

Rak širokega črevesa in danke

Janja Ocvirk

POGOSTOST BOLEZNI

Rak širokega črevesa in danke je bolezen z visoko obolevnostjo in umrljivostjo. Pri moških njena incidenca še vedno narašča, z razvojem multimodalnega zdravljenja in novih zdravil pa naraščajo tudi stroški zdravljenja. Letno je v svetu več kot 678.000 novih primerov raka širokega črevesa in danke, zaradi njega pa umre več kot 400.000 ljudi. V evropski skupnosti je drugi vzrok smrti zaradi raka.

Leta 1999 je bilo v Sloveniji 992 novih primerov raka širokega črevesa in danke (569 pri moških in 423 pri ženskah). Za rakom širokega črevesa je zbolelo 546 (310 moških in 236 žensk), za rakom danke pa 446 oseb (259 moških in 187 žensk).

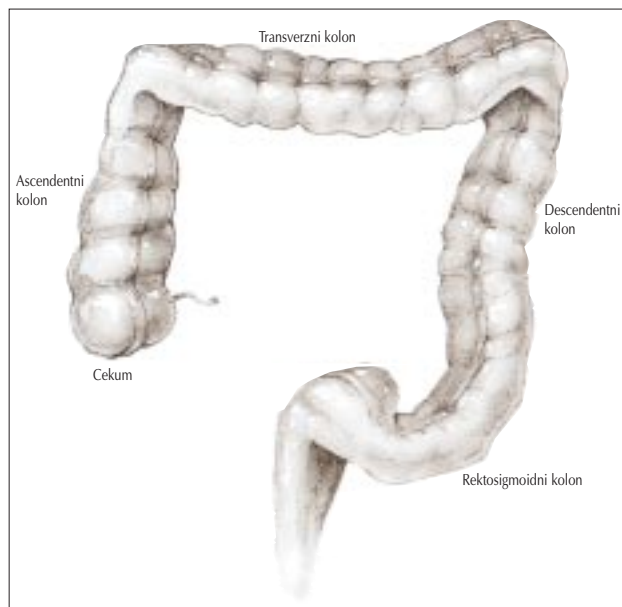
ZGODNJE ODKRIVANJE

Intenziven razvoj molekularne patologije zadnjih let in poznavanje defektov pri dednem raku širokega črevesa in danke omogočata diagnosticiranje dedne družinske bolezni in detekcijo prenašalcev, s tem pa svetovanje, preprečevanje in zgodnje zdravljenje. Molekularne metode so uporabne tudi pri presejanju, kjer ugotavljamo prisotnost mutacij v blatu in molekularnih nepravilnosti v DNK, ki se sprošča iz tumorja v plazmo, in pri ugotavljanju mikrozasevkov. Omenjene metode še niso rutinske.

Klasičnih presejalnih programov za bolnike z rakom širokega črevesa in danke nimamo. Za zgodnje odkrivanje lahko uporabljamo test okultne krvavitve v blatu (hematest) in kolonoskopijo. Tako kot pri drugih rakavih boleznih je tudi tu pomembno zgodnje odkrivanje. V začetnem stadiju nekateri bolniki nimajo nobenih znakov bolezni, drugi pa tožijo zaradi bolečin v trebuhu, napenjanja, vetrov, sprememb v odvajanju blata, krvi na blatu ali slabosti. Večina teh simptomov je povezanih tudi z drugimi obolenji, kot so želodčna razjeda, žolčni kamni, hemoroidi ali reakcija na določeno hrano, zaradi česar veliko ljudi ne pride zgodaj na pregled. Drugi bolezenski znaki so odvisni od lege tumorja črevesa. Tumorji desne strani lahko povzročajo trebušne kolike, izgubo teže, tipno tumorsko maso na desni strani trebuha. Izguba krvi povzroča anemijo in z njo povezane klinične znake. Tumorji leve strani lahko povzročajo krče, bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in izmenjavanje zaprtja z drisko. Lahko se pojavijo tudi periodične krvavitve. Tumorji v danki lahko dajejo občutek polne danke, krvavitve iz danke, boleče spazme in spremembe v diametru blata.

Pogostost pojavljanja tumorjev širokega črevesa in danke ni enakomerna po vsem črevesju, temveč se več kot polovica

tumorjev pojavi v področju rektuma in sigme, kar prikazuje slika 1.



