

Rak jelita grubego

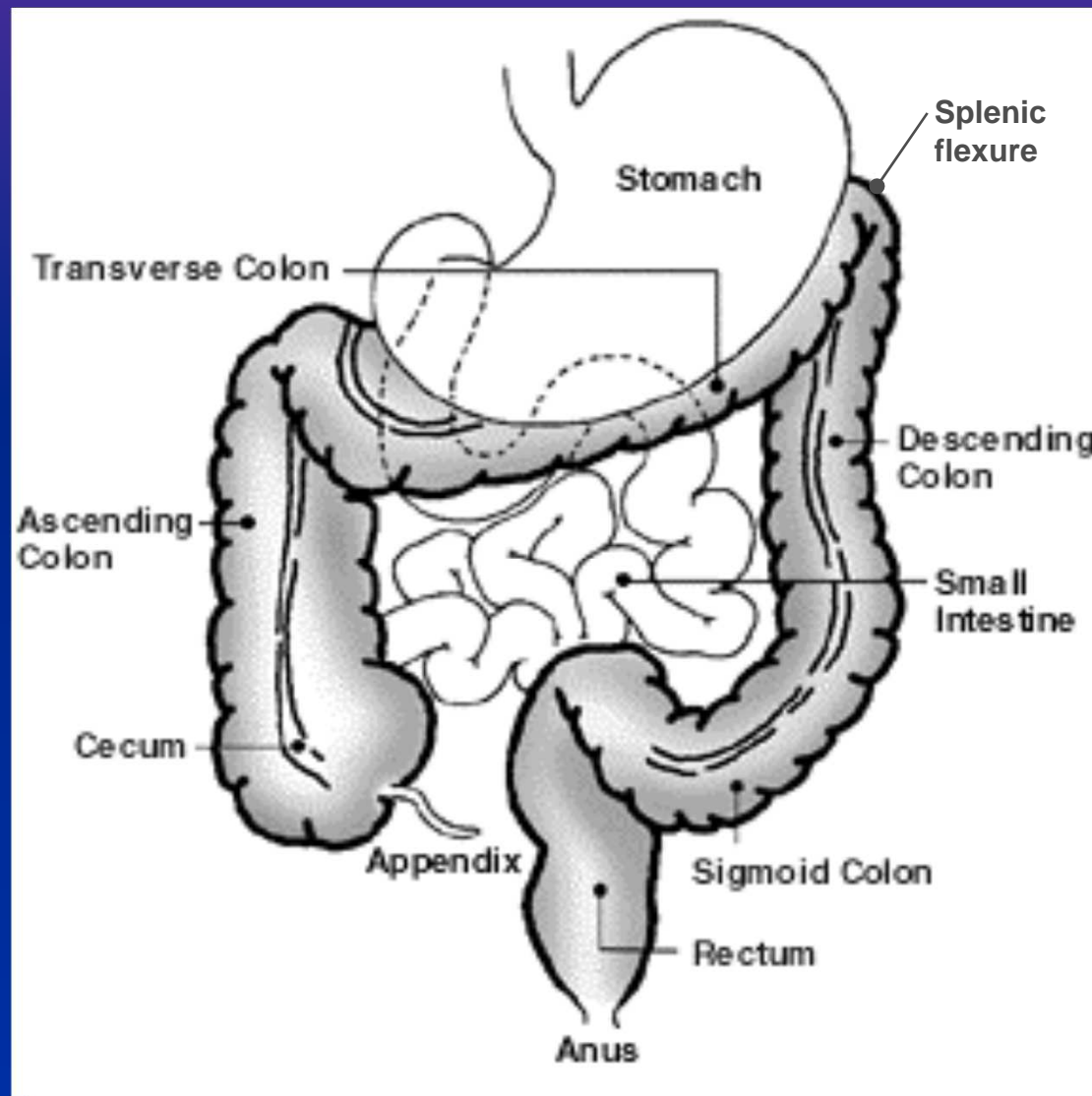
Jak powstaje?

Rozpoznanie.

Leczenie.

