

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE ČREVESNEGA RAKA

Borut Štabuc

Izveček

Rak debelega črevesa in danke je eden najbolj pogostih rakov. Po radikalni (RO) resekciji je pri bolnikih z operabilnim rakom debelega črevesa (stadij II in III) adjuvantna sistemska kemoimunoterapija s 5-fluorouracilom in levamisolom obvezen način zdravljenja. S tovrstnim zdravljenjem izboljšamo odstotek ozdravitev po radikalni operaciji za 15 do 20 %.

Predhodni rezultati kliničnih raziskav kažejo, da leukovorin (folna kislina) poveča protitumorski učinek 5-fluorouracila. Odstotek objektivnih odgovorov, to je popolnih in delnih odgovorov na zdravljenje, se pomembno poveča.

Regionalna, intraportalna ali intraperitonealna kemoterapija je kljub kratkotrajnemu dajanju (7- do 10-dnevno dajanje takoj po operaciji) enako učinkovita kot 6 ali 12-mesečna sistemska kemoimunoterapija.

Bolnikom z operabilnim rakom danke se priporoča predoperativno in/ali pooperativno obsevanje, skupaj s adjuvantno kemoimunoterapijo.

Kirurško, obsevalno in sistemsko zdravljenje metastatskega raka je dokaj neuspešen, paliativen način zdravljenja, ki bistveno ne podaljša preživetja.

Uvod

Črevesni rak je eden najbolj pogostih rakov v Evropi in Severni Ameriki. V Sloveniji ga vsako leto odkrijemo pri 700 ljudeh, od tega rak danke pri okrog 40 % zbolelih (1). Kljub boljšim diagnostičnim metodam in radikalnemu kirurškemu zdravljenju več kot polovica bolnikov umre zaradi lokalne ponovitve bolezni ali oddaljenih zasevkov. Prognoza bolnikov je odvisna od stadija bolezni, prisotnosti zasevkov in pravega kirurškega ter specifičnega onkološkega zdravljenja.

Adjuvantno (dopolnilno) zdravljenje je pooperativno zdravljenje radikalno operiranega bolnika, brez mikroskopskih znakov bolezni. S tovrstnim zdravljenjem želimo uničiti okultne rakave celice, ki so se pred operacijo ali med njo vgnezdile kjerkoli v telesu, in ozdraviti bolnika. Neposredno po operaciji se zaradi oslabiljenega imunskega stanja in prisotnosti zavrtačev biološkega odziva v serumu bolnika preostale rakave celice hitro delijo. Z vsako delitvijo je večja verjetnost nastanka klonov celic z naravno rezistenco na protitumorske učinkovine. Vendar so v obdobju hitre

rasti in delitev celice zelo občutljive na citotoksične učinkovine. Zato lahko adjuvantno zdravljenje po radikalnem kirurškem posegu poveča odstotek ozdravljenih rakavih bolnikov.

Prve klinične raziskave z adjuvantnim zdravljenjem bolnikov s črevesnim rakom s kemoterapijo in/ali obsevanjem so se pričele pred 40 leti. V zgodnjih kliničnih raziskavah so pri 7000 bolnikih ugotovili, da adjuvantna kemoterapija s 5-fluorouracilom, danim v različnih terapevtskih kombinacijah, pomembno ne izboljša preživetja tako zdravljenih bolnikov (2). Pri ponovnem pregledu rezultatov raziskav se je pokazalo, da so bili vzrok slabim rezultatom zdravljenja številni dejavniki: neenotne skupine bolnikov glede na starost, prognostične dejavnike in vrsto oziroma umestitev raka, neenotna klasifikacija bolezni, nestandardni načini kirurškega zdravljenja, različne sheme, neenotne doze posameznih citostatikov, različen čas pričetka in trajanje adjuvantnega zdravljenja.

