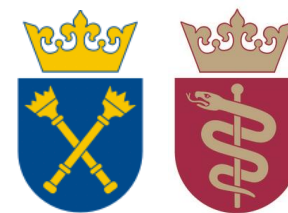




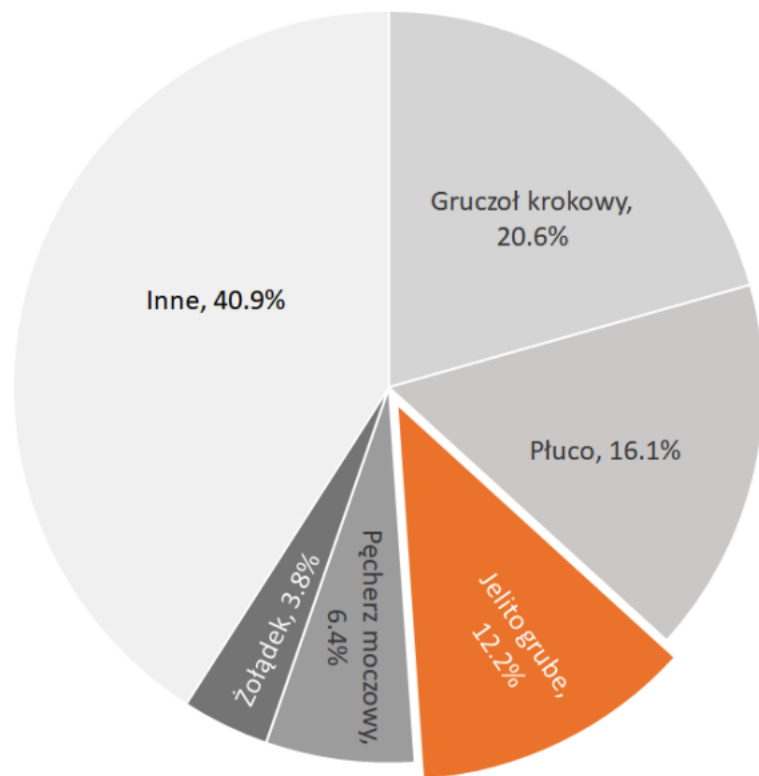
Diagnostyka i leczenie nowotworów jelita grubego

Anna Buda-Nowak

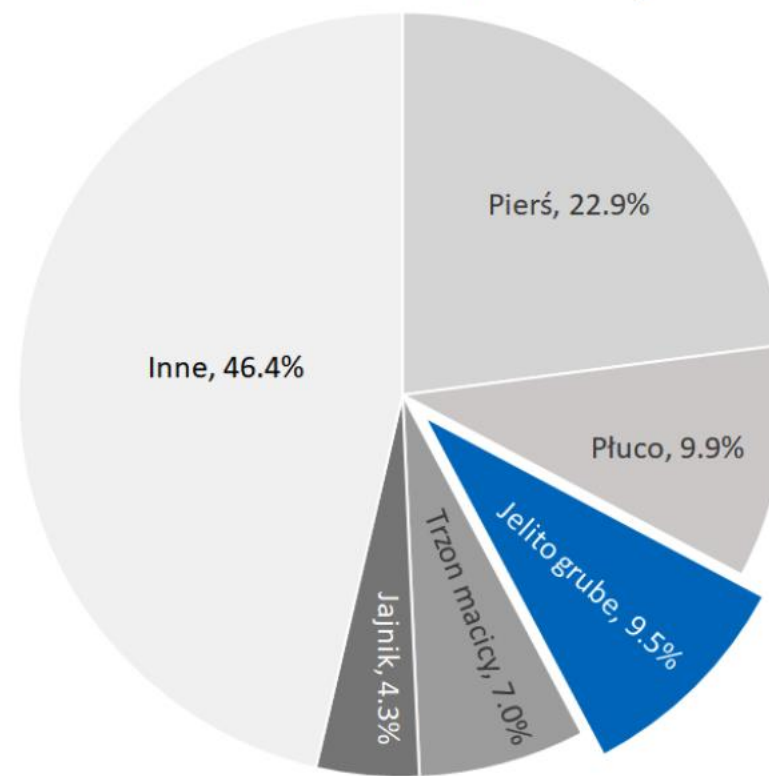
Rak jelita grubego

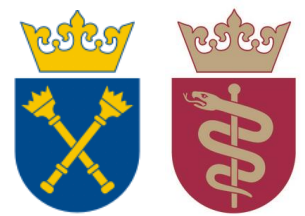


Zachorowania, mężczyźni



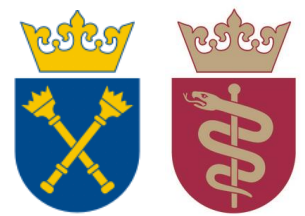
Zachorowania, kobiety





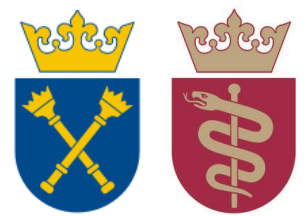
Czynniki ryzyka

- Wrzodzące zapalenie jelita grubego (20x wzrost ryzyka zachorowania, zwłaszcza w przypadku *pancolitis*) oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna (3x wzrost ryzyka).
- Polipy gruczolakowe
- Przebyta radioterapia obszaru jamy brzusznej.
- Przebyta cholecystektomia.
- Ureterosigmoidostomia (500x większe ryzyko).



