomes of rectal cancer treatment have been improving due to better understanding of tumor biology, neoadjuvant and adjuvant treatment and precise surgical technique, considering pathologic anatomical lines. The proportion of rectal cancer local recurrence (LR) has been substantially decreasing. Objectives of this study are primarily to find out whether there are statistically important differences between the two groups of rectal cancer patients, i.e. those with and without rectal local recurrence, in terms of certain risk factors, and secondly, to define prognostic factors of rectal local recurrence.

**Methods:** A total of 787 nonmetastatic rectal cancer patients, diagnosed between 2003 and 2005, treated by surgery in all Slovenian hospitals, were enrolled retrospectively. The recurrence-free survival rates were calculated with Kaplan-Meier method. Log-rank test was used for statistical comparison of survival of two groups according to prognostic factors. The adjusted hazard ratios for significant prognostic factors of survival were calculated using Cox multivariate analysis.

**Results:** Patients with LR had more tumors in the lower third of the rectum ( $p = 0.045$ ), more abdominoperineal, Hartmann's and local excisions ( $p = 0.000$ ) and less radical operations ( $p = 0.005$ ), more of them were operated on in hospitals with lesser caseload of patients ( $p = 0.000$ ), more often were treated only surgically ( $p = 0.048$ ), had more colon defects after tumor excision ( $p = 0.025$ ) and had more distant disease recurrences ( $p = 0.000$ ). In a follow-up period of 5.3 years, LR occurred in 13.1 % and in 54 % of those within 1.9 years after surgery. In the

multivariate analysis, the statistically significant prognostic factors for recurrence-free survival were tumor's rectal position, regional lymph node status and the hospital of surgery.

**Conclusions:** The proportion of LR is an appropriate indicator of optimal multidisciplinary rectal cancer treatment.

## Uvod

Zadnja desetletja so se z razvojem razumevanja biologije tumorja, dodatnim zdravljenjem in natančnejšo kirurško uporabo anatomsko patoloških omejitev rezultati zdravljenja raka danke izboljšali. Zmanjšala se je perioperativna smrtnost, podaljšalo se je preživetje in zmanjšalo se je število lokalnih ponovitev bolezni (LPB).<sup>1</sup> Ključ do uspešnega zdravljenja je kirurška, ostra in brezhibna odstranitev maščevnega in limfatičnega tkiva ob danki v anatomskem sloju proksimalno, distalno in v okolico z zadostnim obodnim (cirkumferentnim) robom. S tem se prepreči razsoj malignih celic med operacijo in možen razvoj LPB.

LPB je ponoven pojav rakave bolezni v predelu medenice z povezavo z metastazami ali brez.<sup>2</sup> Predlagali so, da se opiše kot aksialen (na anastomozi, v ostanku mezorektuma ali v perirektalnem mehkem tkivu), posterioren (prizadene sakrum, presakralno fascijo in sakralne ovojnice) ali lateralen (piriformna mišica, lateralne stene, mehko tkivo, bezgavke, glavne iliakalne žile ali kostni del medenice).<sup>3</sup> Podobno klasifikacijo predlagajo tudi v analizi študije Dutch TME.<sup>4</sup> Teoretično lahko LPB nastane zaradi zaostanka tumorja v polju operacije (v mezorektumu, lateralnih bezgavkah) ali pa zaradi preživelih rakavih celic, ki se lahko tudi vrastejo v anastomozo. Implantacija prostih rakavih celic je glavni vzrok za LPB, zato je potrebno uporabljati metode, ki zmanjšujejo takšne možnosti, običajno z izpiranjem danke med operacijo pred uporabo spenjalnika.<sup>5-7</sup> Zadnji dve desetletji se število LPB zmanjšuje. Pred tem so operirali v mali medenici slepo in topo, zato se je LPB pojavila zelo pogosto (38–44 %).<sup>8,9</sup> Pomen popolne ostre kirurške odstranitve mezorektuma z varnim obodnim robom (obodom) je poudaril Heald in poročal o zelo majhnem odstotku (6 %) LPB.<sup>10,11</sup> V istem obdobju so analize na nacionalni ravni pokazale višje odstotke LPB; v

Nemčiji kar 22 % z veliko razliko med bolnišnicami in operaterji.<sup>12</sup> Dodatno zmanjšanje LPB je ponudila kemoradioterapija in rutinska uporaba totalne mezorektalne ekscizije.<sup>13,14</sup> Le-ta je povzročila večjo obolevnost predvsem zaradi povečanega deleža dehiscent anastomoz.<sup>15</sup> Kot rezultat se je razvila ekscizija mezorektuma glede na lego tumorja, saj naj bi za radikalnost zadostoval 4-do 5-centimetrski distalni rob.<sup>16,17</sup> Ta tehnika je bila optimalna in se še uporablja, saj zmanjšuje obolevnost zaradi ishemije v področju anastomoze.<sup>18</sup> Izobraževanje operaterjev ali timov o mezorektalni eksciziji je ravno tako izboljšalo rezultate na državni ravni na Norveškem,<sup>19</sup> Švedskem,<sup>20</sup> Nizozemskem<sup>21</sup> in v Španiji.<sup>22</sup> K izboljšanju rezultatov dodaja svoj delež tudi patolog z natančno oceno kirurških preparatov.<sup>23</sup> V Sloveniji je potekala raziskava Onkološki inštitut – gastro-intestinalni trakt (OIGIT), ki je vključevala bolnike z rakom debelega črevesa in danke II. in III. stadija, operirane od 1991 do 1993. V sklopu študije je bila tudi predstavitev, ne pa uskladitev kirurških tehnik. Žal so rezultate te študije premalo analizirali, pokazala pa je 17,4 % LPB pri vseh operiranih zaradi raka danke. Največji odstotek je bil na manjših oddelkih (25,5 %), nato na srednje velikih (18,8 %) in najmanjši odstotek na velikih oddelkih (12,3 %).<sup>24</sup> Sočasno z raziskavo so se razvijale tudi nacionalne smernice,<sup>25</sup> ki so bile leta 2011 obnovljene.<sup>26</sup> Leta 2012 je bila objavljena analiza rezultatov zdravljenja raka danke v Sloveniji med letoma 2003 in 2005, ki je zajemala podatke iz vseh bolnišnic in je podlaga za nadaljevanje pričujoče analize.<sup>27</sup> Glede na vključevanje številnih dejavnikov k razvoju LPB je le-ta lahko kazalnik kakovosti dela celotnega multidisciplinarnega tima. Redno analiziranje predstavlja priložnost za izboljšanje rezultatov zdravljenja in je podlaga za na dokazih temelječe spremembe in aktivnosti v bolnišnicah in državi.

