

MALIGNI TUMORI

MALIGNANT TUMOURS

## Rak debelog crijeva

### *Colorectal Cancer*

**Anton Roth, Andrej Roth**

Klinika za tumore

10000 Zagreb, Ilica 197

**Sažetak** *Karcinom debelog crijeva jedan je od vodećih zdravstvenih problema u svijetu, osobito u visokorazvijenim zemljama. U našoj zemlji zauzima po učestalosti drugo mjesto među zloćudnim bolestima, u muškaraca iza raka pluća, a u žena iza raka dojke. Prema posljednjim podacima Republičkog registra za rak 1998. godine u Hrvatskoj je ukupno oboljelo 2.238 osoba (1.227 muškaraca i 1.011 žena). Učestalost bolesti se udvostručuje svakih deset godina nakon 40. godine života. Liječenje karcinoma debelog crijeva je multidisciplinarno, što znači da se u velikog broja bolesnika primjenjuju dva ili tri oblika liječenja, odnosno najčešće nakon kirurškog liječenja još i kemoterapija ili kombinacija kemoterapije i zračenja.*

**Ključne riječi:** *karcinom, debelo crijevo, kemoterapija, zračenje*

**Summary** *Colorectal cancer is one of the leading health problems in the world, particularly in the highly developed countries. In our country it is on the second place among malignant diseases, in men after lung carcinoma, and in women after breast carcinoma. According to the latest data of the Republic Register of Cancer for the year 1998, in Croatia was a total number of 2238 patients (1227 men and 1011 women). The incidence of the disease is doubling every ten years after the age of forty. The treatment of the colorectal cancer is multidisciplinary, meaning that in a large number of patients two or three ways of treatment are being applied, i.e. most frequently after surgical treatment follows chemotherapy or a combination of chemotherapy and radiation.*

**Key words:** *carcinoma, colon, chemotherapy, radiation*

Karcinom debelog crijeva jedan je od najvećih zdravstvenih problema u svijetu, osobito u visokorazvijenim zemljama. Zbog toga je ta zloćudna bolest izazov ispitivačima najrazličitijih područja medicinske znanosti. Karcinom debelog crijeva po učestalosti je četvrta zloćudna bolest u svijetu s osobito visokom incidencijom u zapadnoj Europi, SAD-u i Australiji. Afrika i Azija, uz izuzetak Japana područja su s niskom incidencijom. Na nerazvijene zemlje i zemlje u razvoju otpada svega oko trećine ukupno oboljelih. Rast incidencije u Japanu posljednjih desetljeća vjerojatno je uzrokovan promjenama u načinu prehrane. Postepeni pad broja oboljelih u SAD-u posljednjih petnaestak godina, koji se i dalje nastavlja, uvjetovan je većim brojem čimbenika među kojima se u prvom redu spominju dijetalni faktori, smanjen energetska unos hrane, pušenje, debljina, nivo serumskog kolesterola, a osobito endoskopska polipektomija (redovite endoskopske, češće rektosigmoidoskopske kontrole osoba nakon 50 godina života) (1). Sve češći izvještaji o "pomicanju" kolorektalnog karcinoma od nižih u viša područja kolona najvjerojatnije se mogu objasniti na sličan način.

U našoj zemlji rak debelog crijeva zauzima drugo mjesto među zloćudnim bolestima u muškaraca (iza raka pluća) i žena (iza raka dojke). Među tumorima probavnog sustava to je najčešća zloćudna bolest, ispred raka želuca. Prema posljednjim podacima Republičkog registra za

rak u 1998. god. u Hrvatskoj je od raka kolorektuma oboljelo 2.238 osoba, 1.227 muškaraca i 1.011 žena, što znači 14% svih novootkrivenih zloćudnih tumora u muškaraca i 13% u žena. Incidencija je u muškaraca 53/100.000, a u žena 41/100.000 (gruba stopa) (2).

### *Etiologija*

Iako postoje brojni, vrlo dobro definirani rizični faktori za nastanak karcinoma kolorektuma, ipak se u više od 75% svih slučajeva bolesti ona pojavljuje bez poznatog rizičnog faktora. Sekvenca adenom-karcinom vrlo je dobro ispitana u pojavi kolorektalnog karcinoma. Većina karcinoma debelog crijeva nastaje iz adenoma (ne iz hiperplastičnih polipa). Adenomi veći od 1 cm s vjerojatnošću od oko 15% prijeći će za desetak godina u karcinom (3).

Nasljedni sindromi odgovorni za nastanak kolorektalnog karcinoma u otprilike 5% oboljelih su familijarna adenomatозна polipoza (FAP) i hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom (HNPCC), a manje značajni su Gardnerov i Turcotov sindrom (4). Ostali sindromi koji su povezani s nešto većom učestalosti bolesti, ali nedovoljno jasno definiranim, jesu Peutz-Jeghersov sindrom, Cowdenova bolest i juvenilni polipozni sindrom. Geni odgovorni za pojavu tih sindroma su poznati (APC za FAP, Gardnerov i Turcotov sindrom; MSH2, MSH6,

MLH1, PMS1 i neki durgi za HNPCC). Familijarna adenomatozna polipoza, ako se ne liječi, dovest će već u četvrtom deceniju života u gotovo 100% oboljelih do pojave karcinoma debelog crijeva. Da bi se određeni bolesnik svrstao u skupinu HNPCC, potrebno je da ispunjava kriterije prihvaćene u Amsterdamu 1991. godine, a koji se odnose ponajprije na postojanje bolesti u određenim linijama srodnika (5).

Onkogeni i mutacije u tumorskim supresorskim genima imaju značajnu ulogu u progresiji tumora. Mutacije na K-RAS-onkogenu nalaze se češće nego u ostalim RAS-onkogenima. U bolesnika s adenomima većim od 1 cm nalaze se u otprilike 50% slučajeva, a u sličnom postotku i u karcinomu kolorektuma (6). Mutacije na nekim drugim češće spominjanim onkogenima (N-RAS, HER-2/neu, beta-katenin) nalaze se u manje od 5% slučajeva.

Inaktivacija tumorskog supresorskog gena također ima važnu ulogu u nastanku karcinoma debelog crijeva. Češće od ostalih spominju se p53 na 17. kromosomu, DCC (deleted in colon cancer) na kromosomu 18, TGF-beta, DPC4, SMAD2 i DCC. Tako je poznato da se mutacije na p53 nalaze u 60-70% kolorektalnih karcinoma, a na DCC-u u više od 10% slučajeva.

Esencijalni element u etiologiji kolorektalnog karcinoma su genske promjene u epitelnim stanicama sluznice. Postoji međusobna ovisnost između izloženosti mutagenima i genske konstitucije. Zaštita od mutagene indukcije oštećenja DNK su detoksicirajući enzimi. Primjerice, osobe s rizičnim faktorima imaju značajno snižen nivo glutation S-transferaze u limfocitima.