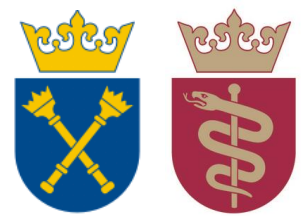
Czynniki ryzyka

- Ryzyko zachorowania rośnie z wiekiem (50 r.ż.)
- Zespół metaboliczny (nadciśnienie, otyłość, cukrzyca, hipertriglicerydemia, niski HDL)
– wzrost ryzyka głównie u mężczyzn;
- Palenie tytoniu
- Tryb życia – większa zapadalność u osób z niską aktywnością fizyczną.
- Dieta ubogobłonnikowa, bogatotłuszczowa, wysokokaloryczna, uboga w wapń.
- Nadużywanie alkoholu.



Czynniki ryzyka - genetyczne

- 5-6% rak dziedziczny
- Dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości (HNPCC, hereditary nonpolyposis colorectal cancer) – zespół Lyncha I i II
 - Wynik mutacji germinalnych genów naprawy DNA (geny mutatorowe – MMR –mismatch repair),
 - Ryzyko zachorowania na RJG u nosiciela mut. MMR 80%
 - Dziedziczenie autosomalne dominujące
- Zespół Lyncha I – rak jelita grubego
- Zespół Lyncha II - rak j. grubego, rak endometrium, rzadziej: jajnika, żołądka, dróg żółciowych i wątroby

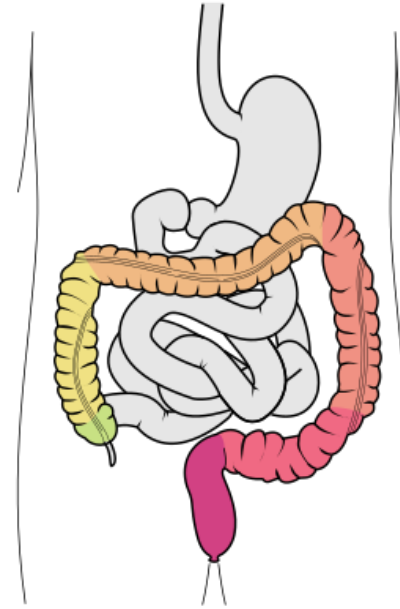


Czynniki ryzyka - genetyczne

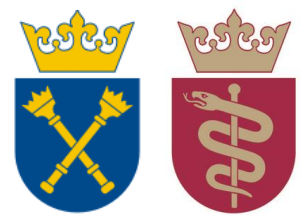
- Rodzinna polipowatość gruczolakowata (FAP) – gen APC
 - Ryzyko rozwoju raka jelita grubego przed 50 rż. – 100%
- Polipowatość recesywna – MUTH
- Zespół Leutza-Jeghersa – STK11
- Zespół młodzieńczej polipowatości -BMPR1A, SMAD4
- PTEN hamartoma syndrome (PHS)
- BRCA 1,2
- Zespół Li-Fraumeni -TP53

Rak jelita grubego

- Najczęściej lewostronnie:
 - 30% odbytnica
 - 25% esica
 - 5-10% okrężnica zstępująca
- 25% - prawostronnie: kątnica, wstępnica i poprzeczna bliższa



licencja: [CC BY-SA](#)

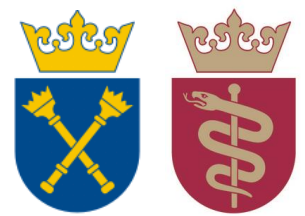


Rak synchroniczny

- Więcej niż jedno ognisko raka, przedzielone prawidłową śluzówką
- Rozpoznane jednocześnie
- 3% RJG

Rak metachroniczny

- Drugie ognisko raka niezwiązane z zespoleniem
- >6 mc od rozpoznania pierwszego
- 2% RJG



Objawy

- obecność krwi w/na stolcu (76% chorych krwawienie utajone)
- niedokrwistość z niedoboru żelaza (łatwe męczenie się, osłabienie).

rak prawej połowy okrężnicy:

- niecharakterystyczny tępy ból po stronie prawej
- stolec ciemny, brunatny lub zmieszany z krwią;
- wyczuwalny guz

rak lewej połowy okrężnicy:

- wzdęcia i/lub bóle, często o charakterze kolki jelitowej;
- świeża domieszka jasnoczerwonej krwi pokrywającej stolec;
- zmiana rytmu wypróżniania (objętość stolca, stolce zwężone, zmiany pory wypróżnień, zaparcia);
- niedrożność (narastające wzdęcia, ból, nudności, wymioty, zaparcia)

rak odbytnicy:

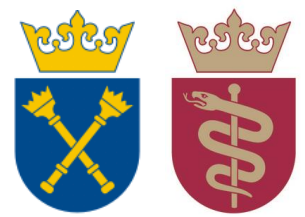
- domieszka jasnoczerwonej krwi pokrywającej stolec;
- uczucie niepełnego wypróżnienia (parcie daremne, biegunka poranna);
- kolka jelitowa powodująca potrzebę wypróżnienia, ból brzucha i/lub krocza.



