

KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD KOLOREKTALNOG RAKA

CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND MONITORING OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

EDUARD VRDOLJAK, STJEPKO PLEŠTINA, RENATA DOBRILA DINTINJANA,
ILIJAN TOMAŠ, HRVOJE ŠOBAT, ROBERT ŠEPAROVIĆ, ANTE BOLANČA,
ŽELJKO VOJNOVIĆ, MARIJO BOBAN, NIKICA DRUŽIJANIĆ, DRAŽEN KOVAČ,
LIANA CAMBJ SAPUNAR, DAMIR MILETIĆ*

Deskriptori: Kolorektalni tumori – dijagnoza, patologija, liječenje; Kolorektalna kirurgija – metode; Protutumorski kombinirani kemoterapijski protokoli – terapijska primjena

Sažetak. Rak kolorektuma treći je najčešći maligni tumor muškaraca i četvrti najčešći maligni tumor žena u Republici Hrvatskoj. Klinički se najčešće očituje poremećajem formiranja stolice, osjećajem nedovoljnog pražnjenja crijeva, prisutnošću krvi u stolici te gubitkom tjelesne težine i umorom. Pravodobna dijagnoza, potvrđena patohistološkim nalazom, temelj je uspješnog liječenja. Odluka o liječenju donosi se temeljem kliničke procjene stadija bolesti te drugih čimbenika rizika, a nakon provedene dijagnostičke obrade. Ovisno o tome, mogućnosti liječenja uključuju kirurški zahvat i primjenu sistemske terapije (kemoterapija, imunoterapija) te radioterapiju. U tekstu koji slijedi predstavljene su kliničke upute s ciljem standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, upravljanja i liječenja te praćenja bolesnika s kolorektalnim rakom u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Colorectal neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Colorectal surgery – methods; Antineoplastic combined chemotherapy protocols – therapeutic use

Summary. Colorectal cancer is the third most common malignant tumour in males and the fourth most common malignancy in women in the Republic of Croatia. It is usually manifested as stool forming disorders, feeling that bowel does not empty completely, finding blood in the stool, weight loss and fatigue. In-time diagnosis, confirmed by pathohistological findings, is cornerstone of successful treatment. The decision about treatment is made based on clinical assessment of disease stage and other risk factors, after completion of the diagnostic process. Depending on that, treatment options include surgery, the application of systemic therapy (chemotherapy, immunotherapy) and radiotherapy. The following text presents the clinical guidelines in order to standardize procedures and criteria for the diagnosis, management, treatment and monitoring of patients with colorectal cancer in the Republic of Croatia.

Liječ Vjesn 2011;133:366–369

Inicijalni plan liječenja bolesnika oboljelih od kolorektalnog karcinoma treba donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od: abdominalnog kirurga, radiologa, patologa, onkologa i gastroenterologa.

Liječenje se može započeti i bez sastanka multidisciplinarnog tima samo u hitnim stanjima.

Incidencija

- Incidencija kolorektalnog raka u Hrvatskoj je 68,9 na 100 000 stanovnika na godinu (M 84,7, Ž 54,1).¹

Dijagnoza

- Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti, na osnovi biopsije ili kirurškog zahvata. Tumori koji su distalnim dijelom na 12 cm ili manje klasificiraju se kao rektalni, oni smješteni proksimalnije kao tumori kolona.²

Patologija

- Patološki opis trebao bi sadržavati:
 - stupanj zloćudnosti,
 - invaziju na krvne žile,
 - invaziju na perineuralne prostore,
 - invaziju na limfne žile,
 - dubinu prodora kroz stijenu,

- zauzeće drugih organa ili struktura,
- broj pregledanih limfnih čvorova,
- KRAS (samo u slučaju metastatske ili inoperabilne bolesti),
- broj pozitivnih limfnih čvorova,
- nakupine tumorskih stanica izvan limfnih čvorova,
- udaljenost tumora od proksimalnoga reznog ruba,
- udaljenost tumora od distalnoga reznog ruba,
- udaljenost tumora od transverzalnog ruba,
- status staplerskih prstenova.^{3,4}

