

# Jämesoolevähi käsitlus

Tiit Suuroja – Põhja-Eesti  
Regionaalhaigla

**Võtmesõnad:** jämesoolevähk, kiiritusravi, keemiaravi, multimodaalne käsitlus

**Jämesoolevähk on oluliseks ülemaailmselt terviseprobleemiks. Eestis on seda kasvajat iseloomustanud pidev esmasjuhtude arvu suurenemine nii meestel kui ka naistel ning see on asetanud jämesoolevähi kõigi kasvajapaikmete iga-aastases esmasjuhtude pingereas kolmandale kohale. Riigiti väga erinevad ravitulemused on tingitud paljudest teguritest: olulised on nii erinevad ravivõimalused, varajaste juhtude osakaal kui ka tervishoiusüsteemi rahalised võimalused.**

**Ravivõimalused on viimastel dekaadidel teinud läbi olulise arengu. Pärasoolevähi kirurgilises ravis on nõutavaks saanud TME (totaalse mesorektumiekstsisiooni) printsiipide järgimine, samuti on üha suuremat osakaalu võitmas laparoskoopiline kirurgiline ravi. Koos areneva süsteemraviga on laienemas maksametastaaside kirurgilise ravi võimalused. Endiselt on pärasoolevähi ravikompleksis oluliseks osaks kiiritusravi.**

## EPIDEMIOLOOGIA

Jämesoolevähk on oluliseks terviseprobleemiks kogu maailmas. Eriti tuntav on selle kasvajapaikme mõju arenenud riikide

vähihaigestumuse struktuuris. Nii paikneb jämesoolevähk Euroopa Liidus oma esinemusnäitajate eesnäärme- ja rinnavähi järel kolmandal kohal peaaegu 300 000 esmasjuhuga aastas, mis on 13% kõigist pahaloomuliste kasvajate esmasjuhtudest (1).

Eestis on jämesoolevähi esmasjuhtude arvu senini iseloomustanud iga-aastane suurenemistendents nii meestel kui ka naistel ja nii pärasoole kui ka käärsoole algaikmete osas. Viimastel andmetel esineb meil aastas 700 jämesoolevähi esmasjuhtu, mis asetab jämesoolevähi nii naistel kui ka meestel esinemissageduselt kolmandale kohale vastavalt 12% ja 11%-ga kõikidest vähijuhtudest. Jämesoolevähk oli Eestis 413 vähisurma põhjustajaks aastas (3)

Praktilisest vaatepunktist on mõistlik pärasoolevähi mõningane eristamine, seda eelkõige mõnevõrra erinevat kulgu ja ravipõhimõtteid silmas pidades. Üldjuhul moodustavad pärasoolevähkide esmasjuhtumid riigiti 30–40% kõigist jämesoolevähi juhtudest. Eestis oli 2005. aasta andmetel pärasoolevähi esmasjuhtude osaks 40% (3)

Riigiti erinevad jämesoolevähihaigete elulemusnäitajad märkimisväärselt. Nii näiteks on jämesoolevähi üldine 5 a elulemus Šveitsis 59,7% võrreldes Poola 38,8%-ga. Euroopa keskmine näitaja on selles võrdluses 53,5% (2).

Igasuguse vähiravi puhul on oluline organismi normaalselt funktsioneerivate kudede minimaalne kahjustamine ehk ravi selektiivsus. Ideaalset raviviisi jämesoolevähi puhul pole. Parima põhimõttelise tsütore-

duktsiooni jämesoolevähi ravi kolmest põhilisest ravivõimalusest – loomulikult tehnilise teostatavuse korral – annavad kirurgiline ja kiiritusravi. Mõlemaid iseloomustab aga lokaalne orienteeritus. Tingituna vähiprotsessi põhimõtteliselt süsteemsest olemusest juba kartsinogeneesi varajases arengustaadiumis on toimiv keemiaravi positiivse lõpptulemuse saavutamiseks olulise, puhuti olemusliku tähtsusega. Enamikul kliinilises praktikas ette tulevatel jämesoolevähi juhtudel on parimate ravitulemuste saavutamiseks vajalik erinevate raviviiside dunaamiline kombineerimine. Vaja on kombineerida peamiselt lokaalse efektiivse raviviise (kirurgiline ravi, kiiritusravi) süsteemse ravimeetodiga (süsteemravi).

