

RAK DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.

Povzetek

Incidenca raka debelega črevesa in danke v Sloveniji zelo hitro narašča. Najpomembnejši dejavniki tveganja so: starost, neustrezna prehrana, premajhna telesna aktivnost in adenomatozni polipi črevesne sluznice. Najpogostejši znaki bolezni so sprememba izpraznjevalnega ritma, slabokrvnost, občasna bolečina v trebuhu in kri na blatu. Kolonoskopija z biopsijami in elektroresekcijo je ključna diagnostična metoda. Najučinkovitejše je radikalno kirurško zdravljenje. Dopolnilna kemoterapija in obsevanje izboljšata preživetje radikalno operiranih bolnikov s tretjim stadijem raka debelega črevesa in danke. S kirurškim odstranjevanjem posameznih zasevkov in z novimi kemoterapevtiki lahko pomembno podaljšamo preživetje bolnikov z metastatskim rakom.

Uvod

Rak debelega črevesa in danke je ena najpogostejših oblik raka; število obolelih se nenehno povečuje. Je drugi najpogostejši rak, pri moških takoj za pljučnim rakom, pri ženskah za rakom dojk. Po incidenci in umrljivosti je v številnih državah med malignomi prebavil na prvem mestu. Najvišjo incidenco beležijo v deželah blagostanja – v Severni Ameriki, v državah Evropske skupnosti in v Avstraliji. Ocenjujejo, da vsako leto zbolijo okoli 700.000 ljudi in da jih zaradi tega raka umre več kot 400.000. Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bilo 1999. leta 992 novih primerov raka debelega črevesa in danke (569 pri moških in 423 pri ženskah). Zbolevnost narašča s starostjo prebivalcev, saj je opazen strm dvig incidence po 45. letu starosti. Največ primerov raka debelega črevesa in danke pri moških je registriranih po 70. letu starosti, pri ženskah pa po 75. letu.

Prognoza bolezni je odvisna od njenega stadija, radikalnosti kirurškega zdravljenja ter zdravljenja s kemoterapijo in obsevanjem. Povprečno petletno preživetje radikalno operiranih bolnikov je večje od 50 %. Zaradi zgodnjega odkrivanja in učinkovitega zdravljenja v zgodnjem stadiju, opažajo v nekaterih deželah z visoko incidenco črevesnega raka v zadnjih letih upadanje umrljivosti za črevesnim rakom. Tako se umrljivost za rakom debelega črevesa in danke v ZDA zniža vsako leto za skoraj 2 odstotka.

Dejavniki tveganja

Neposrednega vzroka za nastanek raka debelega črevesa in danke ne poznamo. Najpomembnejši dejavniki tveganja so: neustrezna prehrana,

premijahna telesna aktivnost, adenomatozni polipi črevesne sluznice, vnetne bolezni črevesja, hormonski, genetski dejavniki in obsevanje.

1. Prehrana: Tveganje zbolevanja za rakom debelega črevesa in danke povečuje energetsko bogata prehrana, ki vsebuje veliko mesa, maščob in beljakovin. Zaščitno vlogo ima prehrana z žitaricami, zelenjavo in sadjem, ki vsebuje veliko vlaknin in vitaminov A, C, D ter kalcija. Zaradi boljše gibnosti črevesa in hitrejšega odvajanja blata taka hrana zmanjša nezaželene vplive kancerogenov, kot so fekapentini, triketosteroidi in heterociklični amini, na črevesno sluznico. Vlaknine vežejo žolčne kisline, poleg tega pa zaradi večje mase blata skrajšajo čas prehajanja blata skozi črevo, zaradi česar je črevesna sluznica precej krajši čas izpostavljena delovanju žolčnih kislin. Kalcij v prehrani se veže z žolčnimi kisljinami v netopne soli in ima zato zaščitno vlogo pred nastankom črevesnega raka. Raziskovalci niso enotnega mnenja glede škodljivega vpliva alkohola na pojavljanje raka debelega črevesa in danke, bolj ga povezujejo s kajenjem in zmanjšano telesno aktivnostjo. Telesna aktivnost zmanjšuje tveganje zato, ker pospešuje peristaltiko, skrajša prehodni čas črevesne vsebine in poveča energetsko porabo.

2. Adenomatozni polipi: Pri večini bolnikov nastane črevesni rak iz posameznega (sporadičnega) adenomatoznega polipa črevesne sluznice. Polipe uvrščamo med prekanceroze oziroma displazije črevesne sluznice. Riziko nastanka raka je odvisen od velikosti, števila in tipa polipa. Najbolj nevarni za nastanek črevesnega raka so vilozni polipi, ki so večji od 2 cm.

3. Vnetne bolezni črevesa: Ulcerozni kolitis poveča tveganje za zgodnji razvoj črevesnega raka za 8- do 30-krat, odvisno od razširjenosti in trajanja bolezni. Crohnova bolezen in radiacijski kolitis tudi povečata tveganje za nastanek črevesnega raka.

