

Tis = ciężka dysplazja
= carcinoma in situ; To
nie jest rak!

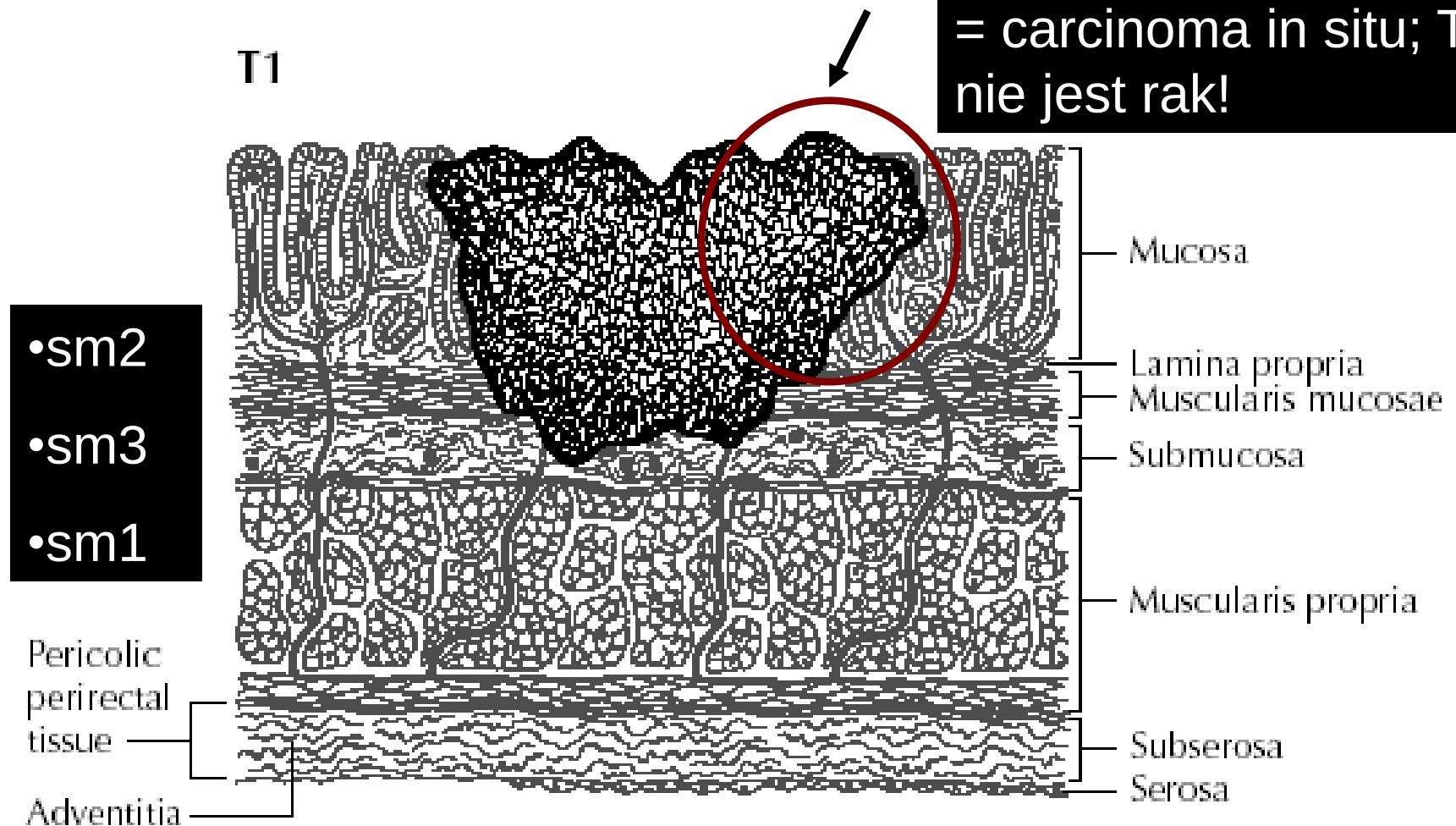


FIGURE 12.4. T1 tumor invades submucosal.

Uzupełniająca rtgth + chth vs chth u 187 chorych na raka okrężnicy

	RT+Chth	Chth
przeżycia 5-lat	51%	51%
toksyczność III i IV st.	54%	42%
p=0.04		

Martenson JCO, 2004

Rak okrężnicy - uzupełniające napromienianie nie jest rutyną

- szerokie marginesy chirurgiczne
- wznowa miejscowa jest rzadko jedynym miejscem niepowodzenia
- często wysiew do otrzewnej
- toksyczność - duża objętość jelita cienkiego w polu napromieniania (dawka nie może być duża)

Rak okrężnicy: wskazaniem do napromienia przedoperacyjnego lub pooperacyjnego jest (przewidywana) operacja R1 lub R2

- Potwierdzenie mikroskopowe: około 1/3 nacieków na narządy sąsiednie jest pochodzenia zapalnego
- Oznaczenia klipsami okolicy operowanej nieradykalnie

Rak odbytnicy: Nowe standardy leczenia

- Całkowite wycięcie mezorektum
- Napromienianie przedoperacyjne
- Kontrola jakości chirurgii przez patologa
- Badanie MRI w celu oceny zajęcia powięzi miednicy i narządów sąsiednich

operacje

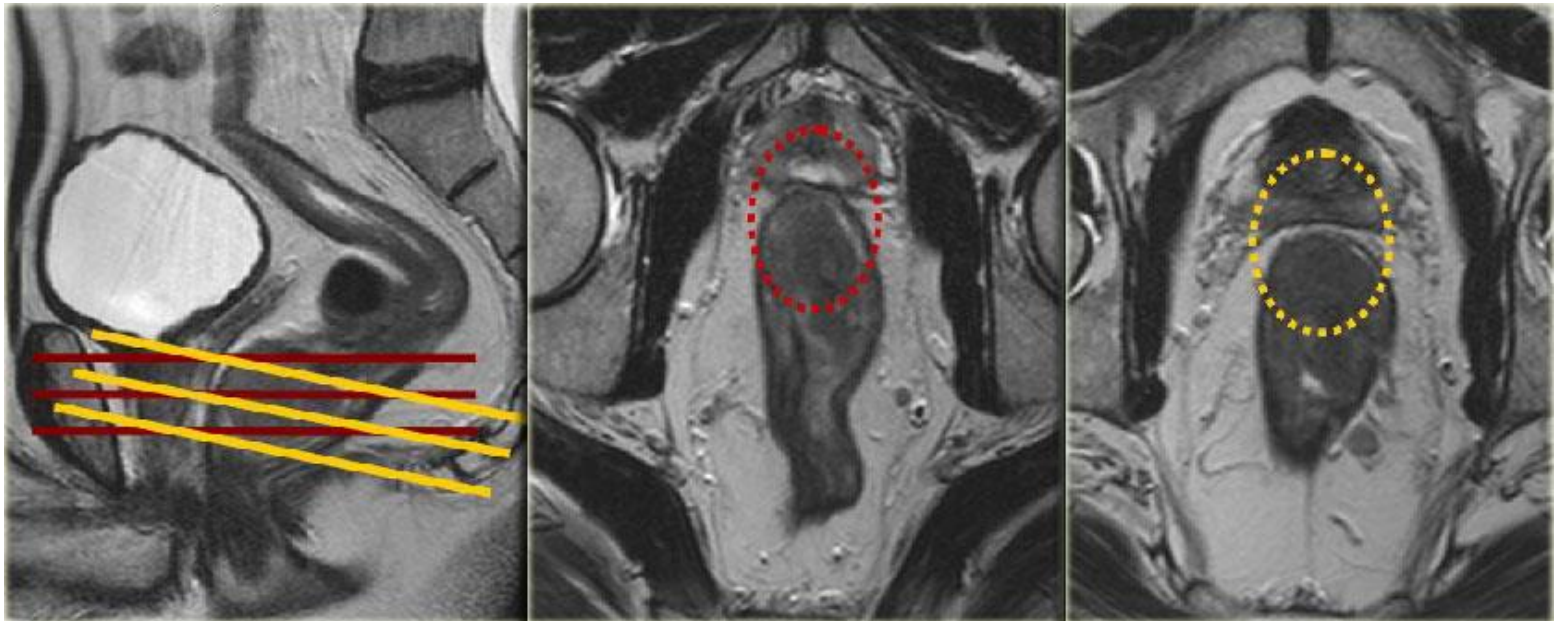
- Resekcja przednia
- Amputacja brzuszno-kroczoowa
- Operacja Hartmanna
- Wycięcie miejscowe TEM (transanal endoscopic microsurgery) lub w rozszerzadłach
- EMR (endoscopic mucosal resection)
- ESD (endoscopic submucosal dissection)