Slika 1: Pogostost pojavljanja karcinoma glede na dele širokega črevesa in danke.

S presejalnimi programi lahko odkrijemo nepravilnosti črevesa še pred razvojem raka širokega črevesa in danke oz. le-tega v nizkem stadiju.

Glede na tveganje za razvoj raka širokega črevesa in danke ločimo več skupin:

- Ljudje s *povprečnim tveganjem* naj bi pri 50 letih opravili kolonoskopijo, nato pa vsako leto hemateste blata in digitalni rektalni pregled; kolonoskopijo naj bi ponovili vsakih 10 let.
- Ljudje s *povečanim tveganjem* (pri njih je tveganje približno dvakrat večje kot v povprečni populaciji) so bolniki z adenomatoznimi polipi, bolniki, ki so bili operirani zaradi raka širokega črevesa ali danke, in ljudje iz družin z rakom ali adenomom širokega črevesa in danke. Bolnikom z adenomatoznimi polipi je treba kolonoskopsko odstraniti vse polipe. Glede na velikost, število in tip polipov se odločamo o času naslednje kolonoskopije. Bolniki, ki so imeli odstranjen rak širokega črevesa in danke, pa potrebujejo kontrolno kolonoskopijo eno leto po operaciji, nato čez dve leti in nato - ob normalnem izvidu - na pet let.

- Bolniki z visokim tveganjem so vsi z vnetnimi boleznimi prebavil ali hereditarnimi sindromi. Tveganje se pri bolnikih z vnetnimi črevesnimi boleznimi močno zvišuje 8 let po začetku prvih simptomov. Kolonoskopija z biopsijo je priporočljiva na vsako 1-2 leti. Osebe z anamnezo družinske polipoze naj bi imele že zelo zgodaj opravljeno kolonoskopijo in gensko svetovanje, nosilci gena pa tudi kolektomijo. Tudi bolniki iz družin s hereditarnim nepolipoznim rakom širokega črevesa in danke potrebujejo gensko svetovanje. Nosilci gena in vsi tisti, kjer to ni znano, naj opravijo kolonoskopijo pri 20-ih letih in nato na 1-2 leti do 40. leta, nato vsako leto.

ZDRAVLJENJE

Do 25% bolnikov je operiranih urgentno zaradi obstrukcije ali perforacije črevesa brez vseh predoperativnih diagnostičnih preiskav.

Vsi ostali naj bi opravili predoperativne diagnostične preiskave, katerih namen je:

- določiti mesto primarnega tumorja,
- histološko potrditi in opredeliti tumor,
- odkriti morebitne sinhronne tumorje (adenome ali karcinome) v drugih delih črevesa,
- določiti lokalno razširjenost tumorja in zajetosti bezgavk, še posebej pri tumorjih danke,
- odkriti morebitne oddaljene zasevke.

Predoperativno naj bi bolniki torej opravili kolonoskopijo z biopsijo, pri tumorjih danke še rigidno rektoskopijo in endoluminalni ultrazvok, rentgen pljuč in ultrazvok trebuha ter oddali kri za hemogram in tumorska označevalca CEA in CA 19-9.

Glede na predoperativne preiskave se odločamo o načinu zdravljenja. Pri tumorjih širokega črevesa ne svetujemo neoadjuvantne terapije, zato naj bi bili ti bolniki čim hitreje operirani. Standardni tipi resekcije kolona z limfadenektomijo glede na lokalizacijo tumorja so navedeni v tabeli 1. Pri limfadenektomiji je pomembno tudi število odstranjenih bezgavk, ki naj bi jih bilo več kot 20.

Tabela 1. Vrsta resekcije kolona in limfadenektomije glede na lego tumorja

Lokalizacija tumorja	Standardna operacija	Limfadenektomija v področju
cecum, ascendentni kolon	desna hemikolektomija	ileokolične + desne količne arterije
hepatična fleksura / desni transverzni kolon	razširjena desna hemikolektomija	ileokolične + desne količne + srednje količne + desne gastroepiploične arterije
levi transverzni kolon / splenična fleksura	razširjena leva hemikolektomija	srednje + leve količne arterije
descendentni kolon / zgornji sigmoidni kolon	leva hemikolektomija	inferiorne mezenterične arterije
srednji in distalni sigmoidni kolon	resekcija sigmoidnega kolona	leve količne arterije

Bolniki s tumorji T4, ki preraščajo na sosednje organe, naj bi bili deležni multivisceralne resekcije v bloku. Bolniki z obstruktivnim tumorjem širokega črevesa in oddaljenimi metastazami naj bi bili operirani s standardno operacijo

glede na lego tumorja, pri močno napredovali bolezni pa naj bi bila opravljena samo premostitvena operacija za preprečevanje intestinalne obstrukcije.