4. Genetski dejavniki: Dedno pogojene bolezni z adenomatoznimi polipi, kot sta družinska adenomatozna polipoza debelega črevesa in družinski nepolipozni tip raka, so vzrok za nastanek od 10 do 15 % raka debelega črevesa in danke. Družinska adenomatozna polipoza je redka avtosomna dominantna bolezen. Rak debelega črevesa in danke se razvije pri vseh bolnikih s to boleznijo. Adenomatozni polipi nastanejo v drugem desetletju življenja, verjetnost nastanka raka pa strmo narašča po tridesetem letu starosti. Sindrom družinskega nepolipoznega črevesnega raka (Linchev sindrom) je avtosomno dominantna bolezen in je (po nekaterih avtorjih) vzrok za nastanek 10 % črevesnega raka. Ta nastane v starosti med 30. in 50. letom, običajno v ascendentnem delu debelega črevesa. Velikokrat se v debelem črevesu pojavi hkrati več tumorjev. Za sindrom je značilna višja incidenca raka v endometriju, jajčnikih, želodcu, koži in dojki.

Klinični znaki

Zgodnji simptomi črevesnega raka so neznačilni. Še več: 12 % zdravih ljudi, brez raka, išče zdravniško pomoč zaradi motenj v odvajanju blata, občasnih

bolečin v trebuhu in ker so opazili kri na blatu, torej zaradi simptomov, ki so sumljivi za raka. Najpogostejši znaki bolezni so občasna bolečina v trebuhu, sprememba izpraznjevalnega ritma, občutek nepopolne izpraznitve črevesa, slabost, bruhanje, hujšanje in splošno slabo počutje zaradi krvavitve iz tumorja, predrtja črevesa in delne ali popolne zapore izločanja črevesne vsebine. Krvavitev je običajno neopazna (okultna krvavitev), predvsem pri tumorjih v predelu ascendentnega debelega črevesa. Zaradi take krvavitve se razvije anemija zaradi pomanjkanja železa, ki je pri tovrstnih tumorjih običajno prvi znak, zaradi katerega pride bolnik k zdravniku. Včasih je krvavitev lahko tudi akutna. Takrat je blato pomešano s svetlo krvjo in sluzjo. Prisotnost temne krvi v blatu nam vzbudi sum na divertikulitis. Če bolnik, zdravljen z antikoagulacijskimi sredstvi, prične krvaveti iz danke, je zelo verjetno, da je vzrok krvavitve črevesni rak. Manj verjetneje gre za drugo bolezen črevesa. Delno ali popolno zaporo črevesne vsebine največkrat povzročijo tumorji v descendentnem in sigmoidnem delu debelega črevesa. Klinični znaki, kot so motnje v odvajanju blata, povečana uporaba odvajal, stanjšano blato (blato v obliki svinčnika), pojav hemoroidov in bolečih krčev so pri starejšem bolniku sumljivi za rak v predelu levega dela debelega črevesa. Zaradi akutne maligne zapore črevesne vsebine nastane ileus s tipično klinično sliko. Če je ileocekalna valvula okvarjena, so zaradi distenzije tankega črevesa simptomi ileusa neznačilni in običajno nastanejo neopazno. Predrtje (perforacija) debelega črevesa zaradi raka je lahko akutna ali kronična. Klinična slika pri akutnem predrtju je podobna tisti pri apendicitisu ali divertikulitisu. Za njo so značilni: bolečina, defans, zvišana telesna temperatura in otipljiva zatrdlina. Kronično predrtje črevesa nastaja neopazno, če se napravi fistula v tanko črevo, drugi del debelega črevesa v nožnico ali sečni mehur. Prvi znak takega predrtja je lahko pneumaturija (uhajanje plina s sečjem ali pogostejše urinarne infekcije).

Diagnostični postopki

V diagnostičnem postopku je na prvem mestu natančna družinska in osebna anamneza. S pomočjo usmerjene anamneze ugotovimo morebitne dejavnike tveganja in dednostne dejavnike. Pri vsakem bolniku, starejšem od 40 let, ki ima anemijo zaradi pomanjkanja železa, neznačilne bolečine v trebuhu, spremembe v izpraznjevalnem ritmu in ki je opazil kri na blatu, moramo posumiti na raka debelega črevesa in danke. Še posebej pa moramo večjo pozornost posvetiti ljudem s povečanim tveganjem za nastanek raka, to so bolniki z adenomatoznimi polipi, bolniki, ki so bili operirani zaradi raka debelega črevesa in danke, ljudje iz družin z rakom ali adenomom debelega črevesa in danke, bolniki z vnetnimi boleznimi prebavil in hereditarnimi sindromi.

