

# RAK DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

*Janja Ocvirk*

## Pogostost bolezni

Rak debelega črevesa in rak danke, obravnavana skupaj, sta ena najpogostejših rakavih bolezni. Za njo zboli vsako leto več ljudi, predvsem moških. Letno na svetu na novo odkrijejo več kot 678.000 primerov tega raka, za njim pa umre več kot 400.000 ljudi. V Evropski uniji je med vzroki smrti zaradi raka na drugem mestu. V Sloveniji je leta 2000 za rakom debelega črevesa in danke zbolelo 1.060 ljudi, 579 moških in 481 žensk. Z večanjem števila novih primerov in z razvojem multimodalnega zdravljenja ter novih zdravil naraščajo tudi stroški zdravljenja zbolelih za tem rakom.

## Zgodnje odkrivanje

Intenzivni razvoj molekularne patologije v zadnjih letih in poznavanje defektov pri dednem raku debelega črevesa in danke omogočata diagnosticiranje dedne družinske bolezni in odkrivanje prenašalcev, s tem pa svetovanje, preprečevanje in zgodnje zdravljenje. Molekularne metode za dokazovanje mutacij v celicah blata ali molekularnih nepravilnosti v DNA, ki se sprošča iz tumorja v plazmo, ali za ugotavljanje mikrozasevkov bi lahko bile uporabne tudi za presejanje za raka debelega črevesa in danke, vendar še niso v rutinski rabi.

Za zgodnje odkrivanje je mogoče uporabljati teste prikrite krvavitve v blatu - hemateste blata, za postavitev diagnoze pa kolonoskopijo. Tako kot pri drugih rakavih boleznih je tudi pri raku črevesa in danke pomembno zgodnje odkrivanje. V začetnem stadiju nekateri bolniki nimajo nobenih znakov bolezni, nekateri pa tožijo zaradi bolečin v trebuhu, napenjanja, vetrov, minimalnih sprememb iztrebljanja, zaradi krvi na blatu ali slabosti. Večina teh simptomov je povezanih tudi z drugimi boleznimi, kot so razjeda na želodcu, žolčni kamni, hemoroidi, ali pa z reakcijo na kako hrano, zaradi česar veliko ljudi ne pride zgodaj na pregled. Drugi bolezenski znaki so odvisni od lege tumorja. Tumorji desne strani lahko povzročajo trebušne kolike, izgubo teže, tipno tumorsko maso na desni strani trebuha. Izguba krvi povzroča anemijo in z njo povezane klinične znake. Tumorji leve strani lahko povzročajo krče, bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in izmenjavanje zaprtja z diarejo. Lahko se pojavijo tudi periodične krvavitve.

Tumori v danki lahko dajejo občutek polne danke, povzročajo krvavitve iz nje, boleče spazme in spremembe v premeru blata.

Tumori debelega črevesa in danke se ne pojavljajo enakomerno pogosto po vsem črevesju: več kot polovica (55 %) jih je v področju rektuma in sigmoidnega kolona, v cekumu 13 %, v ascendentnem kolonu 9 %, v transverzalnem 11 % in descendentnem kolonu 6 %.

S presejalnimi programi je mogoče odkriti nepravilnosti črevesa še pred razvojem raka debelega črevesa in danke ali pa raka še v zgodnjem stadiju.

Nevarnost za razvoj raka debelega črevesa in danke je od človeka do človeka različna, zaradi tega pa so tudi (po skupinah ogroženosti) priporočeni različni ukrepi:

- Ljudje s povprečno ogroženostjo z rakom debelega črevesa in danke naj bi imeli kolonoskopijo pri 50 letih, opravljene hemateste blata in digitalni rektalni pregled vsako leto in ponovljene kolonoskopije vsako 10. leto.
- Ljudje, ki so z rakom debelega črevesa in danke (2-krat) bolj ogroženi, so bolniki z adenomatoznimi polipi, bolniki z rakom debelega črevesa in danke po operaciji, ljudje iz družin z rakom debelega črevesa in danke ali adenomom debelega črevesa in danke. Adenomatozne polipe je treba kolonoskopsko odstraniti, bolnike pa povabiti na kontrolno kolonoskopijo (kdaj, je odvisno od velikosti, števila in tipa polipov). Operirani zaradi raka debelega črevesa in danke potrebujejo prvo kontrolno kolonoskopijo eno leto po operaciji, nasledjo čez dve leti, nadaljnje pa - če je izvid druge normalen - na pet let.
- Z rakom debelega črevesa in danke hudo ogroženi so ljudje z vnetnimi boleznimi ali hereditarnimi sindromi prebavil. Ogroženost se pri bolnikih z vnetimi črevesnimi boleznimi močno zveča 8 let po pojavu prvih simptomov. Kolonoskopija z biopsijo je priporočljiva vsako leto ali na dve leti. Človek, ki ima v anamnezi družinsko polipozo, naj bi imel kolonoskopijo opravljeno čim prej, potrebuje pa tudi zgodnje gensko svetovanje; nosilec gena priporočamo kolektomijo. Tudi člani družin s hereditarnim nepolipoznim rakom debelega črevesa in danke potrebujejo gensko svetovanje. Nosilci gena in vsi tisti, kjer to ni znano, naj opravijo kolonoskopijo pri 20 letih, nato na 1-2 leti do 40. leta, po njem pa vsako leto.

## Zdravljenje

Do 25 % bolnikov je zaradi obstrukcije ali perforacije črevesa operiranih urgentno, brez predoperacijskih diagnostičnih preiskav. Pri vseh ostalih naj bi te preiskave opravili, zato da bi:

- določili mesto primarnega tumorja
- histološko potrdili tumor in določili njegov tip
- izključili morebiten drugi primarni tumor črevesa ali adenom
- določili lokalno razširjenost tumorja in zajetosti bezgavk, še posebej pri tumorjih danke
- odkrili morebitne oddaljene zasevke.

Pred operacijo naj bi bolnikom torej opravili kolonoskopijo z biopsijo, pri tumorjih danke še pregled z rigidnim rektoskopom in endoluminalno ultrazvočno preiskavo, rentgensko slikanje pljuč, ultrazvočno preiskavo trebuha in določili hemogram ter tumorska merkerja CEA in CA 19-9.

O načinu zdravljenja se odločamo po izvidih teh preiskav. Pri tumorjih debelega črevesa ne svetujemo neoadjuvantne terapije, ampak čim hitrejšo operacijo. Standardni tipi resekcije kolona z limfadenektomijo glede na lokacijo tumorja so navedeni v tabeli 1. Pri limfadenektomiji je pomembno tudi število odstranjenih bezgavk, ki naj bi jih bilo več kot 12.

*Tabela 1. Vrsta resekcije kolona in limfadenektomije glede na lego tumorja debelega črevesa*

| <i>Lokacija tumorja</i>                          | <i>Standardna operacija</i>      | <i>Limfadenektomija v področju</i>                               |
|--------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Cekum, ascendentni kolon                         | desna hemikolektomija            | ileokolične + desne količne arterije                             |
| Hepatalna fleksura / desni transversni kolon     | razširjena desna hemikolektomija | ileokolične + desne količne arterije + gastroepiploične arterije |
| Levi transversni kolon / splenična fleksura      | razširjena leva hemikolektomija  | srednje + leve količne arterije                                  |
| Descendni kolon / zgornji del sigmoidnega kolona | leva hemikolektomija             | spodnje mezenterične arterije                                    |
| Srednji in distalni del sigmoidnega kolona       | resekcija sigmoidnega kolona     | leve količne arterije                                            |

Bolniki s tumorji T4, ki preraščajo na sosednje organe, naj bi bili deležni multivisceralne resekcije *en bloc*. Bolniki z metastatskim obstruktivnim tumorjem debelega črevesa, naj bi bili operirani standardno, glede na lego tumorja, v močno napredovalnem stadiju pa naj bi bila opravljena samo premostitvena operacija za preprečevanje intestinalne obstrukcije.

Bolniki s tumorji danke lahko veliko pridobijo s predoperacijsko radio(kemo)terapijo, zato naj o načinu in vrstnem redu zdravljenja teh bolnikov odločajo onkologi.