Adjuvantno zdravljenje s 5-fluorouracilom in levamisolom

Verhaegen in sod. (3) so 1982. leta pri mali skupini bolnikov ugotovili, da antihelmintik, nespecifični imunostimulans levamisol, izboljša preživetje bolnikov z operabilnim črevesnim rakom. V prospektivni randomizirani klinični raziskavi Evropske organizacije za raziskovanje in zdravljenje raka (EORTC) pri 297 bolnikih niso potrdili, da levamisol izboljša preživetje in preživetje brez znamenj bolezni pri bolnikih s III. stadijem črevesnega raka (4).

NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) in INTERGROUP skupini sta pri skupno 401 in 971 bolnikih s stadijem II. in III. ugotovili, da kombinirano zdravljenje s 5-fluorouracilom in levamisolom statistično značilno izboljša 5-letno preživetje in 5-letno preživetje brez znakov bolezni bolnikov s III. stadijem črevesnega raka (5, 6) (tabela 1).

Kombinirano zdravljenje z levamisolom in 5-fluorouracilom zmanjša dejanski in relativni odstotek ponovitev bolezni za 15 in 39 %. Po kirurškem zdravljenju se bolezen ponovi pri 53 % bolnikov, po adjuvantnem zdravljenju z levamisolom pri 52 % in po kombiniranem adjuvantnem zdravljenju s 5-fluorouracilom in levamisolom pri 36 % bolnikov ($p < 0,0001$). Umrljivost zaradi raka se po kombiniranem zdravljenju zmanjša za 32 %, če to primerjamo samo s kirurškim zdravljenjem ali z adjuvantnim zdravljenjem z levamisolom (5-fluorouracil in levamisol 33 %, samo kirurško zdravljenje 44 % in levamisol 45 %; $p < 0,004$). Za sedaj je pooperativno zdravljenje s 5-fluorouracilom, v dozi 450 mg/m² telesne površine 1. do 5. dan, intravensko, vsakih 28 dni, skozi 12 mesecev, in z levamisolom, 3 × 50 mg/dan, 1. do 3. dan, oralno, vsakih 14 dni, skozi 12 mesecev, standarden, obvezen način zdravljenja bolnikov s III. stadijem črevesnega raka (7, 8).

Adjuvantno zdravljenje statistično ni izboljšalo preživetja bolnikov s stadijem II. Vendar to ne pomeni, da adjuvantno zdravljenje ni učinkovito.

Tabela 1. Adjuvantno zdravljenje bolnikov z operabilnim rakom debelega črevesa s 5-fluorouracilom in levamisolom.

Raziskava	Zdravljenje	Število bolnikov	5-letno preživetje brez znamenj boleznj (%)	5-letno preživetje (%)	p vrednost
NCCTG in Mayo klinika	kontrola	135	45	55	p < 0,05 (samo stadij III)
	levamisol	130	59	60	
referenca 5	5-fluorouracil in levamisol	136	59	62	
Intergroup B-2	kontrola	159	77	91	neznačilno
	5-fluorouracil in levamisol	159	84	85	
referenca 6	5-fluorouracil in levamisol	159	84	85	
Intergroup C	kontrola	315	47	55	p = 0,006
	levamisol	310	53	64	
referenca 6	5-fluorouracil in levamisol	304	66	71	

NCCTG = North Central Treatment Group.

Zaradi dobre prognoze teh bolnikov (5-letno preživetje je 70 %) bi morali v klinično raziskavo vključiti najmanj 800 bolnikov s stadijem II, da bi lahko ugotovili najmanj 10 % razliko v preživetju pooperativno zdravljenih in nezdravljenih bolnikov.

Levamisol učinkuje na celično pogojeno imunost in ne poveča protitumorskega učinka 5-fluorouracila. Tudi ne poveča stranskih učinkov 5-fluorouracila. Le redki nevrološki stranski učinki (osebne spremembe, disorientacija, krči) so morda posledica kombiniranega zdravljenja.

Adjuvantno zdravljenje s 5-fluorouracilom in leukovorinom

5-fluorouracil se v telesu spremeni v fluorouridin trifosfat, ki se veže na RNK in zavre sintezo proteinov, in fluorodeoksiuridilat, ki zavre encimski kompleks timidilat sintetazo in sintezo DNK. Leukovorin (kalcijev folinat) je aktivna oblika folne kisline. Zavre encim dehidrofolat reduktazo. Zaviralni učinek 5-fluorouracila na encimski kompleks timidilat sintetazo je podaljšan. Zaradi biokemične modulacije se tako poveča citotoksični učinek 5-fluorouracila in s tem še bolj zavre sintezo timidina in DNK.