Pri kliničnem pregledu lahko zatipamo povečane dimeljske bezgavke, povečana jetra, vranica in tumor v področju debelega črevesa. Pregled s prstom ali digitalno-rektalni pregled je poleg splošnega kliničnega pregleda sestavina kliničnega pregleda. Z enostavno in nebolečo preiskavo lahko

ugotovimo večino tumorjev v danki. S hemotestom odkrivamo prikrite (okultne) krvavitve v blatu. Krvavitve iz tumorja so pogosto le občasne, zato moramo test ponoviti vsaj 3-krat. Bolniki morajo 2 do 3 dni pred testom uživati hrano, ki vsebuje veliko stročnic, žitaric, sadja in zelenjave. Negativen rezultat ne pomeni, da bolnik nima raka in da ob kliničnem sumu na raka ni potrebna nadaljnja diagnostika. Zadnji rezultati velikih kliničnih raziskav so pokazali, da je hematest negativen pri 20 do 30 % bolnikov z rakom debelega črevesa in danke in pri 80 % bolnikov z adenomatoznimi polipi. Pozitivna reakcija testa je indikacija za nadaljnjo endoskopsko diagnostiko. Zaradi velikega števila lažno pozitivnih rezultatov hemotesta in zaradi njih povečanega števila endoskopij je presejanje (screening) zelo drago, čeprav je sam hemotest zelo poceni. Zadnje raziskave so pokazale, da je hemotest v presejalne namene pri bolnikih starejših od 50 let smiseln, ker je enostaven in lahko odkrije zgodnje oblike raka. Raziskovalci iz Minesotte so ugotovili, da se je umrljivost za rakom debelega črevesa in danke zmanjšala za 33 %, ko so izbrani skupini ljudi napravili hematest vsaj enkrat na leto v obdobju 4 let.

S krvnimi preiskavami ne moremo ugotoviti bolezni. Spremembe v kompletni krvni sliki, diferencialni beli krvni sliki in SR eritrocitov so neznačilne. Včasih je prvi simptom anemija zaradi pomanjkanja železa, ki nastane zaradi okultne krvavitve. Običajno je mikrocitna in hipohromna, serumsko železo in feritin sta znižana, TIBC (celotna sposobnost vezave železa) pa zvišana. Spremembe v biokemičnih izvidih so običajno posledica razširjene bolezni. Povišana LDH pri zasevskih v pljučih in jetrih, povišane aminotransferaze, alkalna fostataza in gama GT pri zasevkih v jetrih.

Med tumorskimi označevalci se je edino karcinoembrionični antigen (CEA) pokazal kot klinično sprejemljiv, vendar je povišan le pri 60 % bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. Karcinomski antigen 19-9 (CA 19-9) je pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke manj senzitivni. Povišan je le pri 20 do 40% bolnikov. Določamo ga skupaj s CEA. Zaradi premajhne občutljivosti CEA in CA 19-9 ne smemo uporabljati v zgodnji diagnostiki ali kot presejalni test za odkrivanje asimptomatskih bolnikov.

Endoskopija debelega črevesa in danke (rektoskopija, sigmoidoskopija, kolonoskopija) je najbolj pomembna diagnostična metoda v odkrivanju raka debelega črevesa in danke. Omogoča natančen pregled sluznice črevesa in biopični odvzem tkiva ter polipov za histološko preiskavo. S pomočjo endoskopije lahko opišemo velikost in lego tumorja ter obliko tumorske rasti. Najbolj zanesljiva preiskovalna metoda je kolonoskopija, ki z največjo verjetnostjo potrdi ali izključi prisotnost tumorja. Velike multicentrične raziskave so pokazale, da je le pri 5 % kolonoskopskih preiskav mogoč lažno negativen rezultat.

Endoluminalni endoskopski ultrazvok uporabljamo v specializiranih ustanovah za določitev lokalne razširjenosti raka, kar je pomembno pri načrtovanju zdravljenja.

Dvojno kontrastne irigografije le redko uporabljamo v diagnostiki črevesnega raka, in sicer zaradi velikega odstotka lažno negativnih rezultatov in zato, ker ne omogoča histološke potrditve bolezni. Negativen rezultat ne izključuje možnosti obstoja raka debelega črevesa, pri pozitivnem rezultatu pa je potrebna kolonoskopija z biopsijami, zaradi histološke potrditve raka. Kontraindikacije za irigografijo so vnetne črevesne bolezni ter sum na predrtje črevesja in ileus.

Z ultrazvočno preiskavo trebuha ali računalniško tomografijo lahko odkrijemo večje tumorje v trebuhu ter zasevke v abdominalnih bezgavkah in jetrih. Čeprav nam ta preiskava lahko pokaže, da je črevesna stena zadebeljena, kar posredno vzbudi sum, da gre za črevesni rak, je za ugotavljanje črevesnega raka neprimerna. Pri odkrivanju črevesnega raka uporabljamo v zadnjem času tudi virtualno kolonoskopijo. To je tridimenzionalna računalniška tomografija, ki omogoča, skupaj s kolonografijo, natančno lokalizacijo tumorja v črevesu.