Osnovni čimbenici odgovorni za razvoj karcinoma su predispozicija za mutageni učinak, fekalni mutageni, veća količina mesa, osobito crvenog mesa u prehrani, žučne kiseline i pH stolice.

Među fekalnim mutagenima treba spomenuti fakapentene, 3-ketosteroide i heterociklične amine. Ti spojevi bit će u znatno manjoj koncentraciji u stolici ako osoba uzima dnevno veće količine hrane bogate vlaknima (hrana s puno ostataka), što ubrzava pražnjenje crijeva i smanjuje kontakt mutagena sa sluznicom debelog crijeva (8).

Prije otprilike 25 godina dokazano je da postoji korelacija između konzumiranja veće količine mesa (osobito crvenog mesa) i pojave kolorektalnog karcinoma. Ispitivanjem načina pripremanja mesa uočeno je da je ta veza osobito izražena ako se meso prži na visokoj temperaturi, za što su vjerojatno odgovorni heterociklički amini koji se tada stvaraju.

Žučne kiseline koje se nađu u crijevnom sadržaju, osobito nakon uzimanja masne hrane uzrokuju hiperproliferaciju sluznice crijeva i smatraju se čimbenikom koji povećava rizik od obolijevanja.

Dokazano je da alkalni crijevni sadržaj, znači povišeni pH stolice, pogoduje većoj koncentraciji žučnih kiselina i drugih potencijalnih karcinogena. Epidemiološke studije su potvrdile veću učestalost karcinoma debelog crijeva u tih osoba.

A, C, E, ali i D-vitamin smanjuju rizik od nastanka karcinoma kolorektuma, a uzimanje selena smanjit će pojavu adenoma debelog crijeva (9). Kalcij također djeluje protektivno, ali izgleda da je taj efekt prisutan samo u osoba koje hranom unose malu količinu masnoća.

## *Predispozicijski faktori*

Poznato je da se nakon 40 godina života učestalost bolesti udvostručuje u svakom sljedećem desetljeću. Ulcerozni kolitis, a manje i Crohnova bolest bolesti su koje nose jasan rizik obolijevanja od raka debelog crijeva. Bolesnicima s ulceroznim kolitisom nakon 25 godina vjerojatnost pojave zloćudne bolesti može biti i 30%, dok je kod Crohnove bolesti znatno niža. Osobe operirane od kolorektalnog karcinoma imaju tri puta veći rizik od pojave novog karcinoma. Polipi debelog crijeva imaju bitnu ulogu u nastanku karcinoma pa se smatra da je rizik u tih osoba pet puta veći nego u ostalih. Zračenje područja zdjelice zbog neke druge bolesti, kolecistektomija i ureterosigmoidoskopija također povećavaju rizik od obolijevanja.

## *Primarna prevencija kolorektalnog karcinoma*

Primarnu prevenciju čine identifikacija i eradicacija etioloških čimbenika u koje ubrajamo: dijetalne principe, kalorijski unos hrane, upotrebu nesteroidnih protupalnih lijekova, hormonsku terapiju u žena, alkohol, pušenje i fizičku aktivnost.

Brojne epidemiološke studije su potvrdile da hrana s većom količinom vlakana djeluje protektivno. Neke vrste vlakana su djelotvornije od drugih, što se posebno odnosi na celulozu i mekinje. Međutim izgleda da učinak vlakana nije neovisan o unosu mesa.

Pojava karcinoma debelog crijeva u direktnom je odnosu s unosom masnoće, što se posebno odnosi na masnoće životinjskog podrijetla. Međutim riblja ulja mogu imati protektivan učinak.

Pušenje i konzumiranje alkohola dodatni su rizični čimbenici. Postoje podaci da konzumiranje većih količina alkohola udvostručuje rizik od nastanka bolesti.

Primjena nadomjesne hormonske terapije u postmenopausalnih žena smanjuje rizik od obolijevanja koji je prisutan još pet godina nakon prestanka uzimanja hormona (11).

Fizička aktivnost smanjuje rizik, što je vjerojatno barem dijelom u vezi sa smanjenom težinom u tih osoba.

Nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilna kiselina (ASK) preveniraju nastanak kolorektalnog karcinoma. Kolorektalni karcinom sadržava povećanu količinu prostaglandina E<sub>2</sub> i smatra se da on sudjeluje u karcinogenezi. Stvaranje prostaglandina vezano je uz ciklooksigenaze (COX-1 i COX-2). Inhibicija stvaranja COX-2 spomenutom skupinom lijekova smanjuje stvaranje

prostaglandina E<sub>2</sub>, što dovodi do smanjenog rizika od nastanka karcinoma (12). Zato se smatra da bi upotreba selektivnih COX-2 inhibitora mogla znatnije smanjiti rizik od nastanka bolesti.

## *Sekundarna prevencija kolorektalnog karcinoma*

Sekundarna prevencija ima za cilj utvrditi populaciju visokog rizika kako bi se mogle provesti mjere prevencije nastanka kolorektalnog karcinoma. U skupinu osoba visokog rizika pripadaju one s porodičnom adenomatoznom polipozom, hamartomatoznom polipozom, Peutz-Jeghersovim sindromom, juvenilnom adenomatoznom polipozom, porodičnom anamnezom polipa ili karcinoma kolona, kroničnim ulceroznim ili granulomatoznim kolitismom. Tu spadaju i osobe koje u osobnoj anamnezi imaju kolorektalne polipe, preboljeli kolorektalni karcinom, zračenje zdjelice, a možda rizik povećavaju i kolecistektomija i ureterosigmoidoskopija. Sekundarna prevencija nužna je i u osoba s porodičnom anamnezom hereditarnoga nepolipoznog karcinoma kolona.