Organismi ja vähktõve omavaheline suhe on keeruline, mitmetahuline, ajas muutuv ja sageli näival mitteloogiline. Viimast, keerulisena kõlavat tõdemust peab arvestama ka jämesoolevähi individuaalse raviplaani koostamisel. Ravi ordineerimisel tuleks alati silmas pidada selle toksilisust. Ka toimiv, ratsionaalselt mõttekas ja teoorias efektiivsust töötav ravi võib organismi üldise nõrgendamise, ravi talumatuse ja immuunsuse alandamise kaudu pikaajaseid ravitulemusi halvendada. Illustreerivate näidetena sobiks vahest nüüdseks populaarsust kaotav superradikalism kirurgilises ravis ja mitmete soliidtuumorite korral ratsionaalsel tasemel küll atraktiivne, kuid praktikas ennast mitteõigustanud kõrgdoosi keemiaravi. Need on ühe ravivõimaluse äärmuseni viidud piirid. Olukorras, kus kasvaja teatud levikuastmest alates ei suuda ükski ravimeetod pakkuda täielikku tervenemist, on parimaks valikuks erinevate raviviiside ajas varieeruv, organismi taluvust arvestav ja lokaalset toimet süsteemsega kombineeriv käsitlus.

#### KIRURGILINE RAVI

Ajalooliselt vanimana on kirurgiline ravi senini olulisimaks jämesoolevähi ravi komponendiks. Kirurgilise ravi põhimõtetes on viimase kahekümne aasta jooksul

toimunud oluline areng. Reegliski on saanud anatoomiline lähenemine ehk teisisõnu mesorektumi või mesokooloni totaalne või osaline ekstsisioon. See on vähendanud kirurgilise raviga seotud morbiidsust (verekaotus, septilised tüsistused, kuse-suguelundkonna operatsioonijärgsed funktsioonihäired) ja just pärasoolevähi korral kahandanud ka endistel aegadel pideva riskina kummitanud lokaalsete retsidiivide ohtu (eelnevalt 40–50%-ni juhtudest).

Põhimõtteks on vähendada verekaotust, kasutada varajast magistraalveresoonte ligeerimist, vältida tarbetut manipuleerimist soolel, resetseerida kasvaja võimaliku sissekasvu piirkonnad teravalt, sulgeda võimaluse korral lisaks otseselt varustavatele magistraalveresoontele ka esimene distaalne ja proksimaalne verevarustusareaal (9).

Teiseks oluliseks arenguks on olnud laparoskoopilise meetodi laialdasem kasutuselevõtt. See on avatud meetodiga võrreldes näidanud samaväärset tulemuslikkust onkoloogiliste kvaliteedinäitajate osas (eemaldatud lümfisõlmede arv, haigusvaba ja üldise elulemuse pikkus, lokaalsete retsidiivide sagedus jm). Seejuures on laparoskoopilisel meetodil jämesoolevähi ravis mõningane eelis haiglas veedetud aja, valuvaigistite vajaduse, normaalsesse elurütmi tagasipöördumiseks vajaliku aja jm osas. Vähemalt kuuendik jämesoolevähihaigetest hospitaliseeritakse erakorraliselt, enamasti soolesulguse kliinilise pildiga, harvemini tulevad ette perforatsioon või verejooks. Haige sobiva üldseisundi korral on üldiseks suundumuseks tuumori kohene eemaldamine primaarse anastomoosi või lõppkolostoomi rajamisega (Hartmanni operatsioon).