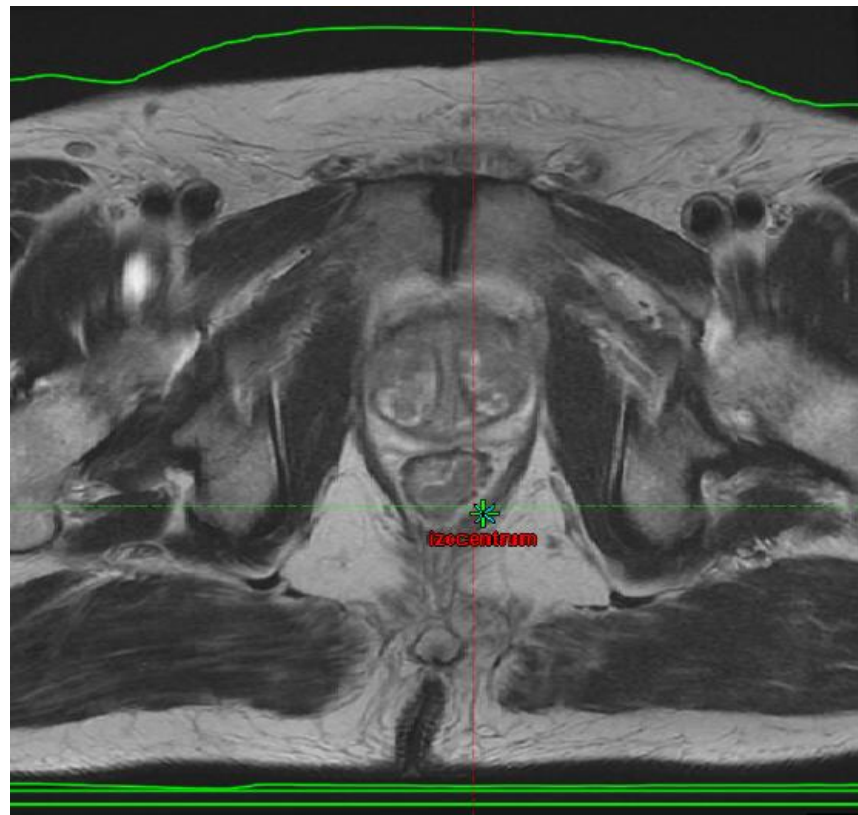
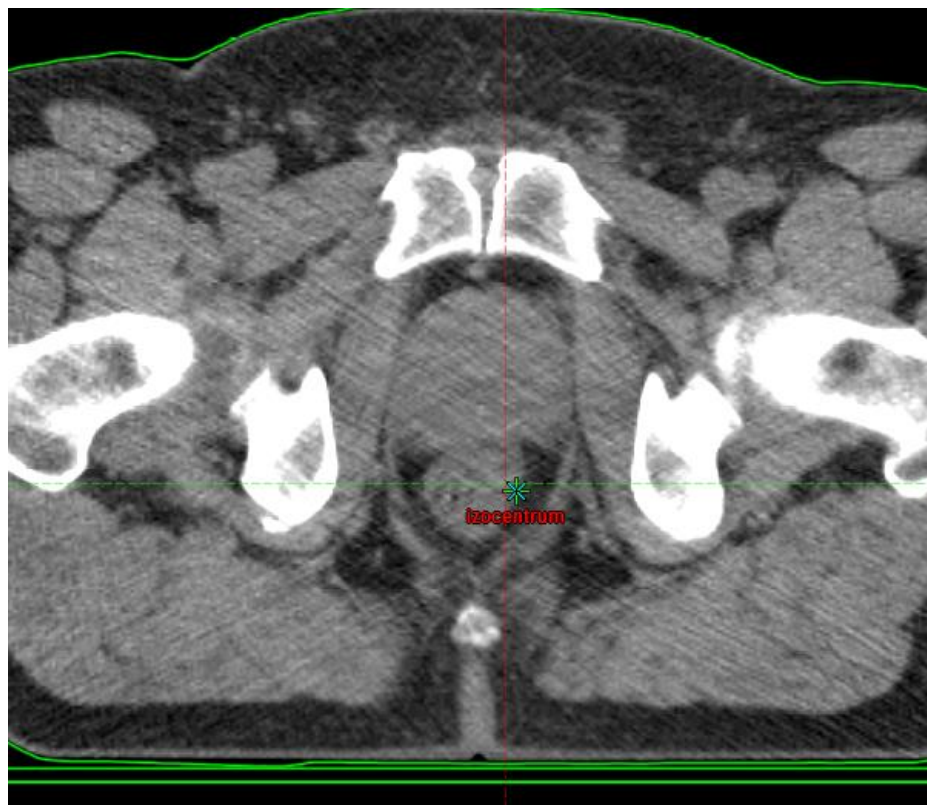
Rak odbytnicy: Nowe standardy leczenia

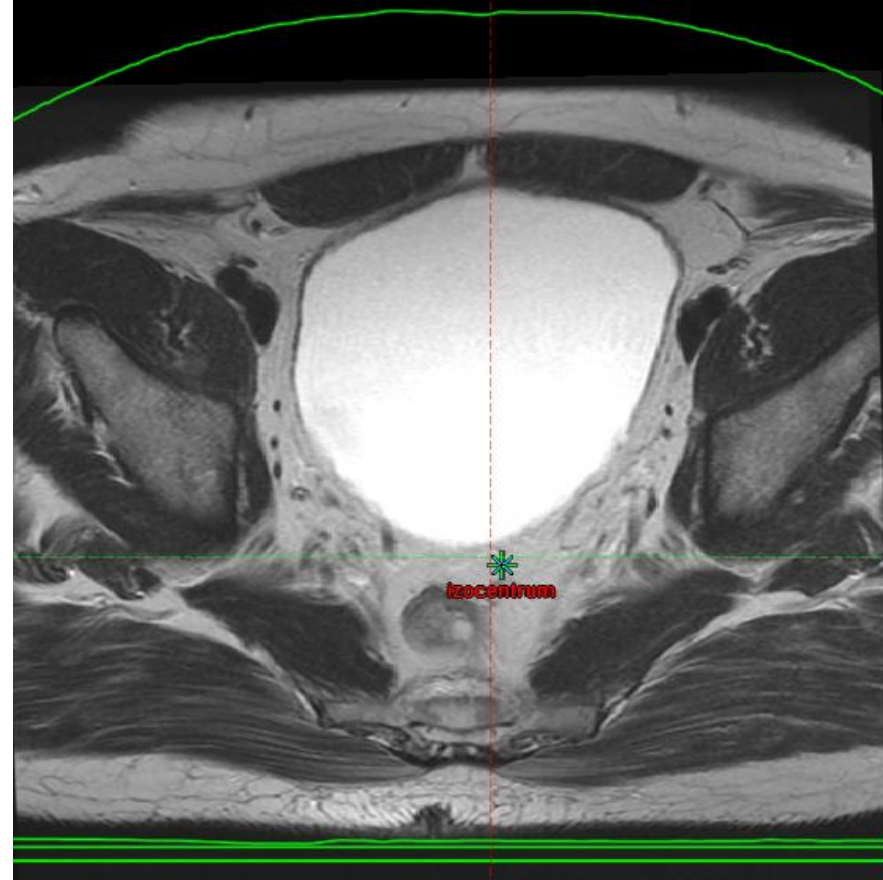
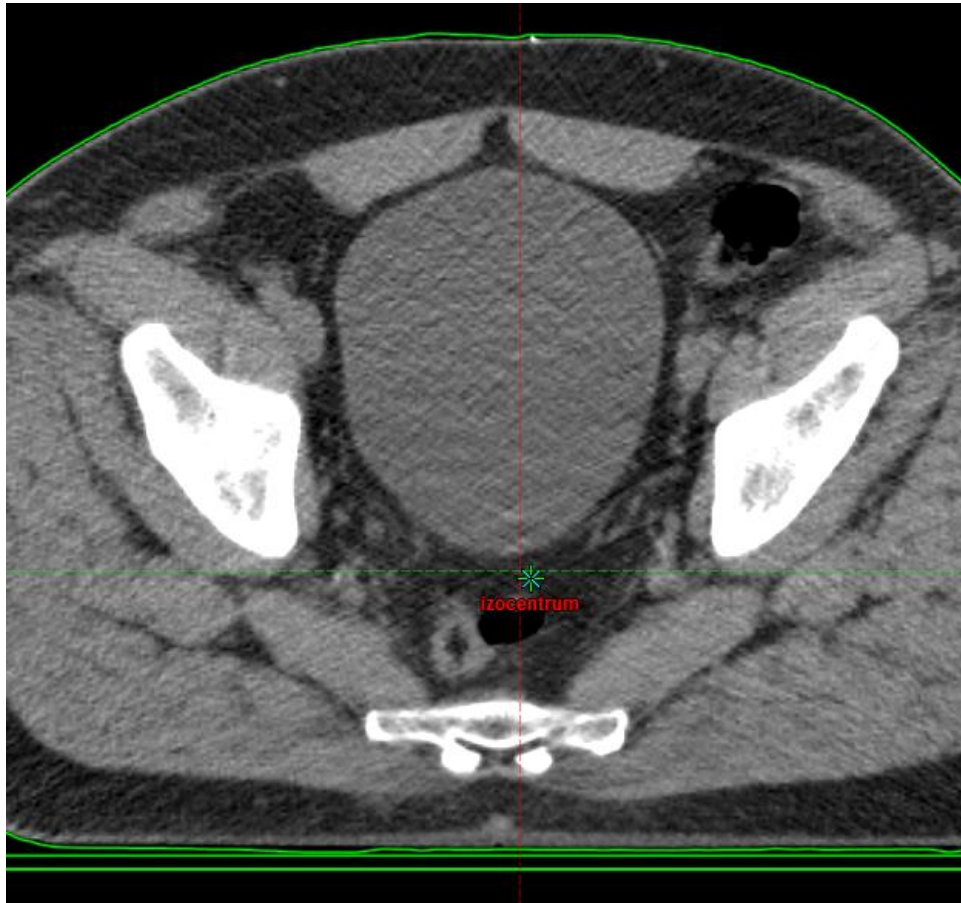
- Przeżycia odległe - wzrost o 10%-15%
- Wznowy miejscowe II-III st. 30% ➡ 5%
- Zachowanie zwieraczy 45% ➡ 70%
- Badanie MR miednicy

Badanie MR miednicy

<http://www.radiologyassistant.nl/>







Rozpoznanie N+ badaniem MR

- Niepewne: swoistość i czułość około 70%
- Przerzuty do węzłów często poniżej 5 mm
- Bardzo często rozpoznanie fałszywie pozytywne

