

Epidemiologija raka debelega črevesa in danke

Maja Prmic Žakelj, Vesna Zadnik, Tina Žagar

IZVLEČEK

Debelo črevo in danka sta v zadnjih letih najpogostejše mesto (razen kože), na katerem pri prebivalstvu razvitega sveta, tudi v Sloveniji, nastane ena od rakavih bolezní. Za leto 2008 je ocenjeno, da je za rakom debelega črevesa in danke po svetu zbolelo 1.235.108 ljudi (9,8 % vseh novih primerov raka), umrlo pa 609.051 ljudi. Ocenjujejo, da je v Evropi leta 2008 za rakom debelega črevesa in danke zbolelo 229.229 moških in 203.185 žensk, umrlo pa 110.059 moških in 102.160 žensk. Pri obeh spolih sodi rak debelega črevesa in danke med najpogostejše rakave bolezni; pri moških je bil z 12,8 % na tretjem mestu (za rakom prostate in pljučnim rakom), pri ženskah pa s 13,1 % na drugem, za rakom dojke. Po podatkih Registra raka Republike Slovenije je leta 2008 pri nas za rakom debelega črevesa in danke zbolelo 1.453 ljudi, od tega 827 moških (83,0/100.000) in 626 žensk (61,0/100.000), umrlo pa 758 bolnic in bolnikov, kar je 13 % vseh smrti zaradi raka. Največ rakov je vzniknilo na debelem črevesu (57 %), 9 % na rektosigmoidni zvezi, 44 % pa jih je nastalo v danki. Incidenca se večja od sredine 50. let prejšnjega stoletja, strmeje v zadnjih dvajsetih letih. Petletno relativno preživetje se postopno izboljšuje zaradi večjega odstotnega deleža zdravljenih bolnikov, izboljšanja operacijske tehnike in več sistemskega zdravljenja, bolezen pa je še vedno pri preveč primerih odkrita v napredovali obliki. V preventivi raka debelega črevesa je najpomembnejši zdrav življenjski slog z vzdrževanjem normalne telesne teže, z nekajenjem, zdravo prehrano in telesno dejavnostjo. K odkrivanju bolezní v začetnem stadiju oz. odstranitvi predrakavih sprememb pa bo največ prispevalo organizirano populacijsko presejanje prebivalcev v programu Svit.

Uvod

Debelo črevo in danka sta v zadnjih letih najpogostejše mesto (razen kože), na katerih pri prebivalstvu razvitega sveta nastane ena od rakavih bolezní. Čeprav se rak debelega črevesa po kirurški anatomiji in pogostnosti razlikuje od raka danke, ju v strokovni literaturi večinoma obravnavajo skupaj, kot tumorje enega organa. V številnih državah namreč ne upoštevajo priporočil Mednarodne klasifikacije bolezní in ne razlikujejo dosledno raka sigmoidnega kolona, ki pripada debelemu črevesu, od raka rektosigmoidnega prehoda, ki pripada danki.

Razširjenost raka debelega črevesa in danke v svetu ter v Evropi

Za leto 2008 je ocenjeno, da je za rakom debelega črevesa in danke po svetu zbolelo 1.235.108 ljudi (9,8 % vseh novih primerov raka), umrlo pa 609.051 ljudi; ta bolezen je vzrok smrti pri približno osem odstotkih bolnic in bolnikov, ki umrejo za rakom (1). Rak debelega črevesa in danke je redek v deželah v razvoju. Ocenjena starostno standardizirana

incidenčna stopnja raka debelega črevesa in danke leta 2008 je bila v manj razvitih deželah okrog 11/100.000 prebivalcev, v razvitem svetu, kamor štejemo Evropo, Severno Ameriko, Avstralijo in Japonsko, pa nekaj nad 30/100.000 (1). V raziskavah priseljencev iz držav z majhnim tveganjem v področju z velikim se je izkazalo, da se ogroženost kmalu poveča, kar kaže na pomembno vlogo okolja v etiologiji teh rakov (2).

Ocenjujejo, da je v Evropi leta 2008 za rakom debelega črevesa in danke zbolelo 229.229 moških in 203.185 žensk, umrlo pa 110.059 moških in 102.160 žensk (3). Pri obeh spolih sodi rak debelega črevesa in danke med najpogostejše rakave bolezni; pri moških je bil z 12,8 % na tretjem mestu (za rakom prostate in pljučnim rakom), pri ženskah pa s 13,1 % na drugem, za rakom dojke. Starostno standardizirana incidenčna stopnja pri moških je bila 55,4/100.000 in 34,6/100.000 pri ženskah. Starostno standardizirana umrljivostna stopnja pri moških je bila 27,3/100.000 in 16,6/100.000 pri ženskah (3). Pri obeh spolih skupaj so bile starostno standardizirane incidenčne in umrljivostne stopnje največje v vzhodnoevropskih državah (Slovaška, Madžarska, Češka), na Norveškem in Danskem (Slika 1).

V večini evropskih držav se incidenčna stopnja od leta 1994 pri moških zmerno večja, bolj izrazito v Avstriji, na Češkem, Hrvaškem in v Sloveniji, še najbolj pa v Španiji. Pri ženskah so incidenčne stopnje bolj stabilne, izrazito povečanje je v Španiji. Razmerje med moškimi in ženskami ostaja okrog 1,5. Praktično v vseh evropskih državah se umrljivostna stopnja počasi manjša, ostaja pa relativno velika na Danskem, Norveškem in Irskem v primerjavi z drugimi severno- in zahodnoevropskimi državami (4).

Večina bolnikov, z izjemo tistih z genetsko nagnjenostjo, zbolí po šestdesetem letu starosti (1), zato pričakujemo samo zaradi staranja prebivalstva v Evropi leta 2020 že več kot 455.000 novih primerov (23 % več) in leta 2050 že več kot 526.000 novih primerov (42 % več) (2).

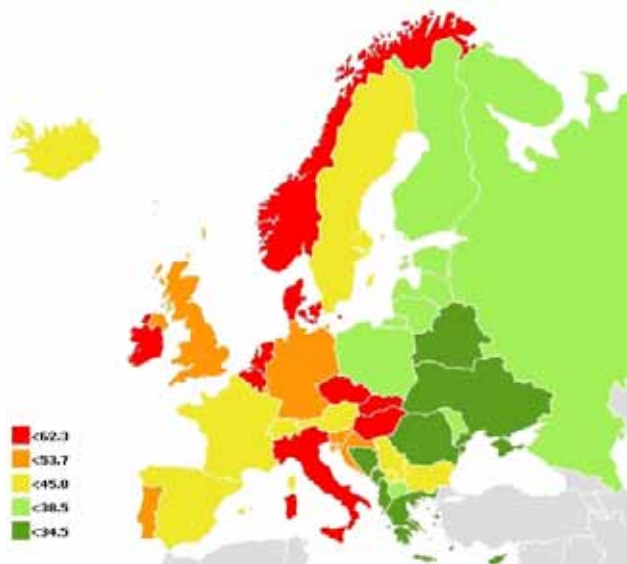
Razširjenost raka debelega črevesa in danke v Sloveniji

Leta 2008 je v Sloveniji za rakom debelega črevesa in danke zbolelo 1.453 ljudi, 827 moških (83,0/100.000) in 626 žensk (61,0/100.000); štirje novi primeri so bili prijavljeni le na osnovi zdravniškega poročila o vzroku smrti. Leta 2008 je z diagnozo rak debelega črevesa ali danke v Sloveniji umrlo 758 bolnic in bolnikov, kar je 13 % vseh smrti zaradi raka (5).

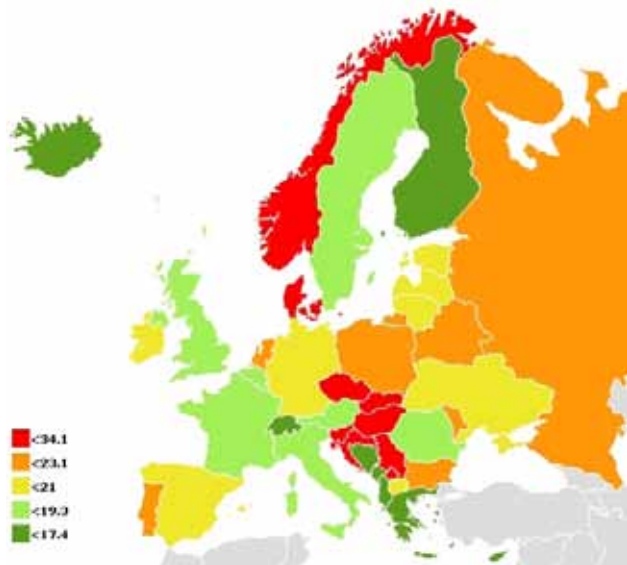
Debelo črevo in danka sta bila leta 2008 z 11,9 % vseh novih primerov (1.453) najpogostejše mesto raka (razen kože) v Sloveniji. Največ rakov je vzniknilo na debelem črevesu (57 %), 9 % na rektosigmoidni zvezi, 44 % pa jih je nastalo v danki. Pri 97 % bolnikov je bila diagnoza potrjena mikro-

Slika 1. Ocenjene starostno standardizirane (evropski standard) incidenčne in umrljivostne stopnje raka debelega črevesa in danke po spolu. Evropa, 2008 (3).

Incidenca



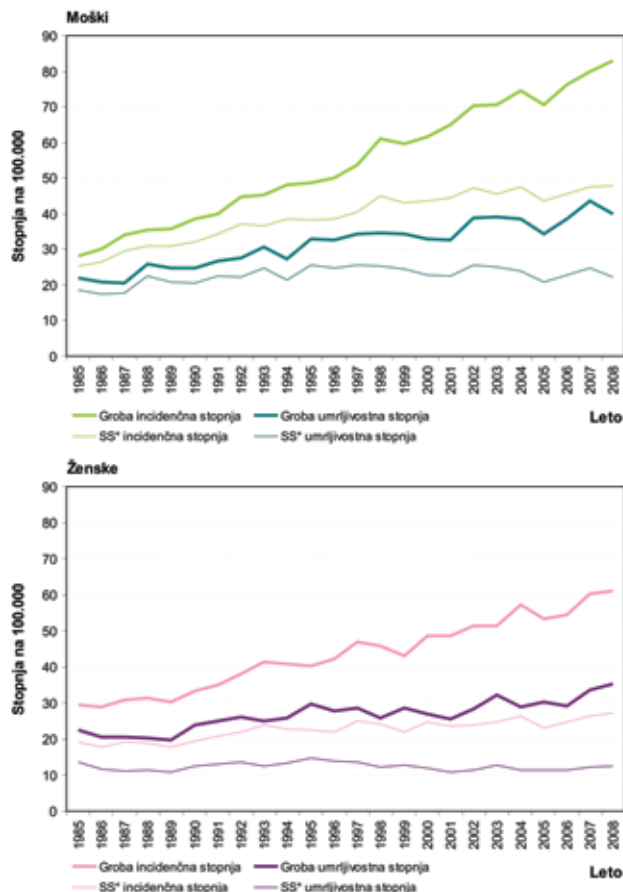
Umrljivost



skopsko; skoraj vsi malignomi (98 %) so bili opredeljeni kot adenokarcinomi (5).

Incidenca raka debelega črevesa in danke se v Sloveniji veča pri obeh spolih že od sredine petdesetih let zadnjega stoletja, bolj v zadnjih 20. letih (6) (Slika 2). Primerjava grobe in starostno standardizirane stopnje kaže, da je velik del porasta incidence posledica staranja slovenskega prebivalstva, saj se standardizirane stopnje povečujejo bistveno počasneje. Groba stopnja se je v letih 1999–2008 pri moških večala v povprečju za 3,4 % letno, pri ženskah pa za 3,3 % letno; starostno standardizirana stopnja se je večala pri moških za 1,2 % letno, pri ženskah pa za 1,5 % (5). Čeprav se groba umrljivostna stopnja še veča pri obeh spolih, se je od sredine

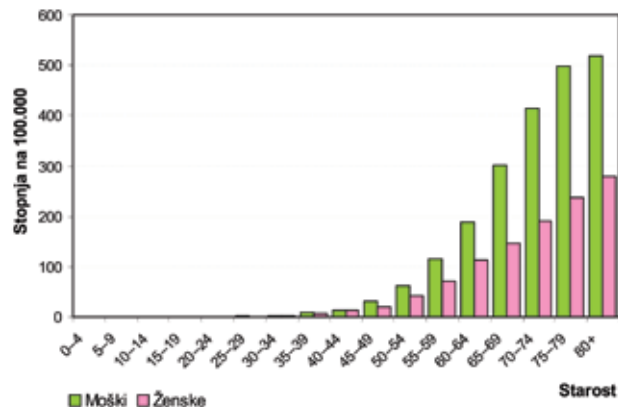
Slika 2. Grobe in starostno standardizirane incidenčne stopnje raka debelega črevesa in danke po spolu. Slovenija, 1985–2008.



devetdesetih let prejšnjega stoletja starostno standardizirana stopnja ustalila (Slika 2).

Pri dedno obremenjeni populaciji se rak debelega črevesa in danke začne pojavljati že okrog dvajsetega leta starosti, v populaciji z običajno ogroženostjo pa se incidenca začne večati po 50. letu starosti. V letih 2005–2008 je povprečno letno po 65. letu starosti zbolelo 70 % bolnikov in bolnic z rakom debelega črevesa (708 od 1.008) in 64 % bolnikov in

Slika 3. Povprečne letne starostno specifične incidenčne stopnje raka debelega črevesa in danke v Sloveniji po spolu, 2005–2008.



bolnic z rakom danke (506 od 789) (Slika 3).

Do konca sedemdesetih let prejšnjega stoletja je bila skoraj polovica primerov odkritih v omejenem stadiju, po 20 % bolnikov je imelo razširjeno in razsejano bolezen, pri 10 % pa stadij ni bil določen. Delež bolnikov z razsejano boleznijo ostaja ves čas približno enak, v zadnjih letih pa se je obrnil delež bolnikov z omejenim in razširjenim stadijem; več kot polovica bolnikov ima v zadnjih letih ob diagnozi že razširjeno bolezen (6). To spremembo gre verjetno pripisati natančnejši diagnostiki in postopkom za zamejitev bolezni. Napredek v diagnostiki odseva tudi manjši delež bolnikov z neznanim stadijem, ki se je v zadnjih desetih letih prepolovil - danes stadij ni določen pri manj kot 5 % bolnikov z rakom debelega črevesa in danke.

Analiza starostno standardiziranih incidenčnih stopenj po upravnih enotah kaže, da v Sloveniji ni področij, kjer bi bili prebivalci ogroženi z rakom debelega črevesa pomembno bolj kot v drugih delih države. Nasprotno pa je na zemljevidih raka danke že vrsto let incidenca v jugovzhodni Sloveniji večja kot v drugih predelih; razliko bo treba še pojasniti (6).

Povprečno relativno petletno preživetje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke, zbolelih med leti 2001 in 2005, se je v primerjavi z obdobjem 1991–1995 pomembno izboljšalo (7). Petletno relativno preživetje moških, ki so za rakom debelega črevesa zboleli v letih 1991–1995, je bilo 39 % (žensk 44 %), zbolelih v letih 2001–2005, pa 58 % (žensk 57 %). Pri moških z rakom danke, ki so zboleli v obdobju 1991–1995, je bilo relativno preživetje 39 % (bolnic prav tako 39 %), zbolelih v letih 2001–2005 pa 54 % (bolnic 50 %).

Nevarnostni dejavniki raka debelega črevesa in danke

Večina epidemioloških raziskav kaže, da so za nastanek raka debelega črevesa in danke pomembni dejavniki, ki so povezani z zahodnim načinom življenja: debelost, energijsko prebogata hrana z malo vlakninami ter sedeč način življenja, skupaj z razvadami, kot so čezmerno uživanje alkoholnih pijač in kajenje (8, 9, 10, 11, 12). Znana evropska raziskava EPIC je pokazala, da ogroženost večja tudi čezmerno uživanje rdečega mesa, zmanjšujejo pa jo ribje jedi (13). Porast incidence v Evropi pripisujejo predvsem širjenju nezdravega življenjskega sloga. Zanimivo pa je, da se umrljivost v nekaterih razvitejših evropskih državah že zmanjšuje, predvsem zaradi zgodnejšega odkrivanja bolezni in kakovostnejšega zdravljenja. V manj razvitih področjih se umrljivost povečuje, saj naraščanju incidence, ki sledi spreminjanju življenjskih navad, ne sledita tudi pravočasno odkrivanje in učinkovito zdravljenje (14).

V zvezi z rakom debelega črevesa pri ženskah proučujejo reproduktivne dejavnike in eksogene spolne hormone. Zanimivo je, da se je hormonsko nadomestno zdravljenje menopavznih težav izkazalo za zaščitno pred rakom debelega črevesa, medtem ko večja ogroženost z rakom dojk (15). Morebitna zaščitna vloga kalcija, nesteroidnih antirevmatikov, aspirina, inhibitorjev ciklooksigenaze (COX-2) in folne kisline v kemopreventivi raka debelega črevesa še ni dokončno potrjena (16, 17).

V bolj ogroženo skupino sodijo bolniki z adenomi debelega črevesa, s kronično vnetno črevesno boleznijo, bolniki po

operaciji raka debelega črevesa in danke, potomci bolnikov z rakom debelega črevesa in danke ter člani družin, v katerih se pojavlja dedna oblika raka debelega črevesa in danke (18).

Zaključek

Rezultati raziskave EURO-CARE-4 za zbolele v obdobju 2000–2002 kažejo, da je bilo preživetje slovenskih bolnikov z rakom debelega črevesa in danke manjše od evropskega povprečja (7). Naši rezultati pa nakazujejo, da se preživetje v zadnjih letih povečuje. K temu so gotovo prispevali uveljavljane državne smernice, multidisciplinarna obravnava bolnikov, izboljšanja operacijske tehnike, več sistemskega zdravljenja in uvajanje neoadjuvantnega obsevanja ter kemoterapije pri zdravljenju raka danke (20, 21). Potrebno pa bo povečati delež bolnikov z omejenim stadijem, k čemur bo prispevalo organizirano populacijsko presejanje s pregledovanjem blata in ugotavljanjem prikrite krvavitve. Pričakujemo, da program Svit ne bo zmanjšal le umrljivosti, pač pa tudi incidenco, saj kolonoskopija omogoča odstranitev polipov še preden napredujejo v invazijski rak.

Prav gotovo vemo danes že dovolj o nastanku raka debelega črevesa in danke, da bi lahko z udejanjanjem zdravega načina življenja - s primerno telesno dejavnostjo, uravnoteženo prehrano in opustitvijo razvad - zmanjšali incidenco tega raka. Vse to, dodatno pa še udeležbo v presejalnem programu, svetuje tudi Evropski kodeks proti raku (22).

Prirjeno po:

Primic Žakelj M, Zadnik V, Žagar T. Epidemiologija raka debelega črevesa in danke. V: Potrč S ed. Razsejani rak debelega črevesa in danke: standardi in novosti (zbornik predavanj). Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC, 2008, 22-30.
Primic Žakelj M, Zadnik V, Žagar T. Karcinom debelega črevesa in danke v Sloveniji in v Evropi (Colorectal cancer in Slovenia and in Europe). V: Cerar A, Luzar B, Štabuc B eds. Tumorji debelega črevesa in danke. Ljubljana: Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, 2008, 1-10.

Literatura

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Dostopno na: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Boyle P, Levin B eds. World cancer report 2008. Lyon: IARC Press; 2008.
3. Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Forman D, Comber H, Bray F: European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Dostopno na: <http://eco.iarc.fr>.
4. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens VSiesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. Eur J Cancer 2008; 44: 1345-89.
5. Incidenca raka v Sloveniji 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka Republike Slovenije; 2011.
6. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Dostopno na: www.slora.si.

7. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991–2005 v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.
8. Riboli E, Beck V. EPIC Newsletter, Issue 1. Frankfurt: German Cancer Society; 2004.
9. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 925-43.
10. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research. Food, nutrition physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Eashington DC: AICR; 2007.
11. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004; 140: 603-13.
12. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124: 2406-15.
13. Norat T, Bingham S, Ferrari R, Slimani N, Clavel-Chapelon F, Kesse E et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 906-16.
14. Fernandez E, La Vecchia C, Gonzalez JR, Lucchini F, Negri E, Levi F. Converging patterns of colorectal cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer* 2005; 41: 430-7.
15. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 10: 991-1004.
16. Terhaar Sive Droste JS, Tuynman JB, Van Dullemen HM, Mulder CJ. Chemoprevention for colon cancer: New opportunities, fact or fiction? *Scand J Gastroenterol* 2006; 243: 158-64.
17. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 2081-7.
18. Dyson JK, Rutter MD. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: What is the real magnitude of the risk? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3839-48.
19. Berrino F, de Angelis R, Sant M, Rosso S, Lasota MB, Coebergh JW et al. Survival of eight major cancers and all cancers combined for WEuropean adults diagnosed in 1995–99: results of the EURO-CARE-IV study. *Lancet Oncol*. 2007; 8: 773-83.
20. Gadžijev EM, Markovič S, Orel J, Pegan V, Repše S, Štabuc B Vovk M. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje RS; 1997.
21. Markovič S, Repše S, Heijnen S. Obvladovanje kolorektalnega karcinoma. Nacionalna klinična smernica. Projekt razvoja upravljanja zdravstvenega varstva. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2002.
22. Boyle P, Autier P, Bartelink H. European code against cancer and scientific justification: third version (2003). *Ann Oncol* 2003; 14: 973-1005.

Presejanje za raka na debelem črevesu in danki - program SVIT

D. Novak Mlakar, M. Bračko, J. Maučec Zakotnik, M. Keršič Svetel, T. Metličar

Izvleček

Po podatkih Registra raka se incidenca raka na debelem črevesu in danki v Sloveniji od leta 1961 povečuje. Največ primerov bolezni se odkrije, ko je ta v napredovali obliki. V obdobju 2005 - 2009 je bil rak na debelem črevesu odkrit v lokalno omejeni obliki le v 12,3 % in rak danke le v 14,9 %. Posledice se kažejo kot visoka stopnja umrljivosti, slaba kakovost življenja bolnikov in visoki stroški zdravljenja. V skladu s priporočili Evropskega sveta in Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka na debelem črevesu in danki se je v Sloveniji leta 2009 vzpostavil Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki – Program Svit. Pozitivni učinki programa so se pokazali že po izvedbi prvega presejalnega kroga.

Uvod

Po podatkih Registra raka se incidenca raka na debelem črevesu in danki v Sloveniji od leta 1961 povečuje (1). Leta 2009 je bil s 1.568 primeri drugi najpogostejši novoodkriti rak pri obeh spolih skupaj, z 932 primeri drugi najpogostejši novoodkriti rak pri moških in s 636 primeri tretji najpogostejši novoodkriti rak pri ženskah (1). S 790 primeri smrti je bil rak na debelem črevesu in danki drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka (1). Največ primerov bolezni se odkrije, ko je ta v napredovali obliki. V obdobju 2005 - 2009 je bil rak debelega črevesa odkrit v lokalno omejeni obliki le v 12,30 % in rak danke le v 14,90 % (1). Posledice se kažejo kot visoka stopnja umrljivosti, slaba kakovost življenja bolnikov in visoki stroški zdravljenja (2). Po podatkih Registra raka je napoved novoodkritih primerov bolezni za leto 2012 1.629,9, kar ga uvršča med resne javno-zdravstvene probleme v Sloveniji (1). V skladu s priporočili Evropskega sveta in Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka na debelem črevesu in danki je bil v Sloveniji leta 2009 vzpostavljen Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki – Program Svit, ki temelji na organiziranem populacijskem presejanju, zgodnjem odkrivanju ter obravnavi predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki z uporabo presejalnega testa na prikrto krvavitev v blatu (3-5). V drugi polovici leta 2008 je bila izvedena pilotna faza Programa Svit z namenom, da se vsi zastavljeni koraki v algoritmu programa preverijo tudi v praksi. Pred uvedbo državnega populacijskega programa je bilo prisotno le priložnostno presejanje, brez enotnih standardov in navodil, ki je bilo prepuščeno ozaveščenosti žensk in moških ter osebnih izbranih zdravnikov.

O programu SVIT

Program Svit je preventivni zdravstveni program, namenjen odkrivanju predrakavih sprememb in zgodnjih oblik raka na

debelem črevesu in danki. S pomočjo presejalnega testa (test na prikrto krvavitev v blatu) in diagnostične kolonoskopije se v primeru pozitivnega presejalnega testa odkriva osebe, v ciljni populaciji Programa Svit, ki imajo predstopnjo ali začetno stopnjo raka. S pravočasnim odkrivanjem in odstranjevanjem predrakavih sprememb je možno raka preprečiti ali povsem pozdraviti. Kot so pokazale izkušnje v presejalnih programih v tujini se je pri bolnikih z rakom na debelem črevesu in danki zmanjšala umrljivost, kar je ključni cilj programa.

Program Svit je organiziran, populacijski, državni presejalni program. Ciljna populacija programa so ženske in moški v starosti med 50 in 69 let z urejenim obveznim zdravstvenim zavarovanjem. Program je centralno voden v okviru enote Programa Svit na Inštitutu za varovanje zdravja, od koder osebe iz ciljne populacije vsaki dve leti prejmejo na dom pisno vabilo na pregled blata. Ker rak na debelem črevesu in danki raste počasi in potrebuje več let, da iz predrakave oblike napreduje v raka je mogoče z rednimi pregledi vzorcev blata na dve leti veliko večino nevarnih sprememb odkriti in zdraviti pravočasno.

Izvajalci programa:

- nosilec organizacijske/centralne enote Programa Svit je Inštitut za varovanje zdravja, ki koordinira, organizira in upravlja celoten program, centralni informacijsko-komunikacijski sistem, bazo podatkov, vabi ter testira ciljno populacijo, zagotavlja, spremlja in evaluiira kakovost celotnega programa;
- osebni izbrani zdravniki, ki pripravijo bolnike na kolonoskopijo in aktivno skrbijo za vključevanje opredeljenih pacientov v program;
- pooblaščen kolonoskopski in histopatološki centri;
- bolnišnice, ki zdravijo bolnike s predrakavih in rakavimi spremembami.

Komunikacijske dejavnosti v podporo programa izvajajo: centralna enota Programa Svit, Svitove info točke v zdravstvenih domovih, območni zavodi za zdravstveno varstvo, nevladne organizacije in posamezniki, ki so se opredelili kot podporniki ter ambasadorji programa.

Ključni cilji Programa Svit so zmanjšati zbolevnost in umrljivost za rakom na debelem črevesu in danki v Sloveniji. Za doseganje ključnih ciljev je potrebno zagotavljati zadostno odzivnost v program in dosegati visoko kakovost v vseh postopkih programa. Cilji programa so:

- zmanjšanje zbolevnosti za rakom na debelem črevesu in danki za 20,00 % in zmanjšanje umrljivosti za 25,00 do 30,00 %;
- doseganje 70,00 % odzivnosti ciljne populacije v program ter zmanjšati razlike v regijskih odzivnostih in odzivnosti med spoloma;

- zvečanje ozaveščenosti o problemu raka na debelem črevesu in danki ter priložnostih Svita;
- zvečanje deleža boleznih odkrite v zgodnjem stadiju razvoja na več kot 50,00 %;
- zagotavljanje kakovosti izvajanja vseh postopkov programa;
- izboljšanje kakovosti obravnave bolnikov z rakom na debelem črevesu in danki;
- zmanjšanje stroškov zdravljenja in zmanjšanje obremenitve zdravstvene službe;
- izboljšanje kakovosti življenja bolnikov z rakom na debelem črevesu in danki.

Pomemben del vsakega organiziranega presejalnega programa so enotni postopki ter zagotavljanje in nadzor kakovosti, ne le pri presejalnem pregledu, pač pa tudi pri nadaljnji diagnostiki ter zdravljenju v programu odkritih predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu ter danki. Pri vodenju in izvajanju programa sledimo Evropskim smernicam za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka na debelem črevesu in danki, ki so bile prvič objavljene leta 2010 (4).

Osnovno sporočilo smernic in priporočila Evropskega sveta o presejanju za raka iz leta 2003 je, da ima ta javnozdravstveni ukrep največji učinek, če se izvaja kot organiziran populacijski program, ki mora delovati čim bolj kakovostno na vseh ravneh in to v skladu s smernicami, ki temeljijo na ugotovitvah, podprtih z dokazi (3, 4):

- sistematično pošiljanje vabil in ponovnih vabil na presejalni pregled;
- presejalni pregled;
- ustrezna in učinkovita nadaljnja diagnostika v primeru patoloških izvidov;
- ustrezno in učinkovito zdravljenje, če je to potrebno;
- spremljanje po zdravljenju.

