

KEMOTERAPIJA RAKA ŠIROKEGA ČREVEESA IN DANKE

Borut Štabuc

Izvleček

Kemoterapija in obsevanje izboljšata preživetje bolnikov s črevesnim rakom. Po adjuvantni kemoterapiji s 5-fluorouracilom (5-FU) in levamisolom se pri bolnikih s stadijem III zmanjša odstotek ponovitve bolezni za 40 % in smrtnost zaradi raka za 30 %. Pri bolnikih s stadijem II še ni dokazano, da bi adjuvantna kemoterapija statistično značilno podaljšala preživetje. Šest-mesečno pooperativno zdravljenje s 5-FU in levkovorinom je enako učinkovito kot 12-mesečno zdravljenje s 5-FU in levamisolom. Kombinirano zdravljenje s predoperativnim ali pooperativnim obsevanjem in s kemoterapevtiki zmanjša številno lokalnih ponovitev bolezni in podaljša preživetje bolnikov z rakom danke v II. in III. stadiju. Kratkotrajna adjuvantna regionalna intraportalna kemoterapija lahko podaljša preživetje bolnikov z II. in III. stadijem bolezni enako kot intravenska kemoterapija. Kemoterapija s 5-FU, levkovorinom in metotreksatom je najbolj učinkovit način sistemskega zdravljenja bolnikov z metastatskim črevesnim rakom.

Uvod

Med rakavimi obolenji je črevesni rak v Evropi in Ameriki na drugem mestu. V Evropi tako vsako leto oboli več kot 140 000 ljudi, v Sloveniji pa 800. Petletno preživetje radikalno operiranih bolnikov s črevesnim rakom je glede na stadij bolezni med 30 in 90 %. Pri bolnikih s stadijem I je petletno preživetje 90 %, s stadijem II 60 do 80 %, s stadijem III 30 do 60 %, s stadijem IV <5 % (1,2). Z boljše predoperativno diagnostiko in izboljšanjem kirurških tehnik ter zaradi vse bolj učinkovitega pooperativnega zdravljenja z obsevanjem, citostatiki in modifikatorji biološkega odziva se je doba preživetja v zadnjih letih podaljšala. V Sloveniji se je v obdobju od 1963. do 1990. leta odstotek petletnega preživetja bolnikov s črevesnim rakom postopoma večal. V obdobju od 1988. do 1990. leta je bilo relativno petletno preživetje bolnikov z rakom širokega črevesa 35 % (moški 36,2 %, ženske 34,4 %), bolnikov z rakom danke pa 32 % (moški 30,7 %, ženske 33 %) (3).

V metaanalizi več kot 7000 bolnikov, adjuvantno zdravljenih v kliničnih raziskavah med 1970. in 1983. letom, s kemoterapevtikom 5-FU, so ugotovili, da tovrstno zdravljenje izboljša preživetje le pri 5 % bolnikov (1). Pri natančnem pregledu rezultatov raziskav se je pokazalo, da so bili slabi rezultati zdravljenja posledica številnih dejavnikov: neenotne skupine bolnikov po starosti, prognostični dejavniki, uporaba neenotne klasifikacije bolezni, nestandardni načini kirurškega zdravljenja, različne kombinacije in odmerki citostatikov, različen čas pričetka in trajanje adjuvantnega zdravljenja.

ADJUVANTNA (PODPORNA) KEMOTERAPIJA

Adjuvantna (pooperativna) kemoterapija bolnikov z rakom širokega črevesa

Pred šestimi leti so prospektivne klinične raziskave NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) in INTERGROUP skupine pri skupno 401 bolniku s stadijem II in 1247 bolnikih s stadijem III pokazale, da kombinirano zdravljenje s 5-FU in levamisolom statistično značilno izboljša 5-letno preživetje in 5-letno preživetje brez znakov bolezni pri bolnikih z rakom širokega črevesa v stadiju III (4,5) (tabela 1).

Tabela 1. Adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom širokega črevesa v II. in III. stadiju s 5-fluorouracilom in levamisolom

Raziskava	Zdravljenje	Število bolnikov	5-letno preživetje brez znamenj bolezni (%)	5-letno preživetje (%)	p vrednost
NCCTG in Mayo klinika (4)	kontrola	135	45	55	p<0,05 (samo stadij III)
	levamisol	130	59	60	
	5-FU levamisol	136	59	62	
Intergroup B-2 (5)	kontrola	159	77	91	p>0,05
	5-FU levamisol	159	84	85	
Intergroup C (5)	kontrola	315	47	55	p>0,06
	levamisol	310	53	64	
	5-FU levamisol	304	66	71	

NCCTG = North Central Cancer treatment Group, Intergroup = NCCTG, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), SOG (Southwest Oncology Group).