		MR czy N+	
		tak	nie
Patologia czy N+	tak	a	b
	nie	c	d

Czułość: $a / (a+b) \times 100\%$

Specyficzność: $d / (c+d) \times 100\%$

Wynik fałszywie dodatni: $c / (a+c) \times 100\%$

Wynik fałszywie ujemny: $b / (b+d) \times 100\%$

Dokładność badania: $a+d / (a+b+c+d) \times 100\%$

Rozpoznanie N+ w MR

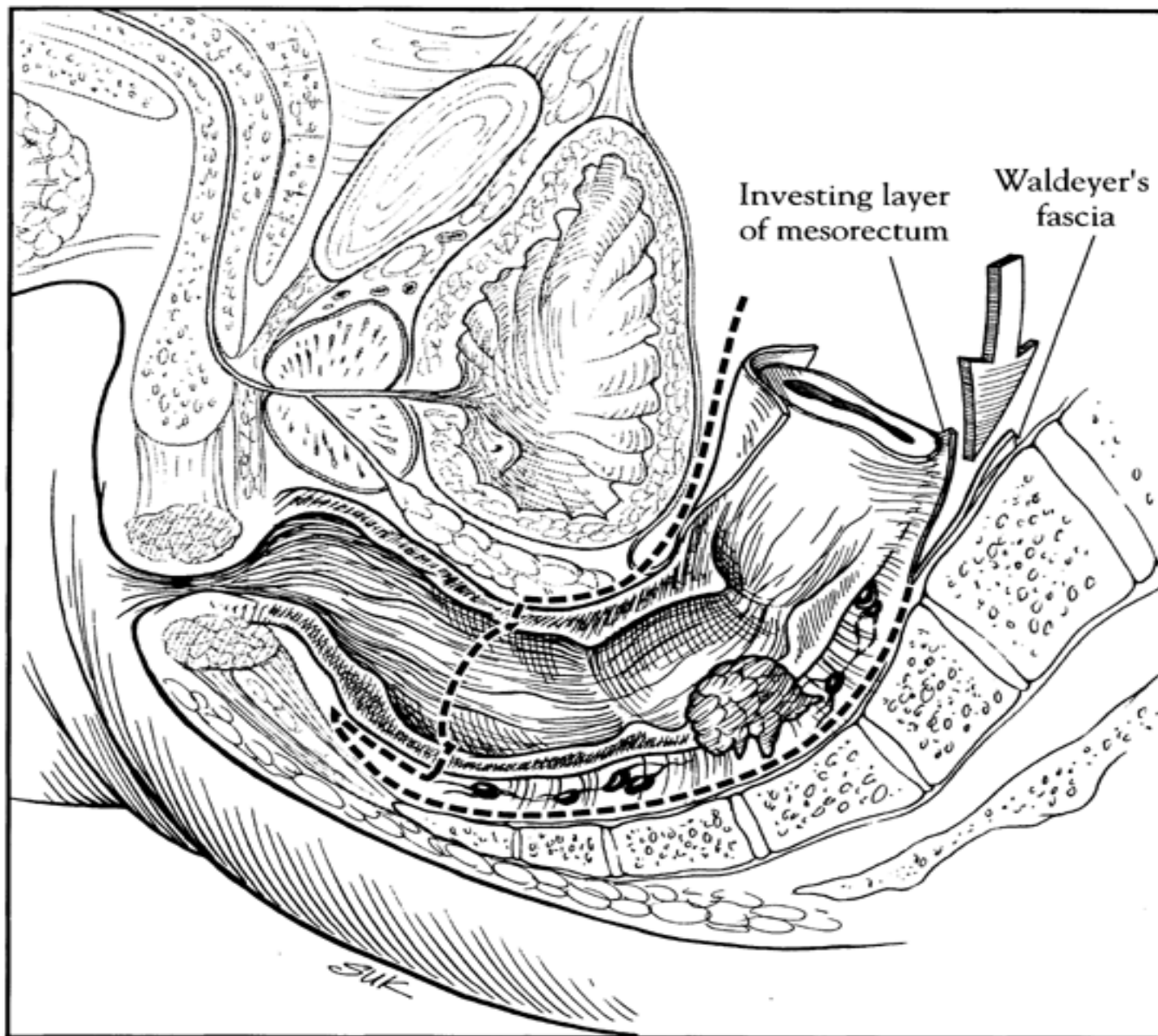
Cechy cN+ w MR

> 9 mm

- Okrągły kształt
- Nierówne brzegi
- Niejednorodny sygnał

Od 5 mm do 9 mm węzeł: dwie cechy

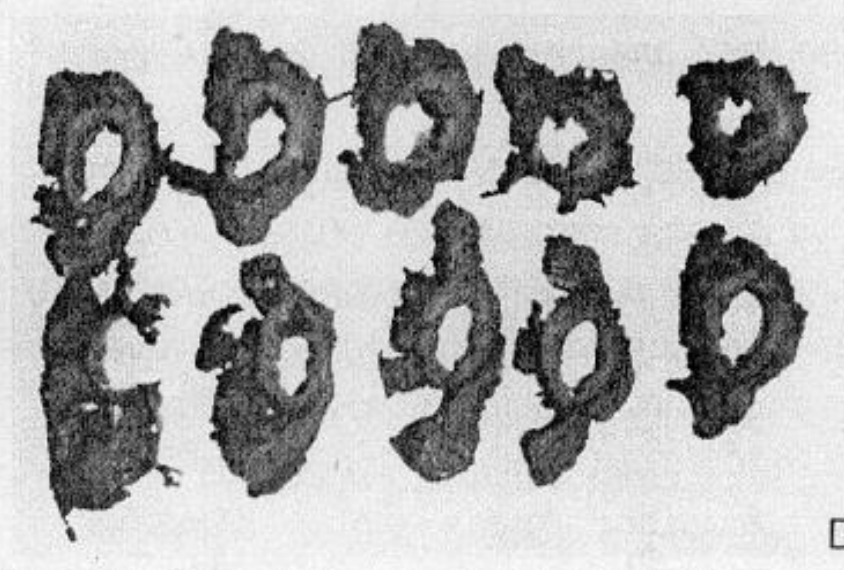
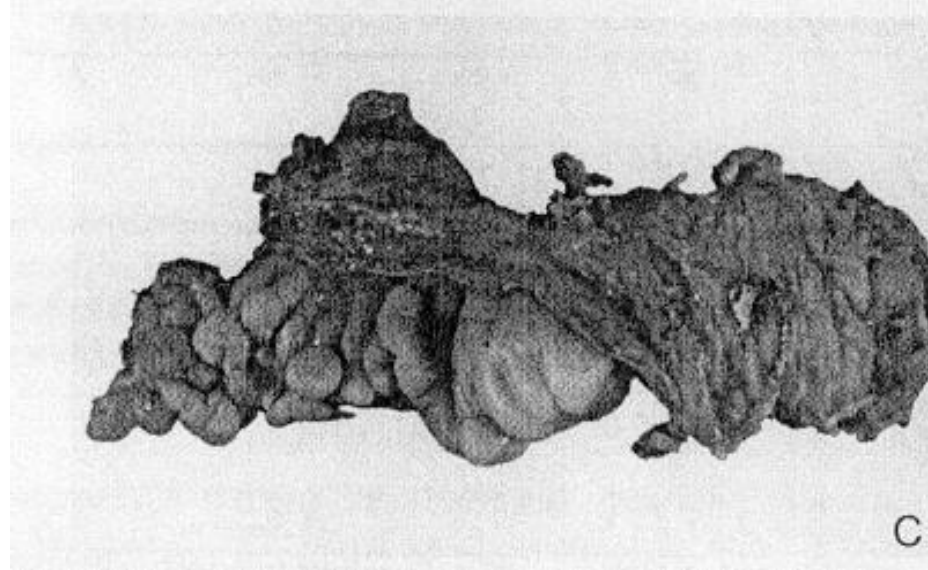
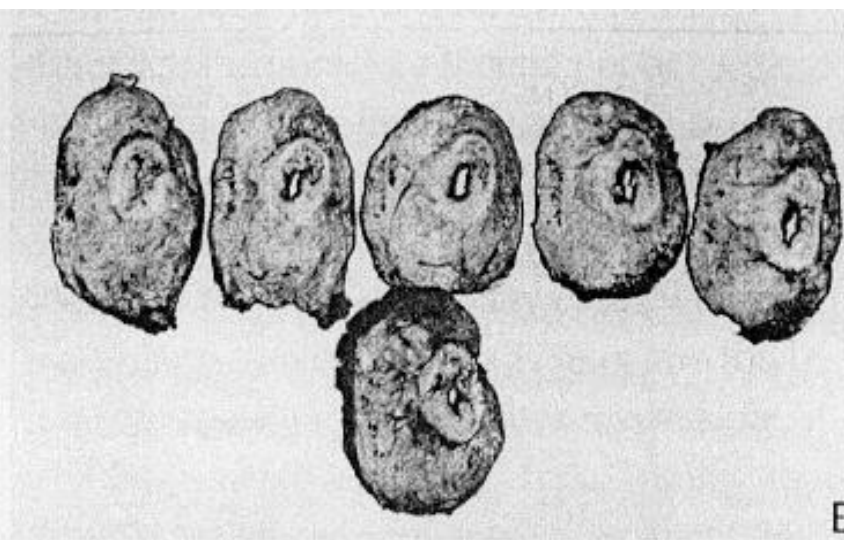
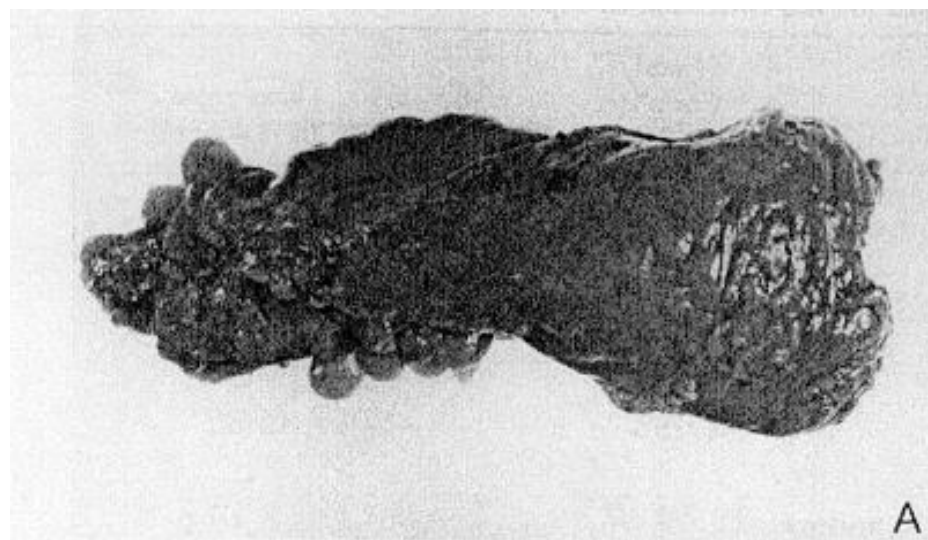
Poniżej 5 mm: trzy cechy



