

RADIOTERAPIJA RAKA DEBELEGA ČREVEESA, DANKE IN ANUSA

Tomaž Benulič

Pri raku prebavil je kirurško zdravljenje po vseh dosedanjih izkušnjah večinoma najbolj uspešno. Ker uspehi niso dovolj dobri je potrebno še dodatno (adjuvantno) zdravljenje z obsevanjem (radioterapijo), kemoterapijo in imunoterapijo. Uveljavilo se je tudi predoperativno (neoadjuvantno) zdravljenje raka prebavil. V okviru kombiniranega zdravljenja ima radioterapija pomembno vlogo, zato ji bomo v tem sestavku posvetili največ pozornosti, dotaknili pa se bomo tudi drugih načinov zdravljenja.

Radioterapija raka debelega črevesa

Rak debelega črevesa je v Sloveniji v stalnem porastu. Leta 1990 je bila incidenca za moške 16,5 in za ženske 16,9. V tem letu je v Sloveniji za rakom debelega črevesa, ki je bil mikroskopsko potrjen, zbolelo 280 prebivalcev.

Kot pri drugih rakih prebavil je tudi pri raku debelega črevesa najpomembnejše kirurško zdravljenje, temu pa je dodano zdravljenje z obsevanjem, kemoterapevtiki in imunoterapevtiki. Pri načrtovanju zdravljenja moramo upoštevati drugačnost rakov debelega črevesa v primerjavi z rakom danke (anatomske značilnosti, lokalizacija, poti zasevanja) in tudi drugačne možnosti kirurškega posega.

Adjuvantno zdravljenje s kemoterapevtiki in imunoterapevtiki se je uveljavilo šele v zadnjih letih, ko so terapevti v več študijah potrdili, da jim je uspelo odložiti ponovitev (recidivo) raka in podaljšati preživetje. Uspešno se je pokazalo predvsem zdravljenje s 5 FU in z levamisolom, s katerim so pri bolnikih s III. stadijem raka (tabela 1) znižali možnost ponovitve (s srednjim trajanjem 7 let) za 41 % in smrtnost za 33 %. Ugodni rezultati so bili doseženi tudi pri bolnikih z II. stadijem in z oddaljenimi zasevki, zdravljenimi s 5 FU in leucovorinom. Omenjeno adjuvantno zdravljenje je zaradi velike verjetnosti ponovitve raka primerno predvsem pri bolnikih s III. stadijem raka. Pri bolnikih s stadijem II (kjer je 5-letno preživetje do 80 %) ga priporočajo le pri izraženih rizičnih znakih: lokacija, markerji, histopatološki izvid, celične in molekulske značilnosti, itd. Pri bolnikih s stadijem I ali IV adjuvantna terapija ni indicirana.

Raziskave obsevalnega zdravljenja raka debelega črevesa so bile izvedene v okviru študij, ki so zajemale izbrane skupine bolnikov, namen zdravljenja pa je bil preprečitev ali odložitev ponovitve raka. Obsevanje

Tabela 1. Stadiji raka debelega črevesa; prevod (1)

Dukes	Stadiji			Opis	
	Astler - Coller	Modificiran Astler - Coller	TNM		
A	{ A B1	A	T1N0	Negativne bezgavke; omejitve na mukoza	
		B1	T2N0	Negativne bezgavke; prehod v submukoza, toda ne skozi muskularis proprio	
B	B2	{ B2 B3	B2	T3N0	Negativne bezgavke; prehod skozi muskularis proprio
			B3	T4N0	Negativne bezgavke; prehod skozi muskularis proprio, s sprijetjem ali prodorom v sosednje organe ali strukture
C	{ C1 C2	{ C1 C2	C1	T1-2N1	Pozitivne bezgavke; omejitve na črevesno steno
			C2	T3N1	Pozitivne bezgavke; prehod skozi muskularis proprio
		{ C2 C3	C3	T4N1	Pozitivne bezgavke; prehod skozi muskularis proprio s sprijetjem ali prodorom v sosednje organe ali strukture

je indicirano pri rakih, ki so lokalizirani v retroperitonealnem segmentu debelega črevesa in pri katerih je bil pooperativno ugotovljen ozek varnostni rob resektata. Obsevalno polje zajema ležišče raka s 4 do 5 centimetrskim varnostnim robom, z vključenimi pripadajočimi bezgavkami ali brez njih. Če je rak prešel na sosednji organ, moramo pri načrtovanju obsevalnega polja vanj zajeti tudi njegovo limfno in žilno drenažo. Pooperativno brazgotino (rutinsko) ne zajamemo v polje in je tudi dodatno ne obsevamo (s t.i. boost dozo).