* **Klinički bolnički centar Split** (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; dr. sc. Marijo Boban, dr. med.; prof. dr. sc. Nikica Družijanić, dr. med.; prof. dr. sc. Liana Cambj Sapunar, dr. med.), **Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Stjepko Pleština, dr. med.), **Klinički bolnički centar Rijeka** (prof. dr. sc. Renata Dobrila Dintinjana, dr. med.; prof. dr. sc. Dražen Kovač, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Miletić, dr. med.), **Klinički bolnički centar Osijek** (Ilijan Tomaš, dr. med.), **Klinika za tumore, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (doc. dr. sc. Hrvoje Šobat, dr. med.; Robert Šeparović, dr. med.), **Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (prof. dr. sc. Ante Bolanča, dr. med.), **Opća bolnica Varaždin** (Željko Vojnović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Centar za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 11. kolovoza 2011., prihvaćeno 28. rujna 2011.

Dijagnostička obrada radi određivanja stadija bolesti

- anamneza i klinički pregled
- kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi
- CEA-test
- rendgenogram srca i pluća
- CT abdomena i male zdjelice (s iv. i peroralnim kontrastom)
- kolonoskopija cijelog crijeva, i ako zbog stenozirajuće lezije nije bio moguć pregled cijelog crijeva preoperativno, ponovna kolonoskopija nakon kirurškog zahvata
- kod bolesnika s (potencijalno) operabilnim karcinomom rektuma: transrektalni ultrazvuk kao standardna dijagnostička pretraga, a u slučaju nepostojanja izvedbene mogućnosti, MR zdjelice s kontrastom
- prema kliničkoj indikaciji napraviti i scintigrafiju skeleta (i/ili rendgensku snimku kostiju), CT toraksa (osobito kod rektalnih tumora)⁵
- određivanje stadija bolesti prema TNM-klasifikaciji iz 2009. godine⁶

Preporučeno liječenje nediseminiranoga resektabilnog raka kolona

- Radikalna resekcija s *en block* odstranjenjem regionalnih limfnih čvorova.⁷
- Za adekvatnu procjenu stadija bolesti potrebno je analizirati najmanje 12 regionalnih limfnih čvorova.⁸
- Za stadij bolesti III (T1-4, N1-2, M0) preporučuje se ordinacija adjuvantne kemoterapije:⁹
 - šestomjesečna ordinacija 5-fluorouracila s leukovorinom (5FU/LV);¹⁰
 - šestomjesečna ordinacija kapecitabina;¹¹
 - šestomjesečna ordinacija FOLFOX 4¹² ili XELOX.¹³
- Pacijentima sa stadijem bolesti II, a visokim rizikom od povrata bolesti (*loši prognostički čimbenici: slaba diferenciranost tumora – gr. 3 ili 4, mucinozni tip tumora, limfovaskularna i perineuralna invazija, opstrukcija crijeva – ileus kao prva prezentacija bolesti, perforacija kolona na mjestu tumora, neadekvatan broj pregledanih limfnih čvorova – mora biti prisutan barem jedan čimbenik*) može se ponuditi nastavak liječenja adjuvantnom kemoterapijom¹⁴ samo po odluci multidisciplinarnog tima. Isti pacijenti mogu se i pažljivo pratiti.

Preporučeno liječenje nediseminiranoga resektabilnog raka rektuma

- Radikalni kirurški zahvat – za tumore donjeg dijela rektuma abdominoperinealna resekcija ili niska prednja restorativna resekcija sa staplerskom anastomozom, za tumore srednjeg i gornjeg dijela rektuma niska prednja resekcija; oba zahvata s totalnom mezorektalnom resekcijom.¹⁵ Kod tumora T1 dolazi u obzir transanalna resekcija.
- Adekvatna mezorektalna resekcija znači 4–5 cm zdravog tkiva ispod distalnog ruba tumora; kod distalnih rektalnih tumora (<5 cm od anokutane granice) zdravi rub od 1 do 2 cm dovoljan je (patohistološka analiza mora potvrditi odsutnost tumorskih stanica) te resekcija kompletne mezorektalne fascije.¹⁶
- Adjuvantna kemoradioterapija indicirana je kod karcinoma rektuma stadija II (T3-4, N0, M0) i stadija III (T1-4, N1-2, M0); Eksterna radioterapija ordinira se u dozi od 50 Gy (1,8-2,0 Gy po frakciji) uz konkomitant-