Diagnostyka

- Kolonoskopia
- TK jama brzuszna i miednica
- MRI miednicy (bezwzględnie konieczne w raku odbytnicy)
- TK klatki piersiowej
- *CEA, Ca 19.9





Histologia raka jelita grubego

90% - gruczolakorak bez specjalnego typu (NOS, adenocarcinoma not otherwise specified),

rak gruczołowy o morfologii ząbkowanej (serrated adenocarcinoma),

rak gruczołowy podobny do gruczolaka (adenoma-like adenocarcinoma),

rak drobnobrodawkowaty (micropapillary adenocarcinoma),

rak śluzowy (mucinous adenocarcinoma),

rak o słabej kohezji (poorly cohesive carcinoma),

rak śluzowokomórkowy (signet-ring cell carcinoma),

rak rdzeniasty (medullary adenocarcinoma),

rak gruczołowopłaskonabłonkowy (adenosquamous carcinoma),

rak niezróżnicowany (undifferentiated carcinoma),

rak z komponentem mięsakovym (carcinoma with sarcomatoid component)

Tabela 1. Klasyfikacja TNM — rak jelita grubego

Guz pierwotny

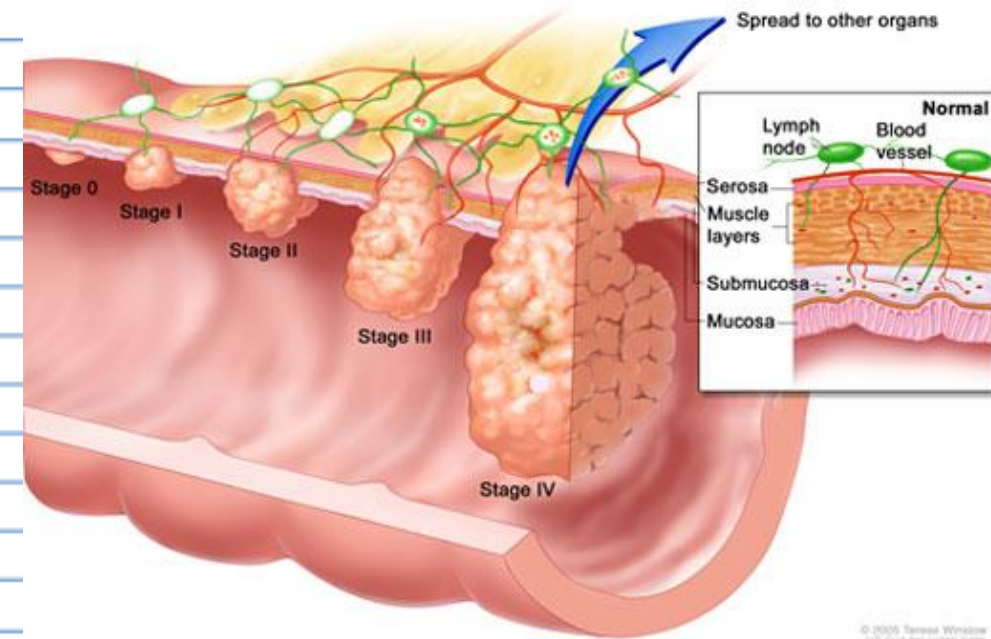
TX	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
T0	Brak guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i> — naciekający blaszkę mięśniową błony śluzowej
T1	Nowotwór nacieka błonę podśluzową
T2	Nowotwór nacieka mięśniówkę właściwą ściany jelita
T3	Nowotwór nacieka błonę surowiczą, a w miejscach jej pozbawionych — tkankę okołookrężniczą
T4	Naciek nowotworu przekracza błonę surowiczą i przechodzi przez ciągłość na sąsiednie struktury anatomiczne i/lub powoduje perforację otrzewnej trzewnej
T4a	Naciek nowotworu powoduje perforację otrzewnej trzewnej
T4b	Naciek nowotworu przekracza błonę surowiczą i przechodzi przez ciągłość na sąsiednie struktury anatomiczne

Regionalne węzły chłonne

NX	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
N0	Bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych
N1a	Przerzuty w 1 regionalnym węźle chłonnym
N1b	Przerzuty w 2–3 regionalnych węzłach chłonnych
N1c	Depozyty nowotworowe
N2	Przerzuty w ≥ 4 regionalnych węzłach chłonnych
N2a	Przerzuty w 4–6 regionalnych węzłach chłonnych
N2b	Przerzuty w ≥ 7 regionalnych węzłach chłonnych

