

Rak jelita grubego

Jak powstaje?

Rozpoznanie.

Leczenie.

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

EPIDEMIOLOGIA

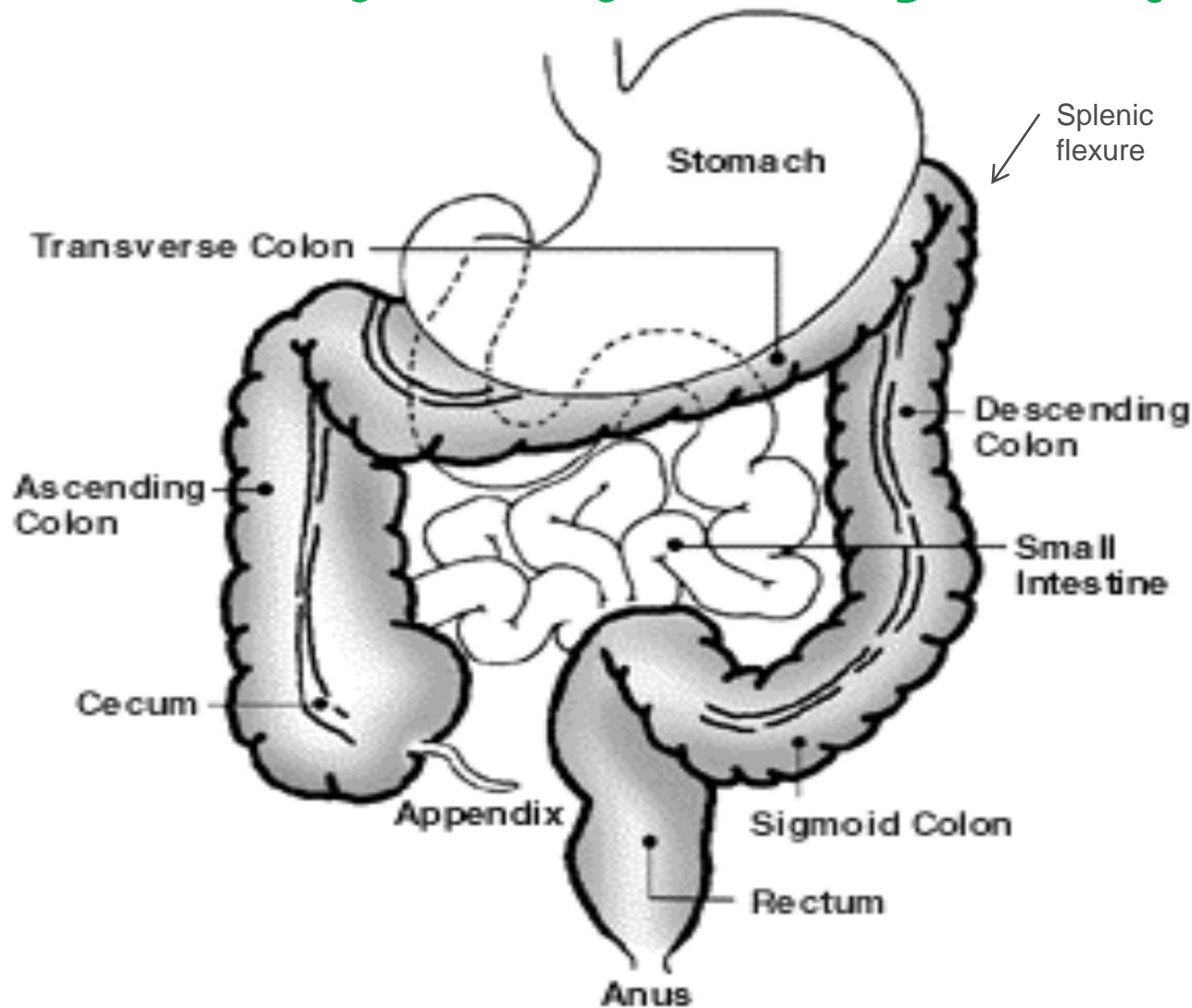
Polska: drugi pod względem zapadalności nowotwór złośliwy u dorosłych obu płci.

Rosnący trend zachorowalności

Okolo 10 % przypadków u kobiet i u mężczyzn

Wysoki wskaźnik umieralności

Diagram przedstawiający okrężnicę i odbytnicę

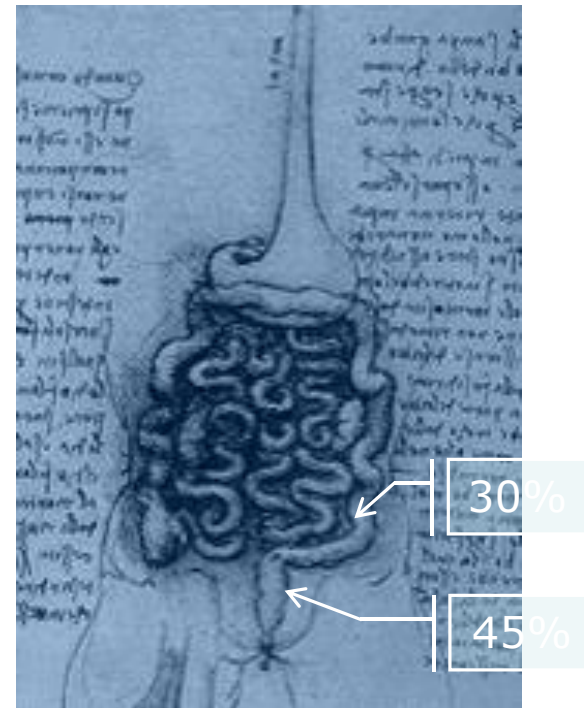


Rak jelita grubego w Polsce w 2015 roku ¹

- Drugi co do częstości zachorowań nowotwór u obu płci
w 2010 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 17 000 chorych (30 % rak okrężnicy; 45 % rak odbytnicy)
- Występowanie przerzutów :
 - 20% pacjentów ma chorobę rozsiałą w momencie rozpoznania
 - 40% wszystkich chorych ostatecznie będzie miało przerzuty
- 11 000 kobiet i mężczyzn umarło w 2010 roku z powodu raka jelita grubego

EPIDEMIOLOGIA- LOKALIZACJA

- 45% raków jest zlokalizowanych w odbytnicy
- 30% w esicy
- 3 – 5% guzy mnogie
- W ostatnich latach obserwowany jest trend przesuwania się zmian do prawej połowy okrężnicy.