Adjuvantno zdravljenje je izboljšalo 5-letno preživetje bolnikov s III. stadijem bolezni za 15 do 17 %. Odstotek ponovitev bolezni se je zmanjšal za 40 % in smrtnost zaradi raka za 30 %. Preživetje bolnikov s stadijem II je po adjuvantnem zdravljenju statistično neznačilno daljše. Razlog temu je premajhno število bolnikov, vključenih v raziskave. Da bi ugotovili najmanj 10 % razliko v

preživetju pooperativno zdravljenih in nezdravljenih bolnikov, bi morali v klinično raziskavo vključiti najmanj 900 bolnikov s stadijem II.

Za sedaj je pooperativno zdravljenje s 5-FU v dozi 450 mg/m² telesne površine 1. do 5. dan, intravensko, po 28 dneh pa 1 krat tedensko, skozi 12 mesecev, in z levamisolom, 3 x 50 mg/dan, 1. do 3. dan, oralno, vsakih 14 dni, skozi 12 mesecev, običajen in obvezen način zdravljenja bolnikov s III. stadijem črevesnega raka (6). Pri bolnikih s stadijem II se priporoča enaka pooperativna kemoterapija, vendar le v okvirih kliničnih raziskav, saj še ni dokazano, da adjuvantna kemoterapija pomembno izboljša preživetje.

Levamisol je nespecifični imunostimulans, ki ne poveča stranskih učinkov s 5-FU. Tovrstno zdravljenje ima malo stranskih učinkov in ne zmanjša kakovosti življenja bolnikov.

Čeprav je kemoimunoterapija s 5-FU in levamisolom bolj učinkovita od monoterapije s 5-FU, novejša raziskava kažejo, da je zdravljenje s 5-FU in biokemičnimi modulatorji 5-FU enako učinkovito kot kemoimunoterapija. Levkovorin (kalcijev folinat) je najpomembnejši biokemični modulator 5-FU. Zaradi njegovega delovanja na encimski kompleks timidilat sintetaze se citotoksični učinek 5-FU na DNK poveča. Raziskave so pokazale, da je citotoksični odmerek 5-FU enak, če damo levkovorin v odmerku 20 mg/m² ali v odmerku 500 mg/m² telesne površine.

V prospektivnih kliničnih raziskavah so ugotovili, da levkovorin, ki ga dajemo v dozi 20 do 500 mg/m² telesne površine, intravensko, 1. do 5. dan, skupaj s 5-FU izboljša preživetje bolnikov s črevesnim rakom v stadijih II in III (tabela 2). V NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) raziskavi, v kateri je vključenih 1041 bolnikov, so Wolmark in sod. ugotovili statistično značilno daljše preživetje in preživetje brez znamenj bolezni pri bolnikih, zdravljenih s 5-FU in levkovorinom, kot pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo 5-FU, vinkristina in lomustina (CCNU). Triletno preživetje in preživetje brez znamenj bolezni je bilo v prvi skupini 84 in 75 %, v drugi skupini pa 67 in 77 % (8). O'Connell in sod. in Francini s sod. so v prospektivnih raziskavah pri 309 in 118 bolnikih ugotovili, da adjuvantno zdravljenje s 5-FU in levkovorinom statistično značilno podaljša preživetje in preživetje brez znamenj bolezni (9). V IMPACT (International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer trials) raziskavi so Marsoni in sod. pri 1493 randomiziranih bolnikih potrdili, da adjuvantno zdravljenje s 5-FU in levkovorinom pomembno podaljša preživetje bolnikov s stadijem II in III (10) (tabela 2).

Glede na predhodne rezultate zadnjih raziskav menijo, da je 6 mesečno adjuvantno zdravljenje s 5-FU, v dozi okoli 400 mg/m² telesne površine in levkovorinom, v dozi 20 mg/m², bolj učinkovito od 12-mesečnega zdravljenja s 5-FU in levamisolom.

Ob zdravljenju s 5-FU in levkovorinom je več škodljivih učinkov kot ob zdravljenju s 5-FU in levamisolom. Najpomembnejši stranski učinki so: stomatitis, blage slabosti in driske, blaga mielosupresija in letargija. Stranski učinki so prehodni in bistveno ne zmanjšajo kakovosti življenja bolnikov.

