

Priporočila za zdravljenje lokalno in/ali regionalno napredovalega raka danke

V. Velenik, I. Oblak in F. Anderluh

Uvod

Rak danke je bolezen, ki jo opredeljujeta visoka obolevnost in umrljivost. Incidenca te bolezni stalno narašča. V letu 2003 je v Sloveniji za to vrsto raka zbolelo 444 in umrlo 288 ljudi. Ob diagnozi je imelo 15 % bolnikov bolezen omejeno na črevo, 60 % regionalno razširjeno bolezen, 20 % bolnikov oddaljene zasevke, za 5 % bolnikov pa obseg bolezni ni bil znan (1). Predoperativna radiokemoterapija s totalno mezorektalno ekscizijo (TME) danke je standard v zdravljenju lokalno (stadij II) in regionalno (stadij III) napredovale bolezni. Ob sicer dobrem lokalnem nadzoru bolezni se pri bolnikih z rakom danke pojavijo sistemski zasevki v kar 36–38 %. Preživetje teh bolnikov je 74–76 % (2), zato v predoperativno zdravljenje uvajamo nove kombinacije citostatikov in tarčnih zdravil, ki naj bi ta delež zmanjšale.

Predoperativne preiskave za določitev stadija bolezni

Poleg osnovnih preiskav, potrebnih za določitev razširjenosti bolezni v oddaljene organe (klinični pregled z digitorektalnim pregledom, krvne in biokemične preiskave, določanje vrednosti tumorskih označevalcev, rentgensko slikanje prsnih organov in ultrazvok trebuha), je izredno pomembna natančna določitev lokalne razširjenosti tumorja. V ta namen se najpogosteje uporabljata endoluminalni ultrazvok (EUZ) danke in nuklearna magnetna resonanca medenice (NMR). EUZ je zanesljiv v oceni invazije tumorjev v sami steni črevesa, manj pa za določitev prodora zunaj črevesne stene. S preiskavo ne moremo prikazati mezorektalne fascije in tako ne moremo oceniti oddaljenosti tumorja od radialnega reseksijskega roba. Preiskava je neuporabna, če je danka zaradi rasti tumorja za instrument neprehodna. NMR medenice zanesljiveje oceni stadij tumorja, oddaljenost tumorja od radialnega reseksijskega roba in druge napovedne dejavnike, kot so prizadetost bezgavk, globina širjenja zunaj črevesne stene in prisotnost vaskularne invazije. Od vseh diagnostičnih preiskav za oceno lokalnega stadija bolezni je najzanesljivejša endorektalna NMR, vendar je v Sloveniji žal še ne izvajamo.

Predoperativna radiokemoterapija

Operacija ima osrednjo vlogo v zdravljenju raka danke, izkušnost kirurga pa je neodvisni napovedni dejavnik za izid bolezni. Anatomsko bolj dognana kirurška tehnika, imenovana totalna mezorektalna ekscizija (TME), je znižala stopnjo lokalnih ponovitev bolezni na 8–12 % (3) in postala kirurški standard. Pri TME kirurg z ostro disekcijo v enem kosu (en-block) poleg tumorja in pripadajočega maščevja odstrani tudi vezivno lamino (mezorektum). V kombinaciji s kratkotrajnim predoperativnim obsevanjem (dnevni odmerek 5 Gy, 5 dni zapored, celokupna doza 25 Gy) se je delež lokalnih recidivov zmanjšal na 2–4 % (4). V zadnjih letih se je bolj kot kratkotrajno obsevalno pre-

doperativno obsevanje uveljavil konvencionalni režim predoperativnega obsevanja (dnevni odmerek 1,8 Gy, 5 dni zapored, celokupna doza 45–50,4 Gy). Klinične prednosti takšnega načina zdravljenja so: možnost zmanjšanja velikosti tumorja pred operacijo in s tem večja možnost njegove popolne odstranitve (resekcija R0); večja verjetnost ohranitve analnega sfinktra pri nizko ležečih tumorjih in izboljšana kakovost bolnikovega življenja. Predoperativno obsevanje je še učinkovitejše v kombinaciji s 5-fluorouracilom, apliciranim v dolgotrajni neprekinjeni infuziji, kar vodi v 9–29 % popolnih patoloških odgovorov in v ohranitev analnega sfinktra pri 75 % bolnikov, pri katerih je bila prej predvidena abdominoperinealna amputacija (5). V primerjavi s pooperativno radiokemoterapijo spremljata tako zdravljenje manjša akutna toksičnost (27 % vs 40 %; $p = 0,001$) in manjši delež lokalnih ponovitev bolezni (6 % vs 13 %; $p = 0,006$) (2).

Kapecitabin je oralni fluoropirimidin, ki po farmakokinetičnih lastnostih in učinkovitosti posnema neprekinjeno infuzijo s 5-FU in tako predstavlja sprejemljivo alternativo. Zdravljenje s kapecitabinom je za bolnika varnejše in prijaznejše, saj se izognemo zapletom, povezanim z venozno aplikacijo (tj. okužbe, krvavitve, tromboze), bolniki pa se lahko zdravijo ambulantno.