nu ordinaciju prva 3 i posljednja 3 dana zračenja kemoterapije temeljene na 5FU nakon čega slijedi nastavak adjuvantne kemoterapije po prije definiranim smjernicama adjuvantnog liječenja.^{17,18} Konkomitantno se može ordinirati i kontinuirana infuzija 5FU-a ili kapecitabin.¹⁹

- Neoadjuvantna kemoradioterapija također je indicirana kod karcinoma rektuma stadija II i III. Ordinira se na isti način kao i adjuvantna radiokemoterapija. Preporučuje se konkomitantna ordinacija kontinuirane infuzije 5FU-a ili kapecitabin uz radioterapiju.²¹
- Dolazi u obzir provođenje preoperativne radioterapije po skraćenoj shemi; 5 x 5 Gy.
- U preostalom dijelu liječenja bolesnika s karcinomom rektuma stadija III/visoko rizičnih bolesnika stadija II adjuvantnom kemoterapijom valja rabiti iste lijekove/protokole kao i za bolesnike s karcinomom kolona, uz napomenu da ukupno trajanje perioperativnoga, (neo)-adjuvantnog onkološkog liječenja treba trajati 6 mjeseci.

Liječenje primarno neresektabilnih karcinoma rektuma i lokalnih recidiva

- Kod fiksiranih neresektabilnih tumora ili lokalnih recidiva kod pacijenata koji prethodno nisu liječeni radioterapijom savjetuje se ordinacija radioterapije s konkomitantnom ordinacijom kemoterapije ili bez nje (ovisno o statusu bolesnika); pokušati radikalno operirati tumor 4–8 tjedana nakon radioterapije.
- Ako nije moguća ordinacija radiokemoterapije (radioterapije) ili nije moguća radikalna kirurška operacija, ordinira se terapija prema protokolima za lokalno uznapredovalu ili diseminiranu bolest.^{20,21}

Liječenje uznapredovalih karcinoma kolorektuma

- Dijagnostičkom obradom potrebno je izdvojiti pacijente s *operabilnim presadnicama* kod kojih treba planirati radikalni zahvat primarnog tumora s resekcijom presadnice.²² Kod bolesnika koji su kandidati za kirurški zahvat potrebno je napraviti PET dijagnostički CT.
- Nakon kompletne resekcije jetrenih ili plućnih presadnica (R0-resekcija) treba ordinirati »adjuvantnu« kemoterapiju sistemskim:
 - FOLFOX-om,
 - 5FU/LV-om,
 - kapecitabinom.²¹
- U slučaju *granično operabilnih presadnica (jetrene i/ili plućne presadnice)* poželjno je ordinirati sistemsku terapiju:
 - FOLFOX 4 + bevacizumab (bez obzira na Kras-status tumora),
 - FOLFIRI + cetuksimab kod KRAS divljih tipova tumora,
 - FOLFIRI + bevacizumab (bez obzira na Kras-status tumora),^{23,24}
 - FOLFOX 4
 - FOLFIRI²¹

Ako se sistemskom terapijom postigne resektabilnost presadnica, indiciran je kirurški zahvat njihove resekcije. Svaka dva mjeseca obvezatno je procjenjivati status odgovora. Nakon kompletne R0-resekcije inicijalno neoperabilnih jetrenih ili plućnih presadnica nastaviti liječenje prije definiranim protokolom do ukupno 6 mjeseci trajanja ili odluke multidisciplinarnog tima.²¹