Namen analize je preveriti, ali se skupini bolnikov z rakom danke z LPB in brez nje med seboj glede na posamezne dejavnike tveganja statistično značilno razlikujeta. Cilj je v populacijski analizi ugotoviti, kateri so napovedni dejavniki za LPB raka danke pri bolnikih, zdravljenih v Sloveniji.

## Bolniki in metode

V analizo so bili vključeni vsi bolniki s stalnim bivališčem v Sloveniji z rakom danke (šifra C20 po 10. Reviziji Mednarodne klasifikacije bolezni), prijavljeni v Registru raka Republike Slovenije (RRRS) in diagnosticirani v letih 2003 do 2005. Ob diagnozi so bili brez razsoja bolezni (stadij Mo po TNM klasifikaciji). Operirani so bili v okviru prvega zdravljenja in niso umrli v 30 dneh po operaciji. Končno število bolnikov, vključenih v analizo, je 787.

Podatki o bolnikih z rakom se v Sloveniji zbirajo v RRRS od leta 1950. Prijavljanje je obvezno in z zakonom predpisano. Osnovni vir podatkov so bile prijavnice rakave bolezni, ki jih Registru pošiljajo iz vseh bolnišnic in diagnostičnih centrov v Sloveniji. V RRRS se s prijavicami zbirajo osebni podatki, podatki o vrsti bolezni (anatomsko mesto raka, histološka diagnoza, stadij po TNM, registrski stadij, multiplost raka) in podatki o vrsti zdravljenja.<sup>28</sup> Ostali podatki v raziskavi so bili zajeti iz elektronskega zdravstvenega popisa na Onkološkem inštitutu in iz popisov bolezni v bolnišnicah, kjer so bili bolniki operirani (predoperativne preiskave, operativni zapisnik in histopatološki izvid). Primarno raziskavo RRRS je odobrila Komisija za medicinsko etiko (dopis št. 118/05/10).

V raziskovalnem obdobju so bile v Sloveniji v veljavi Nacionalne klinične smernice,<sup>25</sup> ki so zahtevale protokol sledenja bolnikov z rakom debelega črevesa in danke v trimesečnih intervalih prvi dve leti in nato v šestmesečnih intervalih še tri leta do skupne dobe sledenja pet let. Ob vsaki kontroli naj bi se poleg kliničnega pregleda določila raven CEA (karcinomski embrionalni antigen), enkrat letno ultrazvočna preiskava trebuha in rentgenogram pljuč in po prvem letu kolonoskopija.

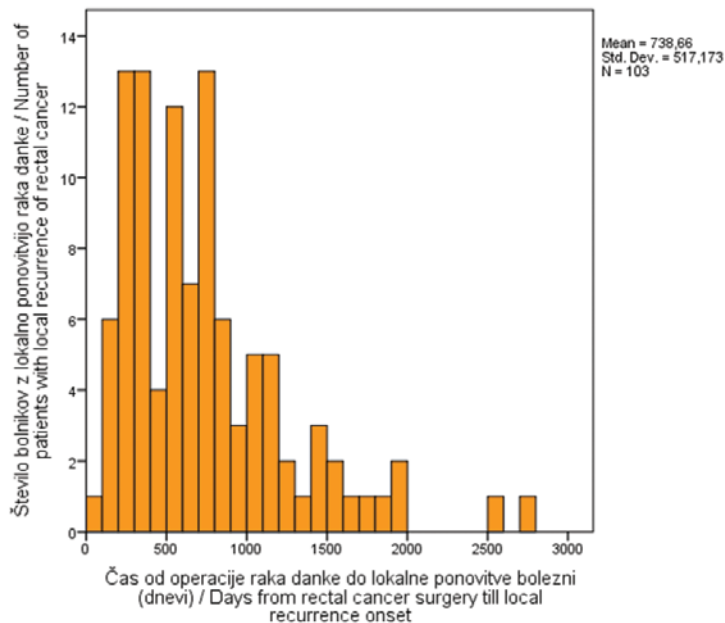
Lokalna ponovitev bolezni (LPB) je bila definirana kot ponovitev rakave bolezni na mestu operacije v medenici, oddaljena ponovitev bolezni pa kot razsoj bolezni zunaj medenice. O tem, ali je prišlo do LPB, so se odločili po kliničnem in histološkem pregledu in radioloških preiskavah (računalniška tomografija, magnetno resonančno slikanje).

Zbiranje podatkov je potekalo retrospektivno, saj se podatki pošiljajo RRRS po zaključenem zdravljenju in prejemu patologovega izvida. Glede na lego raka so večino bolnikov spremljali ali zdravili na Onkološkem inštitutu Ljubljana (76,7 % vseh preiskovancev, 92,2 % tistih z LPB), kjer je arhivirana večina analiziranih podatkov. Manjkajoči podatki so bili zbrani osebno.<sup>27</sup> Podatke smo prenehali zbirati 30. septembra 2011, ki je tudi zadnji datum s podatki o preživetju.

Za analizo smo zbrane podatke združili v kategorije. Lega tumorja v danki je bila razdeljena na tretjine (spodnja: 0–5 cm, srednja: 6–10 cm in zgornja: >10 cm). Skupine bolnišnic smo oblikovali glede na število operiranih bolnikov v treh letih; v velikih bolnišnicah so jih v treh letih operirali več kot 90 (Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnišnica dr. Petra Držaja, Univerzitetni klinični center Maribor in Onkološki inštitut Ljubljana), v srednjih 50 do 90 (Splošna bolnišnica Celje, SB Murska Sobota, SB Novo mesto in SB Jesenice) in v manjših manj kot 50 bolnikov (SB Nova Gorica, SB Slovenj Gradec, SB Izola, SB Ptuj, Kirurški sanatorij Rožna dolina in SB Trbovlje).

Za radikalne smo označili tiste operacije, pri katerih tumor ni segal v reseksijske robove (Ro), vse ostale so bile označene za neradikalne (mikroskopski in makroskopski ostanek tumorja). Merilo je bil patohistološki izvid odstranjenega dela črevesa.