Kokkuvõtvalt on jämesoolevähi korrektse kirurgilise ravi printsiibid järgmised:

- Kasvaja tuleb eemaldada ühtse fastsia- tupe sees koos mesokoolonis või mesorektumis paiknevate vere- ja lümfisoon- tega magistraalveresoonte võimalikult kõrge ligeerimisega, soovitatavalt enne mobiliseerimise alustamist.

- Oluline on radikaalsuse saavutamine nii longitudinaalsete kui ka radiaalsete resektsioonipiiride osas. Pärasoolevähi kirurgilisel eemaldamisel vajab eraldi äramärkimist, et distaalne resektsioonipiir sooleseinal peaks üldjuhul olema vähemalt 2 cm, mesorektumil vähemalt 5 cm läbimisvektoriga perpendikulaarselt soole pikiteljele.
- Tuleb arvesada, et lokaalse retsidiveerumise oht on suurem tuumoritel, mis paiknevad osaliselt või täielikult ekstrapéritoneaalsel sooleosadel.
- Peab silmas pidama, et lateraalse leviku oht on suurem pärasoole alumise ja keskmise kolmandiku tuumorite korral. Sel puhul on kasvaja eemaldamisega võrreldavalt efektiivne vaagna lümfisõlmede laiendatud eemaldamine ja adjuvantne kiiritusravi (4).
- Tuleb arvestada, et totaalse mesorektumiekstsiooni efektiivsus on väiksem lokaalsete lümfisõlmede haaratuse ja pärasoole alumise kolmandiku kasvajate korral.
- Laparoskopilise ja avatud kirurgilise lähenemise onkoloogilise efektiivsuse näitajad on võrdsed, laparoskopilisel käsitlusel on eelis elukvaliteedi näitajate osas (6–8).

#### PÄRASOOLEVÄHI ADJUVANTNE KIIRITUSRAVI

Erinevalt käärsoolevähist iseloomustab pärasoolevähi lisaks süsteemse leviku tavapärasele riskile suurenenud risk lokaalseks levikuks ja retsidiveerumiseks. Pärasoole lümfisüsteem on rikkalik ja lümfogeense leviku võimalikud teed nii longitudinaalsed kui ka lateraalsed. Eelistatud lümfogeense leviku lokaliseerimise tsoonid sõltuvad lisaks muudele teguritele ka tuumori paiknemise kõrgusest pärasooles. Nii käitub pärasoole ülemise kolmandiku kasvaja paljus sarnaselt distaalsetele käärsoolekasvajatele eelistatud levikubasseiniga longitudinaalselt (mesorektumis ja *a. mesenterica inferiori* varustusosalal). Keskmise ja alumise kolmandiku pärasoolevähi puhul suureneb

risk levikuks lateraalsesse ja ingvinaalsesse lümfisõlmedesse.

Praktikas ilmneb, et vähemalt kaks kolmandikku kuni kolmveerand kliiniliste sümptomite alusel avastatud pärasooletuumoritest on juba lokaalselt-regionaalselt levinud. Enne totaalse mesorektumiekstsiooni (TME) laialdast juurdumist kliinilises praktikasse oli standardse kirurgilise ravi järel  $T_3$ ,  $T_4$  ja/või  $N+$  tuumorite korral oht lokaalretsidiivide tekkeks 25–50%-l juhtudest (11–13). Tänapäevaseks standardiks on TME printsiipide rakendamine pärasoole kirurgilises ravis (14, 15). See võimaldab vähendada lokaalsete retsidiviide sagedust, säilitades vegetatiivsed närvipõimikud ja sulgurlihase (16, 17). Samas on isegi korrektse kirurgilise ravi järel lümfisõlmede haaratuse korral oht lokaalseks retsidiveerumiseks vähemalt 20%-l juhtudest (11). Olulisimaks võimaluseks lokaalse kontrolli parandamisel lisaks kvaliteetsele kirurgilisele ravile on sel puhul kiiritusravi rakendamine.