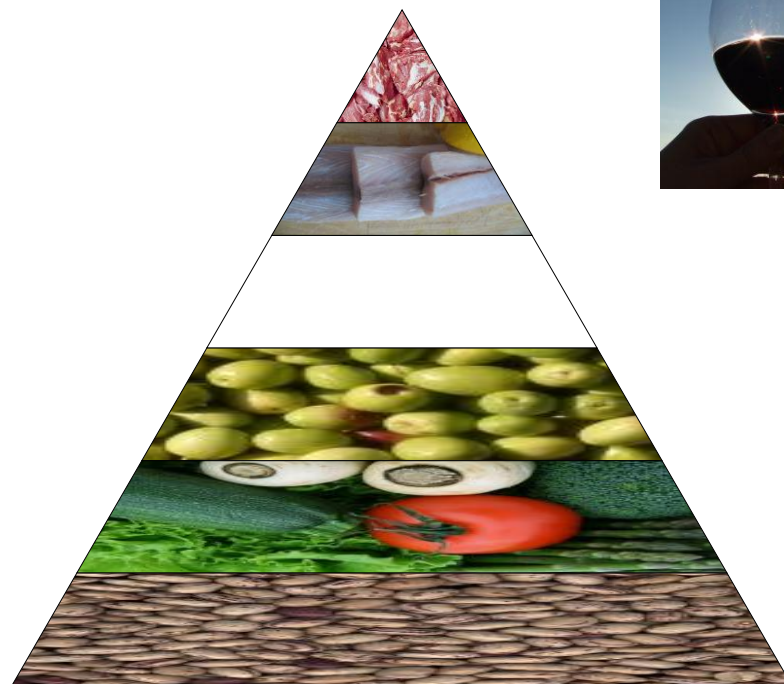
ETIOLOGIA: CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE

- Wysokoenergetyczna dieta, bogata w tłuszcze zwierzęce i czerwone mięso (zwłaszcza w produkty jego smażenia)
- Niskie spożycie warzyw i owoców
- Niska aktywność fizyczna
- Palenie tytoniu

CZYNNIKI PROTEKCYJNE:

Dieta śródziemnomorska

- Czerwone mięso spożywane w niewielkich ilościach
- Białko: rośliny strączkowe, drób, ryby (kwasy omega-3 w rybach morskich)
- Oliwa z oliwek (NNKT)
- Duże ilości warzyw i owoców
- Czerwone wino: 1-2 kieliszki dziennie



CZYNNIKI PROTEKCYJNE:

- Dieta bogata w warzywa i owoce (błonnik i witaminy)
- Aktywność fizyczna
- Preparaty wapnia
- Niesterydowe leki przeciwzapalne



ETIOLOGIA: CZYNNIKI WEWNĘTRZNE

- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*colitis ulcerosa*): 20-krotny wzrost ryzyka u osób o długoletnim przebiegu choroby
- Choroba Leśniowskiego-Crohna: 5-6-krotne zwiększenie ryzyka
- Gruczolaki (polipy) jelita grubego

ETIOLOGIA: CZYNNIKI WEWNĘTRZNE

- Gruczolaki (*adenomata*, l. poj. *adenoma*)
 - Cewkowe (*tubulare*) - 75% ogółu zmian, 5% ulega transformacji nowotworowej.
 - Kosmkowe (*villosum*) - 10% zmian, 40% z nich ulega transformacji nowotworowej.
 - Cewkowo-kosmkowe (*tubulo-villosum*) - 15% zmian, 20% ulega transformacji nowotworowej.
 - Cechą wspólną gruczolaków jest dysplazja nabłonka.

ETIOLOGIA: CZYNNIKI WEWNĘTRZNE

- Gruczolaki

- Ryzyko transformacji zależy od średnicy:

- <1cm – do 5% raków przedinwazyjnych i
1% raków inwazyjnych,

- >2cm – do 18% raków przedinwazyjnych,
10 - 50% zmian inwazyjnych

- Wszystkie stwierdzone w badaniu endoskopowym gruczolaki powinny zostać usunięte (endoskopowa polipektomia w przypadku mniejszych zmian, resekcja chirurgiczna w przypadku polipów o większych wymiarach, trudnych do usunięcia endoskopowego)

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

Zespół Lyncha

- 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

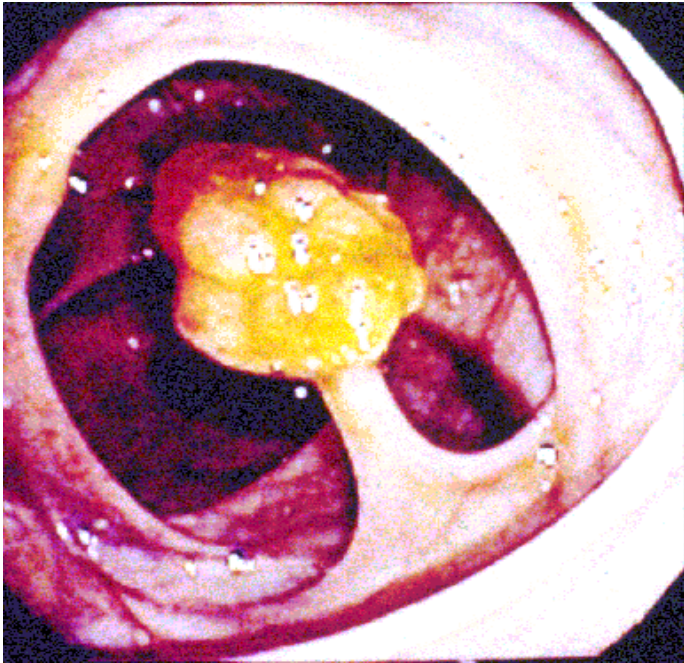
- Przyczyną wysokiego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego jest mutacja genu APC (białko blokujące aktywność β -kateniny pobudzającej proliferację)
- U części nosicieli mutacji już w okresie wczesnej młodości stwierdza się liczne polipy jelita grubego i żołądka.

Zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej - FAP

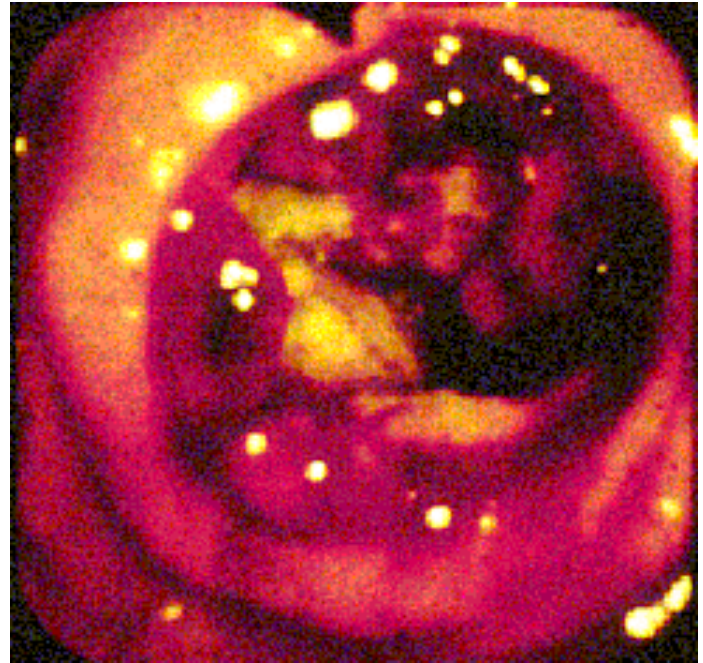
- U nosicieli mutacji w genie APC zwiększone ryzyko zachorowania na raka żołądka i jelita cienkiego
- Do pozajelitowych manifestacji FAP należą guzy desmoidalne, wątrobiak płodowy, rak tarczycy, rdzeniak płodowy, charakterystyczne wyrośla kostne i zmiany w siatkówce oka.
- Prawdopodobieństwo rozwoju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

Historia naturalna choroby - polipy przekształcają się w nowotwory złośliwe

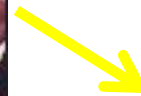
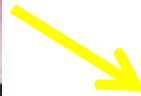
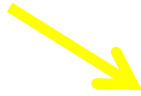
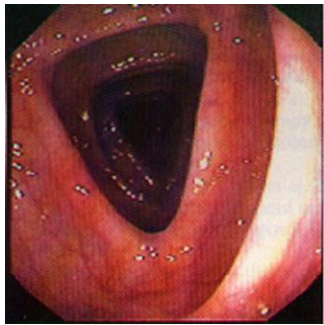
Polip



Zaawansowany
krwawiący rak



Rozwój raka gruczołowego wymaga czasu



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

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 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

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 – ewentualnie 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



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

- Czułość 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 %

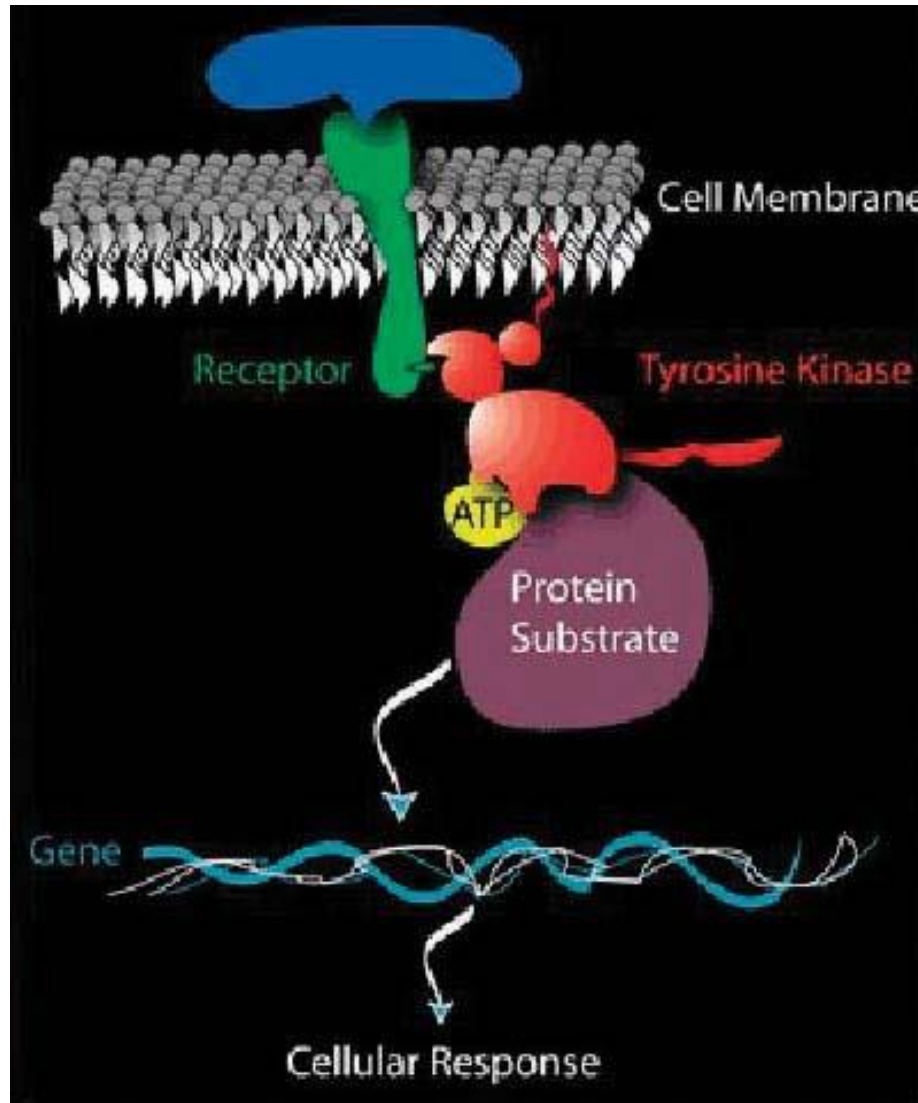
**Nowa szansa dla
chorych
na raka jelita
grubego**