## *Rana detekcija*

Rana detekcija karcinoma debelog crijeva bazirana je na činjenici da su rezultati liječenja to bolji što je bolest ranije otkrivena. Probir (screening) podrazumijeva testiranje asimptomatskih osoba s ciljem da se eventualna bolest otkrije u samom početku ili u trenutku prekanцерoznih promjena, što su najčešće adenomatozni polipi. U cijeloj populaciji rizik od pojave adenomatoznih polipa je nešto manji od 20%, a utvrđeno je da se od tih osoba u 2% do 5% može očekivati razvoj invazivnog karcinoma. Otkrivanje bolesti u ranoj fazi, odnosno rana dijagnoza bolesti donosi znatno bolji rezultat liječenja i preživljenja. Svaka diskusija u vezi s provođenjem probira u asimptomatskih osoba mora polaziti od procjene očekivane korisnosti i cijene takvog programa. Upravo iz tog razloga, masovni probir u asimptomatskih osoba bez porodične anamneze kolorektalnog karcinoma, preporuča se provoditi u osoba starijih od 50 god. testiranjem stolice na okultnu krv i digitorektalnim pregledom jedanput na godinu, a fleksibilnom sigmoidoskopijom svakih pet godina. Alternativni pristup mogao bi biti totalna kolonoskopija svakih deset godina (13). Digitorektalnim pregledom može se otkriti oko 10% tumora. Testiranje stolice na okultnu krv je najjednostavnije i najjeftinije upotrebom test-traka impregniranih gvajakovom smolom. Tehnike bazirane na otkrivanju humanog hemoglobina su skuplje, ali i preciznije. Osobe u kojih je test pozitivan potrebno je detaljno obraditi uključujući i kolonoskopiju. Kliničkim ispitivanjima potvrđena je vrijednost akcija za rano otkrivanje bolesti. Testiranje stolice na okultnu krv, sigmoidoskopija i kolonoskopija imaju dokazanu vrijednost u preveniranju kolorektalnog karcinoma i smanjenju smrtnosti od te bolesti. Ako se rezultati tih metoda usporede s učestalošću pojave karcinoma u

osoba koje nisu podvrgnute skriningu, onda se dolazi do zaključka da testiranje stolice na okultnu krv jedanput na godinu, prevenira pojavu karcinoma u 18%-33%, sigmoidoskopija svakih pet godina u 34%-55% i kolonoskopija učinjena svakih deset godina prevenira nastanak 75% kolorektalnih karcinoma (14). Iz navedenoga može se zaključiti da je kolonoskopija metoda izbora u prevenciji kolorektalnog karcinoma, ali istodobno najskuplja i zahtijeva velik angažman zdravstvene službe, što zajedno ograničava njezinu primjenu. Možda će virtualna kolonoskopija u bližoj budućnosti riješiti neke od današnjih problema.

Međutim, takav pristup u planiranju akcija ranog otkrivanja karcinoma debelog crijeva još obuhvaća prevelik broj osoba jedne populacije, što zahtijeva vrlo velika financijska sredstva, ali i izuzetno dobro opskrbljenu i ekipiranu zdravstvenu službu. Zbog toga se gotovo svagdje akcije ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma provode gotovo isključivo u visokorizičnim skupinama stanovništva. U njih su uključene osobe u kojih u porodičnoj anamnezi postoji podatak o familijarnoj adenomatoznoj polipozi ili hereditarnom nepolipoznom kolorektalnom karcinomu, karcinomu debelog crijeva ili adenomatoznim polipima, zatim osobe koje su već bolovale od karcinoma kolorektuma, ili boluju od ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti.

## *Klinička slika bolesti*

Svaku pojavu krvi u stolici treba shvatiti krajnje ozbiljno i te osobe treba detaljno obraditi, uključujući i kolonoskopiju. Lokalizacija i veličina tumora dva su najvažnija činioca o kojima ovisi klinička slika bolesti. Pored krvarenja najčešći simptomi su abdominalna bol ili određena nelagodnost u abdomenu i promjene u načinu pražnjenja stolice. Postoje razlike u kliničkoj slici između tumora lociranih u desnoj ili lijevoj polovici debelog crijeva. Karcinom smješten u cekumu ili ascendentnom kolonu često nije praćen pojavom simptoma zbog egzofitičnog rasta i kasne pojave znakova opstrukcije lumena. Najčešće se ipak pojavljuje nekarakteristična bol, tamnija stolica (katkad boje mahagonija) i konačno palpabilna rezistencija u desnoj polovici abdomena. Zbog čestih okultnih krvarenja posebnu pozornost treba posvetiti sideropeničnoj anemiji. Svaka sideropenična anemija, posebno u muškaraca, treba pobuditi sumnju na karcinom kolona dok se ne dokaže suprotno. Simptomi tumora smještenih u lijevoj polovici debelog crijeva su najčešće: grčevite boli, svijetla krv pomiješana sa stolicom, smanjen kalibar stolice (iako se taj znak javlja i u nekih drugih, netumorskih bolesti debelog crijeva), promjene u načinu pražnjenja stolice te konačno znakovi opstrukcije lumena crijeva. Kod tumora smještenih u rektumu najčešće opažamo svijetlu krv u stolici, osjećaj nepotpunog pražnjenja i tenezme.

Progresijom bolesti javljaju se metastaze, a nerijetko simptomi metastaza mogu biti prvi razlog zbog kojeg se bolesnici javljaju liječniku (npr. hepatomegalija).

## Dijagnoza bolesti

Bolest se otkriva u bolesnika s prisutnim simptomima bolesti, ili u asimptomatskih bolesnika primjenom dijagnostičkih metoda za rano otkrivanje bolesti. U većine bolesnika bolest se otkriva u simptomatskoj fazi, dok se akcije ranog otkrivanja bolesti u osoba starijih od 50 god. rijetko provode i u zemljama s visokim medicinskim standardom (manje od 10% stanovništva).

U bolesnika u kojih simptomi bolesti sugeriraju postojanje tumora u debelom crijevu kao što su: rektalno krvarenje, sideropenična anemija, znakovi opstrukcije ili promjene u načinu pražnjenja stolice nuždan je detaljan klinički pregled koji obvezatno mora uključiti digitorektalni pregled, rektosigmoidoskopiju, zatim kolonoskopiju ili barem irigografiju, ako nije moguće učiniti kolonoskopiju. Kolonoskopija će dati najbolji uvid u promjene cijelog kolona, a istodobno će omogućiti odstranjenje polipa ili barem uzimanje uzoraka za histološku analizu. U bolesnika s rakom rektuma pored endoskopskog pregleda od značajne koristi bit će procjena dubine infiltracije stijenke crijeva, što nam omogućuje transrektalna ultrasonografija. Mjesta na kojima najčešće nalazimo metastatske promjene su abdominalni limfni čvorovi, jetra i pluća pa tim mjestima u kliničkoj obradi treba posvetiti posebnu pozornost. Vrijednost karcinoembrionalnog antigena (CEA) manja je u dijagnostičkoj obradi jer će u više od 30% bolesnika nalaz biti negativan i pored prisutnog tumora. Pravu vrijednost praćenja vrijednosti CEA nalazimo u redovitim postoperativnim kontrolama (u bolesnika koji su imali povišenu vrijednost CEA prije operacije, a koja se normalizirala nakon operacije). Ponovno povišenje vrijednosti CEA u serumu upućuje s velikom vjerojatnošću na ponovnu aktivnost bolesti.

Rendgenska snimka pluća (eventualno CT pluća) i CT abdomena (ili ultrasonografija) uputit će na eventualne metastatske promjene. Ultrazvuk jetre u toku operacije može biti precizniji u otkrivanju mogućih jetrenih metastaza nego što je to ista pretraga učinjena preoperativno. U bolesnika s velikim tumorima potrebno je učiniti urografiju radi procjene odnosa tumora prema ureterima.