V prospektivnih kliničnih raziskavah so pri bolnikih s črevesnim rakom ugotovili, da folna kislina, v dozi 20 do 500 mg/m² telesne površine, intravensko, 1. do 5. dan skupaj s 5-fluorouracilom izboljša 3-letno

Tabela 2. Primerjava 3,5-letnega preživetja bolnikov z operabilnim črevesnim rakom, zdravljenih z adjuvantno kemoterapijo: z metilCCNU, vinkristinom in 5-fluorouracilom, ali 5-fluorouracilom in levamisolom ali 5-fluorouracilom in leukovorinom (kalcijevim folinatom).

Raziskava	Stadij	Kirurško zdravljenje (%)	Adjuvantna kemoterapija (%)		
			MOF	5-FU/Lev	5-FU/FA
Intergroup 1990	II	77		84	
referenca 6	III	47		63	
NCCTG 1993					
referenca 9	II/III	64			77
NSABP 1993					
referenca 10	II/III		64		73
FIC skupina 1993					
referenca 11	II/III	65			74

NCCTG = North Central Treatment Group; NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; FIC = Francosko-italijansko-kanadska skupina; MOF = metilCCNU, vinkristin, 5-fluorouracil; 5-FU/Lev = 5-fluorouracil, Levamisol; 5-FU/FA = 5-fluorouracil, leukovorin (folna kislina).

preživetje bolnikov s stadijem II in III (tabela 2). V NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) raziskavi s 1081 vključenimi bolniki, je 3-letno preživetje bolnikov, brez znamenj bolezni, zdravljenih s 5-fluorouracilom in leukovorinom, 73 %, bolnikov s kemoterapijo, s 5-fluorouracilom, vinkristinom in lomustinom (CCNU), 64 %; 3-letno preživetje je 84 % v prvi in 74 % v drugi skupini bolnikov (9, 10, 11).

V prospektivni Slovenski multicentrični raziskavi zdravimo bolnike z operabilnim črevesnim rakom, s stadijem II in III, s 5-fluorouracilom, v dozi 450 mg/m², 1. do 5. dan, in leukovorinom, v dozi 20 mg/m², 1. do 5. dan, intravensko, vsakih 28 dni, 6 mesecev, ter z levamisolom 3 × 50 mg/dan, 1. do 3. dan, oralno, vsakih 14 dni, 6 mesecev (12). Preliminarni rezultati raziskave, ki je podobna raziskavi NCCTG in Klinike Mayo in v katero je vključenih 500 bolnikov, bodo objavljeni čez 10 mesecev.

Do sedaj je v tovrstne klinične raziskave vključenih že 3000 bolnikov. Stranskih učinkov je malo. Najpomembnejši so: stomatitis, blage slabosti in driske ter mielosupresija.

Regionalna adjuvantna kemoterapija

Več kot 50 % bolnikov z napredovalim črevesnim rakom ima zasevke v jetrih. Zato so v mnogih kliničnih raziskavah proučevali učinek kratkotrajnega pooperativnega regionalnega zdravljenja na umestitev zasevkov in na preživetje. Regionalno, intraportalno ali intraperitoneal-

no kemoterapijo dajemo neposredno (v prvem tednu) po kirurškem posegu z namenom, uničiti mikrozasevke v jetrih in trebušni voltini. Večje raziskave so pokazale, da se po 7-dnevni intraportalni adjuvantni kemoterapiji odstotek jetrnih zasevkov ni zmanjšal. Preživetje tako zdravljenih bolnikov je bilo statistično značilno daljše kot preživetje operiranih bolnikov in enako preživetju bolnikov, zdravljenih z 12-mesečno adjuvantno sistemsko kemoterapijo ($p < 0,03$). Ti rezultati potrjujejo domnevo, da je uspešnost adjuvantnega zdravljenja najbolj odvisna od začetka zdravljenja, ki mora biti čimprej po radikalni operaciji (13).