lek. med. Joanna Streb
Klinika Onkologii Szpitala
Uniwersyteckiego w Krakowie

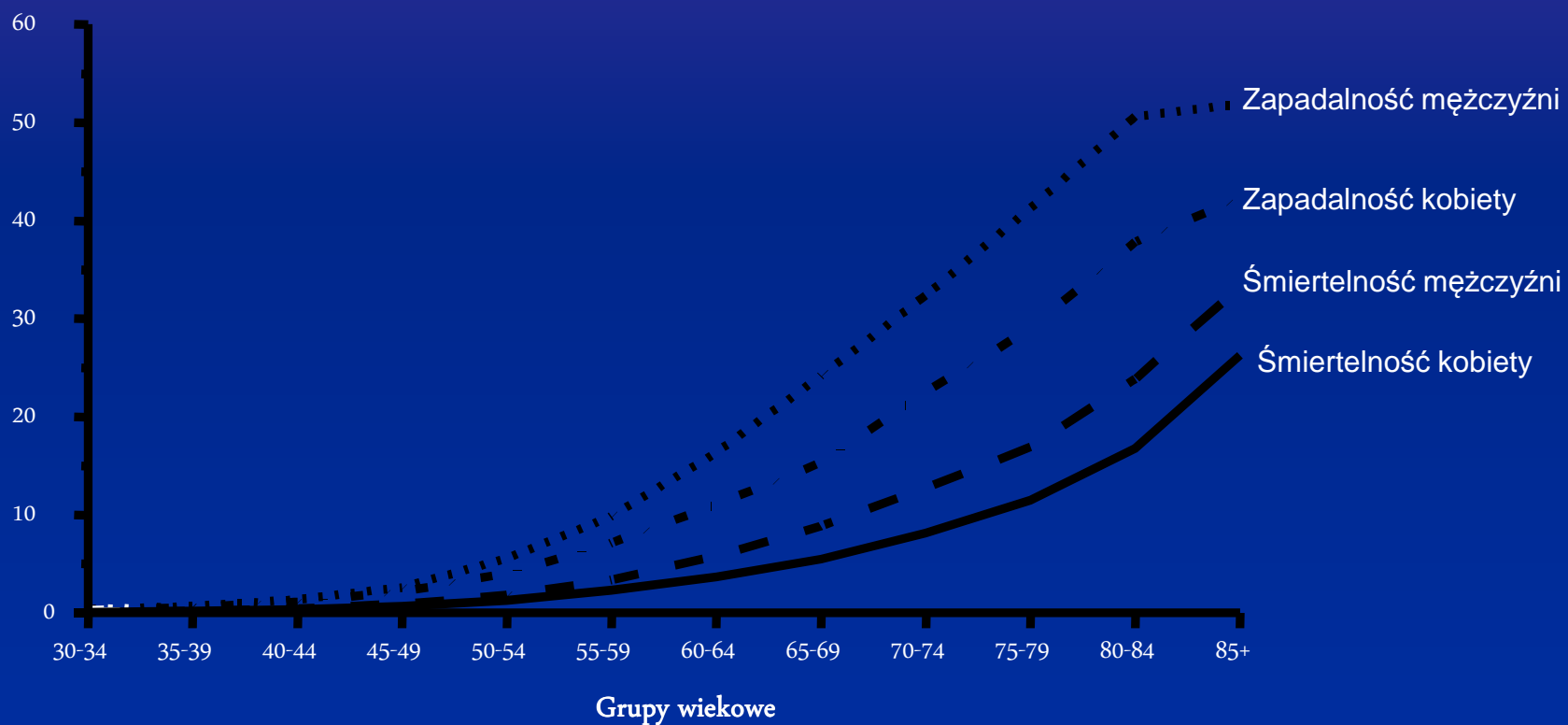
Diagram przedstawiający okreźnicę i odbytnicę



Zapadalność i śmiertelność wzrasta z wiekiem

Dane dotyczące raka jelita grubego z USA wg płci,
lata 1993-1997

Przypadki/1000



Źródło: Cancer Statistics Review, 1973-1997

Rak jelita grubego w Polsce w 2008 roku

- Drugi co do częstości zachorowań nowotwór u obu płci w 2008 roku nowotwory jelita grubego stanowiły drugą u mężczyzn i trzecią u kobiet przyczynę zgonów
 - kobiety rak piersi, rak płuca, rak j. grubego
 - mężczyźni rak płuca, rak j. grubego, rak prostaty
- Zachorowania: ok. 14 000 chorych (30–50 % rak odbytnicy ; 15–20 % rak esicy, 14 % rak wstępnicy, poprzeczniczy 9 % i zstępnicy 6 %)
- Występowanie przerzutów :
 - 20% pacjentów ma chorobę rozsiaaną w momencie rozpoznania
 - 40% wszystkich chorych ostatecznie będzie miało przerzuty
- Ok.9900 kobiet i mężczyzn umarło w 2008 roku z powodu raka jelita grubego

Etiologia i czynniki ryzyka

✓ Środowiskowe:

- dieta bogato tłuszczowa, wysokokaloryczna, uboga w błonnik, warzywa i owoce

✓ Wewnętrzne

- gruczolaki,
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- Zespół Crohna

✓ Genetyczne

- Zespół Lyncha
- Polipowatość rodzinna

Czynniki genetyczne

- Dziedziczne i rodzinne uwarunkowania genetyczne dotyczą mniej niż połowy zachorowań na raka jelita grubego
- Znane mutacje silnych genów predyspozycji są przyczyną około 3 % zachorowania na raka jelita grubego

Czynniki genetyczne

- Do najczęściej rozpoznawanych zespołów uwarunkowanych przez geny predyspozycji należą
 - Zespół Lyncha czyli dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości – przyczyną około 2 % zachorowań
 - Zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej – przyczyna około 0,5 % zachorowań
 - inne zespoły polipowatości (Zespół Peutza i Jeghersa, zespół polipowatości młodzieńczej) – przyczyna około 0,5 % zachorowań

Czynniki genetyczne

- Zespół Lyncha związany jest z mutacjami genów napraw (najczęściej MLH1 , MSH2, MSH6)
- omawiane rodziny cechuje podwyższone ryzyko zachorowania na raka żołądka, jelita cienkiego, nerki i górnych dróg moczowych, jajnika ponadto u kobiet należących do rodzin z zespołem Lyncha – duże ryzyko zachorowania na raka błony śluzowej macicy

Czynniki genetyczne

- Zespół Lyncha – większość raków jelita grubego charakteryzuje umiejscowienie w proksymalnej części okrężnicy, niski stopień zróżnicowania, szybki wzrost miejscowy z jednoczesną niewielką tendencją do tworzenia przerzutów odległych, niewrażliwość na 5-Fu i lepsze rokowanie,
 - Kliniczną diagnozę zespołu Lyncha można postawić na podstawie Kryteriów Amsterdamskich

Zespół Lyncha

- Kolonoskopia z endoskopowym usuwaniem zmian zmniejsza ryzyko zachorowania na raka jelita grubego o 50 % i dzięki wykrywaniu raka we wczesnych stadiach zmniejsza śmiertelność o około 60 %.
- Prawdopodobieństwo zachorowania u nosiciela mutacji sięga 70 %

Zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej – FAP

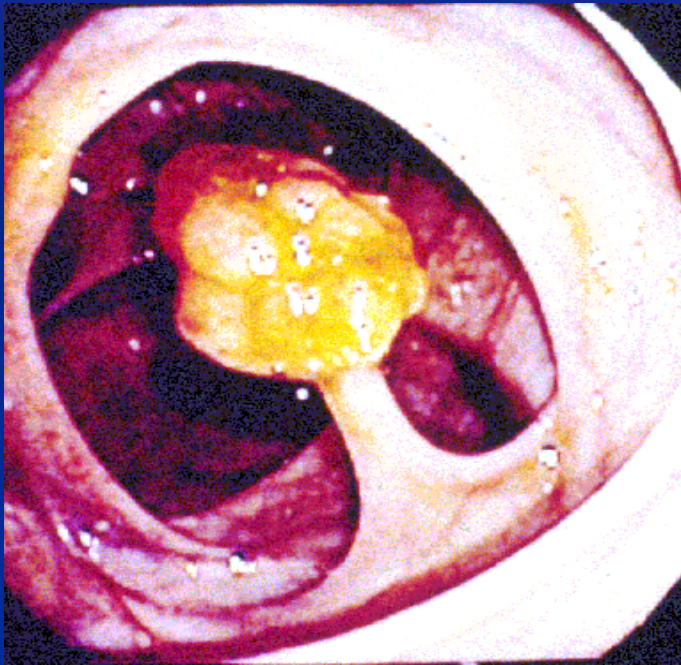
- Przyczyną wysokiego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego jest mutacja genu APC (białko blokujące aktywność β -kateniny pobudzającej proliferację)
- U części nosicieli mutacji już w okresie wczesnej młodości stwierdza się liczne polipy jelita grubego i żołądka.

Zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej – FAP

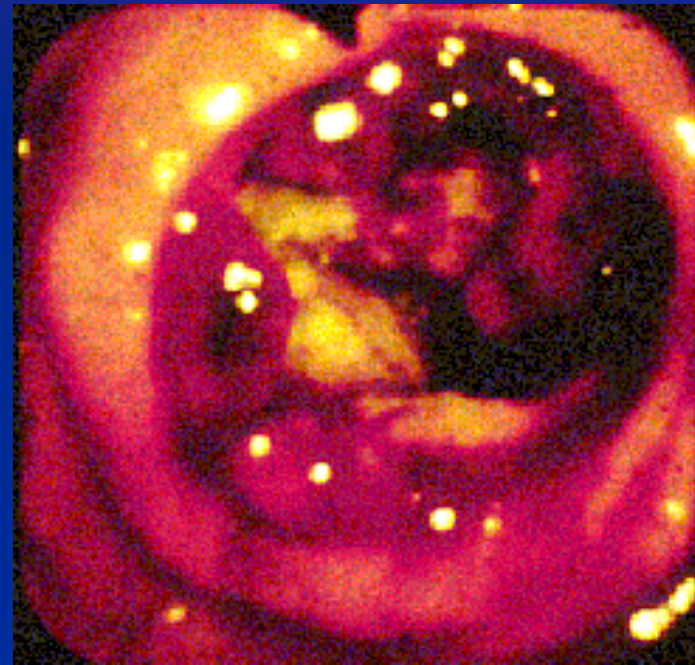
- U nosicieli mutacji w genie APC zwiększone ryzyko zachorowania na raka żołądka i jelita cienkiego
- Do pozajelitowych manifestacji FAP należą guzy desmoidalne, wątrobiak płodowy, rak tarczycy, rdzeniak płodowy, charakterystyczne wyrośla kostne i zmiany w siatkówce oka.
- Prawdopodobieństwo rozwoju raka przed 40 r.ż u nosiciela mutacji sięga 100 %.