Czynniki wzrostu i receptory

Czynnik wzrostu

Receptor

Gen



Błona komórkowa

Kinaza tyrozyny

Fosforylacja

Substrat białkowy

Odpowiedź komórkowa

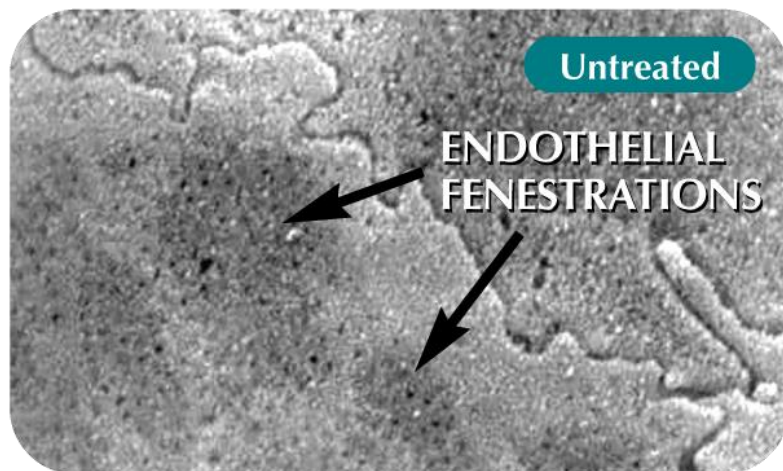
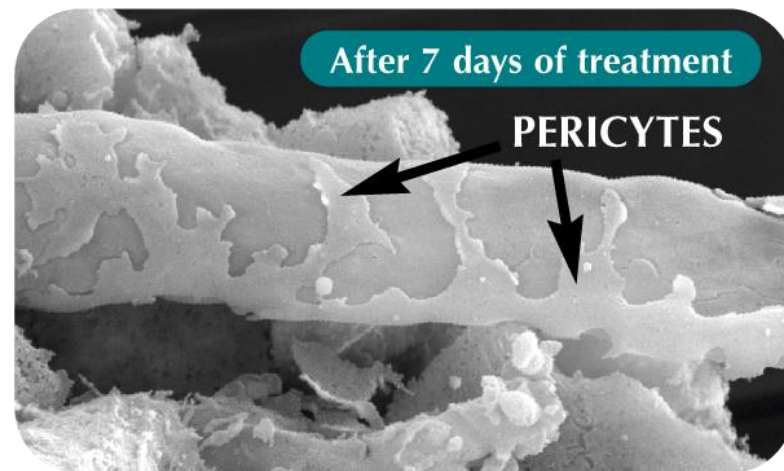
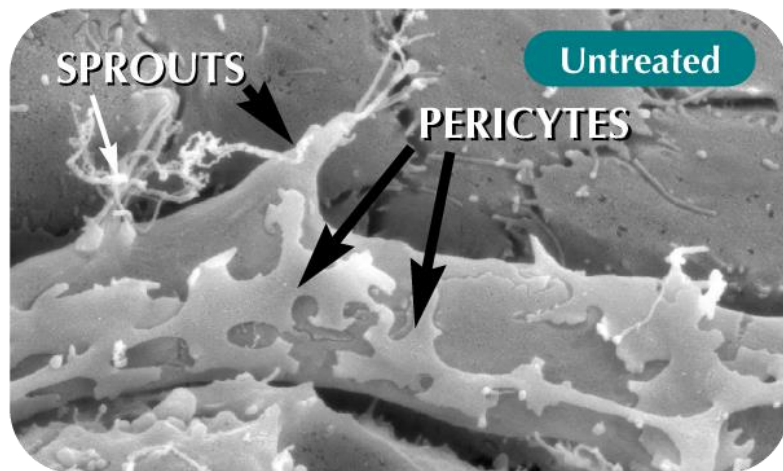
PRZEŁOM W LECZENIU SYSTEMOWYM ?

○ **BEWACIZUMAB**

○ PANITUMUMAB

○ CETUXIMAB

Normalizacja patologicznego unaczynienia po zahamowaniu VEGF^{1*}

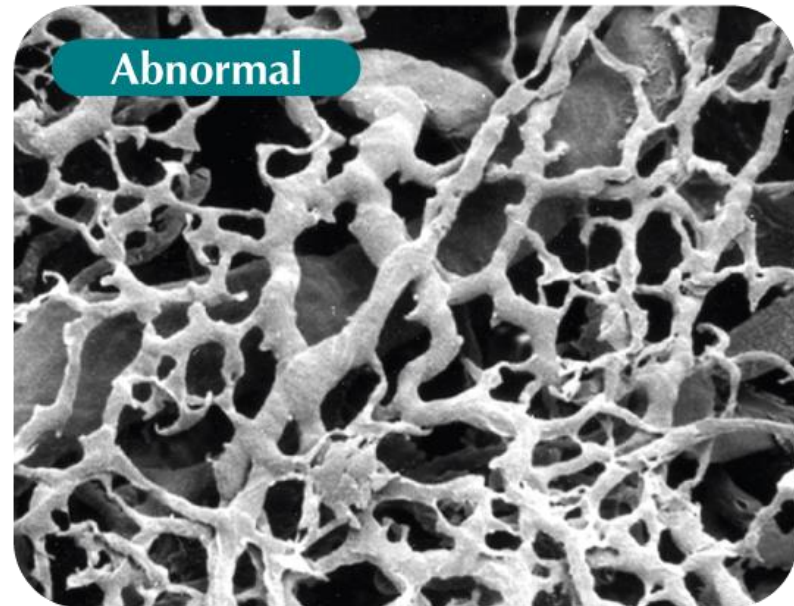
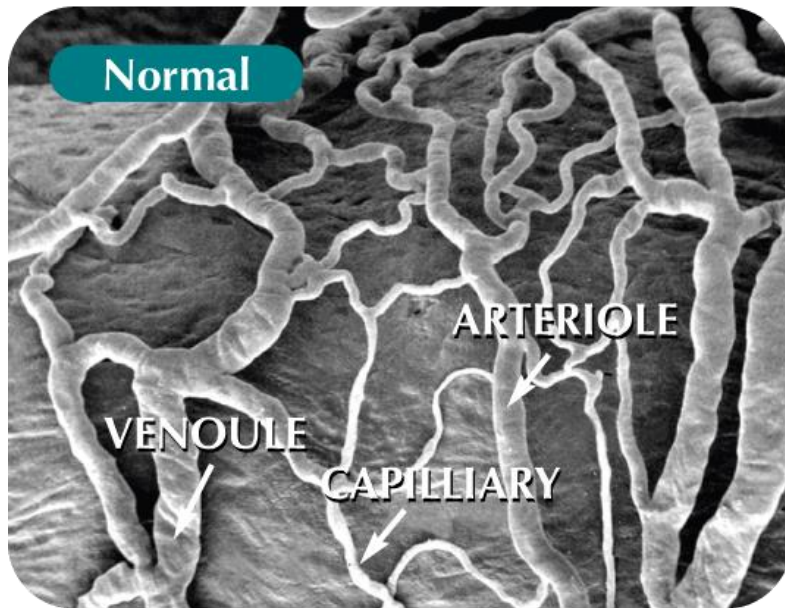


Zaadaptowano z Inai 2004.¹ Przedruk z *Am J Pathol* 2004, 165:35-52 za zgodą American Society for Investigative Pathology.

39 Syntnik anty-VEGF: AG013736 (inhibitor kinazy tyrozynowej VEGF); t_{1/2} = 2 – 5h.²

Referencje: 1. Inai T i wsp. *Am J Pathol.* 2004;165:35-52. 2. Rugo HS i wsp. *J Clin Oncol.* 2005;23:5474-5483.