Obodni rob (radialni reseksijski rob ali CRM, *angl.* circumferential resection margin) smo določili glede na patologov opis roba v mm in bolnike razvrstili v dve skupini, in sicer pozitivni obodni rob (CRM+) – manjši ali enak 1 mm – in negativni obodni rob (CRM-) – večji od 1 mm.<sup>29</sup> Stadiji so bili določeni po TNM patološki klasifikaciji UICC, 6. izdaja.<sup>30</sup>



**Slika 1:** Število lokalnih ponovitev bolezni glede na čas od operacije raka danke do LPB.

Kirurge smo razdelili v skupine glede na število opravljenih operacij v triletnem opazovanem obdobju (1 do 10 operacij – 60 kirurgov, 11 do 20–18 kirurgov, 21 do 40–9 kirurgov ter več kot 40 operacij v treh letih – 5 kirurgov).

Podatke smo analizirali s pomočjo statističnega programa SPSS za okolje Windows (verzija 13.0; SPSS Inc., Chicago). Za logično preverjanje podatkov smo uporabili program Microsoft Office Access 2003. Statistično značilnost povezave med LPB in napovednim dejavnikom smo ugotavljali s testom  $\chi^2$ . Preživetje brez LPB (*angl.* recurrence-free survival) smo izračunali s Kaplan-Meierjevo metodo. Za statistično primerjavo preživetja dveh populacij glede na napovedne dejavnike smo uporabili test log-rank. Spremenljivke z vrednostjo testa  $p < 0,05$  smo vključili v multivariantno analizo, ki smo jo naredili s pomočjo Coxovega modela sorazmernih tveganj. Za statistično vrednotenje smo izbrali stopnjo tveganja 0,05.

V analizi nismo upoštevali kategorij, brez podatka, zato je pri nekaterih spremenljivkah število bolnikov manjše od skupnega števila bolnikov 787. Pri spremenljivki ekstramuralna vaskularna invazija manjkajo podatki za 314 bolnikov, pri spremenljivki radialni rob za 292 bolnikov, pri spremenljivki lega tumorja za 40 bolnikov, pri stadiju za 40 bolnikov, pN za 27 bolnikov, pregledane bezgavke za 17, pT za 10, kakovost pre-

parata za 558 in pri kategoriji kirurgov za 4 bolnike.

## Rezultati

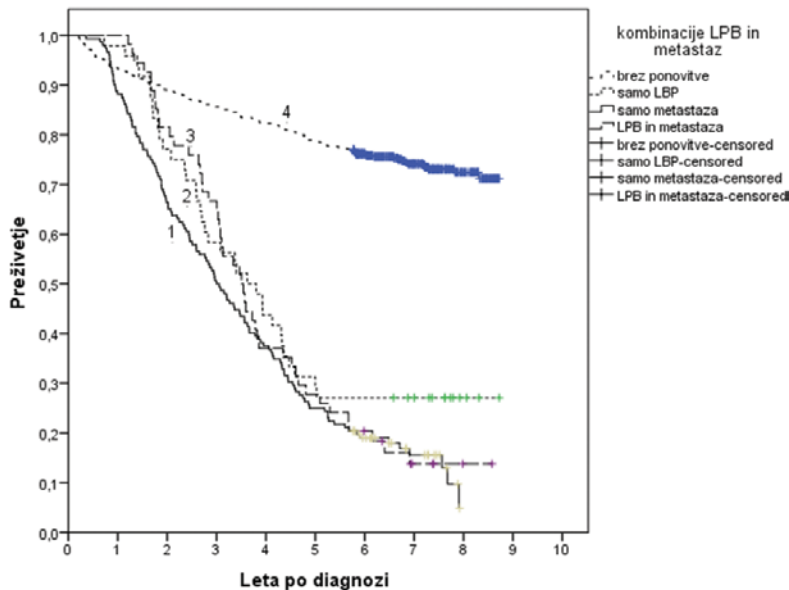
V triletnem obdobju je bilo v Sloveniji operiranih 787 bolnikov z rakom danke brez oddaljenih metastaz: 470 (59,7 %) moških in 317 (40,3 %) žensk. Njihova povprečna starost ob postavitvi diagnoze je bila 67 let. Ob koncu raziskave je bilo živih 436 (55,4 %) bolnikov.

V skupini bolnikov brez LPB je bilo 684 (86,9 %) bolnikov in v skupini z LPB 103 (13,1 %) bolnikov. Opazovane spremenljivke in njihove kategorije v skupinah z LPB in brez so prikazane v Tabeli 1.

Pred operacijo so bile opravljene preiskave za zamejitev bolezni z računalniško tomografijo (CT) in/ali z magnetnoresonančnim slikanjem medenice (MRI). Pred operacijo je bila CT opravljena pri 171 bolnikih in MRI pri 13 bolnikih. Povprečni čas sledenja bolnikov (čas od postavitve diagnoze do smrti oz. do konca raziskave) je znašal 1.940 dni (5 let in 113 dni); najkrajši čas je bil 37 dni (bolnikov s 30-dnevno smrtnostjo nismo vključili), najdaljši 3.186 dni (8 let in 264 dni). V povprečju je prišlo do LPB v 739 dneh po operaciji (2 leti in 9 dni); najkrajši čas je bil 80 dni in najdaljši 2.709 dni (7 let in 152 dni) (Graf 1). Mediana vrednost znaša 643 dni. 73 % LPB se je pojavilo v 900 dneh po operaciji, 54 % pa v 700 dneh po operaciji.

V primerjavi z bolniki brez LPB so imeli bolniki z LPB statistično značilno večkrat tumor v spodnji tretjini danke ( $p = 0,045$ ), imeli so več abdominoperinealnih, Hartmannovih in lokalnih resekcij tumorja ( $p = 0,000$ ), manj radikalnih operacij ( $p = 0,005$ ), več jih je bilo operiranih v srednje velikih in majhnih bolnišnicah ( $p = 0,000$ ), večkrat so bili zdravljeni samo z operacijo brez adjuvantnega zdravljenja ( $p = 0,048$ ), pri operaciji je bilo večkrat poškodovano črevo ( $p = 0,025$ ) in imeli so več oddaljenih ponovitev bolezni ( $p = 0,000$ ) (Tabela 1). Bolniki, operirani v velikih bolnišnicah, so imeli LPB v 8,7 % (42/484), v srednje velikih 19,9 % (40/201) in v malih bolnišnicah 20,6 % (21/102). Najpogostejša metoda je bila nizka sprednja resekcija (NSR) v 60,9 %, abdominoperinealna





**Slika 2:** Celokupno preživetje bolnikov z nemetastatskim rakom danke glede na prisotnost lokalne in oddaljene ponovitve bolezni (Kaplan-Meierjeva analiza preživetja). Log rank test:  $p = 0,000$ .

ekscizija v 26,3 %, ostale metode v 4,8 %, lokalna ekscizija v 4,7 % in Hartmannova resekcija v 3,3 %. Najmanjši delež LPB je bil pri bolnikih z NSR v 9,0 %, nato pri abdominoperinealni eksciziji v 15,9 %, lokalni eksciziji 21,6 %, ostalih metodah 28,9 % in pri Hartmannovi resekciji 30,8 %. Statistično značilnih razlik ni bilo glede na starost in spol bolnikov, stadij bolezni, izkušnost kirurga operaterja, ekstramuralno vaskularno invazijo, obodni rob, število pregledanih bezgavk in v primeru dodatne operacije.