Przerzuty odległe

M0	Bez przerzutów odległych
M1	Obecne przerzuty odległe
M1a	Przerzuty obecne, ale ograniczone do jednego narządu lub lokalizacji (np. pozaregionalny węzeł chłonny)
M1b	Przerzuty obecne w więcej niż jednym organie
M1c	Przerzuty do otrzewnej, bez lub z przerzutami do innych organów



© 2005 Teresa Wintner
U.S. Govt. has certain rights

Leczenie raka okrężnicy

- Chirurgiczne – resekcja części jelita z regionalnym spływem chłonnym
 - kątnica/wstępnicą – hemikolektomia prawostronna,
 - Zagięcie wątrobowe/ prawa połowa poprzecznicy – hemikolektomia prawostronna poszerzona
 - Poprzecznicą środkową – wycięcie poprzecznicy z siecią większą
 - Lewa połowa poprzecznicy/ zagięcie śledzionowe/zstępnicą/górna esica - hemikolektomia lewostronna
 - Środkową/dolną esicą – resekcja esicy
 - Górna część odbytnicy (nad załamkiem otrzewnej) – resekcja przednia odbytnicy z mezorektum

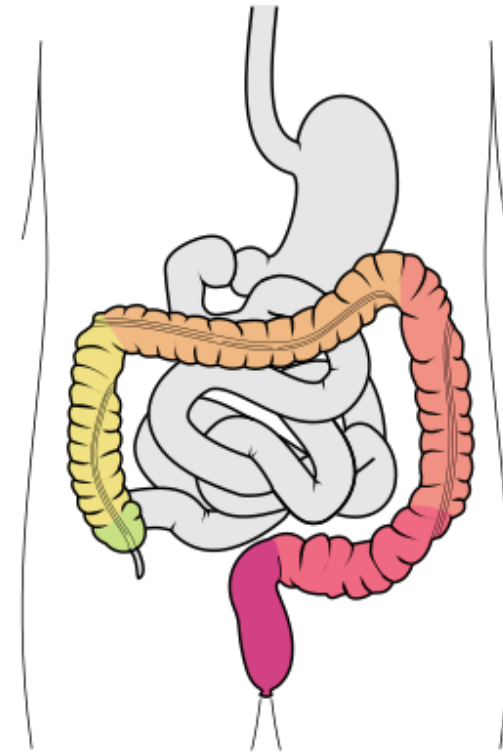
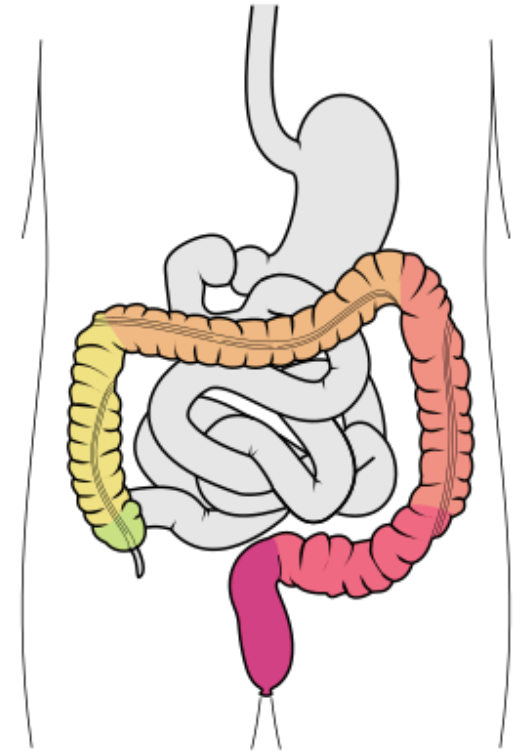


Tabela 2. Stopnie zaawansowania wg TNM — rak jelita grubego

		Tis	T1	T2	T3	T4a	T4b
N0	M0	0	I		IIA	IIB	IIC
N1	M0	IIIA			IIIB		IIIC
	N1a						
	N1b						
	N1c						
N2	M0	IIIA		IIIB		IIIC	
	N2a						
	N2b	IIIB			IIIC		
M1	M1a				IVA		
	M1b				IVB		
	M1c				IVC		