Presejanje (screening)

S presejanjem želimo odkriti prekanceroze in zgodnje oblike raka. Tako lahko pomembno zmanjšamo umrljivost zaradi črevesnega raka. V presejanju najpogosteje uporabljamo teste za odkrivanje okultne krvavitve v blatu. Pozitivna reakcija se pojavi v prisotnosti 10 ali več mg Hb/g blata, kar je približno 5-krat več od povprečne fiziološke izgube krvi. Številne prospektivne klinične raziskave, v katerih je bilo vključenih več 100.000 ljudi s povprečnim tveganjem, so pokazale, da se z uporabo testov za odkrivanje okultne krvavitve v blatu pomembno zniža umrljivost zaradi črevesnega raka. V dveh manjših kliničnih raziskavah, kjer so za presejanje uporabljali sigmoidoskopijo, so ugotovili 60 % zmanjšanje umrljivosti zaradi raka danke in sigmoidnega črevesa.

Nekateri priporočajo, da napravimo pri vseh ljudeh po 50. letu starosti kolonoskopijo vsakih 10 let. Menijo, da bi se tako močno zmanjšalo zbolevanje in umrljivost za črevesnim rakom. S kolonoskopijo bi tako lahko odkrili in odstranili polipe, iz katerih se v večini primerov razvije črevesni rak. Žal pa je ta metoda povezana s prevelikimi stroški in je za sedaj ne uporabljamo pri presejanju.

Ameriško kancerološko združenje je leta 1997 izdalo priporočila za zgodnje odkrivanje črevesnega raka. Pri ljudeh, starejših od 50 let, ki nimajo rizičnih dejavnikov za nastanek raka, priporočajo, da je enkrat na leto narejen hematest in vsakih 5 do 10 let kolonoskopija. Pri ljudeh z večjim tveganjem za nastanek raka priporočajo redne kolonoskopske kontrole. Skupina strokovnjakov – zdravnikov iz Kliničnega oddelka za gastroenterologijo, Kliničnega oddelka za abdominalno kirurgijo Kliničnega centra v Ljubljani in Onkološkega inštituta je 1997. leta objavila priporočila za preventivne preglede pri ljudeh, pri katerih obstaja velika možnost, da bodo zboleli za rakom debelega črevesa in danke.

Družinska adenomatozna polipoza kolona: Prvo kolonoskopijo bi morali opraviti pri otrocih staršev z družinsko adenomatozno polipozo pri 15. letih, od tedaj dalje pa enkrat na leto. Adenome je treba odstraniti z endoskopsko elektroskopolije. Pri displaziji III. stopnje je potrebno kirurško zdravljenje. Po 30. letu starosti se običajno napravi totalna kolektomija z ileorekto anastomozo ali ileostomo.

Bolniki s posameznimi adenomatoznimi polipi: Če so adenomatozni polipi v premeru manjši od 2 cm in je stopnja displazije nizka (I. do II.), napravimo prvo kontrolno kolonoskopijo 12 mesecev po odstranitvi polipa. Če ne odkrijemo novih polipov, naredimo naslednjo kolonoskopijo vsakih 5 let. Če so polipi v premeru večji od 2 cm in so histološko adenomi z visoko stopnjo displazije (III.) ali vilozni adenomi, napravimo prvo kontrolno kolonoskopijo prvih 6 do 12 mesecev po odstranitvi polipa, kasneje pa jo ponovimo na vsaki 2 do 3 leta. Če ob drugi kontrolni kolonoskopiji ne odkrijemo novih polipov, podvojimo kontrolni čas (v prvi skupini na 8 do 10 let, drugi 4 do 6 let). Po 75. letu starosti naredimo le kontrolno kolonoskopijo 12 mesecev po odstranitvi polipa. Če takrat ne odkrijemo novih polipov, kontrolne kolonoskopije niso več potrebne.

Kronične vnetne bolezni črevesa: Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom napravimo prvo kolonoskopijo po 8. do 10. letih bolezni, nato pa vsaki dve leti. Po 20. letih bolezni je kolonoskopija potrebna vsako leto. Pogostost kolonoskopskih pregledov in indikacije za operacijo določa stopnja displazije črevesne sluznice. Kolonoskopijo napravimo v obdobju mirovanja bolezni.

Sindrom družinskega nepolipoznega črevesnega raka: Prvo kolonoskopijo napravimo pri 25. letu starosti oziroma pri 5 let mlajši starosti obolenja najmlajšega člana v družini. Ponavljamo jo na 2 do 3 leta. Če odkrijemo adenomatozne polipe, je potrebno kolonoskopsko kontrolo opraviti vsako leto.

Potomci staršev, ki so imeli črevesnega raka: V obdobju med 35. in 40. letom moramo narediti hemotest, digitalno-rektalni pregled s sigmoidoskopijo ali kolonoskopijo. Preiskave ponavljamo vsakih 3 do 5 let. Če sta imela črevesnega raka oba starša, postopamo kot pri sindromu družinskega nepolipoznega raka.

