

# **SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE**

*B. Štabuc*

## **IZVLEČEK**

Rak debelega črevesa in danke je eden najbolj pogostih rakov. Po radikalni (RO) resekciji je pri bolnikih z operabilnim rakom debelega črevesa (stadij II in III) adjuvantno sistemsko zdravljenje s 5-fluorouracilom in levamisolom obvezen način zdravljenja. S tovrstnim zdravljenjem izboljšamo odstotek ozdravitev po radikalni operaciji za 15 do 20%.

Predhodni rezultati kliničnih raziskav kažejo, da leukovorin (folna kislina) poveča protitumorski učinek 5-fluorouracila. Odstotek objektivnih odgovorov, to je popolnih in delnih odgovorov na zdravljenje, se pomembno poveča.

Adjuvantna regionalna, intraportalna ali intraperitonealna kemoterapija je kljub kratkotrajnemu dajanju (7 do 10 dnevno dajanje takoj po operaciji), enako učinkovita kot 6 ali 12 mesečna adjuvantno sistemsko zdravljenje.

Pri bolnikih z operabilnim rakom danke doktrinarnega adjuvantnega sistemskega zdravljenja ni; priporoča pa se preoperativno in/ali pooperativno obsevanje, skupaj z adjuvantno kemoimunoterapijo.

Kirurško, obsevalno in sistemsko zdravljenje metastatskega raka je dokaj neuspešen, paliativen način zdravljenja, ki bistveno ne podaljša preživetje.

## **UVOD**

Rak debelega črevesa in danke je eden najbolj pogostih rakov v Evropi in Severni Ameriki. V Sloveniji ga vsako leto odkrijemo pri več kot 800 ljudeh, od tega rak danke pri okrog 40% zbolelih (1).

Kljub boljšim diagnostičnim metodam in radikalnem kirurškem zdravljenju več kot polovica bolnikov umre zaradi lokalne ponovitve bolezni ali oddaljenih zasevkov. Prognoza bolnikov je odvisna od stadija bolezni, prisotnosti zasevkov in pravega kirurškega ter specifičnega onkološkega zdravljenja.

Adjuvantno (dopolnilno) zdravljenje je pooperativno zdravljenje radikalno operiranega bolnika, brez mikroskopskih znakov bolezni. S tovrstnim zdravljenjem želimo uničiti okultne rakave celice, ki so se pred operacijo ali med njo vgnezdile kjerkoli v telesu, in ozdraviti bolnika. Neposredno po operaciji se zaradi oslabiljenega imunskega stanja in prisotnosti zaviralcev biološkega odziva v serumu bolnika preostale rakave celice hitro delijo. Z vsako delitvijo je večja verjetnost nastanka klonov celic z naravno rezistenco na protitumorske učinkovine. Vendar so v obdobju hitre rasti in delitev celice zelo občutljive na citotoksične učinkovine. Zato lahko adjuvantno zdravljenje po radikalnem kirurškem posegu edino poveča odstotek ozdravljenih rakavih bolnikov.

Prve klinične raziskave z adjuvantnim zdravljenjem bolnikov s črevesnim rakom s kemoterapijo in/ali obsevanjem so se pričele pred 40 leti. V zgodnjih kliničnih raziskavah so pri 7000 bolnikih ugotovili, da adjuvantna kemoterapija s 5-fluorouracilom, danim v različnih terapevtskih kombinacijah pomembno ni izboljšala preživetja tako zdravljenih bolnikov (2). Pri ponovnem pregledu rezultatov raziskav se je pokazalo, da so bili vzrok slabšim rezultatom zdravljenja številni dejavniki: neenotne skupine bolnikov glede na starost, prognostične dejavnike in vrsto oziroma umestitev raka, neenotna klasifikacija bolezni, nestandardni načini kirurškega zdravljenja, različne sheme, neenotne doze posameznih citostatikov, različen čas pričetka in trajanje adjuvantnega zdravljenja.

### **Adjuvantno zdravljenje s 5-fluorouracilom in levamisolom**

NCCTG (North central Cancer Treatment Group) in INTERGROUP skupini sta pri skupno 401 in 971 bolnikih s stadijem II. in III. ugotovili, da kombinirano zdravljenje s 5-fluorouracilom in levamisolom statistično značilno izboljša 5 letno preživetje in 5-letno preživetje brez znakov bolezni bolnikov s III. stadijem črevesnega raka (3, 4, 5, 6) (tabela 1).

