

# Ženske, moški in rak debelega črevesa

*Mag. Erik Škof*

Rak debelega črevesa in danke je postal v zadnjih letih najpogostejši rak v Sloveniji. Po podatkih iz Registra raka za Slovenijo je za rakom debelega črevesa in danke leta 2003 zbolelo 1198 bolnikov (673 moških in 525 žensk). Pri moških je po incidenci na tretjem mestu, takoj za pljučnim in kožnim rakom (ne maligni melanom). Pri ženskah je prav tako po incidenci na tretjem mestu, takoj za rakom dojke in kožnim rakom (ne maligni melanom).

Rak debelega črevesa in danke se večinoma pojavlja po 60. letu starosti, lahko pa se bolezen pojavi tudi prej. Gre za ozdravljivo bolezen, če je odkrita dovolj zgodaj, ko je bolezen še omejena na črevo. Vzrok za nastanek bolezni še ni znan. V večini primerov se pojavi sporadično (slučajno), le v 5 % je bolezen podedovana (famiarna polipoza). Dejavniki tveganja za pojav bolezni so: starost, vpliv okolja (prehrana, alkohol, kajenje, nezdravo življenje), črevesni polipi, kronične vnetne črevesne bolezni (ulcerozni colitis, Crohnova bolezen), družinska obremenjenost.

## Znaki in simptomi

Znaki in simptomi bolezni so lahko bolečine v trebuhu, napenjanje, vetrovi, spremembe v odvajanju blata (izmenjavata se zaprtje in driska), kri v blatu, črno blato, slabost in bruhanje, hujšanje. Tumorji pogosto povzročijo prikrito krvavitev iz prebavil, ki privede do slabokrvnosti s posledično utrujenostjo, z vrtoglavico, s šumenjem v ušesih, ... Omenjeni znaki in simptomi so nespecifični – lahko se pojavljajo pri številnih drugih nenevarnih boleznih. Na raka je potrebno pomisliti, kadar težave trajajo dlje časa.

## Preiskave

**Digitorektalni pregled** je osnovna preiskava, s katero zdravnik s prstom otipa večino tumorjev v spodnji polovici danke, del pregleda je tudi ugotavljanje prisotnosti krvi

---

*Mag. Erik Škof, dr. med.*  
*Onkološki inštitut Ljubljana*

v blatu (hematest blata). Pri sumu na krvavitev iz črevesa se opravi hematest blata, ki lahko odkrije prikrito krvavitev. Referenčna preiskava za odkrivanje raka na debelem črevesu in danki je **kolonoskopija**. S to preiskavo se z endoskopom pregleda celotno debelo črevo in zadnji del tankega črevesa. Med preiskavo se lahko odkrijejo in istočasno odstranijo izrastki na črevesu (polipi). Če pri preiskavi zdravnik opazi tumor, odvzame delček tkiva za preiskavo (**biopsija**) in ga pošlje na histološki pregled, ki potrdi ali ovrže sum na raka. Danes vemo, da večina rakov na debelem črevesu in danki nastane iz polipov, ki lahko rastejo več let in postopno postanejo rakavi. Če zdravnik postavi diagnozo rak, je potrebno opraviti še preiskave za zamejitev bolezni: **UZ ali CT trebuha in RTG slikanje pljuč**. V primeru raka na danki je potrebno opraviti še endoskopski UZ danke zaradi ocene invazije (globina tumorja, prizadetost bezgavk). S temi preiskavami se oceni razširjenost bolezni (stadij).

## Zdravljenje

Osnovno zdravljenje zgodnjih stadijev (stadij I, II, III) raka debelega črevesa in danke je **operacija**. Tudi pri napredovali bolezni (stadij IV) je operacija večinoma priporočljiva, saj bi v nasprotnem primeru tumor lahko povzročil zaporo črevesa (ileus), krvavitev ali perforacijo črevesa. Pri operaciji se odstrani tumor in pripadajoče bezgavke. Proste konce črevesa se nato zašije skupaj. Če to ni možno se naredi povezava med črevesom in trebušno steno (stoma). Kirurg med operacijo natančno pregleda celoten trebuh, vključno z jetri, ki so pogosto prvo mesto za razsoj bolezni.

Tumor s pripadajočimi bezgavkami potem pogleda **patolog**, ki pod mikroskopom ugotovi za kakšen rak gre (običajno gre za žlezni rak – adenokarcinom), oceni stopnjo malignosti tumorja (gradus), stopnjo invazije v globino (T1-4), prešteje število odstranjenih bezgavk (N) in delež prizadetih bezgavk, ter opiše, ali je bil tumor odstranjen v celoti ali ne. S pomočjo operacijskega zapisa, histološkega izvida ter UZ (CT) trebuha in RTG slike pljuč se nato določi stadij bolezni, od katerega je odvisno, ali je potrebno še dopolnilno (adjuvantno) zdravljenje po operaciji ali ne.