Preživetje brez LPB (*angl.* recurrence-free survival) je bilo statistično značilno različno med opazovanimi skupinami glede na lego tumorja v danki, glede na tip in radikalnost operacije, bolnišnico, v kateri je potekala operacija, število pozitivnih bezgavk, patološki stadij bolezni, kakovost preparata in oddaljeno ponovitev bolezni (Tabela 1).

Multivariatna analiza je pokazala, da so neodvisni napovedni dejavniki za LPB lega tumorja v danki, stadij bezgavk in bolnišnica, kjer je bil bolnik operiran. Radikalnost operacije se je izkazala za mejno statistično značilen napovedni dejavnik ( $p = 0,050$ ) (Tabela 1).

Bolniki brez ponovitve bolezni (lokalne ali oddaljene) so imeli najboljše 5-letno celokupno preživetje (78,9 %) (Slika 2). Celokupno 5-letno preživetje bolnikov samo z LPB je bilo večje (29,2 %) kot pri bolnikih s pridruženimi oddaljenimi metastazami

(27,8 %) ali samo z oddaljenimi metastazami (25,0 %). Pri Kaplan-Meierjevi analizi bolnikov samo iz skupin s ponovitvijo bolezni (lokalno, oddaljeno ali oboje) se skupine po preživetju med seboj statistično niso razlikovale (log rank test,  $p = 0,308$ ).

## Razpravljanje

Delež LPB pri bolnikih z nemetastatskim rakom danke, operiranih v letih 2003–2005, je 13,1 %. V populacijskih študijah so deleži LPB običajno večji, saj so zajete vse doktrine zdravljenja, tudi tiste, ki odstopajo od priporočenih smernic. Kljub temu gre za velik delež, saj je bil v nacionalnih študijah iz tega obdobja delež LPB multicentrični randomizirani študiji v Veliki Britaniji 7,3 %, <sup>31</sup> na Švedskem 7,91 % <sup>32</sup> in na Norveškem 6 % brez radioterapije, <sup>33</sup> v Hongkongu 9,7 % <sup>34</sup> in v kanadski Britanski Kolumbiji 6,9 %. <sup>35</sup> Poročila posameznih bolnišnic so običajno boljša. <sup>36,37</sup> Pred popularizacijo totalne mezorektalne ekscizije konec prejšnjega stoletja in radioterapevtskega zdravljenja pred operacijo so bili deleži večji od 20 % <sup>38–41</sup> in so se šele z uporabo le-teh zmanjševali. <sup>42</sup> Kljub vsem napredkom pri zdravljenju pa ni mogoče pričakovati, da bi lahko LPB popolnoma preprečili. <sup>43</sup>

Glede na podatke je mogoče trditi, da je bilo sledenje smernicam na področju diagnosticke nedosledno (samo 13 bolnikov pred operacijo MRI, CT trebuha 171 ter 373 endoskopski UZ). Majhen delež MRI pred operacijo (samo 2,5 %) ugotavljajo tudi na Poljskem, preden so pričeli nacionalni projekt zagotavljanja kakovosti pri bolnikih z rakom danke. <sup>44</sup> Za razliko je na Švedskem v populacijski analizi ob istem času imelo MRI pred operacijo 67 % bolnikov. <sup>45</sup> Majhen delež MRI kaže, da je bila tudi odločitev za neoadjuvantno zdravljenje postavljena v glavnem na podlagi CT (22 %) in/ali endoskopskega UZ (47,4 %), kljub temu da ti preiskavi ne dajeta vseh nujnih zamejitvenih podatkov. Delna razlaga v majhnem deležu MRI je tudi nedosegljivost aparatov v opazovanem obdobju. Vsekakor je možno, da nekateri bolniki niso bili zdravljeni v skladu s smernicami, ker diagnostika pred operacijo ni bila dovolj natančna. Danes je po

**Tabela 1:** Analiza napovednih dejavnikov.

	No LR	LR	p-value ( $\chi^2$ )	p-value (log rank)	p-value (RR)
<b>Starost Age</b>					
<50	53 (7,7)	4 (3,9)	0,370	0,192	
50 – 70	383 (56,0)	60 (58,3)			
>70	248 (36,3)	39 (37,9)			
<b>Spol Sex</b>					
Moški Male	417 (61,0)	53 (51,5)	0,067	0,111	
Ženske Female	267 (39,0)	50 (48,5)			
<b>Lega tumorja Tumor location*</b>					
0 – 5cm	217 (33,2)	43 (45,7)	0,045	0,023	0,003
6 – 10cm	306 (46,9)	33 (35,1)			
>10 cm	130 (19,9)	18 (19,1)			
<b>Tip operacije Surgery type</b>					
NSR	436 (63,7)	43 (41,7)	0,000	0,000	
Hartmann	18 (2,6)	8 (7,8)			
APE	174 (25,4)	33 (32,0)			
lokalna ekscizija local excision	29 (4,2)	8 (7,8)			
druga other	27 (3,9)	11 (10,7)			
<b>Radikalnost operacije Surgery radicalness</b>					
radikalna (R0) radical	585 (85,5)	77 (74,8)	0,005	0,000	0,050
neradikalna non-radical	99 (14,5)	26 (25,2)			
<b>Skupina bolnišnic Groups of hospitals</b>					
večje big	442 (64,6)	42 (40,8)	0,000	0,000	0,000
srednje middle	161 (23,5)	40 (38,8)			
male small	81 (11,8)	21 (20,4)			
<b>Število operacij na kirurga Number of surgeries per surgeon*</b>					
1 – 10	132 (19,4)	21 (20,4)	0,172	0,167	
11 – 20	165 (24,3)	31 (30,1)			
21 – 30	181 (26,6)	31 (30,1)			
31 – 40	202 (29,7)	20 (19,4)			
<b>Oncološka zdravljenje Oncological treatment</b>					
samo operacija surgery only	261 (38,2)	51 (49,5)	0,048	0,053	
predop.zkr + op neoadj.tr. + surg.	188 (27,5)	30 (29,1)			
op + poopop.zkr. surg. + adj.tr.	68 (9,9)	5 (4,9)			
predop.zkr + op + poop.zkr. neoadj.tr. + surg. + adj.tr.	167 (24,4)	17 (16,5)			
<b>Lokalna invazija tumorja Local tumor invasion*</b>					
pT1	62 (9,4)	8 (8,2)	0,646	0,140	
pT2	149 (22,5)	20 (20,4)			
pT3	428 (64,6)	64 (65,3)			
pT4	24 (3,6)	6 (6,1)			
<b>N stadij N stage*</b>					
pN0	414 (62,2)	47 (50,0)	0,072	0,001	0,007
pN1	141 (21,2)	25 (26,6)			
pN2	111 (16,7)	22 (23,4)			
<b>Število pregledanih bezgavk Number of nodes examined*</b>					
<12	375 (55,9)	48 (48,5)	0,167	0,119	
≥12	296 (44,1)	51 (51,5)			
<b>Stadij bolezni Disease stage*</b>					
1	155 (24,3)	18 (19,4)	0,118	0,006	
2	233 (36,5)	28 (30,1)			
3	251 (39,3)	47 (50,5)			
<b>Obodni rob Circumferential margin*</b>					
CRM-	366 (85,1)	52 (80,0)	0,289	0,065	
CRM+	64 (14,9)	13 (20,0)			
<b>EMVI*</b>					
da yes	79 (18,0)	12 (19,7)	0,757	0,370	
ne no	359 (82,0)	49 (80,3)			
<b>Kakovost preparata Specimen quality*</b>					
intakten intact	79 (40,1)	11 (34,4)	0,025	0,004	
poškodba mešičevja defect of mesorectum	58 (29,4)	4 (12,5)			
poškodba črevesja defect of colon	60 (30,5)	17 (53,1)			
<b>Dodatna operacija Additional surgery</b>					
da yes	57 (8,3)	13 (12,6)	0,154	0,096	
ne no	627 (91,7)	90 (87,4)			
<b>Oddaljeni recidivi Metastasis</b>					
da yes	152 (22,3)	54 (52,9)	0,000	0,000	
ne no	530 (77,7)	48 (47,1)			