Kombinirano zdravljenje z levamisolom in 5-fluorouracilom zmanjša dejanski in relativni odstotek ponovitev bolezni za 15 in 39%. Po kirurškem zdravljenju se bolezen ponovi pri 53% bolnikov, po adjuvantnem zdravljenju z levamisolom pri 52% in po kombiniranem adjuvantnem zdravljenju s 5-fluorouracilom in levamisolom pri 36% bolnikov ( $p < 0,0001$ ). Umrljivost zaradi raka se po kombiniranem zdravljenju zmanjša za 32%, če to primerjamo s samo kirurškim zdravljenjem ali z adjuvantnim zdravljenjem z levamisolom (5-fluorouracil in levamisol 33%, samo kirurško zdravljenje 44% in levamisol 45%;  $p < 0,004$ ).

Za sedaj je pooperativno zdravljenje s 5 fluorouracilom, v dozi 450 mg/m<sup>2</sup> telesne površine 1. do 5. dan, intravensko, vsakih 28 dni skozi 12 mesecev, in z levamisolom, 3 x 50 mg/dan, 1. do 3. dan, oralno, vsakih 14 dni skozi 12 mesecev, standarden, obvezen način zdravljenja bolnikov s III. stadijem črevesnega raka (7, 8).

Adjuvantno zdravljenje statistično ni izboljšalo preživetja bolnikov s stadijem II. Vendar to ne pomeni, da adjuvantno zdravljenje ni učinkovito. Zaradi dobre prognoze teh bolnikov (5 letno preživetje je 70%) bi morali v klinično raziskavo vključiti najmanj 80 bolnikov s stadijem II, da bi lahko ugotovili najmanj 10% razliko v preživetju pooperativno zdravljenih in nezdravljenih bolnikov.

Prehodnih stanskih učinkov je po kombiniranem zdravljenju malo. Levamisol učinkuje na celično pogojeno imunost in ne poveča protitumorskega učinka 5-fluorouracila. Tudi ne poveča stranskih učinkov 5-fluorouracila. Le redki nevrološki stranski učinki (osebne spremembe, disorientacija, krči) so morda posledica kombiniranega zdravljenja.

### **Adjuvantno zdravljenje s 5-fluorouracilom in leukovorinom**

V prospektivnih kliničnih raziskavah so pri bolnikih s črevesnim rakom ugotovili, da folna kislina, v dozi 20 do 500 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, intravensko, 1. do 5 dan skupaj s 5-fluorouracilom izboljša 3 letno preživetje bolnikov s stadijem II in III (tabela 2). V NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) raziskavi z 1081 vključenih bolnikov, je 3-letno preživetje bolnikov brez znamenj bolezni, zdravljenih s 5-fluorouracilom in leukovorinom 73%, bolnikov s kemoterapijo s 5-fluorouracilom, vinkristinom in

lomustinom (CCNU) 64%; 3-letno preživetje je 84% v prvi in 74% v drugi skupini bolnikov (9, 10, 11, 12).

5-fluorouracil se v telesu spremeni v fluorouridin trifosfat, ki se veže na RNK in zavre sintezo proteinov, in fluorodeoksiuridilat, ki zavre encimski kompleks timidilat sintetazo in sintezo DNK. Leukovorin (kalcijev folinat) je aktivna oblika folne kisline. Zavre encim dehidrofolat reduktazo. Zaviralni učinek 5-fluorouracila na encimski kompleks timidilat sintetazo je podaljšan. Zaradi biokemične modulacije se tako poveča citotoksični učinek 5-fluorouracila in s tem še bolj zavre sintezo timidina in DNK.

V prospektivni Slovenski multicentrični raziskavi zdravimo bolnike z operabilnim črevesnim rakom, s stadijem II in III, s 5-fluorouracilom, v dozi 450 mg/m<sup>2</sup>, 1. do 5. dan, in levkovorinom v dozi 20 mg/m<sup>2</sup>, 1. do 5. dan, intravensko, vsakih 28 dni, 6 mesecev, ter z levamisolom, 3 x 50 mg/dan, 1. do 3. dan, oralno, vsakih 14 dni, 6 mesecev (12).

Do sedaj je v tovrstne klinične raziskave vključenih že 400 bolnikov. Stranskih učinkov je malo. Najpomembnejši so stomatitis, blage slabosti in driske, ter mielosupresija.