Pri zgodnjem raku danke (stadij I, II, III) se priporoča pred operacijo zdravljenje z obsevanjem (**neoadjuvantna radioterapija**), ki se mu praviloma priključi kemoterapija (**neoadjuvantna kemoradioterapija**).

Po operaciji je nadaljnje zdravljenje odvisno od stadija bolezni. Danes vemo, da je pri bolnikih z rakom debelega črevesa potrebno dopolnilno (**adjuvantno**) zdravljenje s kemoterapijo pri bolezni v stadiju III, pri stadiju II se zaenkrat priporoča adjuvantno zdravljenje s kemoterapijo le v primeru slabih prognostičnih dejavnikov (operacija v ileusu, velik tumor (T4), vaskularna invazija, limfatična invazija, operacija blizu roba oz. v rob tumorja (R1), majhno število odstranjenih bezgavk (<12), mlajši bolniki).

Pri raku danke je potrebno adjuvantno zdravljenje pri stadiju II in III in sicer kombinirano zdravljenje s kemoterapijo in z obsevanjem (**adjuvantna kemoradio-terapija**), seveda v kolikor niso bili bolniki že pred operacijo obsevani. V tem primeru so bolniki deležni adjuvantnega zdravljenja s kemoterapijo.

Zadnji dve leti se pri adjuvantnem zdravljenju raka debelega črevesa in danke pri nas uporablja večinoma kapecitabin (Xeloda®) v monoterapiji. To je zdravilo, ki se je izkazalo za varno in vsaj tako učinkovito kot dobri stari 5-FU, ki se je pred tem vrsto let uporabljal pri adjuvantnem zdravljenju. Prednost kapecitabina je v tem, da je v obliki tablet, poleg tega ima manj stranskih učinkov. Najpogostejša stranska učinka kapecitabina sta diareja in t. i. sindrom roka-noga, ki se redko pojavita v hudi obliki, ki bi zahtevala prekinitev zdravljenja.

Poleg kapecitabina se v zadnjem času pri adjuvantnem zdravljenju vse bolj uporablja zdravilo oxaliplatin, vendar nikoli v monoterapiji, ampak v kombinaciji z zdravilom 5-FU (shema FOLFOX) ali v kombinaciji s kapecitabinom (shema XELOX). V Sloveniji v kratkem pričakujemo registracijo za obe shemi. Zaenkrat uporabljamo Oxaliplatin pri adjuvantnem zdravljenju le pri bolnikih s stadijem III raka debelega črevesa in danke, ki imajo slabo prognozo in so brez sočasnih bolezni. Adjuvantno zdravljenje traja 6 mesecev. Seveda lahko le-to zdravljenje izvaja in vodi le internist onkolog!

Po zaključenem adjuvantnem zdravljenju je potrebno sledenje bolnikov: anamneza, klinični pregled, odvzem krvi (hemogram, elektroliti, retenti, jetrni encimi, tumorski marker CEA), UZ trebuha vsake 3 mesece prvi dve leti, nato naslednji dve leti vsakih 6 mesecev, ter nato na 1 leto – skupno 5 let. V roku 1 leta po zaključenem zdravljenju je potrebno opraviti kontrolno kolonoskopijo.

## Zdravljenje napredovale bolezni (stadij IV) pri raku debelega črevesa in danke

Po odstranitvi primarnega tumorja na debelem črevesu in danki so bolniki z napredovalo boleznijo praviloma zdravljeni s **kemoterapijo**. Seveda to velja za bolnike, ki so za takšno vrsto zdravljenja sposobni – biti morajo v zadovoljivi kondiciji, poleg tega morajo krvni izvidi to dopuščati (primerno delovanje ledvic, jeter, srca, kostnega mozga).

Kemoterapija vključuje naslednja zdravila (citostatike): Irinotekan, Oxaliplatin, 5-FU, kalcijev folinat (LV), kapecitabin. Poleg citostatikov imamo od leta 2006 v Sloveniji na voljo tudi dve t. i. **biološki zdravili**: cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) in bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>), ki se vedno kombinirata s kemoterapijo, saj sama nista učinkovita.