Bolniki se večinoma obsevajo na linearnem pospeševalniku z AP/PA poljem, dnevna doza (DD) je 180 cGy, in tumorska doza (TD) do 4500 cGy. Priporočajo še boost dozo na zmanjšano polje, 540 cGy, v treh frakcijah. Pri načrtovanju tumorske doze moramo pri lokalizacijah v zgornjem trebuhu upoštevati obsevalno toleranco drugih v polje zajetih organov (ledvica, jetra).

V primerjavi z rezultati historične skupine samo operiranih bolnikov, je s pooperativnim obsevanjem uspelo podaljšati preživetje in zmanjšati možnost ponovitve raka. Petletno preživetje bolnikov z rakom stadija B3, C2 in C3, se je v primerjavi s samo operiranimi bolniki podaljšalo po stadijih od 51 na 78 %, od 39 na 59 % in od 29 na 49 %. Število ponovitev raka se je pri obsevanih bolnikih s stadijem B3 zmanjšalo s 30 na 5 % in pri C2 z 32 na 25 %, medtem ko pri bolnikih s stadijem C3 ni bilo razlike.

Za dokončno oceno vrednosti adjuvantnega obsevalnega zdravljenja raka debelega črevesa bodo potrebne randomizirane študije, v katerih bi veljalo predvsem ugotoviti pri katerih rizičnih skupinah bolnikov obstaja nevarnost ponovitve bolezni (npr. stadij B2).

Odperto je tudi vprašanje pomena obsežnosti razširjene bolezni zunaj meje debelega črevesa ter delež neinfiltriranega dela črevesa. Tudi vrednost obsevanja celega trebuha pri razširjenih rakih ni dovolj ocenjena. Opredeliti bo potrebno tudi še pogostnost ponovitve raka, lokaliziranega na nemobilnem delu črevesa.

Do sedaj znani podatki o adjuvantnem zdravljenju raka debelega črevesa dajejo prednost zdravljenju s kemo in imuno terapijki, predvsem zaradi možnosti radikalnega kirurškega posega in (značilnosti) zasevanja v pljuča, jetra ali peritonej. Obsevanje je indicirano po neradikalnih kirurških posegih, pri adherentnih rakih in rakih, ki prehajajo na sosednje organe, in če bolniku ni možno aplicirati kemo in imunoterapevtikov.

Radioterapija raka danke

V Sloveniji vsako leto narašča število bolnikov z rakom danke. V letu 1990 je bila incidenca za moške 21,5 in za ženske 17,1. Za rakom danke, ki je bil mikroskopsko potrjen, je zbolelo 332 prebivalcev.

Kot pri raku debelega črevesa je tudi pri raku danke na prvem mestu kirurško zdravljenje. Pred kirurškim posegom ali pa po njem prihaja v poštev tudi zdravljenje z obsevanjem in/ali kemo oz. imunoterapijo. Med operativnim posegom lahko predvidimo nadaljnje (obsevalno) zdravljenje. Z ustrezno rekonstrukcijo medeničnega dna in reperitonizacijo odmaknemo tanko črevo iz obsevalnega področja ter tako zmanjšamo škodljivost obsevanja. Za natančnejše planiranje obsevanja je pomembna intraoperativna označitev obsega rakavega procesa s kovinskimi sponkami. Običajno obsevalno polje (bolnik leži na trebuhu) obsega malo medenico, zgornja meja je 1,5 cm nad promontorijem. Stranske meje so 2 cm od medenične odprtine. Spodnja meja poteka pri bolnikih s sprednjo resekcijo pod obturatornimi forameni. Pri bolnikih z abdomino perinealno resekcijo je v obsevalno polje zajeta tudi perinealna brazgotina. V želji, da bi obsevali čim manj tankega črevesa in sečnega mehurja, obsevamo bolnike z več (štirimi) polji. Postero anteriorno (PA) in antero posteriorno (AP) polje sta enaki. Stransko ima zgornjo mejo nad sakrumom in spodnjo na notranjem robu simfize. Pri rakih, ki so lokalno razširjeni (v prostato, vagino, sečni mehur, uterus) obsevamo z večjim PA/AP poljem, ki zajema tudi področje ob zunanjih iliakalnih žilah. Ker so komplikacije obsevanja odvisne od obsevanega volumna, skušamo obsevati področje prirediti tako, da obsevalnih komplikacij (ileusov) ne bi bilo več, kot jih je po operaciji (ca. 5 %) – medtem ko jih je pri razširitev obsevalnega polja z zgornjo mejo do L2 – okoli 17,5 %.