Standardna operacija pri karcinomu danke je totalna mezorektalna ekscizija (TME), po kateri naj bi bilo lokalnih ponovitev manj kot 5 %.

Bolniki z lokalno napredovalimi tumorji danke (T4) potrebujejo predoperacijsko obsevanje. Za bolnike s tumorji T2 in T3 je priporočljivo hitro predoperacijsko obsevanje po švedski metodi in nato TME, kar še zmanjša število lokalnih ponovitev. Delitev na stadije po TNM prikazujeta tabeli 2 in 3.

*Tabela 2. Določitev stadijev po TNM.*

| Stadij     | Tumor | Bezgavke | Metastaze |
|------------|-------|----------|-----------|
| Stadij I   | T1, 2 | N0       | M0        |
| Stadij II  | T3, 4 | N0       | M0        |
| Stadij III | T2, 3 | N1, 2    | M0        |
|            | T4    | N1       | M0        |
| Stadij IV  | T1-4  | N1, 2    | M1        |

*Tabela 3. Kategorije T, N in M pri karcinomu debelega črevesa in danke.*

|    |                                                     |
|----|-----------------------------------------------------|
| T1 | tumor vrašča v submukozo                            |
| T2 | tumor vrašča v mišične sloje stene črevesa          |
| T3 | tumor vrašča v perikolično / perirektalno maščevje  |
| T4 | tumor preide serozo in/ali vrašča v sosednje organe |
| N0 | brez zasevkov v regionalnih bezgavkah               |
| N1 | zasevki v 1-3 regionalnih bezgavkah                 |
| N2 | zasevki v 4 ali več regionalnih bezgavkah           |
| M0 | brez oddaljenih zasevkov                            |
| M1 | oddaljeni zasevki                                   |

Za določanje nadaljnjega zdravljenja je pomemben dober patohistološki zapis o tipu tumorja, njegovi razširjenosti, kirurških robovih in zajetosti bezgavk ter številu pregledanih bezgavk.

Klinična prezentacija raka debelega črevesa in danke

- okoli 25 % bolnikov z rakom debelega črevesa in danke odkrijemo v napredovalem stadiju;
- okoli 50 % bolnikov dobi po operaciji oddaljene zasevke;
- okoli 80 % ponovitev bolezni je v prvih treh letih po operaciji;
- okoli 50 % bolnikov z napredovalo boleznijo ima zasevke v jetrih;
- okoli 20 % bolnikov z napredovalo boleznijo ima samo jetrne zasevke.

Okoli 25 % novo odkritih bolnikov z rakom debelega črevesa in danke ima že ob diagnozi oddaljene zasevke. Polovica bolnikov z rakom debelega črevesa in danke ima metastatsko bolezen, kar pomeni, da jih ima 25 % mikrozasevke ob operaciji primarnega tumorja. Zaradi tega bolnike z rakom debelega črevesa in danke stadija III zdravimo z adjuvantno kemoterapijo s 5-fluorouracilom in kalcijevim folinatom. Tovrstno zdravljenje za okoli 40 % zmanjša nevarnost metastatske bolezni in za okoli 30% izboljša celokupno preživetje. Dobrobit takega zdravljenja ostaja tudi po dolgotrajnem sledenju bolnikov.

Pri bolnikih stadija II zmanjšanje razlike in izboljšanje preživetja nista tako veliki in se zaenkrat v raziskavah nista izkazali za statistično značilni, a razlika vendar je, zato nekaterim bolnikom stadija II s slabimi prognozičnimi dejavniki že sedaj predlagamo adjuvantno terapijo.

Bolnike s karcinomom danke stadija II in III zdravimo adjuvantno kombinirano s kemoterapijo s 5-fluorouracilom (5 FU) in kalcijevim folinatom (KF), kar zmanjša število sistemskih ponovitev in izboljša preživetje, ter radioterapijo rektuma, ki zmanjša število lokalnih ponovitev.

Druge vrste adjuvantne terapije uporabljajo samo v kliničnih raziskavah; na njihove rezultate bo treba počakati še nekaj let.