### **Regionalna adjuvantna kemoterapija**

Več kot 50% bolnikov z napredovalim črevesnim rakom ima zasevke v jetrih. Zato so v mnogih kliničnih raziskavah proučevali učinek kratkotrajnega pooperativnega regionalnega zdravljenja na umestitev zasevkov in na preživetje. Regionalno, intraportalno ali intraperitonealno kemoterapijo dajemo neposredno (v prvem tednu) po kirurškem posegu z namenom, uničiti mikrozasevke v jetrih in trebušni votlini. Večje raziskave so pokazale, da se po 7 dnevni intraportalni adjuvantni kemoterapiji odstotek jetrnih zasevkov ni zmanjšal. Preživetje tako zdravljenih bolnikov je bilo statistično značilno daljše kot preživetje operiranih bolnikov in enako preživetju bolnikov, zdravljenih z 12 mesečno adjuvantno sistemsko kemoterapijo ( $p < 0,03$ ). Ti rezultati potrjujejo domnevo, da je uspešnost adjuvantnega zdravljenja najbolj odvisna od začetka zdravljenja, ki mora biti čimprej po radikalni operaciji (13).

## **Adjuvantno kombinirano zdravljenje raka danke**

Pri 50% bolnikov z rakom danke, s štadijem II in III, se tudi po radikalni operaciji danke (RO) bolezen ponovi. S pooperativnim ali predoperativnim obsevanjem statistično značilno zmanjšamo število lokoregionalnih ponovitev, raka. Klinične raziskave kažejo, da je kombinirano zdravljenje s kemoterapijo in obsevanjem bolj učinkovit način zdravljenja kot obsevanje samo. Kljub temu, da zmanjšanje števila lokalnih in sistemskih ponovitev bolezni ni dramatično, tovrstno zdravljenje izboljša kakovost življenja in morda tudi podaljša preživetje bolnikov z rakom danke.

Leta 1990 je NHI (National Institute of Health) v ZDA priporočil kombinirano pooperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo pri bolnikih z rakom danke, s štadijem II in III (7). Od leta 1992 v prospektivni Slovenski multicentrični raziskavi zdravimo bolnike z operabilnim rakom danke, s štadijem II in III, z obsevanjem ter s 5-fluorouracilom, leukovorinom in levamisolom (14).

Zdravljenje s 5-fluorouracilom, ki ga dajemo skupaj z leukovorinom, levamisolom in interferonom, je najbolj učinkovit način adjuvantnega sistemskega zdravljenja raka danke. Metil CCNUa zaradi večje nevarnosti nastanka mielodisplastičnega sindroma pri adjuvantnem zdravljenju ne uporabljamo. Običajno dajemo kemoimunoterapevtike skupaj z obsevanjem. Menimo, da se s tem dovednost za obsevanje oziroma učinkovitost zdravljenja poveča (tabela 3) (15, 16, 17).

## **Zdravljenje metastatskega črevesnega raka**

Črevesni rak najpogosteje metastazira v bezgavke, jetra, pljuča in peritonej. Pri raku danke so pogoste tudi lokalne ponovitve bolezni. Kirurško, obsevalno in sistemsko zdravljenje metastatskega raka je neuspešno in bistveno ne podaljša preživetja bolnikov.

Za sedaj je 5-fluorouracil najpomembnejši citostatik pri zdravljenju bolnikov z metastatskim črevesnim rakom. Odstotek objektivnih odgovorov po zdravljenju s 5-fluorouracilom je majhen. Le pri 11% do 19% bolnikov se metastaze zmanjšajo za več kot polovico ali izginejo. Po kombiniranem zdravljenju s 5-fluorouracilom in drugimi citotoksičnimi zdravili, kot so mitomicin-C, vinkristin, cisplatin, doksorubicin in metil-CCNU, ugotavljajo še enkrat višji odstotek

objektivnih odgovorov na zdravljenje. Vendar tovrstno zdravljenje ne podaljša preživetja; kakovost življenja bolnikov pa je zaradi zdravljenja zmanjšana (16).

V okvirih kliničnih raziskav zdravimo bolnike z metastatskim črevesnim rakom tako, da kombiniramo 5-fluorouracil z leukovorinom in interferonom, saj obe učinkovini, zaradi biokemične modulacije povečata citotoksični učinek 5-fluorouracila. Predhodni rezultati kažejo, da tako zdravljenje zviša odstotek objektivnih odgovorov in podaljša preživetje bolnikov. Stranskih učinkov je malo. Vročina, mrzlica, utrujenost in slabost so najpomembnejši prehodni stranski učinki, ki jih običajno povzroča interferon.