TNM klasifikacija in zamejitev bolezni

Rak debelega črevesa in danke običajno raste infiltrativno, zaseva limfogeno v bezgavke in hematogeno v druge organe, najpogosteje v jetra. Za izbiro primerne načina zdravljenja in ugotavljanja prognoze bolezni je potrebna enotna klasifikacija bolezni. Danes največ uporabljamo UICC TNM klasifikacijo, s katero opredelimo globino vraščanja tumorja oziroma preraščanja črevesne stene, zasevke v regionalnih bezgavkah in oddaljene zasevke. T1 pomeni, da tumor vrašča v submukozo; T2 pomeni, da tumor vrašča v mišične sloje (lamino muscullaris proprio) črevesne stene; T3 pomeni, da tumor vrašča v perikolično perirektalno maščevje; T4 pomeni, da tumor prerašča steno črevesa, sega prek seroze in vrašča v sosednje organe. N0

pomeni, da ni zasevkov v regionalnih bezgavkah; N1 pomeni, da so zasevki v najmanj treh regionalnih bezgavkah; N2 pomeni, da so zasevki v več kot štirih regionalnih bezgavkah. M0 pomeni, da ni oddaljenih zasevkov; M1 pomeni oddaljene zasevke.

Pri prognozi je pomembna tudi R klasifikacija, ki se nanaša na ostanek tumorja po operaciji in opredeli radikalnost operacije: R0 ni ostanka tumorja; R1 mikroskopski ostanek; R2 makroskopsko viden ostanek.

Tabela: Stadij črevesnega raka po UICC TNM klasifikaciji

Stadij	T (tumor)	N (bezgavke)	M (zasevki)	Dukes
I.	T1, T2	N 0	M 0	A
II.	T3, T4	N 0	M 0	B
III.	Vsak T	N 1, N 2	M 0	C
IV.	Vsak T	Vsak N	M 1	D

Zdravljenje

Pred zdravljenjem moramo določiti mesto primarnega tumorja, ga histološko opredeliti in potrditi, odkriti morebitne sinhronne tumorje, adenome ali rake v drugih delih črevesa, določiti lokalno razširjenost tumorja, prizadetost regionalnih bezgavk in ugotoviti morebitne oddaljene zasevke. Glede na rezultate predoperativnih preiskav se odločamo o načinu zdravljenja.

1. Kirurško zdravljenje

Kirurško zdravljenje raka debelega črevesa in danke je najpogostejši način zdravljenja bolnikov v vseh stadijih bolezni. Običajno kirurg odstrani tumor skupaj z delom zdravega črevesa in preostala dela črevesa zašije. Pravimo, da naredi anastomozo. V zelo zgodnjem stadiju (0 in I) lahko tumor v celoti odstranimo s kolonoskopsko elektroresekcijo. Radikalna operacija (R0) je edini način zdravljenja, ki nudi bolniku možnost ozdravitve. Omejene resekcije so indicirane samo v primerih paliacije, kadar je bolnik v slabem splošnem stanju in z rakom v napredovalnem stadiju, ki neposredno ogroža življenje (ileus, predrtje).

Standardna radikalna resekcija predstavlja monoblok resekcije ustreznega dela črevesa z zadostnim varnostnim robom, z vsem pripadajočim mezenterijem in bezgavkami ter prekinitvijo pripadajočih žil na odcepiščih. Razširjena radikalna resekcija zajema praviloma še obe sosednji drenažni področji. Desna hemikolektomija in razširjena desna hemikolektomija je operativni poseg za raka cekuma, ascendentnega kolona in raka v predelu hepaticnega zavoja. Leva hemikolektomija je operativni poseg za raka vraničnega zavoja in descendentnega debelega črevesa ter proksimalnega

dela esastega črevesa. Resekcija sigme je operativni poseg za raka esastega črevesa. Pri raku zgornje tretjine danke izvedemo sprednjo anteriorno resekcijo, pri raku srednje tretjine z nizko sprednjo resekcijo praviloma mezorektalno ekscizijo, izjemoma ekscizijo danke. Pri raku spodnje tretjine pa naredimo ekscizijo (amputacijo danke). Pri majhnih tumorjih spodnje tretjine danke, brez zasevkov v regionalnih bezgavkah, lahko izvedemo tudi transanalno ekscizijo.

Petletno preživetje radikalno operiranih bolnikov s črevesnim rakom je glede na stadij bolezni med 30 in 90 %. Pri bolnikih s stadijem I. je petletno preživetje 90 %, s stadijem II. 60 do 80 %, s stadijem III. 30 do 60 %, s stadijem IV. pa 5 %. Z boljšo predoperativno diagnostiko in izboljšanjem kirurških tehnik zaradi vse bolj učinkovitega pred- ali pooperativnega zdravljenja z obsevanjem in kemoterapevtiki se je doba preživetja v zadnjih letih podaljšala.