Bolnike obsevamo običajno na linearnem pospeševalniku z dnevno dozo (DD) 180 cGy in tumorsko dozo (TD) okoli 5000–5500 cGy. Zaradi odmika tankega črevesa iz obsevalnega področja je priporočeno, da ima bolnik med obsevanjem poln mehur.

Predoperativno obsevanje

Z namenom, da bi povečali možnost kirurške odstranitve raka in zmanjšali možnost razsoja rakastih celic med kirurškim posegom, je bilo v več onkoloških centrih in študijah vpeljano predoperativno obsevanje. Obsevanja so razdeljena na nizka (500 cGy v eni frakciji ali 2000 do 2500 cGy v več frakcijah) ali srednja (s tumorsko dozo do 4000 cGy v 20 frakcijah).

Prospektivne randomizirane študije niso pokazale vpliva takega obsevanja na preživetje, medtem ko so obsevanja z višjimi tumorskimi dozami zmanjšala število primerov ponovitve raka. Možnost da tumor kirurško odstranimo se lahko poveča na 50 do 75 %. Predoperativno obsevanje, kombinirano z dodajanjem 5 FU, je bilo podobno neuspešno in vse kaže, da je prisotnost ali odsotnost prognostičnih faktorjev pomembnejši dejavnik kot samo predoperativno obsevanje.

Pooperativno obsevanje

O vrednosti pooperativnega obsevanja je bilo objavljenih več študij, ki so pokazale ugoden učinek, tako na zmanjšanje števila ponovitev raka kot tudi na podaljšanje preživetja. V primerjavi s predoperativnim obsevanjem so po operaciji na razpolago operativni in patohistološki podatki, s pomočjo katerih lahko natančneje načrtujemo obsevanje in iz njega izključimo bolnike z nizkim stadijem raka.

S pooperativnim obsevanjem bolnikov s stadijem bolezni B2, B3, C1 do C3 lahko zmanjšamo možnost ponovitve raka za 20 %. V poročilu Gastrointestinal Tumor Study Group je opisano statistično značilno podaljšanje preživetja pri pooperativno obsevanih bolnikih, ki so prejeli tudi kemoterapevtike, v primerjavi s samo operiranimi bolniki. Ponovitev raka je bilo manj (11 %) kot pri samo operiranih bolnikih (24 %). Te in druge študije nakazujejo, da pooperativna radioterapija vpliva predvsem na zmanjšanje števila ponovitev raka, v kombinaciji s kemoterapijo pa vpliva tudi na podaljšanje preživetja. Radioterapija je manj uspešna pri lokalno napredovalih in neresektibilnih rakih, a tudi pri teh so bili doseženi boljši rezultati preživetja, če je bila uporabljena v kombinaciji s kemoterapijo (5 FU).

Pri lokalno napredujočih rakih se je uveljavilo, po predhodnem zunanjem obsevanju s TD ca. 4000 cGy, intraoperativno obsevanje z boost TD 1000 do 2000 cGy. Pri manjših rakih in pri starejših (neoperabilnih) bolnikih je dobre rezultate pokazalo intrakavitarno obsevanje.

Radioterapija raka anusa

V Sloveniji zbolijo za rakom anusa do 10 prebivalcev letno. Je pogostejši pri starejših in češči pri ženskah kot pri moških.

Zdravljenje z obsevanjem se je uveljavilo zlasti v Evropi, medtem ko je v ZDA več izkušenj s kirurškim zdravljenjem (abdomino perinealna resekcija). Patohistološko je največ ploščatoceličnih rakov (80 %), ostali so prehodni in/ali žlezni raki.