Historia naturalna choroby – polipy przekształcają się w nowotwory złośliwe

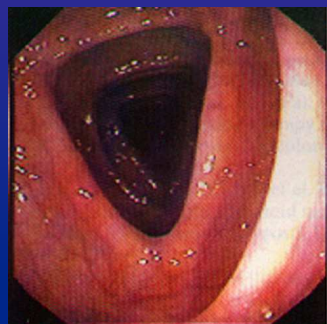
Polip



**Zaawansowany
krwawiący rak**



Rozwój raka gruczołowego wymaga czasu



Badania przesiewowe w raku jelita grubego mogą prowadzić do diagnozy

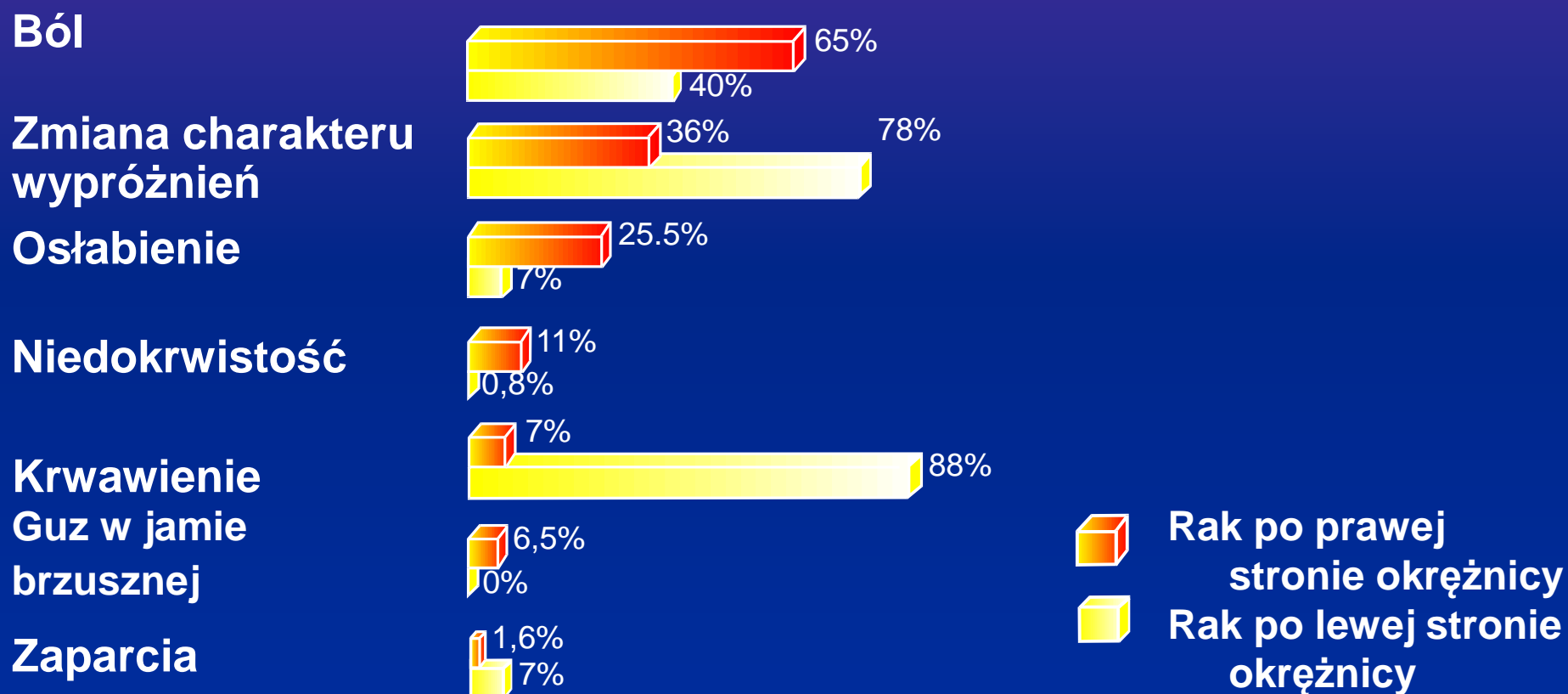
- Badanie na obecność krwi w stolcu
- Sigmoidoskopia
- Kolonoskopia

Obecność objawów również może prowadzić do postawienia diagnozy

- Zmiany w charakterze wypróżnień
- Biegunka, zaparcie lub poczucie niepełnego wypróżnienia
- Obecność krwi w stolcu
- Stolce są cieńsze niż zazwyczaj
- Ogólny dyskomfort w jamie brzusznej (wzdęcia, bóle, poczucie pełności, i/lub skurcze)
- Spadek wagi bez uchwytnej przyczyny
- Uczucie stałego zmęczenia
- Wymioty

Rak we wczesnym stopniu zaawansowania jest zwykle bezobjawowy

Objawy raka okrężnicy i ich częstość w zależności od lokalizacji (n=180)



Jak stawia się diagnozę ?

- Wywiad
 - charakter wypróżnień
 - objawy
- Badanie fizykalne
 - per rectum
 - brzucha
 - ogólne (anemia)
- Badania krwi
 - morfologia
 - biochemiczne
 - funkcji wątroby
 - markery nowotworowe (CEA)
- Badania radiologiczne
 - zdjęcia kl. piersiowej i jamy brzusznej (RTG)
 - ultrasonografia (USG)
 - tomografia komputerowa (TK)
 - rezonans magnetyczny (MR)
- Endoskopia
 - rektoskopia
 - sigmoidoskopia
 - kolonoskopia

Klasyfikacja patomorfologiczna

- 95 % przypadków raka jelita grubego i odbytnicy to raki gruczołowe
- Pozostałe 5 % to raki płaskonabłonkowe, mieszane gruczołowo – płaskonabłonkowe raki niezróżnicowane i niesklasyfikowane
 - Raki odbytu to najczęściej raki płaskonabłonkowe.

Klasyfikacja patomorfologiczna

- W zależności od polimorfizmu komórek i jąder komórkowych, aktywności mitotycznej oraz zdolności tworzenia struktur gruczołowych wyróżnia się stopnie zróżnicowania
 - G1 – wysoki (25 %)
 - G2 – średni (60 %)
 - G3 – niski (15 %)

Klasyfikacja makroskopowa

- Wyróżnia się następujące typy raka jelita grubego:
 - polipowaty
 - owrzodziały i grzybiasty
 - owrzodziały i zwężający
 - rozlegle naciekający

Klasyfikacja Astlera–Collera

Klasa	Opis
A	rak ograniczony do błony podśluzowej
B1	rak dochodzi do błony mięśniowej ale jej nie przekracza
B2	rak nacieka całą ścianę jelita, bez zajęcia węzłów chłonnych
C1	jak w B1, ale z zajęciem węzłów chłonnych
C2	jak w B2, ale z zajęciem węzłów chłonnych
D	przerzuty odległe

Klasyfikacja Dukeesa

Klasa	Opis
A	nowotwór nie przekracza ściany jelita
B	nowotwór przekracza ścianę jelita do surowicówki lub tkanki tłuszczowej okołoodbytniczej
C	Przerzuty w węzłach chłonnych
D	przerzuty odległe