Bolniki s tumorji danke lahko veliko pridobijo s predoperativno radio(kemo)terapijo, zato naj o načinu in vrstem redu zdravljenja teh bolnikov odločajo onkologi.

Standardni tip operacije bolnikov s karcinomom danke je totalna mezorektalna ekscizija (TME), ob čemer naj bi bilo lokalnih ponovitev manj kot 5%. Bolniki z lokalno napredovalimi tumorji danke (T4) potrebujejo predoperativno obsevanje. Za bolnike s tumorji T2 in T3 je priporočljivo hitro predoperativno obsevanje po švedski metodi in nato TME, kar še zmanjša število lokalnih ponovitev.

Delitev na stadije po TNM prikazujeta tabeli 2 in 3.

Tabela 2. Kategorije T, N in M pri karcinomu širokega črevesa in danke.

T1	tumor vrašča v submukozo
T2	tumor vrašča v mišične sloje (lamino muskularis proprijo) črevesne stene
T3	tumor vrašča v perikolično/perirektalno maščevje
T4	tumor penetrira serozo in/ali vrašča v sosednje organe
N0	brez metastaz v regionalnih bezgavkah
N1	metastaze v 1-3 regionalnih bezgavkah
N2	metastaze v 4 ali več regionalnih bezgavkah
M0	brez oddaljenih metastaz
M1	oddaljene metastaze

Tabela 3. Določitev stadijev po TNM.

Stadij	T	N	M
I	T1,2	N0	M0
II	T3,4	N0	M0
III	katerikoli T	N1,2	M0
IV	katerikoli T	katerikoli N	M1

Pri odločanju o nadaljnjem zdravljenju je pomemben dober patohistološki zapis o tipu tumorja, njegovi razširjenosti, kirurških robovih in zajetosti bezgavk ter številu pregledanih bezgavk.

da jih ima 25% mikrozasevke ob operaciji primarnega tumorja.

Zaradi omenjenega dejstva bolnike z rakom širokega črevesa in danke stadija III zdravimo z adjuvantno kemoterapijo s 5-fluorouracilom (5-FU) in kalcijevim folinatom (KF). Tovrstno zdravljenje znižuje tveganje za metastatsko bolezen za okoli 40% in izboljša preživetje za okoli 30%. Dobrobit omenjenega zdravljenja ostaja tudi po dolgotrajnem sledenju bolnikov.

Pri bolnikih stadija II zmanjšanje razlike in podaljšanje preživetja nista tako velika in se zaenkrat v raziskavah nista izkazala za statistično značilna, a razlika vendarle je, zato nekaterim bolnikom stadija II s slabimi prognostičnimi dejavniki že sedaj predlagamo zdravljenje z adjuvantno terapijo.

Bolnike s karcinomom danke stadija II in III zdravimo adjuvantno kombinirano s kemoterapijo s 5-FU in KF, kar zmanjša število sistemskih ponovitev in podaljša preživetje, ter z radioterapijo predela rektuma, ki zmanjša število lokalnih ponovitev.

Druge vrste adjuvantne terapije uporabljajo samo v okviru kliničnih raziskav, na rezultate pa bo potrebno počakati še nekaj let.

Bolnike po končani adjuvantni kemoterapiji spremljamo, kar nam omogoča, da morebitno ponovitev boleznim čim hitreje odkrijemo in ustrezno zdravimo.

Minimalna priporočila za spremljanje teh bolnikov so: anamneza, status, ultrazvok trebuha, določitev serumske vrednosti CEA, kolonoskopija vsakih 6 mesecev prvi dve leti, nato pa vsako leto enkrat.

Pri bolnikih stadija IV se za zdravljenje običajno odločamo individualno, saj je le-to odvisno od lege, velikosti in lokalizacije primarnega tumorja, števila in lokalizacije zasevkov ter bolnikovega stanja zmogljivosti, kakor tudi delovanja jeter in ledvic.