Praviloma se citostatiki uporabljajo v različnih kombinacijah (shemah), le redko v monoterapiji. Imena shem so začetnice citostatikov, ki so v shemah: FOLFIRI: 5-FU+LV+Irinotekan, FOLFOX: 5-FU+LV+Oxaliplatin, XELIRI: Xeloda+Irinotekan, XELOX: Xeloda+Oxaliplatin. Verjetnost odgovora na katerokoli zgoraj navedeno shemo citostatikov v prvem zdravljenju je 50-60-odstotna, v kasnejšem zdravljenju je verjetnost odgovora manjša.

Pri zdravljenju napredovalega raka debelega črevesa in danke velja, da vrstni red zdravljenja z zgoraj navedenimi shemami niti ni pomemben, važno je le, da, če je to le mogoče, bolniki dobijo med zdravljenjem vse zgoraj naštetih citostatike.

Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) je humanizirano protiteleso proti rastnemu faktorju za žile (VEGF). VEGF je rastni faktor za nastanek novih žil. S svojo vezavo na VEGF bevacizumab prepreči tumorju razrast ožilja, preko katerega bi dobival snovi, ki so potrebne za rast tumorja, istočasno se s tem zmanjša možnost za metastaziranje preko žil. Zaradi svojega delovanja na žile bevacizumab omogoči boljše dostavo citostatikov v sam tumor, zato je učinek citostatika boljši. Trenutno se bevacizumab uporablja za prvo zdravljenje napredovalega raka debelega črevesa in danke v kombinaciji s kemoterapijo. Danes vemo, da dodatek bevacizumaba h kemoterapiji zveča verjetnost odgovora na zdravljenje za dodatnih 10-20 %. Kot vsako zdravilo ima tudi bevacizumab stranske učinke, ki pa so drugačni od t. i. klasičnih sopojavov pri citostatikih. Najpogostejši stranski učinki bevacizumaba so: zvečana verjetnost za krvavitve ali tromboembolične zaplete, zvečanje krvnega tlaka, proteinurija.

Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) je himerno protitelo proti receptorju za epidermalni rastni faktor (EGFR). S svojo vezavo na EGFR cetuximab zavre rast tumorja. Zaradi svoje značilne zgradbe (pol humano-pol mišje protitelo) se lahko pojavi huda alergična reakcija, zato je obvezno pred aplikacijo cetuximaba aplicirati antihistaminik intravenozno. Trenutno se uporablja pri bolnikih, pri katerih je prišlo do progressa bolezni medtem, ko so bili zdravljeni s kemoterapijo, ki je vsebovala Irinotekan. Verjetnost odgovora na ponovno zdravljenje z Irinotekanom, tokrat v kombinaciji s cetuximabom je 20 %. Posebnost cetuximaba je kožni izpuščaj, večinoma v obliki aken, ki se običajno pojavi v treh tednih od pričetka zdravljenja. Izpuščaj je tudi napovedni dejavnik za uspešnost zdravljenja – bolj ko je izrazit, večji je učinek na tumor. Za napredovali rak debelega črevesa in danke velja, da naj bi imelo okoli 50 % bolnikov metastaze samo v jetrih. Pri teh bolnikih je cilj zdravljenja s kemoterapijo in z biološkimi zdravili zmanjšati število in velikost metastaz v jetrih, tako da bi postala bolezen operabilna oz. da bi bila možna **operacija jetrnih metastaz**. Takemu zdravljenju pravimo **neoadjuvantno zdravljenje**. Danes vemo, da operacija jetrnih zasevkov omogoča večletna preživetja, možna je tudi ozdravitev, medtem ko bolniki z inoperabilnimi jetrnimi zasevki le redko živijo 5 let in več.

Če je bolezen napredovala na več organov, je namen zdravljenja s kemoterapijo brez bioloških zdravil ali z njimi podaljševanje življenja. V takem primeru je pomembna predvsem kvaliteta življenja takih bolnikov, zato moramo biti onkologi pazljivi, da s samim zdravljenjem ne naredimo bolniku več škode kot koristi.

### **Legenda:**

Stadij I: tumor na površini debelega črevesa ali danke

Stadij II: tumor je prodril v globino, vendar ni prizadel bezgavk

Stadij III: tumor je prodril v globino, prizadete so bezgavke, ni oddaljenih zasevkov

Stadij IV: prisotni so oddaljeni zasevki v drugih organih (jetra, pljuča, ..)

### ***Literatura:***

1. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-704.
2. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
3. 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;23:3502-8.
4. Schmoll HJ, Cartwright T, Taberero J et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:102-9.
5. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. A randomized comparison of cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351;4.11-9.
6. Van Cutsem E, Humblet Y, Gelderblom H, et al. ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, USA January 2007 – Abstract.