Obsevalno zdravljenje omogoča ohranitev analnega sfinktra, medtem ko je kirurško zdravljenje (ekscizija) primernejše za rake ob zunanjem robu anusa in ob ponovitvi bolezni.

Na napoved izida bolezni vpliva stadij raka, ki ga določamo večinoma klinično. Na napoved vplivata velikost tumorja in lokalizacija (rak ob analnem robu ima boljše napoved kot rak v kanalu), manj pomembna sta histopatološka gradacija in spol.

Kljub nekaterim poročilom, da kirurško zdravljenje omogoča boljše rezultate zaradi možnosti odstranitve raka in prizadetih bezgavk, so študije o rezultatih obsevanja pokazale podobna 5-letna preživetja.

V večih skupinah bolnikov, ki so vključevale tudi tiste z neresektibilnimi raki, je bilo po obsevanju prisotnih še okoli 15 do 40 % rakov (reziduumov) kar je podobno številu 30 do 50 % ozdravljenih z abdomino perinealno resekcijo.

Obsevalno polje zajema področje raka in področje bezgavk ob žilju v mali medenici, običajno vanj niso zajete klinično negativne ingvinalne bezgavke. Vendar nekatera poročila priporočajo obsevanje tudi teh, predvsem zaradi tveganja manjše uspešnosti zdravljenja v primeru, ko se te bezgavke pojavijo. Obsevanje samo ali v kombinaciji s kemoterapijo (5 FU, Mitomycin C) pride v poštev pred operacijo ali po njej, pri čemer pričakujemo odgovor pri 85 % bolnikov in 78 % 5-letno preživetje.

Pri rakih v zunanjem delu analnega kanala in pri rakih manjših od 3 cm, se priporoča perinealno obsevalno polje, s tumorsko dozo (TD) do 6000 cGy (v šestih tednih). Pri vseh ostalih rakih je običajno AP/PA polje, z zgornjim robom med lumbosakralnim sklepom ali v višini spodnjega roba sakroiliakalnega sklepa. Stranska meja polja zajema področje zunanjih iliakalnih žil, spodnja sega ca. 3 cm pod spodnjo mejo raka. Polje po prejeti tumorski dozi ca. 4500 cGy zmanjšamo in nadaljujemo z obsevanjem primarnega tumorja in lokalnih bezgavk. Dodatno obsevanje lahko nadomestimo tudi s intersticijsko terapijo. V kombinaciji s kemoterapijo so obsevalne tumorske doze nižje za ca. 1000 cGy.

Sklep

Radioterapija raka debelega črevesa, danke in anusa je pomembna, kirurškemu zdravljenju dodana oblika zdravljenja. Uporabljamo jo pred

operacijo ali po njej, samo ali v kombinaciji s kemoimunoterapijo. Radioterapijo apliciramo kot teleterapijo (intraoperativno, intrakavitarno) ali kot intersticialno (implantacija). Primerna je kot radikalna ali kot paliativna oblika zdravljenja, zlasti pri zdravljenju neresektibilnih rakov in zasevkov.

Po poročilih mnogih nerandomiziranih in randomiziranih študij v svetu, se pri zdravljenju rakov prebavil vedno bolj uveljavljajo kombinirani načini, med katerimi ima radioterapija pomembno vlogo. Za njeno pravilno načrtovanje je potrebno timsko delo kirurga, radioterapevta in kemoterapevta ter uvedba protokolov zdravljenja za posamična, kombinirana ter radikalna oz. paliativna zdravljenja.

Literatura

1. Cummings JB. Carcinoma of the anal canal. In: Perez AC ed. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: JB Lippincott Co., 1987: 830–7.
2. Gerard A, Metzger U, Buyse M. Adjuvant therapy in colorectal cancer. *Anticancer Res* 1989; 9: 1033–5.
3. Ghossein NA; Samala EC, Alpert S et al. Elective postoperative radiotherapy after incomplete resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 252–6.
4. Haskell MC, Selch MT, Ramming KP. Anus. In: Haskell CM ed. Cancer treatment. Philadelphia: Saunders Co. 1990: 254–9.
5. Mayer JR, O'Connell JM, Tepper EJ, Wolmark N. Status of adjuvant therapy for colorectal cancer. *J Nation Cancer Inst* 1989; 81: 1359–64.
6. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444–50.
7. Sischy B. The use of radiation therapy combined with chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the anus and marginally resectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1587–93.