- U slučaju *neresektabilne bolesti* savjetuje se ordinacija prve linije sistemske kemoimunoterapije metastatske bolesti (odabir terapije ovisi o obilježjima tumora, stanju i komorbiditetu bolesnika, očekivanom preživljenju te ordiniranoj adjuvantnoj terapiji):
 - FOLFIRI + bevacizumab bez obzira na KRAS-status tumora, do progresije bolesti^{25,26}
 - FOLFIRI + cetuksimab za KRAS-divlje tipove do progresije bolesti^{25,26}
 - FOLFOX ili XELOX + bevacizumab bez obzira na KRAS-status tumora, do progresije bolesti²⁷
 - 5FU uz leukovorin + bevacizumab bez obzira na KRAS-status tumora, do progresije bolesti²⁸
 - 5FU uz leukovorin + cetuksimab za KRAS-divlje tipove tumora do progresije bolesti²⁸
 - kapecitabin + bevacizumab bez obzira na KRAS-status tumora, do progresije bolesti²⁸
 - Kapecitabin + cetuksimab za KRAS-divlje tipove do progresije bolesti²⁸
 - Ako je nemoguća primjena kemoimunoterapije (kontraindikacija ili nepodnošenje), preporučuje se primjena kemoterapije (FOLFIRI; FOLFOX/XELOX; 5-FU+LV/kapecitabin)
- Ordinacija drugolinjske kemoimunoterapije/kemoterapije rezervirana je za pacijente dobrog općeg stanja (ECOG 0-2) i ovisi o ordiniranoj prvoj liniji kemoimunoterapije/kemoterapije: kombinacija oksaliplatin ili irinotekana s kapecitabinom ili 5FU/LV. Kemoterapijski i imunoterapijski protokol primijenjen u prethodnoj liniji liječenja ne bi smio biti osnova drugolinjske terapije.
 - FOLFIRI + bevacizumab bez obzira na KRAS-status tumora, do progresije bolesti
 - FOLFIRI + cetuksimab za KRAS-divlje tipove do progresije bolesti
 - FOLFOX ili XELOX + bevacizumab bez obzira na KRAS-status tumora, do progresije bolesti
 - kapecitabin + bevacizumab bez obzira na KRAS-status tumora, do progresije bolesti).
 - FOLFOX/XELOX
 - FOLFIRI
 - 5-FU/LV / kapecitabin²¹
- Ordinacija trećelinjske kemoimunoterapije/kemoterapije ne preporučuje se rutinski osim u sklopu kliničkih studija. Ako se timski odluči o njezinoj ordinaciji, onda je rezervirana za pacijente dobrog općeg stanja (ECOG 0-2) i ovisi o ordiniranoj drugoj liniji kemoimunoterapije/kemoterapije: kombinacija oksaliplatin ili irinotekana s kapecitabinom ili 5-FU/LV. Kemoterapijski protokol primijenjen u prethodnim linijama liječenja ne smije biti osnova trećelinjske terapije.

Praćenje bolesnika s karcinomom kolorektuma

- Nakon kirurškog zahvata ili ordinirane adjuvantne terapije cilj praćenja pacijenata jest pravodobna detekcija potencijalno operabilnih udaljenih presadnica, identifikacija pacijenata kojima je potrebna ordinacija različitih metoda palijativne skrbi, kao i detekcija novih kolorektalnih karcinoma.
- Osim anamneze i fizikalnog pregleda rade se hematološke i biokemijske pretrage krvi; tumorski biljeg CEA određuje se u bolesnika stadija 1 i 2 svakih 6 mjeseci tijekom dvije godine, a stadija 3 svakih 6 mjeseci tijekom 5 godina.²⁹