Kakovost v Programu Svit zagotavljamo:

- s standardiziranimi obrazci: vabilo na presejalni pregled, informativni material o raku na debelem črevesu in danki (knjižica), navodilo za odvzem vzorcev blata, laboratorijski izvid analize vzorcev blata, vprašalnik pred in po kolonoskopiji, napotnica za histopatologijo in izvid kolonoskopije;
- z enotnimi navodili za pripravo na kolonoskopijo (bolniki in osebni izbrani zdravniki);
- z enotnimi smernicami za izvajanje, beleženje in spremljanje presejalnih kolonoskopij in histopatoloških izvidov;
- z letnim strokovnim nadzorom v kolonoskopskih centrih;
- z vključenostjo histopatologov v britansko shemo zunanega nadzora kakovosti;
- s spremljanjem in evalvacijo vseh postopkov v obravnavi pacientov, ki so sodelovali v programu presejanja ter so zboleli za rakom na debelem črevesu in danki;
- z obveščanjem osebnih izbranih zdravnikov o bolnikih s pozitivnim in negativnim izvidom testa na prikrito krvavitev v blatu ter z obveščanjem o bolnikih, ki se v program niso odzvali ali niso vrnilo vzorcev blata ali so kolonoskopski neodzivniki;
- s spremljanjem odzivnosti po statističnih/zdravstvenih regijah dvakrat letno, vse do občinske ravni;
- s ciljno usmerjenimi komunikacijskimi intervencijami, ki pomagajo premoščati objektivne in/ali subjektivne ovire pri sodelovanju različnih skupin ciljne populacije v

- programu (kronični bolniki, invalidi, jezikovne manjšine, prebivalci območij z razpršeno poselitvijo ...);
- s centralnim informacijskim sistemom in zakonsko podlago za delovanje programa;
- z rednimi strokovnimi izobraževanji izvajalcev.

Le z rednim spremljanjem in nadzorom kakovosti presejalnega programa lahko zagotovimo, da program ciljni populaciji zagotavlja kakovostno zdravstveno oskrbo. Če program ni kakovosten, lahko tveganja zaradi prekomerne diagnostike in zdravljenja nenevarnih sprememb ali nezadostne prepoznavne ter ukrepanja pri spregledanih patoloških spremembah prevladajo nad koristmi programa. Zavedati se je treba, da so v program vključeni predvsem zdravi posamezniki in je od kakovosti programa odvisno, ali bomo med njimi pravilno prepoznali tako bolne in jih pravočasno zdravili kot tudi zdrave in jih ne bomo po nepotrebnem obremenjevali z dodatnimi pregledi ali celo zdravljenjem. Učinkovitost programa spremljamo z dolgoročnimi kazalniki bremena boleznih (incidenca in umrljivost) in dodatnimi procesnimi kazalniki. Spremljanje procesnih kazalnikov omogoča centralni informacijski sistem programa, medtem ko kazalnike bremena boleznih spremlja Register raka RS.

Pot osebe skozi program SVIT

Pravico do brezplačnega sodelovanja v programu Svit imajo na osnovi 23. člena Zakona o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju (po spremembah in dopolnitvah zakona, ki so bile objavljene v Ur.l. RS, št. 9/92, 76/2008) in Pravilnika o spremembah in dopolnitvah Pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni (Ur.l. RS, št. 83/07) vse obvezno zdravstveno zavarovane osebe v Sloveniji v starosti od 50 do 69 let. Takih oseb je okrog 540.000, ki so vabljeni po vnaprej določenem načrtu v obdobju dveh let. Zakonska podlaga nosilcu programa zagotavlja obdelavo osebnih podatkov, pridobivanje podatkov o vabljenih osebah iz Centralnega registra prebivalstva ter pridobivanje podatkov o urejenosti obveznega zdravstvenega zavarovanja in podatke o osebnih izbranih zdravnikih od Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

Vabljeni iz centralne enote presejalnega programa po pošti prejmejo vabilo s priloženo izjavo za sodelovanje. Vabilu je priložena knjižica, ki na poljuden način pojasnjuje, kaj je rak na debelem črevesu in danki, kakšen je pomen presejalnega programa za zdravje posameznika ter motivira za sodelovanje. Če sodelujoči v programu na izjavi o sodelovanju označijo kronično vnetno črevesno bolezen (Chronova bolezen, ulcerozni kolitis), v preteklosti med kolonoskopijo odstranjene polipe na debelem črevesu ali danki oziroma rak na debelem črevesu ali danki se jih v program presejanja ne vključijo. Bolniki z navedenimi bolezenskimi stanji imajo večje tveganje za pojav raka in potrebujejo redne kontrole s kolonoskopijo, spremljanje le s testom na prikrito krvavitev v blatu ni dovolj zanesljivo za spremljanje njihovega zdravja. Če udeleženci na izjavi o sodelovanju označijo, da so opravili kolonoskopijo v zadnjih treh letih in je bil izvid brez prej navedene patologije, se jih začasno izključi iz Programa Svit. Vabilo v program ponovno prejmejo čez dve leti, saj je po mnenju slovenskih gastroenterologov varno obdobje od kolonoskopije do ponovnega presejalnega testa pet let. Osebe, ki nimajo trajnih ali začasnih izključitvenih kriterijev, na dom po pošti prejmejo testni komplet ter pisna in slikovna navodila za odvzem dveh

vzorcev blata. Vsi prispeli vzorci blata se analizirajo v enem centralnem laboratoriju, s čimer je zagotovljena obdelava velikega števila testov hkrati, ob standardnih pogojih dela, in z zagotavljanjem visoke kakovosti. O izidih analize vzorcev blata sta preiskovanec in osebni izbrani zdravnik obveščena po pošti. Preiskovance z negativnim izvidom presejalnega testa se v program povabi ponovno čez dve leti. Preiskovanci s pozitivnim izvidom presejalnega testa so napoteni na kolonoskopijo, ki se izvaja v 23 pooblaščenih kolonoskopskih centrih. Izvidu in napotitvi na kolonoskopijo je priložena knjižica, ki poljudno pojasnjuje preiskavo in pomaga pacientu, da se pripravi na obisk izbranega osebnega zdravnika. Osebni izbrani zdravnik, pri katerem se bolnik oglasi po prejemu pozitivnem izvidu presejanja, oceni, ali je bolnik primeren za kolonoskopijo. Osebni izbrani zdravnik izpolni vprašalnik pred kolonoskopijo, na katerem je navedena osebna anamneza, družinsko breme z rakom na debelem črevesu in danki, jemanje zdravil ter klinični status preiskovanca. Poenoteni postopki priprave bolnikov na Svitovo kolonoskopijo so opisani v priročniku za družinske zdravnike, ki je bil izdan leta 2008 (5). Konec leta 2012 je bila pripravljena posebna knjižica za zdravnike »Ali moram res na kolonoskopijo?« s priporočili za kakovostno komuniciranje z bolnikom, ki ga je potrebno pripraviti na kolonoskopijo in spodbuditi, da opravi preiskavo (6).

Večina bolnikov priprave na kolonoskopijo izvede sama doma. Za posameznike, za katere osebni izbrani zdravnik presodi, da imajo zdravstveno stanje, ki zahteva pripravo v bolnišnici, se organizira hospitalna kolonoskopija. Termine in lokacije izvedenih ambulantnih in hospitalnih kolonoskopij koordinira centralna enota presejalnega programa. Podatki o poteku kolonoskopije, odkritih najdbah in histopatološki analizi bioloških vzorcev tkiva se vnašajo v enotni informacijski sistem. Vsi podatki se zberejo v centralni enoti presejalnega programa.

Komunikacijske intervencije pri podpori izvajanja programa

Komunikacijske intervencije Programa Svit se izvajajo skladno s strategijo, ki je bila zasnovana na podlagi teorije načrtovanega vedenja (Theory of Planned Behaviour) (7). Na podlagi tega teoretičnega modela so sporočila in komunikacijska orodja zasnovana tako, da poleg posredovanja dejstev nagovarjajo tudi vrednote, stališča in čustva ter motivirajo ciljne skupine, ki so jim namenjena. S komunikacijskimi intervencijami si prizadevamo povečati razumevanje problema bremena raka na debelem črevesu in danki v javnosti, razumevanje presejanja kot pomembnega dela rešitve tega problema, hkrati pa vplivamo na ključne dejavnike, ki prispevajo k odločitvi za sodelovanje v presejalnem programu: stališča, vrednote, prepričanje o zmožnosti za izvajanje vseh potrebnih korakov in občutek nadzora nad dogajanjem

Poleg osebnega izbranega zdravnika, ki mu pripada ključna vloga pri spodbujanju pacientov za sodelovanje v presejalnem programu, pri pravilni pripravi in udeležbi na kolonoskopijo, na primarni zdravstveni ravni pri komunikacijskih dejavnostih Programa Svit sodelujejo tudi drugi zdravstveni delavci, ki so zdravniku v oporo:

- medicinska sestra v ambulanti izbranega osebnega zdravnika;
- diplomirana medicinska sestra v referenčni ambulanti;
- patronažne sestre;
- kontaktna točka Programa Svit v zdravstveno-vzgojnem

centru v zdravstvenem domu, kjer so na voljo informacije o programu, inštruktorstvo o vseh postopkih Programa Svit (izpolnjevanje Izjave o sodelovanju, odvzem in pošiljanje vzorcev, priprava na kolonoskopijo, svetovanje za ljudi z motnjami vida ali sluha, za gibalno ovirane ...);

- lekarniški farmacevti (pojasnila o zdravilu za čiščenje črevesja pred kolonoskopijo);
- komunikacijske intervencije pomaga izvajati skupina študentov medicine, ki so opravili posebno 38-urno usposabljanje.

Za zagotovitev ustreznosti komunikacijskih intervencij pri podpori izvajanja Programa Svit je bilo v letih 2008–2011 veliko pozornosti namenjene usmerjenemu dodatnemu usposabljanju zdravstvenih delavcev na področju komuniciranja. Za zagotavljanje pravilnega izvajanja vseh potrebnih korakov in utrjevanje zaupanja v presejalni program je velikega pomena delovanje klicnega centra Svit, ki neposredno komunicira z uporabniki presejalnega programa po telefonu, elektronski pošti, faksu in klasični pošti. Pri vključevanju javnosti v presejanje imajo poleg zdravstvenih delavcev aktivno vlogo tudi različne nevladne organizacije in mnenjski voditelji. V izvajanje strateško načrtovanih komunikacijskih intervencij je vključena široka mreža podpornikov, ki zajema tako lokalne skupnosti kot tudi nevladne organizacije in vplivne posameznike. Med temi podporniki imajo zlasti pomembno vlogo frizerski saloni in gasilske zveze, med posamezniki pa predvsem pacienti, ki jim je bil v Programu Svit odkrit rak v zelo zgodnji fazi in so pripravljene javno govoriti o svoji izkušnji.

Odzivnost v program se po regijah vse do nivoja občin spremlja od leta 2010. Analiza podatkov je pokazala, da obstajajo velike razlike v odzivnosti v program med regijami kot tudi med občinami znotraj posamezne regije (Tabela 1). Razlike v odzivnosti med občinami se giblejo v razponu od 30 do 70 %. K postopnemu izboljšanju odzivnosti v veliki meri doprinesejo skrbno in ciljano načrtovane komunikacijske intervencije.

Tabela 1. Odzivnost po statističnih regijah, primerjava po letih, v %

Statistična regija	2010	2011	2012
Gorenjska	60,77	60,31	65,71
Goriška	62,94	60,14	66,87
Jugovzhodna Slovenija	61,97	61,48	65,80
Koroška	57,72	59,09	62,73
Notranjsko-kraška	57,54	56,35	61,78
Obalno-kraška	53,60	53,48	57,33
Osrednjeslovenska	59,25	60,12	64,31
Podravska	52,03	56,98	59,32
Pomurska	50,69	54,56	58,03
Savinjska	55,50	57,17	61,12
Spodnjeposavska	54,86	57,23	58,55
Zasavska	57,73	57,05	63,34
Slovenija	56,99	58,30	62,32

Rezultati programa SVIT

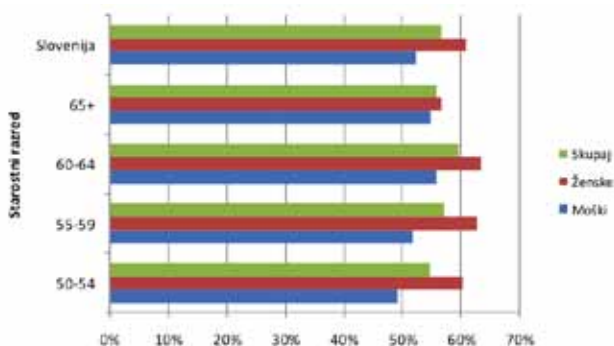
Pilotna faza programa SVIT

V drugi polovici leta 2008 je bila opravljena pilotna faza programa SVIT z namenom, da se preizkusi sistem presejanja, odzivnost vabljenih populacije, delež pozitivnih presejalnih testov na prikrito krvavitev v blatu, delež opravljenih kolonoskopij pri osebah s pozitivnim presejalnim testom in delež odkritih predrakavih sprememb oziroma raka na debelem črevesu ali danki. V pilotno raziskavo je bilo povabljenih 9.091 oseb iz Celja, Kranja in Ljubljane, starih med 64 in 68 let (8-10). V program se je odzvalo 41,90 % vabljenih. Med analiziranimi vzorci blata je bil test pozitiven pri 271 (7,50 %) oseb. Invazivni rak na debelem črevesu ali danki je bil odkrit pri 15 oseb (7,60 %), od teh je imelo 10 (73,30 %) bolnikov klinični stadij bolezni I in II. Rezultati pilotne faze so pokazali, da je izvajanje organiziranega presejanja za raka na debelem črevesu in danki izvedljivo v praksi, med sodelujočimi so bili odkriti v velikem deležu bolniki z rakom v zgodnjem stadiju bolezni (10).

Prvi presejalni krog

Prvi presejalni krog je potekal od aprila 2009 do konca marca 2011. Povabljenih je bilo 533.009 oseb, v starosti od 50 do 69 let. Odzivnost na poslana vabila je bila 56,70 %. To so osebe, ki so izrazile pripravljenost sodelovati v presejalnem programu in katerim je bil (z izjemo oseb, ki so imele izključitvena merila) poslan komplet za odvzem dveh vzorcev blata (Slika 1). Ženske so se v primerjavi z moškimi v program odzvale bolje, za 8,60 %.

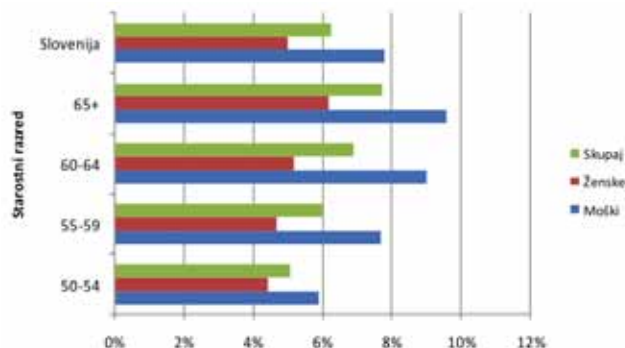
Slika 1. Odzivnost na poslana vabila glede na spol in starostni razred



V prvem presejalnem krogu je bilo presejanih 246.177 (49,70 %) oseb. Delež presejanih oseb prikazuje delež oseb, ki so vrnilo complete vzorcev blata (ne glede na to, ali so bili ustrezni za analizo ali ne), glede na število oseb, ki so ustrezne za vključitev v presejanje. V primerjavi z drugimi državami dosega Slovenija pomemben delež presejanosti ciljne populacije na prikrito krvavitev v blatu. Presejanost je preseгла 50,00 % v vseh starostnih razredih, razen v razredu od 50 do 54 let. Razlike med moškimi in ženskami so v posameznem starostnem razredu tudi do 13,00 %. Test na prikrito krvavitev v blatu je opravilo 245.164 oseb, med katerimi je imelo pozitiven test 15.285 (6,20 %) oseb. Več pozitivnih testov je bilo pri starejših in moških (Slika 2).

Od 13.905 oseb, ki so opravile kolonoskopijo, je bil rak odkrit pri 864 oseb. Podatek o stadiju bolezni je znan za

Slika 2. Delež oseb, pozitivnih na prikrito krvavitev v blatu, glede na spol in starostni razred



814 oseb, med katerimi je bila bolezen odkrita v zgodnji fazi, stadij I in II, pri 583 (71,62 %) oseb, ki dodatnega onkološkega zdravljenja niso potrebovale. Napredovali adenom, ki predstavlja povečano tveganje za razvoj raka na debelem črevesu in danki, je imelo 37,02 % oseb z opravljeno kolonoskopijo.

Zaključek

Pilotna faza Programa Svit v letu 2008 in prvi presejalni krog, ki se je zaključil marca 2011, sta potrdila, da je algoritem programa v praksi izvedljiv. Odzivnost v presejalni program, delež presejanih oseb in delež odkritih rakov v stadiju I in II je pomemben pokazatelj uspešnosti ter učinkovitosti programa. Z namenom doseganja zastavljenih ciljev in uspešnosti programa bi se moralo vanj vključiti 70,00 % povabljenih. V pilotni fazi programa je odzivnost znašala le 41,90 %, medtem ko je bila konec leta 2012 že 62,32 %. Povečana odzivnost v programu je posledica izvajanja načrtovanih komunikacijskih dejavnosti, ki se bodo nadaljevale tudi v naprej. Delež odkritih patoloških najdb v zgodnjem stadiju bolezni, v pilotni fazi in v prvem presejalnem krogu izvajanja presejalnega programa, je dosegel več kot 70,00 %, kar je več kot je bilo sprva pričakovano. Zagotavljanje zahtevane kakovosti pri izvajanju vseh postopkov programa presejanja za raka na debelem črevesu in danki bo doprineslo k izboljšanju kakovosti ponujenih storitev tudi simptomatskim bolnikom izven programa presejanja.

Literatura

- Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Pridobljeno 25. 1. 2013 s spletne strani www.slora.si.
- Primic - Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Preživetje bolnikov za rakom zbolelih v letih 1991-2005 v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2009.
- Proposal for a Council Recommendation on Cancer Screening. Commission of the European Communities. 2003/0093(CNS). Pridobljeno 20.8.2011 s spletne strani: (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ.do?uri=COM:2003:0230:FIN:EN:PDF>).
- Segnan N, Patnick J, von Karsa L, (eds). European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis. First Edition. European Commission. Luxembourg, Publications Office of the European Union, 2010.
- Štern B, Tepeš B, Stefanovič M, et al. Program Svit: slovenski program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih

- sprememb in raka na debelem črevesju in danki: priročnik za družinske zdravnike. Ljubljana; Zdravstveni dom, Enota preventive CINDI, 2008.
6. Keršič Svetel M. Ali moram res na kolonoskopijo? Komunikacijska vloga izbranega osebnega zdravnika pri implementaciji Programa Svit. Priročnik za zdravnike na primarni zdravstveni ravni. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2012.
 7. Ajzen I, Albarracin D, Hornik R. Prediction and Change of Health Behavior: Applying the Reasoned Action Approach. New York: Psychology Press, 2007.
 8. Novak Mlakar D, Maučec Zakotnik J. Presejanje za raka debelega črevesa in danke pri asimptomatski populaciji v starosti 50 do 69 let. Radiol Oncol 2006; 40 (Suppl 1): 95-105. ■
 9. Maučec Zakotnik J, Keršič Svetel M, Štern B, Novak Mlakar D. Začenja se izvajanje Programa Svit - Državnega programa presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki. Isis 2008; 17 (6): 10-13.
 10. Tepeš B, Stefanovič M, Bračko M, et al. Rezultati pilotne faze presejalnega programa Svit. Slovenian colorectal cancer screening programme SVIT – results of pilot phase. Zdrav vestn 2010; 79: 403-11.

Dedni rak debelega črevesa in danke

Mateja Krajc, Srdjan Novaković

Uvod

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) se pojavlja tako pri ženskah kot pri moških in predstavlja tretji najpogostejši rak pri obeh spolih. Leta 2009 je v Sloveniji za rakom debelega črevesa in danke zbolelo 1.568 ljudi, 932 moških (92,1/100.000) in 636 žensk (61,7/100.000) (1). Incidenca se povečuje od sredine 50. let prejšnjega stoletja, še posebej v zadnjih 20. letih.

Rak debelega črevesa in danke se največkrat pojavlja sporadično. To pomeni, da zbolita eden ali dva sorodnika iz iste družine. Za te bolnike veljajo splošni nevarnostni dejavniki za razvoj raka na debelem črevesu, kot so starost, telesna teža, vrsta prehrane, kajenje in telesna aktivnost.

Obstajajo družine, kjer se RDČD pojavlja bolj pogosto. Pri 25 do 30 % na novo odkritih RDČD ugotovljamo, da je v isti družini nekaj posameznikov v več generacijah zbolelo za to vrsto raka. Takšnim rakom pravimo »družinski raki debelega črevesa in danke«. Pripadniki takšnih družin imajo nekoliko večjo verjetnost, da bodo zboleli za RDČD kot njihovi vrstniki iz družin s po enim do dvema primeroma raka debelega črevesa in danke. Za to obliko RDČD običajno zbolijo bolniki v podobni starosti kot bolniki s sporadičnim rakom.

Pri pet do deset odstotkih bolnikov z RDČD pa zasledimo obsežno družinsko anamnezo, kjer bolniki navajajo več sorodnikov v več generacijah po eni strani družine (mami ali očetu), ki so prav tako zboleli za rakom debelega črevesa ali danke in/ali raki, ki so povezani z njim. Ti bolniki so pogosto mlajši in zbolevali 10 do 20 let prej, kot je to običajno v populaciji. Tem rakom pravimo »**dedni raki debelega črevesa in danke**«. Nekateri bolniki z dednim RDČD lahko zbolijo tudi za več kot enim rakom (2).

Nastanek dednega RDČD povezujemo z dedovanjem določene mutacije – okvare dednega materiala, zaradi katere je oseba, ki to napako podeduje, bolj ogrožena. Torej verjetnost, da se dedni RDČD pojavi pri nekom, ki to gensko spremembo podeduje, je večja glede na splošno populacijo, ni pa nujno, da se rak tudi razvije. Dedovanje mutacij genov, povezanih z nastankom RDČD, je precej kompleksna in se pojavlja v okviru več sindromov. **Predstavljamo dva najpogostejša.**

Dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke - Lynchov sindrom (ang. HNPCC - hereditary nonpoliposys colon cancer)

HNPCC - Lynchov sindrom predstavlja 2 do 4 % vseh RDČD (2). Kljub imenu »nepolipozni« pri tem sindromu najdemo adenomatozne polipe, čeprav jih je malo. Ta oblika raka debelega črevesa se pogosteje pojavlja v desnem delu debelega črevesa. Nosilci mutacije, ki so lahko odgovorni za večjo ogroženost za RDČD, imajo 50-odstotno verjetnost, da

mutacijo prenesejo na svoje potomce. Glavni molekularni vzrok za HNPCC je podedovana mutacija na enem od genov, ki kodirajo proteine, odgovorne za popravljanje napak pri podvajanju DNK (ang. MMR - ang. mismatch repair), in sicer gre za gene MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2.

Do 80 % nosilcev mutacije na MMR genih bo zbolelo za RDČD, v povprečni starosti 44 do 61 let. Pri nosilcih mutacij so pogosti tudi drugi sinhroni in metahroni tumorji debelega črevesa ter drugi raki. Verjetnost, da bodo nosilci mutacije zboleli za karcinomom endometrija, je do 60 %, jajčnika do 12 %, želodca do 13 % ter v nekaj odstotkih še za rakom sečil, žolčnika, centralnega živčnega sistema in tankega črevesa (3).

Večina bolnikov s polipi in/ali RDČD je brez težav. Včasih pa lahko opazimo določene opozorilne znake, kot so svetla rdeča kri v blatu, obdobja zaprtja in driske, krčevita bolečina v področju želodca, odvajanje tekočega blata, pogost občutek napihnjenosti v predelu trebuha, počasno in nenamerno izgubljanje telesne teže. Poudariti je treba, da **ni varno čakati na te opozorilne znake**. Pomembno je, da osebe, ki so družinsko ogrožene, začnejo dovolj zgodaj s kontrolnimi pregledi, čeprav se dobro počutijo in nimajo opisanih težav.

Ker se HNPCC klinično lahko kaže različno, je bila nujna uvedba meril, po katerih sindrom spoznamo in bolnika napotimo na posvet v onkogenetsko ambulanto. Kriteriji za napotitev bolnika na svetovanje so (2):

- znana mutacija (okvara gena) v družini;
- vsaj trije sorodniki z rakom debelega črevesa (RDČ), od teh je eden zbolel pred 50. letom starosti, eden je sorodnik v prvem kolenu od drugih dveh;
- osebe, ki so zbolele za dvema rakoma, povezanima s HNPCC (to so kolorektalni rak, rak endometrija, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega trakta);
- osebe z RDČ in sorodnikom v prvem kolenu z RDČ in/ali s povezanim rakom in/ali kolorektalnim adenomom, vsaj eden od rakov je bil odkrit pred 45. letom in adenom odkrit pred 40. letom starosti;
- osebe z RDČ ali rakom endometrija, zbolele pred 45. letom starosti;
- osebe z adenomi, mlajše od 45 let.

Genetsko testiranje za mutacije na MMR genih se, če je le možno, opravi najprej pri najmlajšem obolelem družinskem članu, ki po predhodni privolitvi odda krvni vzorec. Glede na ta rezultat potem obravnavamo še druge družinske člane.

Ukrepi pri ugotovljenem HNPCC (3)

1. Pogoste kontrole

Upošteva večjo ogroženost za RDČD in večjo pojavnost

drugih rakov pri osebah s HNPCC začnemo s kolonoskopijami teh oseb med 20. in 25. letom starosti (oziroma 2 do 5 let prej, preden je zbolel najmlajši – če je to pred 20. letom), na 1 do 2 leti, oziroma glede na izvid zadnje kolonoskopije.

2. Profilaktični kirurški posegi

Dokazov o uspešnosti kirurških posegov pri zmanjševanju smrtnosti pri nosilcih mutacij v doslej opisani literaturi ni. Vseeno pa priporočajo preventivno odstranitev debelega črevesa pri osebah s HNPCC, pri katerih so odkrili adenome pri osebah s HNPCC, ki ne želijo pogostih kontrol. Kot možen ukrep pri ženskah s HNPCC opisujejo tudi preventivno odstranitev maternice in odstranitev jajčnikov z jajcevodi po končanem rodnem obdobju.

3. Kemopreventiva

Obetavna kemopreventiva pri osebah s HNPCC je uporaba COX 2 inhibitorjev (ciklooksigenaza 2), ki dokazano zmanjšujejo nastanek polipov. Neodgovorjeno pa še vedno ostaja vprašanje, če COX 2 inhibitorji, uporabljeni za kemopreventivo, znižujejo tudi umrljivost. Zato je tudi ta oblika preventivno zdravljenja še vedno domena raziskav.

Familiarna adenomatozna polipoza (FAP)

FAP je dedna bolezen, odgovorna za odstotek vseh RDČD. Vzrok za FAP je mutacija gena APC. Bolniki s to mutacijo imajo 50-odstotno verjetnost, da bodo okvaro prenesli na svoje potomce. Pri bolnikih najdemo od več sto do več tisoč polipov na debelem črevesu, ki se začnejo pojavljati v povprečni starosti 16 let. Razen redkih izjem se bo pri vseh prizadetih osebah razvil RDČD, v povprečni starosti 39 let (2). Poznamo tudi oslajbljeno različico FAP (angl. attenuated FAP), kjer posamezniki zbolevali za manjšim številom polipov, ti se pojavljajo nekoliko kasneje v življenju in zato imajo ti posamezniki manjše tveganje, da bodo zboleli za RDČD. Bolniki s FAP imajo lahko odkrite benigne ali maligne spremembe tudi izven debelega črevesa. Med benigne spremembe, ki jih lahko odkrivamo, sodijo na primer prirojena hipertrofija pigmentnega epitela retine, osteomi, epidermoidne ciste, fibromi in desmoidni tumorji. Med drugimi maligni tumorji, za katerimi zbolevali nosilci mutacij v genu APC, je rak dvanajstnika (4 do 12 % tveganje) ter skupina tumorjev z nizkim tveganjem (okrog %); kot so rak želodca, rak trebušne slinavke, ščitnice, hepatoblastomi in meduloblastomi (4). Diagnozo polipoze postavimo na dva načina, in sicer: v kolikor najdemo več kot 100 adenomatozних polipov ali če odkrijemo multiple adenomatozne polipe pri osebi, ki je več kot 50-odstotno ogrožena, da ima FAP.