Adjuvantno kombinirano zdravljenje raka danke

Pri 50 % bolnikov z rakom danke, s stadijem II in III, se tudi po radikalni operaciji danke (RO) bolezen ponovi. S pooperativnim ali predoperativnim obsevanjem statistično značilno zmanjšamo število lokoregionalnih ponovitev raka. Klinične raziskave kažejo, da je kombinirano zdravljenje s kemoterapijo in obsevanjem bolj učinkovit način zdravljenja kot obsevanje samo. Kljub temu, da zmanjšanje števila lokalnih in sistemskih ponovitev bolezni ni dramatično, tovrstno zdravljenje izboljša kakovost življenja in morda tudi podaljša preživetje bolnikov z rakom danke.

Leta 1990 je NHI (National Institute of Health) v ZDA priporočil kombinirano pooperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo pri bolnikih z rakom danke, s stadijem II in III (7). Od leta 1992 v prospektivni Slovenski multicentrični raziskavi zdravimo bolnike z operabilnim rakom danke, s stadijem II in III, z obsevanjem ter s 5-fluorouracilom, leukovorinom in levamisolom (14).

Čeprav je obsevanje pomemben način zdravljenja raka danke, še vedno ne vemo, kakšno obsevanje (predoperativno ali pooperativno) je bolj učinkovito in ali se učinkovitost s hkratnim dajanjem kemoterapije poveča. S predoperativnim obsevanjem se velikost tumorja zmanjša. Pri 10 do 15 % bolnikov z operabilnim rakom danke so po predoperativnem obsevanju ugotovili histološko ozdravitev. Zadnje raziskave kažejo, da se po predoperativnem obsevanju statistično pomembno zmanjša odstotek lokalnih ponovitev bolezni. Zaradi morebitnega slabšega celjenja pooperativne rane in neonkološkega mišljenja terapevtov v mnogih centrih, kljub redkim stranskim učinkom, predoperativno obsevajo le mejno operabilne tumorje, z namenom, znižati stadij in povečati odstotek radikalnih (RO) resekcij, brez amputacije danke.

Zdravljenje s 5-fluorouracilom, ki ga dajemo skupaj z leukovorinom, levamisolom in interferonom, je najbolj učinkovit način adjuvantnega sistema zdravljenja raka danke. Metil-CCNU-a zaradi večje nevarnosti nastanka mielodisplastičnega sindroma pri adjuvantnem zdravljenju ne uporabljamo. Običajno dajemo kemoimunoterapevtike skupaj z obsevanjem. Menimo, da se s tem dovtetnost za obsevanje oziroma učinkovitost zdravljenja poveča (tabela 3) (15, 16, 17).

Tabela 3. *Kombinirano adjuvantno zdravljenje bolnikov z operabilnim rakom danke s 5-fluorouracilom in metil CCNU ter pooperativnim obsevanjem.*

Raziskava	Zdravljenje	Ponovitev bolezni		5-letno preživetje brez znamenj bolezni (%)	5-letno preživetje (%)	p vrednost
		lokalna %	sistemska %			
GITSG	krg	24	34	45	28	
	krg 5-FU-MeCCNU	27	27	54	44	0,05
	krg in RT	20	30	52	44	
referenca 16	krg RT 5-FU-Me-CCNU	11	26	67	58	
INCCTG	krg in RT	25	46	38	38	
referenca 17	krg in RT in 5-FU-MeCCNU	13,5	29	58	53	0,02

GITSG = Gastrointestinalni tumor Study Group; NCCTG = North Central Cancer Treatment Group; KRG = kirurško zdravljenje; RT = obsevanje; 5-FU-MeCCNU = kemoterapija s 5-fluorouracilom in metil CCNU

Zdravljenje metastatskega črevesnega raka

Črevesni rak najpogosteje metastazira v bezgavke, jetra, pljuča in peritonej. Pri raku danke so pogoste tudi lokalne ponovitve bolezni. Kirurško, obsevalno in sistemsko zdravljenje metastatskega raka je neuspešno in bistveno ne podaljša preživetja bolnikov.

