

Kolorektalni karcinom

Colorectal Carcinoma

Tomislav Brkić¹, Mislav Grgić²

¹Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

²Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak Kolorektalni karcinom nalazi se na trećem mjestu po učestalosti među svim zloćudnim novotvoreninama u svijetu, ali isto tako to je jedan od rijetkih tumora čiju pojavu možemo na vrijeme spriječiti. Da bismo smanjili pobol i smrtnost od ove bolesti, trebaju se razviti učinkovite mjere primarne i sekundarne prevencije. Strategijske mjere prevencije u općoj populaciji još su predmetom mnogobrojnih studija. Kolorektalni karcinom nastaje slijedom različitih histoloških i molekularnih promjena u složenoj međuzavisnosti između genske osjetljivosti i vanjskih utjecaja. Ove promjene uključuju različite nasljedne i stečene genske promjene u osjetljivoj ravnoteži između onkogeneze i tumorske supresije. Procjena stadija proširenosti bitna je u predviđanju mogućnosti liječenja i dužine preživljavanja. Jedna od najstarijih klasifikacija je Dukesova iz 1932. godine kojoj danas najčešće pridružujemo TNM-klasifikaciju. Dijagnoza bolesti najčešće se postavlja tijekom endoskopskog ili radiološkog pregleda simptomatskih bolesnika ili onih uključenih u programe ranog otkrivanja i/ili praćenja. Kirurškim se zahvatom postiže u 80% – 90% petogodišnje preživljavanje kod I. i II. stadija, ali svega 40% – 60% kod III. stadija bolesti. Adjuvantno primijenjena sistemna terapija definitivno podiže postotak izlječenja kod bolesnika s lokaliziranim karcinomom kolona. To je očitije u III. nego u II. stadiju te se adjuvantna kemoterapija preporučuje u III. i kod visokorizičnog II. stadija karcinoma kolona. Kod karcinoma rektuma adjuvantna je terapija standard i u II. i u III. stadiju bolesti. Sastoji se od istodobne kemoradioterapije i adjuvantne kemoterapije. Kemoradioterapija se može primijeniti prije ili poslije radikalnoga kirurškog zahvata. Prva kemoterapijska linija uznapredovaloga kolorektalnog karcinoma prošla je razne faze razvoja od moduliranja (leucovorinom) do infuzijske primjene fluoropirimidina te bolje učinkovitosti dodatkom novih lijekova – irinotekana i oksaliplatinu, da bi se danas uključivanjem molekularno ciljanih lijekova koji inhibiraju angiogenezu (bevacizumab) ili djeluju na receptor epidermalnog faktora rasta (cetuximab) dodatno poboljšalo preživljavanje ove skupine bolesnika. Korištenjem dviju do triju linija kombinirane terapije spomenutih lijekova kod bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom postiže se medijan preživljavanja od 2 godine.

Ključne riječi: kolorektalni karcinom, primarna i sekundarna prevencija, rano otkrivanje, genetika tumora, procjena proširenosti, dijagnoza, liječenje

Summary Colorectal cancer is the third most common malignant neoplasm worldwide, but also one of the few preventable cancers. Effective primary and secondary preventive approaches must be developed to reduce morbidity and mortality. The best prevention strategy is still under investigation (cost/benefit studies). Colorectal cancer results from a series of histopathologic and molecular changes caused by complex interactions between genetic susceptibility and environmental factors. These molecular changes include multiple acquired genetic alterations within epithelial oncogenesis and tumor suppressor genes. The stage of colorectal cancer is the most important feature predicting curability and survival. The first colorectal cancer staging system was developed in 1932 and it is known as the Dukes' classification. In an effort to minimize confusion over which Dukes' stage is implied and to standardize all organ system cancer staging, the TNM system has been adopted. The diagnosis of colorectal cancer is most often made during a colonic evaluation performed for gastrointestinal symptoms, colorectal cancer screening, or as part of endoscopic surveillance. Surgery achieves 5-year overall survival rates of 80% to 90% for stages I and II disease, yet only 40% to 60% for stage III disease. Systemic chemotherapy in the adjuvant setting definitely improves the curative rate for those patients with localized colon cancer. This benefit is more obvious in stage III than in stage II disease. Adjuvant chemotherapy should be recommended in stage III and high-risk stage II patients. Adjuvant therapy for rectal cancer is standard in patients with stage II and III. It consists of regimens that include both concurrent chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy. The chemoradiotherapy may be administered either pre- or postoperatively. First-line chemotherapy for advanced CRC is rapidly moving from modulation (leucovorin) and infusional administration of fluoropyrimidines to more complex and more active regimens, with new chemotherapy drugs, oxaliplatin and irinotecan, and molecular targeted drugs inhibiting angiogenesis (bevacizumab) or the epidermal growth factor receptor - EGFR (cetuximab). The use of two to three lines of combination therapies has raised the median survival to almost 2 years in patients with metastatic CRC.

Key words: colorectal cancer, primary and secondary prevention, early detection, tumor genetics, staging systems, diagnosis, therapy

Epidemiologija i kliničko značenje

Kolorektalni karcinom predstavlja zbog stalno rastuće pojavnosti sve važniji dijagnostički i terapijski problem. Incidencija i smrtnost u posljednjih tridesetak godina u stalnom su porastu s prosječnom godišnjom stopom rasta od oko 3% te je po učestalosti ovo treći najčešći maligni tumor u svijetu, a po smrtnosti na drugome mjestu u razvijenim zemljama. Rizik od razvoja ovog tumora ovisi o dobi te je znano da počinje rasti nakon četrdesetih sa značajnim porastom između 50-55. godine života. Svakom daljnjom dekadom života rizik se udvostručuje, da bi u konačnici dosegao eksponencijalni rast.

Unatoč napretku u kirurškim tehnikama i razvoju adjuvantnih terapija, stopa preživljavanja bolesnika s uznapredovalim stadijem bolesti u posljednjem desetljeću nije se bitno promijenila te se naglašava važnost primarne i sekundarne prevencije kao najvažnijeg "oružja" u borbi za smanjenje morbiditeta i mortaliteta ove bolesti.

Prevenција (screening)

Primarna prevencija kolorektalnog karcinoma označava prepoznavanje i uklanjanje okolišnih i metaboličkih karcinogena, kao i medicinski nadzor nad genskim čimbenicima. Sekundarna prevencija obuhvaća sve intervencije kojima možemo dijagnosticirati bolest u ranom – izlječivom stadiju ili dijagnosticirati premaligne lezije. Metode primarne prevencije za ovu bolest još nisu dovoljno razrađene, a odabir metoda probira u sekundarnoj prevenciji mnogo je složeniji nego za druge karcinome. Primjerice, za karcinom dojke postoji jedan standardni test probira, mamografija, koji se preporučuje određenoj dobnoj skupini žena. S obzirom na učestalost i smrtnost te negativne statističke trendove, potpuno je razvidno da je probir opće populacije za kolorektalni karcinom ne samo opravdan već i nuždan, no unatoč brojnim studijama i dalje ostaje otvoreno pitanje najbolje strategije.