Tabela 2. Adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom širokega črevesa, v II. in III. stadiju s 5-fluorouracilom in levamisolom ali s 5-fluorouracilom in leukovorinom.

Raziskava	Število bolnikov	Zdravljenje	Ponovitev bolezní (%)	Preživetje (%)	p vrednost
INTER-GROUP (5)	619	5-FU-Lev kontrolna skupina	37 53	71 55	<0,05
INTER-GROUP (11)	619	5-FU-Lev kontrolna skupina	39 56	60 47	<0,05
NSABP(8)	1041	5-FU-FA MOF	25 33	84 77	<0,05
IMPCAT (10)	1493	5-FU-FA kontrolna skupina	22 30	83 78	<0,05
NCCTG (7)	309	5-FU-FA kontrolna skupina	23 36	75* 71	<0,05
Francini (9)	118	5-FU-FA kontrolna skupina	33 59	69 43	<0,05

INTERGROUP=NCCTG, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), SOG (Southwest Oncology Group), NCCTG=North Central Cancer Treatment Group, NSABP=National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, IMPACT = International multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials, MOF = metilCCNU, vinkristin, 5-fluorouracil, 5-FU-FA= 5-fluorouracil, leukovorin (folna kislina), * -statistično neznačilno.

Adjuvantna kemoterapija z obsevanjem ali brez njega pri bolnikih z rakom danke

Dosedaj je le ena klinična raziskava pokazala, da adjuvantna kemoterapija pomembno podaljša preživetje bolnikov z rakom danke v stadijih II in III. Pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo (5-FU, MeCCNU, vincristin), je bilo 5-letno preživetje in 5-letno preživetje brez znamenj bolezní 53 in 42 %, v kontrolni skupini bolnikov, zdravljenih kirurško in z obsevanjem ali brez njega pa 43 in 30 %. Število lokalnih recidivov je bilo pri bolnikih, ki so prejeli adjuvantno kemoterapijo, večje kot pri pooperativno obsevanih bolnikih (12).

Predoperativno ali pooperativno obsevanje zmanjša število lokoregionalnih ponovitev bolezní, ne podaljša pa preživetja bolnikov z operabilnim rakom danke v stadijih II in III (13).

Novejše raziskave so pokazale, da kombinirano pooperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki zmanjša število lokalnih ponovitev bolezní in podaljša preživetje (14,15) (tabela 3).

Tabela 3. Adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom danke v stadijih II in III s pooperativnim obsevanjem in kemoterapevtiki.

Raziskava	Zdravljenje	Ponovitev bolezni (%)		5-letno preživetje brez znamenj bolezni (%)	5-letno preživetje (%)	p
		lokalna	sistemska			
GITSG (14)	krg	24	34	45	28	0,05
	krg, 5-FU-MeCCNU	27	27	54	44	
	krg in RT	20	30	52	44	
	krg, RT, 5-FU-Me-CCNU	11	26	67	58	
NCCTG (15)	krg in RT	25	46	38	38	0,02
	krg, RT, 5-FU-Me-CCNU	13,5	29	58	53	

GITSG = Gastrointestinal tumor Study Group, NCCTG = North Central Cancer Treatment Group, KRG = kirurško zdravljenje, RT = obsevanje, 5-FU-MeCCNU = kemoterapija s 5 fluorouracilom in semustinom.

Kljub temu, da zmanjšanje števila lokalnih ponovitev bolezni in podaljšanje preživetja ni ravno dramatično, je leta 1990 NIH (National Institute of Health) v ZDA pooperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki pri bolnikih z rakom danke v stadijih II in III priporočil kot standardno zdravljenje (6).

Cilj novih kliničnih raziskav pa je ugotoviti najučinkovitejši način kombinirane-ga zdravljenja: predoperativno ali pooperativno obsevanje, velikost obsevalne doze, izbor citostatikov, velikost odmerka in trajanje adjuvantnega zdravljenja. Predhodni rezultati kažejo, da je adjuvantna kemoterapija s 5-FU in levkovorinom bolj učinkovita in ima manj stranskih učinkov kot zdravljenje s 5-FU in citostatiki nitroza urea skupine (13).