Nowy standard oceny patologicznej

- Ocena makroskopowa doszczętności wycięcia mezorektum
- Ocena mikroskopową długości marginesu obwodowego

Nagtegaal, 2002, 20:1729



Wyniki a jakość chirurgii

badanie MRC CR07 > 1000 chorych

	płaszczyzna resekcji		
	mięśniówka jelita	wewnątrz mezorektum	zewnątrz mezorektum
Margines radialny +	19%	12%	9%
Nawroty miejscowe po 3 latach	13%	7%	4%

Quirke, Lancet, 2009, 373:821

Amputacja brzuszno-kroczo- wa a margines radialny

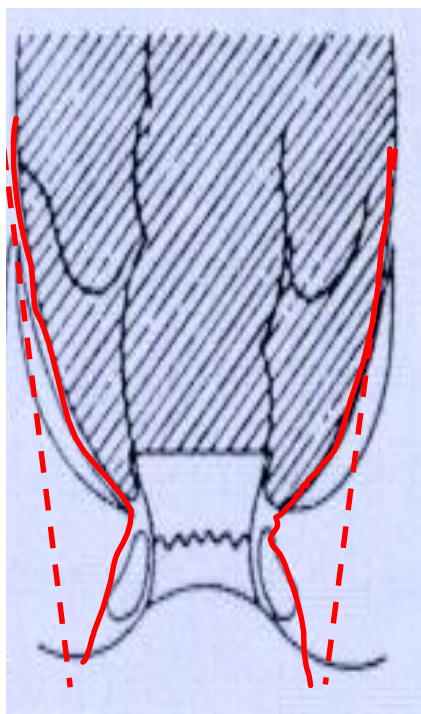
	Margines radialny zajęty	
	1986-97	1997-00 (TME)
Resekcja		
Przednia	22%	12%
AB-K	36%	41%

Niskie guzy T3 – małe prawdopodobieństwo
radykałnego usunięcia przez amputację
brzuszno-kroczo-
wą

Marr, Ann Surg, 2005

Poprawa w technice amputacji

- Amputacja brzuszno-kroczeniowa vs
- Amputacja brzuszno-krzyżowa (na zewnątrz mięśni dźwigaczy; cylindryczna)



Przedoperacyjna radiochemioterapia (50.4 Gy + 5-Fu) vs pooperacyjna radiochemioterapia: 823 chorych

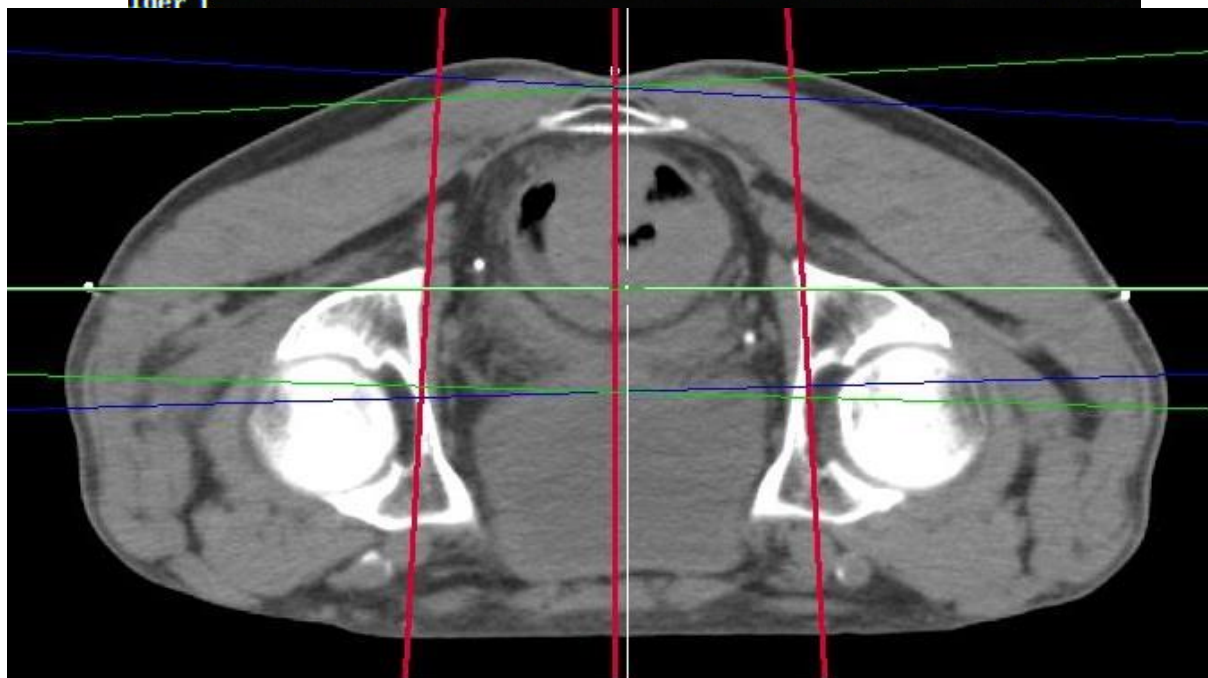
- Przeżycia: 76% vs 74%, $p=0.8$
- Miejscowe niepowodzenia: 6% vs 13%, $p = 0.006$
- Wczesne powikłania: 27% vs 40%, $p=0.001$
- Późne powikłania: - 14% vs 24%, $p= 0.01$

Sauer, NEJM, 2004

Po operacji



Przed operacją



5 x 5 Gy + chirurgia vs sama chirurgia

- 5-letnie przeżycia - 58% vs 48% $p = .004$
- nawroty miejscowe - 11% vs 27% $p < .0001$

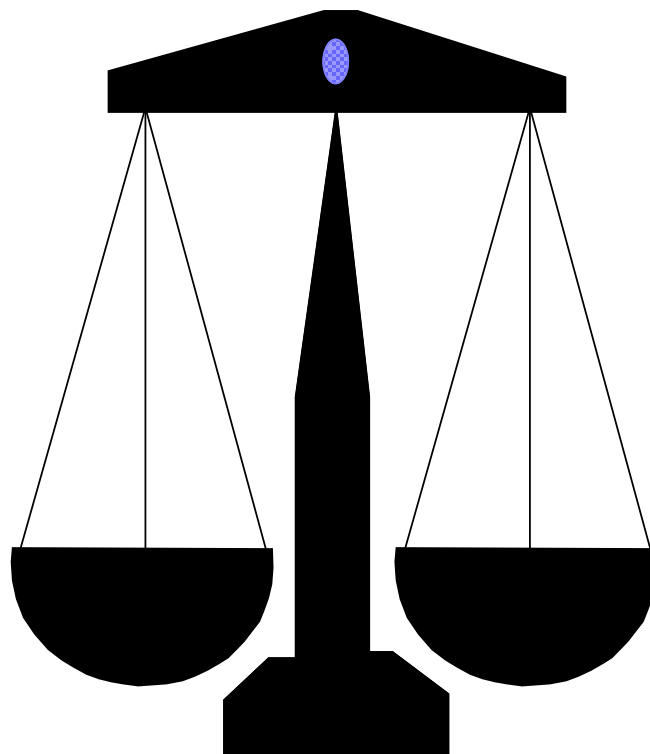
NEJM 1997, 336:98

6 chorych należy napromienić aby zapobiec nawrotowi u jednego

- 5-letnie przeżycia - 64.3% vs 63.5% $p < .05$
- nawroty miejscowe - 5.8% vs 11.4% $p < .05$

Marijnen R&O 2004

18 chorych należy napromienić aby zapobiec nawrotowi u jednego



efekt korzystny
napromieniania
nieliczni

ujemne efekty
napromieniania
wszyscy

Wskaźnik: liczba leczonych chorych konieczna do
wyleczenia jednego chorego

Zespół resekcji przedniej

- Częste oddawania stolca
- Naglące parcia
- Nietrzymanie stolca
- Nieodróżnianie potrzeby oddania stolca od potrzeby oddania gazów

Ciężki zespół resekcji przedniej a napromienianie uzupełniające

Holenderskie badanie TME N=242

RT+

56%

RT-

35%

$p < 0.001$

Pogorszenie wielu aspektów jakości życia

Napromienianie przedoperacyjne
powoduje zaburzenia seksualne

Wady napromieniania c. d.