Zasedaj je 5-fluorouracil najpomembnejši citostatik pri zdravljenju bolnikov z metastatskim črevesnim rakom. Odstotek objektivnih odgovorov po zdravljenju s 5-fluorouracilom je majhen. Le pri 11 % do 19 % bolnikov se metastaze zmanjšajo za več kot polovico ali izginejo. Po kombiniranem zdravljenju s 5-fluorouracilom in drugimi citotoksičnimi zdravili, kot so mitomicin-C, vinkristin, cisplatin, doksorubicin in metil-CCNU, ugotavljajo še enkrat višji odstotek objektivnih odgovorov na zdravljenje. Vendar tovrstno zdravljenje ne podaljša preživetja; kakovost življenja bolnikov pa je zaradi zdravljenja zmanjšana (16).

Pri bolnikih s črevesnim rakom je celično pogojena imunost zelo pogosto oslABLJENA, število in aktivnost celic naravnih ubijalk (celice NK) pa se zniža. Ugotovili so tudi, da tovrstne rakave celice izločajo snovi, ki preprečujejo nastanek interleukina-2. Tako je proliferacija T limfocitov in nastanek LAK celic (z limfokini aktivirane celice ubijalke) ustavljena. Imunomodulatorji, kot je interferon a, zvišajo celično imunost in zaradi učinka na encimski kompleks timidilat sintetazo povečajo protitumorsko učinkovitost 5-fluorouracila.

V okvirih kliničnih raziskav zdravimo bolnike z metastatskim črevesnim rakom tako, da kombiniramo 5-fluorouracil z leukovorinom in interferonom α , saj obe učinkovini, zaradi biokemične modulacije povečata citotoksični učinek 5-fluorouracila. Predhodni rezultati kažejo, da tako zdravljenje zviša odstotek objektivnih odgovorov in podaljša preživetje bolnikov. Stranskih učinkov je malo. Vročina, mrzlica, utrujenost in slabost so najpomembnejši prehodni stranski učinki, povzročajo pa jih običajno interferon α .

Intraarterijska intrajetrna kemoterapija

60 % bolnikov z metastatskim črevesnim rakom ima zasevke v jetrih. Srednje preživetje teh bolnikov je 4 do 6 mesecev. Enoletno preživetje je odvisno od števila in velikosti jetrnih zasevkov. Pri bolnikih z enim zasevkom je 60 %, pri bolnikih z zasevki v enem jetrnem režnju 27 % in pri bolnikih z obojestranskimi zasevki 5,7 %.

Jetrni zasevki so skoraj 100 % prekrvljeni z arterijsko krvjo. Učinkovita zdravila, kot je 5-fluorouracil, se v jetrih kopičijo. Z regionalno kemoterapijo lahko zaradi višje dane doze posameznih citostatikov, ob manjšem številu sistemskih stranskih učinkov, izboljšamo prognozo bolnikov z jetrnimi zasevki. Stranski učinki, kot so katetske komplikacije, kemični hepatitis, biliarna skleroza in želodčna razjeda, so redki.

Sistemsko zdravljenje jetrnih zasevkov ni posebno učinkovito, saj je odstotek objektivnih odgovorov na zdravljenje 10 do 20 %. V prospektivnih randomiziranih raziskavah je odstotek objektivnih odgovorov na intraarterijsko intrajetrno kemoterapijo med 40 do 80 %. Še vedno ni potrjeno, da bi se preživetje bolnikov z neresektabilnimi jetrnimi zasevki po regionalnem in/ali sistemskem zdravljenju bistveno podaljšalo (18).

Zaključek

Specifično onkološko zdravljenje s kemoterapijo in obsevanjem je pri bolnikih z lokalno in sistemsko napredovalim črevesnim rakom dokaj uspešno. Z biokemično modulacijo, kot je uporaba inhibitorjev topozomeraze I in timidilat sintetaze, s specifičnimi monoklonskimi protitelesi za onkogene in supresorske gene, ter z večanjem imunskega obrambnega sistema bomo v prihodnosti take bolnike lahko bolj učinkovito zdravili.