Diferencijalnodijagnostički ponajprije dolaze u obzir benigni tumori, ponajprije adenomi, zatim Crohnov kolitis, ulcerozni kolitis, divertikulitisi, ali i neka druga patološka stanja u abdomenu.

## Određivanje kliničkog stadija bolesti

Određivanje kliničkog stadija bolesti uobičajeni je postupak u onkoloških bolesnika. Vrijednost poznavanja stadija bolesti od velike je važnosti kod određivanja optimalnog liječenja, ali i ocjene prognoze bolesti.

Prva patohistološka podjela kolorektalnog karcinoma, koja je aktualna i danas, potječe iz ranih tridesetih godina prošlog stoljeća i pripisuje se danas američkomu

patologu Dukesu, iako on nije bio jedini autor te podjele. Prva publicirana podjela odnosila se na karcinom rektuma i sadržavala je tri stadija bolesti: A, B i C. U stadij A svrstani su tumori koji nisu probili stijenku rektuma, stadij B bili su tumori koji su probili stijenku rektuma, a stadij C tumori u kojih su nađene metastaze u limfnim čvorovima. Podjela je tijekom godina doživjela neke modifikacije, a i sam Dukes učinio je neke, ali zbog svoje jednostavnosti i očite vrijednosti u procjeni prognoze bolesti Dukesova je podjela i danas u rutinskoj primjeni.

Krajem sedamdesetih godina prošlog stoljeća uvedena je u kliničku praksu TNM klasifikacija (tumor, node, metastasis) kolorektalnog karcinoma. Postoje dvije podjele, UICC (Union Internationale Contre le Cancer) i AJCC (American Joint Committee on Cancer), ali je razlika između njih malena. Nova AJCC klasifikacija iz 1997. god. zahtijeva da najmanje 12 limfnih čvorova mora biti pregledano, pa na osnovi toga NO predstavlja tumore u kojih su svi limfni čvorovi bez tumorskog tkiva, N1 ako je tumor nađen u jednom do tri limfna čvora, a N2 ako je tumor zahvatio četiri ili više limfnih čvorova (15).

## Liječenje karcinoma debelog crijeva

Liječenje karcinoma debelog crijeva je multidisciplinarno, što znači da se u velikom broja bolesnika primjenjuju dva ili tri oblika liječenja, odnosno najčešće nakon kirurškog liječenja još i kemoterapija ili kombinacija kemoterapije i zračenja.

Nakon što je postavljena dijagnoza kolorektalnog karcinoma, nužno je provesti detaljnu kliničku obradu s ciljem utvrđivanja proširenosti bolesti i odabira optimalnog oblika liječenja za svakog pojedinog bolesnika.

## Kirurgija

Radikalna kirurška terapija je i danas jedina terapijska mogućnost koja bolesniku s kolorektalnim karcinomom pruža priliku za izlječenje. Adekvatna dodatna kemoterapija i zračenje povećat će postotak izliječenih bolesnika. Terapija obuhvaća uklanjanje primarne tumorske lezije, svih regionalnih drenažnih putova i limfnih čvorova. Uspjeh takvog liječenja je utoliko veći koliko je raniji stadij bolesti u kojem je izvršena operacija. Poznato je da 80-90% radikalno operiranih bolesnika u Dukesovu stadiju A preživi pet godina nakon operacije, u bolesnika s Dukesovim stadijem B taj se postotak kreće između 60% i 80%, a u Dukesovu stadiju C on iznosi oko 30%. Zbog određenih kirurškotehničkih, ali i nekih drugih specifičnosti, potrebno je odvojeno raspraviti kirurško liječenje karcinoma kolona i rektuma. Kirurško liječenje mora uključiti procjenu stanja jetre, odnosno eventualno postojanje jetrenih metastaza ili metastaza u udaljenim organima (ponajprije pluća). U tim slučajevima kirurg mora procijeniti mogućnost istodobnog uklanjanja metastatskih promjena i primarnog tumora.



## Kirurško liječenje karcinoma kolona

Radikalno kirurško liječenje karcinoma kolona uključuje potpuno uklanjanje primarne karcinomske lezije s pripadajućim drenažnim limfnim putovima i čvorovima prve i druge etaže primjenom "monoblok" resekcije. Tip radikalne kirurške resekcije karcinoma kolona ovisi o lokalizaciji primarne lezije, pa treba razlikovati: desnu hemikolektomiju, resekciju poprečnog kolona, lijevu hemikolektomiju i proširenu resekciju sigmoidnog kolona. Resekcijski rub mora biti minimalno 5 cm proksimalno i distalno od tumora, a kod izrazito agresivnog histološkog tipa tumora i više. Adekvatna limfadenektomija od iznimne je važnosti ponajprije radi preveniranja rekurencije bolesti, ali i preciznog određivanja stadija bolesti. Posebnu korist od radikalne limfadenektomije imaju bolesnici s tumorom koji je probio stijenkiju crijeva, a zahvaćenost limfnih čvorova nije velika (16). Potrebno je istaknuti da standardno patohistološko određivanje tumorske invazije limfnih čvorova nije dovoljno precizno. Ako se upotrijebe imunohistokemijske metode, naći će se prema nekim podacima infiltracija limfnih čvorova u oko četvrtine odstranjenih limfnih čvorova koji su prethodno bili proglašeni negativnim (17). Prisutnost 1-4-ju metastaza u jetri, pogotovo s unilateralnom lokalizacijom, nije kontraindikacija za radikalnu operaciju, pod uvjetom njihova sinkronog ili metakronog uklanjanja. Naprotiv, od radikalne operacije valja odustati u bolesnika s većim brojem metastaza u jetri ili s metastazama u plućima, ili kada su prisutne druge udaljene metastaze. Centralno podvezivanje vaskularnih struktura kao preliminarni zahvat operacije na kolonu ima veliku praktičnu vrijednost: smanjuje opasnost od provociranja hematogenih metastaza tijekom operacije i omogućuje eksciziju dijela mezenterija sa svim drenažnim limfnim putovima I. i II. etaže, koji prate odgovarajuće arterije moguće zahvaćenog područja. Takav način kirurškog liječenja primjenom "monoblok" tehnike povoljno utječe na dužinu preživljenja operiranih bolesnika. Laparoskopске operacije raka kolorektalnog karcinoma ušle su u rutinsku primjenu. Podaci o laparoskopskom učinjenim limfadenektomijama i resekcijskim rubovima govore da je laparoskopска kirurgija komparabilna s klasičnim operacijama kolorektalnog karcinoma. Prospektivne randomizirane studije koje su u tijeku dat će precizan odgovor na pitanje vrijednosti takvog kirurškog pristupa (18).

