

# RADIOTERAPIJA RAKA DEBELEGA ČREVESA, DANKE IN ANUSA

*T. Benulič*

Pri zdravljenju raka prebavil je zaradi dokazane uspešnosti na prvem mestu operativno zdravljenje, temu je dodano (adjuvantno) zdravljenje z obsevanjem (radioterapijo), kemo- in imunoterapijo. Uveljavilo se je tudi predoperativno (neadjuvantno) zdravljenje raka prebavil. Zaradi še vedno nezadostnih učinkov samo operativnega zdravljenja, se vse česče uporabljajo opisana kombinirana zdravljenja, v katerih ima radioterapija pomembno vlogo, zato bomo v tem sestavku poleg radioterapije omenili tudi druge načine zdravljenja.

## **Radioterapija raka debelega črevesa**

Rak debelega črevesa (DČ) 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 z mikroskopsko potrjenim rakom DČ zbolelo 280 prebivalcev.

Kot pri drugih rakih prebavil je tudi pri raku DČ najpomembnejše operativno zdravljenje, temu je dodano zdravljenje z radioterapijo, kemo- in imunoterapijo. Pri načrtovanju takega zdravljenja moramo upoštevati drugačnost rakov DČ v primerjavi npr. z rakom danke (anatomske značilnosti, lokalizacija, zasevanje) in tudi drugačne operativne možnosti.

Adjuvantno zdravljenje s kemo- in imunoterapijo se je uveljavilo šele v zadnjih letih, ko je v večih študijah uspelo odložiti ponovitev (recidivo) raka in podaljšati preživetje. Uspešno se je pokazalo predvsem zdravljenje s 5-FU in levamisolom, s katerim so pri bolnikih s III. stadijem raka znižali možnost ponovitve za 41% in smrtnost za 33% (s srednjim trajanjem 7 let). 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, medtem ko je pri

bolnikih z II. stadijem (zaradi do 80% 5-letnega preživetja= priporočeno le pri izraženih rizičnih znakih: lokacija, markerji, histopatološki izvid, celične in molekulske karakteristike, i.pd. Pri bolnikih s stadijem I. ali IV. adjuvantna terapija ni indicirana.

Radioterapija raka DČ je bila uporabljena v večih študijah z izbranimi skupinami bolnikov, z namenom preprečitve ali odložitve ponovitve raka. Obsevanje je indicirano pri rakah adherentnih na okolicu, če vraščajo v sosednje organe, pri rakah, ki so lokalizirani v retroperitonealnem segmentu DČ in kjer je pooperativno ugotovljen ozek varnostni rob resektata.

Obsevalno polje zajema ležišče raka s 4-5 cm varnostnim robom z ali brez vključitve pripadajočih bezgavk. Če je rak prešel na sosednji organ, moramo pri načrtovanju obsevalnega polja vanj zajeti tudi njegovo limfno in žilno drenažo. Pooperativne brazgotine (rutinsko) ne zajamemo v polje in tudi dodatno ne obsevamo (s t.i. boost dozo).

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

S pooperativnim obsevanjem je uspelo podaljšati preživetje in zmanjšati možnost ponovitve raka v primerjavi s podatki historične skupine le operiranih bolnikov. Petletno preživetje bolnikov z rakom stadija B 3, C 2 in C 3 se je v primerjavi z le operiranimi bolniki podaljšalo od 51 na 78%, od 39 na 57% in od 29 na 49%. Število ponovitev raka se je pri obsevanih bolnikih s stadijem B 3 zmanjšalo s 30 na 5%, pri C 2 z 32 na 25%, medtemko pri bolnikih s C 3 ni bilo razlike.

Za dokončno oceno vrednosti adjuvantnega obsevalnega zdravljenja raka DČ bodo potrebne še nadaljnje randomizirane študije, v katerih bi veljalo predvsem ugotoviti za ponovitev raka rizične skupine bolnikov (npr. stadija B 2/.

Odrpito je tudi vprašanje obsežnosti in lokacije širitve raka izven

DČ.ter pomembnost deleža neinfiltriranega dela črevesa. Ne dovolj je ocenjena tudi vrednost obsevanja celega trebuha pri razširjenih rakih DČ. Opredeliti bo potrebno tudi pogostnost ponovitve raka, lokaliziranega na nemobilnem delu črevesa.