### **Intraarterijska intrajetrna kemoterapija**

60% bolnikov z metastatskim črevesnim rakom ima zasevke v jetrih. Srednje preživetje teh bolnikov je 4 od 6 mesecev. Enoletno preživetje je odvisno od števila in velikosti jetrnih zasevkov. Pri bolnikih z enim zasevkom je 60%, pri bolnikih z zasevki v enem jetrnem režnju 27% in pri bolnikih z obojestranskimi zasevki 5,7%.

Jetni zasevki so skoraj 100% prekrvljeni z arterijsko krvjo. Učinkovita zdravila, kot je 5-fluorouracil, se v jetrih kopičijo. Z regionalno kemoterapijo lahko zaradi višje dane doze posameznih citostatikov, ob manjšem številu sistemskih stranskih učinkov, izboljšamo prognozo bolnikov z jetrnimi zasevki. Stranski učinki, kot so katetrške komplikacije, kemični hepatitis, biliarna skleroza in želodčna razjeda, so redki.

Sistemsko zdravljenje jetrnih zasevkov ni posebno učinkovito, saj je odstotek objektivnih odgovorov na zdravljenje 10 do 20%. V prospektivnih randomiziranih raziskavah je odstotek objektivnih odgovorov na intraarterijsko intrajetrno kemoterapijo med 40 do 80%. Še vedno ni potrjeno, da bi se preživetje bolnikov z neresektabilnimi jetrnimi zasevki po regionalnem in/ali sistemskem zdravljenju bistveno podaljšalo (18).

## Zaključek

Adjuvantna kemoimunoterapija je doktrinaren način zdravljenja bolnikov z rakom debelega črevesa s stadijem II in III. Bolnikom z rakom danke s stadijem II in III priporočamo predoperativno ali pooperativno kombinirano zdravljenje z obsevanjem in protitumorskimi učinkovinami. Le z adjuvantnim zdravljenjem lahko izboljšamo preživetje oziroma odstotek ozdravitev radikalno operiranih bolnikov s črevesnim rakom.

Specifično onkološko zdravljenje s kemoterapijo in obsevanjem je pri bolnikih z lokalno in sistemsko napredovalim črevesnim rakom dokaj uspešno. Z biokemično modulacijo, kot je uporaba inhibitorjev topoizomeraze I in timidilat sintetaze, s specifičnimi monoklonskimi protitelesi za onkogene in supresorske gene, ter z večanjem imunskega obrambnega sistema bomo v prihodnosti take bolnike lahko bolj učinkovito zdravili.

**Tabela 1.** Adjuvantno zdravljenje bolnikov z operabilnim rakom debelega črevesa s 5-fluorouracilom in levamisolom

Raziskava	Zdravljenje	Število bolnikov	5-letno preživetje brez znamenj bolezni (%)	5-letno preživetje (%)	p vrednost
NCCTG in Mayo klinika	kontrola	135	45	55	p<0,05 (samo stadij III)
	levamisol	130	59	60	
referenca 5	5-fluorouracil in levamisol	136	59	62	
Intergroup B-2 referenca 6	kontrola	159	77	91	neznačilno
	5-fluorouracil in levamisol	159	84	85	
Intergroup C referenca 6	kontrola	315	47	55	p=0,006
	levamisol 5-fluorouracil in levamisol	310 304	53 66	64 71	

NCCTG = North central cancer treatment Group.

**Tabela 2.** Primerjava 3,5 letnega preživetja bolnikov z operabilnim črevesnim rakom zdravljenih z adjuvantno kemoterapijo z metil CCNU, vinkristinom in 5-fluorouracilom, ali 5-fluorouracilom in levamisolom, ali 5-fluorouracilom in leukovinom (kalcijevim folinatom)

Raziskava	Stadij	Kirurško zdravljenje (%)	Adjuvantna kemoterapija (%)	
			MOF 5-FU/Lev	5-FU/FA
Intergroup 1990	II	77	84	
referenca 6	III	47	63	
NCCTG 1993	II/III	64	77	
referenca 9				
NSABP 1993	II/III		64	73
referenca 10				
FIC skupina ž 1993	II/III	65		74
referenca 11				

NCCTG = North Central Cancer Treatment Group, NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, FIC = Francosko italijansko Kanadska skupina, MOF = metil CCNU, vinkristin, 5-fluorouracil, 5-FU/Lev = 5-fluorouracil, Levamisol, 5-FU/FA = 5-fluorouracil, leukovin (folna kislina).