Tijekom višegodišnjeg bavljenja ovim problemom u našem Zavodu izlučene su sljedeće preporuke o probiru populacije i provođenju preventivnih mjera:

Čimbenici koji utječu na odabir bolesnika

Podjela populacije prema riziku

Osobe prosječnog rizika – dob > 50 godina života. Negativna osobna i obiteljska anamneza za kolorektalni karcinom ili adenome te negativna osobna anamneza za upalne bolesti crijeva (IBD);

Osobe s povišenim rizikom – kolorektalni karcinom ili adenomi u najbližoj obitelji u dobi mlađoj od 60 godina ili u dvoje ili više rođaka bez obzira na dob;

Osobe s visokim rizikom – obiteljska anamneza FAP-a (engl. *familial adenomatous polyposis*), HNPCC (engl. *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*) ili IBD-a

Metode probira

Izbor metoda probira ovisi o organizacijskim i financijskim mogućnostima zdravstvene službe u nekoj zemlji. Prema vlastitim iskustvima iz studija provedenih tijekom 1983-1988. godine za stratifikaciju ovih skupina nužno je kreiranje upitnika s bodovanjem činilaca rizika od ove bolesti (1). Ovakvi upitnici mogu biti provođeni od strane liječnika primarne zdravstvene zaštite, a na osnovi njih se stvara baza podataka i određuju daljnji postupci.

Za osobe prosječnog i povećanog rizika osnovna metoda probira je testiranje prikrivene krvi u stolici. Testovi koji se uglavnom rabe temelje se na peroksidativnoj aktivnosti hemoglobina i njegovih razgradnih produkata, koji oksidiraju fenolske gvajakove spojeve i stvaraju plave boje. Ovi testovi su jednostavni i jeftini za uporabu na velikom broju ispitanika te su dobro prihvaćeni od "bolesnika", no odlikuju se velikim postotkom lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata. Navedeno se može poboljšati naknadnim testiranjem pozitivnih osoba enzim-imunokemijskim testovima specifičnim za ljudski hemoglobin, dok se lažno negativni mogu izlučiti iz populacije rezultatima bodova rizika (2).

Opće preporuke naših studija, kao i niza drugih sličnih studija provedenih diljem svijeta su (3, 4):

1. osobe prosječnog rizika starije od 50 godina treba testirati jedanput na godinu standardnim gvajakovim testovima na prisutnost krvi u stolici, a svake 3-5 godina podvrgnuti fleksibilnoj sigmoidoskopiji;
2. u pozitivnih osoba idealno bi bilo učiniti enzim-imunokemijsko testiranje te u slučaju jednog ili obaju pozitivnih testova pristupiti kolonoskopiji;
3. bolesnici s pozitivnim nalazom kolonoskopije uključuju se u program liječenja i praćenja prema dijagnozi;
4. osobe s povišenim rizikom, odnosno pozitivnom obiteljskom anamnezom treba testirati na isti način s time da testiranje počinje nakon navršene 40. godine života ili u dobi 10 godina mlađoj od najmlađeg slučaja razvoja bolesti u obitelji;
5. bolesnike s otkrivenim adenomatoznim polipom ili kolorektalnim karcinomom treba kolonoskopirati u roku od godine dana nakon endoskopskog zahvata ili kirurške resekcije. Ako je nalaz uredan, sljedeća se kontrola preporučuje za 3 godine, a zatim svakih 5 godina.

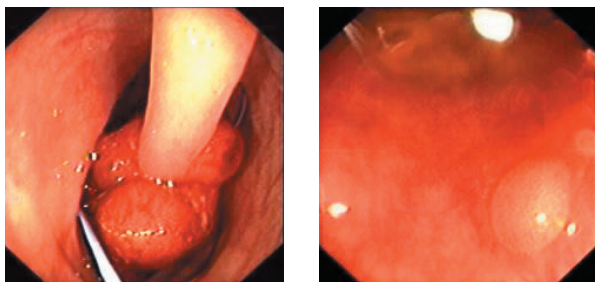
Osobe s visokim rizikom (FAP, HNPCC i IBD) izlučene probirom populacije posebno se dijagnosticiraju (gensko testiranje), prate i liječe ovisno o dijagnozi.

Etiologija i patogeneza

Genetičke, eksperimentalne i epidemiološke studije sugeriraju zaključak da je za nastanak kolorektalnog karcinoma odgovorna složena interreakcija između nasljedne sklonosti i vanjskih činilaca.

Adenomatozni polipi

U patogenezi ove bolesti još uvijek vrijedi pravilo da većina kolorektalnih karcinoma nastaje iz adenoma – tzv. *adenomsko-karcinomski slijed*. Ove potencijalno premaligne lezije treba razlikovati od juvenilnih polipa, hamartoma i upalnih polipa koji nemaju maligni potencijal.



Slika 1. Pedunkularni i sesilni polipi

Adenomatozni polipi su “gljivaste” izrasline iznad razine okolne sluznice, a po obliku mogu biti pedunkularni (na peteljci) ili sesilni (širok bazom priliježu uz sluznicu) (slika 1). Histološki mogu biti tubularni, vilozni i miješani (vilotubularni). Što je veći promjer polipa, veća je i šansa da u polipu bude i vilozna histološka slika. Mnogobrojnim radovima dokazano je da vilozni tip polipa ima veću učestalost zloćudne pretvorbe u odnosu na tubularni tip polipa istih dimenzija, no bez obzira na histološki tip, veliki polipi – posebno oni veći od 10 mm učestalije imaju displastični epitel.

Dobro je poznato da je učestalost adenomatoznih polipa u općoj populaciji veoma visoka. Ovo je dokazano i autopsijskim studijama. Naime, u obduciranih osoba starijih od 50 godina adenomi su nađeni u više od 30% slučajeva, no na sreću samo oko 1% ovih polipa maligno alterira.

Kao što je već izneseno, rizik od nastanka kolorektalnog karcinoma iz adenomatoznog polipa ovisi o histološkom tipu i veličini polipa, ali i o broju polipa nađenih pri prvom pregledu. U oko 30% slučajeva nađu se sinkrone lezije pa endoskopski uvijek treba prikazati cijelo debelo crijevo. Slijedeća važna varijabla adenomsko-karcinomskog slijeda je vrijeme – opći je dogovor da je vremenski period rasta >5 godina granica kada benigni adenomi počinju svoju zloćudnu pretvorbu.