Klasyfikacja TNM

- T – guz pierwotny
- TX nie można ocenić guza pierwotnego
- T0 nie stwierdza się guza pierwotnego
- Tis carcinoma in situ – komórki raka widoczne w nabłonku, naciek nie przekracza błony podstawnej lub blaszki właściwej błony śluzowej, nie stwierdza się przekraczania blaszki mięśniowej błony śluzowej
- T1 guz nacieka błonę podśluzową
- T2 guz nacieka warstwę mięśniową
- T3 guz nacieka przez warstwę mięśniową do warstwy podsurowiczkowej lub do niepokrytych otrzewną tkanek okołookrężniczych bądź okołodbytnicznych
- T4 guz nacieka przez ciągłość inne tkanki i narządy lub przerasta otrzewną trzewną; naciekanie przez ciągłość dotyczy też innych okolic jelita grubego zajętych w wyniku przerastania błony surowiczej

Klasyfikacja TNM

- N – okoliczne węzły chłonne
- NX nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
- N0 regionalne węzły chłonne bez przerzutów nowotworu
- N1 przerzuty nowotworu w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych
- N2 przerzuty nowotworu w 4 i więcej regionalnych węzłach chłonnych
- M – przerzuty odległe
- MX nie można ocenić występowania przerzutów odległych
- M0 nie stwierdza się przerzutów odległych
- M1 stwierdza się przerzuty odległe

Klasyfikacja kliniczno- patomorfologiczna (na podstawie TNM)

- Stopień 0 Tis N0 M0
- Stopień I T1 N0 M0 , T2 N0 M0
- Stopień II T3 N0 M0, T4 N0 M0
- Stopień III każdy T N1 M0,
każdy T N2 M0
- Stopień IV każdy T każdy N M1

Chirurgia jest podstawową metodą leczenia raka jelita grubego



Leczenie chirurgiczne

- Rak odbytnicy położony na wysokości lub poniżej załamka otrzewnej (<10 cm od odbytu):
- *Stopień 0* – wycięcie miejscowe (dostęp przez odbyt)
- *Stopień 1* – resekcja tylna m. Kraske; resekcja przednia; amputacja brzuszna–kroczoza
- *Stopień 2* – radioterapia–resekcja przednia; amputacja brzuszna–kroczoza – ewentulanie chth

Leczenie chirurgiczne

- *Stopień 3* –rth, rth +chth– resekcja przednia; amputacja brzuszna–kroczoza –ewentualnie chth
- *Stopień 4* – operacje paliatywne (resekcja przednia; amputacja brzuszna–kroczoza); _kolostomia, operacje radykalne (radykalne leczenie zmian przerzutowych)/rth/chth

Leczenie chirurgiczne

- Rak odbytnicy położony powyżej załamka otrzewnej (>10cm od odbytu):
 - *Stopień 0* – wycięcie metodą endoskopową
 - *Stopień 1* – resekcja przednia
 - *Stopień 2* – resekcja przednia ,ewentualnie chth

Leczenie chirurgiczne

Rak odbytnicy położony powyżej załamka otrzewnej (>10 cm od odbytu):

- *Stopień 3* – resekcja przednia, chemioterapia
- *Stopień 4* – operacje paliatywne (resekcja przednia; kolostomia), operacje radykalne (radykalne leczenie zmian przerzutowych) /rth/chth

Radioterapia pozwala poprawić wyniki leczenia raka odbytnicy

- Duże lub nieoperacyjne guzy
- Brak możliwości wykonania operacji
- Skojarzenie z chemioterapią
 - standardowy 5-FU,
 - kapecytabina,
 - oksaliplatyna,
 - irinotekan
- Przed operacją
 - zmniejszenie guza
 - ułatwienie resekcyjności
 - redukcja nawrotów
- Po operacji
 - uzupełnienie po nieradykalnym zabiegu
 - redukcja nawrotów



Radioterapia przedoperacyjna raka odbytnicy

Wskazania:

- rak odbytnicy położony na wysokości lub poniżej załamka otrzewnej (do 10–12 cm od brzegu odbytu)
- miejscowe (regionalne) zaawansowanie w ocenie przedoperacyjnej(T3–4,NX–0,M0 lub każde T,N1–2, M0)
- miejscowo zaawansowany i nieresekcyjny guz odbytnicy(wskazanie do radiochemio terapii przedoperacyjnej)

Radioterapia pooperacyjna raka odbytnicy

- Wskazaniem jest obecność niekorzystnych czynników rokowniczych w badaniu patomorfologicznym preparatu operacyjnego :
 - zajęcie marginesu obwodowego lub margines krótszy niż 1 mm
 - naciekanie tk. tłuszczowej okołojelitowej
 - zajęcie ww. chłonnych
 - szerzenie wzdłuż włókien nerwowych
 - obecność zatorów z kom. nowotworowych
 - niski stopień dojrzałości nowotworu (GIII)
 - przedziurawienie ściany jelita

Leczenie systemowe może być stosowane w terapii uzupełniającej po zabiegu i w chorobie rozsianej

- Chemioterapeutyki dożylne:
 - 5-FU i leukoworyna
 - oksaliplatyna
 - irinotekan
- Chemioterapeutyki doustne:
 - kapecytabina
- Leki biologiczne:
 - Bewacizumab
 - Cetuksimab
 - Panitumumab

Badania kontrolne po leczeniu

Regularne oznaczanie CEA w ciągu pierwszych 36 mc co 3 mc. W przypadku wzrostu CEA należy wykonać kolonoskopię oraz badanie KT jamy brzusznej i miednicy i rtg lub KT kl. piersiowej

- Czulość tego badania wynosi 50–60 %, większa w przypadku przerzutów do wat roby i przestrzeni zaotrzewnowej niż w przypadku przerzutów do otrzewnej , płuc i innych narządów