LPB: lokalna ponovitev bolezni, NSR: nizka sprednja resekcija, APE: abdominoperinealna ekscizija, CRM-: negativen obodni rob (>1 mm), CRM + : pozitiven obodni rob (≤1 mm), EMVI: ekstramuralna vaskularna invazija.

\* izračunano samo za bolnike z znanim podatkom; p-vrednost:  $\chi^2$  (razlika med skupinama z LPB in brez glede na napovedne dejavnike); log-rank (Kaplan-Meierjeva analiza preživetja brez LPB); RT – relativno tveganje (multivariatna analiza preživetja).

evropskih smernicah MRI pred operacijo raka danke obvezna.<sup>46</sup>

Delež neoadjuvantno zdravljenih bolnikov z lego tumorja v spodnji in srednji tretjini danke je bil 53 %, kar govori v prid borni multidisciplinarni obravnavi. Dejstvo je, da v populacijskih študijah neoadjuvantno zdravljenje močno zniža delež LPB,<sup>47</sup> kar se kaže tako v krajšem<sup>48</sup> kot daljšem obdobju.<sup>49,50</sup> Skupno je prejelo neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje 60,4 % vseh bolnikov, od tega večinoma pred operacijo, kar je glede na lokalne onkološke posledice primernejši način. Glede na ta podatek lahko trdimo, da sta v terapevtski triadi kirurgija, radioterapija in kemoterapija<sup>51</sup> slednji dve odigrali boljšo vlogo. Velika večina LPB se pojavi v prvih dveh letih. V raziskavi Stockholm I se je pojavila LPB v 64 % v prvih dveh letih po operaciji in v raziskavi Stockholm II v 72 %.<sup>47</sup> Večina meni, da se velika večina LPB pojavi v prvih treh letih. V naši analizi je bilo LPB po dveh letih in pol pri 73 % bolnikov.

Obodni rob v preparatu je lahko kazalnik uspešnosti multidisciplinarnega dela. Govori o delu, ki ga prične radiolog z zamejitvijo pred operacijo, nadaljuje onkolog z morebitno kemoradioterapijo, nadaljuje kirurg s kirurško kompetentnim posegom in končno oceni patolog. Vsak šibki člen v tej verigi zdravljenja pomeni slabši končni rezultat za bolnika. Veliko študij je potrdilo, da je negativen obodni rob povezan z izboljšanjem lokalne kontrole bolezni in verjetnostjo distalnega razsoja.<sup>33,52,53</sup> Visok delež negativnih obodnih robov so dosegli s spremenjenimi smernicami in izobraževanjem.<sup>42,54</sup> Ob ustrezni predoperativni radiološki oceni in načrtovanju posega natančna resekcija v mezorektalnem sloju zagotovi negativen obodni rob. Možno je zagotovili negativen obodni rob in brezhibni preparat skoraj pri vseh bolnikih le, če je multidisciplinarna obravnava ustrezna.<sup>55</sup>

V naši seriji je bil podatek o obodnem robu dosegljiv le v 62,9 %, tako da žal ne daje popolne slike stanja obodnega roba. V ana-

lizi se obodni rob ni pokazal kot statistično pomemben dejavnik, je pa radikalnost posega, pri katerem je obodni rob samo nič mm oziroma je tumor v obodnem robu mejno statistično pomemben ( $p = 0,050$ ). K patologovemu delu pri opisu preparata sodi tudi ocena popolnosti resekcije. S takšno oceno patolog omogoči izboljšanje operaterjeve tehnike.<sup>56</sup> V prihodnje bi se morali rezultati zdravljenja, vključno z LPB, primerjati prav z oceno preparata.<sup>55</sup> Ocena preparata je bila žal v naši analizi zelo redko opisana.