Genske promjene

Kolorektalni karcinom je heterogena bolest koja nastaje samo djelomice poznatim kompleksnim slijedom molekularnih promjena. Radi se o dugotrajnom i postupnom procesu u kojem osim vanjskih činilaca (karcinogena) sudjeluju i sve bolje prepoznati nasljedni činioci koji izazivaju genske promjene sposobne za pobuđivanje nekontroliranog rasta sluznice (epitela). Slijed razvoja bolesti od normalne sluznice k adenomu – zloćudno promijenjenom adenomu i invazivnom karcinomu povezan je sa serijom genskih zbivanja tijekom dužeg razdoblja o kojem se sva-

kođevno proširuju saznanja u proteklih desetak godina. Naime, za zloćudnu staničnu preobrazbu potrebno je više genskih oštećenja tipa mutacije, delecije, amplifikacije ili poremećaja ekspresije.

Fearon i Vogelstein su devedesetih godina prošlog stoljeća prvi postavili algoritam genskih događanja u kolorektalnom karcinomu. Prema ovom modelu, sporadični karcinom debelog crijeva nastaje kao posljedica niza genskih promjena koje uvjetuju napredovanje procesa od pojačane proliferacije epitela do metastatskog karcinoma. Krajnji ishod procesa ovisi više o broju nakupljenih promjena nego o redoslijedu kojim do njih dolazi.

Originalni model prepoznaje promjene na više gena:

1. mutacije *APC-gena* (od engl. *Adenomatous polyposis coli*) – prepoznate u bolesnika s obiteljskom adenomatoznom polipozom (FAP-om) odgovorne su za promjene u atherenciji stanica (ometanje vezanja beta-katenina), poremećaje proliferacije i “programirane smrti stanica” tzv. apoptoze (Wnt-sustav, C-myc-faktor transkripcije);
2. mutacija *K-ras-gena* inducira proliferaciju stanica (EGFR-RAS-RAF-ERK-JUN/FOS put) te inhibira apoptozu;
3. *delecija-DCC gena* (od engl. *Deleted in colon cancer*) – radi se o tumorskom supresijskom genu zbog čije delecije nastaje maligna transformacija adenoma;
4. *mutacije p53-gena* – ovo je također tumorski supresijski gen, tzv. čuvar genoma koji prepoznaje oštećenja te zaustavlja ciklus replikacije DNK dajući stanici dovoljno vremena da izvrši popravak oštećenja, a ako je oštećenje preveliko za popravak, pokreće proces apoptoze.

Nasljedni sindromi i predisponirajuća stanja

Oko četvrtine (25%) bolesnika s kolorektalnim karcinomom ima pozitivnu obiteljsku anamnezu za ovu bolest, što jasno upućuje na važnost genskih činilaca. Ovakvi nasljedni karcinomi debelog crijeva mogu se podijeliti u dva glavna tipa:

1. sindrom obiteljske adenomatozne polipoze (FAP – engl. *familial adenomatous polyposis*).

FAP je rijetka autosomno-dominantna bolest povezana s delecijom 5q21 kromosoma (APC gena), a obilježena je pojavom mnogobrojnih adenomatoznih polipa uzduž cijelog debelog crijeva (>1000) te bolestima i poremećajima na drugim organima, kao što su osteomi, dezmoidni tumori, epidermoidne ciste, pigmentacijske promjene očne pozadine i sluznica, polipima u gornjim dijelovima probavnog kanala, periampularnim karcinomom (Gardnerov sindrom) ili tumorima mozga (Turnerov sindrom). Polipi su obično manji od 10 mm u promjeru, javljaju se u drugoj i trećoj dekadi života, a kolorektalni karcinom se iz njih razvije gotovo u pravilu do navršene 40. godine.

2. nasljedni nepolipozni rak debelog crijeva (HNPCC – engl. *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*)

HNPCC je također autosomno-dominantna bolest, javlja se češće od FAP-a, no bolest na genskoj razini nije tako dobro definirana. Karcinom nastaje iz diskretnih adenoma, a polipoza se nikad ne razvije. Za razliku od FAP-a, karcinomi se javljaju češće u oralnijim dijelovima kolona, a ovakve obitelji imaju i češću učestalost multiplih primarnih tumora drugih regija, posebice karcinoma endometrija i jajnika u žena. U oko 60% slučajeva radi se o mutacijama hMSH2 i hMLH1-gena (*“repair gens”*) uz napomenu da testovi za dokazivanje ovih mutacija nemaju visoku senzitivnost te da su još uvijek preskupi za svakodnevnu kliničku upotrebu. Zbog toga je nastalo nekoliko kriterija za dijagnozu ove bolesti, a najpoznatiji su amsterdamski (histološki dokumentirani kolorektalni karcinom kod tri rođaka od kojih je jedan u bliskome srodstvu s druga dva; obiteljska anamneza pojave kolorektalnog karcinoma prije 50. godine života u dvije slijedne generacije iste obitelji) te Bethesda kriteriji koji su senzitivniji, ali i manje specifični od amsterdamskih kriterija.

Upalne bolesti crijeva

Dobro je znano da kronične, “aktivne” upalne bolesti crijeva, posebice ulcerozni kolitis, ali i Crohnova bolest, povećavaju rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma. Nije naodmet ponovo naglasiti važnost godišnjih kolonoskopskih kontrola (*“surveillance”*) u svih bolesnika s pankolitism koji traje duže od osam godina te u onih s lijevostranim kolitisom koji traje duže od petnaest godina kao elementarnog pristupa u prevenciji kolorektalnog karcinoma. Biopsije se moraju raditi višekratno duž cijeloga debelog crijeva, odnosno zahvaćene crijevne regije, napose u područjima s jače izraženim makroskopskim promjenama.

Vanjski činioci

Mnogobrojne studije bave se proučavanjem vanjskih činilaca koji dovode do povećanja ili smanjenja učestalosti kolorektalnog karcinoma.

Od činilaca koji povećavaju rizik od nastanka bolesti najčešće se spominju dijeta bogata mesom i masnoćama životinjskog podrijetla (žučne soli), fizička neaktivnost, pušenje i konzumacija alkoholnih pića. Iako su istraživanja na ljudima i životinjskim modelima pokazala pozitivnu povezanost konzumacije zasićenih masti te crvenog mesa s razvojem kolorektalnog karcinoma, samo u nekoliko je studija dokazana i prava statistička značajnost. Čini se da posebno značenje ima ukupna količina masti u dnevnome kalorijskom unosu (>40%) te njihov tip. Ovo dovodi do povećane koncentracije žučnih kiselina u lumenu crijeva. Pretpostavlja se da je mogući mehanizam karcinogeneze pretvorba dijetalnih fosfolipida u diacilglicerol posredstvom intestinalnih bakterija. Smatra se da diacilglicerol može direktno ući u stanice epitela te stimulirajući protein kinazu C, pobuditi intercelularne transdukcijske signale odnosno proliferaciju sluznice. Drugi važni mehanizam je i stvaranje slobodnih radikala tijekom metabolizma masti te oštećenja sluznice sekundarnim žučnim kiselinama (litokolna).