- Przedłużone gojenie rany krocza

Badanie holenderskie, 5x5Gy + chirurgia (TME) z TME z selektywną radioterapią pooperacyjną u chorych po operacji CRM+ (11%): mediana obserwacji 12 lat, przeżycia 10 lat; N=1861. Van Gijn, Lancet Oncol 2011;12,575

	5x5 Gy+TME	TME	„p”
Nawroty miejscowe	+6%	5%	11%
			0.001

Brak poprawy przeżyć u wszystkich

Wzrost zgonów i przyczyn nienowotworowych 5x5 Gy ↑

Przeżycie specyficzne dla raka dla CRM- 5x5Gy ↑

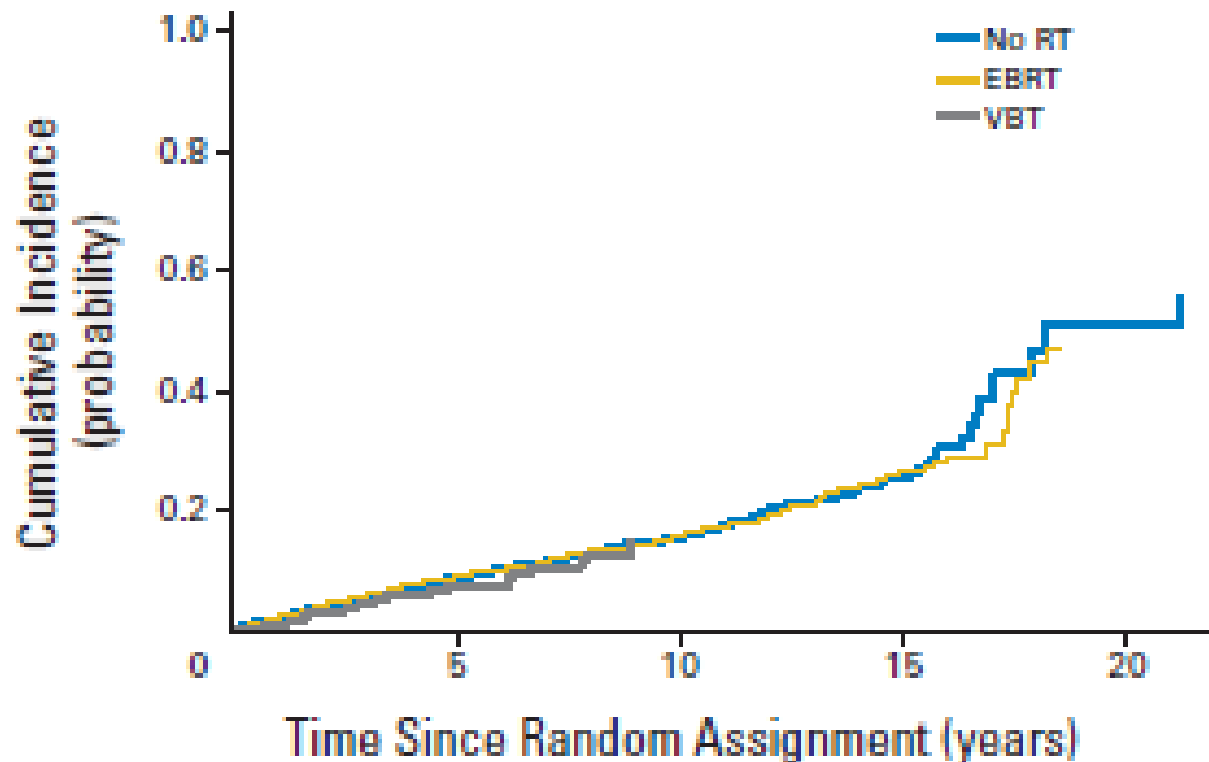
10-letnie przeżycia

w podgrupie N+ i CRM-	50%	40%	0.032
-----------------------	-----	-----	-------

Więcej zgonów nienowotworowych u chorych napromienianych

- Wtórne nowotwory popromienne?
- Przyczyny sercowo-naczyniowe?

Wtórne nowotwory popromienne u chorych randomizowanych po operacji do napromieniania miednicy lub obserwacji (odbytnica, trzon macicy) N=2554. Obserwacje średnio 13 l.



Kogo napromieniać?; wytyczne NCCN

Wszyscy z cT3-4 lub jakiegokolwiek T z cN+ do 12 cm od brzegu odbytu

Klasyfikacja TNM wersja 5

- T3a naciek mezorectum do 1 mm
- T3b – pomiędzy 1 a 5 mm
- T3c – pomiędzy 5 a 15 mm
- T3d - >15 mm

MRF+ Zagrożona powięź mezorektum,
margines wolny <1mm

EMVI+ Extramural vascular invasion

Kogo napromieniać?; wytyczne ESMO

- **Pośrednie zaawansowanie:** cT3a/(b?) niska odbytnica MRF-, EMVI-, dźwigacze niezagrożone, lub cT3a(b?) z cN+ środkowa i górna odbytnica.

Radioterapia tylko gdy wątpliwości co do jakości chirurgii.

- **Duże zaawansowanie:** cT3cd lub dźwigacze zagrożone, EMVI+, MRF- lub cT4a
- **Bardzo duże zaawansowanie:** cT4b, mrf+, zajęcie węzłów bocznych

Radioterapia 5x5 Gy z natychmiastową chirurgią tylko gdy nie jest potrzebne zmniejszenie się guza w celu uzyskania radykalnej resekcji.

Szwedzkie badanie populacyjne: N=~7000

	RT-	RT+	p
Nawroty miejscowe	17%	8%	<0.001
Przeżycie 5 l., niskie guzy	62%	69%	0.001

Tiefenthal, Dis Colon Rectum 2011, 56:672

Przerzuty do węzłów bocznych (biodrowych wewnętrznych)

746 chorych po doszczętnym wycięciu
mezorektum i wycięciu węzłów bocznych

2% - guzy powyżej zachyłka otrzewnej

16% - guzy poniżej zachyłka otrzewnej

Takahashi, Dis Colon Rectum, 2000: 43: S59

Im niżej położony guz tym większe wskazania
do radioterapii

Wskazania do napromieniania pooperacyjnego

- Margines radialny $<2\text{mm}$
- Zajęty margines jelita
- pN2b
- Pęknięcie guza w trakcie operacji

A

[Back](#)
[Print](#)
[Share](#)
[Feedback](#)
[Help](#)

Sposoby zmniejszenia toksyczności radioterapii

Dane z badania holenderskiego



Zmniejszenie objętości
napromienionych jelit ~
50%

Zwiększenie ryzyka
nawrotu

- N0 +0.2%
- N+ +0.6%

Lokalizacja nawrotów miejscowych (n=33)



Glimelius ESTRO
06

Syk, IJROBP, 2008



Wypełnienie pęcherza moczowego a oszczędzanie narządów krytycznych (jelita cienkiego i pęcherza moczowego)

20 chorych

Garstner, Radiother Oncol, 2003

Średnia objętość w PTV

- jelito cienkie - mniejsza o $\frac{2}{3}$
- pęcherz moczowy - mniejsza o $\frac{1}{3}$

CTV powinno zawierać:

- Od GTV margines 10 mm
- Węzły biodrowe wewnętrzne gdy guz umiejscowiony jest w dolnym lub środkowym odcinku odbytnicy.

Dolna granica CTV

- Guz blisko zwieraczy lub zajmujący kanał odbytu – CTV 1.5 cm poniżej dolnej granicy guza
- dolna lub środkowa odbytnica – całe mezorektum do przepony miednicy
- górna odbytnica – mezorektum do 3-4 cm poniżej dolnej granicy guza

Lokalizacja węzłów chłonnych miednicy

- 7 mm wokół naczyń znajduje się 95%
węzłów

Taylor IJROBP 2005, 63:1604

Zajęcie kanału odbytu poniżej linii zębatej

- 15% ryzyka subklinicznych przerzutów do węzłów chłonnych pachwinowych
- Wskazanie do elektywnego napromieniania obu pachwin