2. Pooperativna – dopolnilna (adjuvantna) kemoterapija in obsevanje

Pooperativna, šestmesečna kemoterapija s 5-fluorouracilom in nizkimi odmerki folne kisline je standardni način zdravljenja bolnikov z rakom debelega črevesa s stadijem III. Dopolnilno zdravljenje izboljša petletno preživetje bolnikov s tretjim stadijem bolezni za 15 do 17 %. Tveganje za ponovitev bolezni se zmanjša za okoli 40 %, smrtnost pa za okoli 30 %. Največkrat se uporablja zdravljenja po režimu Mayo. 5-fluoracil dajemo v odmerku 425 mg/m^2 telesne površine, intravensko v bolusu, prvi do peti dan, skupaj z nizkimi odmerki folne kisline (20 mg/m^2 telesne površine). Ciklus se ponovi vsakih 28 dni. Klinične raziskave so pokazale, da je šestmesečno zdravljenje enako učinkovito kot dvanajstmesečno. Klinične raziskave za zdaj niso potrdile, da dopolnilna kemoterapija s 5-fluorouracilom in folno kislino statistično značilno podaljša preživetje in preživetje brez znamenj bolezni pri bolnikih z II. stadijem bolezni. Zato pri teh bolnikih priporočajo tovrstno zdravljenje le v okvirih kliničnih raziskav. Še posebej pa se tovrstno zdravljenje priporoča pri rizičnih bolnikih z II. stadijem bolezni. To so bolniki z velikimi, slabo diferenciranimi tumorji, s perilimfatično ali perinevralgično invazijo in bolniki, ki so bili operirani v ileusu ali zaradi predrta črevesa.

Pri bolnikih z operabilnim rakom danke z drugim ali tretjim stadijem se priporoča pred- ali pooperativno obsevanje skupaj s kemoterapijo. Z obsevanjem se zmanjša število lokalnih ponovitev bolezni, preživetje bolnikov pa se bistveno ne podaljša. Pri bolnikih s tretjim stadijem raka danke se po zaključeni kemoradioterapiji priporoča še dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo.

Z regionalno dopolnilno kemoterapijo, neposredno po radikalnem kirurškem posegu, želimo preprečiti predvsem nastanek jetrnih zasevkov, kamor črevesni rak najpogosteje zaseva. Novejše klinične raziskave so pokazale, da je nekajdnevno intraportalno zdravljenje s kemoterapevtiki neposredno po operaciji črevesnega raka manj učinkovito od intravenske dopolnilne kemoterapije. Zato tako zdravijo le posamezne bolnike v okvirih kliničnih raziskav. Tudi intraperitonealna kemoterapija ali intraperitonealno zdravljenje z

izotopi in obsevanjem celega trebuha neposredno po operaciji bistveno ne podaljša preživetja in ne zmanjša deleža lokalnih ponovitev bolezni ter jetrnih zasevkov, zato ni priporočljivo v dopolnilnem zdravljenju.

3. Sistemsko zdravljenje bolnikov z metastatskim črevesnim rakom

Črevesni rak najpogosteje metastazira v regionalne bezgavke, v jetra, pljuča, plevro, kosti, jajčnike in možgane. Zasevke v regionalnih bezgavkah ugotovimo pri 50 % bolnikov, samo v visceralnih organih pri 25 %, v regionalnih bezgavkah in visceralnih organih pa pri več kot 50 % bolnikov z metastatskim rakom. Pri raku danke so pogoste lokalne ponovitve bolezni. Po podatkih iz literature je po radikalni operaciji raka danke 25 do 50 % lokalnih ponovitev bolezni, pri raku debelega črevesa pa manj kot 10 %. Metahroni rak (rak na drugem delu debelega črevesa) se razvije pri 10 do 20 % radikalno operiranih bolnikov.

Črevesni rak najpogosteje zaseva v jetra. Zasevki v jetrih so neposredni vzrok smrti četrtiline bolnikov. Nezdravljeni bolniki le redko preživijo dve leti. Z operacijo jetrnih zasevkov je mogoča tudi ozdravitev. Za resekcijo jetrnih zasevkov se odločamo, ko jih je možno resecirati z dovolj velikim varnostnim robom in če ni zasevkov v drugih organih. Tip operacije je odvisen od lokalizacije zasevkov. Pooperativna smrtnost je manjša od 5 %. Petletno preživetje bolnikov po R0 resekciji jetrnih zasevkov znaša od 20 do 45 %. Žal pa je radikalno kirurško zdravljenje, ki edino bistveno podaljša preživetje in celo omogoča ozdravitev, mogoče le pri 10 % bolnikov.