Predoperativno obsevanje je krajše, ima manj stranskih učinkov in je bolj učinkovito kot pooperativno obsevanje. S predoperativnim obsevanjem se velikost tumorja zmanjša. Pri 10 do 15 % bolnikov z operabilnim rakom danke so po obsevanju histološko ugotovili ozdravitev. Zaradi zmanjšanja tumorja oz. zaradi znižanja stadija bolezni so po obsevanju možne manj radikalne resekcije, z manjšo posledično pohabljenostjo. Kljub temu da tovrstno zdravljenje vse bolj uporabljamo, za sedaj še ni dokazano, da je bolj učinkovito od po-

operativnega obsevanja (10). V zadnjem času predoperativno obsevanje kombiniramo s kemoterapijo s 5-FU in levkovorinom.

Regionalno adjuvantno zdravljenje

Z regionalnim adjuvantnim zdravljenjem neposredno po radikalnem kirurškem posegu želimo preprečiti lokalno ponovitev bolezni in nastanek jetrnih zasevkov. Medtem ko intraperitonealna kemoterapija ali intraperitonealno zdravljenje z izotopi in obsevanje celega trebuha neposredno po operaciji bistveno ne podaljšajo preživetja in ne zmanjšajo deleža lokalnih ponovitev bolezni in jetrnih zasevkov, je intraportalna kemoterapija učinkovit način zdravljenja.

Po 5 do 7 dnevni intraportalni kemoterapiji s samim 5-FU ali skupaj z mitomicinom je bilo preživetje radikalno operiranih bolnikov z II. in III. stadijem črevesnega raka statistično značilno daljše od preživetja operiranih bolnikov (tabela 4).

Ko so v metaanalizi primerjali adjuvantno intraportalno zdravljenje s sistemskim, 12 mesečnim zdravljenjem, niso ugotovili razlike v preživetju in ne v incidenci jetrnih zasevkov. Glede na te rezultate mnogi menijo, da je sistemski učinek regionalnega zdravljenja bolj pomemben od lokalnega, in da je uspešnost adjuvantnega zdravljenja najbolj odvisna od začetka zdravljenja, s katerim moramo začeti čimprej po radikalni operaciji (17,18). Čeprav je adjuvantna intraportalna kemoterapija enako učinkovita kot sistemska kemoterapija s 5-FU in levamisolom, NIH Consensus Conference zaradi nasprotujočih si rezultatov glede odstotka ponovitev bolezni v jetrih ni priporočil za standardno pooperativno zdravljenje bolnikov z rakom širokega črevesa in danke.

Tabela 4. Adjuvantna intraportalna kemoterapija pri operabilnem črevesnem raku.

Raziskava	Zdravljenje	Število bolnikov	Število ponovitev (%)		5-letno preživetje (%)	p vrednost
			jetra	drugje		
Taylor (16)	kontrola	127	17	33	50	p=0,002
	5-FU/Hep	117	4	18	69	
NSABP CO2 (17)	kontrola	459	6	18	73	p=0.01
	5-FU	422	* 7	* 15	81	
SAKK (18)	kontrola	233	21	45	55	p=0,04
	5-FU in MMC	236	* 18	39	66	

NCCTG = North Central Cancer Treatment Group, NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, 5-FU=5-fluorouracil, Hep=heparin, MCC= mitomicin C, * statistično neznačilno.

KEMOTERAPIJA BOLNIKOV Z METASTATSKIM ČREVESNIM RAKOM

Črevesni rak najpogosteje metastazira v regionalne bezgavke, jetra, pljuča, kosti, jajčnike in možgane. Metastaze ugotovimo pri 13 % bolnikov s I. stadijem bolezni, pri 34 % bolnikov z II. stadijem in pri 61 % bolnikov s III. stadijem. Zasevke v regionalnih bezgavkah ugotavlja pri 50 % bolnikov z metastatskim rakom, samo v visceralnih organih pri 25 %, v regionalnih bezgavkah in visceralnih organih pa pri več kot 50 %. Zasevki v jetrih so neposreden vzrok smrti 25 % bolnikov z rakom danke, lokalni recidiv pa pri 15 do 25 %. Radikalno kirurško zdravljenje, ki edino bistveno podaljša preživetje, je možno le pri 6 % bolnikov (19,20).