Do sedaj znani podatki o adjuvantnem zdravljenju raka DČ dajejo prednost zdravljenju s kemo-immuno terapijo, predvsem zaradi možnosti radikalnega operativnega posega in značilnosti zasevanja v pljuča, jetra ali v peritonej. Obsevanje je indicirano po neradikalnih operativnih posegih, pri adherentnih in rakih, ki prehajajo na sosednje organe, in - v kolikor bolniku ni možno aplicirati kemo-immunoterapijo.

### **Radioterapija raka danke**

V Sloveniji vsakoletno narašča število bolnikov z rakom danke. V letu 1990 je bila incidenca za moške 21,5 in za ženske 17,1. Z mikroskopsko potrjenim rakom danke je zbolelo 332 prebivalcev.

Kot pri raku debelega črevesa je tudi pri raku danke na prvem mestu operativno zdravljenje, pred katerim je ali sledi zdravljenje z obsevanjem in/ali kemo-immunoterapijo. Pri operativnem posegu lahko predvidimo nadaljnje (obsevalno) zdravljenje in z ustrezno rekonstrukcijo medeničnega dna in reperitonizacijo odmaknemo tanko črevo iz obsevalnega področja in tako manjšamo toksičnost obsevanja. Za natančnejše planiranje obsevanja je pomembna intra-operativna označitev obsega raka s kovinskimi sponkami.

Običajno obsevalno polje (bolnik leži na trebuhu) obsega malo medenico z zgornjo mejo 1,5 cm nad promontorijem, stranske meje so 2 cm od medenične odprtine, spodnja meja poteka pri bolnikih s sprednjo resekcijo, pod obturatornimi faramini. Pri bolnikih z abdomino perinealno resekcijo je v obsevalno polje zajeta tudi perinealna brazgotina. Z željo, da bi obsevali čim manj tankega črevesa in sečnega mehurja, obsevamo bolnike z več (štirimi) polji. PA in AP polje je enako, stransko ima zgornjo mejo nad sekromom, 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 obsevalno področje prirediti tako, da obsevalnih komplikacij (ileusov) ne bi bilo več kot jih je po operaciji (cca 5%) - medtem ko jih je pri razširitvi obsevalnega polja z zgornjo mejo do L 2 - okoli 17,5%.

Bolnike obsevamo običajno na linearnem pospeševalniku z DD (dnevno dozo) 180 cGy in TD (tumorsko dozo) okoli 5000-5500 cGy. Zaradi odmika tankega črevesa iz obsevalnega področja je priporočeno obsevanje s polnim mehurjem.

### **Preoperativno obsevanje**

Z namenom, da bi povečali resektibilnost in zmanjšali intraoperativno možnost diseminacije, je bilo v več centrih in študijah vpeljeno preoperativno obsevanje. Obsevanja so bila razdeljena na nizka (500 cGy v eni frakciji ali 2000 do 2500 cGy v večih frakcijah) in srednja s TD do 4000 cGy v 20 frakcijah. Prospektivne randomizirane študije niso pokazale vpliva takega obsevanja na preživetje, medtem ko so obsevanja z višjimi TD pokazala le vpliv na manjše število ponovitev raka. Resektibilnost se lahko izboljša na 50-75odstotkov. Preoperativno obsevanje v kombinaciji s 5 FU je bilo podobno neuspešno in vse kaže, da so prisotni ali odsotni prognostični faktorji pomembnejši kot samo preoperativno 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 preoperativnim 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 lahko pri B 2, B 3, C 1 - C 3 rakah zmanjšamo možnost ponovitve raka za 20%. V poročilu Gastrointestinal tumor Study Group je opisano statistično značilno podaljšanje preživetja pri pooperativno obsevanih bolnikih (prejeli so tudi kemoterapijo) v primerjavi z le operiranimi bolniki. Manj je bilo ponovitev raka (11%) v primerjavi (s 24%) pri le operiranih bolnikih.

Te in druge študije nakazujejo, da ima pooperativna radioterapija vpliv predvsem na zmanjšanje števila ponovitev raka, v kombinaciji s kemoterapijo 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 z obsevanjem kemoterapija s 5 FU. pri lokalno napredujočih rakih se je uveljavilo po predhodnem zunanjem obsevanju s TD ca 4000 cGy intraoperativno obsevanje s TD 1000-2000 cGy boost dozo. Pri manjših rakih in pri starejših (neoperabilnih) bolnikih je dobre rezultate pokazalo intrakavitarno obsevanje. Obojega, intraoperativnega kot tudi intrakavitarnega obsevanja, nimamo na Onkološkem inštitutu.