Ruchomość przedniej ściany odbytnicy

- Środkowe (mezo)rectum – 2-4 mm SD
- Górne (mezo)rectum – 6-10 mm SD

Stasi, 2006, Radiother Oncol, 80:363

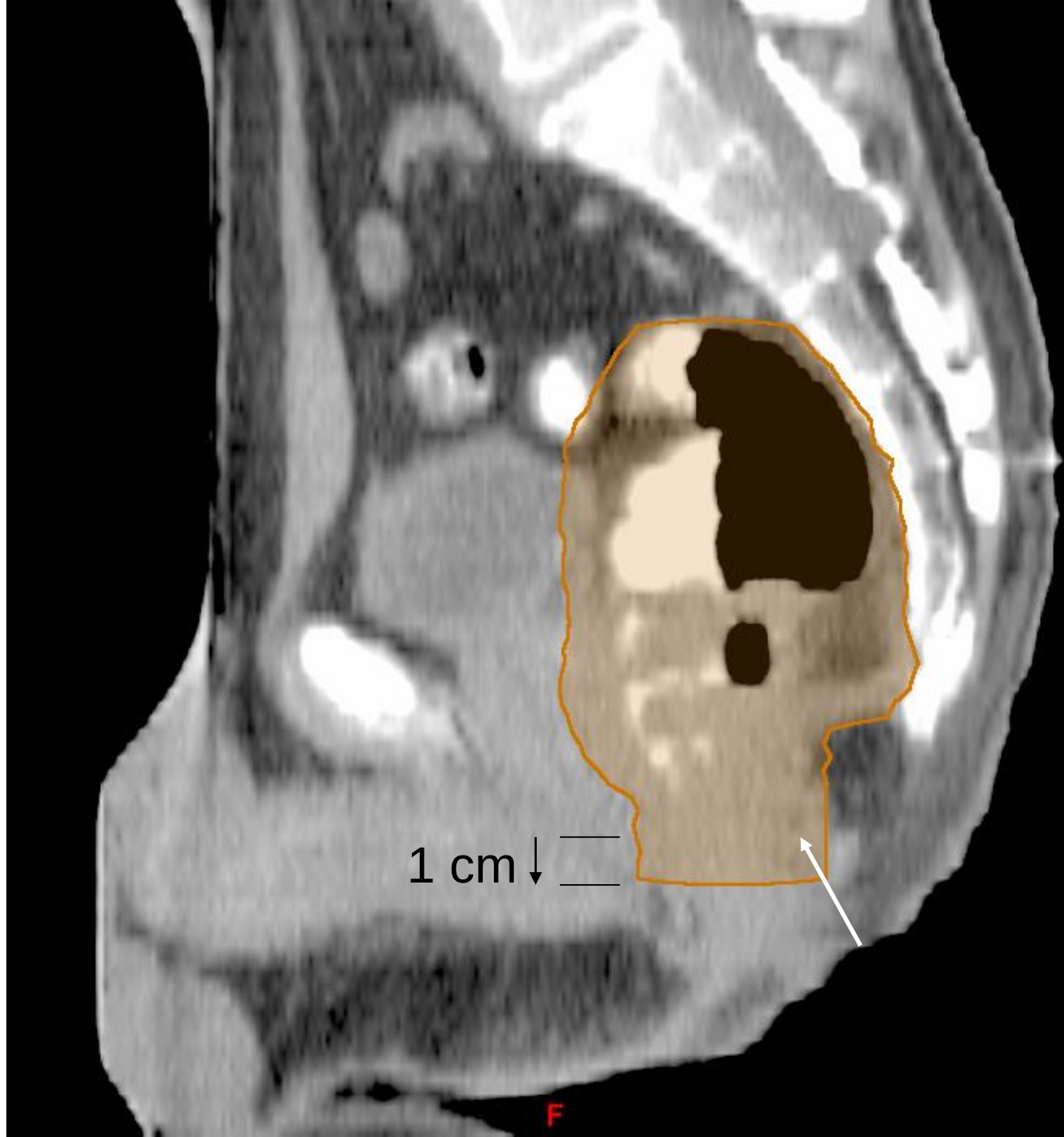
Hoogeman, 2004, Radiother Oncol, 70:21