Metastatski črevesni rak je neozdravljiva bolezen, zato je onkološko zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo paliativni način zdravljenja. Srednje preživetje nezdravljenih bolnikov z metastatskim rakom je 6 do 8 mesecev. S kemoterapevtiki lahko srednje preživetje podaljšamo od 14 do celo 20 mesecev. Pri bolnikih, kjer smo ugotovili ponovitev bolezni več kot 12 mesecev po primarnem kirurškem zdravljenju ali zaključenem dopolnilnem zdravljenju s kemoterapijo, se odločamo za kemoterapijo z oralno obliko 5-fluorouracila, s kapecetabinom ali s 5-fluorouracilom in levkovorinom v obliki kratkotrajnih ali dolgotrajnih infuzij. Tovrstno zdravljenje ima manj neželenih učinkov, večji odstotek objektivnih odgovorov in daljše preživetje kot kemoterapija s 5-fluorouracilom in levkovorinom intravensko v bolusu. Srednje preživetje takih bolnikov je daljše od 12 mesecev. Pri bolnikih, ki so rezistentni na zdravljenje s 5-fluorouracilom in levkovorinom, oziroma pri bolnikih v dobrem splošnem stanju z mogočimi, pri katerih je prišlo po zdravljenju s 5-fluorouracilom in levkovorinom do ponovitve bolezni, se odločamo za zdravljenje z irinotekanom v kombinaciji s 5-fluorouracilom in levkovorinom ali s kemoterapijo z oksaliplatinom v kombinaciji s 5-fluorouracilom in levkovorinom. Srednje preživetje tako zdravljenih bolnikov je okoli 14 mesecev. Žal pa ima tovrstno zdravljenje več neželenih učinkov, ki lahko zmanjšajo kakovost življenja bolnika ali celo povzročijo smrt. Zato je odločitev o vrsti zdravljenja odvisna od številnih prognostičnih dejavnikov, kot so razširjenost bolezni, stanje telesne zmogljivosti, starosti bolnika, spremljajočih bolezni in bolnikove sprejemljivosti do zdravljenja.

Sledenje

Mnenja o stalnem nadzoru bolnikov po radikalnem zdravljenju so si še pred leti nasprotovala. Danes pa vemo, da je zaradi možnosti nastanka metahronega raka ali drugih rakov ter zaradi razmeroma učinkovitega zdravljenja solitarnih zasevkov v pljučih, jetrih in jajčnikih potreben nadzor nad radikalno zdravljenimi bolniki. Skrben nadzor je potreben zaradi pravočasnega odkrivanja ponovitve bolezni in nadaljnjega zdravljenja, simptomatskega zdravljenja in vzdrževane kakovosti življenja ter sistematičnega beleženja rezultatov zdravljenja ter trajanja preživetja. Najpomembnejši napovednik ponovitve bolezni je njen stadij. Rak se ponovi pri 20 do 40 % bolnikov s stadijem I., pri 40 do 60 % bolnikov s stadijem II. in pri 60 % bolnikov s stadijem III. Običajno ugotovimo ponovitev bolezni v obdobju 3. let po radikalni operaciji. Po 5. letih se bolezen ponovi pri manj kot 5 % bolnikov.

Klinični znaki so še vedno najboljši kazalec ponovitve bolezni. Z natančno anamnezo in kliničnim pregledom lahko posumimo na ponovitev bolezni in namestitvev zasevkov. Simptomi, kot so neznčilne bolečine v trebuhu, tenezmi, anoreksija, hujšanje, povišana telesna temperatura v popoldanskem času, kašelj, zlatenica, motnje v defekacijskem ritmu, bolečine v kosteh, ki so se pojavile več mesecev po operaciji, so znamenja, da se je bolezen ponovila.

Pri asimptomatskih bolnikih so nam pri odkrivanju ponovitve bolezni v pomoč laboratorijske preiskave (kompletna krvna slika, kreatinin, sečnina, alkalna fosfataza, gama GT, aminotransferaze, laktatdehidrogenaza in karcioembrionalni antigen). Plazemska koncentracija CEA ima med laboratorijskimi preiskavami osrednjo vlogo. Če je pri asimptomatskem bolniku CEA višji od 10 hg/ml in se ob ponovnem pregledu poveča, je skoraj gotovo, da se je bolezen ponovila. Z dodatnimi preiskavami (rtg. pljuč, ultrazvok trebuha, CT spodnjega dela trebuha pri bolnikih z rakom danke, endoskopije) ugotovimo mesto ponovitve bolezni. Pri 40 % bolnikov se pri ponovitvi bolezni CEA ne poviša, zato so tudi pri asimptomatskem bolniku potrebne občasne endoskopske in ultrazvočne preiskave. Prvi dve leti po operaciji so kontrolni pregledi bolnikov vsake 3 mesece, nato vsakih 6 mesecev, po 5. letih pa enkrat na leto. Ob vsakem pregledu napravimo natančno anamnezo in klinični pregled. Digitalno-rektalni pregled in pregled dojke je obvezen del kliničnega pregleda. Pri bolnikih z anus pretrom moramo vedno preizkusiti prehodnost anus pretra za prst, da pravočasno odkrijemo morebitne maligne stenoze. Vsake 3 mesece kontroliramo CEA. Vsakih 6 mesecev naredimo ultrazvok trebuha. Enkrat na leto naredimo ginekološki pregled pri ženskah. Pri bolnikih, ki pred operacijo niso imeli totalne kolonoskopije, napravimo prvo kontrolno totalno kolonoskopijo 12 mesecev po operaciji. Če je kolonoskopski izvid normalen, ponovimo kolonoskopijo vsakih 36 mesecev. Pri bolnikih z adenomatoznimi polipi oziroma po elektroresekciji polipa moramo kolonoskopijo ponoviti vsakih 12 mesecev. Pri bolnikih z rakom danke priporočamo, da vsakih 12 mesecev naredimo rektoskopijo, po možnosti z endoluminalnim ultrazvokom, pri bolnikih, pri katerih je bila narejena

abdominoperinealna ekscizija danke, pa je potrebno narediti CT spodnjega dela trebuha vsaj enkrat na leto.