Pärasoolevähi tänapäevase adjuvantse kiiritus- ja keemiaravi põhiseisukohad:

- Operatsioonieelne isoleeritud kiiritusravi vähendab lokaalsete retsidiviide esinemissagedust nii traditsioonilise kirurgilise käsitluse kui ka TME rakendamise korral, viimasel juhul eriti pärasoole keskmise/alumise kolmandiku kasvajate korral ja võib marginaalselt parandada üldist elulemust (14, 15, 17–19).
- Lühi- ja pikaajaline operatsioonieelne kiiritusravikuur on kasvaja lokaalse kontrolli poolest võrreldava efektiivsusega. Kui eesmärgiks on kasvajakolde mõõtmete vähendamine selle operatsioonieelseks muutmiseks ja/või sulgurlihase säilitamisega, tuleks eelistada viimast, s.t pikaajalist lähenemist.
- Keemiaravi lisamine operatsioonieelsele kiiritusravile tõhustab kasvaja lokaalset kontrolli vaatamata mõnevõrra suurenenud toksilisusele, kuid see ei pruugi mõjutada üldist elulemust (20)
- Operatsioonijärgne isoleeritud kiiritusravi parandab kasvaja lokaalset kontrolli,

on suhteliselt toksiline preoperatiivse lähenemisega võrreldes ja ei pikenda üldist elulemust (18)

- Operatsioonijärgne kiiritus- ja keemia-ravi tõhustab oluliselt kasvaja lokaalset kontrolli ning pikendab üldist elulemust klassikalise kirurgilise käsitluse korral. Vähemalt pooltel kuni kahel kolmandikul patsientidest kaasnevad tõsised kõrvaltoimed (21).
- Operatsioonieelne keemia- ja kiiritusravi on võrreldes operatsioonijärgse keemia- ja kiiritusraviga vähem toksiline, efektiivsem kasvaja mõõtmete vähendamisel, parem lokaalse retsidiveerumise vähendamisel, ent ei paranda üldist elulemust (22).
- Standardne preoperatiivne kiiritusravi kliiniliselt T3-4 ja N0 pärasoolekartsinoomide korral annab paremaid ravitulemusi operatsiooni järel teostatud selektiivse kiiritusraviga võrreldes (15).

#### **MAKSAMETASTAASIDE NEOADJUVANTNE JA ADJUVANTNE RAVI**

Maks on jämesoolevähi korral sagedasim kaugleviku paige. Maksametastaasid tekivad vähemalt 50%-l kolorektaalvähi haigetest. Pooltel juhtudel on tegemist nn sünkroonsete maksametastaasidega ehk samal ajal algkolde avastamisega diagnoositakse ka maksametastaasid. Maksametastaaside kirurgiline ravi on juba kolme aastakümne jooksul tõestanud oma eluõigust ja õigupoolest kujutab see endiselt selle kliinilise seisundi olulisimat kuratiivset raviviisi.

Probleemiks jääb, et vaid 10–20% maksametastaasidest on kuratiivse kavatsusega opereeritavad ja olulisemateks takistuseks saavad tavaliselt maksaväline levik ja/ või mitteopereeritav intrahepaatiline levik, paljusõlmeline kasvutüüp, magistraalsete veresoonte ja/või sapiteede haaratus, potentsiaalselt ebapiisav allesjääva maksaparenhüümi hulk).

Tulenevalt süsteemravi võimaluste olulisest avardumisest viimastel aastatel on maksametastaaside käsitluses eluõiguse võitnud neoadjuvantne (operatsioonieelne

süsteemravi) lähenemine eesmärgiga muuta mitteopereeritavad metastaasid opereeritavateks ning parandada ravi kaugtulemusi.