Palijativno liječenje karcinoma kolona dolazi u obzir u bolesnika u kojih nisu ispunjeni uvjeti za radikalni kirurški zahvat, ili je riječ o bolesnicima s komplikacijama vezanim uz primarni tumor. Elektivno palijativno liječenje redovito se primjenjuje u bolesnika u kojih na temelju preoperativne obrade nije moguće učiniti radikalnu operaciju. Ako je lokalizacija tumora u području mobilnog kolona, bit će indicirana ograničena palijativna resekcija zahvaćenog dijela kolona. Ako je tumor neresektabilan, optimalni palijativni zahvat bit će ileo-transverzostomija ili bipolarna kolostomija, ovisno o

sijelu primarnog tumora. Urgentno palijativno liječenje indicirano je u akutnim komplikacijama karcinoma kolona. Najčešće je riječ o intestinalnoj opstrukciji ili perforaciji.

Klinička su iskustva jasno pokazala značajnu terapijsku vrijednost kirurškog liječenja recidiva ili metastaza nakon ranije učinjene radikalne operacije. Takvim se dodatnim kirurškim liječenjem može u oko 30% bolesnika postići klinička kurabilnost. To naravno zahtijeva redovite postoperativne kontrole.

## Kirurško liječenje karcinoma rektuma

S obzirom na svoju lokalizaciju i mogućnosti kirurškog liječenja karcinom rektuma ima specifičnosti: 1. lokalizacija u zdjelici ne dopušta uvijek radikalno kirurško liječenje abdominalnim putem, 2. anatomska građa zdjelice otežava sigurnu eksciziju regionalnih limfnih putova, 3. lokalizacija karcinoma u distalnom dijelu rektuma zahtijeva u sklopu radikalnoga kirurškog liječenja i odstranjenje anusa sa sfinkternim mehanizmom uz kreiranje definitivne kolostome. Vjerojatno su neke od navedenih osobitosti razlogom nepovoljnijih rezultata radikalnoga kirurškog liječenja karcinoma rektuma u usporedbi s karcinomom kolona. Ali, odgovarajuće kirurško liječenje posebno planirano za svaki pojedinačni slučaj najvažniji je faktor u liječenju, a potrebno je spomenuti i biološke karakteristike tumora i opće stanje bolesnika.

Radikalno kirurško liječenje karcinoma rektuma može se izvesti kontinuitetnom resekcijom rektuma s konzerviranjem anusa i sfinkternog mehanizma ili abdominoperinealnom ekscizijom rektuma uz definitivnu kolostomiju. Osim klasičnih pristupa u radikalnom kirurškom liječenju postoji u određenim povoljnim situacijama (ponajprije manji tumori koji ispunjavaju određene kriterije) mogućnost transanalnih zahvata s kurabilnim učinkom.

Resekcija rektuma (prednja, prema Dixonu) radikalna je kirurški zahvat uz očuvanje anusa i sfinktera. Riječ je o kontinuitetnoj resekciji koja s kirurškotehničkog stajališta može biti visoka (gornja trećina rektuma) i niska (srednja trećina rektuma). U visokoj resekciji je anastomoza intraperitonealno, a donji rub resekcije treba biti 5 cm od tumora. Kod niske anteriorne resekcije koja je metoda izbora za tumor srednje trećine rektuma anastomoza je ekstraperitonealno. Karcinomi lokalizirani u donjoj trećini rektuma u pravilu zahtijevaju abdominoperinealnu resekciju (Miles-Quenu) uz definitivnu kolostomu. U određenog broja bolesnika moguće je učiniti i nisku prednju resekciju ili prokterektomiju uz koloanalnu anastomozu. Sigurnosna granica "u zdravom" može se nalaziti 2 cm od aboralnog dijela tumora, izuzetno i nešto manje (spomenuta granica može katkad biti i 1 cm ako se radi o tumoru koji je visoko diferenciran i ne pokazuje agresivnu histološku sliku). Primjena staplera znatno je olakšala navedene operacije.

Mezenterij rektuma sadržava krvne i limfne žile, masno tkivo i limfne čvorove. Većina pozitivnih limfnih čvorova u

reseciranih karcinoma rektuma nalazi se u mezorektumu. Tumori T4 (tumori koji su probili stijenku rektuma) imat će u 3/4 slučajeva pozitivne limfne čvorove. U oko 20% bolesnika nađu se žarišta tumora u mezorektumu izvan limfnih čvorova. Iz toga proizlazi nužnost totalne mezorektalne ekscizije prilikom operacije karcinoma rektuma. Posebno je važno da radijalni rub ekscidiranog mezorektuma bude histološki negativan jer karcinom rektuma ima tendenciju lateralnog širenja. Adekvatna resekcija mezorektuma značajno poboljšava rezultate kirurškog liječenja karcinoma rektuma (19).

Potrebno je naglasiti da su abdominoperinealna i kontinuitetna resekcija jednako radikalni kirurški zahvati.

U odabranim slučajevima može se primijeniti i lokalna ekscizija tumora uz postoperativno zračenje. To vrijedi ponajprije u tumora koji ne rastu infiltrativno (T1 i T2 tumori). Ako nije moguća radikalna operacija tumora, ostaju nam na raspolaganju neke od palijativnih metoda kirurškog liječenja.

Ako se radi o inkurabilnom tumoru, ili ako je bolesnik izrazito lošeg općeg stanja, najčešće se izvodi kolostomija u području sigmoidnog kolona. U novije vrijeme palijativno kirurško liječenje obogaćeno je nekim novim postupcima koji uključuju u prvom redu lasersku, elektrokoagulacijsku ili krioterapijsku rekanalizaciju rektuma opstruiranog tumorom. Na taj se način bolesnik pošteduje kolostome, ali i smanjuje rizik od mogućeg krvarenja iz tumora.

Prognoza radikalno operiranih bolesnika s karcinomom rektuma ovisi ponajprije o kliničkom stadiju bolesti, ali i o iskustvu kirurga.

Nakon radikalne operacije karcinoma kolorektuma bolesnik treba biti pod strogim režimom kontrole pet godina. To je općeprihvaćen rok nakon kojeg se bolest može smatrati izliječenom. Ipak, osobe jednom izliječene od kolorektalnog karcinoma imaju 3-5 puta veći rizik od ponovne pojave bolesti (metakroni karcinom).

## Kemoterapija

Kemoterapija karcinoma debelog crijeva jedno je od najdinamičnijih područja kemoterapije solidnih tumora posljednjih desetak godina. Ta tvrdnja odnosi se podjednako na primjenu kemoterapije u uznapredovaloj bolesti kao i u adjuvantnoj primjeni, što su ujedno dva najčešća indikacijska područja primjene citostatika u kolorektalnog karcinoma.