Badania kontrolne po leczeniu

- Stężenie CEA powyżej 20 ng/ml – podejrzenia przerzutów do wątroby
- –u 10 –15 % chorych na raka jelita grubego – nie dochodzi do wydzielania CEA
- – połączenie badania KT lub usg jamy brzusznej plus oznaczanie CEA – ujawnia zmiany w wątrobie z czułością 96 %

Rak kanału i brzegu odbytu

- „rak odbytu” – rak kanału i brzegu odbytu – różne jednostki – różne leczenie
- – występują rzadko stanowią 1,5 % raków przewodu pokarmowego
- – infekcja wirusem HPV jest bardzo często czynnikiem etiologicznym – rak brzegu odbytu rozwija się często na podłożu kłykcin kończystych

Rak kanału i brzegu odbytu

- –rak brzegu odbytu uważany jest za raka skóry. TNM taki sam jak w raku skóry.
- –leczeniem z wyboru jest wycięcie miejscowe
- –często w celu uzyskania lepszego efektu czynnościowego stosuje się radykalną radiochemioterapię

Rak kanału odbytu

- Radiochemioterapia jest leczeniem z wyboru u każdego chorego na raka płaskonabłonkowego kanału odbytu.
- Wykonanie amputacji sposobem brzuszno-krzyżowym jako leczenie pierwotne jest błędem !
- – rak kanału odbytu jest nowotworem promienioczułym (skuteczność miejscowa radiochemioterapii wynosi około 70 %

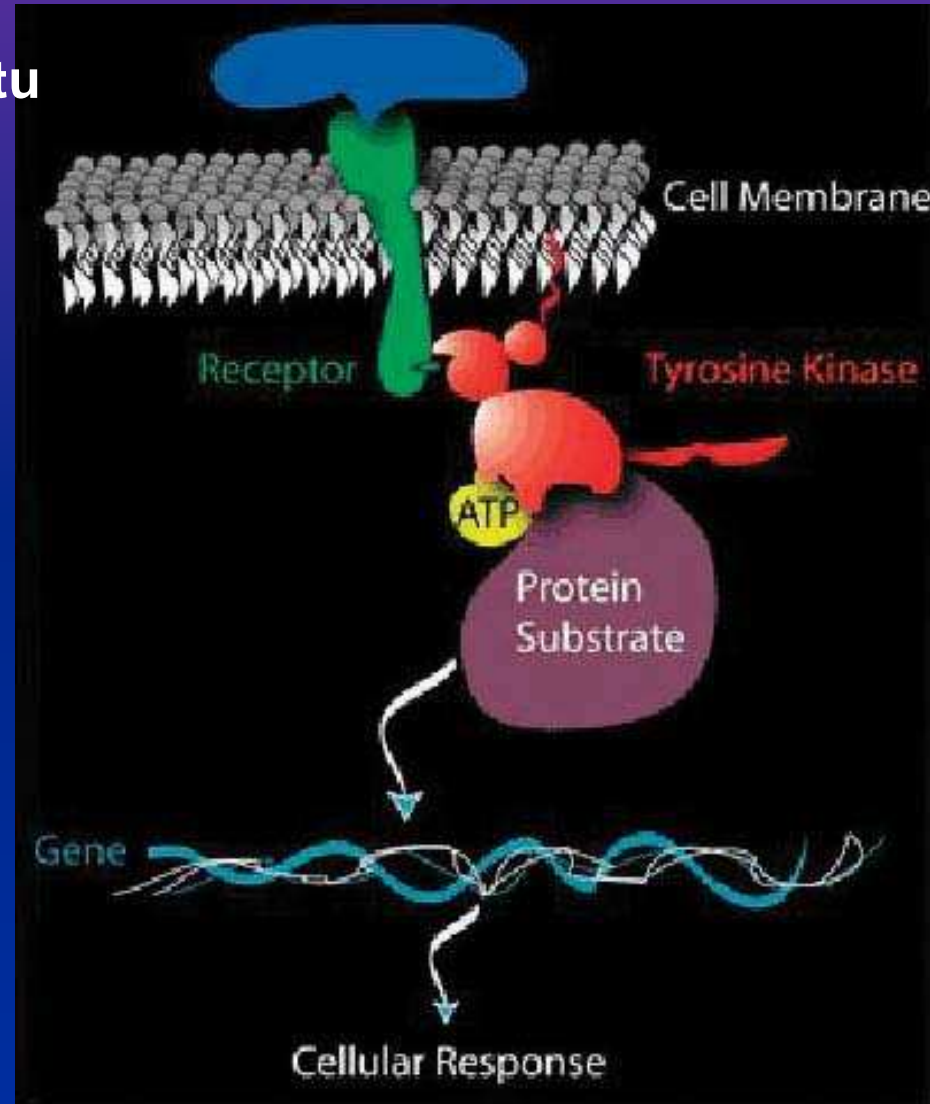
Nowa szansa dla
chorych
na raka jelita
grubego

Czynniki wzrostu i receptory

Czynnik wzrostu

Receptor

Gen



Błona komórkowa

Kinaza tyrozyny

Fosforylacja

Substrat białkowy

Odpowiedź komórkowa

CETUXIMAB (ERBITUX)

- Inhibitor receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGF – epidermal growth factor)
- Zarejestrowany do leczenia nawrotowego, opornego, rozszianego raka jelita grubego, nowotworów głowy i szyi.
- Zaburzanie przekazywania sygnałów, wpływ na angiogenezę, synergizm z chemioterapią

BEVACIZUMAB (AVASTIN)

Rekombinowane, humanizowane p/ciało monoklonalne przeciw naczyniowo–śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu (vascular endothelial growth factor, VEGF).

