

Adjuvantno zdravljenje raka debelega črevesa

Janja Ocvirk

Izveček

Incidenca raka debelega črevesa še vedno narašča. Odkrit v zgodnjem stadiju je ozdravljiva bolezen že s samo kirurškim posegom. Pri bolnikih stadija I in večini stadija II je operacija dovolj ter ne potrebujejo dodatnega zdravljenja. Bolniki stadija III potrebujejo dodatno zdravljenje z adjuvantno kemoterapijo, saj ta zmanjša število ponovitev bolezni in s tem podaljša celotno preživetje ter vodi k večjemu številu ozdravljenih bolnikov. Glede na rezultate nedavnih raziskav pa tudi bolnikom stadija II glede na prisotnost rizičnih dejavnikov priporočamo zdravljenje z adjuvantno kemoterapijo.

Uvod

Incidenca raka debelega črevesa še vedno narašča iz leta v leto, nekoliko več pri moških kot ženskah (1). Po podatkih Registra raka Slovenije za leto 2008 zbolijo za rakom debelega črevesa letno že več kot 900 ljudi. Sodi med najbolj pogoste vrste raka, zaradi česar je tudi velik zdravstveni problem. Radikalna kirurgija ostaja še vedno edina metoda, ki omogoča ozdravitev. Po radikalni operaciji obstaja še vedno velika verjetnost razvoja metastatske bolezni, pri več kot četrtini bolnikov pa odkrijemo zasevke že ob sami postavitvi diagnoze. Glede na histopatološki izvid in stadij bolezni lahko določimo bolnike z veliko ogroženostjo za ponovitev bolezni, to so bolniki stadija III in del bolnikov stadija II. Ti bolniki potrebujejo dodatno zdravljenje, ki zmanjša verjetnost ponovitve bolezni in poveča ozdravljivost.

Preiskave in določitev stadijev

Pred operacijo naj bi imeli bolniki opravljene predoperativne diagnostične preiskave z namenom: določitve mesta primarnega tumorja; histološke potrditve tumorja in določitve tipa; odkrivanja drugega primarnega tumorja črevesa ali adenoma; določitve lokalne razširjenosti tumorja in zajetosti bezgavk; ugotovitve oddaljenih zasevkov.

Predoperativno naj bi bolniki torej opravili kolonoskopijo z biopsijo, rentgen pljuč, ultrazvok trebuha ali CT ter laboratorijske preiskave krvi - hemogram, biokemične preiskave in tumorski označevalec CEA (2).

Do 25 % bolnikov je v Sloveniji operiranih urgentno zaradi obstrukcije ali perforacije črevesa, ne da bi imeli pred tem opravljene vse predoperativne diagnostične preiskave.

Adjuvantno zdravljenje

Po odstranitvi tumorja patolog pregleda resektat in opiše tumor, robove, kakor tudi zajetost bezgavk ter število pregledanih bezgavk. Glede na to določamo patološki stadij

bolezni, ki je zelo pomemben za odločitev o nadaljnjem zdravljenju (Tabela 1). Patolog opiše tudi značilnosti tumorja, ki so prav tako napovedni dejavniki za ponovitev bolezni. Glede na vse to se nato odločamo o nadaljnjem zdravljenju bolnika po radikalni operaciji.

Bolniki s karcinomom debelega črevesa stadija III imajo veliko tveganje za ponovitev bolezni, zaradi česar jih zdravimo z adjuvantno kemoterapijo. Pred nekaj leti je bilo zdravljenje s 5-fluorouracilom (5-FU) in kalcijevim folinatom (LV) edino učinkovito zdravljenje, zdaj pa se uveljavljajo novi načini adjuvantnega zdravljenja, ki so še bolj učinkoviti. Zdravljenje s 5-FU zmanjša tveganje za metastatsko bolezen za okoli 40 % in izboljša celotno preživetje za okoli 30 %. Dobrobit omenjenega zdravljenja ostaja tudi po petletnem sledenju bolnikov in znaša okoli 12 % (3). Zdravljenje s kapecitabinom je učinkovitejše od 5-FU, saj poveča dobrobit za preživetje po petih letih še za skoraj 4 % v primerjavi s 5-FU in je od leta 2005 uveljavljen način standardnega adjuvantnega zdravljenja v svetu in Sloveniji (4, 5). V letu 2006 so poročali o rezultatih skoraj 5-letnega sledenja klinične raziskave MOSAIC (srednje sledenje 56,2 meseca), ki kažejo še nadaljnje pomembno podaljšanje preživetja brez ponovitve bolezni pri bolnikih, zdravljenih z oksaliplatinom v kombinaciji s 5-FU/LV, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi samo s 5-FU/LV v stadiju III karcinoma debelega črevesa (76,4 % vs. 69,8 %, HR 0,77, $p < 0,001$) z absolutno razliko 8,6 % (6, 7, 8). V juliju 2006 je na podlagi rezultatov te raziskave EMEA registrirala novo indikacijo za pooperativno zdravljenje s sistemsko kemoterapijo karcinoma debelega črevesa v stadiju III v kombinaciji oksaliplatina s 5-FU in folinatom (shema FOLFOX). Tako je FOLFOX trenutno najučinkovitejše zdravljenje, a zaradi bolj izraženih neželenih učinkov ne vedno tudi najbolj optimalno adjuvantno zdravljenje teh bolnikov. Pri bolnikih stadija II zmanjšanje razlike in podaljšanje preživetja nista tako velika ter se za zdaj v raziskavah nista izkazala za statistično značilna, a razlika vendarle je. Ob pregledu podskupin bolnikov s stadijem II so ugotovili, da imajo večjo dobrobit bolniki s slabimi napovednimi dejavniki, zato nekaterim bolnikom stadija II s slabimi napovednimi dejavniki že zdaj predlagamo zdravljenje z adjuvantno terapijo (7, 8, 9, 10, 11, 12).