Veći broj citostatika pokazao je aktivnost u liječenju kolorektalnog karcinoma. Najpoznatiji među njima su fluoropirimidini, osobito 5-fluorouracil. I pored njegove primjene tijekom više desetljeća (sintetiziran je 1957. god.) mnoga pitanja, posebno pitanje efikasnosti i optimalnog načina primjene još su i danas bez definitivnog odgovora. Primijenjen pojedinačno u metastatske bolesti karcinoma debelog crijeva dovodi do objektivne remisije bolesti u oko 20% liječenih bolesnika. No, raspon odgovora može se kretati od 10 do 45%, ovisno

o primijenjenoj dozi i načinu primjene. Od različitih pokušaja povećanja antitumorskog učinka 5-fluorouracila najuvjerljivije djeluje primjena u dugotrajnim infuzijama. Uz ovaj način primjene može se spomenuti i kronomodulacija, odnosno mijenjanje koncentracije lijeka tokom dugotrajnih infuzija, ovisno o osjetljivosti organizma na lijek. Zamijećeno je da ljudski organizam tijekom 24 sata mijenja svoju osjetljivost na neke citostatike, pa tako i na 5-fluorouracil, zbog čega se i doza lijeka prilagođava, kako ne bi došlo do jače izraženih toksičnih učinaka, a istodobno se primijenila maksimalna doza u vremenskim odsječcima kada je osjetljivost zdravih stanica organizma na lijek manja (20).

Iz skupine fluoropirimidina treba spomenuti kapecitabin, predlijeak 5-fluorouracila, koji se apsorbira kao intaktna molekula, a tek u tumorskoj stanici uz pomoć timidin fosforilaze oslobađa se 5-fluorouracil. Na taj je način toksičnost lijeka znatno smanjena, a antitumorski učinak prelazi 20% objektivnih remisija bolesti (21). Kapecitabin se sve češće rabi u liječenju uznapredovale bolesti kolorektuma.

Od ostalih citostatika u liječenju karcinoma debelog crijeva tri nova lijeka su irinotekan, oksaliplatin i raltitrexed. Prva dva postala su standardni citostatiki "druge linije terapije", a sve češće susrećemo ih i u prvoj liniji terapije. Raltitrexed je nešto manje prisutan u standardnoj primjeni, što ne znači da je i manje efikasan.

Irinotekan je polusintetski derivat kamptotecina. Inhibira DNK topozimerazu I i dovodi do ireverzibilnog oštećenja DNK i prestanka razmnažanja tumorske stanice. Primjenjuje se u dozi od 350 mg/m<sup>2</sup> u infuziji 30 do 120 minuta svaka tri tjedna. Dijareja 3. i 4. stupnja najčešća je toksična nuspojava. Danas se primjenjuje u drugoj liniji kemoterapije karcinoma kolorektuma, a veći broj kliničkih ispitivanja koja su u toku odredit će mu mjesto i u prvoj liniji liječenja metastatske bolesti, ali i u adjuvantnoj primjeni (22). Antitumorski odgovor postiže se u 15-20% bolesnika u drugoj liniji terapije.

Oksaliplatin (L-OHP) derivat je platine, a nije nefrotoksičan kao cisplatin. Primjenjuje se u dozi od 130 mg/m<sup>2</sup> i dokazao je svoj antitumorski učinak u kolorektalnog karcinoma. Primjenjuje se u drugoj liniji kemoterapije metastatskog karcinoma u kombinaciji s drugim citostatcima (osobito s 5-fluorouracilom i irinotekanom), ili pojedinačno (23). Pozitivan odgovor na liječenje sličan je onomu irinotekana.

Raltitrexed je antifolat i prvi specifični inhibitor timidilat sintetaze. Ordinira se u dozi od 3 mg/m<sup>2</sup> svaka tri tjedna. Najizraženiji toksični nusfekti su proljev, leukopenija i prolazno povišenje transaminaza. Objektivna remisija bolesti postiže se u oko 1/4 liječenih bolesnika (24). Drugi citostatiki se rjeđe primjenjuju u raka debelog crijeva i njihov je terapijski učinak od manjeg značenja. Citostatiki se u liječenju kolorektalnog karcinoma najčešće primjenjuju u kombinaciji. U sedamdesetim i u osamdesetim godinama prošlog stoljeća često su kombinacije citostatika sadržavale uz 5-fluorouracil derivate nitrozureje (najčešće metil-CCNU), cisplatin, streptozotocin,

vinkristin, metotreksat, rjeđe neke druge. Kombinacije su pokazivale nešto bolju antitumorsku aktivnost od 5-fluorouracila primijenjenog samog, ali te kombinacije danas pripadaju u povijest.

Znatan napredak postignut je modulacijom antitumorskog djelovanja 5-fluorouracila folnom kiselinom (leukovorin) čime se dobije bolji antitumorski učinak. Ključni moment koji je odgovoran za poboljšanje antitumorskog djelovanja 5-fluorouracila leukovorinom jest stabilizacija kompleksa 5-fluorodeoksiuridinmonofosfata i timidilat sintetaze, što dovodi do inhibicije pogodehog enzima, a posljedično tomu i do inhibicije sinteze DNK u tumorskoj stanici. Većina kliničkih ispitivanja nedvojbeno je pokazala da modulacija djelovanja 5-fluorouracila leukovorinom dovodi do znatno veće antitumorske aktivnosti 5-fluorouracila (25). Nisu potvrđena očekivanja nekih ispitivača da će znatno više doze leukovorina dovesti i do boljeg antitumorskog učinka. Jedna od najviše upotrebljivanih shema je protokol Mayo klinike u kojem je doza 5-fluorouracila 425 mg/m<sup>2</sup>, a doza leukovorina 20 mg/m<sup>2</sup> primijenjena tijekom 5 dana, s prekidom između ciklusa od 4 tjedna. Navedeni protokol jedna je od najčešće primjenjivanih terapija u metastatske bolesti ili u adjuvantnoj primjeni u bolesnika operiranih od kolorektalnog karcinoma.

## Adjuvantna kemoterapija

Općenito je prihvaćeno da se adjuvantna kemoterapija primjenjuje u bolesnika patohistološkog Dukesova stadija B i C. Jedan od najčešće rutinski primjenjivanih protokola je gore navedeni protokol Mayo klinike (leukovorin + 5-fluorouracil). Dokazano je da primjena adjuvantne kemoterapije u bolesnika Dukesova stadija C, manje u Dukesovu stadiju B, dovodi do statistički značajnog povećanja petogodišnjeg preživljenja. Veći broj multicentričnih kliničkih ispitivanja je u toku (u pojedino ispitivanje uključeno je 1500-2500 bolesnika) i trebao bi odgovoriti na pitanje mogu li se dodavanjem 5-fluorouracilu i leukovorinu novih citostatika, postići bolji rezultati. To se ponajprije odnosi na irinotekan, oksaliplatin, ali i na monoklonska protutijela i interferon (22). Hepatalna intraarterijska infuzija kao put adjuvantne primjene citostatika još je u svojim rezultatima kontroverzna. Valja očekivati da će ta ispitivanja dovesti do poboljšanja rezultata adjuvantne kemoterapije. Dokazano je da kemoterapija u tih bolesnika već sada statistički značajno poboljšava preživljavanje.