Pierwszy o działaniu antyangiogennym zarejestrowany w Polsce, oparty o hamowanie VEGF.

- Zarejestrowany do leczenia I linii chorych z uogólnionym rakiem jelita grubego w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu 5–FU/LV.

Bevacizumab przedłuża czas przeżycia o 30% (20,3 w stosunku do 15,6 miesiąca , $p < 0,001$).

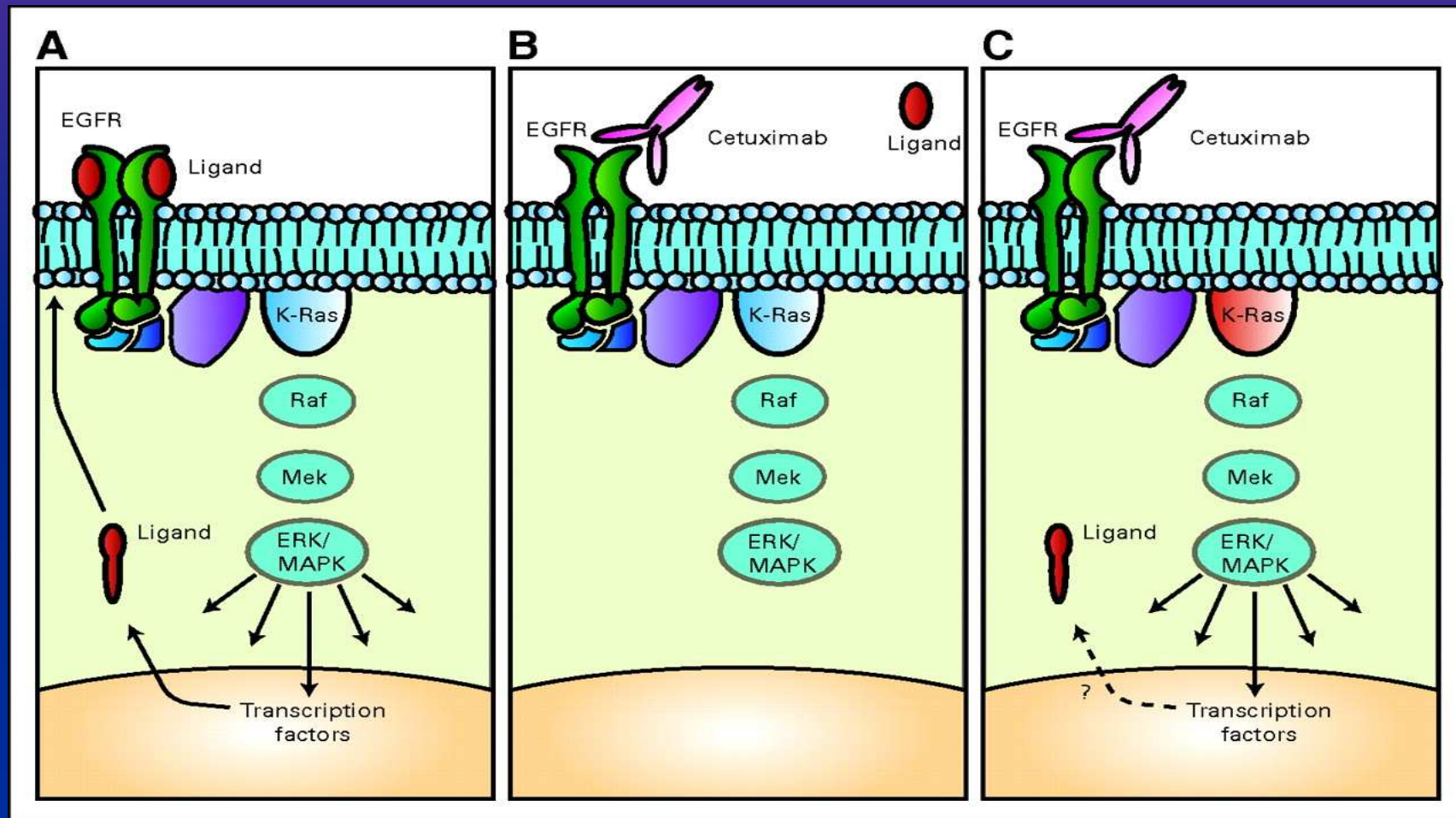
- Bevacizumab przedłuża czas wolny od progresji choroby o 71% (10,6 w stosunku do 6,2 miesiąca, $p < 0,001$).