Med indikacije za napotitev na genetsko svetovanje zaradi družinske adenomatozne polipoze sodijo: znana mutacija (okvara gena APC) v družini ter osebe, pri katerih je odkritih več kot deset adenomatozних polipov.

Ukrepi pri FAP

1. Pogoste kontrole

Priporočena preiskovalna metoda je sigmoidoskopija ali kolonoskopija s pričetkom med 10. in 12. letom, oziroma med 20. in 25. letom pri oslajbljeni (attenuated) različici FAP. Ponavlja se na eno leto, dokler se ne pojavijo polipi (5).

2. Profilaktični kirurški posegi

Odstranitev debelega črevesa je edina zanesljiva preprečitev razvoja RDČD. Če se odločimo za ohranitev danke je potrebno nadzirati bolnika zaradi možnega razvoja raka danke. Za odstranitev debelega črevesa se odločimo, kadar pri kontroli najdemo polipe (6).

3. Kemopreventiva

Tudi tu mnogo obetajo inhibitorji COX 2 (ciklooksigenaza 2), ki dokazano zmanjšujejo nastanek polipov. Neznano ostaja, če znižujejo tudi umrljivost. Kemopreventiva zato ostaja domena raziskav (7).

Prenovljena navodila za napotitev v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje. Za svetovanje se odločimo, kadar oseba ustreza vsaj enemu od spodaj navedenih pogojev. Za obisk ambulante posameznik potrebuje kartico zdravstvenega zavarovanja in veljavno napotnico (izdana za Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje, Onkološki inštitut Ljubljana), če bolnik še nima veljavne napotnice za Onkološki inštitut Ljubljana.

Na napotnici naj bo naveden razlog napotitve, ki je v skladu s spodnjimi navodili.

INDIKACIJE ZA NAPOTITEV NA SVETOVANJE ZA DEDNI NEPOLIPOZNI RAK DEBELEGA ČREVESA (HNPCC):

- znana mutacija (okvara gena) v družini;
- vsaj trije sorodniki z rakom debelega črevesa (RDČ), od teh je eden zbolel pred 50. letom, eden je sorodnik v prvem kolenu od drugih dveh;
- osebe, ki so zbolele za dvema rakoma, povezanima s HNPCC (to so kolorektalni rak, rak endometrija, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega trakta);
- osebe z RDČ in sorodnikom v prvem kolenu z RDČ in/ali s povezanim rakom in/ali kolorektalnim adenomom, vsaj eden od rakov je bil odkrit pred 45. letom in adenom odkrit pred 40. letom;
- osebe z RDČ ali rakom endometrija, zbolele pred 45. letom;
- osebe z adenomi, mlajše od 45 let.

INDIKACIJE ZA NAPOTITEV NA GENETSKO SVETOVANJE ZARADI DRUŽINSKE ADENOMATOZNE POLIPOZE (FAP):

- znana mutacija (okvara gena APC) v družini;
- osebe, pri katerih je odkritih več kot deset adenomatozних polipov.

Informacije in naročanje:

T: 01/5879-649 (pon., sre., pet. od 8.00 do 9.00 ure)

Zaključek

Epidemiološke raziskave kažejo, da so za nastanek RDČD pomembni dejavniki, ki so povezani z modernim življenjskim slogom, kot je sedeč način življenja skupaj z razvadami (kajenje, čezmerno uživanje alkoholnih pijač) in energijsko prebogata hrana z malo vlakninami (8, 9, 10).

V bolj ogroženo skupino sodijo bolniki z adenomi debelega črevesa, s kronično vnetno črevesno boleznijo, bolniki po operaciji RDČD, potomci bolnikov z RDČD in člani družin, v katerih se pojavlja dedna oblika RDČD.

Prav slednje je potrebno prepoznati in jim omogočiti ustrezno

obravnavo v specializirani ustanovi v okviru multidisciplinarnih timov. Obravnava se namreč precej razlikuje od presejanja splošne populacije. Nosilci genetskih okvar zbolevalo 10 do 20 let prej, kot je to običajno, zbolevalo za bolj agresivnimi oblikami raka in je zato potrebno s preventivnimi pregledi pričeti prej in jih izvajati bolj pogosto, kot to velja za splošno populacijo.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 2009, Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2012.
2. Patel SG, Ahnen DJ. Familial colon cancer syndromes: an update of a rapidly evolving field. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 428-38.
3. Colorectal Cancer Screening, VII.2012, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology.
4. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2044-58.
5. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group: US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134(5): 1570-95.
6. Kim B, Giardiello FM. Chemoprevention in Familial adenomatous polyposis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 607-22.
7. Parc Y, Mabrut JY, Shields C, et al. Surgical management of the duodenal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2011; 98(4): 480-4.
8. Riboli E, Beck V. EPIC Newsletter, Issue 1. Frankfurt: German Cancer Society; 2004.
9. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 925-43.
10. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004; 140: 603-13.

Slikovne preiskave pri raku debelega črevesa in danke

Maja Marolt Mušič, Mihael Čavlek, Kristijana Hertl

Slikovne preiskave za zamejitev boleznih pri novo odkritem raku debelega črevesa (DČ)

Pri bolnikih z novo odkritim karcinomom debelega črevesa po sprejetih Smernicah za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke zadostuje UZ preiskava trebuha in rentgenogram prsnih organov [1].

Ob sumu na oddaljene zasevke je potrebno bolnikom opraviti preiskavo prsnega koša in trebuha z računalniško tomografijo (CT). Bolnik pred preiskavo zaužije 1.000 ml razredčenega kontrastnega, opravimo po intravenski (i. v.) aplikaciji jonskega KS. Opravimo slikanje prsnega koša in zgornjega abdomna po 25 do 30 s in abdomna v portalni fazi jetrne opacifikacije (70 s po aplikaciji KS). Običajno naredimo 5 mm rekonstrukcije v transverzalni, koronarni in sagitalni ravnini, ter 10 mm MIP rekonstrukcije.

S CT preiskavo lahko ocenimo velikost in lego tumorja, vraščanje tumorja v okolne strukture, prisotnost patološko spremenjenih bezgavk in oddaljenih zasevkov. [2]

T-stadij

T2 tumorji so omejeni na lamino muskularis proprijo. Na CT preiskavi ostaja mišična plast na mestu tumorja neprekinjena, okolno maščevje je prosto. Preraščanje tumorja preko lamine muskularis proprije v okolno maščevje (T3) nakazujejo nitasti podaljški tumorja v serozo in perikolično maščevje. Zanesljivost CT preiskave za oceno stadija T3 je do 80 % [3, 4]. Preraščanje tumorja v okolne strukture, znaki perforacije ali peritonelana infiltracija govorijo za stadij T4.

N-stadij

Najpogostejši kriterij, ki ga na CT preiskavi uporabljamo za prisotnost patoloških bezgavk, je velikost begavke prečno več kot 10 mm ali prisotnost več kot treh bezgavk vzdolž mezenterialnega žilja. Senzitivnost in specifičnost CT preiskave za detekcijo patoloških bezgavk se giblje med 66 in 83 % in med 35 do 81 % [4-6].

Slikovne preiskave za zamejitev boleznih pri novo odkritem raku danke

O raku debelega črevesa govorimo, kadar je distalni rob tumorja 15 cm ali manj oddaljen od anokutane linije. Pri načrtovanju zdravljenja je treba natančno opredeliti odnos tumorja do pomembnih struktur v mali medenici, kot sta lamina muscularis proprija in mezorektalna fascija (MRF). Prav tako je pomembno določiti stanje lokalnih bezgavk. Več študij je potrdilo, da je najbolj zanesljiva preiskava za lokalno zamejitev boleznih preiskava medenice z magnetno resonanco (MR), ki nam natančno prikaže omenjene strukture in odnos tumorja do njih [7-9]. Zanesljivo lahko ocenimo, ali bo s

totalno mezorektalno ekscizijo odstranjen tumor v celoti s prostimi kirurškimi robovi oz., ali je pred operacijo potrebno dodatno zdravljenje z radio- ali kemoterapijo.

Poudariti je treba, da preiskava z MR ni namenjena odkrivanju tumorjev v področju danke, ampak le zamejitvi boleznih ob že potrjeni bolezni.

Potek preiskave

Slika 1. MR-anatomija

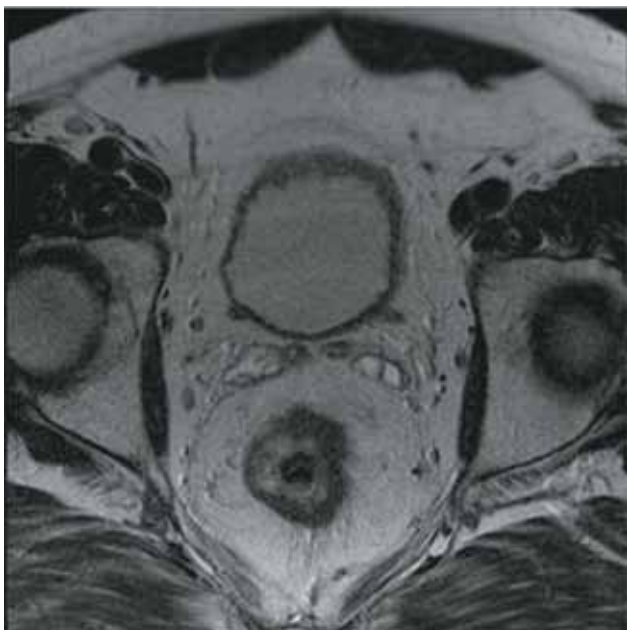


Posebna priprava bolnika na preiskavo z MR ni potrebna. Bolnik med preiskavo leži na hrbtu. Pri slikanju uporabimo površinsko tuljavo s faznim zamikom.

Na OI preiskavo opravljamo po naslednjem protokolu:

- T2 true FISP tra;
- T2 W TSE sag/3 mm, FOV = 200 mm;
- T2 TSE 5mm (za bezgavke, do bifurkacije aorte);
- T2W paratra/4 mm FOV = 200 mm (velikost voksla 0,7 x 0,7 x 3 mm), prečno na vzdolžno os rektuma;
- T2W paracor/3 mm FOV = 200 (velikost voksla 0,7 x 0,7 x 3 mm), vzporedno z vzdolžno osjo rektuma;
- EPI DIFF tra (b50, 400, 800).

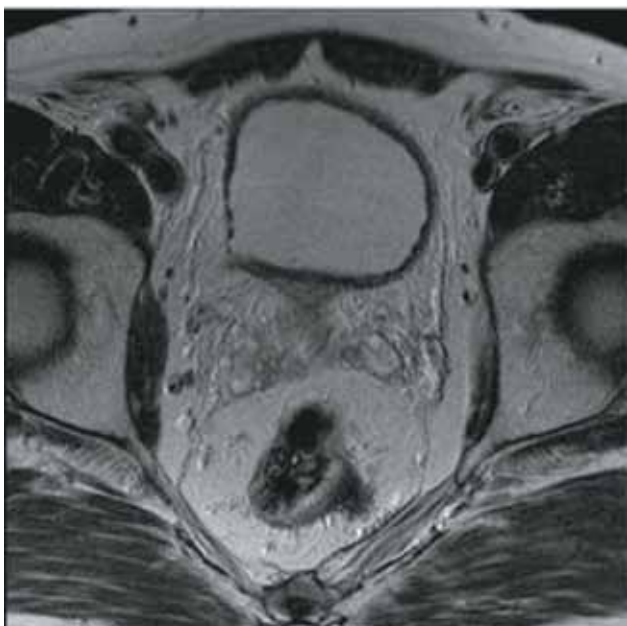
Uporabljamo manjše polje zajetja slike, za natančnejši prikaz zelenih struktur. Uporaba KS ne izboljša prikaza tumorja. Paratransverzalni rezi morajo biti narejeni pravokotno na tumor (vzdolžno na os danke), parakoronalni rezi pa pravokotno na transverzalne reze. Na takšen način bolj natančno ocenimo oddaljenost do MRF in globino invazije tumorja v

Slika 2. T3 tumor

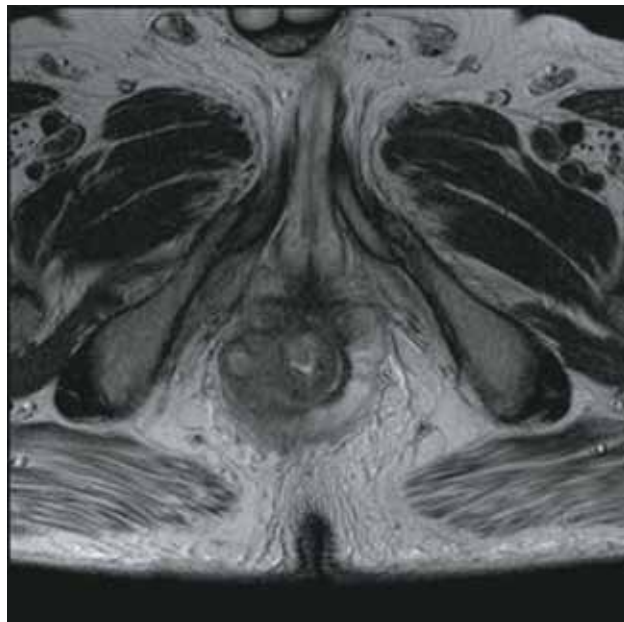
perirektalno maščevje.

Na difuzijskem slikanju lažje ocenimo, kje leži invaziven del tumorja. Na tem mestu ocenjujemo globino invazije v perirektalno maščevje.

Lamina muscularis proprija ima na sekvencah T2 obteženih hipointenziven signal in je periferno mestoma prekinjena. Mezorektalno maščevje, ki jo obdaja, ima tako na T1 kot tudi na T2 poudarjenih sekvencah hiperintenziven signal, obdano je z mesorektalno fascijo (MRF). MRF je tanka, na T2 poudarjenih sekvencah hipointenzivna struktura. Predstavlja anatomsko bariero za širjenje tumorja. Najmanjša oddaljenost tumorja do mezorektalne fascije se imenuje radialni kirurški rob (CRM). [10]

Slika 3. T3 tumor

Kadar tumor leži v spodnji tretjini danke, moramo oceniti odnos do sfinktrov. Zunanji sfinkter ima na vseh sekvencah hipointenziven signal, lateralno meji na ishiorektalno foso. Notranji sfinkter izhaja iz lamine muscularis proprie. Med obema sfinktoma je prisotna tanka plast maščobe - medsfinkterični prostor.

Slika 4. T4 tumor - vraščanje v sfinkter

Ocena bezgavk

Znano je dejstvo, da če upoštevamo samo velikost bezgavke, že v skupini bezgavk manjših od 5 mm zgrešimo kar do 17 % pozitivnih bezgavk. [10]

Boljšo specifičnost (do 98 %) [11] dosežemo, ko ocenjujemo robove bezgavke in signal znotraj same bezgavke. Gladki, dobro omejeni robovi bezgavke s hipointenzivno skorjo so značilni za benigne bezgavke. Mešana intenziteta signala znotraj bezgavke, ki je mestoma enaka signalu samega tumorja, je značilna za maligno infiltrirano bezgavko.

Ekstramuralna vaskularna invazija (EMVI) je neodvisen prognostični faktor, ki vpliva na 5-letno preživetje bolnikov in je pomemben faktor za hematogen razsoj bolezni. EMVI vidimo kot širjenje tumorskega signala vzdolž perirektalnih ven.

Radiolog mora v izvidu opisati:

- oddaljenost tumorja od ano-kutane črte;
- kranio-kavdalen obseg tumorja;
- obliko tumorja (polipoiden, anularen ...);
- učen opis zajetosti stene;
- lega tumorja glede na peritonealni zavihek;
- odnos do lamine muscularis proprie (T2, T3);
- globino invazije v perirektalno maščevje (mm);
- oddaljenost do MRF, v mm (CRM);
- status bezgavk, najmanjša oddaljenost bezgavk do MRF;
- EMVI (ekstramuralna vaskularna invazija);
- prisotnost bezgavk izven MRF;
- pri nizko ležečih tumorjih odnos do sfinktrov;
- vraščanje tumorja v okolne strukture;
- v zaključku T- in N-stadij.

Slika 5. Patološka bezgavka



Literatura

1. Velenik V, Edhemovic I., Smernice za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. *Onkološki inštitut, Ljubljana* 2010.
2. Dighe S, Swift I, Brown G. CT staging of colon cancer. *Clin Radiol* 2008; 63: 1372-9.
3. Iafrate F, Laghi A, Paolantonio P, et al. Preoperative staging of rectal cancer with MR Imaging: correlation with surgical and histopathologic findings. *Radiographics* 2006; 26: 701-14.
4. Hundt W, Braunschweig R, Reiser M. Evaluation of spiral CT in staging of colon and rectum carcinoma. *Eur Radiol* 1999; 9: 78-84.
5. Burton S, Brown G, Bees N, et al. Accuracy of CT prediction of poor prognostic features in colonic cancer. *Br J Radiol* 2008; 81: 10-9.
6. Ashraf K, Ashraf O, Haider Z, Rafique Z. Colorectal carcinoma, preoperative evaluation by spiral computed tomography. *J Pak Med Assoc* 2006; 56: 149-53.
7. Bissett IP FC, Hough DM, et al. Identification of the fascia propria by magnetic resonance imaging and its relevance to preoperative assessment of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 259-65.
8. Brown G, Kirkham A, Williams GT, et al. High-resolution MRI of the anatomy important in total mesorectal excision of the rectum. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 431-9.
9. Brown G, Richards CJ, Newcombe RC, et al. Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiology* 1999; 211: 215-22.
10. R LMB-TRS. Rectal cancer MR imaging. *www.radiology.assistant* 2010.
11. Brown G, Richards CJ, Bourne MW., Morphologic Predictors of Lymph Node Status in Rectal Cancer with Use of High-Spatial-Resolution MR Imaging with Histopathologic Comparison. *Radiology* 2003; 227: 371-7.



Vloga obsevanja pri zdravljenju raka danke

Vaneja Velenik

Povzetek

Zdravljenje lokalno napredovalega raka danke je izrazito multidisciplinarno in zajema tako lokalno (operacijo in obsevanje) kot tudi sistemsko zdravljenje (kemoterapijo). V primerjavi z operativnim zdravljenjem samim, pooperativna radiokemoterapija statistično značilno izboljša lokalno kontrolo in preživetje bolnikov. Nemška randomizirana raziskava je potrdila prednost predoperativne radiokemoterapije pred pooperativnim zdravljenjem v smislu manjše akutne in pozne toksičnosti, boljše lokalne kontrole ter večjega deleža bolnikov z ohranjeno kontinuiteto črevesa. Še vedno pa ostaja nepojasnjena vrsta vprašanj, med katerimi so vloga kratkega predoperativnega obsevanja, vloga pooperativne kemoterapije po neoadjuvantnem zdravljenju, ali lahko tip operacije prilagodimo odgovoru tumorja na predoperativno zdravljenje, ali bi agresivnejše sistemsko zdravljenje izboljšalo izid bolezni in bi se lahko celo izognili zdravljenju z obsevanju. V prispevku je opisana vloga radioterapije v kombiniranem zdravljenju raka danke.

Uvod

Predoperativno obsevanje z dnevnimi odmerki po 1,8 - 2,0 Gy do tumorske doze (TD) 50,4 - 54 Gy, s sočasno peroralno ali intravensko kemoterapijo na osnovi 5-fluorouracila (5-FU), ki traja 5 do 6 tednov in mu 6 do 8 tednov po končanem zdravljenju sledi operacija, je standardno zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim rakom danke. Rezultati edine končane randomizirane primerjave predoperativne in pooperativne radiokemoterapije namreč dokazujejo prednost prve: nižji je bil delež lokalnih ponovitev bolezni (6 % vs. 13 %; $p = 0,006$), odstotek akutnih toksičnih sopojavov stopnje 3 ali 4 (27 % vs. 40 %; $p = 0,001$) in poznih okvar zaradi zdravljenja (14 % vs. 24 %; $p = 0,01$; stenoza anastomoze 4 % vs. 12 %; $p = 0,003$), višji pa je bil delež bolnikov z ohranjenim analnim sfinktrom, pri katerih je bila predhodno predvidena amputacija danke (39 % vs. 19 %; $p = 0,004$) (1). Pri uporabi 5-FU v intravenski aplikaciji se ob sočasnem obsevanju priporoča neprekinjena infuzija citostatika (2). Kapecitabin z načinom delovanja in ob dvakrat dnevni peroralni aplikaciji posnema kontinuirano infuzijo 5-FU, zdravljenje pa je za bolnika prijaznejše in varnejše (3). Bolniki se namreč lahko zdravijo ambulantno, izognemo pa se tudi zapletom, do katerih prihaja pri venozni aplikaciji citostatika. Zaradi tega je v mnogih onkoloških centrih, vključno z našim, kapecitabin že pred nekaj leti nadomestil 5-FU.

Pred nedavnim so bili objavljeni rezultati raziskave NSABP R-04 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), v kateri so primerjali predoperativno radiokemoterapijo (KRT) s 5-FU v infuziji in kapecitabinom z ali brez oksaliplatinom. V primerjavi s 5-FU je bil ob zdravljenju s kapecitabinom primer-

ljivi delež popolnih patohistoloških odgovorov (pCR) (22 % vs. 19 %), operacij z ohranjenim analnim sfinktrom (63 % vs. 61 %) in diareje stopnje 3+ (11 %) (4). Hofheinz s sodelavci pa je randomiziral 401 bolnika v predoperativno KRT s 5-FU ali s kapecitabinom. Bolniki v roki s kapecitabinom so imeli enak delež pCR (6 % vs. 7 %), 5-letno preživetje pa statistično značilno boljše (76 % vs. 66%, $p = 0,004$) kot bolniki v roki s 5-FU. Bolniki z bolj izraženimi kožnimi spremembami (sindrom dlani - podplati) ob zdravljenju s kapecitabinom so imeli boljše preživetje brez bolezni (29 vs. 11,4 mes.; $p = 0,015$) in celokupno preživetje (75,8 vs. 41 mes.; $p = 0,001$) kot bolniki brez izraženih sprememb (5).

Kakšna je vloga kratkega predoperativnega obsevanja?

Kratek režim obsevanja poteka brez sočasne kemoterapije, pet dni zapored, z višjimi dnevnimi odmerki obsevanja (po 5 Gy/dan), nekaj dni kasneje pa mu sledi operacija. Je časovno in cenovno ugoden ter pogosto uporabljan v skandinavskih državah. Nedavno objavljeni rezultati danske raziskave TME po času sledenja 12 let potrjujejo statistično značilno zmanjšanje lokalnih ponovitev ob kombiniranem zdravljenju v primerjavi z operacijo (5 % vs. 11 %, $p < 0,0001$). Opisovana pa je precejšnja kasna toksičnost hipofrakcioniranega obsevanja (obstrukcija tankega črevesa, bolečine, krvavitve, fistule, motnje defekacije, uriniranja in spolne funkcije, sekundarni rak) (6, 7).

Dve randomizirani raziskavi sta primerjali učinkovitost kratkega predoperativnega režima obsevanja in konvencionalne KRT (8, 9). Statistično značilnih razlik v lokalni kontroli, kasni toksičnosti, deležu bolnikov s sistemskim razsojem in preživetju ni bilo. Primerljiva učinkovitost obeh pristopov narekuje uporabo kratkega režima pri bolnikih, pri katerih namen obsevanja ni zmanjšanje tumorja, ampak le boljši lokalni nadzor bolezni.

Kolikšen je optimalen čas do operacije?

Oba opisovana režima predoperativnega zdravljenja se razlikujeta tudi v času do operacije. Po kratkem obsevanju sledi operacija v enem tednu, po konvencionalni KRT pa v 4 - 8 tednih. Pri prvem ne pride do znižanja stadija tumorja in s tem do morebitne ohranitve analnega sfinktra. Ali bo 4-tedenski interval do operacije v primerjavi z 1-tedenskim doprinesel k večjemu deležu kontinuitetnih operacij in manjši akutni toksičnosti, bo pojasnila randomizirana raziskava Stockholm III. Kratak obsevalni režim s podaljšanim intervalom do operacije se sicer uporablja pri starejših bolnikih, s sočasnimi boleznimi, ki onemogočajo aplikacijo kemoterapije in so v slabšem stanju zmogljivosti.

Tudi po konvencionalni KRT čas do operacije vpliva na stopnjo odgovora tumorja. Tulchinsky je s sodelavci ugotovil, da čas > 7 tednov zveča delež pCR in skoraj pCR ter izboljša preživetje brez bolezni v primerjavi s krajšim časom (10). Ob tem se postavlja vprašanje, ali daljši čas do operacije

omogoča klonogenim celicam pospešeno repopularizacijo in posledično širjenje bolezni. Rezultati raziskav nakazujejo, da je čas do operacije celo več kot 12 tednov varen in brez večjega deleža pojava metastatske bolezni. (11).

Ali bolniki potrebujejo tudi pooperativno kemoterapijo?

Tako smernice NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kot tudi ESMO (European Society of Medical Oncology) priporočajo pooperativno KT pri vseh bolnikih z lokalno napredovalim rakom danke na osnovi ekstrapolacije dobrobiti le-te pri raku debelega črevesa. Dve randomizirani raziskavi sta poskušali odgovoriti, ali je njen doprinos res zaznaven. European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22921 je bila študija, v kateri je bilo 1.011 bolnikov randomiziranih v preoperativno RT ali KRT, po operaciji pa v pooperativno KT ali brez nje. Le 37 % bolnikov je imelo TME (totalno mezorektalno ekscizijo) resekcijo. Bolniki, ki so prejeli CRT, so imeli v primerjavi z bolniki z le RT statistično značilno manj lokalnih ponovitev (8 % vs. 17 %; $p < 0,001$) brez razlike v 5-letnem preživetju (65 %). Le 43 % bolnikov je prejelo pooperativno KT, kar lahko deloma razloži ta "negativni" rezultat. Analiza podskupin je pokazala, da so imeli bolniki, ki so odgovorili na predoperativno zdravljenje in so prejeli pooperativno KT, boljše preživetje kot ostali bolniki (12). V raziskavi Federation Fracophone de Cancerologie Digestive (FFCD) 9203 je bilo 742 bolnikov randomiziranih v roki s predoperativno KRT ali le RT. Vsi bolniki naj bi po protokolu prejeli pooperativno KT s 5-FU, dejansko pa jo je prejelo le 73 % bolnikov. Raziskovalci so poročali o boljši lokalni kontroli v roki s KRT (8 % vs. 17 %, %; $p < 0,05$), večji delež pCR (11 % vs. 4 %; $p < 0,05$), brez razlike v preživetju (13). Skupna analiza obeh raziskav je po času sledenja 5,6 leta potrdila boljšo lokalno kontrolo v roki s KRT, vendar brez razlike v preživetju (14).

Nasprotno tema raziskavama so v raziskavi QUASAR bolniki z rakom debelega črevesa danke (29 % bolnikov je imelo rak danke), ki so prejeli pooperativno KT, imeli boljše 5-letno preživetje kot bolniki brez nje (78 % vs. 74 %) (15). Tudi bolniki po kratkem predoperativnem obsevanju s patohistološkim stadijem III so imeli dolgoročno korist od pooperativne kemoterapije. Njihovo 5-letno preživetje je bilo v primerjavi z bolniki, ki te niso prejeli, boljše (65,8 vs. 45,6 %), čeprav jih je pooperativno zdravljenje prejelo le 42 % (16). Razpoložljivi podatki nakazujejo, da pri 15 do 27 % bolnikov, ki so bili zdravljeni s predoperativno KRT, v patohistološkem resektatu ni najti več vitalnih tumorskih celic (17, 18). Ti bolniki imajo odlično lokalno kontrolo in preživetje, zato ne potrebujejo pooperativne KT. Chan in sodelavci so v svoji raziskavi dokazali, da je bil stadij tumorja po predoperativnem zdravljenju najmočnejši neodvisni prognostični napovednik celokupnega preživetja in preživetja brez ponovitve bolezni (19). Nadalje, stadij bolezni po zdravljenju je bil glede izida bolezni primerljiv z izidom pri bolnikih z enakim stadijem pred zdravljenjem (20). V skupni analizi podatkov je 3.105 bolnikov imelo 484 pCR po predoperativni KRT. Po času sledenja 48 mesecev so ti bolniki v primerjavi z bolniki z ostankom bolezni imeli kar 4-krat nižje tveganje za lokalno ponovitev bolezni (LR 2,8 % vs. 9,7 %) in pojav oddaljenih zasevkov (preživetje brez pojava zasevkov 88,8 % vs. 74,9 %), imeli pa so 3,3-krat večjo verjetnost 5-letnega preživetja (87,6 % vs. 76,4 %) in 4,3-krat večjo verjetnost, da bodo po petih letih brez ponovitve bolezni (preživetje brez ponovitve bolezni 83,3 % vs. 65,6 %) (21).