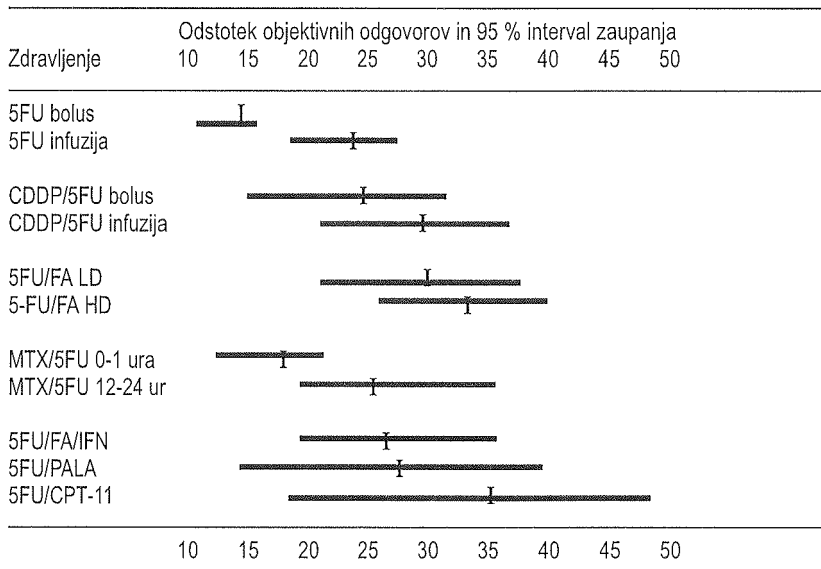
Srednje preživetje nezdravljenih bolnikov z metastatskim rakom je 6 do 8 mesecev. Kirurško, obsevalno in sistemsko zdravljenje največkrat ni učinkovito in bistveno ne podaljša preživetja. Daljša, tudi večletna preživetja so mogoča le po radikalnem kirurškem zdravljenju solitarnih zasevkov.

Metastatski črevesni rak je neozdravljiva bolezen, zato je onkološko zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki le paliativen način zdravljenja. Za sedaj še ne poznamo vseh prognostičnih dejavnikov, ki bi nam pomagali pri odločitvi za onkološko zdravljenje. Najpomembnejši prognostični dejavnik je splošno stanje bolnikove zmogljivosti. V nekaterih retrospektivnih raziskavah so ugotovili, da so nadaljnji slabi prognostični dejavniki za zdravljenje še večje število zasevkov, umestitev zasevkov v visceralnih organih, povišana LDH in AF, levkocitoza in anemija.

Kljub majhnemu odstotku objektivnih odgovorov na zdravljenje je 5-FU še vedno osrednji citostatik pri zdravljenju bolnikov z metastatskim črevesnim rakom. Med zdravljenjem s 5-FU se metastaze zmanjšajo za polovico ali izginejo le pri 11 % do 19 % bolnikov. Srednje preživetje bolnikov je med 9 in 11 meseci. Zdravljenje s 5-FU je uspešnejše, če povečamo odmerke učinkovine in če ga dajemo v dolgotrajnih, neprekinjenih infuzijah. Po tovrstnem zdravljenju ugotavljajo višji odstotek objektivnih odgovorov (18 - 27 %), preživetje pa ni bistveno podaljšano.

Po kombiniranem zdravljenju s 5-FU in drugimi učinkovinami, kot so mitomicin-C, cisplatin, doksorubicin, vinkristin, semustin, interferon in PALA, ugotavljajo še en do dvakrat višji odstotek objektivnih odgovorov na zdravljenje. Srednje preživetje tako zdravljenih bolnikov je enako preživetju bolnikov zdravljenih s 5-FU. Ker tovrstno zdravljenje ne izboljša preživetja, poslabša pa kakovost bolnikovega življenja, ga kljub visokemu odstotku objektivnih odgovorov na zdravljenje ne priporočamo (21, 22). Na sliki 1 so prikazani odstotki objektivnih odgovorov na zdravljenje z različnimi kombinacijami citotoksičnih učinkovin (19, 20, 21, 22).

Slika 1. Odstotek objektivnih odgovorov na sistemsko zdravljenje bolnikov z metastatskim črevesnim rakom.



5FU-5-fluorouracil, CDDP-cisplatin, FA-levkovorin, MTX-metotreksat, IFN-interferon, LD-20mg/m² FA, HD-200mg/m² FA,

Kot najbolj učinkovito zdravljenje bolnikov z metastatskim črevesnim rakom velja danes kombinirano zdravljenje s 5-FU, levkovorinom in metotreksatom. Metotreksat dajemo v srednje visokih odmerkih (0,2 do 1,5g/m² telesne površine). Ker poveča citotoksično učinkovitost 5-FU na RNK (biokemična modulacija), ga moramo dajati najmanj 12 ur pred fluorouracilom. Objektivni odgovor ugotovimo pri 20 do 40 % bolnikov. Po zdravljenju so mogoče dolgotrajne remisije. Tovrstna kemoterapija je do sedaj edina, ki je podaljšala srednje preživetje za več kot 12 mesecev. Najpogostejši stranski učinki so mukozitis, slabost, driska in letargija. Običajno so prehodni in bistveno ne poslabšajo kakovosti bolnikovega življenja.