Razlike med bolnišnicami v deležu LPB so pričakovane in so podlaga za redno spremljanje rezultatov zdravljenja v vsaki od njih. Najnižji delež LPB je v ustanovah z največjim številom posegov. Podobni rezultati so bili že v študiji OIGIT desetletje pred sedanjo analizo.<sup>24</sup> V primerjavi populacijskih podatkov na Bavarskem največje bolnišnice niso imele najmanjšega odstotka LPB. V štirih največjih bolnišnicah je bil delež LPB od 6,7 % do 26,1 %, tako da sama velikost bolnišnice ni enoznačnega pomena z LPB.<sup>57</sup> Populacijska študija z analizo LPB na Nizozemskem pred začetkom velike randomizirane študije je v pogojih nestandardiziranega kirurškega zdravljenja pokazala, da kljub veliki variabilnosti LPB (9–36 %) ni statistično pomembnih razlik med bolnišnicami.<sup>39</sup> Razlike v LPB glede na velikost bolnišnice so lahko povezane z dosegljivostjo neoadjuvantnega zdravljenja, ki je v večjih bolnišnicah lažje dosegljivo.<sup>58</sup> Katalonija je uvedla centralizacijo zdravljenja v 12 centrih, kjer je dostopnost do vseh metod boljša.<sup>59</sup> Kot kazalnik kakovosti se ponuja merjenje števila operacij na kirurga, manj pa se upošteva dodatno izobraževanje, ki je verjetno še pomembnejše in lahko pojasni uspešnost timov.<sup>60</sup> Verjetno je najboljša kombinacija spremljanja volumna in rezultatov, ker bolniki z velikim tveganjem niso enakomerno porazdeljeni med bolnišnicami.<sup>61</sup> Takšno spremljanje so že začeli na Nizozemskem.<sup>62</sup>

Patologov izvid v času zdravljenja ni bil nacionalno standardiziran in izvidi niso imeli vedno vseh podatkov. V nizozemski študiji »TME trial« *pred začetkom* randomizacije je potekalo izobraževanje kirurgov in patologov o specifičnosti njihovega dela. Posledice so bile vidne tako pri preživetju

kot pri LPB.<sup>48,50</sup> Poleg dodatnega izobraževanja kirurgov je nujno tudi izobraževanje patologov, saj je na primer podatek o vaskularni invaziji<sup>42,63</sup> in perinevralni invaziji<sup>43</sup> pomemben tudi za dodatno zdravljenje. V naši analizi je bil dosegljiv podatek o vaskularni invaziji le v 63,4 % patologovih izvidov. Tudi podatki o številu bezgavk so nepopolni. Patologova ocena stadijev pN postane statistično značilna, če v analizo vključimo še neznane primere. Statistično značilno več LPB je bilo pri bolnikih z neznanim številom pozitivnih bezgavk (pN), kar govori o veliki vlogi patologovega dela na rezultate zdravljenja. Pozitivne bezgavke so neodvisni napovedni dejavnik za preživetje.<sup>65</sup> Za referenčno oceno stadija je potrebno najmanj 12 odvzetih in pregledanih bezgavk. Enako ali več kot 12 bezgavk v preparatu je bilo pregledano le v 347 primerih ali 45 % vseh patologovih izvidov. Pri 17 bolnikih podatek o številu bezgavk sploh ni bil dosegljiv. Seveda je ob tem potrebno upoštevati dejstvo, da se število bezgavk po neoadjuvantnem zdravljenju zmanjša.<sup>65-67</sup>

Ocena preparata ni zgolj ocena kirurškega dela, ampak je pomembna tudi za bolnikovo nadaljevanje zdravljenja. Popolni preparati pomenijo za bolnika manjšo možnost LPB kot delno popolni ali nepopolni preparati s poškodbo mezorektuma ali celo poškodbo črevesne stene.<sup>68</sup> S takim ocenjevanjem patologi dobivajo pomembno vlogo pri ocenjevanju kakovosti kirurškega dela. Seveda je tesno povezana z oceno obodnega roba.<sup>63</sup> V naši analizi je imelo podatek o kakovosti preparata le 29,1 % izvidov patologov. Pri opisnih ocenah se je ocena pokazala za statistično pomemben napovedni dejavnik LPB.<sup>55,56</sup> Popolnih resekcij, brez poškodb mezorektalne fascije, je bilo pri 39,3 % preparatov, kar je zelo majhen delež v primerjavi z 57 % takšnih preparatov v nizozemski študiji TME, v kateri so izobrazili tako kirurge kot patologe.<sup>69</sup>

## Zaključek

Gledati desetletje nazaj je drugače kot odločiti se pred bolnikom danes. Znanje in izkušnje so drugačne, vseeno pa analiza omogoča oceno, kje smo bili in kam se za

boljše rezultate moramo usmeriti. Radikalna odstranitev tumorja v mali medenici s kakovostnim preparatom brez ostanka tumorja ali LPB je osnovni cilj, ki omogoča bolnikom dobre rezultate zdravljenja. Ta cilj je pomemben tudi, če ozdravitev ni mogoča, saj nekontrolirana rašča v mali medenici povzroča težke simptome tudi terminalnim bolnikom. Čeprav izboljšano preživetje ni vedno možno, ostaja legitimni cilj lokalni nadzor tumorja z vsemi možnimi ukrepi.<sup>51</sup> V primerjavi z ostalimi populacijskimi analizami so naši podatki slabši. Najverjetneje gre za nepopolno kirurško zdravljenje, saj je z odlično kirurško tehniko dokazano mogoče zmanjšati delež LPB na 10 % ali manj.<sup>49,70</sup> Pri zelo majhnih odstotkih LPB po kirurških

resekcijah postaja celo vprašljivo rutinsko neoadjuvantno zdravljenje.<sup>71</sup> V primerljivih serijah so deleži neoadjuvatnega zdravljenja manjši. Pri nas je kar 60,4 % imelo neo- in/ali adjuvatno zdravljenje, kar ob visokem deležu LPB nakazuje neustreznost kirurških tehnik. V to smer kaže tudi nizek delež TME oziroma nepopolni podatki o kirurških tehnikah. Spremljanje kakovosti kirurškega dela je še v povojih, zato potrebujemo močan zagon k izboljšavam. Glede na aktivnosti v Evropi je smiselno povzeti usmeritve v obravnavi raka danke, ki bodo zmanjšale LPB in zvečale preživetje, in spremljati kirurške rezultate zdravljenja raka danke na nacionalni ravni.<sup>72,73</sup> Kakšno je bilo zdravljenje bolnikov z LPB, pa je naslednji cilj analize.