Nüüdisaegse kombineeritud keemiaravi mõjususe maksametastaaside operatabelsuse muutmisel on umbes 13–54% (22–24). Parimad on tulemused suuremõõtmeliste või ebasoodsa asetsuse tõttu mitteopereeritavate metastaaside neoadjuvantse ravi korral, mõnevõrra vähem multinodulaarsuse ja ekstrahepaatilise leviku tõttu esialgu mitteopereeritavate maksametastaaside korral. Elulemuse näitajad (5 a) ei erine mõnevõrra paradoksaalselt kohe algul opereeritavate metastaaside kirurgilise eemaldamise järgsetest ja moodustavad umbes 20–30% (25).

Edu hinnaks on süsteemraviga kaasas käiv hepatotoksilisus, mis võib suurendada järgneva operatiivse ravi riski, mõningatel andmetel ka suremust (26). Hepatotoksilisus on tõestatud erinevate süsteemravi preparaatide kasutamisel (fluoropürimiidid, irinotekaan, oksaliplatiin), aga tundub olevat suurim oksaliplatiini sisaldavate skeemide kasutamise korral (27). Esineb positiivne korrelatsioon süsteemravi eelneva kestuse ja järgneva maksakahjustuse vahel.

Lisaks võimalikele süsteemsetele kõrvaltoimetele (eriti persisteeruv perifeerne neurotoksilisus) võib paradoksaalselt probleemiks tõusta ka keemiaravi liiga hea efektiivsus, mille tulemusena metastaasid ei ole enam leitavad radioloogilistel uuringutel ja operatsiooni ajal. See komplitseerib operatsioonitaktika valikut, kuigi makroskoopiliselt mitteleitava endise metastaasikoha eemaldamise vajadust illustreerib teadmine, et pea 90%-l juhtudest leiab selles lokaliseerimises aset haiguskolde retsidiveerumine.

Maksametastaaside adjuvantse (neoadjuvantse) ravi põhiseisukohad:

- Algselt mitteopereeritavad maksametastaasid võivad nüüdisaegse süsteemravi rakendamise järel muutuda opereeritavateks. See rõhutab multidistsiplinaarse hindamise olulisust enne ravistrateegia

otsustamist. Hinnangu andmisel on vajalik vähemalt radioloogi, onkoloogi ja onkokirurgi osavõtt.

- Enamik algselt opereeritavatest maksa-metastaasidest vajaksid neoadjuvantset ja/või adjuvantset süsteemravi.
- Neoadjuvantse keemiaravi rakendamisel tuleb arvestada toksilisust ja ka liiga head ravivastust, mistõttu (just operaabelseks muutmiseks kasutatava keemiaravi korral) tuleks lähtuda põhimõttest „nii palju kui vaja ja nii vähe kui võimalik“.

### JÄMESOOLEVÄHI SÜSTEEMNE ADJUVANTRAVI

Hoolimata algkolde kirurgilisest eemaldamisest retsidiiveerub jämesoolevähk märkimisväärsel osal juhtudest. Pärasoolevähi omapäraks on lokaalse retsidiiveerumise suhteliselt suur oht, süsteemse retsidiivi risk on aga käärsoolekasvajaga võrdne. Kasvaja taastekke alussubstraadiks on lokaalne või süsteemne mikrometastaatiline levik. Mikrometastaatiline olgu selles kontekstis mõistetav kui kliiniliselt kättesaadavate uurimismeetoditega mitteavastatav. Mikrometastaatiline levik võib iseeneslikult taandareneda, võib jääda mitteprogresseeruvasse seisundisse, võib muutuda immuunvastuse ründepunktiks ja võib alluda süsteemse toimega kasvavastasele ravile, mis ongi tuntud kui süsteemne adjuvantravi.

Fluoruratsiil (5-FU) on jämesoolevähi süsteemravis pikka aega kasutusel olnud ravim, mis on ka jämesoolevähi adjuvantravi aluspreparaadiks. 5-FU manustatakse boolusena, püsiinfusioonina või boolus- ja püsiinfusiooni kombinatsioonina (28). Lisaks sellele on tõestatud efektiivsuse ja manustamiseelisega just suukaudsed fluoropürimidiini preparaadid. Oluliseks arenguhüppeks on oksaliplatiini (kolmanda põlvkonna platiinapreparaat) efektiivsuse tõestus süsteemses adjuvantravis.