Istniejące unaczynienie guza jest nieprawidłowe i nie sprzyja terapii przeciwnowotworowej

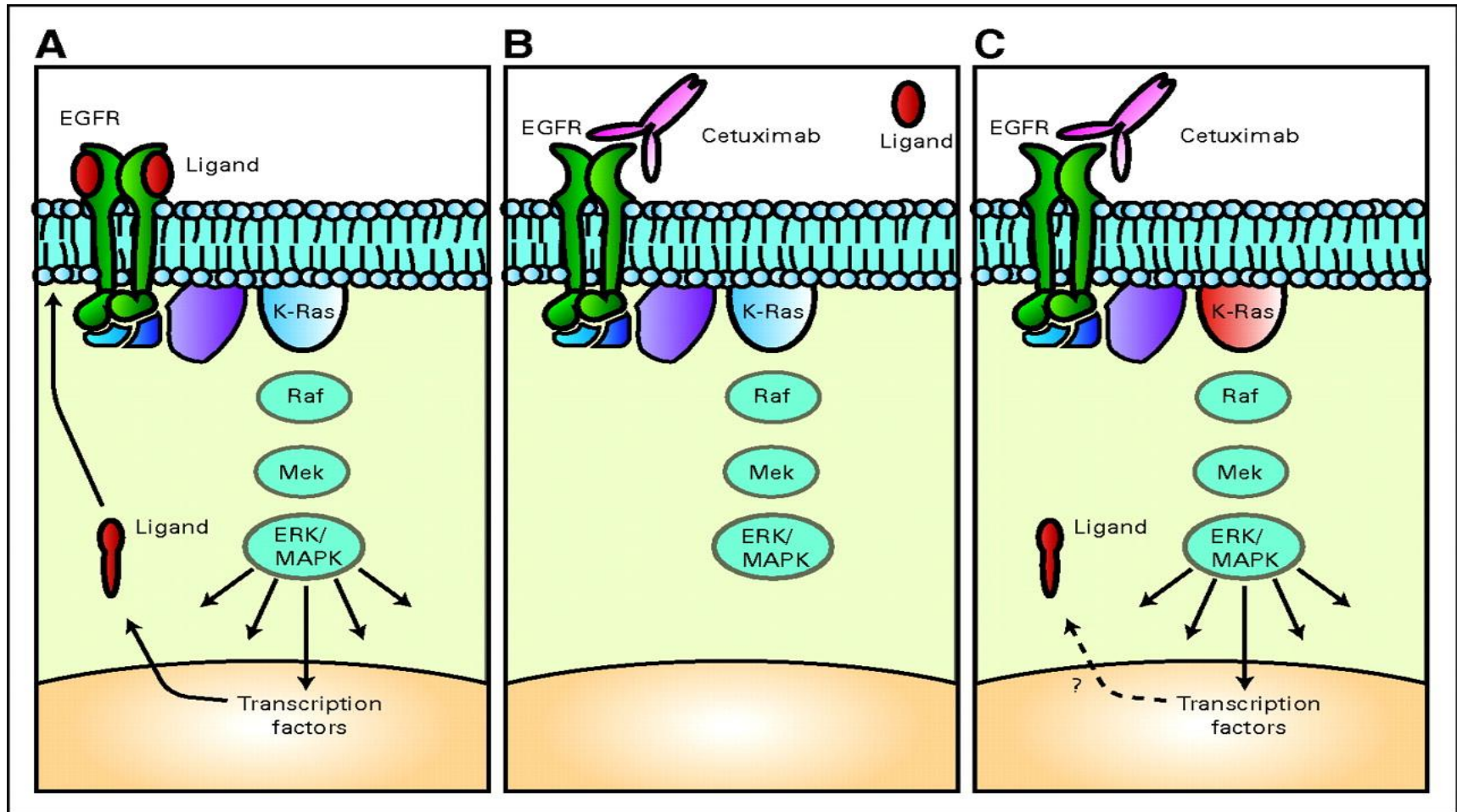


Zaadaptowano z: McDonald 2003. Reprodukacja za zgodą *Nature Medicine*.

CETUXIMAB (ERBITUX)

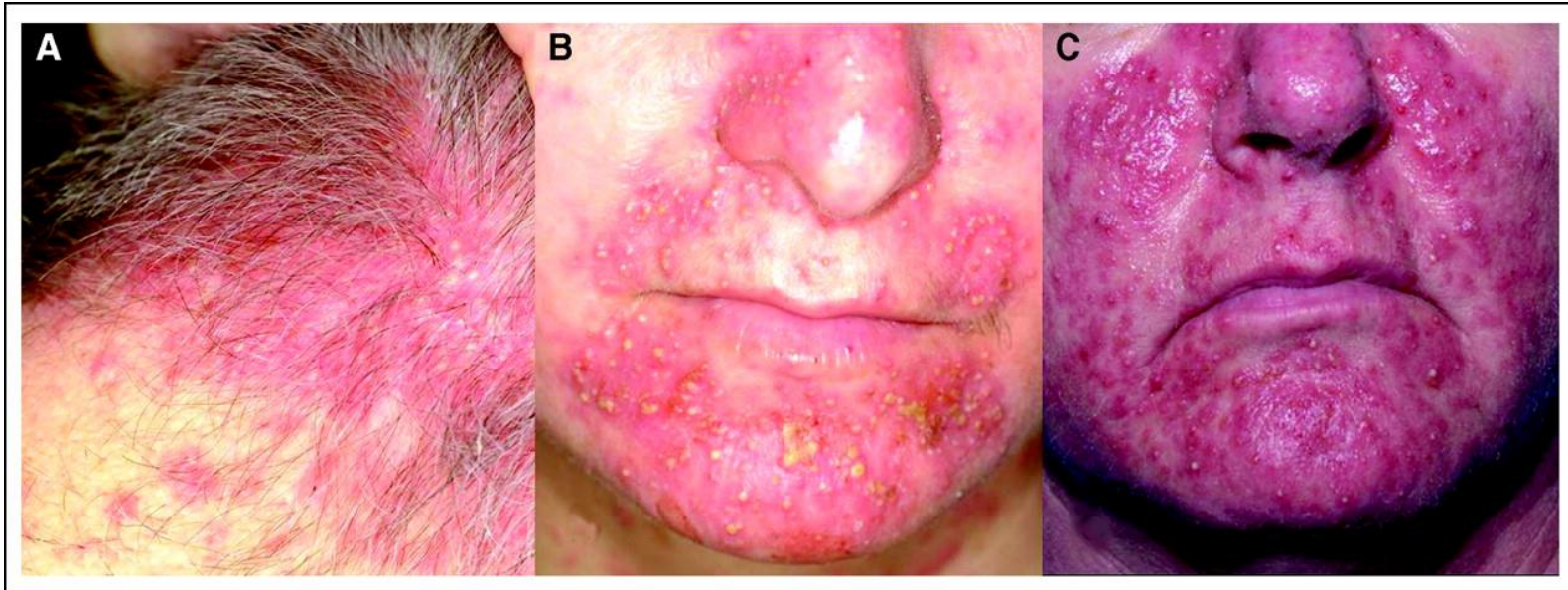
- Inhibitor receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGF – epidermal growth factor)
- Zarejestrowany do leczenia nawrotowego, opornego, rozszianego raka jelita grubego, nowotworów głowy i szyi.
- Zaburzanie przekazywania sygnałów, wpływ na angiogenezę, synergizm z chemioterapią

Przeciwciała monoklonalne anti-EGFR i *KRAS* moduluje 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

BEVACIZUMAB (AVASTIN)

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

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

Do zastosowania w każdym zarejestrowanym schemacie chemioterapii u pacjentów z rozsiałym rakiem jelita grubego.