Obstajajo pa osnovne smernice, ki jih pri zdravljenju teh bolnikov upoštevamo. Zaradi nevarnosti ileusa priporočamo kirurško odstranitev primarnega tumorja širokega črevesa ali danke, ali pa predoperativno obsevanje in nato odstranitev tumorja danke. Solitarne zasevke v pljučih ali jetrih operiramo, bolnike z multiplimi zasevki pa zdravimo s sistemsko kemoterapijo.

Klinična prezentacija raka debelega črevesa in danke

- Okoli 25% bolnikov z rakom debelega črevesa in danke odkrijemo v napredovalnem stadiju.
- Okoli 50% bolnikov bo po kurativni kirurgiji razvilo oddaljene zasevke.
- Okoli 80% ponovitev boleznim je v prvih treh letih po operaciji.
- Okoli 50% bolnikov z napredovalo boleznijo ima jetrne zasevke.
- Okoli 20% bolnikov z napredovalo boleznijo ima samo jetrne zasevke.

Kirurško zdravljenje jetrnih zasevkov

Jetra so organ, v katerega rak širokega črevesa in danke najpogosteje zaseva. Nezdravljeni bolniki le redko preživijo

dve leti, z operacijo jetrnih zasevkov pa jim lahko podaljšamo preživetje tudi za več let. Za resekcijo jetrnih zasevkov se odločamo, ko jih je možno resecirati z varnostnim robom (1cm) in ob tem ostane dovolj zdravega jetrnega parenhima ter ni zasevkov v drugih organih. Tip operacije je odvisen od lokalizacije zasevkov in ne vpliva na preživetje. Operativna smrtnost je manjša od 5%. 5-letno preživetje bolnikov po resekciji jetrnih zasevkov je relativno visoko in znaša od 20% do 45%, odvisno od drugih prognostičnih dejavnikov. Daljša preživetja opažamo pri bolnikih z manj kot štirimi lezijami, lezijami, manjšimi kot 4 cm, brez boleznim izven jeter in pri lezijah, ki se v jetrih pojavijo več kot dve leti po resekciji primarnega tumorja stadija I ali II, ter pri bolnikih s serumskimi vrednostmi CEA, ki so v mejah normale.

Po resekciji s spremljanjem bolnikov lahko odkrijemo ponovitev boleznim, ki jo v nekaterih primerih lahko ponovno zdravimo s hepatektomijo.

Uporaba sistemske kemoterapije lahko omogoči zmanjšanje jetrnih zasevkov do te mere, da jih je mogoče resecirati. Pri nekaterih neresektibilnih ali nepopolno resektibilnih lezijah v jetrih si lahko pomagamo tudi z regionalno terapijo – z radiofrekvenčno ablacijo ali krioterapijo, kar tudi vodi do podaljšanja preživetja.

Sistemsko zdravljenje bolnikov z neresektibilnimi zasevki

Tako kot pri adjuvantnem zdravljenju tudi tukaj uporabljamo 5-FU sam ali v kombinaciji z imunomodulatorji ali drugimi citostatiki. S 5-FU, ki ga v monoterapiji apliciramo v bolusu, je moč doseči odgovore pri 10% tako zdravljenih bolnikov. Učinkovitost lahko povečamo z uporabo kontinuirane infuzije ali z biomodulacijo s KF, kar omogoča 15-18% objektivnih odgovorov na zdravljenje.

Letos so v Sloveniji registrirali tudi capecitabin, citostatik, ki se v tumorju metabolizira v 5-FU. Zdravljenje s capecitabinom daje objektivne odgovore pri 27% bolnikov. Zdravilo je v tabletah, kar omogoča, da ga bolnik jemlje doma. Ta ugodnost se nekoliko zmanjša ob možnosti, da bolnik izpusti odmere ali poje prevelik odmerek zdravila. V primerjavi s 5-FU ima capecitabin ob pravilnem jemanju manj izražene stranske učinke, kot so bruhanje, stomatitis in diareja. Pri posameznih bolnikih pa lahko pride do hudih neželenih učinkov, predvsem do sindroma roka-noga. Zdravilo ima tudi nekaj interakcij z drugimi zdravili, kot so kumarinski preparati, brivudin in sorivudin.