Jämesoolevähi süsteemse adjuvantravi põhiseisukohad:

- Manustatud adjuvantravina, pikendab 5-FU üldist ja haigusvaba elulemust. Toimiv ja lubatud on 5-FU manusta-

mine nii kord nädalas või viiepäevaste tsüklitena boolusinjektsioonina kui ka püsiinfusioonina, aga ka viimaste kombinatsioonina (nt de Gramont' skeem).

- Levamisooli lisamine ei paranda ravitulemusi, leukovoriini ehk kaltsiumfolinaati on mõttekas lisada 5-FU-le, sest see parandab efektiivsust.
- Biomodulatsioon leukovoriiniga on kliiniliselt tõhus, kusjuures piisav on väikse doosi kasutamine (oluline hinna ja toksilisuse seisukohast).
- Väiksema toksilisusega ja tõenäoliselt parema efektiivsusega on fluoropürimidiini manustamine püsiinfusioonina.
- Piisav on adjuvantravi kestusega pool aastat, püsiinfusiooni korral vähemalt 12 nädalat.
- Suukaudsed fluoropürimidiinid (kapetsitabiin, UFT + leukovoriin) manustatuna vähemalt poole aasta jooksul on võrdväärse efektiivsusega intravenoosete manustamiskeemidega võrreldes, seejuures on neil mõnevõrra teistsugune toksilisuse profiil ja neid on mugavam kasutada.
- Irinotekaani (palliatiiivses ravis efektiivne preparaat) lisamine adjuvantravisse koos fluoropürimidiiniga ei ole tõhusam kui isoleeritud fluoropürimidiin (30).
- Oksaliplatiini lisamine fluoropürimidiinravile (nii booluskeemina kui ka kombineeritud manustamise korral) suurendab haigusvaba ja mõnevõrra ka üldist elulemust, aga lisab toksilisust (neutropeenia, diarröa, eriti aga spetsiifiline, aeg-ajalt pikaajaline, elukvaliteeti halvendav neurotoksilisus) (31).
- Teise staadiumi jämesoolevähi korral puudub esimese astme tõendus põhiseis adjuvantravi efektiivsuse kohta üldise elulemuse pikendamisel. Arvestades leebematele kriteeriumidele vastavaid analüüse, on võimalik marginaalne efektiivsus (4%) üldise elulemuse pikendamisel. Seetõttu põhineb adjuvantravi rakendamise otsus individuaalsel, kõiki kliinilisi tegureid ja patsiendi ootusi arvestaval hinnangul.

**JÄMESOOLEVÄHI PALLIATIIVNE SÜSTEEMRAVI**

Jämesoolevähk on süsteemravi seisukohast piisava tundlikkusega kasvajaajaige. Aastakümneid oli ainukeseks toimivaks preparaadiks 5-fluorouratsiil (5-FU), mille elulemust pikendav ja elukvaliteeti parandav toime leidis tõestust mitmes suuremahulises uuringus. Viimase 10–15 aasta jooksul on süsteemravi võimalustes aset leidnud oluline areng, mille märksõnadeks on 5-FU farmakokineetika ja biomodulatsiooni võimaluste parem tundmine (püsiinfusioon, kaltsiumfolinaat, suukaudsed preparaadid), uudse toime mehhanismiga preparaatide tulek ja nende efektiivsuse kinnitamine (oksaliplatiin ja irinotekaani) ning bioloogiliste preparaatide lisandumine (tsetuksimaab, bevatsizumaab). Selle tulemuseks on olnud keskmise ravivastuse neljakordistumine (reeglina 50% piires) ja keskmise elulemuse kahekolmekordistumine (30, 31). Negatiivseks pooleks on ravi toksilisuse kasv kulukuse tõusuga ühiskonnale.