Do leczenia w II linii, prowadzonym do progresji choroby.

Rak jelita grubego



Inna lokalizacja



Inna epidemiologia



Inna biologia



Inne leczenie

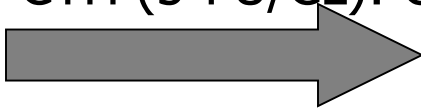
Ale raka jelita grubego i raka odbytnicy w stadium rozsiewu leczymy identycznie

Wyniki leczenia chorych na raka jelita grubego w stadium rozsiewu

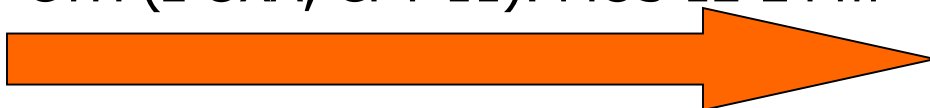
bez leczenia : MOS 6-12 m



CTH (5-FU/CL): ORR-10-20% MOS <12 m



CTH (z OXA, CPT-11): MOS 12-24 m



CTH (z OXA, CPT-11)+ metastazektomia: 5yOS ~30 % (10-60%)



U chorych z przerzutami resekcyjnymi !

Więc zasadnicze pytanie dla wyboru postępowania
Czy są to przerzuty resekcyjne ???

Rozsiew po leczeniu radykalnym

Przerzuty

Resekcyjne

Niskie ryzyko

- pojedyncze ognisko
- < 5 cm
- N0 pierwotnie
- metachroniczny rozsiew lub DFS > 12 m
- CEA < 100 ng/ml

Chirurgia

**Nieresekcyjne
(ale potencjalnie resekcyjne)**

Onkologicznie ryzykowne

- wiele ognisk
- > 5 cm
- N+ pierwotnie
- synchroniczny rozsiew lub DFS < 12 m
- CEA > 100 ng/ml

Technicznie Ryzykowne

- Lokalizacja blisko ż. wrotnej
- Konieczna duża resekcja

Neo CTH +/- leki biologiczne

↓
Chirurgia

Nieresekcyjne

Warunkowo resekcyjne

- Zajęte > 70-80% wątroby
- zajęte 6 segmentów

Indukcyjna CTH

↓
Chirurgia
jeśli odpowiedź

Bezwzględnie nieresekcyjne

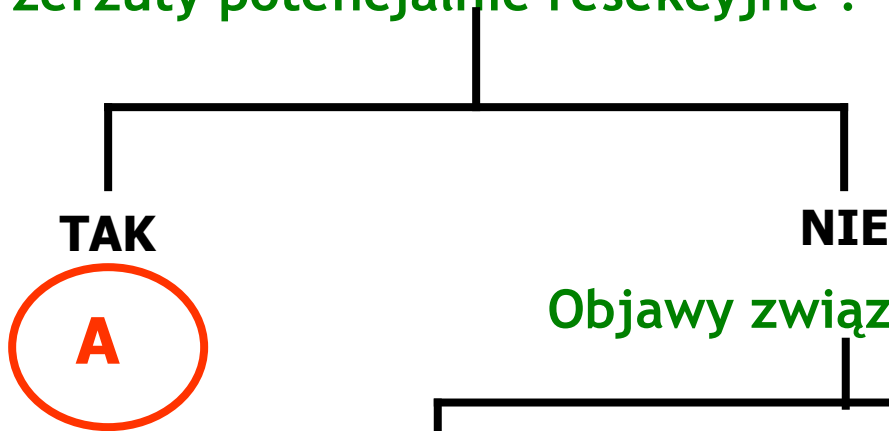
- Nieoperacyjne przerzuty poza wątrobą

Paliatywna CTH +/- leki biologiczne

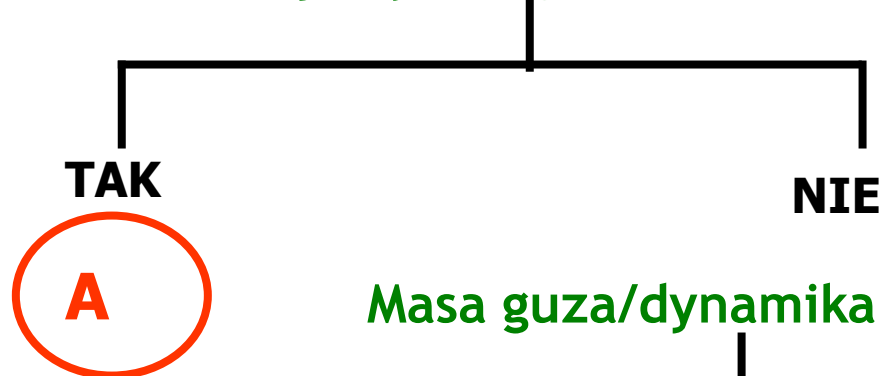
Wybór leczenia agresywne vs mniej agresywne

- Ocena prawdopodobnych możliwości leczenia kolejnych linii
- Wiek i stan sprawności
- Choroby współistniejące
- Spodziewana toksyczność
- Wola chorych

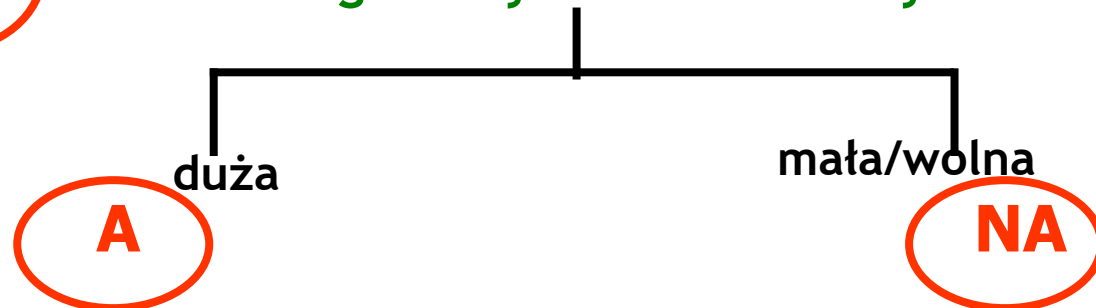
Przerzuty potencjalnie resekcyjne ?