Ali vsi bolniki z lokalno napredovalim rakom danke potrebujejo predoperativno zdravljenje?

Rezultati skupne analize petih randomiziranih ameriških nakazujejo, da vsi bolniki z reseciranim rakom danke ne potrebujejo trimodalnega zdravljenja (RT, KT, krg). Bolnike s t. i. ugodno boleznijo, tj. srednjim tveganjem za ponovitev bolezni (T3N0 ali T2N1), lahko uspešno zdravimo le z operacijo in pooperativno KT (22, 23).

Ključnega pomena pri oceni kliničnega stadija je zanesljiva ocena MRI medenice. Podatki iz Memorial Sloan-Kettering Cancer Centra (MSKCC) pa opozarjajo na težavo oziroma tveganje, da je pri skoraj četrtini bolnikov klinični stadij bolezni lahko podcenjen in tako bolezen nezadostno zdravljena; v njihovi raziskavi je imelo 22 % bolnikov klinični stadij T3N0, patohistološki stadij (brez predoperativnega zdravljenja) pa pN+ (24). Nasprotno pa Nemci opozarjajo na visok delež bolnikov, pri katerih je bil klinični stadij precenjen; pri kar 18 % je bil stadij ocenjen kot cT3N0, po takojšnji operaciji pa je bil pT1-2N0 (1).

Kakšna je vloga novejših obsevalnih tehnik?

Bolniki so obsevani na linearnem pospeševalniku s fotoni energije 15 MV, petkrat tedensko in z dnevnim odmerkom 1,8 - 2,0 Gy, do skupne doze 50,4 - 54,0 Gy. Uporabljamo tehniko štirih obsevalnih polj (sprednje, zadnje in dve stranski polji); obsevanje je načrtovano s pomočjo CT in računalniškega sistema, z algoritmom 3D. Takšno obsevanje imenujemo 3-dimenzionalno konformno. Bolniki med obsevanjem ležijo na trebuhu in imajo poln mehur. Za zaščito normalnih tkiv polja oblikujemo z uporabo večlistnega kolimatorskega sistema linearnega pospeševalnika.

Pri obsevanju tankega črevesa s tumorsko dozo 45 - 50 Gy obstaja 5 % tveganje za nastanek kasnih zapletov pet let po zdravljenju (25). Zato želimo v obsevalno področje zajeti čim manjši delež tankega črevesa. To lahko dosežemo na dva načina. Pri prvem za obsevanje uporabimo protone namesto fotonov (26). Pri drugem pa uporabimo IMRT (obsevanje z moduliranjem intenzitete) obsevalno tehniko. Pri tej je žarkovni snop razdeljen v posamezne žarke različnih intenzitet sevanja, tako da lahko dozo maksimiziramo na samo tarčo in minimiziramo na področja, ki jih ne želimo obsevati (27). Zaenkrat se obsevanje z IMRT tehniko izvaja le v okviru kliničnih raziskav.

Zaključek

Predoperativna CRT s peroralnim kapecitbinom ali i. v. 5-FU ostaja standard zdravljenja lokalno napredovelega raka danke. Izid bolezni je boljši pri bolnikih, pri katerih je prišlo do zmanjšanja stadija bolezni po predoperativnem zdravljenju. Potekajoče raziskave se zatorej osredotočajo na zviševanje patološkega odgovora z uporabo kombinacij naprednih obsevalnih strategij in novih radiosenzibilizatorjev. Novosti v adjuvantnem zdravljenju pa sprožajo nova vprašanja, na katere tudi iščemo odgovore. Ta so: naj bolniki prejmejo kratek režim obsevanja ali KRT? Ali vsi bolniki potrebujejo pooperativno kemoterapijo in ali naj izberemo tip operacije na osnovi odgovora na predoperativno zdravljenje? Bo učinkovitejše sistemsko zdravljenje izboljšalo rezultate KRT ali celo zamajalo potrebo po samem obsevanju?

Literatura

1. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-40.
2. Schuller J, Cassidy J, Dumont E, Roos B, Durston S, Banken L, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45: 291-7.
3. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324:709-15.
4. Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *ASCO Meeting Abstracts* 2011; 29(15_suppl): 3503.
5. Hofheinz R, Wenz FK, Post S, et al. Capecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5-FU)-based (neo)adjuvant chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC): Long-term results of a randomized, phase III trial. *ASCO Meeting Abstracts* 2011; 29(15_suppl): 3504.
6. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8697-8705.
7. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Late gastrointestinal disorders after rectal cancer surgery with and without preoperative radiation therapy. *Br J Surg* 2008; 95(2): 206-213.
8. Bujko K, Bujko M. Point: Short-course radiation therapy is preferable in the neoadjuvant treatment of rectal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21: 220-7.
9. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, Ackland SP, Schache D, McClure B, McLachlan SA, et al. Randomised trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer. *Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. J Clin Oncol* 2012; 30: 3827-33.
10. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, Klausner JM, Rabau M. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(10): 2661-2667.
11. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(4): 1181-1188.
12. Bosset JF, Collette L, Barder E, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-23.
13. Gerard JP, conroy T, Bonnetain F. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers; results of FFC9 9203. *J Clin Oncol* 2006; 28: 4620-5.
14. Bonnetain F, Bosset JF, Gerard JP, et al. An analysis of preoperative chemoradiotherapy with 5-FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer on survival in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFC9 9203 trials: surrogacy in question? *ASCO Meeting Abstracts* 2011; 29(15_suppl): 3506.
15. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007; 370(9604): 2020-9.
16. Tiselius C, Gunnarsson U, Smedh K, Glimelius B, Pahlman L. Patients with rectal cancer receiving adjuvant chemotherapy have an increased survival: a population-based longitudinal study. *Ann Oncol* 2013;24(1):160-5. Epub 2012 Aug 16.
17. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzesse J, Pazdur R, Dubrow R, Cleary KR et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 44(5): 1027-38.
18. Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, Russo V, Pasetto L, Urso E, et al. Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47(11): 1798-807.
19. Chan AK, Wong A, Jenken D, Heine J, Buie D, Johnson D. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61(3): 665-77.
20. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, Shia J, Mazumdar M, Enker W, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg*. 2005; 241(5): 829-36; discussion 836-8.
21. Maas M, Nelemans P, Valentini V, Das P, Rodel C, Kuo LJ, et al. Long-term outcome in patients with pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patients data. *The Lancet* 2010; 1: 835-44.
22. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N substage on survival and disease relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(2): 386-396.
23. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22(10):1785-1796. Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 368-373.
24. Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 368-373.
25. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109-22.
26. Tatsuzaki H, Urie MM, Willett CG. 3-D comparative study of proton vs. x-ray radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 22: 369-74.
27. Samuelian JM, Callister MD, Ashman JB, Young-Fadok TM, Borad MJ, Gunderson LL. Reduced acute bowel toxicity in patients treated with intensity-modulated radiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(5): 1981-7.

Adjuvantno zdravljenje raka debelega črevesa

Janja Ocvirk

Izveček

Incidenca raka debelega črevesa še vedno narašča. Odkrit v zgodnjem stadiju je ozdravljiva bolezen že s samo kirurškim posegom. Pri bolnikih stadija I in večini stadija II je operacija dovolj ter ne potrebujejo dodatnega zdravljenja. Bolniki stadija III potrebujejo dodatno zdravljenje z adjuvantno kemoterapijo, saj ta zmanjša število ponovitev bolezni in s tem podaljša celotno preživetje ter vodi k večjemu številu ozdravljenih bolnikov. Glede na rezultate nedavnih raziskav pa tudi bolnikom stadija II glede na prisotnost rizičnih dejavnikov priporočamo zdravljenje z adjuvantno kemoterapijo.

Uvod

Incidenca raka debelega črevesa še vedno narašča iz leta v leto, nekoliko več pri moških kot ženskah (1). Po podatkih Registra raka Slovenije za leto 2008 zboli za rakom debelega črevesa letno že več kot 900 ljudi. Sodi med najbolj pogoste vrste raka, zaradi česar je tudi velik zdravstveni problem. Radikalna kirurgija ostaja še vedno edina metoda, ki omogoča ozdravitev. Po radikalni operaciji obstaja še vedno velika verjetnost razvoja metastatske bolezni, pri več kot četrtini bolnikov pa odkrijemo zasevke že ob sami postavitvi diagnoze. Glede na histopatološki izvid in stadij bolezni lahko določimo bolnike z veliko ogroženostjo za ponovitev bolezni, to so bolniki stadija III in del bolnikov stadija II. Ti bolniki potrebujejo dodatno zdravljenje, ki zmanjša verjetnost ponovitve bolezni in poveča ozdravljivost.

Preiskave in določitev stadijev

Pred operacijo naj bi imeli bolniki opravljene predoperativne diagnostične preiskave z namenom: določitve mesta primarnega tumorja; histološke potrditve tumorja in določitve tipa; odkrivanja drugega primarnega tumorja črevesa ali adenoma; določitve lokalne razširjenosti tumorja in zajetosti bezgavk; ugotovitve oddaljenih zasevkov.

Predoperativno naj bi bolniki torej opravili kolonoskopijo z biopsijo, rentgen pljuč, ultrazvok trebuha ali CT ter laboratorijske preiskave krvi - hemogram, biokemične preiskave in tumorski označevalec CEA (2).

Do 25 % bolnikov je v Sloveniji operiranih urgentno zaradi obstrukcije ali perforacije črevesa, ne da bi imeli pred tem opravljene vse predoperativne diagnostične preiskave.

Adjuvantno zdravljenje

Po odstranitvi tumorja patolog pregleda resektat in opiše tumor, robove, kakor tudi zajetost bezgavk ter število pregledanih bezgavk. Glede na to določamo patološki stadij

bolezni, ki je zelo pomemben za odločitev o nadaljnjem zdravljenju (Tabela 1). Patolog opiše tudi značilnosti tumorja, ki so prav tako napovedni dejavniki za ponovitev bolezni. Glede na vse to se nato odločamo o nadaljnjem zdravljenju bolnika po radikalni operaciji.

Bolniki s karcinomom debelega črevesa stadija III imajo veliko tveganje za ponovitev bolezni, zaradi česar jih zdravimo z adjuvantno kemoterapijo. Pred nekaj leti je bilo zdravljenje s 5-fluorouracilom (5-FU) in kalcijevim folinatom (LV) edino učinkovito zdravljenje, zdaj pa se uveljavljajo novi načini adjuvantnega zdravljenja, ki so še bolj učinkoviti. Zdravljenje s 5-FU zmanjša tveganje za metastatsko bolezen za okoli 40 % in izboljša celotno preživetje za okoli 30 %. Dobrobit omenjenega zdravljenja ostaja tudi po petletnem sledenju bolnikov in znaša okoli 12 % (3). Zdravljenje s kapecitabinom je učinkovitejše od 5-FU, saj poveča dobrobit za preživetje po petih letih še za skoraj 4 % v primerjavi s 5-FU in je od leta 2005 uveljavljen način standardnega adjuvantnega zdravljenja v svetu in Sloveniji (4, 5). V letu 2006 so poročali o rezultatih skoraj 5-letnega sledenja klinične raziskave MOSAIC (srednje sledenje 56,2 meseca), ki kažejo še nadaljnje pomembno podaljšanje preživetja brez ponovitve bolezni pri bolnikih, zdravljenih z oksaliplatinom v kombinaciji s 5-FU/LV, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi samo s 5-FU/LV v stadiju III karcinoma debelega črevesa (76,4 % vs. 69,8 %, HR 0,77, $p < 0,001$) z absolutno razliko 8,6 % (6, 7, 8). V juliju 2006 je na podlagi rezultatov te raziskave EMEA registrirala novo indikacijo za pooperativno zdravljenje s sistemsko kemoterapijo karcinoma debelega črevesa v stadiju III v kombinaciji oksaliplatina s 5-FU in folinatom (shema FOLFOX). Tako je FOLFOX trenutno najučinkovitejše zdravljenje, a zaradi bolj izraženih neželenih učinkov ne vedno tudi najbolj optimalno adjuvantno zdravljenje teh bolnikov. Pri bolnikih stadija II zmanjšanje razlike in podaljšanje preživetja nista tako velika ter se za zdaj v raziskavah nista izkazala za statistično značilna, a razlika vendarle je. Ob pregledu podskupin bolnikov s stadijem II so ugotovili, da imajo večjo dobrobit bolniki s slabimi napovednimi dejavniki, zato nekaterim bolnikom stadija II s slabimi napovednimi dejavniki že zdaj predlagamo zdravljenje z adjuvantno terapijo (7, 8, 9, 10, 11, 12).

Rezultati randomizirane raziskave faze III o varnosti in učinkovitosti zdravljenja z oksaliplatinom v kombinaciji s peroralnim fluoropirimidinom kapecitabinom (XELOX) v primerjavi s kemoterapijo 5-FU v infuziji ter folinatom pri bolnikih s karcinomom debelega črevesa v stadiju III (13) je pokazala, da ima kemoterapija po shemi XELOX manj zapletov z mielosupresijo in stomatitisom, ima pa več kožnih neželenih učinkov kot kemoterapija poshemi 5-FU/LV, ob oksaliplatinu pa je dodatno več nevrosenzoričnih neželenih učinkov. Primerljivi so tudi neželeni učinki sistemske kemoterapije po shemi

XELOX z neželenimi učinki kemoterapije po shemi FOLFOX iz raziskave MOSAIC.

Adjuvantno zdravljenje je učinkovito za bolnike stadija II z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (T4N0M0 ali T3N0M0 s tumorji, ki so G3 - G4, vaskularna invazija, limfatična invazija, pozitivni kirurškimi robovi - R1 resekcija) operiranimi v ileusu, s perforacijo tumorja, negativnimi regionalnimi bezgavkami, kadar je pregledanih manj kot 12 regionalnih bezgavk (4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12), in seveda bolnike stadija III: T2- 4, N1- 2M0 (4, 5, 7, 8). Uporabljamo FOLFOX ali kapecitabin. Kombinacija oksaliplatina s fluoropirimidini je bolj učinkovita od monoterapije s kapecitabinom, z večjim 5-letnim preživetjem, več je ozdravitev, je pa tudi več neželenih učinkov. Pred vsako odločitvijo o sistemskem zdravljenju pa mora biti zdravnik natančno seznanjen z vsemi bolnikovimi sočasnimi boleznimi in terapijo, ki jo bolnik jemlje. Presoditi mora tudi stanje zmogljivosti bolnika za sistemsko zdravljenje in šele na osnovi tega se odloči o najbolj optimalnem načinu adjuvantnega zdravljenja za vsakega bolnika posebej, tako da je dobrobit adjuvantne terapije čim večja, pri nekaterih bolniki pa je tovrstno zdravljenje zaradi sočasnih bolezni, kot so angina pectoris, stanje po akutnem miokardnem infarktu, bolniki z NYHA 3 in 4, s slabo ledvično in jetno funkcijo ipd., celo kontraindicirano.

Spremljanje bolnikov

Bolnike po končani adjuvantni kemoterapiji nato redno spremljamo, kar nam omogoča, da morebitno ponovitev bolezni čim hitreje odkrijemo in tako lahko tudi uspešno zdravimo. Minimalna priporočila za spremljanje teh bolnikov so: anamneza, klinični pregled, ultrazvok trebuha, določitev serumske vrednosti CEA, prve dve leti vsake tri mesece, nato dve leti na šest mesecev in nato enkrat letno. Potrebne pa so tudi redne kolonoskopije, prva v šestih mesecih po zaključnem zdravljenju, nato na ena do tri leta, odvisno od izvida prve kolonoskopije, po priporočilu endoskopista. Kirurška odstranitev tumorja še vedno ostaja edina metoda zdravljenja za ozdravitev bolnikov z rakom debelega črevesa, vendar naj bi vsi bolniki stadija III in bolniki stadija II s slabimi napovednimi dejavniki pooperativno prejeli adjuvantno zdravljenje s kemoterapijo, saj to zmanjša število ponovitev bolezni in poveča število ozdravitev.

Literatura

- Rak v Sloveniji 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2011.
- Levin B. Colorectal cancer: screening and surveillance. In: Kelsen DP, Daly MJ, Keren SE, Levin B, Tepper JE eds. Gastrointestinal oncology. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2002: 703-16.
- 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.
- Cassidy J, Scheithauer W, McKengrick J, et al. Capecitabine vs bolus 5 FU/ leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer (the X- ACT study): efficacy results of a phase III trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2004 (abstr 3509).
- Twelves C, Wong A, Nowacki M, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005; 352(26): 2696-704.
- Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer, N Engl J Med 2004, 350; 2343-2351.
- De Graumont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow up 4 years. J Clin Oncol 2005, 23, Proc ASCO 16S; abstr 3501.
- Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med 2005; 352: 476-87.
- Johnston PG. Stage II colorectal cancer: To treat or not to treat. The Oncologist 2005; 10: 332-334.
- Baddi L, Benson III A. Adjuvant therapy in stage II colon cancer: Current approaches. The Oncologist 2005; 10: 325-331.
- Sobrero A, Guglielmi A. Current controversies in adjuvant therapy of colon cancer. Ann Oncol 2004; 15(4):iv39- iv41. 2004; 350: 2343-51.
- ESMO Minimum Clinical Recommendation for diagnosis, adjuvant treatment and follow- up of colon cancer. Ann Oncol 2005; 16 (1): i16-i17.
- Schmoll HJ, Taberero J, Nowacki M et al. Final safety from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs. bolus 5-FU/LV as adjuvant therapy for patients (pts) with stage III colon cancer.

Sledenje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke po radikalnem zdravljenju

Irena Oblak

Po končanem zdravljenju, tako kirurškem ali kombiniranem zdravljenju karcinoma debelega črevesa in danke (DČD), je potrebno redno sledenje bolnikov po priporočenem protokolu. Namen sledenja je zgodnje odkritje ponovitve bolezni, prekancerov ali eventualnih metahronih (novo nastalih) tumorjev, ki jih v zgodnji obliki lahko uspešno zdravimo. Sledenje je pomembno tudi za zdravljenje kasnih zapletov zdravljenja, omogoča psihološko podporo bolniku in na koncu lahko ob tem sledimo ter ovrednotimo tudi uspešnost našega dela.

Znano je, da se rak DČD ponovi pri 30 do 50 % bolnikov (1). Kar 70 % ponovitev odkrijemo v prvih dveh letih, 80 % v prvih treh letih in 90 % in več ponovitev bolezni v petih letih po operaciji primarnega tumorja (2). Dokazano je, da redno sledenje bolnikov po zdravljenju izboljša izid bolezni (1, 3, 4, 5, 6), saj zmanjša smrtnost bolnikov zaradi raka za 9 do 13 % (1).

Prilagoditi ga moramo posameznemu bolniku, tako njegovi starosti kot splošnemu stanju, stadiju njegove bolezni, sočasnimi boleznimi ter možnostim nadaljnjega zdravljenja v primeru ponovitve bolezni.

Postopki sledenja so pri raku debelega črevesa podobni kot pri sledenju raka danke. Pri zadnjem je potrebno še skrbno kontrolirati anastomozo (po nizki sprednji resekciji) z rednimi rektoskopijami. Namen je odkriti eventualno zgodnjo ponovitev bolezni na anastomozi, ki je prognostično ugodnejša, kot so ostale ponovitve bolezni v mali medenici (7).

Prve dve leti po zdravljenju bolnike vsake tri mesece klinično pregledamo in odvezamo kri za tumorski označevalec CEA (karcinoembrionalni antigen). Po dveh letih interval podaljšamo na šest mesecev. Kolonoskopija se svetuje v prvem letu po zdravljenju oz. 3 do 6 mesecih po zdravljenju, če ni bila uspešno opravljena v času zamejitvenih preiskav pred

pričetkom zdravljenja. Ponovila naj bi jo treh letih in kasneje po petih letih, če ni bilo najti posebnih najdb. V nasprotnem primeru je interval do naslednje kontrolne kolonoskopije odvisen od patohistološkega izvida. Slikovna diagnostika, kot sta računalniška tomografija (CT) pljuč in CT trebuha se svetujejo enkrat letno. Pomembno je poudariti, da rentgensko slikanje pljuč in ultrazvok trebuha ne zadoščajo za sledenje, predvsem ne pri bolnikih z višjim stadijem bolezni oz. prisotnimi negativnimi prognostičnimi dejavniki, kot so prisotnost angio- in limfangioinvazije, ter pri slabo diferenciranih tumorjih.

Rektoskopija pri bolnikih s karcinomom danke naj bi se opravljala na vsakih šest mesecev, do skupne dobe pet let, magnetna resonanca (MRI) male medenice pa enkrat letno. Zavedati se moramo, da pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo (PET-CT) ni rutinska preiskava pri sledenju bolnikov z rakom DČD (8) (Tabela 1).

Praviloma bolnike s karcinomom debelega črevesa po operaciji ali pa zaključku adjuvantne kemoterapije sledijo kirurgi. Bolnike s karcinomom danke, ki so bili le operirani, sledijo kirurgi, v kolikor pa so bili zdravljeni kombinirano s predoperativnim obsevanjem s/brez kemoterapije ali pooperativno radiokemoterapijo pa izmenično kirurgi in radioterapevti onkologi do pet let po zdravljenju. Kasneje sledenje prevzame osebni zdravnik, saj se zaradi možnosti pojava kasnih ponovitev bolezni svetuje sledenje od 7 do 10 let po zdravljenju.

V primeru, da med sledenjem bolnika najdemo povišano vrednost tumorskega označevalca CEA, moramo ponoviti preiskave, ki jih uporabljamo za zamejitev bolezni - kolonoskopija, CT prsnega koša, CT trebuha, MRI male medenice pri sumu na ponovitev v mali medenici oz. pri raku danke. V kolikor te preiskave ne pojasnijo povišanega CEA, opravimo še PET-CT. V kolikor je tudi ta preiskava negativna, ponavljamo slikovno diagnostiko na tri mesece, do razjasnitve. Zavedati pa se moramo, da je lahko tumorski označevalec CEA povišan (< 10 ng/ml) tudi pri kadičih, bolnikih s KOPB, Chronovo boleznijo in pri ostalih vnetnih črevesnih obolenjih, pri jetrni cirozi, peptičnem ulkusu, zastoju v žolčevodih, ledvični odpovedi ali je lahko celo lažno povišan v 16 % (9, 10). Pri ponovitvi raka DČD ga najdemo povišanega pri 75 % bolnikov. V kolikor je njegova vrednost > 5 ng/ml, je njegova senzitivnost 34 % in specifičnost 84 % (9). Pogosteje je povišan pri jetrnih in

Tabela 1. Sledenje bolnikov po zdravljenju raka debelega črevesa in danke stadija I-III, brez ostanka bolezni

Vrsta preiskav	Sledenje (mesece)													
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamneza, klinični pregled	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CEA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Rektoskopija (rak danke po NSR)		+		+		+		+	+	+	+	+	+	+
Kolonoskopija		+*		+									+	
CT pljuč				+				+		+		+		
CT abdomna				+				+		+		+		+
MRI medenice (pri raku danke)				+				+		+				

retroperitonealnih zasevkih in manjkrat pri področni ponovitvi ali peritonealnih in pljučnih zasevkih. Poraste pa lahko celo 4 do 8 mesecev pred pojavom simptomov in znakov ponovitve bolezni (9).

S skrbnim sledenjem bolnikov po končanem radikalnem zdravljenju raka DČD lahko zmanjšamo njihovo smrtnost za 9 do 13 %. Zgodnje odkritje in zdravljenje ponovitve bolezni, prekancerov ali metahronih tumorjev omogoča namreč bolnikovo ozdravitev.

Literatura

1. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 813.
2. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, Gray R, Banedetti JK, Buyse M, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005; 23 (34): 8664-70.
3. Tiandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50 (11): 1783-99.
4. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1127-33.
5. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003; 3: 26.
6. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD002200.
7. Lowy AM, Rich TA, Skibber JM, Dubrow RA, Curley SA. Preoperative infusional chemoradiation, selective intraoperative radiation, and resection for locally advanced pelvic recurrence of colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg* 1996, 223: 177-85.
8. NCCN Guidelines in Oncology NCCN - Verzija. 2013
9. Moertel CG, Fleming TR, McDonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen C. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993; 270: 943-7.
10. Riubal Morell A. CEA serum levels in non-neoplastic disease. *Int J Biol Markers* 1992; 7 (3): 160-6.



Napredek zdravljenja bolnikov z razsejanim rakom debelega črevesa in danke z vidika internista onkologa

Janja Ocvirk

Izvleček

Metastatski rak debelega črevesa in danke je v večini primerov še vedno neozdravljiva bolezen, vendar pa sta se prognoza ter preživetje teh bolnikov močno izboljšala v zadnjem desetletju. Od srednjega desetmesečnega preživetja, ki smo ga dosegali z zdravljenjem s 5-fluorouracilom, ki je bilo do pred nekaj leti edino učinkovito zdravilo za zdravljenje teh bolnikov, smo prešli na preživetja daljša od 20 mesecev, kar so omogočila nova citostatska zdravila. V zadnjih desetih letih je bilo registriranih šest novih zdravil za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke: citostatiki - kapecitabin, irinotekan, oksaliplatin in tarčna zdravila - cetuksimab, bevacizumab in panitumumab. Kombinirano zdravljenje omogoča boljšo kakovost življenja in daljše remisije, s tem pa tudi daljša celotna preživetja. Uporaba kombinacije citostatikov s tarčnimi zdravili vodi še v nadaljnje podaljšanje srednjega preživetja teh bolnikov, tako zdravljeni bolniki imajo srednja preživetja daljša od 30 mesecev. Tovrstno zdravljenje, v kombinaciji z operacijo pljučnih ali jetrnih zasevkov, pa omogoča tudi zazdravitve. Pomembno je določanje mutacij na genu KRAS. Za kolorektalni rak je gen KRAS prvi biomarker, ki napoveduje, kako se bodo bolniki odzvali na zdravljenja z EGFR inhibitorji.

Uvod

Še pred dobrim desetletjem je zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke temeljilo na enem samem zdravilu – 5-fluorouracilu (5-FU). Z njim smo dosegali odgovore v okoli 20 %, obdobje do napredovanja bolezni je bilo štiri mesece in srednje preživetje bolnikov 10 do 11 mesecev. V obdobju od leta 2000 dalje so se z uvedbo novih citostatikov te vrednosti podvojile, ob dodatku tarčnih zdravil pa potrojile. Zdaj so odgovori na zdravljenja v prvi liniji zdravljenja metastatske bolezni > 45 %, čas do napredovanja bolezni okoli 8 mesecev in preživetja bolnikov ob uporabi novih citostatikov okoli 20 mesecev, ob dodatku tarčnih zdravil pa še precej daljši, tudi preko treh let. Uspešna operacija jetrnih zasevkov po zadnjih podatkih pomeni do 50 % petletno preživetje, poročajo pa tudi že o okrog 30 % 10-letnem preživetju.

Ob vseh spoznanjih je bil sprejet tudi koncept terapije drugega in tretjega reda za bolnike z metastatskim rakom debelega črevesa in danke. Kar je bilo torej še pred desetimi leti nemogoče, je danes stvarnost. Kemoterapija (KT) drugega reda daje odgovore v pribl. 20 %, čas do napredovanja bolezni je 4 mesece, srednje preživetje po KT drugega reda pa še pribl. 10 mesecev.

Ob upoštevanju novega biomarkerja - določitev mutacij na genu KRAS, lahko pri skupini bolnikov z nemutiranim genom

KRAS dosežemo odgovore v 60 do 80 %, če kemoterapiji dodamo še cetuksimab. Raziskave so pokazale, da boljši odgovori na zdravljenje pomenijo tudi večjo možnost operacije jetrnih zasevkov.

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

Obstajajo osnovne smernice, ki jih upoštevamo pri zdravljenju teh bolnikov. Pri bolnikih z velikimi tumorji, ki zapirajo lumen zaradi nevarnosti ileusa, priporočamo kirurško odstranitev primarnega tumorja širokega črevesa ali danke, ali pa predoperativno obsevanje in nato odstranitev tumorja danke. Pri bolnikih s solitarnimi zasevki v pljučih ali jetrih je operacija teh na prvem mestu, pri bolnikih z multiplimi zasevki v enem ali več organih pa zdravljenje s sistemsko kemoterapijo, če splošno stanje bolnika to dopušča.