Adjuvantna kemoimunoterapija je doktrinaren način zdravljenja bolnikov z rakom debelega črevesa s stadijem II in III. Bolnikom z rakom danke s stadijem II in III priporočamo predoperativno ali pooperativno kombinirano zdravljenje z obsevanjem in protitumorskimi učinkovinami. Le z adjuvantnim zdravljenjem lahko izboljšamo preživetje oziroma odstotek ozdravitev radikalno operiranih bolnikov s črevesnim rakom.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 1990. Ljubljana: Onkološki inštitut, register raka za Slovenijo 1994.
2. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. *JAMA* 1988; 259: 3571-8.
3. Verhaegen H, De Cree J, Verhaegen-Declercq ML et al. Levamisole therapy in patients with colorectal cancer. Terry/Rosenberg (ed). Elsevier: North Holland, Inc 1982; 225-9.
4. Arnaud JP, Buyse M, Nordlinger B et al. Adjuvant therapy of poor prognosis colon cancer with levamisole: Results of an EORTC double-blind randomized clinical trial. *Br J Surg* 1989; 76: 284-9.
5. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR et al. Surgical adjuvant therapy of large bowel carcinoma: An evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1447-56.
6. 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.
7. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50.
8. Köhne-Wömpner CH, Schöffski P, Schmoll HJ. Adjuvant therapy for colon adenocarcinoma: Current status of clinical investigation. *Annals of Oncology* 1994; 5 (Suppl. 3): 97-104.
9. O'Connell M, Mailliard J, Macdonald L et al. An Intergroup Trial of Intensive Course 5-FU and low dose leucovorin as surgical adjuvant therapy for high risk colon cancer. *Proc AM Soc Clin Oncol* 1993; 12: 190 (Abstract).
10. Wolmark N, Rockette H, Fisher B et al. Leucovorin modulated 5-FU (LV-FU) as adjuvant therapy for primary colon cancer: NSABP C-03. *Proc AM Soc Clin Oncol* 1993; 12: 197 (Abstract).
11. Zaniboni A, Erlichman C, Seitz JF et al. FU-FA increases disease-free survival (DFS) in resected B2C colon cancer (CC): Results of a prospective pooled analysis of 3 randomised trials. *Proc AM Soc Clin Oncol* 1993; 12: 191 (Abstract).
12. Štabuc B, Zakotnik B, Markovič S in sod. (OIGIT 0-1/02-92) Adjuvantno zdravljenje bolnikov z operabilnim rakom debelega črevesa. Ljubljana, Onkološki inštitut; UKC Univerzitetna kirurška gastroenterološka klinika; Slovenske bolnišnice 1992. 44 str.
13. Wolmark N, Rockette H, Wickerham DL et al. Adjuvant therapy of Dukes' A, B, and C adenocarcinoma of the colon with portal -vein fluorouracil hepatic infusion: Preliminary results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-02. Comment in: *J Clin Oncol* 1990; 8: 1466-75.
14. Štabuc B, Zakotnik B, Markovič S in sod. (OIGIT 0-3-92) Adjuvantno zdravljenje bolnikov z operabilnim rakom danke. Ljubljana, Onkološki inštitut; UKC Univerzitetna kirurška gastroenterološka klinika; Slovenske bolnišnice 1992. 34 str.

15. Molls M, Fink U. Perioperative radiotherapy +/- chemotherapy in rectal cancer. *Annals of Oncology* 1994; 5 (Suppl. 3): 105-13.
16. Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med.* 1986; 315: 1294-8.
17. Krook J, Moertel CG, Gunderson LL et al. Surgical adjuvant therapy for high-risk rectal cancer. *N Engl J Med.* 1991; 324: 709-15.
18. Cohen AM, Shank B, Friedman MA. Colorectal cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer principles & practice of oncology.* Vol 2. 4th ed. Philadelphia: Lippincott 1989: 895-964.