## Kemoterapija metastatske bolesti

Standardno liječenje metastatske bolesti 5-fluorouracilom moduliranim leukovorinom postiže objektivnu remisiju bolesti u 20-30% liječenih bolesnika. Bolest je u pravilu rezistentna i petogodišnje preživljenje postiže se iznimno. Antitumorski učinak 5-fluorouracila može se povećati dugotrajnim infuzijama. Oralni oblik fluoropirimidina - kapecitabin može postići isti učinak. Dokazano je da dodatak interferona ne dovodi do boljih rezultata.

Dodavanje novih lijekova kao što su irinotekan, oksaliplatin i raltitresed u nekim ispitivanjima dovelo je do objektivne remisije bolesti i u 50% bolesnika, što je znatno poboljšanje dosadašnjih mogućnosti (20).

Nedvojbeno je da su novi citostatici doveli do jasnog pozitivnog pomaka u liječenju karcinoma kolorektuma u metastatske bolesti, ali što je još i važnije, to će se gotovo sigurno dogoditi i u adjuvantnoj primjeni.

Ne postoje bitne razlike u citostatskom liječenju karcinoma kolona i karcinoma rektuma. Bitna razlika u liječenju sastoji se tome što je karcinom rektuma osjetljiviji na zračenje, a radikalitet operacije je katkad dvojen zbog anatomskih odnosa u maloj zdjelici pa se iz tih razloga zračenje primjenjuje u adjuvantnoj terapiji i u liječenju lokalno uznapredovale bolesti.

## Zračenje

U bolesnika s karcinomom rektuma zračenje je vrlo važan oblik liječenja. Posebno treba istaknuti adjuvantnu primjenu zračenja u kombinaciji s kemoterapijom i zračenje lokalno uznapredovale bolesti, dok ostali oblici primjene zračenja u bolesnika s kolorektalnim karcinomom imaju uglavnom palijativno značenje.

Adjuvantna kemoradioterapija primjenjuje se u bolesnika operiranih od karcinoma rektuma Dukesova stadija B i C. Poznato je da se u gotovo 50% bolesnika Dukesova stadija C nakon kirurški radikalne operacije može očekivati lokalni recidiv bolesti. Donje dvije trećine rektuma nisu pokrivene serozom, pa je širenje tumora na okolna tkiva češće. Anatomska građa male zdjelice otežava sigurnu eksciziju tumorskih promjena. Iz navedenih razloga od druge polovice sedamdesetih godina provode se brojne randomizirane kliničke studije radi pronalaženja dodatne, postoperativne terapije koja će značajno poboljšati rezultate kirurškog liječenja. U početku su uz zračenje najčešće primjenjivani 5-fluorouracil i derivati nitrozoureje, dok je od osamdesetih godinama standardni oblik adjuvantnog liječenja 5-fluorouracil moduliran leukovorinom. Zračenje u adjuvantnoj primjeni može biti preoperativno, postoperativno ili kombinirano - dijelom preoperativno, a dijelom postoperativno. Postoperativno zračenje i kemoterapija preporučeni su standardni oblik liječenja od 1990. god. Primjenjuje se u većini zemalja, uključujući i SAD (26, 27). Preoperativno zračenje osobito zagovaraju skandinavski autori. Katkad se ono primjenjuje i u toku operacije, ali je to izuzetno rijetko. Svrha preoperativnog zračenja je eradikacija mikrometastaza u maloj zdjelici, a katkad i smanjenje stadija bolesti, što može primarno inoperabilnu bolest prevesti u operabilnu. Isto tako preoperativno zračenje može rezultirati poštenijim kirurškim zahvatom, a posebno značenje ima očuvanje sfinktera. Nedostatak preoperativno primjenjenog zračenja je rizik da zračenju budu podvrgnute i osobe u kojih ono nije bilo potrebno; bolesnici s tumorom T1-T2 No, ili bolesnici s metastatskom bolesti. Transrektalni ultrazvuk može nam pomoći u procjeni potrebe adjuvantnog liječenja, a to se prema nekim podacima

postiže čak u 90% bolesnika. U svim kliničkim ispitivanjima uz zračenje se primjenjuje kemoterapija bazirana na 5-fluorouracilu. Najčešće se doza zračenja kreće između 4,5 Gy i 5,0 Gy, a kemoterapija u pravilu uključuje 5-fluorouracil i leukovorin. Potrebno je spomenuti da neki autori primjenjuju zračenje preoperativno i postoperativno do ukupne doze od 60 Gy.

Nekoliko randomiziranih kliničkih studija je u toku i njihovi bi rezultati mogli odgovoriti na pitanje je li bolje zračenje primijeniti preoperativno, postoperativno ili dozu zračenja podijeliti u dva dijela, pa jedan dio primijeniti prije, a drugi poslije operacije (NSABP R-03 i CAO/ARO/AIO 94).

Potrebno je napomenuti da kemoterapija i zračenje imaju vrlo dobro poznate toksične nuspojave koje treba dobro poznavati i nastojati da oni budu što manje izraženi kako ne bi narušili učinak provedenog liječenja. Ne-poželjni sporedni učinci zračenja mogu se znatno umanjiti ako se primjenjuje tehnika zračenja s tri ili četiri polja.

## Zaključak

Iako postoje vrlo dobro definirani rizični faktori za nastanak karcinoma kolorektuma, ipak u više od 75% slučajeva bolest se pojavljuje bez poznatog rizičnog faktora. Većina karcinoma debelog crijeva nastaje iz adenoma. Adenomi veći od 1 cm s vjerojatnošću od oko 15% prijeći će nakon desetak godina u karcinom. Brojne epidemiološke studije su potvrdile da hrana s većom količinom vlakana, posebno celuloza i mekinje, djeluje protektivno, dok masnoće, veće količine mesa, alkohol i veći broj drugih faktora pogoduju nastanku bolesti.

Rana detekcija karcinoma kolorektuma bazira se na činjenici da su rezultati liječenja to bolji što je bolest otkrivena ranije. Svaka odluka o provođenju probira mora polaziti od procjene očekivane korisnosti i cijene. Upravo zbog toga u takve se programe uključuju osobe starije od 50 god. u kojih se jedanput na godinu testira stolica na okultnu krv i učini digitorektalni pregled. Sigmoidoskopija se primjenjuje svakih 5 godina. Kolonoskopija je sigurno metoda izbora prevencije kolorektalnog karcinoma, ali istodobno najskuplja i zahtijeva velik angažman zdravstvene službe. Puno je prihvatljivije metode ranog otkrivanja bolesti provoditi samo u osoba visokog rizika od obolijevanja.