Leczenie raka okrężnicy

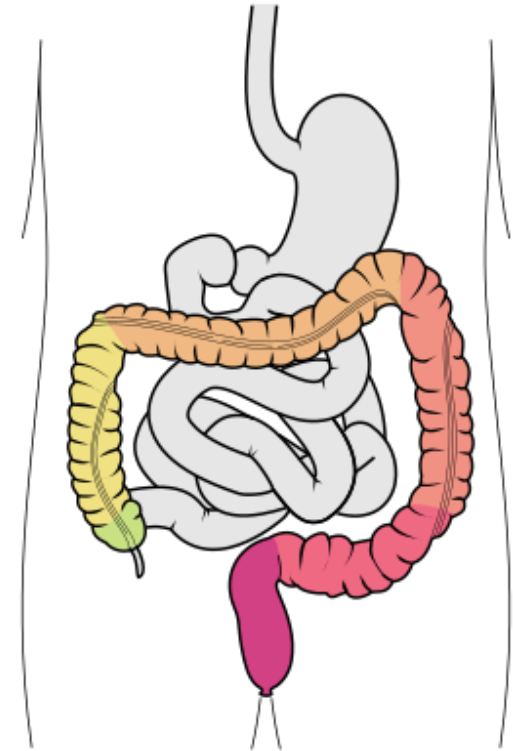
- Leczenie uzupełniające:
 - II stopień zaawansowania, jeśli występują czynniki ryzyka:
 - pT4,
 - Liczba usuniętych węzłów <12
 - Wysoka złośliwość histologiczna
 - Naciekanie okołonerwowe
 - Zatory w naczyniach
 - Perforacja/niedrożność
-
- Chemioterapia 5-fluoropirymidyną /kapecytabiną
 - 6 miesięcy leczenia

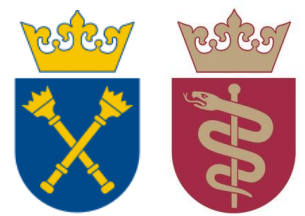


Leczenie raka okrężnicy

- Leczenie uzupełniające:
 - III stopień zaawansowania,

 - Chemioterapia FOLFOX lub CAPOX
(oksaliplatyna + 5-fluoropirymidyna/kapecytabina)
 - Rutynowo 6 miesięcy leczenia

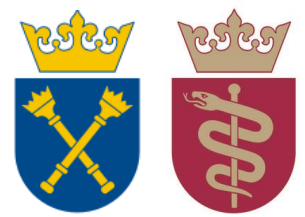




Leczenie raka odbytnicy

Rak odbytnicy – nowotwór powstający poniżej zagięcia odbytniczo-esiczego

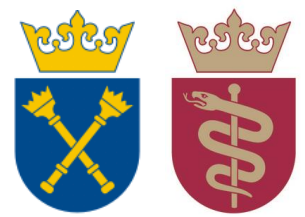
- cT1-2 N0 – pierwotna resekcja
- cT3 N0 – radioterapia przedoperacyjna
- cT4 lub N1-2 – w pierwszej kolejności radiochemioterapia indukcyjna !
 - Radiochemioterapia (50Gy we frakcjach po 1,8 lub 2 Gy) w oparciu o kapecytabinę
 - Radioterapia 5x5 Gy, następnie chemioterapia FOLFOX lub CAPOX



Leczenie raka odbytnicy

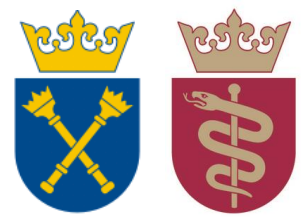
- Rak odbytnicy – nowotwór powstający poniżej zagięcia odbytniczoesiczego
 - Guz ≥ 2 cm od zwieracza odbytu
 - > resekcja przednia odbytnicy z całkowitym wycięciem mezorektum
 - Guz < 2 cm od zwieracza odbytu
 - > brzuszno-kroczoowa /brzuszno-krzyżowa resekcja odbytnicy z wyłonieniem stomii





Leczenie choroby przerzutowej

- Leczenie systemowe – chemioterapia w oparciu o irynotekan, oksaliplatynę, 5-fluorouracyl
- Leczenie miejscowe:
 - metastazektomia (lub hemihepatektomia)
 - termoablacja falami radiowymi o wysokiej częstotliwości (RFA, radiofrequency thermal ablation)
 - radioterapia stereotaktyczna (SBRT, stereotactic body radiotherapy)
 - chemoembolizacja (TACE, transarterial chemoembolization)
 - radioembolizacja (SIRT, selective internal radiation therapy)



Schematy chemioterapii

- U chorych bez przeciwwskazań do intensywnego leczenia i należy stosować chemioterapię co najmniej dwulekową z dodatkiem leku biologicznego

- FOLFIRI – irynotekan + bolus 5-FU + 5-FU +levofolic (46 h wlew)