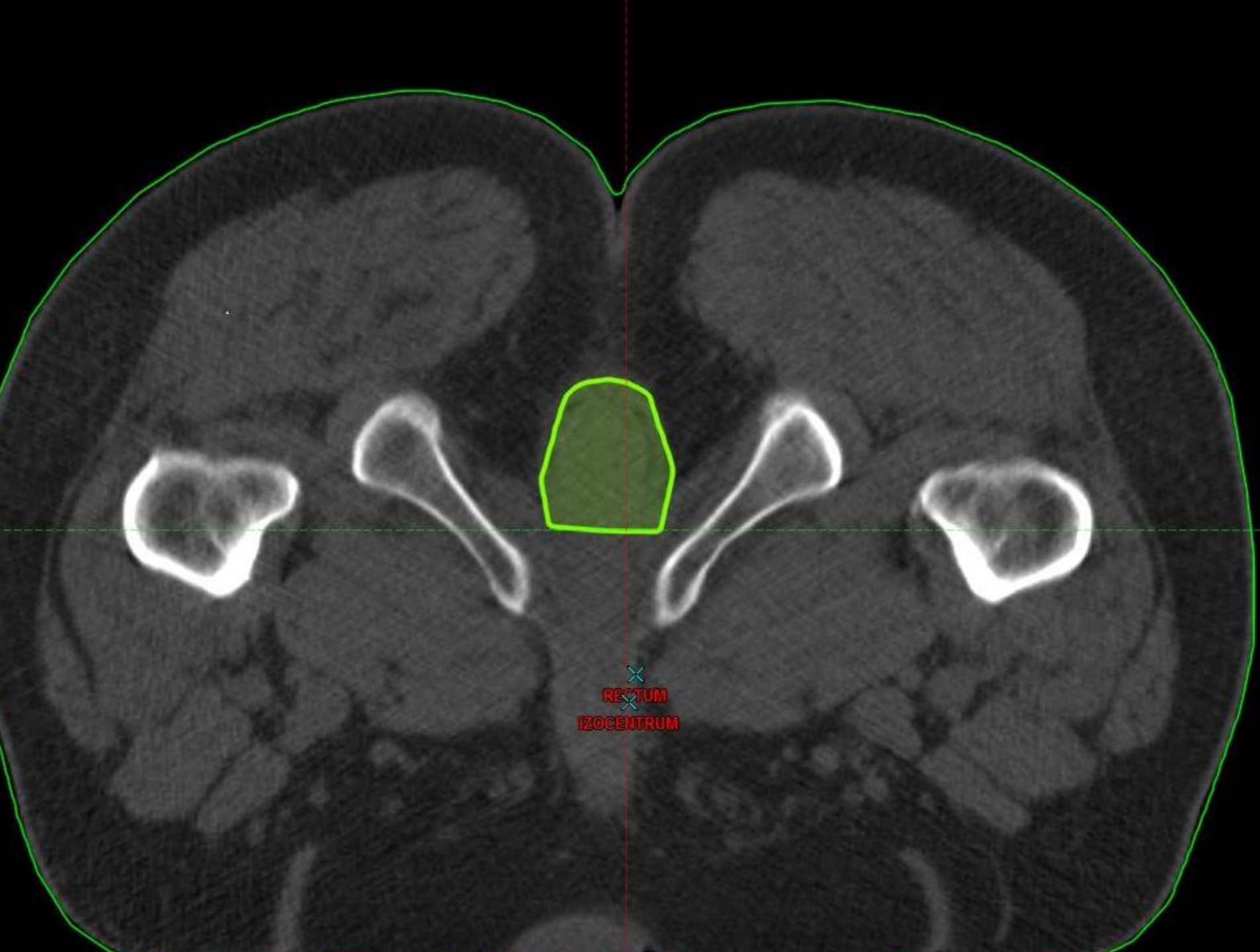
Nuyttens, 2002, 53:497

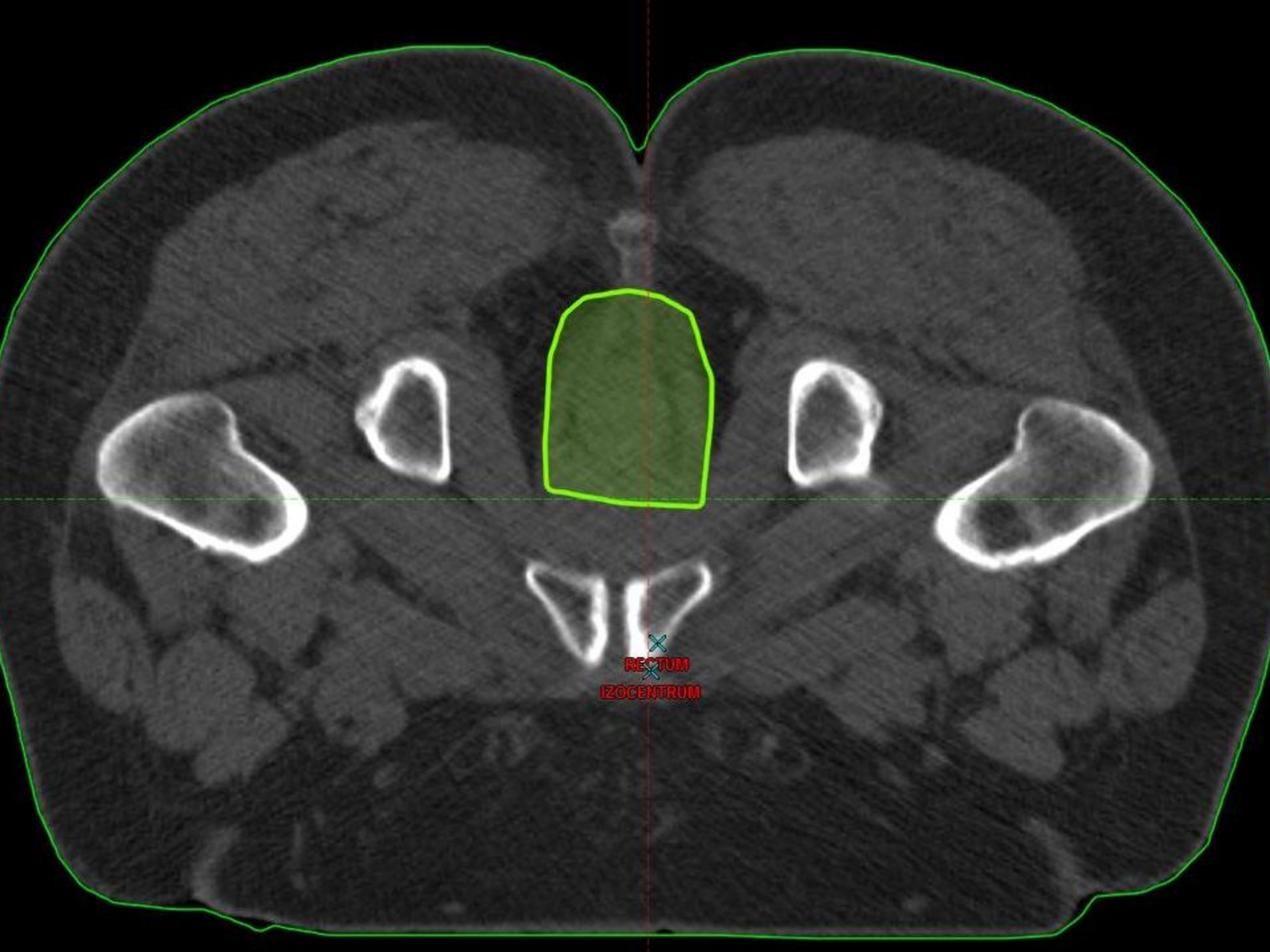




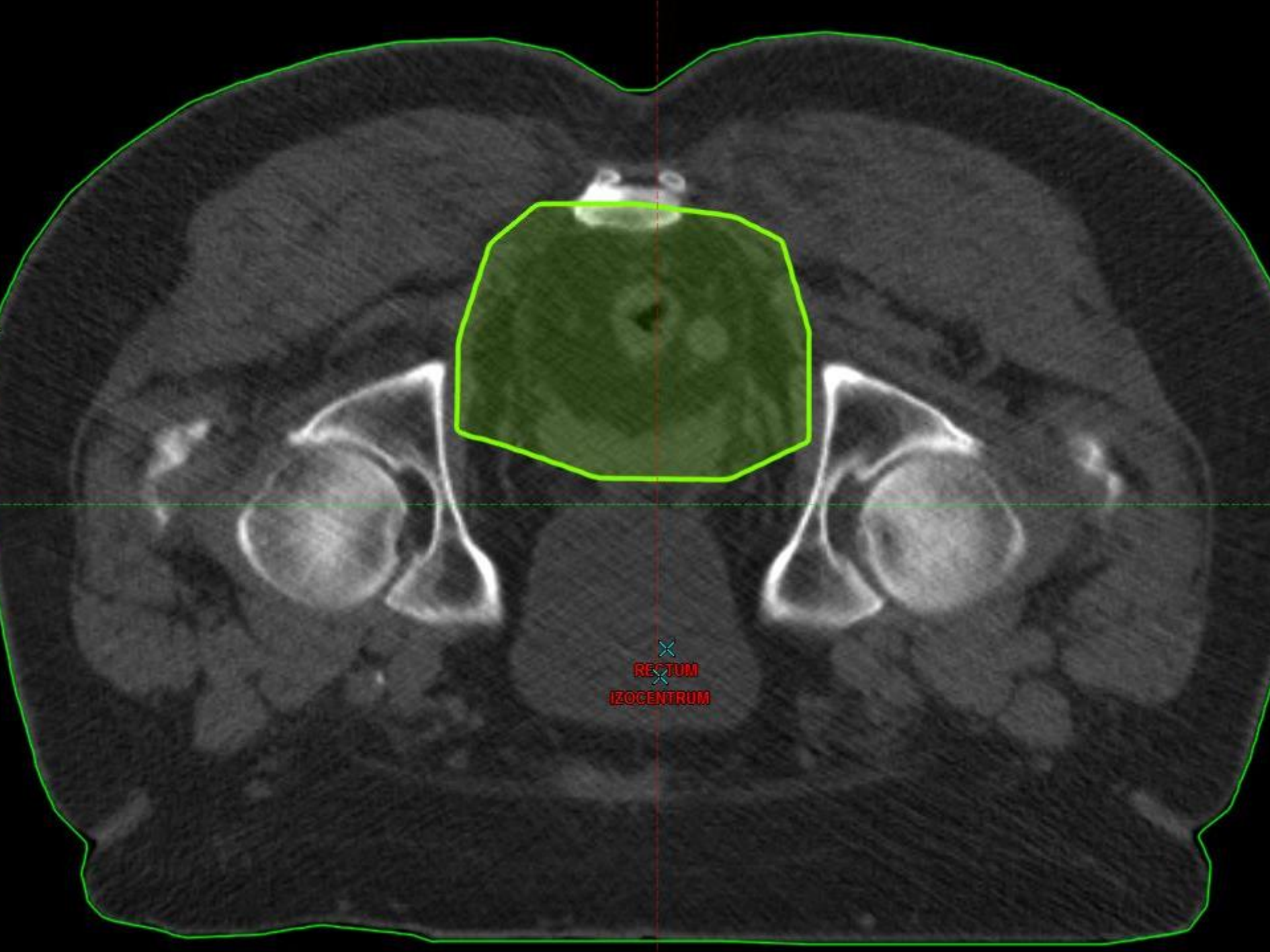
Dolna granica mezorektum