Resektabilna metastatska bolezen

Pri bolnikih z metastatsko boleznijo, omejeno na jetra ali pljuča, je treba pretehtati možnost operacije zasevkov. Če opravimo radikalno resekcijo zasevkov takoj ob odkritju, se bolezen kljub vsemu ponovi v pribl. 80 %, zaradi česar se vse bolj govori o sistemskem zdravljenju, ki bi zmanjšalo možnost ponovitve bolezni. Najverjetneje bi bil najboljši pristop k zdravljenju teh bolnikov uvodna sistemska terapija, ki bi pokazala, ali je bolezen kemosenzitivna in nato bi po dosegu odgovora sledila operacija. Rezultati leta 2008 objavljene raziskave faze III EORTC GI-skupine (2), v kateri so bolniki pred operacijo prejeli šest aplikacij kemoterapije in šest aplikacij po operaciji, govorijo o dobiti tovrstnega pristopa. Takšen pristop bi sicer lahko pomenil tveganje, da bi bili potencialno ozdravljivi bolniki lahko izgubljeni zaradi zgodnjega napredovanja bolezni ob zdravljenju s sistemsko terapijo. Ker pa je zgodnjih napredovanj bolezni ob standardnem zdravljenju s kombinirano sistemsko terapijo pribl. 10 %, je potencialna korist tovrstne terapije večja od tveganja za zgodnje napredovanje bolezni (1, 2).

Neresektabilna potencialno zazdravljiva metastatska bolezen

To skupino predstavljajo bolniki z boleznijo, omejeno na jetra ali pljuča, katere obseg pa je prevelik, da bi bila resektabilna. Glavni cilj sistemskega zdravljenja teh bolnikov je zmanjšanje obsega zasevkov toliko, da bi bila mogoča radikalna resekcija. Pri izbiri sistemske terapije se moramo zavedati, da imajo ti bolniki po radikalni resekciji enake možnosti 5-letnega preživetja kot že primarno resektabilni, torej 30 do 50 %. Z

neoadjuvantno sistemsko terapijo se obseg bolezni zmanjša za toliko, da je nato mogoča radikalna resekcija. Tako smo učinkoviti pri 15 % bolnikov. Ker želimo čim večje zmanjšanje tumorske mase, uporabljamo najbolj učinkovite kombinacije citostatikov, in sicer FOLFIRI (irinotekan/5-fluorouracil/kalcijev folinat) in FOLFOX (oksaliplatin/5-fluorouracil/kalcijev folinat). Obe kombinaciji sta enako učinkoviti. Seveda pa že več let kapacitabin pomeni zamenjavo za 5-FU ter sta tako kombinaciji XELOX in XELIRI ravno tako učinkoviti ter uporabljani kot prej navedeni. Raziskave so pokazale, da boljši odgovori na zdravljenje pomenijo tudi večjo možnost operacije jetrnih zasevkov (16). Da dosežemo čim boljše odgovore, kemoterapijo kombiniramo tudi s tarčnimi zdravili. Dodatek cetuksimaba standardni kemoterapiji izboljša odgovore na zdravljenje in podvoji število jetrnih resekcij v primerjavi s samo neoadjuvantno kemoterapijo (17). Novejše objavljene raziskave kažejo, da z določanjem mutacij na genu KRAS lahko določimo skupino bolnikov, ki bo z zdravljenjem s cetuksimabom pridobila največ - to so bolniki s KRAS wt (nemutirana oblika KRAS). Odsotnost KRAS mutacije se je v raziskavah izkazala za napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje, časa do napredovanja bolezni in preživetja (18). V tej skupini so bili odgovori na zdravljenje v primerjavi s samo kemoterapijo za relativno 40 do 60 % boljši. Pri bolnikih, pri katerih z neoadjuvantnim zdravljenjem dosežemo resektabilnost jetrnih zasevkov, dosežemo tudi bistveno podaljšanje preživetja. Petletno oz. desetletno preživetje, 40 oz. 25 % (www.livermetsurvey.org), je primerljivo s preživetji bolnikov, pri katerih je bila mogoča primarna resekcija jetrnih zasevkov, kar pomeni velik napredek v zdravljenju metastatskega kolorektalnega raka: randomizirana multicentrična raziskava cetuksimaba s FOLFOX ali FOLFIRI pri bolnikih s nemutiranim genom KRAS s primarno neresektabilnimi jetrnimi zasevki. Rezultati raziskave so vzpodbudni, ob 80 % odgovoru na zdravljenje je bila pri 34 % bolnikov dosežena R0 resekcija. (3). Dodatek bevacizumaba, zdravila, ki sodi v skupino zaviralcev angiogeneze, daje v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana (IFL shema) odgovore pri 48 % bolnikov, dodatek bevacizumaba k shemi FOLFOX ali XELOX tudi izboljša odgovore na zdravljenje s kemoterapijo (24, 26, 28).

Neresektabilna metastatska bolezen

Večina bolnikov v stadiju IV ima neresektabilno metastatsko bolezen z zasevki v več kot enem organu, tako da kirurško zdravljenje ne more biti radikalno. Standardno zdravljenje teh bolnikov je sistemsko kemoterapija ali kemoterapija v kombinaciji s tarčnimi zdravili. Zdravljenja teh bolnikov v zadnjih 10. letih so prinesla ključna spoznanja o tovrstnem zdravljenju:

- Kemoterapija s fluoropirimidini je bistveno boljša od dobrega podpornega zdravljenja, saj omogoča podaljšanje preživetja in boljše kakovost življenja.
- Čim bolj zgodaj pričnemo zdravljenje, tem boljše je.
- Kombinacija kalcijevega folinata in 5-FU je bolj učinkovita od samega 5-FU. Infuzijski 5-FU je boljši od bolusnega.
- Kombinirana kemoterapija z dvema zdraviloma v zdravljenju 1. reda je bolj učinkovita kot monoterapija, a ima tudi več neželenih učinkov.
- Zdravljenje s kombinacijo polikemoterapije in dodatkom tarčnih zdravil je bolj učinkovito od same kombinirane kemoterapije, vodi pa tudi v podaljšanje preživetja.
- Sistemsko terapija drugega reda je bolj učinkovita v

primerjavi z dobrim podpornim zdravljenjem (5, 6), kar velja tudi za terapijo III. reda.

Aplikacija te zamisli v klinično prakso ni vedno le premočrna, saj moramo vedeti, da najbolj učinkovito zdravljenje ni vedno tudi najboljša izbira za posameznega bolnika. Pri vsakodnevem odločanju in izbiri zdravljenja moramo upoštevati:

- starost;
- stanje zmogljivosti bolnika;
- simptome, ki nastajajo zaradi tumorja;
- velikost in razširjenost zasevkov;
- linijo zdravljenja;
- sočasne bolezni.

Katero sistemsko zdravljenje izbrati pri metastatski bolezni?

Na vprašanje o tem, katerega izmed dvojčkov naj izberemo, ni jasnega odgovora. Tako FOLFIRI kot FOLFOX sta enako učinkovita, kar so pokazale randomizirane raziskave, kjer so neposredno primerjali obe zdravljenji. Tudi preživetja so primerljiva, tako da sta dvojčka enako priporočljiva v zdravljenju prvega in drugega reda. Oba načina zdravljenja imata tudi primerljivo toksičnost, le da je njen spekter različen. Nevrotoksičnost je značilna za FOLFOX, medtem ko je pri FOLFIRI več diarej in alopecije. Nevrotoksičnost je lahko velika, je kumulativna in se pojavlja v kasnejših ciklih zdravljenja s FOLFOX, medtem ko je toksičnost FOLFIRI zelo zgodnja, pojavi se lahko že ob prvem ciklu (4, 7-10).

Glede na to, da je zdravljenje s FOLFOX prešlo v adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke, stadija III, se bodo internisti onkologi kmalu srečevali z bolniki, ki bodo imeli napredovanje bolezni po zdravljenju s to KT, in zato bo FOLFIRI kmalu prva izbira zdravljenja metastatskega raka debelega črevesa in dank v kombinaciji z biološkimi zdravili.

Nova tarčna zdravila

V redni klinični uporabi imamo tri tarčna zdravila: cetuksimab, bevacizumab in panitumumab. Cetuksimab je himerno monoklonalno protitelo, ki se veže na zunaj celični del receptorja za epidermalni rastni dejavnik (EGFR). Pri tem 60 do 80 % tumorjev debelega črevesa in danke čezmerno izraža EGFR. Predklinične in klinične raziskave so potrdile učinkovitost cetuksimaba v monoterapiji in v kombinaciji s FOLFIRI pri bolnikih, odpornih na zdravljenje s FOLFIRI. Klinična raziskava faze III je pokazala izboljšanje preživetja brez bolezni bolnikom, zdravljenim s kombinacijo cetuksimaba in FOLFIRI, ob odpornosti na FOLFIRI, ob čemer pa se ni povečala toksičnost same kemoterapije. Neželeni učinki zdravljenja s cetuksimabom so alergična reakcija in kožne reakcije ter so obvladljivi. Ugotovili so, da imajo bolniki s kožno reakcijo II. stopnje večjo možnost odgovora na zdravljenje (11). Učinkovitost in varnost zdravila erbitux v kombinaciji z irinotekanom, pri bolnikih refraktarnih na kemoterapijo, je bila potrjena še z drugimi multicentričnimi raziskavami: MABEL (12) in LABEL (13). Uporabni podatki prihajajo tudi iz novejših študij, za katerimi lahko najdemo tudi številne študije faze II, kar vse skupaj kaže na zelo primerljive in konsistentne ugotovitve. Cetuksimab je tudi edino biološko zdravilo, ki je v monoterapiji v študiji faze III NCIC CO.17 potrdilo učinkovitost, varnost in izboljšano kakovost življenja pri bolnikih, ki so izčrpali ostale možnosti zdravljenja. Bolniki,

ki so bili zdravljeni s tedenskimi odmerki cetuksimaba (monoterapija), so imeli signifikantno podaljšano preživetje in izboljšano kakovost življenja, v primerjavi z bolniki, ki so dobivali najboljše podporno zdravljenje (14). Zelo uporabni klinični podatki sledijo tudi iz raziskave faze III - EPIC, kjer so bolniki, po neučinkoviti kemoterapiji z oksaliplatinom prejeli bodisi kemoterapijo z irinotekanom ali pa kombinacijo irinotekana s cetuksimabom. Tudi ta raziskava je pokazala, da dodatek cetuksimaba k zdravljenju signifikantno poveča število odgovorov na zdravljenje za 4-krat, signifikantno podaljša čas do napredovanja bolezni in obenem izboljša kakovost življenja (15). Izsledki dveh randomiziranih raziskav (CRYSTAL, OPUS), v katerih so bolniki prejeli cetuksimab v prvi liniji zdravljenja razsejanega raka debelega črevesa in danke, so pokazali, da spremembe na genu KRAS pomenijo napovedni dejavnik uspešnosti zdravljenja tarčnih zdravil, ki delujejo preko EGFR-receptorja. Za bolnike z rakom debelega črevesa in danke je to prvi biomarker, s pomočjo katerega bomo lahko za vsakega posameznika izbrali zdravljenje, ki mu bo zagotovilo boljši odgovor, daljše preživetje in večjo kakovost življenja (17, 18). Zdravljenje s cetuksimabom je pomembno pri bolnikih tudi zato, ker jim omogoča visoko resektabilnost (7,0 % vs. 3,7 %) v primerjavi z zdravljenjem s kemoterapijo.

Panitumumab je humano monoklonsko protitelo. Tarča je receptor za epidermalni rastni dejavnik, ki je prekomerno izražen na tumorskih celicah raka debelega črevesa in danke. Pri bolnikih, ki nimajo mutacij v genu KRAS, vezava protitelesa proti EGFR (Panitumumab) inhibira EGFR pot, pri bolnikih s prisotno mutacijo pa zaradi te zdravilo ni učinkovito. Opravljenih je bilo več kliničnih raziskav pri metastatskem raku debelega črevesa in danke.

V randomizirani klinični raziskavi faze III so bili bolniki z napredovalim rakom debelega črevesa in danke zdravljeni v prvi liniji s kemoterapijo po shemi FOLFOX 4 oziroma je bil tej kemoterapiji dodan še panitumumab. Vključili so 1.183 bolnikov, ki so jim določili KRAS status. Bolniki s KRAS wt, ki so prejeli panitumumab in FOLFOX 4, so imeli signifikantno boljše preživetje do napredovanja bolezni (9,6 meseca) v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni samo s kemoterapijo FOLFOX 4 (8 mesecev) (HR 0,80; $p = 0,02$). Ugotovili so tudi podaljšanje celokupnega preživetja, in sicer je bilo to v skupini zdravljeni s panitumumabom ter kemoterapijo 23,9 meseca v primerjavi s preživetjem bolnikov zdravljenih s kemoterapijo - 19,7 meseca (HR 0,83; $p = 0,072$). Pri bolnikih, ki so imeli izraženo mutacijo KRAS, dobrobiti dodatka panitumumaba h kemoterapiji niso ugotovili (20, 22).

V randomizirani klinični raziskavi faze III so bolnike z metastatskim rakom debelega črevesa in danke zdravili v drugi liniji s kemoterapijo FOLFIRI v primerjavi s kemoterapijo FOLFIRI in panitumumabom. V raziskavo je bilo vključenih 1.186 bolnikov, ki so bili randomizirani 1:1. Pri tem jih je 579 (55 %) imelo KRAS wt tumorje. Pri bolnikih s KRAS wt tumorji je dodatek panitumumaba kemoterapiji FOLFIRI izboljšal preživetje do napredovanja bolezni. Srednji PFS je bil 5,9 meseca pri zdravljenih s FOLFIRI plu panitumumab v primerjavi s 3,9 meseca pri zdravljenih samo s kemoterapijo FOLFIRI v drugi liniji (HR 0,73; $p = 0,004$). Ugotavljali so tudi trend izboljšanja celokupnega preživetja pri zdravljenih s panitumumabom in kemoterapijo (14,5 meseca) v primerjavi s kemoterapijo samo (12,5 meseca), vendar pa razlika ni bila

statistično značilna (HR 0,85; $p = 0,12$). Pri bolnikih s KRAS mutacijo razlik med skupinama v učinkovitosti ni bilo, ne v času do napredovanja bolezni, ne v celokupnem preživetju (21). Uporabljamo tudi panitumumab v monoterapiji po izčrpanem zdravljenju s kemoterapijo (23).

Povečano izražanje žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF) je pomemben spodbujevalec tumorske angiogeneze pri raku debelega črevesa in danke, kakor tudi pri številnih drugih rakih. Bevacizumab je rekombinantno humanizirano protitelo proti VEGF. Kombinirano zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke se je izkazalo za učinkovito. Dodatek bevacizumaba kemoterapiji po shemi IFL poveča odgovor na zdravljenje za 10 % ter značilno podaljša preživetje za pet mesecev. Najbolj pogosti neželeni učinki ob zdravljenju z bevacizumabom so proteinurija, hipertenzija in tromboembolični zapleti (24). Opazovalna raziskava BEAT je pokazala razliko v preživetju bolnikov, ki so bili v prvi liniji zdravljeni s kemoterapijo v kombinaciji z bevacizumabom v primerjavi s samo kemoterapijo (23,7 meseca in 11,6), kakor tudi nekaj drugih raziskav (25-27).

Po podatkih študije E3200 J. Giantonia in sodelavcev, ki je proučevala učinkovitost bevacizumaba v odmerku 10 mg/kg v kombinaciji s shemo FOLFOX 4 pri bolnikih z napredovalim rakom debelega črevesa in danke, ki so bili predhodno zdravljeni, je bilo 829 bolnikov randomiziranih v tri skupine glede na režim zdravljenja; FOLFOX 4 z dodatkom bevacizumaba, FOLFOX 4 samostojno, bevacizumab samostojno. Zdravila so bolniki prejeli v dvotedenski shemi zdravljenja. Dodatek bevacizumaba k zdravljenju po shemi FOLFOX 4 je statistično značilno podaljšal preživetje (12,9 vs. 10,8 meseca, $p < 0,001$). Opazili so tudi statistična izboljšanja v preživetju brez napredovanja bolezni (7,3 vs. 4,7 meseca; $p < 0,0001$) in objektivni odgovor na zdravljenje (22,7 % vs. 8,6 %). Rezultati klinične raziskave so pokazali, da je bilo pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo bevacizumaba in kemoterapijo po shemi FOLFOX 4, srednje celokupno preživetje za 2,1 meseca daljše kot pri bolnikih zdravljenih po shemi FOLFOX 4. Statistično pomembno daljši je bil tudi čas do napredovanja bolezni, tveganje za smrt pa se je zmanjšalo za 24 % (29). Podobni so bili tudi rezultati druge raziskave (28). Bevacizumab je učinkovit tudi v drugi liniji zdravljenja, kar so pokazale raziskave BriTE in ARIES (29, 30). Zdravilo je torej namenjeno zdravljenju tako v prvi liniji, drugi ali po progresu ob že uporabljeni kombinaciji z bevacizumabiom, z vsemi standardnimi kombinacijami kemoterapij (31-40).

Sklepi

Zadnja leta so nam prinesla šest novih zdravil v zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke, in sicer kapecitabin, irinotekan, oksaliplatin, cetuksimab, bevacizumab in panitumumab. Njihova kombinirana uporaba omogoča bolnikom boljše zdravljenje, boljše kakovost življenja in daljša preživetja. Do uvedbe teh so bila srednja preživetja teh bolnikov 11 mesecev, z njihovo uporabo pa se podaljšujejo preko treh let, v kombinaciji z operacijo zasevkov pa preko pet let. Sistemska zdravljenja so čedalje bolj učinkovita, a tudi bolj zahtevna in zato sodijo le v roke izkušenih internistov onkologov. Za načrtovanje zdravljenja bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke pa je nujen multidisciplinaren pristop, saj le tako bolnikom lahko nudimo najbolj optimalno zdravljenje. Napredek v razumevanju biologije

rakave celice nam je prinesel v prakso možnost uporabe prvega biomarkerja - določitev prisotnosti mutacije KRAS. Z razvojem tega pričakujemo, da bo prav to področje odločilno za izbor zdravljenja pri posameznem bolniku, saj potekajo številne raziskave novih biomarkerjev, ki bodo bolniku omogočali še bolj prilagojeno zdravljenje.

Literatura

- Malafosse R, Penna C, Cunha AS, Nordlinger B. Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies. *Ann Oncol* 2001; 12: 887-94.
- Nordlinger B., Sorbye H., B. Glimelius, Poston G.J. Peri-operative FOLFOX4 chemotherapy and surgery for resectable liver metastases from colorectal cancer. *The Lancet* 2008 Mar. 22; 371 (9617): 963-5.
- Folprecht G., Gruenberger T., Hartmann J. T. Randomized multicenter study of cetuximab plus FOLFOX or cetuximab plus FOLFIRI in neoadjuvant treatment of non-resectable colorectal liver metastases. *ESMO* 2008, Abstract #510PD.
- Turnigard C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomised GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-37.
- 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 William & Wilkins, 2002: 825-52.
- Meta-analysis group in cancer: The efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16: 301-8.
- Cunningham D, Pyrhonem S, James DR et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413-8.
- Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan study group*. *N Engl J Med* 2000; 343: 905-14.
- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-7.
- DeGraumont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorine and fluorouracil with and without oxaliplatin as firstline treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 2938-47.
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-74.
- Wilke H, Glynne-Jones R, Thaler J, et al. MABEL – A large multinational study of cetuximab plus irinotecan in metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan. *J Clin Oncol* 2006; 24(18S): Abstract 3549. Updated information presented at ASCO
- De Cerqueira Mathias C, Perazzo F, Simon S, et al. Cetuximab plus irinotecan in heavily-pretreated patients with mCRC: preliminary data from the LABEL study. *Ann Oncol* 2007; 18(Suppl 7): Abstract P-0159.
- Jonker DJ, Karapetis CS, Moore M, et al. Randomized phase III trial of cetuximab + Best Supportive Care (BSC) versus BSC alone in patients with pre-treated metastatic colorectal cancer (NCIC CTG CO.17). *N Engl J Med* 2007; 357: 2040-2049.
- Sobrero A, Hochster H, Luppi G, et al. Cetuximab plus irinotecan in patients with mCRC who have failed prior oxaliplatin-based therapy: The EPIC trial. *Ann Oncol* 2007; 18(Suppl 7): Abstract O-0030. Updated information presented at WGCIC.
- Folprecht G., et al *Ann Oncol* 2005, 16: 1311-1319.
- Van Cutsem E, Bodoky G, Roh JK, et al. CRYSTAL, a randomized phase III trial of cetuximab plus FOLFIRI vs. FOLFIRI in first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer Supplements* 2007; 5 (Suppl 4): 235(Abstract O-3001). Updated information presented at ECCO.
- Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, et al. The CRYSTAL study: Assessment of the predictive value of KRAS status on clinical outcome in patients with mCRC receiving first-line treatment with cetuximab or cetuximab plus FOLFIRI. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 6): vi17-8 (Abstract O-031). Updated information presented at WCGIC.
- René Adam, Thomas Aloia, Francis Le´vi, Dennis A. Wicherts, Robbert J. de Haas, Bernard Paule, Marie-Pierre Bralet, Mohamed Bouchahda, David Machover, Michel Ducreux, Vincent Castagne, Daniel Azoulay, and Denis Castaing, *JCO* 2007, VOLUME 25, NUMBER 29, OCTOBER 10 2007:Hepatic Resection After Rescue Cetuximab Treatment for Colorectal Liver Metastases Previously Refractory to Conventional Systemic Therapy.
- Douillard JY, Sien S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697-705.
- Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4706-13.
- Peeters M, Price T. Biologic therapies in the metastatic colorectal cancer treatment continuum – Applying current evidence to clinical practice. Available online on 6 September 2011 prior to inclusion in a issue *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 397-406.
- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658-1664.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335.
- Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 689.
- Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009; 20:1842.
- Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology* 2010; 78: 376.
- Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013.
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539.
- Vincenzi B, Santini D, Russo A, et al. Bevacizumab in association with de Gramont 5-fluorouracil/folinic acid in patients with

- oxaliplatin-, irinotecan-, and cetuximab-refractory colorectal cancer: a single-center phase 2 trial. *Cancer* 2009; 115: 4849.
31. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3697.
 32. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3502.
 33. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3706.
 34. Chen HX, Mooney M, Boron M, et al. Phase II multicenter trial of bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer: an NCI Treatment Referral Center Trial TRC-0301. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3354.
 35. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3191.
 36. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; 26: 5326.
 37. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
 38. Leonard B, Salzt, Stephen Clarke, Eduardo Diaz Rubio. Bevacizumab in combination with Oxaliplatin based chemotherapy as first line treatment in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *JCO* april 2008; Vol. 6, Number: 12.
 39. Booth C. Correspondence: Bevacizumab in Advanced Colorectal Cancer: A Challenge to the Current Paradigm. *JCO*. October 1, 2008; 26(28): 4693-4694.
 40. Saltz L. In Reply. *JCO*. October 1, 2008; 26(28): 4694-4695.
 41. Gianonio et al. *JCO* 2007; 25: 1539-1544.
-

Rezultati kirurškega zdravljenja resektabilnih jetrnih metastaz pri raku debelega črevesa in danke v UKC Maribor

S. Potrč, M. Horvat, T. Jagrič, J. Ocvirk, V. Velenik, B. Krebs, A. Ivanec

Povzetek

Izhodišča: Pri bolnikih z jetrnimi metastazami (JM) pri kolo-rektalnem raku (KRR) le kirurško zdravljenje, sedaj pogosto kombinirano z drugimi načini zdravljenja, nudi možnost dolgotrajnejšega preživetja ali pa celo upanje na ozdravitev. Namen raziskave je prikaz možnosti multimodalnega načina zdravljenja in ocenitev rezultatov takšnega zdravljenja JM pri KRR pri naših bolnikih.

Metode: V obdobju od 1. julija 1997 do 31. decembra 2011 je bilo opravljenih 377 jetrnih operacij pri 281 bolnikih z metastazami KRR (178 moški, 103 ženske; povprečna starost 63,3 leta; razpon 27 do 85 let).

Rezultati: Od skupno 377 operacij zaradi JM KRR je bila 324-krat opravljena resekcija jeter, od tega pri 28 bolnikih kombinirana z RFA. 235 (79,4 %) je bilo R0 resekcij, 54 (18,2 %) je bilo R1 in 7 (2,4 %) R2 resekcij. Skupno 53 posegi so bile RFA JM. Pri 113 bolnikih so bile JM ugotovljene sinhrono ob ugotovitvi KRR, pri 168 pa je šlo za metahrone JM. 145 bolnikov je imelo unilobarne, 136 pa bilobarne metastaze. Povprečno je bilo 2,9 jetrnih metastaz, povprečna velikost metastaz pa je bila 4,3 cm. Pri 46 bolnikih je bilo obolenje prisotno tudi zunaj jeter. 131 bolnikov je pred jetrno operacijo prejelo neoadjuvantno kemoterapijo. 16-krat je bila za povečanje preostanka jeter opravljena portalna embolizacija, 10-krat pa ligatura desne veje vene porte. Simultana resekcija jeter je bila narejena pri 41 bolnikih. Pri prvi operaciji je bila opravljena resekcija jeter pri 252 bolnikih. Pri 239 bolnikih je bila narejena samo resekcija jeter, pri 23 bolnikih pa je bila resekcija kombinirana še z radiofrekventno ablacijo JM (RFA). Od 239 resekcij JM brez dodatne RFA je bilo 198 (83 %) resekcij R0, 36 (15 %) R1, 5 (2 %) pa R2 resekcij. Pri 29 bolnikih je bila narejena samo RFA JM (20-krat odprta RFA, 9-krat perkutana RFA). Zaradi ponovitve obolenja smo operirali 73 bolnikov, pri katerih smo opravili 96 posegov (1 do 6 na bolnika). Upoštevajoč vse opravljene operacije (377) je bila skupna pooperacijska obolevnost 25,5 %, 30-dnevna umrljivost pa je bila 1,9 %. Pričakovano 5-letno preživetje pri bolnikih z R0 resekcijo JM in brez zunaj jetrnega obolenja je bilo 38,3 % (mediano preživetje: 43 mesecev).

Zaključki: Resekcije jeter so varne (morbidity: 25,5 %; 30 mortaliteta: 1,9 pri R0 resekcijah), glede na pričakovano dolgoročno preživetje (5-letno 38,3 %, mediana 43 mesecev) pa trenutno predstavljajo najučinkovitejši način zdravljenja bolnikov z metastazami KRR. Poudarjen je pomen multidisciplinarnega pristopa in multimodalnega zdravljenja bolnikov z metastazami KRR.

Uvod

Več kot tretjina bolnikov s kolorektalnim rakom (KRR) ima bolezen ugotovljeno že v napredovali fazi. Upoštevajoč rast incidence KRR in dejstvo, da ima vsaj 25 do 30 % bolnikov

jetrne metastaze (JM) že ob postavitvi diagnoze primarnega tumorja, v istem odstotku pa se pojavijo še pri bolnikih v roku dveh do treh let po resekciji primarnega tumorja, to pomeni, da se povečuje tudi absolutno število bolnikov z JM (1). Žal pa je resekcija metastaz na jetrih pri KRR možna le pri 10 do 30 % bolnikov (2, 3, 4, 5). Preživetje bolnikov z JM KRR, ki niso zdravljeni, je manj kot 12 mesecev (2). Zaenkrat še vedno velja, da le kurabilna resekcija metastaz KRR nudi takšnim bolnikom možnost za dolgotrajnejše preživetje (25 do 58 % 5-letno preživetje) (3, 4, 5). Dandanes se odpirajo nova vprašanja glede najprimernejšega trenutka za operacijo JM KRR glede na operacijo primarnega tumorja: hkrati, 2 do 4 mesece po, pred. Sodobna kemoterapija z novimi tarčnimi zdravili nudi značilno podaljšanje preživetja pri neresektabilnih JM, hkrati pa odpira določenemu številu bolnikov s primarno neresektabilnimi JM možnost, da ob ugodnem odgovoru na takšno zdravljenje postanejo kandidati za jetrno resekcijo in imajo s tem možnost za dolgoročno preživetje (10 do 15 % takšnih bolnikov) (6). V zadnjem času se pri zdravljenju metastaz KRR uveljavljajo tudi različne ablativne metode, kot na primer radio-frekventna ablacija (RFA). Te se lahko uporabljajo kot dodatno metodo v okviru resekcije ali pa kot samostojne metode v smislu uničenja metastatskega tumorja v jetrih (7, 8). Velikega pomena je upoštevanje regeneracijske sposobnosti jeter. Portalna embolizacija (PE) ali ligatura dene veje vene porte (LDVP) odpira možnost kirurškega zdravljenja tistim bolnikom, ki bi lahko bili izpostavljeni pooperativnemu zapletu v smislu jeterne odpovedi zaradi premajhnega preostalega jetrnega tkiva jeter po resekciji (9, 10, 11). V specializiranih centrih so tudi najboljše jetrne operacije postale bolj varne in poročila iz teh centrov navajajo nizko perioperativno smrtnost (< 5 %) (5, 9, 11, 12, 13). Namen raziskave je prikaz možnosti multimodalnega načina zdravljenja in ocenitev rezultatov takšnega zdravljenja JM pri KRR ter ugotavljanje možnih dejavnikov, ki vplivajo na uspešnost zdravljenja.