lub

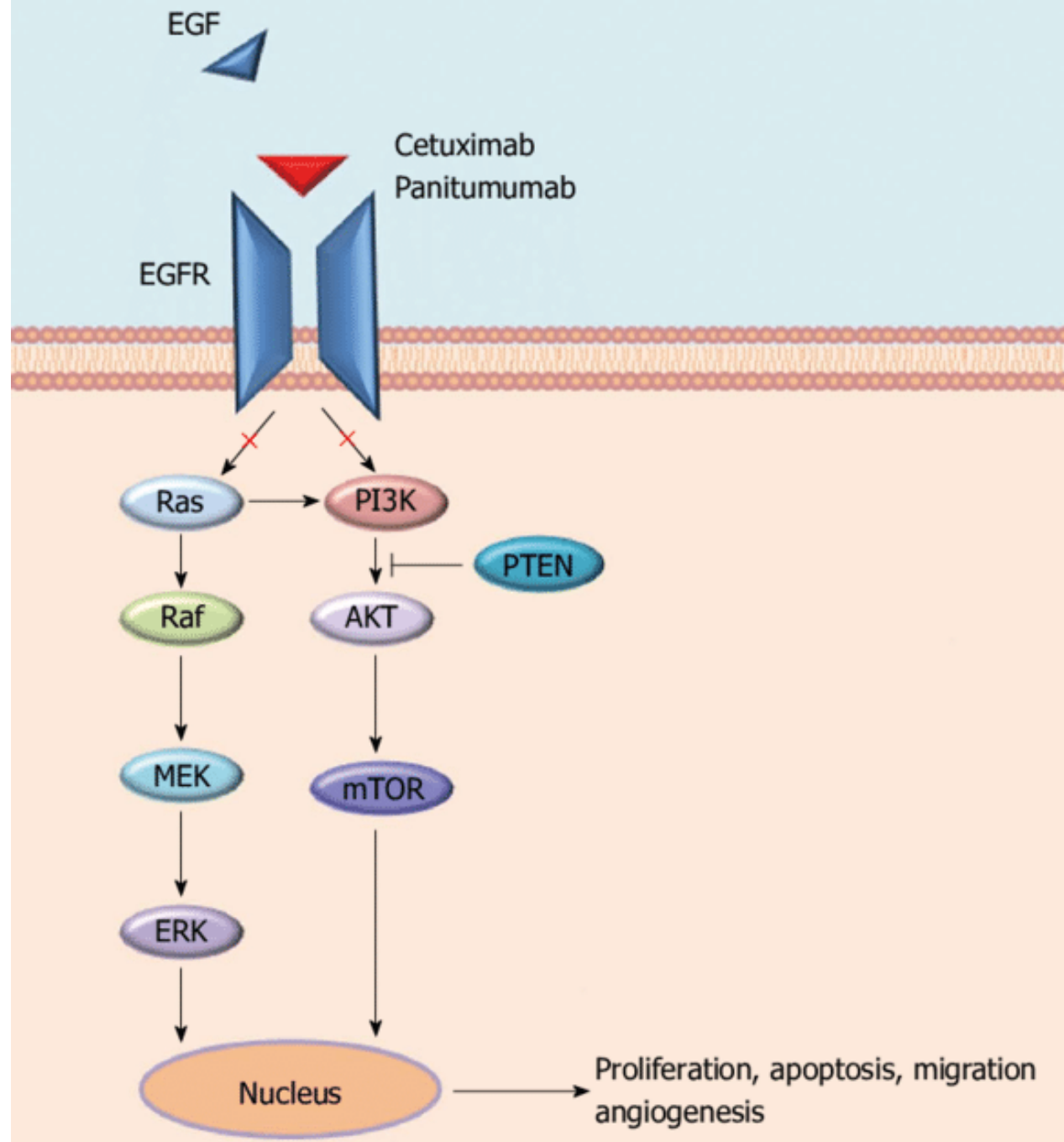
- FOLFOX – oksaliplatyna + bolus 5-FU + 5-FU +levofolic (46 h wlew)

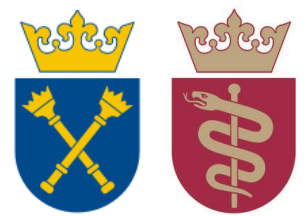
+ cetuximab /panitumumab (NRAS, KRAS, BRAF wt.) lub bewacyzumab, aflibercept

Leki biologiczne – antyEGFR

- **Cetuksymab, panitumumab** – przeciwciała monoklonalne anty-EGFR
- Nieskuteczne w przypadku mutacji w genach KRAS i NRAS (konieczne wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów),
- nie refundowany w PL w mutacji BRAF V600E*
- Stosujemy w I linii leczenia RJG w połączeniu z chemioterapią, lub III linii w monoterapii oraz (tylko cetuximab) – w rakach głowy i szyi

*W mut. BRAF V600- enkorafenib (inhibitor BRAF) +cetuximab + binimetynib (inhibitor MEK)





Działania niepożądane inhibitorów EGFR



Reakcje skórne u >80% pacjentów.

wysypki podobne do trądziku i (lub) świąd, suchość skóry, złuszczenie się skóry, nadmierne owłosienie lub zaburzenia paznokci (np. zanokcica).



Leczymy: miejscowo kortykosteroidy o średnim lub silnym działaniu;

doustne tetracykliny (6 – 8 tygodni) i miejscowe zastosowanie 1% kremu z hydrokortyzonem ze środkiem nawilżającym.