Rehabilitacija, ocena invalidnosti in delovne zmožnosti

Za resecirane bolnike je priporočljiva rehabilitacija v zdravilišču. Zdravljeni bolniki so po 6 do 8 mesecih sposobni za delo, ki ne zahteva večjega fizičnega napora. Pri oceni invalidnosti in delovne zmožnosti moramo upoštevati ali je zdravljenje končano, neželene učinke na drugih organih, ki so lahko posledica tako osnovne bolezni kot tudi zdravljenja, stanje prehranjenosti, stabilnost zdravstvenega stanja oziroma ponovitev bolezni, vpliv dela ter okolja na zdravje oziroma bolezni. Na trajno zmanjšanje delovne zmožnosti vplivajo stanja, ki povzročijo težave pri hranjenju, motnje v odvajanju (stanje po obsežnih resekcijah črevesja, anus preter) ter vsa stanja, ki privedejo do podhranjenosti in izčrpanosti organizma. Bolnik z rakom debelega črevesa in danke ne zmore težkih fizičnih del oziroma del, kjer prihaja do povečanega intraabdominalnega tlaka, del v neugodnih klimatskih pogojih, del, kjer so izpostavljeni škodljivim vplivom okolja (Pb, Hg, Cu, Zn, hlapi žveplovodika, dušikove, žveplene in očetne kisline), del na mestih, kjer ni možnosti redne prehrane in osebne higijene. Poleg telesne prizadetosti, funkcionalnih disfunkcij in psihičnega stanja zavarovanca mora ocena temeljiti na dobrem poznavanju dela in delovnih pogojev. Na tem temelju izvedenci ugotavljajo, ali je zavarovanec popolnoma nezmožen za pridobitno delo ali pa je njegova delovna zmožnost spremenjena oziroma zmanjšana.

Sklep

V zadnjem desetletju je bil narejen velik napredek v razumevanju molekularnih, biokemičnih in epidemioloških značilnosti ter terapevtskih možnosti pri črevesnem raku. Čeprav kirurško zdravljenje skupaj s kemoterapijo in obsevanjem ozdravi več kot 50 % bolnikov, so potrebna nadaljnja prizadevanja, predvsem pri zgodnjem odkrivanju in tudi v preprečevanju raka. Še posebej so ohrabrujoči preliminarni rezultati kliničnih raziskav, kjer so v primarni kemoprevenciji črevesnega raka uporabljali COX-2 inhibitorje.

Literatura

Pompe–Kirn, V., Zakotnik, B., Volk, N., Benulič, T., Škrk, J.: *Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963–90*, Ljubljana, Onkološki inštitut, 1995.

Incidenca raka v Sloveniji 1999, Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2002.

Repše, S.: *Kirurgija širokega črevesa in danke*, Ljubljana, 1996.

Gadžijev, EM., Markovič, A., Orel, J., Pegan, V., Repše, S., Štabuc, B., Vovk, M., *Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil*, Ur. Repše, S., Ministrstvo za zdravstvo R Slovenije, Ljubljana, 1997.

Štabuc, B.: *Kemoterapija raka širokega črevesa in danke*, 11. Onkološki vikend, 1997, str. 107–116.

Boyle, P.: *Some recent developments in the epidemiology of colorectal cancer*, v: Bleiberg, H., Rougier P., Wilke HJ, eds, *Management of colorectal cancer*, London, Martin Dunitz, 1998, str. 19–34.

Midgley RS, Kerr DJ, *Systemic adjuvant chemotherapy for colorectal cancer*, v: Bleiberg, H., Rougier, P., Wilke HJ., eds, *Management of colorectal cancer*, London, Martin Dunitz, 1998, str. 126–37.

(the) *Nordic gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: A randomised trial.* J Clin Oncol, 1992,10, str. 904–11.

Scheithauer, W., Rosen, J., Kornek, CV. et al., *Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer*, Br Med J., 1993, 306, str. 752–5.

Moertel, CG, Fleming, TR, Macdonald, JS et al.: *Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report*, Ann. Internal Med ,1995, 122, str. 321–6.

(the) *Meta-analysis Group in cancer: Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer*, J Clin Oncol, 1998, 16, 301–8.

Giacchetti, S., Perpoint, B., Zidani, R., et al: *Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first line treatment of metastatic colorectal cancer*, J Clin Oncol, 2000, 18, 136–47.

deGramont, A., Figer, A., Seymour, M. et al: *Leucovorin and 5-fluorouracil with or without oxaliplatin in advanced colorectal cancer*, J Clin Oncol, 2000, 23, 136–47.

Cunningham, D., Pyrhonen, D., James, RD et al: *Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer*, The Lancet,1998, 352, 1413–8.

Rougier, P., van Cutsem, E. et al: *Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer*, The Lancet, 1998, 352, 1407–18.

Xeloda, *Investigator Drug Brochure* (Ro 09–1987), 1997.