Bolnike po končani adjuvantni kemoterapiji spremljamo, da morebitno ponovitev bolezni čim hitreje odkrijemo in tudi zdravimo. Minimalna priporočila za spremljanje teh bolnikov so: anamneza, status, ultrazvočna preiskava trebuha, določanje serumske vrednosti CEA, kolonoskopija na 6 mesecev prvi dve leti, nato pa vsako leto enkrat.

Pri bolnikih stadija IV se za zdravljenje običajno odločamo individualno, saj je odvisno od lege, velikosti in lokacije primarnega tumorja, števila in lokacije zasevkov, zmogljivosti bolnika in od delovanja jeter in ledvic. Upoštevamo seveda osnovne smernice: zaradi nevarnosti ileusa je smiselna kirurška odstranitev primarnega tumorja debelega črevesa ali danke ali pa predoperacijsko obsevanje in nato odstranitev tumorja danke; pri bolnikih s solitarnimi zasevki v pljuči ali jetrih je indicirana operacijska odstranitev teh zasevkov, pri bolnikih z multiplimi zasevki v enem ali več organih pa zdravljenje s sistemsko kemoterapijo, če jo le dopušča splošno bolnikovo stanje.

## **Zdravljenje bolnikov z zasevki**

Jetra so organ, kjer se zasevki najpogosteje pojavljajo. Nezdravljeni bolniki redko preživijo dve leti. Z resekcijo jetrnih zasevkov lahko podaljšamo preživetje tudi za več let. Zanj se odločimo, če ni zasevkov v drugih organih in če jih je možno odstraniti tako, da kljub zahtevanemu varnostnemu robu (1 cm) ostaja dovolj zdravega jetrnega parenhima. Tip operacije je odvisen od lokacije jetrnih zasevkov in ne vpliva na preživetje. Operacijska smrtnost je manjša od 5 %.

Petletno preživetje bolnikov po resekciji jetrnih zasevkov je relativno veliko (20–45-odstotno), odvisno od drugih prognostičnih dejavnikov. Boljše preživetje imajo bolniki z manj kot štirimi lezijami, lezijami, manjšimi kot 4 cm, brez bolezni zunaj jeter in pri lezijah, ki se v jetrih pojavijo več kot dve leti po resekciji primarnega tumorja stadija I ali II, in pri bolnikih s serumskimi vrednostmi CEA v mejah normale. Spremljanje operiranih bolnikov lahko odkrije ponovitev bolezni, ki jo v nekaterih primerih lahko zdravimo s hepatektomijo.

Sistemska kemoterapija lahko zmanjša jetrne zasevke toliko, da jih je mogoče resecirati. Pri nekaterih neresektabilnih ali nepopolno resektabilnih lezijah v jetrih si lahko pomagamo tudi z regionalno terapijo - z radiofrekvenčno ablacijo ali krioterapijo, ki tudi izboljšata preživetje.

Če so zasevki raka debelega črevesa in danke neresektabilni, pride v poštev sistemsko zdravljenje. Tako kot pri adjuvantnem zdravljenju dajemo 5-fluorouracil (5-FU) sam ali v kombinaciji z imunomodulatorji ali drugimi citostatiki. S 5-FU v monoterapiji, danem v bolusu, je mogoče doseči odziv pri 10 % tako zdravljenih bolnikov. Učinkovitost lahko zveča kontinuirana

infuzija ali biomodulacija s kalcijevim folinatom, kar dosega 15-18 % objektivnih odzivov na zdravljenje.

V Sloveniji od leta 2001 uporabljamo capecitabin, citostatik, ki se v tumorju presnovi v 5-FU. Zdravljenje s capecitabinom daje objektivne odzive pri 27 % bolnikov. Zdravilo je v tabletah, kar omogoča, da ga bolnik jemlje doma. To ugodnost nekoliko zmanjšuje nevarnost, da bolnik izpusti odmere ali pa zaužije prevelik odmerek. Capecitabin ima ob pravilnem jemanju manj izražene stranske učinke (bruhanje, slabost, stomatitis) kot 5-FU, pri nekaterih pa ima vendarle hude neželene učinke. Najpogostejši stranski učinek je sindrom roka-noga. Zdravilo ima tudi nekaj interakcij z drugimi zdravili, npr. kumarinskimi preparati, brivudinom in sorivudinom.