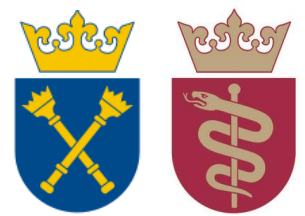


hipomagnezemia - wymaga kontroli i suplementacji



Wstrząs anafilaktyczny - cetuximab

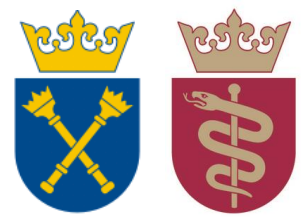




Leki biologiczne – anty-VEGF

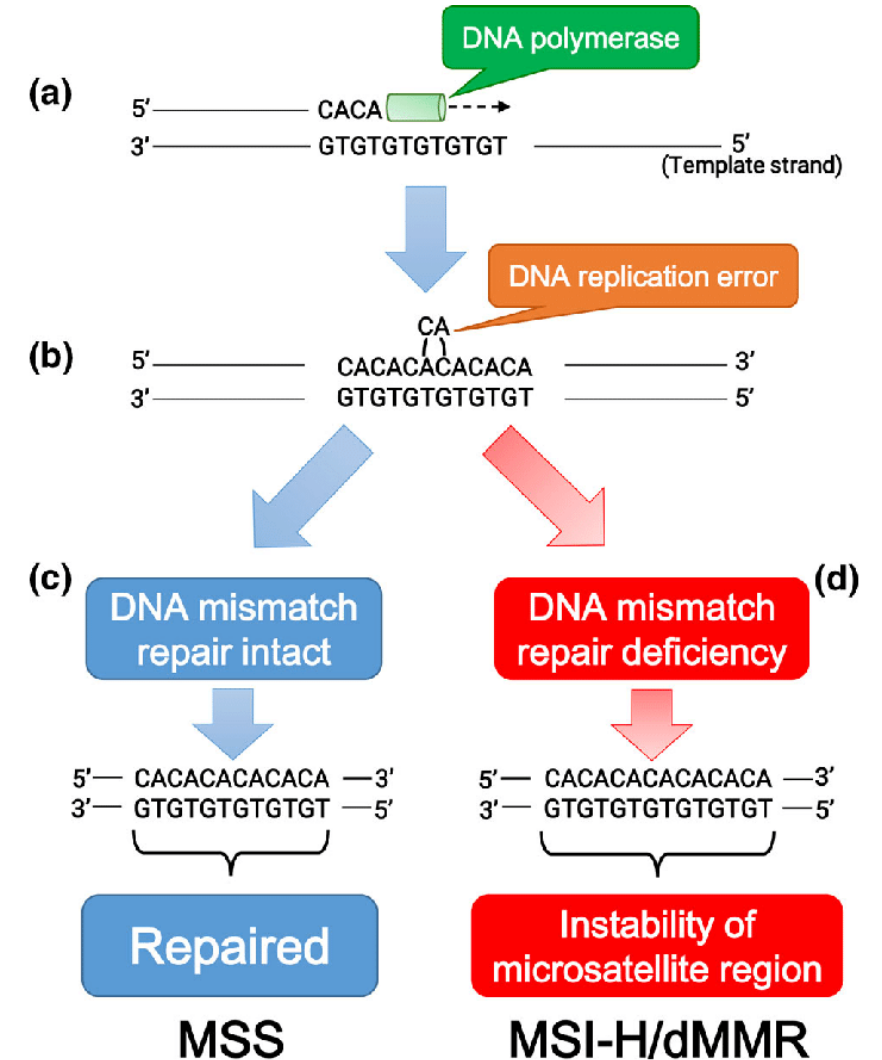
- **Bewacyzumab, aflibercept** - przeciwciałą anty –VEGR (vascular endothelial growth factor)
- Stosujemy w I lub II linii leczenia (bewacyzumab), w II linii aflibercept
- Bewacyzumab stosujemy również w raku szyjki macicy, jajnika, HCC

- Powikłania:
 - Krwawienie
 - Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
 - Nadciśnienie
 - Białkomocz
 - Zaburzenia gojenia ran