Od činilaca koji smanjuju rizik spominju se dijeta bogata biljnim vlaknima i kalcijem, antioksidansi (vitamin E, selen itd.), nadoknadna hormonska terapija u menopauzi te uzimanje nekih nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Histopatologija kolorektalnog karcinoma

U više od 95% slučajeva riječ je o *adenokarcinomima* različita stupnja zrelosti žlijezda i s različitom sposobnošću lučenja mucina. Mucin je visokomolekularni glikoprotein koji se nakuplja u vakuolama stanične citoplazme. Što je tumor slabije diferenciran, manje luči mucin.

U oko 15% slučajeva histološkom slikom prevladava obilje mucina pa takav tip nazivamo *mucinoznim karcinomom*.

Rjeđi oblik tumora karakteriziran fibroznom komponentom nazivamo *sciroznim karcinomom*, a od ostalih malignih tumora nalazimo *skvamozni* u anorektalnom području, *melanokarcinom* te vrlo rijetko *limfom* i *karcinoid*.

Dijagnoza bolesti

Kliničke manifestacije

Simptomi kolorektalnog karcinoma uvelike ovise o anatomskoj lokalizaciji tumora. U slučaju procesa u cekoascendensu čak ni veliki tumori ne moraju uzrokovati opstruktivne smetnje jer je stolica u ovom području relativno tekuća, a lumen širi nego u ostalim dijelovima crijeva. Tumori ascendentnog kolona gotovo u pravilu ulceriraju što dovodi do postupnoga kroničnoga gubitka krvi i anemije, iako se, vrlo rijetko, makroskopski nađe diskoloracija stolice (boje trule višnje). Bolesnici se češće prezentiraju simptomima anemije: slabošću, palpitacijama, anginoznim bolima u starijoj dobi, a u laboratorijskim nalazima nađe se hipokromna, mikrocitna anemija s nedostatkom željeza. S obzirom na to da tumor obično krvari povremeno, testovi na okultno krvarenje mogu biti negativni odnosno nepouzdana. Stoga je nužno svim odraslim osobama s hipokromnom/mikrocitnom anemijom učiniti kolonoskopiju do cekuma (osim mladim ženama koje imaju menstrualni ciklus).

U poprečnom kolonu zbog resorpcije vode, stolica postaje kompaktnija, a lumen uži, tumor obično prstenasto zahvaća stijenku crijeva pa su vodeći simptomi opstruktivne prirode – grčevite boli nakon jela, meteorizam crijeva, izmjena zatvora i proljeva, a u konačnici može se razviti ileus pa i perforacija crijeva (slika 2).

Karcinom koji se razvija u rektosigmoidnom kolonu povezan je s lažnim i/ili bolnim pozivima na stolicu (tenezmima), suženim promjerom stolice i pojavom krvi u stolici (hematokezijom). Krv je u stolici to svjetlija što je tumor bliže anusu. Simptomi anemije nisu uobičajeni jer se većina bolesnika javlja liječniku nakon što primijeti krv u/na stolici, no treba naglasiti da veoma često bolesnici, a i liječnici, lakonski “okrivljuju” hemoroide za krvarenje.



Slika 2. Stenoziirajući karcinom poprečnog kolona

Vitium artis je liječiti hemoroide, a prethodno propustiti učiniti barem fleksibilnu sigmoidoskopiju ili kratku kolonoskopiju (5).

Dijagnostički postupci

Treba razlikovati dijagnostičke postupke u bolesnika koji imaju simptome kolorektalnog karcinoma od onih koji se osjećaju zdravo, ali pripadaju rizičnoj grupi zbog obiteljske anamneze ili dobi.

O primarnoj i sekundarnoj prevenciji već je bilo riječi na početku teksta.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi "zlatni standard" u dijagnostici manifestne bolesti je kolonoskopija. Kolonoskopski se u većini slučajeva može pregledati cijelo debelo crijevo, ona omogućava uzimanje biopsičkih uzoraka i time postavljanja patohistološke dijagnoze. Osim toga ova metoda daje mogućnost endoskopskog uklanjanja mogućih pridruženih istodobnih adenoma koji se nađu u gotovo 50% slučajeva bolesnika s kolorektalnim karcinomom.

Irigografija s dvostrukim kontrastom dolazi u obzir tek onda kada kolonoskopija nije tehnički izvodiva.

Nova metoda o kojoj se sve više piše je tzv. *virtualna kolonoskopija*. Riječ je o radiološkoj metodi kod koje se uporabom "brzog" spiralnog CT-a ili magnetske rezonancije te sofisticiranog *softwarea* procesira endoluminalna slika debelog crijeva ispunjenog zrakom. Metoda se sve više unapređuje, a time raste i njezina senzitivnost koja je danas na razini od oko 90% za tumore veće od 10 mm. Naravno da ova metoda ne dopušta uzimanje biopsičkih uzoraka i intervencije dostupne pri kolonoskopiji, a hoće li naći svoje mjesto kao metoda probira, pokazat će vrijeme.

U dijagnosticiranju proširenosti bolesti služimo se endoskopskim ultrazvukom i slikovnim radiološkim metodama.

Procjena proširenosti i prognoza

U tekstu je već spomenuto da većina kolorektalnih karcinoma nastaje iz adenoma. Za navedeni adenomsko-karcinomski slijed potrebno je razdoblje duže od 5 godina. Limfogeno i hematogeno širenje tumora malokad nastaje prije prodora kroz mišićnicu sluznice (*muscularis mucosae*). Upravo stoga je prognoza bolesti usko vezana uz dubinu prodora tumora kroz stijenku crijeva, zahvaćenost perifernih limfnih čvorova te odsutnost ili prisutnost udaljenih metastaza. Koristeći se ovim varijablama, Dukes je davne 1932. godine uveo klasifikaciju proširenosti ("staging" sustav) koji uz manje izmjene od strane Kirklina, Astlera i Collera vrijedi do današnjih dana. Posljednjih je godina Dukesovoj klasifikaciji pridodana TNM-klasifikacija u kojoj T predstavlja dubinu prodora tumora, N prisutnost ili odsutnost "pozitivnih" limfnih čvorova, a M prisutnost odnosno odsutnost udaljenih metastaza. Ova dva paralelna klasifikacijska sustava prema proširenosti dijele kolorektalni karcinom na sljedeće četiri kategorije (6) (slika 3):

Stadij A (T1N0M0) – površinski tumori koji ne prodiru kroz *m. mucosae* i kod kojih nema pozitivnih okolnih limfnih čvorova.