Patohistološki pregled kirurškega resektata

Podatki, ki jih dobimo na podlagi patohistološkega pregleda kirurškega resektata, pogosto ne zadostujejo. Makroskopski podatki morajo vključevati opis nepoškodovanosti mezorektalne fascije, mikroskopski opis pa oddaljenost tumorja od radiarnega roba in stopnjo regresa tumorja po končanem predoperativnem zdravljenju. Ti podatki odražajo učinkovitost predoperativne radiokemoterapije, primernost kirurške tehnike in zagotavljajo nadzor nad kakovostjo dela radiologa, radioterapevta in kirurga. Pri bolnikih, pri katerih je tumor oddaljen od radialnega roba ≤ 1 mm, je veliko tveganje za ponovitev bolezni, zato je takšna operacija ocenjena kot mikroskopsko neradikalna. Dokazano je, da višja stopnja regresa tumorja po predhodni radiokemoterapiji napoveduje boljše preživetje (6).

Pooperativna kemoterapija

Vlogo pooperativne kemoterapije po koncu predoperativne radiokemoterapije in operacije napredovalega raka danke so preučevali v raziskavi EORTC 22921 (7). Po operaciji je le 66,7 % predoperativno zdravljenih bolnikov lahko prejelo predvideno kemoterapijo. Statistično značilne razlike v preživetju bolnikov, ki so oziroma niso prejeli podporne kemoterapije, ni bilo, čeprav sta se preživetveni krivulji po 2–4 letih sledenja začeli razhajati. Za odgovor bo potreben daljši čas sledenja.

V večini onkoloških centrov bolniki po predoperativni

radiokemoterapiji in operaciji prejmejo še štiri cikle podporne kemoterapije s 5-FU/leukovorinom ali kapecitabinom. V ZDA bolniki z velikim tveganjem za ponovitev bolezni (tj. s stadijem pN+) pooperativno prejmejo kemoterapijo po shemi FOLFOX (5-FU, leukovorin in oxaliplatin) (8).

Napovedni dejavniki

Med bolniki z rakom danke obstaja precejšnja heterogenost v tveganju za ponovitev bolezni in smrti. Poznavanje napovednih dejavnikov bi pomagalo uvrstiti bolnike v različne kategorije glede na biološki potencial njihovih tumorjev oz. tveganje za ponovitev bolezni in temu prilagoditi zdravljenje. Bolniki, ki odgovorijo na radiokemoterapijo, imajo boljše celokupno preživetje in preživetje brez znakov bolezni (8). Stopnja zmanjšanja tumorja (patohistološka evalvacija stadija T in N) je napovedni dejavnik za preživetje brez znakov bolezni (9, 10). Bolniki s pozitivnim radiarnim resekcijskim robom (po predhodnem predoperativnem zdravljenju) imajo krajše preživetje brez znakov bolezni (11). V teku so številne raziskave molekularskih označevalcev, s katerimi naj bi identificirali bolnike, ki naj bi bili zdravljeni z agresivnejšimi režimi.

Pozni zapleti kombiniranega zdravljenja

Zapleti po kombiniranem zdravljenju raka danke so lahko hudi in so pogosto podcenjeni. Možni hudi zapleti so: fekalna inkontinenca, inkontinenca za urin, motnje spolne funkcije, zlomi medeničnih kosti in večje tveganje za nastanek sekundarnega raka v obsevanem predelu.

Sklep

Multimodalni pristop s predoperativno radiokemoterapijo s 5-FU v neprekinjeni infuziji ali kapecitabinom in operacijo s tehniko TME predstavlja temeljni standard v zdravljenju raka danke kliničnega stadija II in III. Zagotavlja velik delež popolnih odstranitvev tumorja (resekcij R0), bolnikov z ohranjenim analnim sfinktrom ter odlično lokalno kontrolo.

Za objektivno oceno učinkovitosti nekega zdravljenja je nujno spremljanje poznih posledic zdravljenja; bolniki morajo biti z njimi seznanjeni pred predvidenim zdravljenjem.

Le strokovno skupinsko delo radiologa, kirurga, patologa in radioterapevta lahko zmanjša delež abdominoperinealnih amputacij, lokalnih ponovitev bolezni in izboljša preživetje bolnikov z rakom danke.

Viri

1. Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 2003. Poročilo RR št. 45. Ljubljana: Onkološki inštitut 2006; 35.
2. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731–40.
3. MacFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 341: 457–60.
4. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638–46.
5. Minsky BD. Adjuvant therapy of rectal cancer. *Semin Oncol* 1999; 26: 540–44.
6. Bosset J, Calais G, Mineur L, Berger C. Preoperative radiation (Preop RT) in rectal cancer: effect and timing of additional chemotherapy (CT) 5-years results of the EORTC 22921 trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 274s.
7. Das P, Craine CH. Preoperative and Adjuvant Treatment of Localized Rectal Cancer. *Curr Oncol Rep* 2006; 8: 167–73.
8. Janjan NA, Crane C, Feig BW, Cleary K, Dubrow R, Curley S, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 107–12.
9. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, Fuzesi L, Klimpfing M, Fietkau R, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8688–8696.
10. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, Padula GD, Venkatraman ES, Balducci M, et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 752–760.
11. Mawdsley S, Glynn-Jones R, Grainger J, Richman P, Makris A, Harrison M, et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-years disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 745–752.