Liječenje karcinoma debelog crijeva je multidisciplinarno.

Radikalna kirurška terapija je i danas jedina terapijska mogućnost koja bolesniku s kolorektalnim karcinomom pruža priliku za izlječenje. Takvo liječenje uključuje potpuno uklanjanje primarnog tumora s pripadajućim drenažnim limfnim putovima i čvorovima prve i druge etaže, primjenom "monoblok" resekcije. Resekcijski rub mora biti najmanje 5 cm od proksimalnog i distalnog ruba, a kod histološki agresivnih tipova tumora i više.

Radikalno kirurško liječenje karcinoma rektuma može se izvesti kontinuitetnom resekcijom rektuma s konzerviranjem anusa i sfinkternog mehanizma ili abdominoperinealnom ekstirpacijom rektuma uz definitivnu kolostomiju. Sigurnosna granica u "zdravo" može se nalaziti 2 cm pa i manje od aboralnog ruba tumora koji nisu histološki agresivni. Posebnu pozornost potrebno je obratiti totalnoj mezorektalnoj eksciziji. Adekvatan zahvat značajno poboljšava rezultate liječenja.

Kemoterapija karcinoma debelog crijeva jedno je od najdinamičnijih područja kemoterapije solidnih tumora posljednjih desetak godina. To se podjednako odnosi na liječenje metastatske bolesti kao i na adjuvantnu kemoterapiju. I danas je najčešće upotrebljavani citostatik 5-fluorouracil, najčešće moduliran leukovorinom, zatim novi citostatici kao što su irinotekan, oksaliplatin, raltitredsed, ali treba spomenuti i prvi oralni fluoropirimidin kapecitabin. Standardni terapijski pristup koji uključuje 5-fluorouracil i leukovorin dovodi do objektivne remisije u 30% metastatske bolesti, a statistički značajno produžuje preživljenje u adjuvantnoj primjeni. Prvi rezultati kombinirane kemoterapije u koju su uključeni novi citostatici postižu remisiju bolesti u oko 50% bolesnika, ali ti rezultati zahtijevaju dodatno kliničko vrednovanje.

Zračenje je ponajprije rezervirano u liječenju karcinoma rektuma. U pravilu se primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom kako u uznapredovale bolesti tako i u adjuvantnom liječenju.

Zračenje i kemoterapija imaju vrlo dobro poznate toksične nuspojave koje treba dobro poznavati i nastojati da oni budu što manje izraženi kako ne bi narušili pozitivan učinak provedenog liječenja.



*Literatura*

1. NELSON RL, PERSKY V, TURYK M. Determination of factors responsible for the declining incidence of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42:741-3.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj. *Bilten* 1998;23:2-14.
3. STRYKER SJ, WOLFF BG, CULP CE. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987;93:1009-14.
4. RUSTGI AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994; 331:1694-99.
5. VASEN HF, MECKLIN JP, KHAN PM. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-9.
6. RASHID A, ZAHURAK M, GOODMAN SN. Genetic Epidemiology of mutated K-ras protooncogene, altered suppressor genes, and microsatellite instability in colorectal adenomas. *Gut* 1999;44:826-32.
7. GERTING DM, HUNTER D. Genes and environment in the etiology of colorectal cancer. *Semin Cancer Biol* 1998;8:285-91.
8. JOHANSSON G, HOLMEN A, PERSON L. Dietary influence on some proposed risk factors for colon cancer: fecal and urinary mutagenic activity and the activity of some intestinal bacterial enzymes. *Cancer Detect Prev* 1997;21:258-63.
9. NEWBERNE PM, BUECHE D, RIENGROPITAK S, SCHRAGER TF. The influence of dietary levels of vitamin A and fat on colon cancer. *Nutr Cancer* 1990;13:235-9.
10. WILLETT WC, STAMPFER MJ, COLDITZ GA. Relation of meat, fat and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990;323:1664-8.
11. GRODSTEIN F, MARTINEZ ME, PLATZ EA. Post-menopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Med* 1998;128:705-12.
12. SHEEHAN KM, SHEEHAN K, O'DONOGHUE DP. The relationship between cyclooxygenase-2 expression and colorectal cancer. *JAMA* 1999;282:1254-8.
13. SIMMANG CL, SENATORE P. Practice parameters for detection of colorectal neoplasms. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1123-8.
14. BUDENHOLZER B, WELCH H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *JAMA* 2001;285:407-8.
15. American Joint Committee on Cancer. Colon and rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:83.
16. SLANTZ CA, GRIMSON R. Effect of high and intermediate ligation on survival and recurrence rates following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1205-11.
17. MEINPROZE KS, HEWAVVISINTHE J, SAVAGE A. How many lymph nodes to stage colorectal carcinoma? *J Clin Path* 1998;51:165-71.
18. Cost Group 1996. Early results of laparoscopic surgery for colorectal cancer: retrospective analysis of 372 patients treated by clinical outcomes of surgical therapy. *Dis Colon Rectum* 2000;39:S53-9.
19. REINOLDS JV, JOYCE WP, DOLAN J. Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83:1112-8.
20. GIACCHETTI S, PERPOINT B, ZIDANI R. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:136-42.
21. HOFF PM, PAZDUR R. Oral fluoropyrimidines in colorectal cancer. Educational Lecture. 11th International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, 2001, Book of Abstract, 83-84.
22. SALZ LB, LOCKER PK, PIROTTAS N. Weekly irinotecan (CPT-11), leucovorin, (LV), and fluorouracil (FU) is superior to daily x 5 LV/FU in patients (pts) with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:233a(abst).
23. ANDRE T, LOUVET C, RAYMOND E. Bimonthly high-dose leucovorin, 5-fluorouracil infusion and oxaliplatin (FOLFOX3) for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and 5-fluorouracil regimen. *Ann Oncol* 1998;9: 1251-7.
24. CUNNINGHAM D. Mature results from three large controlled studies with raltitrexed (Tomudex). *Br J Cancer* 1996;77:15-21.
25. Project ACCM. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project*. *J Clin Oncol* 1992;10:896-93.
26. TEPPER JE O, CONNELL MJ, PETRONI GR. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of Intergroup 0114. *J Clin Oncol* 1997;15:2030-7.
27. MINSKY BD, COHEN A, ENKER WE. Efficacy of postoperative 5-FU, high dose leucovorin and sequential radiation therapy for clinically resectable rectal cancer. *Cancer Invest* 1995;13:1-6.