Stadij B – radi se o tumorima koji prodiru dublje u stijenku crijeva, ali kod kojih također nema zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova. Ovaj stadij se dijeli na dvije podskupine: B1 (T2N0M0) u kojoj je tumor ograničen na *m. mucosae* i B2 (T3-4N0M0) u kojoj tumor prodire u ili kroz serozu.

Stadij C – u ovom stadiju tumor zahvaća regionalne limfne čvorove. Kao i u B-stadiju dijeli se na dvije podskupine: C1 (T2N1M0); C2 (T3-4N1M0).

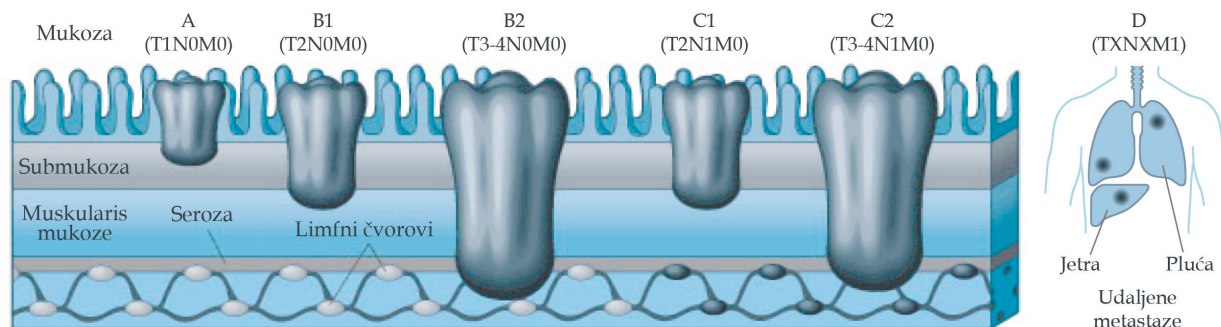
Stadij D – radi se o tumorima s udaljenim metastazama, najčešće u jetri, plućima ili kosti (TXNXM1) (tablica 1).

Općenito se može reći da prognoza kolorektalnog karcinoma ovisi o histološkom tipu i zrelosti tumora. Slabo diferencirani karcinom ima slabiju prognozu. Mucinozni i scirozni biološki su znatno agresivniji, a nalaz stanica prstena pečatnjaka označuje stadij vrlo invazivnog tumora (7).

Liječenje

O izboru najprikladnije terapije odlučuje ponajprije stupanj proširenosti bolesti.

Kolorektalni karcinom širi se lokalnom invazijom, limfnim, hematogenim, transperitonealnim i perineuralnim putem. Longitudinalno širenje primarnog procesa obično je 1 – 2 cm od makroskopski vidljive granice, dok opseg radijalnog širenja ovisi o anatomskej lokaciji, tako da je kod postavljanja dijagnoze oko 25% karcinoma kolona prodrlo kroz stijenku crijeva, a karcinoma rektuma 50-70%. Jetra je najčešće mjesto ekstralimfatičnog širenja ovog malignoma, a slijede pluća, kosti, bubrezi i nadbubrežne žljezde te mozak (8).



Slika 3. Procjena proširenosti i prognoza kolorektalnog karcinoma

Tablica 1. Procjena proširenosti i prognoza kolorektalnog karcinoma

Klasifikacija		Opis	Petogodišnje preživljavanje (%)	
Dukes	TNM		1940-ih i 1950-ih	1960-tih do danas
A	T1N0M0	Ne prodire kroz <i>m. mucosae</i>	80	>90
B	B1 T2N0M0	Tumor ograničen na <i>m. mucosae</i> ; nema zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova	60	85
	B2 T3-4N0M0	Tumor prodire u/kroz serozu; nema zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova	45	70-75
C	C1 T2N1M0	Tumor ograničen na <i>m. mucosae</i> ; zahvaćeni regionalni limfni čvorovi	15-30	35-65
	C2 T3-4N1M0	Tumor prodire u/kroz serozu; zahvaćeni regionalni limfni čvorovi		
D	TXNXM1	Udaljene metastaze	<5	<5

Kirurško liječenje

Kirurško je liječenje i danas prva metoda izbora u terapiji kolorektalnog karcinoma. Kirurški zahvat uvjetovan je lokalizacijom te načinom lokalnog širenja tumora, kao i anatomijom krvnih žila debelog crijeva. Nije dovoljno samo odstraniti crijevni segment zahvaćen tumorom već i regionalne limfne čvorove drenažnog područja zahvaćenog dijela crijeva zajedno s pripadajućim krvnim žilama uz napomenu da resekcijska granica mora biti najmanje 5 cm udaljena od tumora. Tijekom laparotomije nužno je da kirurg "pregleda" cijeli abdomen – jetru, listove ošita i zdjelicu – te da pažljivo ispalpira debelo crijevo cijelom dužinom.

Resekcija debelog crijeva u liječenju kolorektalnog karcinoma mora prije svega biti radikalna, ponekad i na štetu kontinuiteta iako je danas općeprihvaćeno pravilo da se kod adekvatno pripremljenog bolesnika operacija mora izvršiti u jednom aktu. Naravno, ovo pravilo nije moguće poštovati kod niskih tumora rektuma, gdje se tradicionalno izvodi abdominalno-perinealna resekcija, koja u mnogim slučajevima zahtijeva kreiranje trajne kolostome na razini sigmoidnog kolona. Iako se ovakve mutilirajuće operacije kod tumora udaljenih unutar 5-6 cm od anokutane granice u većini slučajeva ne mogu izbjeći, staplerske tehnike danas omogućavaju kontinuitetne operacije (primarne

TT-anastomoze) za tumore na granici ovog područja (srednji segment rektuma). Ovim se operacijama bitno poboljšava kvaliteta života bolesnika jer analni mišić (sfinkter) ostaje sačuvan, a prema mnogobrojnim studijama ne povećava se rizik od recidiva tumora. Rane i kasne komplikacije samog zahvata veoma su rijetke. Najčešće se razvijaju stenoze u području anastomoze dostupne endoskopskoj dilataciji. U selekcioniranih bolesnika s površinskim neulceriranim tumorima koji su preblizu anokutanoj granici pa nije moguća staplerska resekcija, očuvanje analnog sfinktera može se postići transanalnom i/ili transkocigealnom resekcijom.