Od jeseni leta 1999 uporabljamo pri zdravljenju metastatskega raka širokega črevesa in danke CPT11 (irinotekan), s katerim v monoterapiji dosežemo odgovore od 25 do 29%, v kombinaciji s 5-FU in KF pa do 42%. Tovrstno zdravljenje že v monoterapiji, še bolj pa v kombinaciji, statistično značilno podaljša srednje preživetje bolnikov. Zaradi omenjenih dejstev so to zdravljenje v ZDA in Evropi najprej uporabljali kot kemoterapijo drugega reda po izčrpanem zdravljenju s 5-FU, z lanskim poletjem pa so ga pričeli uporabljati kot terapijo prvega reda za bolnike z metastatskim rakom širokega črevesa in danke. Zdravljenje s kombinacijo CPT11/5-FU/KF omogoča pri 25% bolnikov s primarno

neresektibilnimi zasevki tolikšno zmanjšanje obsega bolezni, da je možna resekcija preostalih zasevkov, s tem pa tudi dolgotrajnejše preživetje.

Za zdravljenje metastatskega raka širokega črevesa in danke uporabljajo ponekod v Evropi tudi oksaliplatin. Zdravilo pri nas - kot tudi ponekod v Evropi in ZDA - še ni registrirano. S kemoterapijo z oksaliplatinom/5-FU/KF so dosegli odgovore na zdravljenje celo pri 58% bolnikov, žal pa to ni vodilo v podaljšanje srednjega preživetja.

Da bi izboljšali učinkovitost zdravljenja in podaljšali preživetje bolnikov z metastatskim rakom širokega črevesa in danke, raziskujejo v terapiji I, II in III reda različne kombinacije zdravil, kot so CPT11/5-FU/KF v alternaciji z oksaliplatinom/5-FU/KF, CPT11/oksalipatin, CPT11/oksalipatin/5-FU in CPT11/capecitabin. Poročila o odgovorih na zdravljenje so obetavna, na rezultate o učinku na srednje preživetje pa bo potrebno še malo počakati.

Kombinaciji CPT11/5-FU/KF in oksaliplatin/5-FU/KF sta obetavni terapiji II in III reda pri bolnikih, ki niso odgovorili na zdravljenje I reda s 5-FU.

Odločitev o zdravljenju s 5-FU ali polikemoterapijo je odvisna od prognostičnih dejavnikov, kot so razširjenost bolezni, stanje zmogljivosti, starost bolnika, število levkocitov, vrednost hemoglobina, LDH, pa tudi od možnosti aplikacije polikemoterapije kakor tudi stroškov zdravljenja.

Samo prospektivne klinične raziskave in poznavanje bioloških dejavnikov pa nam bodo v bodočnosti omogočili izbor najbolj optimalnega zdravljenja za vsakega bolnika posebej.

Literatura:

1. Hohenberger P. Colorectal cancer – what is standard surgery? *Eur J Cancer* 2001; 37, (suppl 37), s173-86.
2. Rougier P. Palliative and adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37, (suppl 37), s189-s202.
3. Gliemelius B. The role of radiotherapy in rectal cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37, (suppl 37), s203-12.
4. Hoff PM, Ansari R, Batist G et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil as first line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2282-92.
5. Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and levovorin for metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 2000; 343: 905-14.
6. Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin fluorouracil and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1997; 350: 681-6.
7. Malafosse R, Penna C, Cunha AS, Nordlinger B. Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies. *Ann Oncol* 2001; 12: 887-94.
8. Pompe-Kirn V, Golouh R, Lindtner J (eds). Incidenca raka v Sloveniji 1999. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2002.
9. Levin B. Colorectal cancer: screening and surveillance. In Kelsen DP, Daly MJ, Keren SE, Levin B, Tepper JE (eds). *Gastrointestinal oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 703-16.
10. Sharma S, Saltz LB, Ota DM et al. Colon cancer: Management of locoregional disease. In Kelsen DP, Daly MJ, Keren SE, Levin B, Tepper JE (eds). *Gastrointestinal oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 755-80.
11. Enker WE, Martz J, Tepper JE et al. Rectal cancer: management of locoregional disease. In Kelsen DP, Daly MJ, Keren SE, Levin B, Tepper JE (eds). *Gastrointestinal oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 781-824.
12. Saltz LB, Ahmad SA, Vauthey JN. Colorectal cancer: Management of advanced disease. In Kelsen DP, Daly MJ, Keren SE, Levin B, Tepper JE (eds). *Gastrointestinal oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 825-52.