Rezultati randomizirane raziskave faze III o varnosti in učinkovitosti zdravljenja z oksaliplatinom v kombinaciji s peroralnim fluoropirimidinom kapecitabinom (XELOX) v primerjavi s kemoterapijo 5-FU v infuziji ter folinatom pri bolnikih s karcinomom debelega črevesa v stadiju III (13) je pokazala, da ima kemoterapija po shemi XELOX manj zapletov z mielosupresijo in stomatitisom, ima pa več kožnih neželenih učinkov kot kemoterapija s shemi 5-FU/LV, ob oksaliplatinu pa je dodatno več nevrosenzoričnih neželenih učinkov. Primerljivi so tudi neželeni učinki sistemske kemoterapije po shemi

XELOX z neželenimi učinki kemoterapije po shemi FOLFOX iz raziskave MOSAIC.

Adjuvantno zdravljenje je učinkovito za bolnike stadija II z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (T4N0M0 ali T3N0M0 s tumorji, ki so G3 - G4, vaskularna invazija, limfatična invazija, pozitivni kirurškimi robovi - R1 resekcija) operiranimi v ileusu, s perforacijo tumorja, negativnimi regionalnimi bezgavkami, kadar je pregledanih manj kot 12 regionalnih bezgavk (4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12), in seveda bolnike stadija III: T2- 4, N1- 2M0 (4, 5, 7, 8). Uporabljamo FOLFOX ali kapecitabin. Kombinacija oksaliplatina s fluoropirimidini je bolj učinkovita od monoterapije s kapecitabinom, z večjim 5-letnim preživetjem, več je ozdravitev, je pa tudi več neželenih učinkov. Pred vsako odločitvijo o sistemskem zdravljenju pa mora biti zdravnik natančno seznanjen z vsemi bolnikovimi sočasnimi boleznimi in terapijo, ki jo bolnik jemlje. Presoditi mora tudi stanje zmogljivosti bolnika za sistemsko zdravljenje in šele na osnovi tega se odloči o najbolj optimalnem načinu adjuvantnega zdravljenja za vsakega bolnika posebej, tako da je dobrobit adjuvantne terapije čim večja, pri nekaterih bolniki pa je tovrstno zdravljenje zaradi sočasnih bolezni, kot so angina pectoris, stanje po akutnem miokardnem infarktu, bolniki z NYHA 3 in 4, s slabo ledvično in jetno funkcijo ipd., celo kontraindicirano.

Spremljanje bolnikov

Bolnike po končani adjuvantni kemoterapiji nato redno spremljamo, kar nam omogoča, da morebitno ponovitev bolezni čim hitreje odkrijemo in tako lahko tudi uspešno zdravimo. Minimalna priporočila za spremljanje teh bolnikov so: anamneza, klinični pregled, ultrazvok trebuha, določitev serumske vrednosti CEA, prve dve leti vsake tri mesece, nato dve leti na šest mesecev in nato enkrat letno. Potrebne pa so tudi redne kolonoskopije, prva v šestih mesecih po zaključnem zdravljenju, nato na ena do tri leta, odvisno od izvida prve kolonoskopije, po priporočilu endoskopista. Kirurška odstranitev tumorja še vedno ostaja edina metoda zdravljenja za ozdravitev bolnikov z rakom debelega črevesa, vendar naj bi vsi bolniki stadija III in bolniki stadija II s slabimi napovednimi dejavniki pooperativno prejeli adjuvantno zdravljenje s kemoterapijo, saj to zmanjša število ponovitev bolezni in poveča število ozdravitev.

Literatura

- Rak v Sloveniji 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2011.
- Levin B. Colorectal cancer: screening and surveillance. In: Kelsen DP, Daly MJ, Keren SE, Levin B, Tepper JE eds. Gastrointestinal oncology. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2002: 703-16.
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322: 352-8.
- Cassidy J, Scheithauer W, McKengrick J, et al. Capecitabine vs bolus 5 FU/ leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer (the X- ACT study): efficacy results of a phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 (abstr 3509).
- Twelves C, Wong A, Nowacki M, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(26): 2696-704.
- Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004, 350; 2343-2351.
- De Graumont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow up 4 years. *J Clin Oncol* 2005, 23, Proc ASCO 16S; abstr 3501.
- Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 476-87.
- Johnston PG. Stage II colorectal cancer: To treat or not to treat. *The Oncologist* 2005; 10: 332-334.
- Baddi L, Benson III A. Adjuvant therapy in stage II colon cancer: Current approaches. *The Oncologist* 2005; 10: 325-331.
- Sobrero A, Guglielmi A. Current controversies in adjuvant therapy of colon cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(4):iv39- iv41. 2004; 350: 2343-51.
- ESMO Minimum Clinical Recommendation for diagnosis, adjuvant treatment and follow- up of colon cancer. *Ann Oncol* 2005; 16 (1): i16-i17.
- Schmoll HJ, Taberero J, Nowacki M et al. Final safety from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs. bolus 5-FU/LV as adjuvant therapy for patients (pts) with stage III colon cancer.