Laparoskopska kolektomija – odnosno minimalno invazivna kolektomija još uvijek je u fazi ispitivanja u svijetu. Ključna pitanja na koja trebaju odgovoriti studije koje su trenutačno u tijeku jesu sigurnost zahvata, efektivnost i kvaliteta života bolesnika. Preliminarni rezultati nisu dokazali statistički značajnu razliku između ove metode i klasične kirurgije u odnosu na dužinu postoperativnog boravka u bolnici, kao ni u odnosu na promatrane postoperativne simptome (bol, mučnina, slabost) te potrebu za analgezijom. Podatci o samoj sigurnosti zahvata, učestalosti recidiva i metastaziranja nisu još izneseni te treba pričekati završetak randomiziranih studija koje se trenutačno provode u Europi i SAD-u, no po svemu se čini da će ova zahtjevna metoda biti limitirana samo na specijalizirane centre (7).

Liječenje prema proširenosti i lokalizaciji bolesti

Kolon

I. stadij (T1 - T2, N0, M0)

Radikalni kirurški zahvat osnovna je i dovoljna terapija početnog stadija bolesti. Nužno je postići negativne proksimalne, distalne i radijalne rubove. Zahvat uključuje i resekciju pripadajućeg mezenterija i drenirajućih limfnih čvorova. Smatra se da najmanje 12 limfnih čvorova treba biti odstranjeno i histološki negativno kao vjerodostojan dokaz da se radi o I. stadiju bolesti (9, 10).

II. stadij (T3 - T4, N0, M0)

Nakon provedenog radikalnoga kirurškog zahvata još uvijek nema općeprihvaćenog stava o potrebi adjuvantne kemoterapije kod ovog stadija bolesti. Samim kirurškim zahvatom izliječi se 75-80% bolesnika.

U najvećoj dosad objavljenoj kliničkoj studiji (QUASAR) adjuvantne kemoterapije kod više od 3.000 bolesnika u II. stadiju bolesti postignuta je relativno malena, ali statistički značajna razlika ($p = 0,02$) u petogodišnjem preživljavanju u korist liječenih kombinacijom leukovorin + fluorouracil (80%) u odnosu na samo operirane bolesnike (77%). Meta-analiza prethodnih studija nije pokazala značajnu razliku u preživljavanju u odnosu na adjuvantnu kemoterapiju.

Danas su u svijetu najšire prihvaćene sljedeće smjernice za ovaj stadij bolesti:

1. ne indicira se adjuvantna kemoterapija kod T3-tumora ako ne postoje dodatni visokorizični faktor/i prilikom postavljanja dijagnoze (perforacija crijeva, ileus, visoki stupanj malignosti tumora – G3, invazija tumora u krvne ili limfne žile, odstranjeno i pregledano manje od 12 limfnih čvorova, pozitivni ili nedefinirani resekcijski rubovi).
2. adjuvantna kemoterapija se preporučuje kod T4-tumora te T3 s pridruženim jednim ili više gore navedenih rizičnih faktora.

Jasno je da i ovdje vrijede općeprihvaćeni principi adjuvantne kemoterapije, tj. ako je predviđeni životni vijek bolesnika zbog ostalih pratećih bolesti kratak ili je opće stanje lošije, adjuvantna terapija se ne provodi (9, 10).

III. stadij (T1 - T4, N1 - N2, M0)

Opće je prihvaćen stav da je nakon radikalnoga kirurškog zahvata nužna adjuvantna kemoterapija (9, 10).

Adjuvantna kemoterapija karcinoma kolona

Njezina osnovna uloga je da uništenjem mikrometastaza izliječi i dio bolesnika koje samim kirurškim zahvatom nije moguće izliječiti.

U Hrvatskoj je u ovom trenutku standardna (od HZZO-a odobrena) adjuvantna kemoterapija leukovorin (20 mg/m² iv., 1. - 5. dan) + 5-fluorouracil (425 mg/m² iv., 1. - 5. dan), 6 ciklusa u 28-dnevnim razmacima.

Adjuvantna monokemoterapija kapecitabinom pokazala se jednako djelotvornom kao i leukovorin + 5-fluorouracil uz znatno manje nuspojave i bolju kvalitetu života.

Najbolji uspjeh postiže se FOLFOX-4 kombinacijom (leukovorin + 5-fluorouracil + oksaliplatin). Četverogodišnje preživljavanje bez progresije bolesti kod bolesnika u III. stadiju liječenih FOLFOX-4 kombinacijom (12 ciklusa, 6 mjeseci) iznosi 70%, a liječenih infuzijskom kombinacijom leukovorin + fluorouracil (12 ciklusa, 6 mjeseci) 61% ($p = 0,002$).

Očekuje se da će se u budućnosti prema prognostičkim i prediktivnim faktorima moći individualno odrediti koji će bolesnici imati najviše koristi od adjuvantne kemoterapije, a koji se mogu poštediti ne smanjujući im šanse za izlječenje (9, 10).

Rektum

Stadij T1 - T2, N0, M0

Nakon radikalnoga kirurškog zahvata nije indicirana adjuvantna terapija.

Stadij T3, N0, M0; T1 - T3, N1 - N2, M0

Nakon radikalnoga kirurškog zahvata indicirana je adjuvantna kemoradioterapija. Moguće je liječenje započeti i neoadjuvantnom istodobnom kemoradioterapijom, nakon čega slijedi radikalni kirurški zahvat, a zatim adjuvantna kemoterapija (11).

Stadij T4, N0 - N2, M0

Kod ovih bolesnika potrebno je liječenje započeti neoadjuvantnom istodobnom radiokemoterapijom nakon koje slijedi (ako je tumor operabilan) radikalni kirurški zahvat te zatim adjuvantna kemoterapija (11).

Adjuvantna kemoradioterapija karcinoma rektuma

Adjuvantna se terapija karcinoma rektuma sastoji od istodobne kemoradioterapije i adjuvantne kemoterapije. Istodobna kemoradioterapija može se primijeniti ili preoperativno ili postoperativno.

Ako je prvo proveden radikalni kirurški zahvat, slijede 2 ciklusa adjuvantne kemoterapije (5-FU 425 mg/m² iv. i LV 20 mg/m² iv., 1. - 5. dan) u 28-dnevnim razmacima. Nastavlja se zatim s istodobnom kemoradioterapijom (5-FU 400 mg/m² iv. i LV 20 mg/m² iv., 1. - 4. dan, tijekom 1. i 5. tjedna radioterapije). Slijede još 2 ciklusa kemoterapije (5-FU 380 mg/m² iv. i LV 20 mg/m² iv., 1. - 5. dan) u 28-dnevnim razmacima.

Ako je prvo provedena neoadjuvantna istodobna kemoradioterapija, slijedi radikalni kirurški zahvat, a zatim još 4 ciklusa adjuvantne kemoterapije (5-FU 380 mg/m² iv. i LV 20 mg/m² iv., 1. - 5. dan) u 28-dnevnim razmacima.