Bolniki in metode

Retrospektivna analiza prospektivno spremljanih in v računalniški bazi podatkov vodenih bolnikov Oddelka za abdominalno in splošno kirurgijo UKC Maribor zajema obdobje od 1. julija 1997 do 31. julija 2011. Večina od 281 bolnikov je bila operirana po letu 2001, samo 25 bolnikov je bilo operiranih med letoma 1997 in 2001. Histološko so bili vsi primarni tumorji debelega črevesa adenokarcinomi. Predoperativni diagnostični postopek je zajemal: računalniško tomografijo (CT) trebušne votline, ultrazvočno preiskavo trebuha, kolonoskopijo, rentgen prsnega koša, tumorske označevalce (CEA, CA19-9), laboratorijske preiskave krvi (hemogram, proteinogram, ionogram, jeterni testi, urea, kreatinin) in koagulogram. Splošno sposobnost bolnika smo ocenjevali po ASA. Stopnjo kurabilnosti kirurškega posega (R) smo ocenje-

vali z R0 (domnevno kurabilno), R1 in R2 (nekurabilno; mikro ali makroskopsko ostanek rakavega tkiva).

Kriteriji, po katerih smo se odločali za jetrno resekcijo, so bili naslednji: bolnik brez pridruženih obolenj, ki bi onemogočale resekcijo jeter, možnost radikalne R0 resekcije ob ohranitvi vsaj 30 % zdravega jetrnega parenhima pri bolnikih brez neoadjuvantne kemoterapije in 40 % pri bolnikih po neoadjuvantni kemoterapiji. Število metastaz, metastaze na obeh straneh jeter in pa prisotnost metastaz zunaj jeter niso predstavljali absolutnih izključitvenih kriterijev. Resekcijo do treh jetrnih segmentov smo opredeljevali kot minor resekcijo, resekcijo več kot treh segmentov pa kot major resekcijo. Med laparotomijo je bila opravljena kompletna eksploracija trebušne votline. Pri vseh operiranih bolnikih smo pri operaciji opravili intraoperativni ultrazvok. Radiofrekventno ablacijo smo uporabljali kot perkutano ali odprto metodo, samostojno ob kontraindikaciji za resekcijo, in pa komplementarno ob resekciji jeter. V okviru pričujoče študije smo kot neoadjuvantno terapijo opredelili vsako kemoterapijo, ki jo je bolnik dobival bodisi kot adjuvantno za primarni tumor v roku pol leta pred operacijo JM ali pa kot dejansko neoadjuvantno terapijo pred jetrno operacijo. Indikacija za vrsto in časovno uskladitev kemoterapije glede na kirurški poseg je bila postavljena na onkološkem konziliju, žal pa iz popisov nismo dobili podatka o stanju resektabilnosti jeternih metastaz pred začetkom kemoterapije. Za portalno devaskularizacijo (portalna embolizacija ali ligatura desne vene porte) smo se odločali, kadar smo s CT preiskavo, pridobljeno volumetrijo, ugotovili, da bo preostanek jeter po predvideni resekciji premajhen (< 30 % normalna jetra, < 40 % jetra po kemoterapiji). Podatki o zdravljenju so bili na osnovi vnaprej pripravljenega protokola prospektivno ažurirani in računalniško podprto pripravljeni za analize. Vse zaplete in smrtne primer v roku 30 in 60 dni po operaciji smo opredelili kot pooperativne zaplete oziroma smrtnost. Kot zaplete smo šteli tiste, ki so bili stopnje 2 do 5 (14). Podatke o preživetju bolnikov smo pridobili iz Registra raka za Slovenijo. Datum zaključka raziskave je bil 31. julij 2011. Mediani čas sledenja vseh bolnikov je bil 1.864 dni. Pri statistični analizi smo uporabili Studentov t-test za numerične spremenljivke in χ^2 -test za izračunavanje razlik pri skupinah nominalnih spremenljivk. Analizo preživetja smo opravili po Kaplan-Meierjevi metodi, za primerjavo med skupinami smo uporabili test Log-Rank (16). Multivariatno analizo preživetja smo naredili po Coxovi regresijski metodi (17). Za vse preračune smo uporabljali Windowsov program SPSS-13.

Rezultati

Splošne značilnosti bolnikov, operiranih zaradi JM KRR

Mesto primarnega KRR je bila pri 45 bolnikih (16 %) v desnem ali v prečnem delu debelega črevesa, pri 108 bolnikih (38,5 %) v levem ali sigmoidnem delu debelega črevesa in pri 119 bolnikih v danki (42,3 %). Pri devetih bolnikih (3,2 %) je bil primarni tumor na več kot enem mestu v debelem črevesu. Ob operaciji primarnega KRR je imelo 187 bolnikov (66,5 %) zasevke v bezgavke. Za 26 bolnikov ne razpolagamo s podatkom o zamejitvi primarnega tumorja. Po klasifikaciji UICC je bil primarni KRR v stadiju I pri dveh bolnikih (0,7 %), v stadiju II pri 63 bolnikih (22,4 %), v stadiju III pri 103 bolnikih (36,7 %) in v stadiju IV pri 113 bolnikih (40,2 %). Mediani čas do pojava JM po operaciji primarnega KRR je bil 389 dni. Pri 113 bolnikih je šlo za sinhrono (< 12 mesecev od operacije primarnega tumorja), pri preostalih 168 pa za

metahrone JM sinhrono. Zunaj jetrni razsoj KRR je bil pri prvi operaciji prisoten pri 46 bolnikih (16,4 %).

Prve jetrne operacije JM KRR

Pri prvi operaciji (281 bolnikov) je bila opravljena resekcija jeter pri 252 bolnikih. Pri 239 bolnikih je bila opravljena samo resekcija jeter, pri 23 bolnikih pa je bila resekcija kombinirana še z radiofrekventno ablacijo JM (RFA). Od 239 resekcij JM brez dodatne RFA je bilo 198 (83 %) resekcij R0, 36 (15 %) R1, 5 (2 %) pa R2 resekcij. Pri 29 bolnikih je bila opravljena samo RFA JM (20-krat odprta RFA, 9-krat perkutana RFA) (tabela 1 in 2). Nadalje je 145 bolnikov imelo

Tabela 1. Prvi in skupaj s ponovnimi kirurškimi posegi zaradi JM KRR pri 281 bolnikih (377 operacij)

Vrsta posega	Število (Odstotek)	Število (Odstotek)
Jetrna resekcija	239 (85 %)	296 (78,5 %)
Jetrna resekcija + RFA	23 (8,2 %)	28 (7,4 %)
Odprta RFA	14 (5 %)	32 (8,5 %)
Perkutana RFA	5 (1,8 %)	21 (5,6 %)
Skupaj:	281	377

Tabela 2. Radikalnost prve in skupaj s ponovnimi jetrnimi resekcijami metastaz KRR

Radikalnost posega	Število (Odstotek)	Število (Odstotek)
R0 resekcija	198 (82,8 %)	235 (79,4 %)
R1 resekcija	36 (15,1 %)	54
R2 resekcija	5 (2,1 %)	7
Skupaj	239	296

unilobarne, 136 pa bilobarne metastaze. Povprečno število in velikost metastaz je bilo 2,9 (1 do 20) in 4,3 cm (1 do 25 cm). Mediana in povprečna vrednost za tumorski označevalec CEA je bila 14 ng/ml in 65,7 (od 0 do 1.348 ng/ml). Upoštevajoč vse operacije JM (377 operacij) je bilo pri 60 % bolnikov odstranjeno manj kot tri segmente jeter, pri 26 % bolnikov je bila opravljena resekcija, ki je zajemala več kot tri segmente, pri 14,1 % bolnikov pa je bila opravljena odprta ali pa perkutana RFA JM.

Vse jetrne operacije JM KRR

Skupno je bilo zaradi JM KRR opravljenih 377 jetrnih operacij pri 281 bolnikih (178 moški, 103 ženske; povprečna starost 63,3 leta; razpon 27 do 85 let). Pri skupno 324 bolnikih je bila opravljena resekcija jeter, od tega pri 28 bolnikih kombinirana z RFA. Od 296 jetrnih resekcij brez dodatne RFA je

bilo 235 (79,4 %) R0 resekcij, 54 (18,2 %) R1 in 7 (2,4 %) R2 resekcij (Tabela 1).

Skupno 53 posegov so bile samostojne RFA JM. Pri 32 bolnikih je bila opravljena RFA z laparotomijo ali laparoskopijo (dva bolnika), pri 21 bolnikih pa je bila RFA opravljena po laparoskopski poti. Pogosteje so bile izvajane pri ponovnih operacijah JM zaradi ponovitve JM ($p = 0,004$), pri starejših bolnikih ($p = 0,001$), pri večjem številu JM ($p < 0,0001$) z bilobarno razporeditvijo JM. Pri teh bolnikih je bila tudi pogosteje indicirana pred in pooperativna kemoterapija ($p = 0,004$; $p = 0,009$).

Pri 26 bolnikih (12 pred prvo operacijo in 14 pred operacijo zaradi ponovitve JM) je bila pred resekcijo jeter opravljena PE (16 bolnikov) ali pa LDVP (10 bolnikov). Pri teh bolnikih je bilo obolenje v bolj napredovali fazi kot pri tistih brez PE. To se izkazuje z značilno večjim premerom in številom metastaz ($p = 0,006$; $p = 0,009$) pomembno večji (84 % bolnikov s PE/LVPD) je tudi delež bolnikov z bilobarnimi JM ($p > 0,0001$).

Simultana resekcija jeter je bila narejena pri 41 bolnikih. Resekcija jeter pred resekcijo primarnega tumorja je bila izvedena kot prvi poseg zdravljenja KRR z JM pri treh bolnikih.

Ponovne jetrne operacij zaradi ponovitve JM

208 (74 %) bolnikov je imelo samo eno operacijo jeter (EJO), 73 bolnikov (26 %) pa je zaradi ponovitve JM imelo več (1 do 6) jetrnih operacij (VJO) (skupaj 169 operacij). Skupini bolnikov z EJO in tista z VJO sta primerljivi po spolu, glede zamejitve KRR po klasifikaciji UICC, diferenciacije celic primarnega KRR, zamejitve metastaz v bezgavkah pri primarnem tumorju, glede nivoja serumske vrednosti CRP in CEA, števila in velikosti ter razporeditve JM. Skupini sta bili prav tako primerljivi glede kurabilnosti jetrne operacije, obsega jetrne resekcije in uporabe RFA, glede zapletov in umrljivosti po operaciji JM in glede prejete adjuvantne kemoterapije. Bolniki iz skupine z VJO so bili mlajši ($p = 0,01$), pogosteje je bil primarni tumor na levem delu debelega črevesa in v rektumu ($p = 0,028$), redkeje so imeli zunaj jetrno razširitev obolenja, pri operacij smo pogosteje uporabili začasno vaskularno okluzijo ($p = 0,009$) in pogosteje so prejeli neoadjuvantno kemoterapijo ($p = 0,043$).

Upoštevač samo ponovne operacije (VJO-73) pri 73 bolnikih s ponovitvijo JM, je bilo pri teh bolnikih skupno opravljenih 96 jetrnih operacij (1 do 6 na bolnika). 66-krat je bila napravljena samo jetrna resekcija. Med temi je bilo 50 (76 %) R0 in 16 (24 %) R1 resekcij. R2 resekcij v tej skupini ni bilo. Dodatno je bila pri šestih operacijah resekcija kombinirana z RFA. Pri ostalih 24 operacijah JM je bila opravljena samo RFA JM (20-krat odprta RFA, 9-krat perkutana RFA). Ta skupina bolnikov (VJO-73) je primerljiva z vsemi operiranimi ob prvi operaciji glede spola, zamejitve primarnega obolenja po UICC in metastaz v bezgavkah primarnega tumorja. Prav tako ni razlik glede razporeditve JM (uni, bilobarno), števila in velikosti JM, niti glede tega, ali so bile JM odkrite hkrati s primarnim tumorjem niti glede vrednosti tumorskega označevalca CEA. Tisti z VJO pa so bili mlajši ($p = 0,016$), primarni KRR je bil pogosteje na rektumu ($p = 0,037$) in pogosteje so resekcije zajemale manj kot tri segmente jeter ($p = 0,049$). V celotni skupini bolnikov z VJO-73 je delež neresekcijskih operacij JM sicer višji ($p = 0,001$), upoštevač samo jetrne resekcije pa se skupini glede kurabilnosti resekcije ne razlikujeta.

Kemoterapija

Pred prvo operacijo zaradi JM je skupno 131 bolnikov prejelo neoadjuvantno kemoterapijo, 129 pa adjuvantno

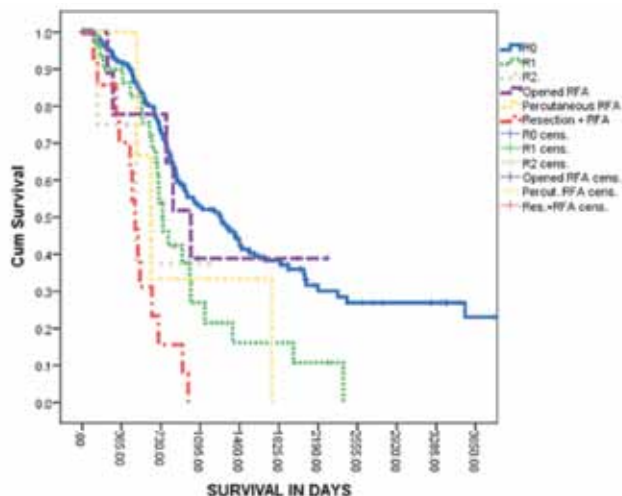
Tabela 3. Vrsta preoperativne kemoterapije

Zdravilo	Število bolnikov
5-FU	1
5-FU + Irinotekan	1
5-FU + Leukovorin	18
Cetuximab	4
FOLFIRI	16
FOLFIRI + Cetuximab	2
FOLFIRI + Bevacuzimab	11
FOLFOX	4
FOLFOX + Bevacuzimab	2
FOLFOX + Cetuximab	2
Irinotekan	2
Oxaliplatin	1
XELIRI	5
XELIRI + Cetuximab	4
XELIRI + Bevacuzimab	12
5-FU + Irinotekan	1
XELODA	69
XELOX	3
XELOX + Bevacuzimab	10
XELOX + Cetuximab	9
TACE: 5-FU	3
Ni podatka o preparatu	14
Skupaj:	184

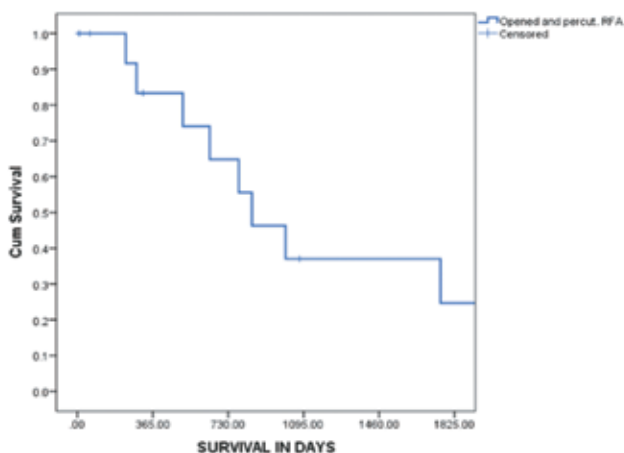
kemoterapijo (KT), upoštevač vse operacije pa je bila pred 184 operacijami dana KT. Bolniki so dobivali KT po različnih shemah, ki so se glede na obdobje spreminjale (Tabela 3).

Bolniki, ki so dobivali neoadjuvantno KT, so bili v primerjavi s tistimi brez mlajši ($p < 0,0001$), v boljšem splošnem stanju ($p = 0,005$), primarni tumor je imel pogosteje zasevke v bezgavkah ($p = 0,036$), imeli so večje število metastaz ($p = 0,0001$), pogosteje so bile metastaze sinhrono ($p = 0,04$), pogosteje je bila opravljena portalna embolizacija ali ligatura desne vene porte ($p = 0,022$) in pogosteje je bila potrebna ponovna jetrna operacija zaradi ponovitve JM ($p = 0,047$). Adjuvantnao KT so pogosteje dobili mlajši bolniki ($p = 0,024$), v višjih stadijih (UICC) primarnega tumorja ($p < 0,0001$), z večjim številom JM ($p < 0,0001$), s sinhronimi JM ($p < 0,0001$), tisti po sinhronih operacijah primarnega

Slika 1. Izračun pričakovanega preživetja za bolnike po jetrni resekciji zaradi jetrnih metastaz KRR (281 bolnikov). Primerjava glede na radikalnost (R0, R1, R2) in vrsto ablativnega postopka. Vključeni samo bolniki, ki so živeli > 60 dni (Kaplan-Meier; $p < 0,0001$).



Slika 2. Izračun pričakovanega preživetja za bolnike po odperti ali perkutani RFA jetrnih metastaz KRR; Vključeni samo bolniki, ki so živeli > 60 dni (Kaplan-Meier; mediano preživetje - 845 dni).



tumorja in JM ($p = 0,001$), tisti z zunaj jetrnim obolenjem ($p = 0,001$). Prav tako pogosteje je bila vključena adjuvantna kemoterapija pri skupini bolnikov z VJO ($p = < 0,0001$).

Rezultati analiz preživetja

Izračuni medianega preživetja in primerjave med posameznimi skupinami v univariatni analizi (Log rank) preživetij so podani v Bolnike (14/377 operacij), ki so umrli v obdobju 60 dni po operaciji, tiste z zunaj jetrnim obolenjem pa smo izključili iz analiz preživetja.

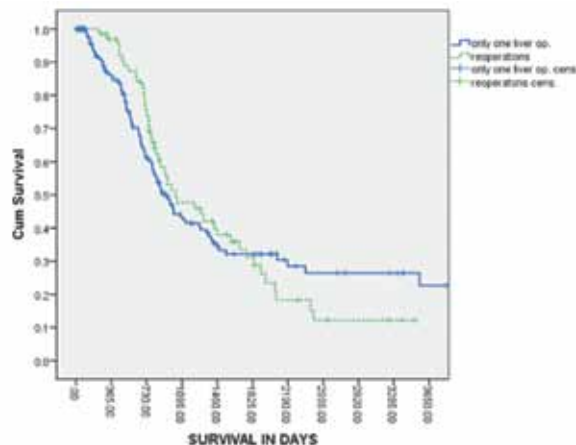
Bolniki po R0 resekciji so imeli mediano preživetje 43 mesecev, pričakovano 5-letno preživetje pa je bilo 38 %. Pri bolnikih po R1 resekciji je mediano preživetje 25,8 meseca, pri tistih po R2 pa 16,7 meseca. Razlika v preživetju je glede na stopnjo kurabilnosti (R) pomembna ($p = 0,02$) (slika 1). Mediano preživetje bolnikov, pri katerih smo hkrati z resekcijo opravili tudi RFA, je bilo 16,4 meseca, pri tistih po odperti RFA 26 mesecev in pri tistih s perkutano RFA 21,3 meseca (Slika 2). Med tema skupinama (resekcija + RFA, odperta in perkutana RFA) ni pomembnih razlik glede preživetja. Prav tako v celotni skupini operiranih bolnikov ni bilo razlik v preživetju glede na pojavnost JM (sinhrono/metahrono) niti glede velikosti JM. Mediano preživetje pa je bilo pomembno boljše pri bolnikih v boljšem splošnem stanju (ASA) ($p = 0,048$), pri tistih z vrednostjo CRP < 20 ng/l ($p = 0,002$), brez zunaj jetrnega obolenja ($p = 0,001$), pri tistih, ki so imeli opravljeno samo resekcijo ($p < 0,0001$), bolniki z resekcijo manj kot treh jetrnih segmentov ($p < 0,0001$). Krajše mediano preživetje so imeli bolniki z nizko stopnjo diferenciacije celic primarnega tumorja (G) ($p < 0,0001$), tisti z metastazami v bezgavkah primarnega tumorja ($p = 0,002$), bolniki po neoadjuvantni kemoterapiji ($p = 0,02$) in tisti z višjim številom JM ($p < 0,0001$).

Bolniki, ki so bili zaradi JM operirani samo enkrat in tisti, pri katerih smo zaradi ponovitve JM opravili ponovno operacijo, so imeli primerljivo mediano preživetje (Slika 3). Pri tem ni bilo razlik niti v podskupinah (R, samo resekcija, resekcija v kombinaciji z RFA, samo RFA).

Ugotavljanje napovednih dejavnikov

Za celotno skupino bolnikov (281) smo opravili multivariatno analizo, ki je pokazala, da so pomembni naslednji neodvisni dejavniki za preživetje ($p < 0,05$): starost bolnika, splošno stanje bolnika, stadij primarnega tumorja glede zasevkov v

Slika 3. Primerjava preživetja po posegih na jetrih zaradi metastaz KRR glede na število posegov: samo en poseg v primerjavi s ponovnimi posegi zaradi recidiva JM; Vključeni samo bolniki, ki so živeli > 60 dni ($p = 0,89$).



bezgavke, diferenciacija primarnega tumorja, višja vrednost CRP pred operacijo JM, število metastaz, prisotnost zunaj jetrnega obolenja, število ponovnih posegov zaradi ponovitve JM in potreba po neoadjuvantni terapiji. Enako velja za podskupino bolnikov po resekciji jeter (296 bolnikov).

Zapleti po operacijah

Po skupno 377 operacijah zaradi JM so se pojavili različni zapleti pri 25,5 % operiranih. Do kirurških zapletov je prišlo pri 44 operiranih (11,7 %), do splošnih pa pri 65 operiranih (17,2 %). Pri 18 (4,8 %) operiranih je prišlo tako do splošnih kot tudi kirurških zapletov. Kirurške zaplete smo zdravili konzervativno pri devetih bolnikih (20,5 %), z endoskopsko, UZ ali CT vodeno intervencijo pri 15 (34,1 %) bolnikih in kirurško pri 20 (45,4 %) bolnikih s kirurškimi zapleti (Tabeli 4 in 5). Od skupno 377 operacij zaradi JM je v obdobju 30 dni po operaciji umrlo sedem bolnikov (1,9 %), v roku 60 dni po operaciji pa 14 bolnikov (3,7 %). Nadalje je bila 30- in 60-dnevna pooperacijska umrljivost nekoliko nižja pri

Tabela 4. Kirurški zapleti po 377 posegih na jetrih zaradi metastaz KRR

Vrsta kirurškega zapleta	Število
Zatekanje žolča na dren ali v trebušno votlino	18
Intraabdominalni ognojek	6
Pooperativna krvavitev v trebušno votlino	2
Ileus	2
Dehiscence anastomoze	1
Peritonitis zaradi perforacije na jejunum	4
Ishemija črevesa	1
Dehiscenca laparotomije	3
Drugi zapleti	7
Skupaj zapletov:	44

Tabela 5. Splošni zapleti po 377 posegih na jetrih zaradi metastaz KRR

Vrsta splošnega zapleta	Število
Popuščanje srca	13
Ascites	2
Težave zaradi pleuralnega izliva	23
Dihalna stiska	9
Pljučna embolija	2
Akutna odpoved ledvic	2
Sepsa, večorganska odpoved	6
Krvavitev iz rane na dvanajsterniku	1
Drugi vzroki	7
Skupaj zapletov:	65

bolnikov, pri katerih je bila opravljena samo resekcija (1,7 in 3,0 %).

Skupna mediana ležalna doba po resekcijah jeter je bila 10 dni (od 5 do 66 dni), po odprti RFA 8 dni (2 do 82 dni), po perkutani RFA pa 2,6 dneva (2 do 5 dni).

Skupini bolnikov z EJO in z VJO se nista razlikovali glede zapletov po operaciji in pooperacijske umrljivosti. Razprava V zadnjih desetih do petnajstih letih je prišlo do pomembnega napredka pri zdravljenju metastatskega obolenja na jetrih. Hkrati z napredkom na področju kirurškega zdravljenja je farmacevtska industrija ponudila nova bolj učinkovita zdravila, na voljo pa so tudi nove tehnologije za neresekcijsko uničevanje tumorjev jeter. Spoznanja s področja hipertrofije in regeneracije jeter po portalni devaskularizaciji pa dajejo možnost širjenja indikacij za resekcijske metode zdravljenja. Večina centrov, kjer se ukvarjajo z jetrno kirurgijo, je uspela v zadnjem desetletju pomembno znižati 30- oziroma 60-dnevno umrljivost po jetrnih resekcijah in to navkljub višji starosti bolnikov ter v zadnjem času večjemu številu bolnikov z okvaro jeter, povzročeno z določenimi citostatiki (5, 6). Iz poročil velikih centrov za kirurgijo jeter poročajo o 3 do 5 % 30-dnevni umrljivosti, čeprav obstajajo tudi posamezne ustanove z izredno nizko pooperativno umrljivostjo (< 0,5 %) (18). Podobno tem poročilom je tudi v naši študiji 30- in 60-dnevna umrljivost glede na vse posege (377 posegov) 1,8 % in 3,7 %. Verjetno zaradi nedoslednosti in neenotnosti pri beleženju zapletov so podatki o obolevnosti po operacijah na jetrih manj izpovedni (18). S podobnim problemom smo se srečevali tudi v okviru naše študije. Pawlik je v meta analizi po pregledu 29 člankov ugotovil, da se obolevnost giblje med 15 in 50 % (19). V naši skupini bolnikov je do kirurških in splošnih zapletov prišlo pri skupno 25,5 % bolnikov. Sedem bolnikov je zaradi zapletov znotraj 30 dni umrlo. Fong iz ZDA poroča v svoji multicentrični raziskavi o pomembnem vplivu števila bolnikov, ki jih ekipa jetrnih kirurgov operira v posameznem centru. Centri, ki opravijo več kot 25 jetrnih resekcij letno, imajo nižjo stopnjo zapletov in smrti v pooperativnem obdobju, poleg tega je tudi dolgoročno preživetje boljše (15). Samo resekcija JM nudi dolgoročno preživetje bolnikom z JM. Kako dolgo bo to preživetje, je v veliki meri odvisno od določenih napovednih dejavnikov, ki zrcalijo obsežnost obolenja. Tako so se v naši študiji v univariatni analizi medianih preživetij po resekcijah jeter kot pomemben negativni prediktor izkazali slaba splošna pripravljenost bolnika (ASA), število metastaz (> 3), premajhen ostanek tkiva po resekciji (potreba po portalni devaskularizaciji), nekurabilna resekcija

in resekcija več kot treh segmentov. Multivariatna analiza je pokazala, da so pomembni napovedni dejavniki enaki za celotno skupino bolnikov in za bolnike po resekciji jeter: starost bolnika, splošno stanje bolnika, stadij primarnega tumorja glede zasevkov v bezgavke, diferenciacija primarnega tumorja, višja vrednost CRP pred operacijo JM, število metastaz, prisotnost zunaj jetrnega obolenja, število ponovnih posegov zaradi ponovitev JM in potreba po neoadjuvantni terapiji. Enako velja za podskupino bolnikov po resekciji jeter. To se ujema z ugotovitvami drugih avtorjev, ki so nekatere od navedenih napovednih dejavnikov vključili v klinično oceno ogroženosti (clinical risk score), na osnovi katere ocenjujejo možnosti dolgoročnega preživetja, obenem pa nudi orodje za odločanje pri načrtovanju strategije zdravljenja (13, 20, 21). Rezultati naše študije kažejo, da imajo bolniki po R0 resekciji 38,3 % pričakovano 5-letno preživetje (mediana: 43 mesecev), kar je primerljivo s tistimi iz drugih velikih centrov. Za razliko od nekaterih drugih poročil pa je dolgoročno preživetje pri naših bolnikih z R1 resekcijo značilno nižje (< 10 %, 5 let; mediana: 25,8 meseca) (12, 22). Strategija kirurškega zdravljenja je v zadnjih nekaj letih postala predmet živahnih diskusij. Če gre za metastaze odkrite ob diagnozi primarnega tumorja, lahko pristopimo hkrati z operacijo primarnega tumorja (simultano) ali pa kot odloženo jetrno operacijo, dva do štiri mesece po operaciji primarnega tumorja (»staged procedure«) (5, 20). V določenih izbranih primerih pa je indicirana najprej operacija JM, nato pa operacija primarnega tumorja (princip »najprej jetra«) (5). Argumenti za simultano ukrepanje so krajša skupna hospitalizacija, odsotnost negativnega psihološkega učinka čakanja na jetrno operacijo, bolnik pa je prej deležen adjuvantnega zdravljenja. Hkrati s tem pa obstajajo protiargumenti, kot so: odpade možnost neoadjuvantne kemoterapije pred jetrno operacijo, kumulirajo se možni pooperativni zapleti. Pomembno pa je tudi, da jetrna kirurška ekipa, ki bi opravila resekcijo jeter v okviru obstoječih standardov, ni vedno in povsod na voljo (5, 6, 12, 15, 20). V naši študiji je bilo 31 bolnikov, ki so imeli jetrno operacijo hkrati z operacijo KRR. V vseh primerih je šlo za manjše posege na jetrih (resekcij do treh segmentov). Delež zapletov po operaciji in pričakovano dolgoročno preživetje se med skupino hkrati operiranih in tistih, ki so imeli odloženo operacijo jeter ali metahrone metastaze ne razlikujejo. Strategija »jetra prej« je indicirana, kadar ne želimo kombinirati major operacij na jetrih in na prebavni cevi, obolenje na jetrih pa je takšno, da utemeljeno sumimo, da bo lahko neresektabilno v času, ko bi prišla operacija jeter na vrsto v okviru odložene jetrne operacije »staged procedure« (5). Argument za to so tudi negativna imunološka dogajanja in posledice v zvezi z JM, ki so posledica odstranitve primarnega tumorja (23). V našem kolektivu bolnikov so bili trije, pri katerih smo opravili resekcijo jeter pred resekcijo primarnega tumorja. V vseh treh primerih je bil primarni KRR v rektumu. Število je premajhno za kakršnekoli zaključke. Pri bolnikih, pri katerih v eni fazi zaradi premajhnega preostanka jeter pri jetrni operaciji ne moramo odstraniti vsega metastatskega obolenja, se lahko odločamo za princip dvofazne operacije, pri kateri najprej oskrbimo bodoči preostanek jeter, nato pa v drugem posegu odstranimo preostale metastaze (5). Pri nas smo po tem principu operirali osem bolnikov. Vmesni čas do druge operacije se lahko uporabi za kemoterapijo.