Objawy związane z chorobą ?



Masa guza/dynamika choroby?



Rak jelita grubego w stadium rozsiewu

Cele leczenia

- Radykalne

-Izolowane, resekcyjne lub potencjalnie resekcyjne przerzuty

Wskazania do agresywnego leczenia

- Paliatywne

-Poprawa objawowa
-Wydłużenie przeżycia

Wskazania do agresywnego leczenia

-Duża dynamika
-Znaczna masa guza (objawy !)
-Prawdopodobne leczenie kolejnych linii
-Wysoki PS
-Brak p/wskazań
-Wola chorych

Wybór leczenia agresywne vs mniej agresywne

1. czy 2. linia ?

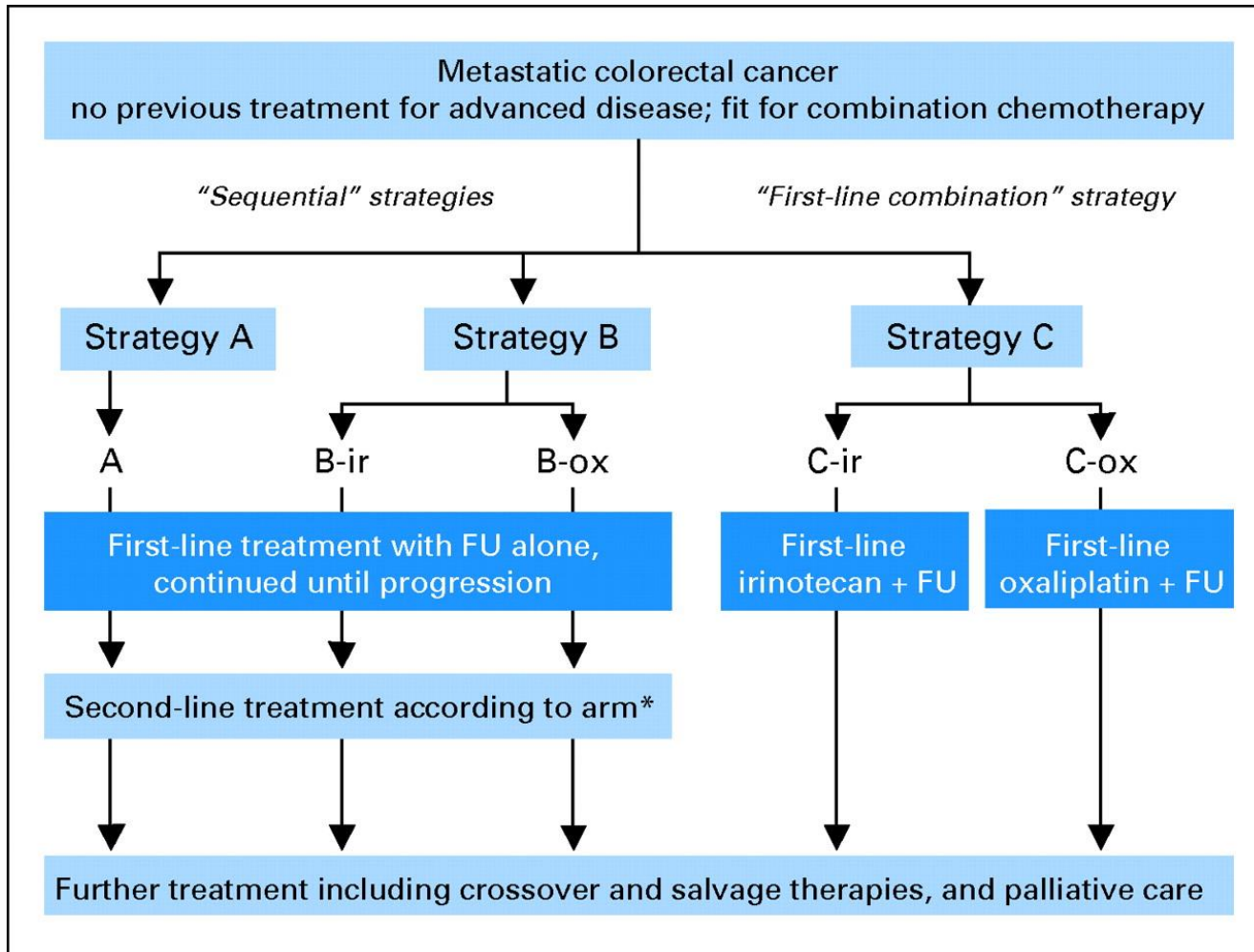
- Lepsza tolerancja (QoL)
- Leczenie chorych z chorobami towarzyszącymi, w podeszłym wieku, niższym PS
- Możliwość wykorzystania schematów dwulekowych w kolejnych liniach

1. czy 2 linia ?

- „Większe” odpowiedzi
 - Krótszy czas do uzyskania RR
- ale
- Gorsza tolerancja
 - Nie wszyscy chorzy kwalifikują się do takiego leczenia