Kapecitabin se smatra idealnim lijekom za istodobnu radiokemoterapiju ovog tumora. Početni izvještaji na to

jasno upućuju, a čekaju se završni rezultati koji bi to definitivno potvrdili i potpuno definirali dozu lijeka.

U tijeku je nekoliko studija koje nastoje dokazati da bi i kod karcinoma rektuma trebalo primjenjivati istu adjuvantnu kemoterapiju kao kod karcinoma kolona (ne mijenjajući naravno izbor kemoterapije kod istodobne radiokemoterapije).

Zračenjem (s tri ili četiri polja) treba obuhvatiti područje tumora s dodatnom zonom od 2 do 5 cm, presakralne i unutarnje ilijakalne limfne čvorove, a ako se radilo o T4-tumoru, i vanjske ilijakalne limfne čvorove. Na područje zdjelice daje se 45 Gy u 25 frakcija, a zatim ako se provodi postoperativno zračenje, još dodatnih 5,4 – 9,0 Gy u 3 – 5 frakcija na područje ležišta tumora, odnosno 5,4 Gy u 3 frakcije na područje tumora ako je riječ o preoperativnom zračenju (11).

IV. stadij karcinoma kolona i rektuma (T1 - T4, N0 - N2, M1)

Za razliku od adjuvantne terapije, u slučaju diseminirane bolesti nema razlike u izboru terapije, osnovnome terapijskom pristupu i rezultatima liječenja kod bolesnika s karcinomom kolona ili rektuma. Kad se bolesnik prezentira u ovom stadiju bolesti, nužna je uska suradnja kirurga i onkologa.

Jetrene metastaze

Ako su prisutne *jedino* jetrene metastaze, potrebno je razlučiti jesu li operabilne (20-25%) ili ne te ne propustiti njihovu resekciju budući da se tim pristupom postiže petogodišnje preživljavanje od 27 do 37%, a desetogodišnje oko 20%. Kod *operabilnih* metastaza mogući pristupi su: a) istodobna operacija primarnog tumora i jetrenih metastaza koju slijede 4 – 6 mjeseci adjuvantne kemoterapije, b) operacija primarnog tumora koju slijedi neoadjuvantna kemoterapija te operacija jetrenih metastaza, c) neoadjuvantna kemoterapija nakon koje slijedi operacija primarnog tumora i jetrenih metastaza. U posljednja dva terapijska pristupa kada je neoadjuvantna kemoterapija prethodila kirurškomu zahvatu ostaje otvoreno za odluku da li nakon operacije dodati adjuvantnu kemoterapiju ili liječenje smatrati završenim.

Kod *inoperabilnih* jetrenih metastaza kemoterapija za metastatski karcinom kolorektuma je logičan terapijski izbor. Ako pod ovom terapijom jetrene metastaze postanu operabilne, slijedi njihova resekcija i operacija primarnog tumora, inače se nastavlja uobičajeni slijed liječenja inoperabilne metastatske bolesti (primarni tumor se operira ako prijeti opstrukcija ili ako je metastatska bolest inoperabilna, ali ne i voluminozna).

Plućne metastaze

Kod znatno rjeđe situacije, kada su prisutne *jedino* plućne metastaze, primjenjuje se slični postupak kao kod jetrenih sekundarizama. Danas se u pojedinačnim situacijama,

kada se radi o sporo napredujućem tumoru, može provesti resekcija i plućnih i jetrenih metastaza.

Ako se radi o primarnom tumoru rektuma, u gore navedene smjernice treba uklopiti i istodobnu radiokemoterapiju prema uputama navedenim za adjuvantnu terapiju karcinoma rektuma (9, 10, 11).

Kemoterapija metastatskoga kolorektalnog karcinoma

Desetljećima je 5-fluorouracil (5-FU) bio jedini aktivni lijek u ovoj bolesti. Bolesnici liječeni s 5-FU živjeli su značajno dulje od onih liječenih simptomatskom terapijom (11,7 mj. : 8,0 mj., $p < 0,001$). Početkom osamdesetih uočeno je da se s pomoću folne kiseline (leukovorin, LV) potencira citotoksični efekt 5-FU-a te ovakva njegova modulacija do danas predstavlja okosnicu u liječenju ovog malignoma. Metaanalize su jasno pokazale da je terapijski odgovor na taj način značajno bolji (23%) nego kod samog 5-FU-a (11%), ali i da nema razlike u medijanu preživljavanja (11,5 mj. : 11,0 mj.). Devedesetih godina pokušava se davanjem 5-FU u kontinuiranoj infuziji poboljšati terapijski odgovor i smanjiti toksičnost u odnosu na uobičajeno bolusno injiciranje. Metaanalize pokazuju da se infuzijskom primjenom postiže značajno viši postotak odgovora (22% : 14%), ali i dulji medijan preživljavanja (12,1 mj. : 11,3 mj., $p = 0,04$) nego 5-FU-om primijenjenim u bolusu. Infuzijska primjena smanjuje mijelotoksičnost (4% : 31%), ali kao komplikaciju ima češći "hand-foot syndrome" (34% : 13%).

Sistemna terapija ove bolesti posljednjih godina međutim doživljava veliki napredak. Pojavom irinotekana (inhibitora topoizomerase I) i oksaliplatine (treće generacije derivata platine), te uvrštavanjem, početkom ovog desetljeća, jednog ili drugog od ovih lijekova u postojeću 5-FU+LV osnovicu postižu se bolji terapijski odgovori i dulje preživljavanje od samog 5-FU+LV. S irinotekanom uz bolus 5-FU+LV (IFL) postiže se 39% terapijskog odgovora i medijan preživljavanja od 15 mj., a uz infuzijski 5-FU+LV (FOLFIRI) 35% terapijski odgovor i 17 mj. medijan preživljavanja. Oksaliplatinom uz infuzijski 5-FU+LV (FOLFOX-4) dobiva se 45-51% terapijskog odgovora te medijan preživljavanja od 16 do 19 mjeseci. Dodatnim iskustvom, nakon početnog oduševljenja IFL bolusnom kombinacijom, uočava se prevelika smrtnost kod starijih i/ili iscrpljenijih bolesnika kao posljedica ponekad dugotrajnijih iscrpljujućih proljeva s posljedičnom dehidracijom i dizbalansom elektrolita ili neutropenije i sepse ili iznenadnih fatalnih kardiovaskularnih komplikacija izazvanih ovom bolusnom kombinacijom. Kod FOLFIRI (infuzijske) kombinacije navedene su komplikacije bile znatno rjeđe te se ona danas preporučuje kao kombinacija izbora, a jedina je moguća kod starije populacije i bolesnika s popratnim kardiovaskularnim bolestima. Prema Douillardu primjenjuje se na sljedeći način: LV 200 mg/m² u 120-minutnoj infuziji 1. i 2. dan terapije, irinotekan 180 mg/m² u 90-minutnoj infuziji 1. dan (istodobno s LV) te 5-FU 400 mg/m² u iv. bolusu 1. i 2. dan terapije neposredno nakon završene LV-infuzije, a zatim se nastavlja 22-satna infuzija 5-FU 600 mg/m² 1. i 2. dan terapije. Ciklusi se ponavljaju svaka 2 tjedna. Kod FOLFOX-4 kombinacije jedina razlika u primjeni u odnosu na Douillardov FOLFIRI je da se umjesto irinotekana

1. dan terapije primjenjuje oksaliplatinu 85 mg/m² u 120-minutnoj infuziji (istodobno s LV). Toksičnost ove kombinacije ponajprije se može manifestirati kao periferna senzorna neuropatija te donekle mijelosupresija. Neurotoksičnost znatno raste nakon kumulativne doze oksaliplatine > 700 mg/m².