- Ako kompletna kolonoskopija nije učinjena prije operacije zbog opstruktivne lezije, čini se 3–6 mjeseci nakon operacije. Ako je kompletna kolonoskopija učinjena prije radikalne operacije, prva kontrolna kolonoskopija jest nakon godinu dana. Sljedeća kolonoskopija predlaže se nakon dvije godine i nadalje svakih 5 godina osim u slučaju kliničkih indikacija (adenom, displazija – tada se kolonoskopija radi svake godine).³⁰
- CT abdomena i zdjelice s kontrastom svakih 12 mjeseci tijekom prve 3 godine, a nakon toga u slučaju kliničke indikacije. Dolazi u obzir i UZ abdomena ako je dobre kvalitete.³⁰
- Rendgenogram srca i pluća u slučaju tumora rektuma 1x na godinu tijekom tri godine, a u slučaju tumora kolona prema kliničkoj indikaciji. CT toraksa prema kliničkoj indikaciji.³⁰
- Rutinska upotreba PET CT ne preporučuje se osim u slučaju kontinuiranog rasta CEA i negativnih slikovnih (imaging) metoda.
- Druge kliničke, laboratorijske i radiološke pretrage rade se prema kliničkoj indikaciji.
- Radi procjene odgovora na terapiju kod bolesnika na kemoterapiji za diseminiranu bolest potrebno je svaka dva mjeseca ponoviti dijagnostičku obradu s ciljem definiranja odgovora na terapiju; u slučaju pozitivnog odgovora treba se nastaviti sa započetim liječenjem do postizanja maksimalnog odgovora, progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

LITERATURA

1. xxx. Incidencija raka u Hrvatskoj 2008. Bilten br. 33. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2010.
2. Nelson H, Petrelli N, Carlin A i sur. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583–96.
3. Redston M, Compton CC, Miedema BW i sur. Analysis of micrometastatic disease in sentinel lymph nodes from resectable colon cancer: results of cancer and Leukemia Group B trial 80001. *J Clin Oncol* 2006;24:878–83.
4. Ariale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM i sur. Mutations in KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4217–9.
5. Baltazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D i sur. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150:301–6.
6. Greene F, Page D, Fleming I i sur. AJCC Cancer Staging Manual. New York: Springer-Verlag; 2002.
7. Cohen AM. Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rectum. *Semin Oncol* 1991;18:381–7.
8. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer; 2004 and beyond. *Cancer J Clin* 2004;54:295–308.
9. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL i sur. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol* 2003;10:213–8.
10. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ i sur. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:246–50.
11. Twelves C, Wong A, Nowacki MP i sur. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696–04.
12. Andre T, Boni C, Navarro M i sur. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109–16.
13. Haller D, Tabernero J, Maroun J i sur. First efficacy findings from a randomised phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs. bolus 5FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOX study).
14. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR i sur. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3408–19.
15. Guillem JG, Cohen AM. Current issues in colorectal surgery. *Semin Oncol* 1999;26:505–13.
16. Parfitt JR, Driman DKJ. The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment. *J Clin Pathol* 2007;60:849–55.

17. *Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D i sur.* Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex and local control-final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002; 20:1744–50.
18. *O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS i sur.* Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331: 502–7.
19. *Kim JS, Kim JS, Cho MJ i sur.* Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:403–8.
20. *Sauer R, Becker H, Hohenberger W i sur.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351: 1731–40.
21. www.nccn.org. Clinical practice guidelines in oncology v. 2. 2011.
22. *Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R i sur.* Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006;42:2212–21.
23. *Poultides GA, Servais EL, Saltz LB i sur.* Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27:3379–84.
24. *Bilchik AJ, Poston G, Adam R i sur.* Prognostic variables for resection of colorectal cancer hepatic metastases: an evolving paradigm. *J Clin Oncol* 2008;26:5320–21.
25. *Douillard JY, Cunningham D, Roth AD i sur.* Irinotecan combined with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;255:1041–47.
26. *Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W i sur.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.
27. *Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio D i sur.* XELOX vs. FOLFOX4: Efficacy results from XELOX-1/NO16966 randomised phase III trial in first line metastatic colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Symp* 2007; Abstr. 270.
28. *Tol J, Koopman M, Cats A i sur.* Chemotherapy, bevacizumab and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563–72.
29. *Locker GY, Hamilton S, Harris J i sur.* ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;4:5313–27.
30. *Desch CE, Benson AB 3rd, Somerfield MR i sur.* Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005;23:8512–19.