### **Radioterapija raka anusa**

V Sloveniji zbolijo za rakom anusa do 10 prebivalcev letno in je nekoliko pogostejši pri ženskah kot pri moških.

Taka oblika zdravljenja se je uveljavila bolj v Evropi, medte ko je v ZDA več operativnega (abdomino perinealna resekcija) zdravljenja. Po histopatološki sliki raka anusa je več ploščatoceličnega (80%), ostali so prehodni in-ali žlezni raki.

Obsevlano zdravljenje omogoča ohranitev analnega sfinktra, medtem ko je operativno zdravljenje primernejše za rake ob zunanjem robu in ob ponovitvi raka.

Na napoved vpliva stadij raka (zaradi manj operiranih je določen večinoma klinično), velikost in lokalizacija (analni rob ima boljše napoved kot rak v kanalu), manj pomembna sta histopatološka gradacija in spol bolnika.

Kljub nekaterim poročilom, da operativno zdravljenje omogoča boljše zdravljenje, predvsem zaradi možnosti odstranitve rakasto prizadetih bezgavk, so druge študije o obsevanju pokazale podobna 5-letna preživetja.

V večjih skupinah bolnikov, ki so vključevale tudi neresektibilne rake, je bilo po obsevanju še prisotnih rakov (rezidumov) okoli 15-40%, kar je podobno številu 30-50% ozdravljenih z abdomino

perinealno resekcijo.

Obsevalno polje zajema področje raka in področje bezgavk ob žilju v mali medenici, običajno brez zajetja klinično negativnih ingvinalnih bezgavk (čeprav nekatera poročila priporočajo obsevanje tudi teh, predvsem zaradi manjše uspešnosti zdravljenja, ko so pozitivne).

Obsevanje (v kombinaciji s kemoterapijo 5-FU , mitomycin C) lahko apliciramo pre- ali pooperativno s pričakovanjem odgovora pri 85% bolnikov in do 78% 5-letnim preživetjem.

Pri rakih v zunanjem delu analnega kanala in pri manjših od 3 cm, je priporočeno perinealno obsevalno polje s TD do 6000 cGy (v šestih tednih). Pri vseh ostalih rakih je običajno PA-AP polje z zgornjim robom med LS sklepom, ali v višini spodnjega roba SI sklepa. Stranska meja polja zajema področje zunanjih iliakalnih žil, spodnja sega cca 3 cm pod spodnjo mejo raka. Polje pa cca 4500 cGy zmanjšamo in nadaljujemo z obsevanji primarnega tumorja in lokalnih bezgavk. Dodatno obsevanje lahko nadomestimo tudi z intersticialno terapijo. V kombinaciji s kemoterapijo so obsevalne TD doze nižje za cca 1000 cGy.

Radioterapija raka debelega črevesa, danke in anusa je pomembna, operativnemu zdravljenju dodana oblika zdravljenja. Uporabljamo jo kot pre- ali pooperativno, samo ali v kombinaciji s kemoimunoterapijo. Apliciramo jo lahko kot teleterapijo (intraoperativno, intrakavitarno) ali kot intersticialno (implantacija). Primerna je kot radikalna ali kot paliativna oblika zdravljenja, in predvsem pri zdravljenju neresektibilnih rakov in zasevkov.

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

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

**Š T A D I J I**

			<b>modificiran</b>	
<b>dukres</b>	<b>astercoller</b>	<b>aster-collar</b>	<b>TNM</b>	<b>opis</b>
A	A	A	T1NO	Negativne bezgavke; omejitev na mukozo
	B1	B1	T2NO	Negativne bezgavke; prehod v submukozo, toda ne skozi muskularis proprio
B	B2	B2	T3NO	Negativne bezgavke; prehod skozi muskularis proprio
		B3	T4NO	Negativne bezgavke; prehod skozi muskularis proprio, s sprijetjem ali prodorom v sosednje organe ali strukture
C	C1	C1	T1-2N1	Pozitivne bezgavke; omejitev na črevesno steno
	C2	C2	T3N1	Pozitivne bezgavke; prehod skozi muskularis proprio
		C3	T4N1	Pozitivne bezgavke; prehod skozi muskularis proprio s sprijetjem ali prodorom v sosednje organe ali strukture