Kapacitabin, peroralni oblik fluoropirimidina, monoterapijski je ekvivalentan infuzijskoj kombinaciji 5-FU/LV uza sve prednosti ambulantne primjene. U monoterapiji predstavlja jedan od standardnih načina liječenja diseminirane bolesti. Početni rezultati čine ga osobito privlačnim i u kombinaciji s irinotekanom (XELIRI) ili oksaliplatinom (XELOX), međutim, potrebno je pričekati završne rezultate kliničkih studija ovih kombinacija prije njihove široke rutinske primjene.

Od 2004. u kliničku se praksu uvrštava monoklonsko anti-tijelo na VEGF (*vascular endothelial growth factor*) – bevacizumab – kao inhibitor angiogeneze, i to upravo kod diseminiranog kolorektalnog karcinoma izvanredno demonstrirajući kako se dodatkom ove molekularno ciljane terapije standardnoj kemoterapiji poboljšava terapijski odgovor, produljuje vrijeme do progresije bolesti te konačno produljuje i medijan preživljavanja. ILF-kombinacijom u prvoj liniji liječenja postiže se medijan preživljavanja od 15,6 mj. a istom kombinacijom uz dodatak bevacizumaba 20,3 mj. ($p < 0,001$). Ovaj izvanredni učinak potvrđen je i u sljedećoj randomiziranoj studiji s FOLFOX-4 s bevacizumabom

ili bez njega u drugoj kemoterapijskoj liniji (nakon neuspjeha IFL ili FOLFIRI-kombinacije). Samim FOLFOX-4 postiže se medijan preživljavanja od 10,8 mj., a uz bevacizumab 12,9 mj. ($p = 0,002$).

Cetuximabom, monoklonskim antitijelom na EGF (*epidermal growth factor*) receptor postiže se 11% objektivnoga terapijskog odgovora kod bolesnika čija je bolest već postala otporna i na irinotekan i oksaliplatinu u kombinacijama s 5-FU/LV, a cetuximab u kombinaciji s irinotekanom uspijeva postići 23% terapijskog odgovora kod bolesnika čija je bolest prethodno progredirala na terapiju irinotekanom. Ako se postojećoj kombinaciji cetuximab + irinotekan doda i bevacizumab, postiže se 37% terapijskog odgovora. Puna vrijednost kombinacije klasične kemoterapije i molekularno ciljane terapije dolazi do izražaja kada se u prvoj kemoterapijskoj liniji primijeni FOLFOX-4 s cetuximabom postižući 81% terapijskog odgovora uključujući 10% potpunih remisija.

Nema sumnje da je u posljednjih 5 godina postignut izvanredan napredak u liječenju diseminiranoga kolorektalnog karcinoma tako da je medijan preživljavanja od 10 do 11 mj. podvostručen, a ta se granica sada iz godine u godinu pomiče naviše (12-15).

U ovom trenutku cijena novih lijekova u nizu zemalja predstavlja velik problem.

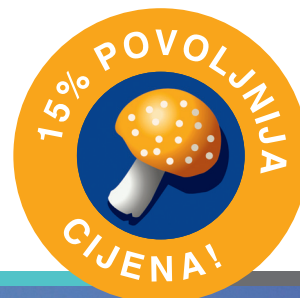
Treba napomenuti da su za diseminirani kolorektalni karcinom prema HZZO-u odobreni irinotekan, oksaliplatin, kapacitabin, LV i 5-FU.

Literatura

1. KNEŽEVIĆ S, JEREB B, POPIJAČ S, PAVLETIĆ Ž, BRKIĆ T i sur. Prilog ranom otkrivanju kolorektalnog karcinoma hemdetect testom. *Acta Med* 1989; 43: 3-12.
2. STOJANOVSKI A, JURČIĆ M, PULJEVIĆ D, BRKIĆ T i sur. Valjanost imunokemijske metode u detekciji okultnog krvarenja u stolici u odnosu na standardne gvajakove testove. *Jug Med Biokem* 1988; 7: 81-5.
3. VUCELIĆ B. Sprječavanje i rano otkrivanje kolorektalnog karcinoma. *JAMA-Hr*: 2003; 3: 327-8.
4. BRKIĆ T. Metode probira u ranom otkrivanju kolorektalnog karcinoma. *Knjiga sažetaka 9. godišnjeg sastanka Hrvatskoga gastroenterološkog društva*, 2003: 18-20.
5. ROSANDIĆ M. Rak debelog crijeva. U: Vucelić B, ur. *Gastroenterologija i hepatologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2002; 895-909.
6. COHEN AM, MINSKY BD, SCHILSKY RL. *Colon Cancer*. *Cancer: De Vita VT jr, Hellman S, Rosenberg SA, ur. Principles and practice oncology*, 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1993.
7. DEVITA VT, HELLMAN S, ROSENBERG S. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
8. NELSON H, PETRELLI N, CARIN A i sur. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*, 2001; 93:583.
9. *Colon Cancer. NCCN - Clinical Practice Guidelines in Oncology v. 2. 2006. 1-47*
10. BLEIBERG, H. Adjuvant treatment of colon cancer. *Curr Opin Oncol* 2005; 17:381-5.
11. *Rectal Cancer. NCCN - Clinical Practice Guidelines in Oncology v. 2. 2006. 1-32*
12. KELLY H, GOLDBERG RM. Systemic Therapy for Metastatic Colorectal Cancer - Current Options, Current Evidence. *J Clin Oncol* 2005; 23:4553-60.
13. SALTZ LB, COX JV, BLANKE C, i sur. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:905-14.
14. DOUILLARD J Y, CUNNINGHAM D, ROTH AD, NAVARRO M, JAMES RD i sur. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355:1041-7.
15. 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.

Zenafluk®

NOVI flukonazol
u Hrvatskoj



85 godina |  **PLIVA**

Gljivične
infekcije

PLIVA  antibiotici