-

Avastin[®] - jedyny lek antyangiogeny, przedłużający czas przeżycia

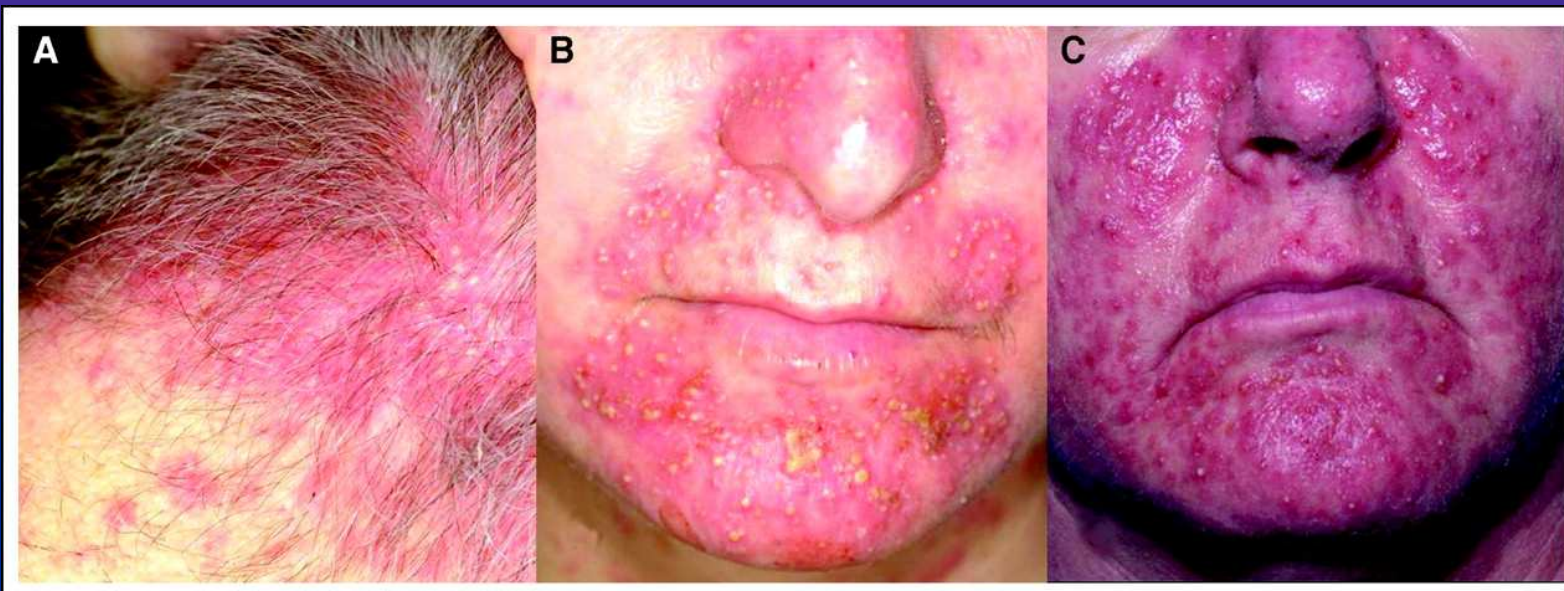
- ✔ Zarejestrowany do leczenia I linii chorych z uogólnionym rakiem jelita grubego w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu 5-FU/LV.**
- ✔ Avastin[®] przedłuża czas przeżycia o 30% (20,3 w stosunku do 15,6 miesiąca , $p < 0,001$).**
- ✔ Avastin[®] przedłuża czas wolny od progresji choroby o 71% (10,6 w stosunku do 6,2 miesiąca, $p < 0,001$).**
- ✔ Avastin[®] jest dobrze tolerowany i ma korzystny profil bezpieczeństwa.**

Przeciwciała monoklonalne anty-EGFR i *KRAS* modulują przekaz sygnału szlaku EGFR



Częstość mutacji *KRAS* u chorych na raka jelita grubego:
~40%

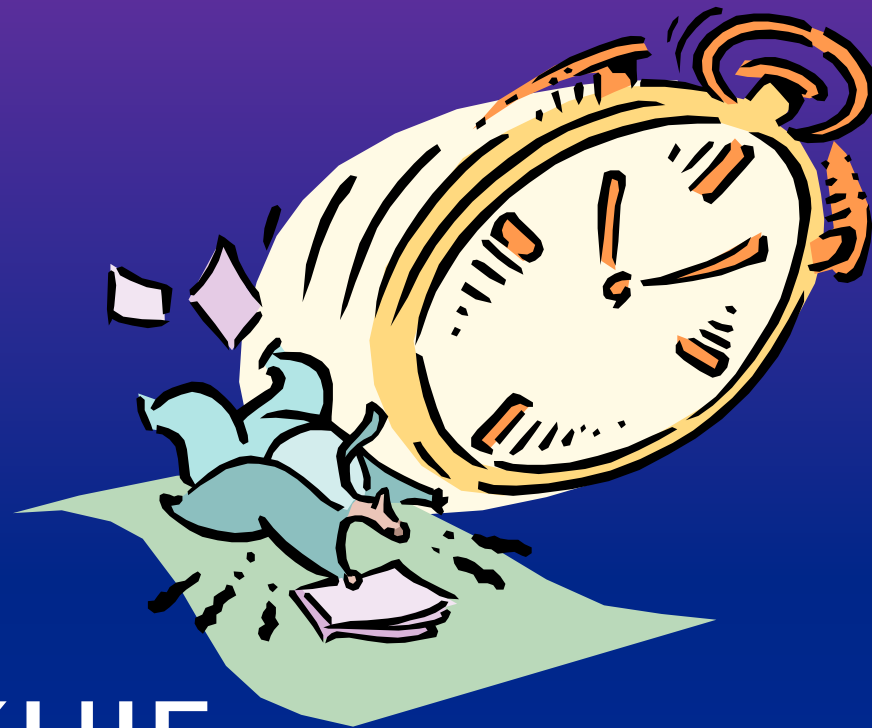
TOKSYCZNOŚCI SKÓRNE – WYSYPKA SKÓRNA PRZYPOMNIAJĄCA TRADZIK W STOPNIU 3



Cetuksymab	>80%
Panitumumab	~ 90%
Gefitynib	53-65%
Erlotynib	67-79%

Związek pomiędzy OS, a nasileniem toksyczności skórnych u chorych leczonych cetuksymabem, ale

Toksyczności skórne występują także u chorych, którzy nie odnoszą korzyści z leczenia, a około 20% chorych bez toksyczności skórnych odnosi korzyści z leczenia



DZIĘKUJĘ