Monoterapia w 1. linii VS schematy wielolekowe

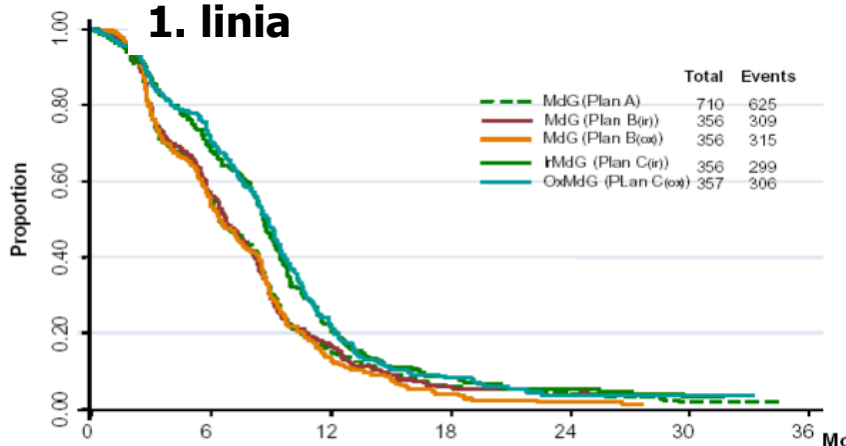
Badanie FOCUS



Monoterapia w 1. linii VS schematy wielolekowe

Badanie FOCUS

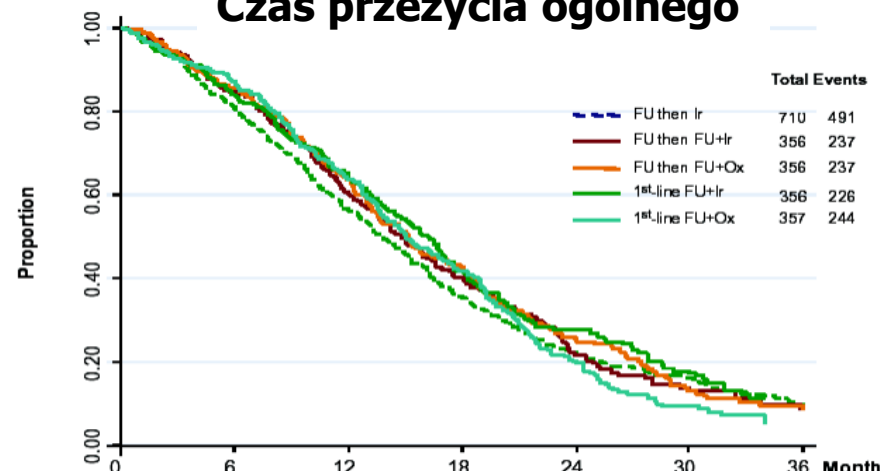
**Czas przeżycia wolnego od PD,
1. linia**



A MdG 6.3 mo
B(ir) MdG 6.7 mo
B(ox) MdG 6.4 mo
C(ir) IrMdG 8.6 mo
C(ox) OxMdG 8.8 mo

C(ir) A
C(ox) A

Czas przeżycia ogólnego



At risk:

	0	6	12	18	24	30	36
FU then Ir	710	547	319	166	76	45	19
FU then FU+Ir	356	285	169	90	37	17	9
FU then FU+Ox	356	286	172	96	46	20	11
1st-line FU+Ir	356	279	183	88	47	22	11
1st-line FU+Ox	357	298	183	94	36	12	3

U chorych leczonych w 1. linii schematem wielolekowym wydłużenie PFS, bez wpływu na czas przeżycia

Sekwencja leczenia

Czego uczą wyniki badań: FOCUS, CAIRO, LIFE

1. Leczenie sekwencyjne: cenną strategią „defensywną”
2. Może być stosowane u chorych z przerzutami nieresekcyjnymi, dobrym PS
3. Mniej chorych otrzyma leczenie 2. i 3. linii
4. Mniejsza częstość RR, nieco krótszy PFS, bez wpływu na OS

Gdy celem jest uzyskanie odpowiedzi: wskazane bardziej agresywne leczenie: schematy dwulekowe +/- leki ukierunkowane molekularnie: większa częstość odpowiedzi, dłuższy czas wolny od progresji, oraz czas przeżycia ogólnego

Aflibercept w leczeniu 2. linii

Badanie VELOUR

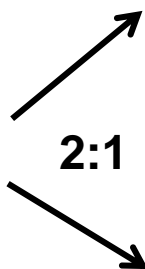


375 chorych wcześniej leczonych bewacyzumabem

- Główny punkt oceny: OS

Regorafenib w leczeniu „ratunkowym” Badanie CORRECT

Chorzy z PD po
standardowym
leczeniu
(wszystkie
dostępne)
(N = 760)



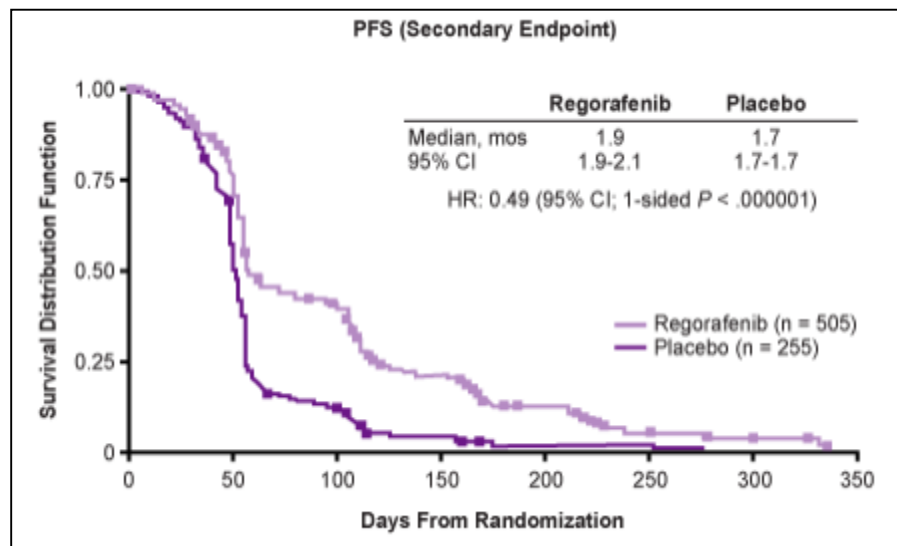
Ramię A: Regorafenib 160 mg po qd + BSC
Przez 21 dni w 28-dniowym cyklu

Ramię B: Placebo + BSC
Przez 21 dni w 28-dniowym cyklu

- TKI
- Główny punkt oceny: przeżycia ogólne
- Okolo 60% chorych \geq 4 linii leczenia
- Wszyscy chorzy leczeni BEW

Regorafenib w leczeniu „ratunkowym”

Wyniki



- Badanie przerwane po analizie okresowej

- Regorafenib/BSC vs placebo/BSC

- OS: 6.4 m vs 5.0 m; HR: 0.77, $P = .0052$

- PFS: 1.9 m vs 1.7 m; HR: 0.49, $P < .000001$

- DCR: 44.8% vs 15.3%; $P < .000001$

- RR (tylko PR): 1.0% vs 0.4%

- Powikłania :

- biegunka - 33.8% vs. 8.3%

- zmęczenie - 47.4% vs. 28.1%

- anoreksja - 30.4% vs. 15.4%

- zespół ręka -stopa - 46.6% vs. 7.5%

- zapalenie błon śluzowych - 27.2% vs. 3.6%

- wysypka - 26.0% vs. 4.0%

- nadciśnienie - 27.8% vs. 5.9%

MAB anty-EGFR w leczeniu rozsianego raka jelita grubego

3. linia	BOND: cetuksymab ± irynotekan NCIC C017: cetuksymab ± BSC Panitumumab vs BSC (KRAS <i>wild type</i>)
2. linia	BOND: cetuksymab ± irynotecan EPIC: irynotecan ± cetuksymab Panitumumab + FOLFIRI
1. linia	OPUS: FOLFOX ± cetuksymab CRYSTAL: FOLFIRI ± cetuksymab PACCE: CTH/bewacyzumab ± panitumumab CAIRO2: kapecytabina/oksaliplatyna/bew ± cetuksymab COIN: FOLFOX/CAPOX ± cetuksymab PRIME: FOLFOX ± panitumumab NORDIC VII: FLOX ± cetuksymab