Jämesoolevähi tänapäevase süsteemravi põhiseisukohad:

- Jämesoolevähi palliatiivne keemiaravi pikendab patsientide elulemust ja parandab elukvaliteeti.
- Endiselt olulisim preparaat on 5-FU, mille kasutamisel tuleb eelistada infusiooniskeeme, suukaudset fluoropürimidiini või biomodulatsiooni, tingituna paremast ravivastusest, pikemast progressioonivabast elulemusest ja kohati soodsamast kõrvaltoimete profiilist (32–35).
- „Uute preparaatide“ (irinotekaani, oksaliplatiini) efektiivsus monoterapias ei ületa moduleeritud 5-FU efektiivsust, kombinatsioonis 5-FU-ga annavad nad aga oluliselt parema ravivastuse (36, 37).
- Erinevate preparaatide rakendamise ajaline järjestus ei mõjuta haigete üldist elulemust (37), kuigi kaused tulemused kinnitavad võimalikult efektiivse (kombinatsioonide kasutamine) ravi võimalikult varase rakendamise soovitatavust.

- Võimalik, efektiivne ja talutava toksilisusega on fluoropürimidiini + oksaliplatiini + irinotekaani koosmanustamine.
- Kui esimese liini ravi suhtes on kujunenud resistentsus, siis teise liini ravi rakendamine pikendab elulemust ja parandab elukvaliteeti (38).
- Patsientide üldine elulemus korreleerub selgelt kättesaadavate ja kasutatud preparaatide arvuga (s.t vajalik on teise, kolmanda ja isegi neljanda-viienda liini ravi rakendamine).
- Bevatsizumaab rakendatuna koos standardse kemoterapiaga parandab oluliselt ravivastust, aega tuumori progressioonini ja üldist elulemust esimeses liinis fluoropürimidiini ± irinotekaaniga, progressioonivaba elulemust fluoropürimidiini + oksaliplatiiniga ning teises liinis üldist ja progressioonivaba elulemust koos fluoropürimidiini ja oksaliplatiini kombinatsiooniga (39, 40).
- Tsetuksimaab koos 5-FU / leukovoriini ja irinotekaaniga parandab ravi efektiivsust kemonaiivsetel patsientidel. Tsetuksimaab koos eelnimetatud kombinatsioonidega + bevatsizumaabiga ei paranda ravi efektiivsust, küll aga lisab toksilisust. Tsetuksimaab monoterapias või koos irinotekaaniga eelneva keemiaravi suhtes resistentsel ravijuhtudel parandab ravi efektiivsust parima toetava raviga võrreldes.
- Palliatiivse ravi kestus ei ole selge. Võimalik on rakendada ravi vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või haiguse progressioonini, kuigi palliatiivse kaugeesmärgi korral on lubatud ka intermitteeruva ravi ehk planeeritud, ravivaheagadega ravi kasutamine.
- Palliatiivse ravi alustamisel tuleb positiivse ravivastuse ja tehnilise teostatavuse korral alati kaaluda kirurgilise ravi võimalikult varajast rakendamist.

**KOKKUVÕTTEKS**

Jämesoolevähi ravi paradigma on viimase kahe aastakümne jooksul läbi teinud kõiki

raviviise puudutava arenguhüppe. Lisaks olulisele ravitulemuste paranemisele on see kaasa toonud huvi tõusu jämesoolevähi probleemi vastu tervikuna: nii ravi elulemusnäitajate, maksumuse kui ka skriiningu vajalikkuse ja teostatavuse vastu. Olukorras, kus suurel osal igapäevases praktikas ettetulevate juhtude korral veel üks ja ainus piisavalt

kuratiivne raviviis puudub, ei saa üle hinnata multimodaalse – kõiki võimalusi kaaluva – mõtlemise ja multidistsiplinaarse tegutsemise olulisust. Loodetavasti aitab eeltoodud ja mahupiirangute tõttu siiski piiratuks jääv käsitus sellele mõnevõrra kaasa.