Za povečanje preostanka jeter lahko pri bolniku naredimo portalno devaskularizacijo kontralateralnega dela jeter (običajno desno). To lahko izvedemo perkutano s PE ali pa

operativno z ligaturo portalne veje vene porte za tisto stran, ki jo želimo kasneje resecurirati (običajno desno) (3, 9, 10, 11). Ideja ni nova in objava prvih rezultatov eksperimentalnih študij sega 50 let nazaj, rezultate o učinkovitosti PE pa je prvi objavil prof. Makuuchi, ki je s tem postopkom pričel že leta 1982 pri bolnikih pred obsežnimi resekcijami jeter (24). V naši študiji je bilo 26 bolnikov, ki so zaradi zelo napredovalega obolenja na jetrih (bilobarne metastaze, > 3 metastaze) imeli opravljeno PE (16 bolnikov) ali pa v okvirih dvostopenjske operacije ligaturo desne veje vene porte (10 bolnikov). Pri 18 bolnikih je prišlo do zadovoljivega učinka PE oziroma ligature vene porte in je tudi zamejitev obolenja dovoljevala major resekcijo (desna hepatektomija a, resekcija > 2 segmentov). Pri preostalih osmih bolnikih major resekcija ni bila izvedljiva. Preživetje teh bolnikov je bilo razmeroma kratko (mediana: 16 mesecev). Razlog za slabo preživetje v skupini s PE/ligaturo je najverjetneje treba iskati v značilno večjem številu in velikosti metastaz, bilobarni lokalizaciji JM. Predvsem bilobarna prizadetost (84 % bolnikov s PE/LDVP) je v tem kontekstu problematična, saj je znano, da pride po PE ob hiperplaziji jetrnega parenhima tudi do pospešene rasti tumorja na ipsilateralni strani jeter (10). Industrija ponuja večje število naprav za tumorsko ablacijo, pri čemer je trenutno največ v uporabi RAF. V glavnem je metoda uporabljana v primeru slabega splošnega stanja bolnika, pri bolnikih z recidivom JM, kadar je reresekcija kontraindicirana, pri bolnikih z neresektabilnimi metastazami jeter v okviru paliativnih aktivnosti in kot komplementarna metoda pri resekciji jeter (5, 7, 8, 9, 18, 25). V zadnjem času narašča število poročil o učinkovitosti RFA, iz katerih izvemo, da je pointervencijska obolevnost in umrljivost nizka (okrog 9 % in 0,5 %), problem pa predstavlja visoka stopnja ponovitev obolenja na jetrih, kar se lahko zgodi v do 40 % pri perkutani RFA (18, 26). Poudariti velja, da je učinkovitost RFA večja, ko se ta opravlja z laparotomijo, po odprti metodi. Poseben problem predstavlja hladilni učinek pretakajoče se krvi, učinek v žilah, saj je učinek RFA ob legi tumorja v neposredni bližini žile zmanjšan in nepopoln (27). To slabost lahko omilimo z začasno prekinutvijo pretoka preko dotočnih žil v jetra (Pringleov maneuver). Mediano preživetje pri izbranih skupinah neresektabilnih bolnikov lahko ob dodatni kemoterapiji znaša 29 do 36 tednov (28). Pomanjkljivost teh poročil pa je zagotovo majhno število vključenih bolnikov, nekonsistentnost indikacij, izbrane skupine bolnikov in odsotnost randomiziranih primerjalnih študij (26, 27). Ali bo tumorska ablacija nadomestila kirurško resekcijo in če jo bo, v katerih indikacijah, bodo morale pokazati primerjalne študije v prihodnosti (5, 8, 19, 26, 27, 28). Glede na učinkovitost resekcije jeter, ob nizki pooperativni obolevnosti in umrljivosti, je randomizirana primerjava teh metod le malo verjetna. V naši ustanovi smo RFA uporabljali odprto ali perkutano kot samostojno metodo, ko je bila resekcija kontraindicirana (35 posegov). Po naših izkušnjah je stopnja zapletov po ablacijskih metodah sicer nižja, pooperacijska obolevnost in umrljivost pa se ne razlikujeta od tistih pri resekcijskih metodah. V 28 primerih smo opravili RFA metastatskega tumorja komplementarno v okviru resekcije jeter. Mediano preživetje bolnikov, pri katerih smo hkrati z resekcijo naredili tudi RFA, je bilo 16,4 meseca, pri tistih po odprti RFA 26 mesecev in pri tistih s perkutano RFA 21,3 meseca. Med temi skupinama (resekcija + RFA, odprta in perkutana RFA) ni pomembnih razlik glede preživetja. Ob tem treba poudariti, da so imeli ti bolniki pomembno višji stadij primarnega tumorja kot ostali. Pri dveh tretjinah bolnikov po RO resekciji pride do ponovitve

obolenja v prvih dveh do treh letih. Pri 30 % ponovitev je obolenje omejeno na jetra in v 10 do 20 % teh bolnikov so dane možnosti za ponovno resekcijo (30). Adam v svoji študiji dokazuje, da imajo določeni bolniki tudi po več ponovnih resekcijah realne možnosti na dolgoročno preživetje (31). To potrjujejo tudi rezultati naše analize za skupino 73 bolnikov, ki so bili ponovno operirani zaradi ponovitve metastaz. Njihovo mediano preživetje se ne razlikuje od tistih, ki so imeli samo eno operacijo jeter. Delež teh bolnikov, pri nas 26 %, se v zadnjem času tudi po zaslugi sodobne kemoterapije veča in znaša po poročilih iz nekaterih središč že 40 % (12, 31, 32). Kirurške resekcije jeter so postale izredno varne in edine učinkovite glede dolgoročnega preživetja, žal pa so tega privilegija, resektabilnega stanja, deležni samo nekateri bolniki (10 do 30 %) iz celotne skupine bolnikov z JM pri KRR (2-5). Kljub temu opažamo v zadnjih nekaj letih dodatno število bolnikov, ki so imeli ob diagnozi neresektabilne metastaze, po dodatnem onkološkem zdravljenju pa je prišlo do zmanjšanja tumorja v takšni meri, da je bila možna resekcija JM. Za povečanje števila bolnikov, ki imajo resektabilne JM, gre v veliki meri zaslugi novi generaciji citostatikov, kot sta oxaliplatin in irinotekan, ter tarčnim zdravilom, kot sta cetuximab in bevacuzimab. Ti citostatiki in tarčna zdravila imajo v kombinaciji bistveno boljšo učinkovitost kot jo je imela standardna kemoterapija iz preteklosti, ki je temeljila na 5-fluoruracilu in leukovorinu. Skupni odgovor ob sodobni kemoterapiji se lahko pričakuje pri več kot dveh tretjinah bolnikov, pri tem pa je prav cetuximab tisti, ki v kombinaciji z oxaliplatinom ali irinotekanom pri določenih bolnikih (KRAS wild type) zelo izboljša odgovor na zdravljenje (3-6). Mediano preživetje je na ta način daljše in znaša preko 20 mesecev, hkrati s tem pa lahko pride pri 10 do 15 % bolnikov tudi do tolikšnega zmanjšanja JM, da postanejo resektabilne (3-6, 12, 13, 15, 18-20, 31). Dobra učinkovitost sodobne kemoterapije je dodatno porodila idejo po uničevanju mikroskopskih JM, ki so glavni krivec za ponovitev obolenja po resekciji jeter zaradi manifestnih metastaz. Adam poroča o do 20 % boljšem petletnem preživetju neoadjuvantne kemoterapije na skupini 710 bolnikov (33). Dokončni izsledki študije EORTC, faza III, so pokazali izboljšanje pričakovanega 5-letnega preživetja pri bolnikih z resektabilnimi JM, ki so dobivali po šest ciklov neoadjuvantne in šest ciklov adjuvantne kemoterapije po shemi FOLFOX4 (34). Pri neoadjuvantni kemoterapiji pa je treba paziti, da ne pride do popolne zazdravitve metastaz, saj tako postanejo za operaterja nevidne, v več kot 90 % pa so mikroskopsko še vedno prisotne (5). Prav tako je treba upoštevati okvaro parenhima po kemoterapiji v smislu modrih jeter (oksaliplatin) in steatohepatitisa (irinotekan) ter možne pooperativne zaplete, ki se zaradi tega lahko pojavijo po obsežnejših resekcijah jeter (27).

Zaključek

Velikega pomena za uspešnost zdravljenja je dobro sodelovanje med kirurgi, onkologi, intervencijskimi radiologi in anesteziologi ter intenzivisti. To sodelovanje mora imeti za cilj povečati število tistih bolnikov z JM, ki bodo imeli pogoje za kirurško zdravljenje, po možnosti z RO resekcijo. Na podlagi izsledkov zadnjih študij o učinku novih kemoterapevtikov v kombinaciji s tarčnimi zdravili pri bolnikih z neresektabilnimi metastazami KRR je že moč napovedati povečano število bolnikov, ki bodo naknadno, ob dobrem kirurškem zdravljenju, lahko utemeljeno upali na dolgoročno preživetje. Pomembno je iskanje primernih kriterijev za selekcijo bolnikov, na osnovi

katerih se bomo odločali o primernem trenutku za operacijo glede na neoadjuvantno terapijo za JM in glede na primarni tumor. Na ta način postaja zdravljenje JM, pa tudi primarnega KRR, individualizirano in prilagojeno posameznemu bolniku. Primerljivi rezultati iz naše študije glede dolgoročnega preživetja, pooperativne morbiditete in mortalitete so že plod multimodalnega in interdisciplinarnega pristopa zdravljenja bolnikov z metastazami KRR. Takšen princip zdravljenja pa zahteva dobro koordinacijo zdravljenja s strani kirurga in onkologa ter po potrebi intervencijskega rentgenologa.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 2003. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo; 2006.
2. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19: 59-71.
3. Khatri VP, Petrelli J, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005; 23: 8490-9.
4. Mandala M, Mosconi S, Quadri A, Milesi L, Labianca R. Neoadjuvant chemotherapy for patients with liver metastases from colorectal patients. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7: 887-97.
5. Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia –Brandt L, Gervaz P, Andres A, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with a primary tumour. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33 Suppl 2: S76-83.
6. Nordlinger B, Cusum E, Rougier P, Koehne M, Sobrero A, Adam R, et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2037-45.
7. Bilchik AJ, Wood TF, Allegra D, Tsioulis GJ, Chung M, Rose DM, et al. Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasms: a proposed algorithm. *Arch Surg* 2000; 135: 657-64.
8. McGrane S, McSweeney E, Maher M. Which patients will benefit from percutaneous radiofrequency ablation of colorectal liver metastases? Critically appraised topic. *Abdom Imaging* 2008; 33: 48-53.
9. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg* 2000; 231: 487-99.
10. Elias D, Ouellet JF, de Baere T, Lasser P, Roche A. Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases: long term results and impact on survival. *Surgery* 2002; 131: 294-9.
11. Fusai G, Davidson BR. Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer. *Dig Surg* 2003; 20: 481-96.
12. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 347-53.
13. Nordlinger B, Guiget M, Vaillant JC, Ballardur P, Bojema K, Bachelier P et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: a prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 1996; 77: 1254-62.
14. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-13.
15. Fong Y, Gonen M, Rubin D, Radzyner M, Brennan MF. Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers. *Ann Surg* 2005; 242: 540-7.
16. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
17. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc B* 1972; 34: 187-220.
18. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006; 94: 982-99.
19. Pawlik TM, Choti MA. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1057-77.
20. Moug SJ, Horgan PG. The role of synchronous procedures in the treatment of colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2007; 16: 53-8.
21. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-21.
22. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg* 2008; 248: 626-37.
23. O'Reilly MS, Holmgren L, Chen C, Folkman J. Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice. *Nat Med* 1996; 2: 689-92.
24. Makuuchi M, LE Thai B, Takayasu K. Preoperative portal embolisation to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107: 521-7.
25. Machi J. Radiofrequency ablation for multiple hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 379-80.
26. Evans J. Ablative and catheter-delivered therapies for colorectal liver metastases (CRLM). *Eur J Surg Oncol*. 2007 Dec;33 Suppl 2: S64-75.
27. Curley SA, Marra P, Beaty K, Ellis LM, Vauthey JN, Abdalla EK, et al. Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. *Ann Surg* 2004; 239: 450-8.
28. Primrose JN. Treatment of colorectal metastases: surgery, cryotherapy, or radiofrequency ablation. *Gut*. 2002 Jan; 50(1): 1-5. Feliberti EC, Wagman LD. Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Control* 2006; 13: 48-51.
29. McKay A, Dixon E, Taylor M. Current role of radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2006 Oct; 93(10): 1192-201.
30. Flias D, Baton O, Sideris L. Hepatectomy plus intraoperative radiofrequency ablation and chemotherapy to treat technically unresectable multiple liver metastases. *J Surg Oncol* 2005. 36-42.
31. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *ANN Surg* 2003; 238: 871-83.
32. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaec D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgicalischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone

de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Mar 22; 371(9617): 1007-16.

33. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, Levi F, Bismuth H. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg*. 2004 Dec; 240(6): 1052-61; discussion 1061-4.
34. Nordlinger B, Sorbye H, Collette L, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein W, Walpole E, Gruenberger T. Final results of the EORTC Intergroup randomized phase III study 40983 [EPOC] evaluating the benefit of peri-operative FOLFOX4 chemotherapy for patients with potentially resectable colorectal cancer liver metastases *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: LBA5



Biopsija resektabilnih jetrnih zasevkov raka debelega črevesa in danke - nepotrebna in nevarna metoda

A. Ivanecz, M. Sremec, A. Šaupel, J. Golc, J. Zakelšek, S. Potrč

Izveleček

Če se pri bolniku, ki je bil operiran zaradi raka debelega črevesa in danke (RDČD), na novo pojavi tumor v jetrih, je mogoče že na podlagi tega sklepati, da gre za zasevek. Še več, diagnozo je mogoče z 99 % verjetnostjo potrditi na podlagi slikovnih in biokemičnih preiskav. Kljub temu nekateri vztrajajo, da je za potrditev diagnoze potrebna perkutana tankoigelnna biopsija (PTB). Nepotrebna in nevarna tega postopka pri resektabilnih jetrnih zasevkih RDČD bomo poskušali utemeljiti s pregledom literature in analizo naše serije bolnikov.

Uvod

PTB je postopek, s katerim lahko potrdimo maligno jetrno obolenje. Običajno ga izvajamo pod ultrazvočno kontrolo; občutljivost metode je od 69 do 97 % [1]. Čeprav velja za relativno varen postopek, tveganja za nastanek zapletov ne moremo povsem izključiti [2]. Pri diagnostiki tumorjev prebavil je smrtnost te metode od 0,006 do 0,031 %, smrt pa je najpogosteje posledica krvavitve [3]. Pomembna posledica PTB je lahko razsoj malignih celic vzdolž bioptičnega kanala. V splošnem gre za redek zaplet z nizko stopnjo incidence (pod 1 %), v primeru jetrnih tumorjev pa se takšen zaplet pojavi mnogo pogosteje [1-3]. Po podatkih iz literature pride do razsoja obolenja na mestu punkcije pri kar 19 % bolnikov z jetrnimi zasevki RDČD, pri katerih so za diagnostiko uporabili PTB [4]. Poleg tega je dolgoročno preživetje bolnikov po PTB zasevka RDČD krajše v primerjavi s tistimi, ki so bili operirani brez predhodne histološke verifikacije [5]. Večina kirurgov zato ne priporoča izvajanja PTB potencialno resektabilnih zasevkov RDČD v jetrih [4-6].

Namen tega prispevka je predstaviti izid zdravljenja tistih bolnikov z jetrnimi zasevki RDČD, pri katerih je bila za potrditev diagnoze uporabljena PTB.

Metode

V obdobju od januarja 1996 do decembra 2011 smo na našem oddelku opravili 403 jetrne posege pri bolnikih z jetrnimi zasevki RDČD. Za vsakega bolnika je bil izpolnjen jetrni protokol, ki je bil sproti vnesen v računalniško podprto bazo podatkov. Jetrni protokol med drugim vsebuje tudi podatke o načinu diagnoze jetrnih zasevkov RDČD. Po pregledu računalniške datoteke smo evidentirali pet bolnikov, pri katerih je bila pred operacijo jeter opravljena PTB, z namenom histološke potrditve diagnoze jetrnih zasevkov RDČD. Podatki, ki smo jih analizirali, so prikazani v tabeli 1. Za vsakega izmed teh bolnikov smo določili seštevek kliničnih dejavnikov tveganja (»Clinical Risk Score« - CRS) [7]. Dejavniki, ki določajo CRS, so naslednji: pozitivne bezgavke primarnega tumorja; čas od diagnoze primarnega tumorja RDČD do pojava jetrnih zasevkov < 12 mesecev; število jetrnih zasevkov > 1; vrednost tumorskega označevalca CEA pred operacijo jetrnih zasevkov RDČD > 200 ng/mL; in velikost največjega zasevka v jetrih > 5 cm. Za vsakega od naštetih dejavnikov je dodeljena po ena točka, na ta način znaša CRS od najmanj 0 do največ 5 točk. Cilji analize so bili ugotoviti zaplete PTB, ponovitev obolenja in dolgoročno preživetje izbranih bolnikov.

Rezultati – prikaz primerov

Rezultati so prikazani v tabeli 1. CRS je bil pri vseh bolnikih 2.

Tabela 1. Prikaz analiziranih dejavnikov (rak debelega črevesa in danke (RDČD), perkutana tankoigelnna biopsija (PTB))

	Datum operacije primarnega RDČD	Datum in lokacija PTB jetrnih zasevkov	Histologija po PTB	Datum operacije jetrnih zasevkov	Datum in lokacija progressa obolenja	Čas do progressa	Umrli	Preživetje po operaciji jeter
Bolnik 1	28. 4. 1999	12. 7. 2000 segment 7	Zasevek RDČD	1. 8. 2000	20. 8. 2003 Jetra – segment 7	37 mesecev	31. 3. 2006	68 mesecev
Bolnik 2	5. 1. 1999	25. 5. 2000 segment 8	Zasevek RDČD	2. 2. 2001	5. 9. 2002 Jetra - difuzno	19 mesecev	6. 1. 2003	23 mesecev
Bolnik 3	25. 9. 2000	17. 6. 2003 segment 5	Zasevek RDČD	23. 7. 2003	15. 1. 2004 Trebušna stena, peritoneja	6 mesecev	31. 7. 2004	12 mesecev
Bolnik 4	1. 7. 2004	25. 1. 2006 segment 4	Zasevek RDČD	3. 4. 2006	10. 7. 2006 Jetra – segment 4 in 8, trebušna stena	3 mesece	24. 12. 2007	21 mesecev
Bolnik 5	2. 2. 2001	4. 2. 2003 segment 8	Zasevek RDČD	12. 3. 2003	22. 6. 2003 Jetra – segment 8, trebušna stena	4 mesece	31. 12. 2003	10 mesecev

Razprava

Diagnozo jetrnih zasevkov RDČD je mogoče z 99 % verjetnostjo potrditi na podlagi anamneze ter slikovnih in biokemičnih preiskav [4-6]. Kljub temu se dogaja, da nekateri takšne bolnike pošiljajo na PTB.

PTB je pri bolnikih, ki smo jih operirali zaradi jetrnih zasevkov RDČD, dokumentirana v petih opisanih primerih. Dejansko število opravljenih PTB nam ni znano, kajti podatki v zvezi s tem niso bili vsakokrat zabeleženi. Vsi ti bolniki so bili k nam poslani iz drugih ustanov, kjer so tudi postavili indikacijo in izvedli PTB. Po PTB sicer ni bilo zapletov in pri vseh bolnikih je histološka preiskava potrdila jetrne zasevke RDČD. Pri vseh bolnikih smo lahko opravili potencialno kurativno RO resekcijo, kar jih je uvrstilo v skupino, pri kateri običajno pričakujemo najboljše dolgoročne izide zdravljenja. Kljub temu pa je pri vseh petih bolnikih prišlo do ponovitve obolenja. Skrb zbujajoč podatek je, da se je pri vseh, razen pri enem bolniku, recidiv pojavil na mestu predhodne PTB, bodisi na istem segmentu jeter ali/in predelu trebušne stene oziroma peritoneja. Pri večini teh bolnikov je prišlo do recidiva obolenja že pol leta po jetrni operaciji. Še bolj skrb zbujajoče je, da so vsi ti bolniki umrli, večina med njimi že v roku dveh let po operaciji jeter. V analizi naše serije bolnikov, operiranih zaradi jetrnih zasevkov RDČD, smo ugotovili, da je njihovo pričakovano 5-letno preživetje 41,3 %, z medianim preživetjem 43 mesecev [8]. Izmed vseh bolnikov po PTB je samo Bolnik 1 dosegel povprečno pričakovano preživetje naših bolnikov (Tabela 1).

Na preživetje lahko vplivajo različni dejavniki tveganja, ki smo jih objektivno prikazali s CRS. Ta točkovni sistem razvršča bolnike od najbolj ugodne CRS 0 (najboljša preživetja) do najbolj neugodne CRS 5 (najslabša preživetja). Ugotovili smo, da so bili vsi bolniki s PTB v relativno ugodni skupini CRS 2, kljub temu pa so hitro dobili recidiv in umrli. Še več, mediani CRS za celotno serijo naših bolnikov je prav tako 2, tako da bolniki s PTB niso imeli več kliničnih dejavnikov tveganja kot običajno.

CRS sicer ne zajema vseh znanih kliničnih dejavnikov tveganja. Zasevki zunaj jeter so izredno neugoden pokazatelj, ki je povezan z bistveno slabšim preživetjem [7, 8]. Zelo skrb zbujajoče je, da se je kar pri treh od petih bolnikov s PTB recidiv pojavil tudi zunaj jeter. Tako se tem bolnikom v trenutku zmanjšajo možnosti za preživetje. Zasevki zunaj jeter vplivajo neugodno tudi na nadaljnje načrtovanje jetrnih posegov. Dva bolnika izmed petih opisanih sta bila zaradi recidiva sicer ponovno operirana (Bolnika 1 in 4), izid zdravljenja pa je bil zaradi recidiva in zasevkov zunaj jeter že v osnovi slabši. Razsoj malignih celic ob ultrazvočno vodeni PTB jetrnih zasevkov RDČD je torej skrb zbujajoč zaplet, še posebej pri bolnikih s potencialno resektabilno jetrno boleznijo. Tega se je smiselno zavedati, kajti 5-letno preživetje nekaterih bolnikov po jetrni resekciji zaradi zasevkov RDČD lahko dosega tudi več kot 50 % [9]. Seveda je preživetje odvisno od različnih dejavnikov tveganja, vendar je prav PTB lahko povezan z njihovim nastankom. V analizi potencialno kurativnih RO jetrnih resekcij zasevkov RDČD smo ugotovili, da 27 % naših operirancev živi že najmanj 5 let brez ponovitve obolenja [8]. Bolniki po PTB žal niso med njimi.

Zaključek

Na podlagi študije petih primerov sicer ni mogoče podajati zaključkov, vendar so vsi bolniki po PTB dobili recidiv obolenja in umrli. Če lahko z neinvazivnimi metodami z zelo veliko verjetnostjo potrdimo in ocenimo potencialno resektabilne jetrne zasevke RDČD, potem PTB ni upravičena.

Literatura

1. Ohlsson B, Nilsson J, Stenram U, Akerman M, Tranberg KG. Percutaneous fine-needle aspiration cytology in the diagnosis and management of liver tumours. *Br J Surg* 2002; 89: 757-62.
2. Robertson EG, Baxter G. Tumour seeding following percutaneous needle biopsy: The real story! *Clin Radiol* 2011; 66: 1007-14.
3. Metcalfe MS, Bridgewater FHB, Mullin EJ, Maddern GJ. Useless and dangerous-fine needle aspiration of hepatic colorectal metastases. *BMJ* 2004; 328: 507-8.
4. Jones OM, Rees M, John TG, Bygrave S, Plant G. Biopsy of resectable colorectal liver metastases causes tumour dissemination and adversely affects survival after liver resection. *Br J Surg* 2005; 92: 1165-8.
5. Rodgers MS, Collinson R, Desai S, Stubbs RS, McCall JL. Risk of dissemination with biopsy of colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 454-9.
6. Jones OM, Rees M, John TG, Bygrave S, Plant G. Biopsy of potentially operable hepatic colorectal metastases is not useless but dangerous. *Letters. BMJ* 2004; 329: 1045-6.
7. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-21.
8. Ivanecz A, Potrč S, Horvat M, Jagrič T, Gadžijev E. The validity of clinical risk score for patients undergoing liver resection for colorectal metastases. *Hepato-Gastroenterology* 2009; 56: 1452-8.
9. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases. The third hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 238: 871-84.

Paliativna oskrba bolnikov z rakom debelega črevesa in danke

Maja Ebert Moltara

Povzetek

Paliativna oskrba bolnikov z napredovalim rakom debelega črevesa in danke je celostna oskrba neozdravljivo bolnega. Oskrba vsebuje obvladovanje simptomov ter pomoč pri obvladovanju psihičnih, socialnih in duhovnih težav. Najpogostejši simptomi, zaradi katerih so bili bolniki z rakom debelega črevesa in danke sprejeti na oddelek za akutno paliativno oskrbo Onkološkega inštituta v Ljubljani, so bili bolečina, huda splošna oslabelost, zapora črevesja ter težko dihanje. Paliativno zdravljenje simptomov se z napredovanjem osnovne bolezni lahko razlikuje. Glavni cilj ukrepov v paliativni oskrbi je vzdrževanje čim boljše kakovosti življenja. V zgodnji paliativni oskrbi so lahko ustrezni tudi kompleksnejši pristopi zdravljenja (paliativni kirurški posegi, paliativno obsevanje ...), ki služijo boljši kakovosti življenja ob nadaljnjem napredovanju bolezni. V pozni paliativni oskrbi (zadnji tedni življenja) je glavna skrb za ugodje in čim boljše počutje umirajočega ter njegovih bližnjih.