## Literatura

- Enríquez-Navascués JM, Borda N, Lizerazu A, Placer C, Elosegui JL, Ciria JP, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer after a multidisciplinary approach. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(13): 1674–84.
- Marsh PJ, James RD, Schofield PF. Definition of local recurrence after surgery for rectal carcinoma. *Br J Surg.* 1995; 82(4): 465–8.
- Moore HG, Shoup M, Riedel E, Minsky BD, Alektiar KM, Ercolani M, et al. Colorectal cancer pelvic recurrences: determinants of resectability. *Dis Colon Rectum.* 2004; 47(10): 1599–606.
- Kusters M, Marijnen CA, van de Velde CJ, Rutten HJ, Lahaye MJ, Kim JH, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *Eur J Surg Oncol.* 2010; 36(5): 470–6.
- Matsuda A, Kishi T, Musso G, Matsutani T, Yokoi K, Wang P, Uchida E. The effect of intraoperative rectal washout on local recurrence after rectal cancer surgery: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(3): 856–63.
- Kodeda K, Holmberg E, Jörgren F, Nordgren S, Lindmark G. Rectal washout and local recurrence of cancer after anterior resection. *Br J Surg.* 2010; 97(10): 1589–97.
- Rondelli F, Trastulli S, Cirocchi R, Avenia N, Mariani E, Sciannameo F, Noya G. Rectal washout and local recurrence in rectal resection for cancer: a meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2012; 14(11): 1313–21.
- Pählman L, Glimelius B. Local recurrences after surgical treatment for rectal carcinoma. *Acta Chir Scand.* 1984; 150(4): 331–5.
- Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, Sternberg SS, Enker WE. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer.* 1984; 53(6): 1354–62.
- Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg.* 1998; 133(8): 894–9.
- Enker WE, Merchant N, Cohen AM, Lanouette NM, Swallow C, Guillem J, et al. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service. *Ann Surg.* 1999; 230(4): 544–52.
- Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D, Riedel S. Prognostic factors of rectum carcinoma—experience of the German Multicentre Study SGCRC. German Study Group Colo-Rectal Carcinoma. *Tumori.* 1995; 81(3 Suppl): 60–4.
- Thomas PR, Lindblad AS. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Radiother Oncol.* 1988; 13(4): 245–52.
- 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 J Med.* 2001; 345(9): 638–46.
- Karanjia ND, Corder AP, Bearn P, Heald RJ. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg.* 1994; 81(8): 1224–6.
- Scott N, Jackson P, al-Jaberi T, Dixon MF, Quirke P, Finan PJ. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg.* 1995; 82(8): 1031–3.
- Hida J, Yasutomi M, Maruyama T, Fujimoto K, Uchida T, Okuno K. Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision. *J Am Coll Surg.* 1997; 184(6): 584–8.
- Kim SH, Bae KB, Kim JM, Shin JH, An MS, Ha TG, et al. Oncologic Outcomes and Risk Factors for Recurrence after Tumor-specific Mesorectal Excision of Rectal Cancer: 782 Cases. *J Korean Soc Coloproctol.* 2012; 28(2): 100–7.
- Wibe A, Møller B, Norstein J, Carlsen E, Wiig JN, Heald RJ, et al. Norwegian Rectal Cancer Group. 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(7): 857–66.
20. Martling A, Holm T, Rutqvist LE, Johansson H, Moran BJ, Heald RJ, Cedermark B. Impact of a surgical training programme on rectal cancer outcomes in Stockholm. *Br J Surg*. 2005; 92(2): 225–9.
  21. Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJ; Cooperative investigators of the Dutch ColoRectal Cancer Group. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *Br J Surg*. 2002; 89(9): 1142–9.
  22. Ortiz H, Wibe A, Ciga MA, Lujan J, Codina A, Biondo S; The Spanish Rectal Cancer Project. Impact Of A Multidisciplinary Team Training Programme On Rectal Cancer Outcomes In Spain. *Colorectal Dis*. 2013; 15(5): 554–51.
  23. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al, MRC CR07/NCIC-CTG CO16 Trial Investigators; NCRI Colorectal Cancer Study Group. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet*. 2009; 373(9666): 821–8.
  24. Rems M. Vpliv velikosti oddelka na rezultate operativnega zdravljenja raka širokega črevesa in danke II. in III. stadija. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 2004.
  25. Markovič S, Repše S, Heijnen S. Obvladovanje kolorektalnega karcinoma. Nacionalna klinična smernica. Projekt razvoja sistema upravljanja zdravstvenega varstva. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2002.
  26. Velenik V, Oblak I, Reberšek M, Potrč S, Omejc M, Jelenc F, et al. Smernice za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. *Onkologija* 2011; 15: 18–25.
  27. Jarm K. Podrobna raziskava preživetja bolnikov z rakom danke v Sloveniji, zbolelih v letih 2003–2005. Zdravniška zbornica Slovenije, Specialistična naloga; 2012.
  28. Državni program obvladovanja raka v Sloveniji. 2010. Dostopno na: [http://www.mz.gov.si/si/zakonodaja\\_in\\_dokumenti/dokumenti\\_strategije\\_resolucije/](http://www.mz.gov.si/si/zakonodaja_in_dokumenti/dokumenti_strategije_resolucije/)
  29. Wittekind C, Compton C, Quirke P, Nagtegaal I, Merkel S, Hermanek P et al. A uniform residual tumor (R) classification. *Cancer*. 2009; 3483–88.
  30. UICC TNM classification of malignant tumours. Sixth edition. New York: Wiley-Liss; 2002.
  31. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG Co16): a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2009; 373(9666): 811–20.
  32. Pahlman L, Bohe M, Cedermark B, Dahlberg M, Lindmark G, Sjödal R, et al. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg*. 2007; 94(10): 1285–92.
  33. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Søreide O. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2002; 89(3): 327–34.
  34. Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg*. 2004; 240(2): 260–8.
  35. Phang PT, McGahan CE, McGregor G, MacFarlane JK, Brown CJ, Raval MJ, et al. Effects of change in rectal cancer management on outcomes in British Columbia. *Can J Surg*. 2010; 53(4): 225–31.
  36. Krebs B, Kozelj M, Potrc S. Rectal cancer treatment and survival—comparison of two 5-year time intervals. *Coll Antropol*. 2012; 36(2): 419–23.
  37. Lim JW, Chew MH, Lim KH, Tang CL. Close distal margins do not increase rectal cancer recurrence after sphincter-saving surgery without neoadjuvant therapy. *Int J Colorectal Dis*. 2012; 27(10): 1285–94.
  38. Holm T, Cedermark B, Rutqvist LE. Local recurrence of rectal adenocarcinoma after 'curative' surgery with and without preoperative radiotherapy. *Br J Surg*. 1994; 81(3): 452–5.
  39. Kapiteijn E, Marijnen CA, Colenbrander AC, Klein Kranenburg E, Steup WH, van Krieken JH, et al. Local recurrence in patients with rectal cancer diagnosed between 1988 and 1992: a population-based study in the west Netherlands. *Eur J Surg Oncol*. 1998; 24(6): 528–35.
  40. McDermott FT, Hughes ES, Pihl E, Johnson WR, Price AB. Local recurrence after potentially curative resection for rectal cancer in a series of 1008 patients. *Br J Surg*. 1985; 72(1): 34–7.
  41. Latosinsky S, Turner D. Local recurrence after rectal cancer treatment in Manitoba. *Can J Surg*. 2009 Feb; 52(1): 45–50.
  42. Phang PT, Woods R, Brown CJ, Raval M, Cheifetz R, Kennecke H. Effect of systematic education courses on rectal cancer treatments in a population. *Am J Surg*. 2011; 201(5): 640–4.
  43. Peng J, Sheng W, Huang D, Venook AP, Xu Y, Guan Z, Cai S. Perineural invasion in pT3No rectal cancer: the incidence and its prognostic effect. *Cancer*. 2011; 117(7): 1415–21.
  44. Mroczkowski P, Hać S, Mik M, Berut M, Dzikowski Ł, Kube R, et al. Preliminary results of the first quality assurance project in rectal cancer in Poland. *Pol Przegl Chir*. 2011; 83(3): 144–9.
  45. Palmer G, Martling A, Cedermark B, Holm T. A population-based study on the management and outcome in patients with locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14(2): 447–54.
  46. van de Velde CJ, Aristei C, Boelens PG, Beets-Tan RG, Blomqvist L, Borras JM, et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary mission statement on better care for patients with colon and rectal cancer in Europe. *Eur J Cancer*. 2013; 49(13): 2784–90.
  47. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet*. 2000; 356(9224): 93–6.
  48. 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 J Med*. 2001; 345(9): 638–46.
  49. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenburg EK, Putter H, Wiggers T, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but