Tiit.Suuroja@regionaalhaigla.ee

## KIRJANDUS

- Eesti Vähiregister 2008.
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581–92.
- Berrino F, De Angelis R, Sant M, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of EUROCARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007;8:773–83.
- Takashi T, Masashi U, Kaoru A, et al. The lymphatic spread of rectal cancer and the effect of dissection: Japanese contribution and experience. In: Soreide O, Norstein J, eds. *Rectal cancer surgery*. Heidelberg: Springer-Verlag; 1997. p. 169.
- The COST Group. A comparison of laparoscopically-assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2050–9.
- Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2224–9.
- Leung KL, SPY Kwok and SCW Lam, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet* 2004;363:1187–92.
- Milsom JW, Bohm B, Hammerhofer KA, et al. A prospective randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg* 1998;187:46–54.
- Canter RJ, Williams NN. Surgical treatment of colon and rectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16:907–9.
- Delaney CP, Kiran RP, Senagore AJ, et al. Case-matched comparison of clinical and financial outcome after laparoscopic or open colorectal surgery. *Ann Surg* 2003;238:67–72.
- Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Dutch The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246:693–701.
- Mendenhall MW, Million RR, Pfaff WW. Patterns of recurrence in adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid treated with surgery alone: implications in treatment planning with adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:877–985.
- Walz B, Lindstrom E, Butcher H, et al. Natural history of patients after abdominal-perineal resection implications for radiation therapy. *Cancer* 1977;39:2437–42.
- Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:890–987.
- Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373:811–20.
- Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, et al. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995;181:335–46.
- Pilipshen S, Heilweil M, Quan S, et al. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984;53:1354–62.
- Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomized trials. *Lancet* 2001;358:1291–1304.
- Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer. A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1008–15.
- Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumoricidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results – EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23:5620–7.
- O’Connell MJ. 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.
- Sauer R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731–40.
- Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:2065–72.
- Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999;10:663–9.
- Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23:9243–9.
- Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347–53.
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007–16.
- Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460–6.
- Saini A, Norman AR, Cunningham D, et al. Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil (5-FU) is as effective as 6 months of bolus 5-FU and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2003;88:1859–65.
- Cassidy J, Scheithauer W, McKendrick H. Capecitabine (X) vs bolus 5-FU/leucovorin (LV) as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): efficacy results of a phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;24:3509.
- Andre T, Boni C, Mouredji-Bardint L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343–51.

31. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;24:3500.
32. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, et al. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol* 1989;7:425–32.
33. 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;10:896–903.
34. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *Meta-analysis Group in Cancer. J Clin Oncol* 1998;16:301–8.
35. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097–4106.
36. de Gramont A, Vignoud J, Tournigand C, et al. Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:214–9.
37. Tournigand C, Louvet C, Quinaux E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX versus FOLFOX followed by FOLFIRI in Metastatic Colorectal Cancer (MCR): final results of a phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:124a.
38. Cunningham D, Pyrhonen S, James R, et al. Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1413–18.
39. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.
40. Giantonio BJ et al (2007) Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539–44.

## SUMMARY

### Multimodal treatment of colorectal cancer

Colorectal cancer is a frequent malignant disease all over the world, especially in countries with high income. While stabilisation or even a decrease in the incidence is sometimes observed, then in Estonia an opposite trend has been noted in recent decades. Considerable differences in survival among different countries are evident, which are due to many factors.

Treatment of colorectal cancer in general has evolved rapidly during the last two decades. Changes are discernible

in all principal treatment modalities. In surgery TME and laparoscopic approach, in systemic management new agents (including biologicals) and in radiotherapy a contemporary and preferably preoperative approach are among the key advances worth mentioning. In addition, possibilities of interventional radiology are expanding and attract increasing interest among clinicians. All this stresses the importance of cooperation between different specialists on a daily basis in order to achieve the best results for the patients.