Uvod

Paliativna oskrba je *aktivna celostna oskrba* bolnikov z neozdravljivo, neobvladljivo boleznijo, ki zajema nego in obvladovanje telesnih simptomov bolezni ter lajšanje psihičnih, socialnih in duhovnih težav (1). Namen paliativne oskrbe je vzdrževanje optimalne kakovosti življenja, upoštevanje vse bolnikove potrebe, pomagati svojcem med boleznijo in

Slika 1. Sestavni členi dobre celostne oskrbe bolnika z neozdravljivo boleznijo skozi čas



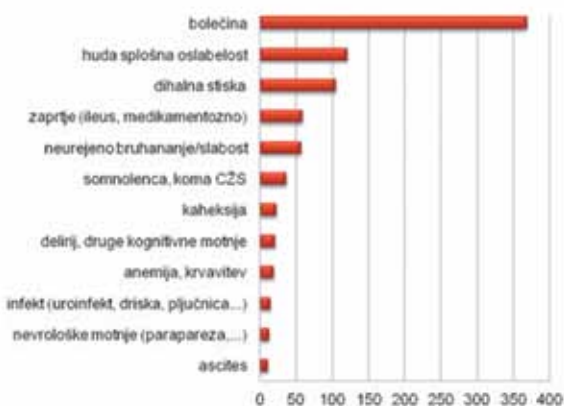
umiranjem bolnika ter med njihovim žalovanjem (Slika 1). V zgodnjem obdobju zdravljenja neozdravljive bolezni se paliativna oskrba prepleta s specifičnim in podpornim onkološkim zdravljenjem, v zadnjem obdobju bolezni pa praviloma prevladuje v celotni oskrbi bolnikovih potreb. Rak debelega črevesa in danke (RDČD) spada po incidenci med najpogostejše rake v Sloveniji. Po podatkih Registra raka RS letno umre nad 700 bolnikov z RDČD (2). Večina teh bolnikov potrebuje paliativno oskrbo. V primerjavi z drugimi državami EU v Sloveniji nimamo vzpostavljene mreže paliativne pomoči bolnikom na primarnem nivoju. Bolniki se zato pogosteje obračajo na bolnišnično

oskrbo na sekundarnem in terciarnem nivoju. Posledica so številne smrti v bolnišnicah pri paliativnih bolnikih, ki si sicer želijo umreti v krogu najbližjih, doma.

Obravnava najpogostejših simptomov

Na oddelku za akutno paliativno oskrbo bolnikov (OAPO) Onkološkega inštituta v Ljubljani smo iz analize dela med leti 2007–2012 ugotovili najpogostejše vzroke za sprejem na naš oddelek. Na prvem mestu je neobvladana bolečina. Vzrok za tako visok delež neobvladane bolečine med našimi sprejemi je vsekakor posledica tesnega sodelovanja s protibolečinsko ambulanto Onkološkega inštituta, ki bolnike s težko obvladljivimi bolečinami praviloma hospitalizira na OAPO. Drugi najpogostejši vzrok za sprejem je huda splošna oslabelost, sledijo dihalna stiska, zaprtje in bruhanje s slabostjo (Slika 2). Glavni vzroki za sprejem se razlikujejo glede na izvor primarnega tumorja (Slika 3). Pri RDČD je najpogostejši

Slika 2. Glavni vzroki za sprejem na OAPO na Onkološkem inštitutu Ljubljana, med letoma 2007 in 2012



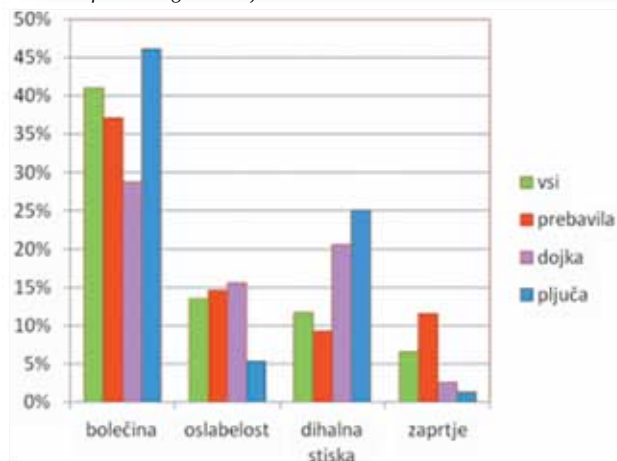
razlog za sprejem neobvladljiva bolečina, sledijo huda splošna oslabelost, zaprtje in občutek težkega dihanja.

BOLEČINA v paliativni oskrbi (3, 4)

Epidemiologija: Bolečina se pojavi pri 70 do 80 % bolnikov z napredovalim rakom. V 80 do 90 % bolečino lahko obvladujemo s peroralnimi, transdermalnimi in subkutanimi zdravili. V preostalih primerih oziroma v primernih z nesprejemljivimi stranskimi učinki takega zdravljenja pa bolnike usmerimo v specialistično obravnavo zdravljenja bolečine v protibolečinsko ambulanto.

Mehanizem: Mehanizem nastanka bolečine je kompleksen. Bolečinski signal nastaja na nivoju perifernih nociceptorjev zaradi draženja teh z bradikinini, prostaglandini, serotoninini

Slika 3. Glavni vzroki za sprejem na OAPO na Onkološkem inštitutu Ljubljana, med letoma 2007 in 2012, glede na lokalizacijo primarnega tumorja



in drugimi substancami, ki jih sproščajo maligne, vnetne ali kostne celice (osteoklasti). Nociceptorji senzoričnih nevronov bolečinski signal prenesejo v osrednje živčevje. Primarna bolečinska vlakna vstopajo preko zadnjih rogov v hrbtenjačo, kjer se preklapljajo na sekundarna bolečinska vlakna, ki prehajajo po spinotalamični progji v možgane. V zaznavanje bolečine je vpleten tudi limbični sistem, kar povzroča spremljajoča neprijetna čustva. Bolečinska vlakna prehajajo do možganske skorje, ki je pomembna za lokalizacijo bolečine.

Zdravljenje: Osnovne smernice v zdravljenju bolečine se zadnja leta niso bistveno spreminjale (4). Osnovna načela, ki jih je ob zdravljenju bolečine treba upoštevati, so:

1. Odmerek dolgo delujočega opioida naj bo ustrezno titriran.

Bolečina se z napredovanjem boleznih praviloma povečuje. Odmerek dolgo delujočega opioida je potrebno zato večkrat oceniti z analogno skalo in titrirati ustrezen višji odmerek 24-urnega opioida.

2. Prebijajoča bolečina.

Vsaj 2/3 bolnikov s kronično bolečino doživlja tudi prebijajočo bolečino, zato moramo bolniku vedno, poleg dolgo delujočega opioida, predpisati tudi kratko delujoči opioid (običajno 1/6 24-urnega odmerka) za uporabo po potrebi v primeru prebijajoče bolečine.

3. Dodatna zdravila.

Potrebno je opredeliti mehanizem nastanka bolečine, na podlagi česar se odločimo za ustrezna dodatna zdravljenja bolečine (npr. kostna bolečina - bisfosfonati, neuropatska bolečina - antidepresivi ali antiepileptiki ...).

4. Stranski učinki.

Bolnikom moramo že ob pričetku zdravljenja z opioidi predstaviti možne stranske učinke. Le tako bo možno pravočasno ukrepanje.

ZAPRTJE: redna uporaba preparatov sene ali bisakodila
SLABOST: toleranca se običajno pojavi v nekaj dneh (haloperidol 0,5 - 1 mg po/4 - 6 h, staza v želodcu: metoklopramid 10 - 20 mg/6 h).

SEDACIJA: toleranca se običajno pojavi v nekaj dneh (lahko tudi šele po 10 dneh), pomembno je poučevanje bolnikov!

ZMEDENOST, DELIRIJ: poišči druge možne vzroke, če ni drugih vzrokov, zdravi s haloperidolom 0,5 - 1 mg/12 h, ali 1 - 2 mg pred spanjem.

5. Rotacija opioidov.

Kadar z izbranim opioidom ne dosežemo želene analgezije ali pa povzroča neželene stranske učinke, lahko uporabimo rotacijo opioidov. Ob rotaciji praviloma znižamo odmerke za 25 - 50 %.

Novosti in poudarki iz zadnjih mednarodnih priporočil o uporabi opioidov (3):

1. Opioid prve izbire

Kot zdravilo prvega izbora lahko za zdravljenje močne bolečine uporabimo morfij, oksikodon ali hidromorfon.

2. Transdermalni opioidi

Transdermalni fentanil in buprenorfin sta glede učinkovitosti primerljiva z morfijem, vendar potrebujeta predhodno ustrezno titracijo s kratko delujočim opioidom. Transdermalne obliže naj bi predpisovali predvsem bolnikom, pri katerih p. o. terapija ni optimalna (težave s požiranjem, stranski učinki). Nekatere študije omenjajo ob uporabi transdermalnih opioidov manj zaprtja.

3. Zdravljenja prebijajoče bolečine

Prebijajočo bolečino zdravimo s kratko delujočimi opioidi, z različnimi potmi vnosa: po, bukalno, intranazalno. V Sloveniji imamo trenutno na voljo tablete per os. in bukalno uporabo, v kratkem pa bo na voljo tudi intranazalni sprej.

4. Zdravljenje zaprtja zaradi opioidov - metilnaltreksonijev bromid s. c.

Metilnaltreksonijev bromid je kvarterni amin in ne prehaja krvno-možganske pregrade. Kot selektiven antagonist mu-receptorjev deluje na periferne opioidne receptorje in s tem zmanjšuje zaprtost, do katere je prišlo zaradi opioidov, ne zmanjšuje pa centralnega protibolečinskega učinka.

5. Kombinirano zdravljenje bolečine in zaprtja v obliki tablete - oksikodon + naloxon

Oksikodon je močni opioid, inhibitor mu receptorjev. Naloxon je opioidni antagonist in se veže na mu-receptorje, močnejše od oksikodona. Ob p. o. uporabi kombinacije oksikodon + naloxon zadnji nima sistemskega učinka, ima pa lokalno vpliv na črevesje in preprečuje zaprtje zaradi oksikodona.

Za natančnejša priporočila glede zdravljenja bolečine priporočamo branje slovenskih in mednarodnih priporočil (3, 4).

Uporaba analgetikov ob jetrni insuficienci (5)

Pri bolnikih z RDČD se pogosto srečujemo z metastazami v jetrih in posledično jetrno odpovedjo. Pri uporabi analgetikov ob jetrni insuficienci svetujemo previdnost oziroma prilagajanje odmerkov (Tabela 1).

SPLOŠNA OSLABELOST v paliativni oskrbi (6)

Splošna oslabelost je subjektivni občutek pomanjkanja moči in utrujenosti (fizične in psihične). Ocenjujemo jo lahko tako kot bolečino po VAS-skali, od 0 do 10. Je simptom, ki je pogosto spregledan.

Epidemiologija: Splošna utrujenost katerekoli stopnje je prisotna pri 80 % bolnikih z rakom, v 99 % pri bolnikih po radio- ali kemoterapiji.

Mehanizem: Razvoj simptoma splošne oslabelosti je multifaktorialen in še ni dokončno razjasnjen. V mehanizem nastanka splošne oslabelosti pri bolniku z napredovalim rakom se

Tabela 1. Uporaba analgetikov pri jetrni insuficienci

OPIOID	PRIPOROČILA IN OPOZORILA	
dihidrokodein	NE UPORABLJAJ	
tramadol	UPORABA LE, ČE NI DRUGE IZBIRE	Dozo znižujemo ali povečujemo interval.
morfin	POTREBNA PREVIDNOST	Dozo znižujemo ali povečujemo interval.
oksikodon	POTREBNA PREVIDNOST	Dozo znižujemo ali povečujemo interval.
hidromorfon	POTREBNA PREVIDNOST	Dozo znižujemo ali povečujemo interval.
fentanil TDS	RELATIVNO VAREN, vendar vseeno potrebna previdnost.	Relativno varen pri hepatorenalnem sindromu.
buprenorfin TDS	POTREBNA PREVIDNOST	Relativno varen pri hepatorenalnem sindromu.
metadon	UPORABLJAJO naj ga le izkušeni.	Možnost akumulacije

prepletajo vplivi kroničnega vnetnega stanja, disregulacija sistema hipotamus – hipofiza - nadledvičnica, spremenjen metabolizem serotonina, pomanjkanje vnosa hranil (zaradi inapetence), anemija in metabolne motnje (hipotireoza, hipogonadizem, elektrolitske motnje).

Zdravljenje: Kadar gre za **sekundarne oblike splošne osla-**

belosti (anemija, elektrolitske motnje) jih zdravimo vzročno (npr. anemija – transfuzija, akutna okužba – antibiotik, vročina – antipiretik, dehidracija – rehidracija, motnje elektrolitov – nadomeščanje, bisfosfonati, depresija – antidepresanti).

Zdravljenje **primarne oblike splošne oslabelosti** delimo na farmakološko in nefarmakološko. Nefarmakološki ukrepi so: redna aerobna fizična aktivnost, prilagoditev dnevnih fizičnih obremenitev in ustrezna prehrana. Med farmakološkimi ukrepi med dokazane, vsaj delno učinkovite pri bolnikih z rakom, spada uporaba stimulantov, kot je metilfenidat (pri nas ima omejitve predpisovanja). Zdravljenje z anti-inflamatornimi zdravili in anti-citokini je še v fazi raziskovanja, zaenkrat brez trdnih dokazov za učinkovitost.

Hudo splošno oslabelost pri bolnikih z aktivno rakavo boleznijo s številnimi simptomi in s predvidenim kratkim preživetjem lahko deloma izboljšamo z uporabo kortikosteroidov (vpliv na apetit in splošno počutje). Učinek je običajno prehodan, 1 do 2 tedna. Doze, ki jih običajno uporabljamo v ta namen, so med 8 do 32 mg metilprednizolona na dan.

Občutek TEŽKEGA DIHANJA v paliativni oskrbi (7)

Občutek težkega dihanja (dispnea) je subjektivni občutek oteženega dihanja.

Epidemiologija: V različnih študijah opisujejo zelo različno incidenco občutka težkega dihanja med bolniki v paliativni oskrbi, sega pa vse do 78 % in je pogostejši pri bolnikih s pljučnim rakom v primerjavi z drugimi (Slika 3).

Mehanizem: Občutek težkega dihanja bolnik zaznava v senzoričnem korteksu, kjer se združujejo signali iz motoričnega korteksa ob povečanem delu respiratornih mišic, signali kemoreceptorjev ob povišanem arterijskem CO₂ in zaznavanju iritantov v dihalnih poteh ter signali iz receptorjev za nateg v pljučih (zaradi neujemanja eferentnih signalov

Tabela 2. Zdravila za zdravljenje občutka težkega dihanja

Zdravilo/ukrepi	Indikacija	Običajni odmerek
SISTEMSKI OPIOIDI	Najbolj preučevano sredstvo za lajšanje težkega dihanja, delujejo centralno in periferno.	Opiodno naivni: začetni odmerek 2 - 5 mg/4 h, ki ga titriramo do učinka + pp na opioidih: 25 % doza pp
ANKSIOLITIKI	Strah, panika	lorazepam 1 - 2,5 mg sl, midazolam 2,5 mg sc – titracija
KORTIKOSTEROIDI	KOPB, obstrukcija dihalnih poti, pneumonitis, intersticijske pljučne bolezni, sindrom zgornje vene kave.	deksametazon 8 - 16mg/d
KISIK	Le pri hipoksičnih bolnikih ob predhodni oceni učinka	glede na potrebe, pozor pri KOPB!
BRONHODILATORJI	KOPB, obstrukcija dihalnih poti	kot vpihi ali inhalacije
DIURETIKI	Srčno popuščanje	npr. furesemid 20 – 40 mg/d
INHALACIJE z 0,9 % NaCl	Gost sekret	5 ml/inhalacijo
ENDOSKOPSKI POSEGI	Obstrukcija dihalnih poti zaradi tumorja	
PLEVRALNA PUNKCIJA	Plevralni izliv	
PALIATIVNA SEDACIJA	Kadar kljub vsem ustreznim ukrepom ostane dispnea neobladljiva.	Neopiodi, npr. midazolam - potrebna ustrezna titracija.

Tabela 3. Konzervativno zdravljenje maligne zapore črevesa

BOLEČINE	s. c., transdermalno
SLABOST / BRUHANJE	metoklopramid 10 – 30 mg/max. 6 h (le ob delni zapori) haloperidol 1 – 4 mg/d sc (iv)
SEKRECIJA	butylscopolamin = hioscinijev butilbromid (Buscopan®) 20 mg/max. 6 h sc ali 60 – 80 mg v 24h-infuziji analogi somatostatina (octreotid) 0,2 - 0,9 mg/ (v dveh ali treh odmerkih) ali 0,3 - 1,2 mg v 24h-infuziji
EDEM ČREVEŠA	kortikosteroidi (deksametazon 16 mg/d sc (iv))
SPLOŠNI UKREPI	Če bolnik želi, lahko tekočina in hrana (pasirana, tekoča), ledene kocke, intenzivna ustna nega.
NAZOGASTRIČNA SONDA	Primerna le v posameznih primerih, kot prehodno lajšanje hudega bruhanja.
HIDRACIJA*	0 – 1.500 ml (± glukoza, ± potrebni elektroliti) sc ali iv (hipodermokliza max 80 ml/h)
(izpraznilna) PEG	Ob bruhanju z velikimi volumni
parenteralna prehrana	Primerna zgolj v primerih, ko je predvideno dolgo preživetje

* Količino prilagajamo glede na klinično sliko (edemi, izlivi ...).

dihalnimi mišicam z aferentnimi signali mehanoreceptorjev).

Pri bolnikih s pljučnim rakom gre najpogosteje v osnovi za pulmonalno insuficienco (metastaze, plevralni izliv, obstrukcija dihalnih poti), lahko pa se občutek težkega dihanja pojavi tudi zaradi kardiovaskularnih vzrokov (srčno popuščanje), anemije, kaheksije ... Napadi težkega dihanja so pogosto povezani tudi z anksioznostjo in strahom.

Zdravljenje: O načinu zdravljenja se odločamo glede na vzrok nastanka težkega dihanja. Ob **reverzibilnih vzrokih** zdravimo vzročno, npr. izpraznilna punkcija plevralnega izliva, stentiranje bronha ob preraščanju tumorja, rekompensacija ob srčnem popuščanju ...

Ob **ireverzibilnih vzrokih** težkega dihanja ukrepamo simptomatsko, s farmakološkimi in nefarmakološkimi ukrepi. Med **nefarmakološke ukrepe** spadajo: prilagoditev fizičnih obremenitev (uporaba pripomočkov ob kopanju, uporaba invalidskega vozička), pri ležečih bolnikih sprememba položaja (dvig vzglavja, sedeči položaj), povečanje pretoka zraka (odprtje okna, vrat, ventilator), tehnike sproščanja, vlaženje zraka (zlasti pri bolnikih z motečim kašljem), splošni ukrepi (omejimo število oseb v bolnikovi sobi, zmanjšamo temperaturo v prostoru, bolnik naj ima prost pogled na okolico, poučimo in podpiramo svojce). Pri bolnikih s KOPB je dokazano učinkovita tudi respiratorna fizioterapija.

Farmakološki ukrepi so prikazani v tabeli 2.

ZAPORA ČREVEŠA v paliativni oskrbi (8)

Mehanizem: Vzrok za zaporo črevesa je lahko maligna obstrukcija (intraluminalna, intramuralna ali ekstramuralna), motena peristaltika črevesja (ob infiltraciji mezenterija, celiakalnega ali enteričnega plexusa) ali zastoj/impaktacija blata (običajno zaradi zdravil - npr. opioidi).

Fiziološka reakcija telesa na obstrukcijo je povečana sekrecija v želodcu, žolčevodih, trebušni slinavki, črevesju, poveča se sproščanje VIP in prostaglandinov ter zmanjša reabsorpcije natrija in vode. To dogajanje vodi v povečano aktivnost peristaltike, v hiperemijo in edem črevesne stene. V črevesju se nabirajo velike količine tekočine, zaradi česar pride do dilatacije črevesja in posledičnega obilnega bruhanja.

Klinična slika: odvisna je glede na višino obstrukcije. Glavni simptomi so slabost, bruhanje, zaprtje in bolečine v trebuhu.

Diagnostične preiskave: Najboljša preiskava za izključitev zapore črevesa je CT trebuha, vendar se praviloma sprva poslužujemo rentgenskega slikanja trebuha, ki z veliko zanesljivostjo lahko potrdi zaporo črevesja zaradi obilice blata ob obstipaciji. Rentgensko slikanje trebuha sicer tudi v 50 % ne pokaže znakov obstrukcije črevesa, tudi kadar to dejansko obstaja.

Zdravljenje zaprtja zaradi opioidov

Zaprtje zaradi opioidov se pojavlja pri 90 % bolnikov, ki prejmejo ta zdravila. Težave z zaprtjem lahko bistveno ublažimo s pravočasnim preventivnim poučevanjem in nasveti bolnikom ob pričetku zdravljenja z opioidi. Bolnikom svetujemo primerno hidracijo in kolikor je mogoče tudi gibanje. Bolnikom, ki so nepokretni, odsvetujemo volumska odvajala (laktuloza). Svetujemo zlasti odvajala preparatov sene in bisakodila. Cilj ukrepov je odvajanje blata na 2 do 3 dni. Kadar s peroralnimi pripravki (čaj, sirup, tablete) ne dosežemo zelenih ciljev, bolnik potrebuje dodatno preparate v obliki svečk ali različno intenzivne klizme (10). Kadar je izključeno, da gre za maligno zaporo črevesja (ileus) in gre zanesljivo za zaprtje ob opioidih, svetujemo tudi uporabo metilnatreksonijevega bromida v obliki subkutane injekcije.

Zdravljenje zaprtja zaradi maligne obstrukcije

Maligna obstrukcija črevesja se pojavlja v 5 do 15 % vseh napredovalih rakov, pri RDČD v 5 do 24 %. Zdravljenje je lahko operativno ali konzervativno. Odločitev, katero zdravljenje je za bolnika v paliativni oskrbi primernejše, je zahtevno in potrebuje natančno oceno bolnikovega splošnega stanja, trenutno stanje maligne bolezni ter njeno razširjenost in ne nazadnje tudi bolnikov pristanek. Glavni cilj zdravljenja v paliativni oskrbi mora biti ohranjanje kakovosti življenja.

Kazalci, ki govorijo v prid **operativnem posegu**, so dobra splošna kondicija bolnika brez spremljajočih obolenj, maligna bolezen v mirovanju oziroma počasi napredujoča maligna bolezen, pričakovano preživetje več kot 6 mesecev oziroma benigni vzrok obstrukcije. Kontraindikacije za operativno zdravljenje so prisotnost karcinomatoze (ascites), obsežna bolezen («bulky» disease), slab prehranski status in nizke

vrednosti albuminov. Omenjene kontraindikacije so bile v več študijah povezane s slabšim postoperativnim izhodom, večjo umrljivostjo in krajšim preživetjem.

Cilji **konzervativnega zdravljenja** so ureditev bolečine in zmanjšanje frekvence bruhanja na stopnjo, ko je možen odpust v domačo oskrbo. Ukrepi so usmerjeni na obvladovanje posameznega simptoma (Tabela 3).

OBDOBJE AKTIVNEGA UMIRANJA (9)

V zadnjih tednih življenja je pri bolniku prisotna povečana utrujenost, zmanjšan apetit in vnos tekočin. Vedno bolj je izražena nevrološka disfunkcija, ki se v času aktivnega umiranja (zadnji dnevi življenja) kaže kot zožena zavest in zmanjšana sposobnost komunikacije z okolico. Bolnik ne more več zapreti oči, dihanje in požiranje sta dodatno otežena. Pojavijo se sfinketrske motnje, pretok krvi je upočasnen (okončine so hladnejše), v 40 % se pojavi obsmrtni nemir, v 60 % terminalno hropenje (8).

To je obdobje, ko sta običajno prisotna vsaj dva od štirih znakov bližajoče se smrti (povzeto po Liverpoolski klinični poti):

- Bolnik je vezan na posteljo.
- Tekočino lahko uživa le po požirkih.
- Bolnik je semi-komatozen.
- Ne more več zaužiti tablet.

Če nismo že prej, je to čas, ko bolniku ukinemo vse nepotrebne in škodljive preiskave (vse krvne preiskave, vključno z merjenjem krvnega sladkorja, rentgenske preiskave, merjenje vitalnih funkcij ...) in zdravila, kot so antibiotiki, antidepresivi, odvajala, antiaritmiki, antikoagulanti in vitamini. V tem obdobju parenteralna prehrana bolniku škoduje in ga nepotrebno obremenjuje. Prav tako je potreben temeljit razmislek in odkrit pogovor z bolnikom oziroma s svojci o smiselnosti dodatne hidracije.

Temeljna zdravila za urejanje simptomov v tem obdobju so (10):

- morfin,
- haloperidol,
- midazolam,
- hioscin butilbromid,
- deksametazon.

Bolnik v tem obdobju običajno ne more več uživati zdravil per os., temveč potrebuje alternativne poti vnosa. Pripočena pot vnosa je subkutano, transdermalno in rektalno. Parenteralni vnos zdravil naj bi bil primeren le v izjemnih primerih, kadar subkutan vnos ni možen. Glavni cilj tega obdobja je maksimalna možna skrb za udobje. Skrbimo za redno ustno nego in za pravočasno prepoznavanje simptomov, ki jih ustrezno blažimo.

Naša pozornost v tem obdobju pa naj ne bi bila osredotočena zgolj na bolnika, temveč je potrebno nakloniti več časa tudi bolnikovim bližnjim, v smislu odkritega pogovora, pravih informacij in čustvene podpore.

Zaključek

Temeljna naloga paliativne oskrbe je vzdrževanje čim kakovostnejšega življenja neozdravljivo bolnega. Obravnava bolnika je celostna. Poleg obvladovanja telesnih simptomov je pomembna tudi obravnava psihičnih, socialnih in duhovnih težav. Paliativna oskrba je neprekinjena obravnava bolnika in njegovih bližnjih med postopnim napredovanjem boleznih, umiranjem ter tudi po smrti v obdobju žalovanja. Delimo jo na zgodnjo in pozno obdobje. Za ustrezno zdravljenje je pomembno prepoznavanje kliničnih in laboratorijskih znakov, ki pomagajo pri oceni predvidenega preživetja. Potrebno je tudi pravočasno prepoznavanje kliničnih znakov aktivnega umiranja, ki omogoča ustrezno obravnavo umirajočega bolnika in njegovih bližnjih.

Literatura

1. Radbruch L, Payne S. EAPC white paper on standards and norms for hospice and palliative care in europe. *EJPC*, 2009; 16(6).
2. Rak v Sloveniji 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in Register raka, Register raka Republike Slovenije, 2011.
3. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N et al. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC) Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012 Feb; 13(2): e58-68.
4. Lahajnar SČ, Krčevski NS, Stepanovič A, Čufer T. Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. *Zdravniški vestnik, Letn. 77, št. 1 (jan. 2008), str. 7-12.*
5. Bosilkovska M, Walder B, Besson M, Daali Y, Desmeules J. Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications. *Drugs*. 2012 Aug 20; 72(12): 1645-69.
6. Kamal AH, Maguire JM, Wheeler JL, Currow DC, Abernethy AP. Dyspnea review for the palliative care professional: treatment goals and therapeutic options. *J Palliat Med*. 2012 Jan; 15(1): 106-14.
7. Radbruch L, Strasser F, Elsner F, Gonçalves JF, Loge J, Kaasa S, Nauck F, Stone P; Research Steering Committee of the European Association for Palliative Care (EAPC). Fatigue in palliative care patients - an EAPC approach. *Palliat Med*. 2008 Jan; 22(1): 13-32.
8. Ripamonti CI, Easson AM, Gerdes H. Management of malignant bowel obstruction. *Eur J Cancer*. 2008 May; 44(8): 1105-15. Epub 2008 Mar 21.
9. Fallon M, Hanks G. *ABC of Palliative Care*, 2nd Edition. BMJ Books. September 2006.
10. Červek J, Simončič MG, Benedik J, Moltara ME, Gugić JK, Lahajnar SČ et al. Zdravila za uporabo v paliativni medicini (2. Izdaja). Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2012.