- no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg.* 2007; 246(5): 693–701.
50. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenburg EM, Putter H, Wiggers T, et al. Dutch Colorectal Cancer Group Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12(6): 575–82.
  51. Glimelius B. Multidisciplinary treatment of patients with rectal cancer: Development during the past decades and plans for the future. *Ups J Med Sci.* 2012; 117(2): 225–36.
  52. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet.* 1986; 1(8496): 1479–82.
  53. Tjandra JJ, Kilkenny JW, Buie WD, Hyman N, Simmang C, Anthony T, et al. Standards Practice Task Force; American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum.* 2005; 48(3): 411–23.
  54. Simunovic M, Coates A, Goldsmith CH, Thabane L, Reeson D, Smith A, et al. The cluster-randomized Quality Initiative in Rectal Cancer trial: evaluating a quality-improvement strategy in surgery. *CMAJ.* 2010; 182(12): 1301–6.
  55. Herzog T, Belyaev O, Chromik AM, Weyhe D, Mueller CA, Munding J, et al. TME quality in rectal cancer surgery. *Eur J Med Res.* 2010; 15: 292–6.
  56. Hermanek P, Hermanek P, Hohenberger W, Klimpfinger M, Köckerling F, Papadopoulos T. The pathological assessment of mesorectal excision: implications for further treatment and quality management. *Int J Colorectal Dis.* 2003; 18(4): 335–41.
  57. Engel J, Kerr J, Eckel R, Günther B, Heiss M, Heitland W, et al. Influence of hospital volume on local recurrence and survival in a population sample of rectal cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2005; 31(5): 512–20.
  58. Ptok H, Marusch F, Kuhn R, Gastinger I, Lippert H. Influence of hospital volume on the frequency of abdominoperineal resection and long-term oncological outcomes in low rectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007; 33(7): 854–61.
  59. Manchon-Walsh P, Borrás JM, Espinas JA, Aliste L et al. Catalanian Rectal Cancer Group. Variability in the quality of rectal cancer care in public hospitals in Catalonia (Spain): clinical audit as a basis for action. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37(4): 325–33.
  60. Mack LA, Temple WJ. Education is the key to quality of surgery for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2005; 31(6): 636–44.
  61. Kolfshoten NE, Marang van de Mheen PJ, Gooiker GA, Eddes EH, Kievit J, Tollenaar RA, Wouters MW; Dutch Surgical Colorectal Audit group. Variation in case-mix between hospitals treating colorectal cancer patients in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37(11): 956–63.
  62. Kolfshoten NE, Marang van de Mheen PJ, Wouters MW, Eddes EH, Tollenaar RA, Stijnen T, Kievit J; Dutch Surgical Colorectal Audit Group. A combined measure of procedural volume and outcome to assess hospital quality of colorectal cancer surgery, a secondary analysis of clinical audit data. *PLoS One.* 2014; 9(2): e88737.
  63. Quirke P. Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol.* 2003; 4(11): 695–702.
  64. Huh JW, Kim YJ, Kim HR. Distribution of lymph node metastases is an independent predictor of survival for sigmoid colon and rectal cancer. *Ann Surg.* 2012; 255(1): 70–8.
  65. Persiani R, Biondi A, Gambacorta MA, Bertucci Zoccali M, Vecchio FM, Tufo A, et al. Prognostic implications of the lymph node count after neoadjuvant treatment for rectal cancer. *Br J Surg.* 2014; 101(2): 133–42.
  66. Lee WS, Lee SH, Baek JH, Lee WK, Lee JN, Kim NR, Park YH. What does absence of lymph node in resected specimen mean after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Radiat Oncol.* 2013; 8(1): 202.
  67. de Campos-Lobato LF, Stocchi L, de Sousa JB, Buta M, Lavery IC, Fazio VW, et al. Less than 12 nodes in the surgical specimen after total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiation: it means more than you think! *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(11): 3398–406.
  68. Maslekar S, Sharma A, Macdonald A, Gunn J, Monson JR, Hartley JE. Mesorectal grades predict recurrences after curative resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2007; 50(2): 168–75.
  69. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JH; Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol.* 2002; 20(7): 1729–34.
  70. Kaiser AM, Klaristenfeld D, Beart RW. Preoperative versus postoperative radiotherapy for rectal cancer in a decision analysis and outcome prediction model. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(13): 4150–60.
  71. Senapati A, O’Leary DP, Flashman KG, Parvaiz A, Thompson MR. Low rates of local recurrence after surgical resection of rectal cancer suggest a selective policy for preoperative radiotherapy. *Colorectal Dis.* 2012; 14(7): 838–43.
  72. van Gijn W, van de Velde CJ; members of the EU-RECCA consortium. Improving quality of cancer care through surgical audit. *Eur J Surg Oncol.* 2010; 36(1Suppl): 23–6.
  73. van Gijn W, van de Velde CJ. 2010 SSO John Wayne clinical research lecture: rectal cancer outcome improvements in Europe: population-based outcome registrations will conquer the world. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18(3): 691–6.