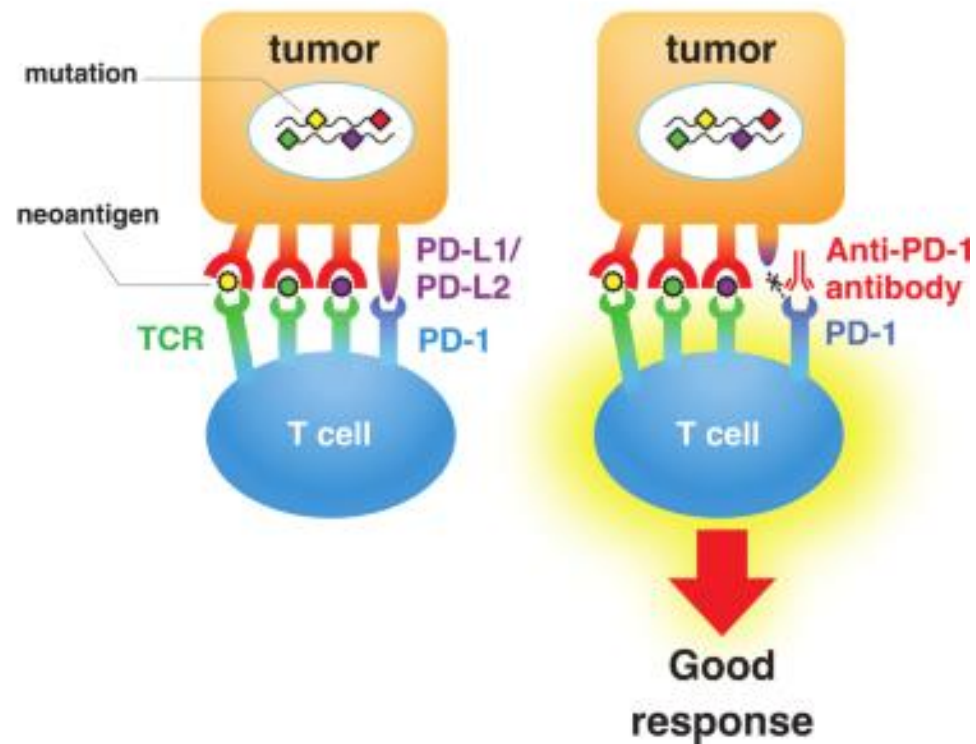
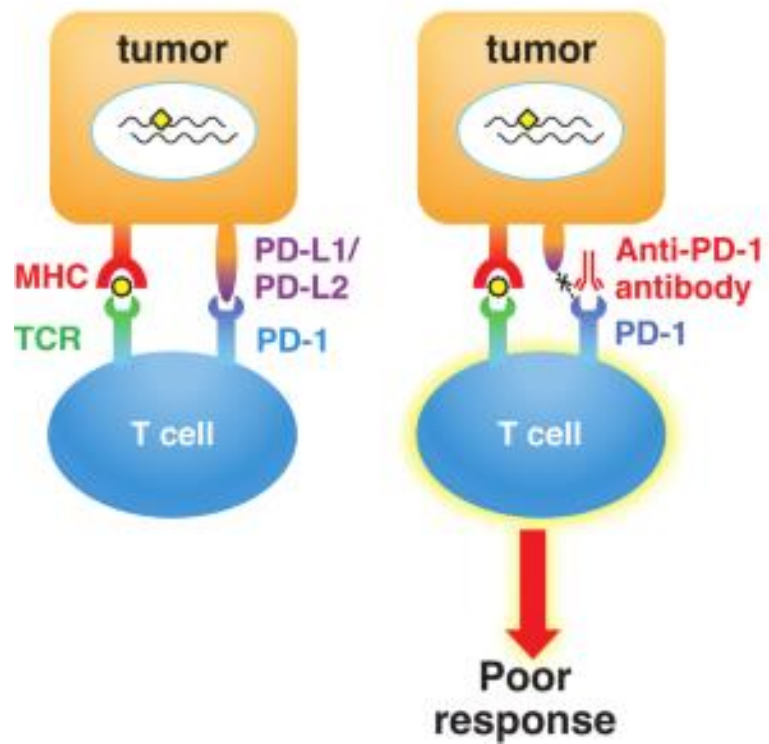
Immunoterapia

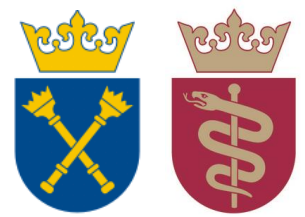
- Pacjenci z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (high microsatellite instability - MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (mismatch repair deficient - dMMR)
- Pembrolizumab
- Ipilimumab +niwolumab
- Powikłania autoimmunologiczne



MSS tumor

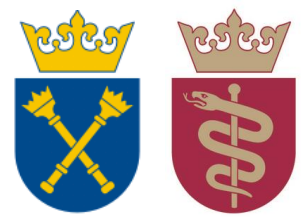
MSI-H/dMMR tumor





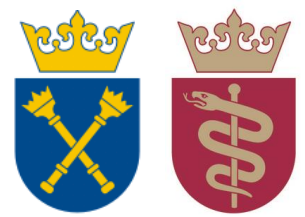
III i kolejne linie leczenia

- **triflurydyna z typiracylem** - lek uszkodzający DNA, powikłania: anemia, neutropenia, wymioty, biegunka, osłabienie
- +bewacyzumab



GIST

- Często indolentny przebieg
- Radykalna resekcja chirurgiczna
- Leczenie uzupełniające w razie dużego ryzyka nawrotu - imatynib



Rak odbytu

- Głównie rak płaskonabłonkowy (>95%)
- Związany z HPV (głównie 16),
- Często u osób z nabytymi zaburzeniami odporności (HIV, AIDS)
- Leczenie:
 - Radykalna radiochemioterapia w oparciu o mitomycynę i kapecytabinę/5-fluorouracyl