Od jeseni 1999 pri zdravljenju metastatskega raka debelega črevesa in danke uporabljamo CPT 11 (irinotekan), s katerim v monoterapiji dosegamo odzive v 25-29 %, v kombinaciji s 5-FU in KF pa v do 42 %. Tovrstno zdravljenje že v monoterapiji, še bolj pa v kombinaciji, statistično značilno izboljša srednje preživetje bolnikov. Zaradi tega je bilo to zdravljenje v ZDA in Evropi najprej kemoterapija drugega reda (po izčrpanem zdravljenju s 5-FU), z letom 2001 pa je postalo terapija prvega reda za bolnike z metastatskim rakom debelega črevesa in danke. Zdravljenje s kombinacijo CPT 11/5-FU/KF dosega pri 25 % bolnikov s primarno neresektibilnimi zasevki tolikšno zmanjšanje obsega bolezni, da je možna resekcija ostalih zasevkov, s tem pa zagotavlja tudi boljše preživetje.

Le v nekaterih evropskih državah je za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke registriran tudi oksaliplatin (pri nas tudi še ni). S kronoterapijo z oksaliplatinom/5-FU/KF dosegajo odzive celo pri 58 % bolnikov, vendar pa žal brez izboljšanja srednjega preživetja. Zdravljenje z oksaliplatinom/5-FU/KA je učinkovito tudi kot kemoterapija tretjega reda.

Da bi izboljšali učinkovitost zdravljenja in zvečali preživetje bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, raziskujejo razne kombinacije zdravil, kot so CPT11/5-FU/KF alternirajoče z oksaliplatinom/5-FU/KF, CPT11/oksaliplatin, CPT11/oksaliplatin/5-FU, CPT11/capecitabin, oksaliplatin/capecitabin v terapiji I., II. in III. reda. Poročila o odzivih na zdravljenje in začasni rezultati o učinku na srednje preživetje so obetavni, na dokončne rezultate študij in na morebitno zamenjavo doktrine zdravljenja pa bo treba še počakati.

Kombinaciji CPT 11/5-FU/KF in oksaliplatin/5-FU/KF sta obetavni terapiji II. in III. reda pri primerih, neodzivnih na zdravljenje I. reda s 5-FU. Odločitev za zdravljenje s 5-FU, capecitabinom ali polikemoterapijo je odvisna od prognostičnih dejavnikov, kot so razširjenost bolezni, bolnikova zmogljivost in starost, število levkocitov, vrednost hemoglobina, LDH, delovanje jeter in ledvic, pa tudi od možnosti aplikacije polikemoterapije in stroškov zdravljenja.

Samo prospektivne klinične raziskave in poznavanje bioloških dejavnikov nam bodo v prihodnosti omogočili izbiro najbolj optimalnega zdravljenja za vsakega bolnika posebej.

## Literatura

Enker WE, Martz J, Tepper JE et al. Rectal cancer: management of locoregional disease. In: Kelsen DP, Daly MJ, Keren SE, Levin B, Tepper JE eds. *Gastrointestinal oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 781-824.

Gliemeliuss B. The role of radiotherapy in rectal cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 37): S203-12.

Hoff PM, Ansari R, Batist G et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19 (8): 2282-92.

Hohenberger P. Colorectal cancer - what is standard surgery? *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 37): S173-86.

Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1997; 350 (9079): 681-6.

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.

Malafosse R, Penna C, Sa Cunha A, Nordlinger B. Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies. *Ann Oncol* 2001; 12 (7): 887-94.

Pompe-Kirn V, Golouh R, Lindtner J eds. *Incidenca raka v Sloveniji 1999*. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2002.

Rougier P. Palliative and adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 37): S189-202.

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 Williams & Wilkins, 2002: 825-52.

Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Eng J Med 2000; 343 (13): 905-14.

Sharma S, Saltz LB, Ota DM et al. Colon cancer: Management of locoregional disease. In: Kelsen DP, Daly MJ, Keren SE, Levin B, Tepper JE eds. Gastrointestinal oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 755-80.

\*