Zaključek

V zadnjem desetletju je bil dosežen velik napredek v razumevanju molekularnih, biokemičnih in epidemioloških značilnosti ter terapevtskih možnosti pri črevesnem raku. Pooperativno sistemsko zdravljenje je postalo obvezen način zdravljenja bolnikov z operabilnim črevesnim rakom v stadijih II in III, ker z njim podaljšamo preživetje in zmanjšamo število lokalnih ponovitev bolezni. V zadnjih letih se je ob kombiniranem zdravljenju s citostatiki 5-FU, levkovorin in metotreksat prvič pokazal napredek pri zdravljenju bolnikov z metastatskim črevesnim rakom. To zdravljenje je mogoče izboljšati z dajanjem visokih od-

merkov citostatikov ali z uporabo novih učinkovin, kot so ZD 1694 (inhibitor encima timidilat sintetaze) in CPT-11 (inhibitor encima topoizomeraze I), ter s specifičnimi monoklonskimi protitelesi.

Literatura

1. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. *JAMA* 1988; 259: 3571-8.
2. Arnaud JP, Buyse M, Nordlinger B et al. Adjuvant therapy of poor prognosis colon cancer with levamisole: Results of an EORTC double-blind randomized clinical trial. *Br J Surg* 1989; 76: 284-9.
3. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J: Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1995.
4. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR et al. Surgical adjuvant therapy of large bowel carcinoma: An evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1447-56.
5. 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.
6. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50.
7. O'Connell M, Mailliard J, Macdonald L et al. An Intergroup Trial of Intensive Course 5-FU and low dose leucovorin as surgical adjuvant therapy for high risk colon cancer. *Proc AM Soc Clin Oncol* 1993; 12: 190 (Abstract).
8. Wolmark N, Rockette H, Fisher B et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer and bowel project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;1;1979-87.
9. Francini G, Petrioli R. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1994; 106; 899-906.
10. Marsoni S. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer-International multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials(IMPACT) investigators. *Lancet* 1995: 345;939-44.
11. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995;122;321-6.
12. Fisher B, Wolmark N, Wickerham DL, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer. Results from NSABP R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80;21-9.
13. Molls M, Fink U. Perioperative radiotherapy +/- chemotherapy in rectal cancer. *Annals of Oncology* 1994; 5 (Suppl.3): 105-13.
14. Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med*. 1986; 315: 1294-8.

15. Krook J, Moertel CG, Gunderson LL et al. Surgical adjuvant therapy for high-risk rectal cancer. *N Engl J Med.* 1991; 324: 709-15.
16. Taylor I, Machin D, Mullee M, et al. A randomized controlled trial of adjuvant portal vein cytotoxic perfusion in colorectal cancer. *Br J Surg* 1985;72:359-63.
17. Wolmark N, Rockette H, Wickerham DL et al. Adjuvant therapy of Dukes' A, B, and C adenocarcinoma of the colon with portal -vein fluorouracil hepatic infusion: Preliminary results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-02. *Comment in: J Clin Oncol* 1990; 8: 1466-75.
18. Köhne-Wömpner CH, Schöffski P, Schmoll HJ. Adjuvant therapy for colon adenocarcinoma: Current status of clinical investigation. *Annals of Oncology* 1994; 5 (Suppl.3): 97-104.
19. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL. Colon cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA Eds. *Cancer: Principles & practice of oncology*. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott 1993: 829-977.
20. Hilgenfeld RU, Streit M, Thiel E, et al. Current treatment modalities in advanced colorectal carcinoma. *Recent Results in Cancer Research*. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg 1996: 142;333-80.
21. Štabuc B. Sistemsko zdravljenje črevesnega raka. Repše S: *Kirurgija širokega črevesa in danke*. Ljubljana 1996: 158-67.
22. Köhne-Wömpner CH, Schmoll HJ, Harstrick A, et al. Chemotherapeutic strategies in metastatic colorectal cancer: an overview of current clinical trials. *Semin of Oncol* 1992: 19;105-25.