**Tabela 3.** Kombinirano adjuvantno zdravljenje z operabilnim rakom danke s 5-fluorouracilom in metil CCNU ter pooperativnim obsevanjem.

Raziskava	Zdravljenje	Ponovitev bolezni (%)		5-letno preživetje brez znamenj bolezni (%)	5-letno preživetje (%)	p vrednost
		lokalna	sistemska			
GITSG	kr	24	34	45	28	0,05
	kr 5-FU-MeCCNU	27	27	54	44	
	kr in RT	20	30	52	44	
referenca 16	kr RT 5-FU-Me/ CCNU	11	26	67	58	
INCCGTG	kr in RT	25	46	38	38	0,02
	kr in RT in 5-FU/MeCCNU	13,5	29	58	53	
referenca 17						

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

## Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 1990: Onkološki inštitut, register raka za Slovenijo 1994.
2. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. *Why we still don't know.* JAMA 1988; 259: 3571-8.
3. Verhaegen H, De Cree J, Verhaegen-Declercq ML et al. Levamisole therapy in patients with colorectal cancer. Terry/Rosenberg (ed). Elsevier: North Holland, Inc 1982; 225-9.
4. Arnaud JP, Buyse M, Nordlinger B et al. Adjuvant therapy of poor prognosis colon cancer with levamisole: Results of an EORTC doubleblind randomized clinical trial. *Br J Surg* 1989; 76: 284-9.
5. 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.
6. 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.
7. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50.
8. Kohne-Wompner CH, Schoffski P, Schmoll HJ. Adjuvant therapy for colon adenocarcinoma: Current status of clinical investigation. *Annals of Oncology* 1994; 5 (Suppl. 3): 97-104.
9. O'Connell M, Maillard J, Macdonald L et al. An Intergroup trial of Intensive Course 5-FU and low dose leucovorin surgical adjuvant therapy for high risk colon cancer. *Proc. AM Soc Clin Oncol* 1993; 12: 190 (Abstract).
10. Wolmark N, Rockette H, Fisher B et al. Leucovorin modulated 5-FU (LV-FU) as adjuvant therapy for primary colon cancer: NSABP C-03. *Proc. AM Soc Clin Oncol* 1993; 12: 197 (Abstract).
11. Zaniboni A, Erlichman C, Seitz JF et al. FU-FA increases disease-free survival (DFS) in resected B2C colon cancer (CC); Results of a prospective pooled analysis of 3 randomised trials. *Proc. AM Soc Clin Oncol* 1993; 12: 1991 (Abstract).
12. Štabuc B, Zakotnik B, Markovič S in sod. (OIGIT 0-1/02-92) Adjuvantno zdravljenje bolnikov z operabilnim rakom debelega črevesa. Ljubljana, Onkološki inštitut; UKC Univerzitetna kirurška gastroenterološka Klinika; Slovenske bolnišnice 1992. 44 str.
13. Wolmark N, Rockette H, Wickerham DL et al. Adjuvant therapy of Dukes A, B, adn C adenocarcinoma of the colon with portal -vein fluorouracil hepatic infusion: Preliminary results of National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project Protocol C-02. *Coment in: J Clin Oncol* 1990; 8: 1466-75.
14. Štabuc B, Zakotnik B, Markovič S in sod. (OIGIT 0-3-92) Adjuvantno zdravljenje bolnikov z operabilnim rakom danke. Ljubljana, Onkološki inštitut; UKC Univerzitetna kirurška gastroenterološka klinika; Slovenske bolnišnice 1992. 34 str.
15. Molls M, Fink U. Perioperative radiotherapy +/- chemotherapy in rectal cancer. *Annals of Oncology* 1994; 5 (Suppl. 3): 105-13.
16. 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.
17. Krook J, Moertel CG, Gunderson LL et al. Surgical adjuvant therapy for high-risk rectal cancer. *N Engl J Med.* 1991; 324: 709-15.
18. Cohen AM, Shank B, Friedman MA. Colorectal cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer principles & practice of oncology.* Vol 2. 4th ed. Philadelphia: Lippincott 1989: 895-964.