

Priporočila za adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom debelega črevesa

M. Reberšek, Z. Hlebanja in J. Ocvirk

Uvod

Incidenca raka debelega črevesa še vedno narašča, nekoliko bolj pri moških kot ženskah (1). Po podatkih Registra raka Slovenije za leto 2003 zboli za to vrsto raka letno že več kot 750 ljudi. Spada med najpogostejše vrste raka, zaradi česar je tudi velik zdravstveni problem. Radikalna kirurgija ostaja edina metoda, ki omogoča ozdravitev. Po radikalni operaciji še vedno obstaja velika verjetnost razvoja metastatske bolezni, pri več kot četrtini bolnikov pa odkrijemo zasevke že ob 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 potrebujejo dodatno zdravljenje, saj zmanjša verjetnost ponovitve bolezni in poveča ozdravljivost.

Preiskave in določitev stadijev

Pred operacijo naj bi imeli bolniki opravljene predoperativne diagnostične preiskave z namenom

- določitev mesta primarnega tumorja,
- histološke potrditve tumorja in določitev tipa,
- odkrivanja drugega primarnega tumorja črevesa ali adenoma,
- določitve lokalne razširjenosti tumorja in zjetosti bezgavk,
- ugotovitve oddaljenih zasevkov.

Predoperativno naj bi pri bolnikih 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 zaradi obstrukcije ali perforacije črevesa operiranih nujno, brez predoperativnih diagnostičnih preiskav.

Adjuvantno zdravljenje

Po odstranitvi tumorja patolog pregleda resektat in opiše tumor, robove, zjetost bezgavk in število pregledanih bezgavk. Glede na to določamo patološki stadij bolezni, ki je zelo pomemben za odločitev o nadaljnjem zdravljenju (tabela 1). Patolog opiše značilnosti tumorja, ki so tudi napovedni dejavniki za ponovitev bolezni. Glede na vse to se odločamo o nadaljnjem zdravljenju bolnika po radikalni ali paliativni 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, sedaj pa se uveljavljajo novi načini adjuvantnega

zdravljenja, ki so še učinkovitejši. 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 2005 uveljavljeno standardno adjuvantno zdravljenje 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, in sicer v kombinaciji oksaliplatina s 5-FU in folinatom (shema FOLFOX). Tako je FOLFOX trenutno najučinkovitejše, sedaj tudi najbolj optimalno adjuvantno zdravljenje teh bolnikov. Pri bolnikih stadija II zmanjšanje razlike in podaljšanje preživetja nista tako velika in se za zdaj v raziskavah nista izkazala za statistično značilna, a razlika vendarle obstaja. 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).

TNM	stadij	razširjenost v	5-letno preživetje
TisN0M0	0	karcinom in situ	skoraj normalno
T1N0M0	I	mukoza/submukoza	> 90 %
T2N0M0	I	muskularis propria	85 %
T3N0M0	Ila	subseroza/ perikolično tkivo	70–80 %
T4N0M0	Ilb	perforacija v visceralno potrebušnico ali druge organe	70–80 %
T1–2N1M0/T2N2M0	III	T2, N1: 1–3/N2: ≥ 4 bezgavke	25–60 %
T3N1M0/T3N2M0	III	T3, N1: 1–3: ≥ 4 bezgavke	25–60 %
T4N1M0	III	T4, N1: 1–3/N2: ≥ 4 bezgavke	25–60 %
kateri koli T, NM1	IV	oddaljeni zasevki	5–30 %

Tabela 1. Razdelitev po stadijih in preživetje glede na primarni stadij bolezni

Dostopni so tudi že 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 in folinatom pri bolnikih s karcinomom debelega črevesa v stadiju III (13). Kemoterapija po shemi XELOX povzroča manj zapletov

z mielosupresijo in stomatitisom, vendar več neželenih kožnih učinkov kot kemoterapija po shemi 5-FU/LV, ob oksaliplatinu pa je več nevrosenzoričnih neželenih učinkov. Primerljivi so tudi neželeni učinki sistemske kemoterapije po shemi XELOX z neželenimi učinki kemoterapije po shemi FOLFOX iz raziskave MOSAIC. O dokončnih rezultatih primerjanih shem kemoterapije o varnosti in učinkovitosti bodo poročali na ASCO 2007, v prihodnosti pa pričakujemo, da bo peroralni fluoropirimidin kapecitabin tudi v adjuvantnem sistemskem zdravljenju nadomestil infuzijo 5-FU v kombiniranih načinih zdravljenja.

Indikacije za pooperativno adjuvantno sistemske kemoterapije:

– **stadij II** ^{4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12*}

- T4N0M0
- T3N0M0, zelo rizični* (G3–G4, vaskularna, limfatična invazija, pozitivni kirurški robovi – resekcija R1, operacija v ileusu, perforacija tumorja, negativne regionalne bezgavke, vendar pregledanih manj kot 12 regionalnih bezgavk)

– **stadij III** ^{4, 5, 6, 7, 8*}

- T2–4, N1–2M0

* Upoštevati je treba sočasne bolezni, bolnikovo splošno klinično stanje in pričakovano življenjsko dobo.

Možni načini adjuvantnega zdravljenja:

- FOLFOX
- XELOX
- KAPECITABIN

Kombinacija oksaliplatina s fluoropirimidini je učinkovitejša od monoterapije s kapecitabinom, z boljšim 5-letnim preživetjem, več je ozdravitev, je pa tudi več neželenih učinkov.

Spremljanje bolnikov

Bolnike po adjuvantni kemoterapiji redno spremljamo, da morebitno ponovitev bolezni čim hitreje odkrijemo in jo tako lahko tudi uspešno zdravimo. Minimalna priporočila za spremljanje teh bolnikov so anamneza, klinični pregled, ultrazvok trebuha, določitev serumske vrednosti CEA, prve dve leti na vsake 3 mesece, nato 2 leti na 6 mesecev, potem pa enkrat letno. Potrebne so tudi redne kolonoskopije, prva v 6 mesecih po končanem zdravljenju, nato pa na 1–3 leta, odvisno od izvida prve kolonoskopije, po priporočilu endoskopista.

Sklep

Kirurška odstranitev tumorja še vedno ostaja edina metoda zdravljenja za ozdravitev bolnikov z rakom debelega črevesa, vendar pa naj bi vsi bolniki stadija III in tisti stadija II, ki imajo slabe napovedne dejavnike, pooperativno prejeli adjuvantno zdravljenje s kemoterapijo, saj zmanjša število ponovitev bolezni in poveča število ozdravitev.

Viri

1. Žakelj-Primic M, Pompe-Kirn V, Golouh R, Lindtner J eds. Incidenca raka v Sloveniji 2003. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2006.
2. 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.
3. 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.
4. 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).
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med 2005; 352: 476–87.
9. Johnston PG. Stage II colorectal cancer: To treat or not to treat. The Oncologist 2005; 10: 332–334.
10. Baddi L, Benson III A. Adjuvant therapy in stage II colon cancer: Current approaches. The Oncologist 2005; 10: 325–331.
11. Sobrero A, Guglielmi A. Current controversies in adjuvant therapy of colon cancer. Ann Oncol 2004; 15(4): iv39–iv41. 2004; 350: 2343–51.
12. ESMO Minimum Clinical Recommendation for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of colon cancer. Ann Oncol 2005; 16 (1): i16- i17.
13. Schmol 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.