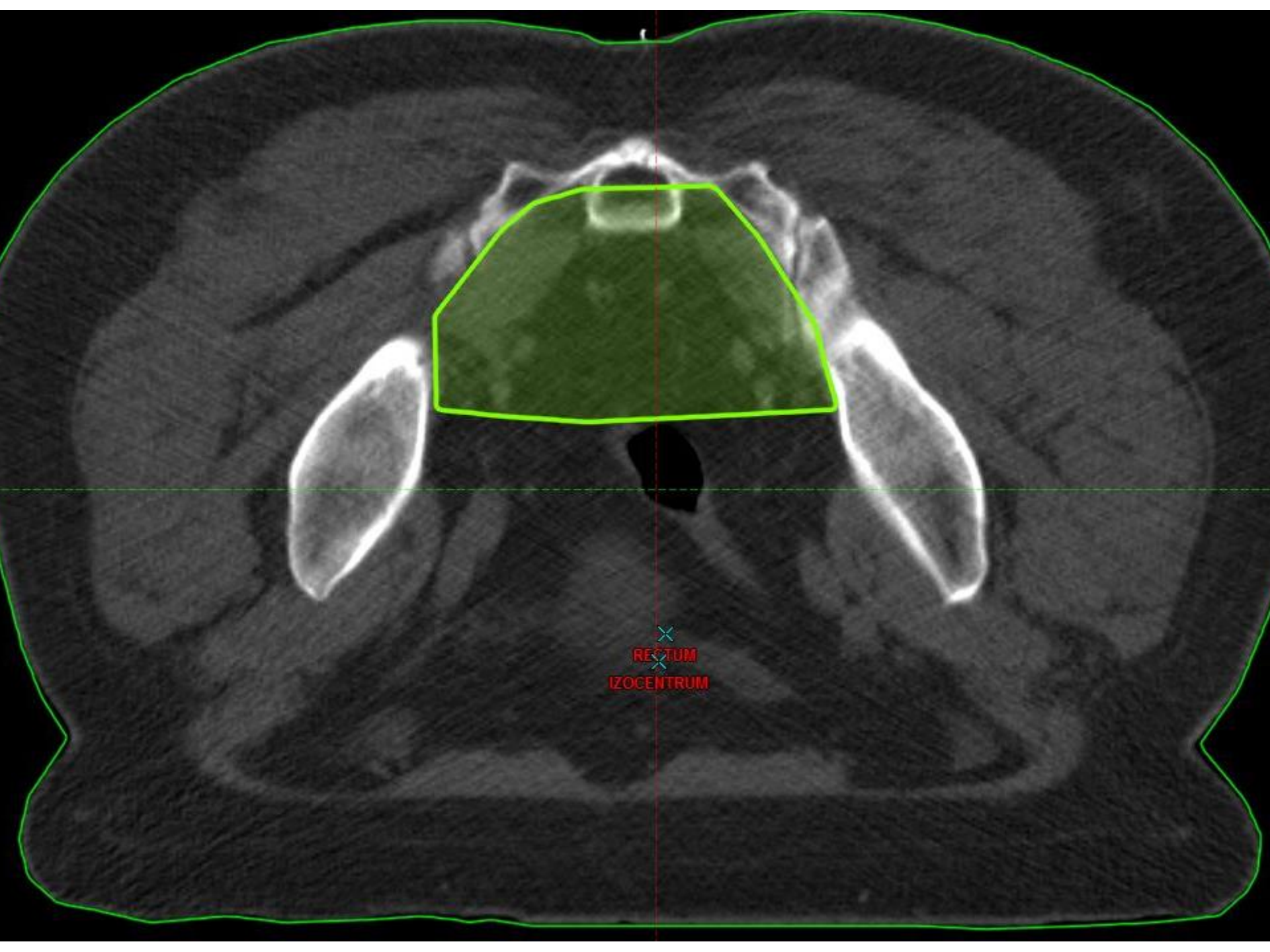


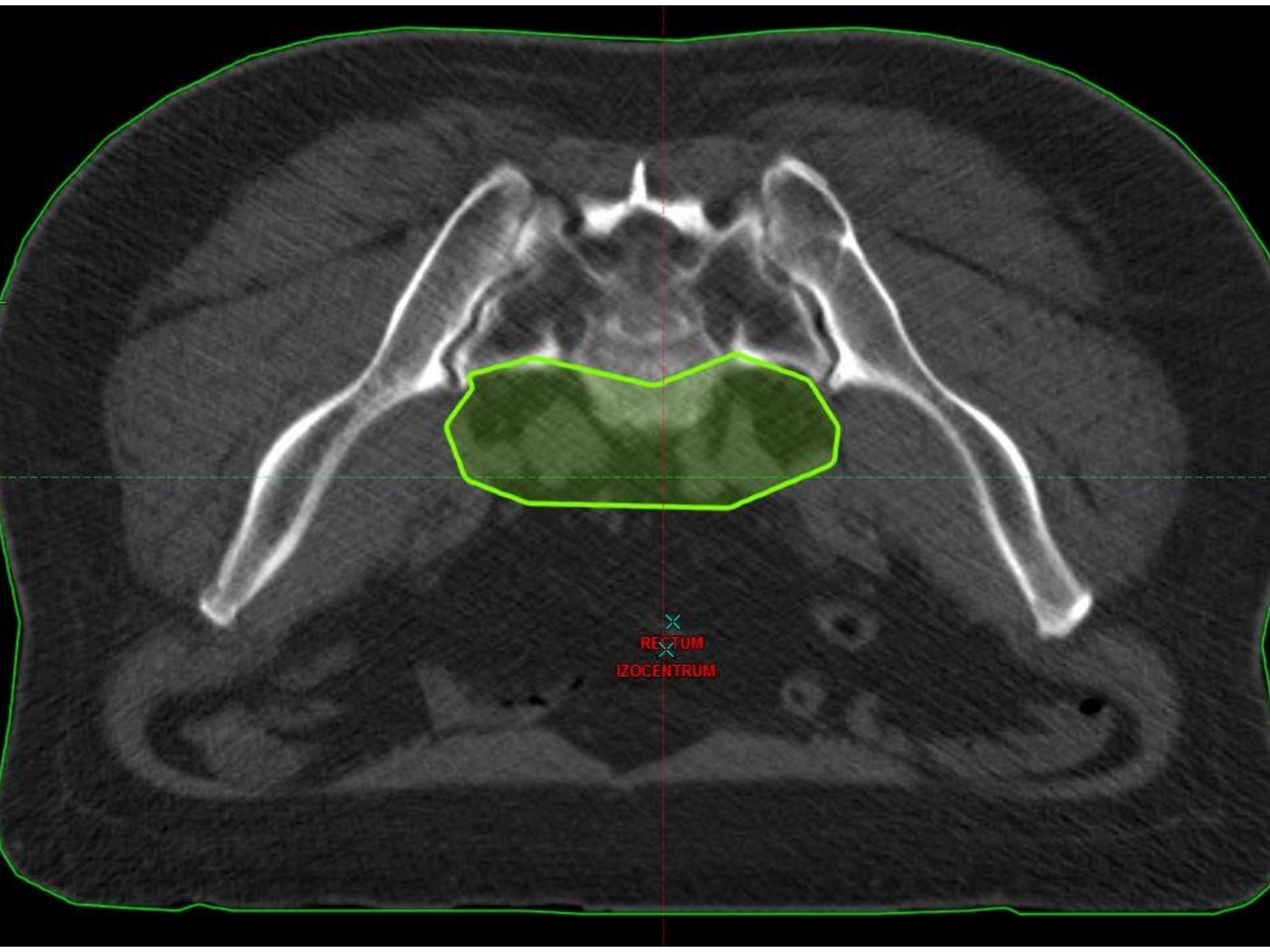


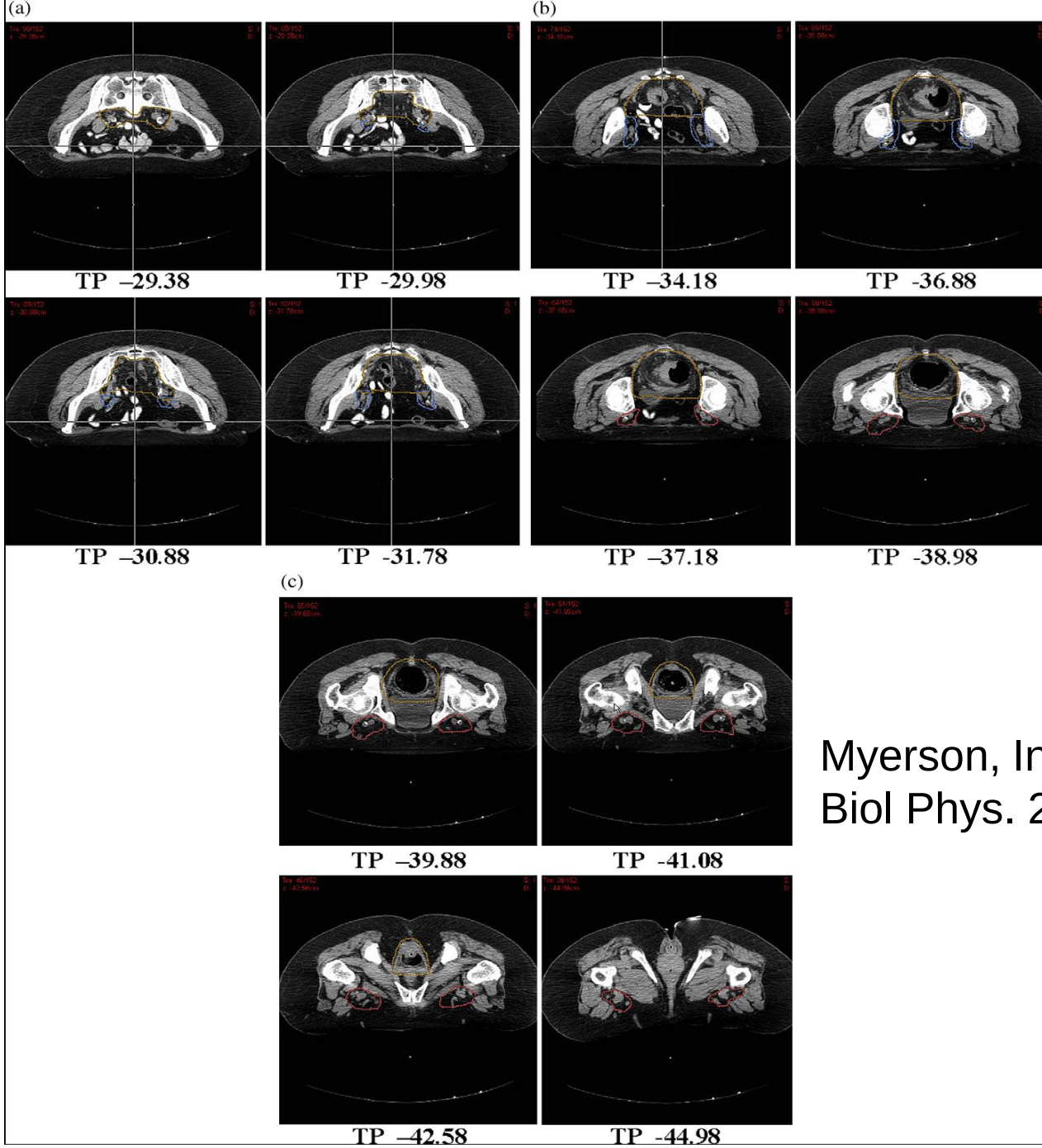


RECTUM
IZOCENTRUM

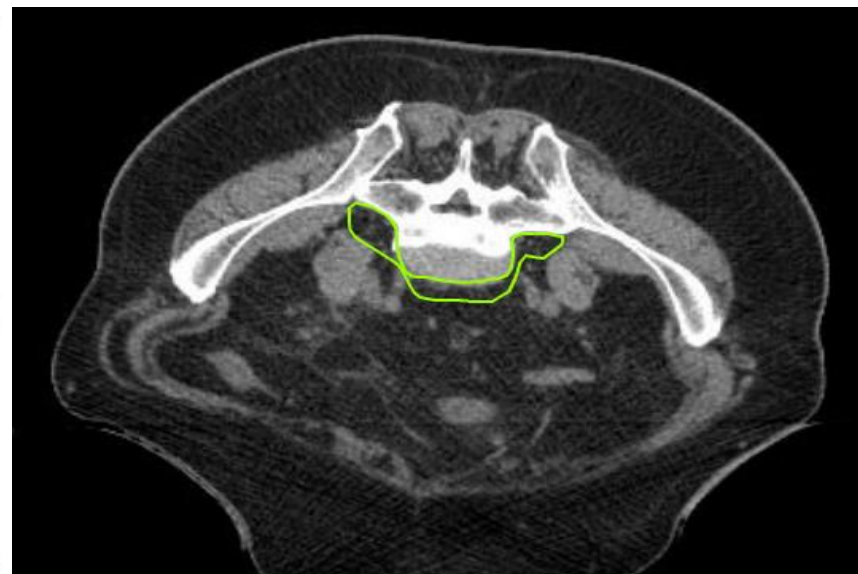
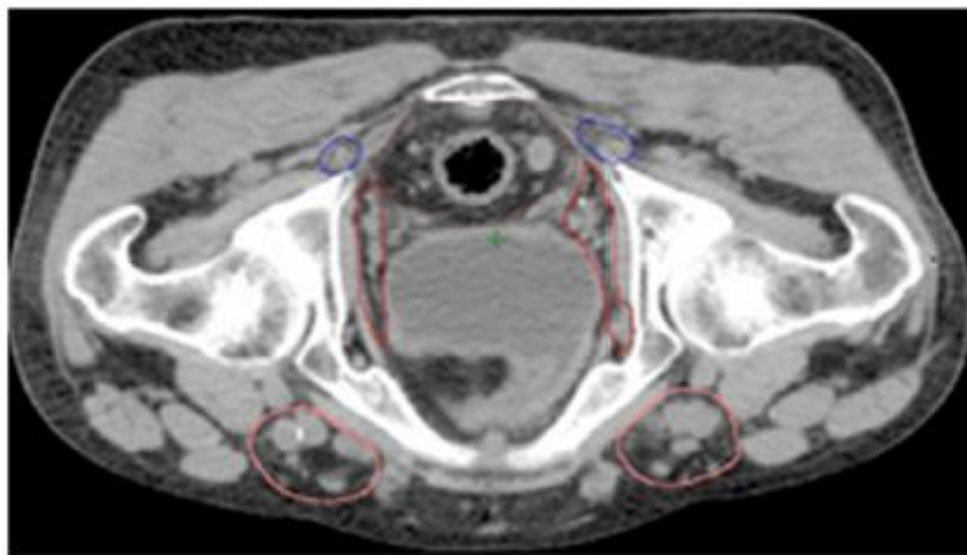
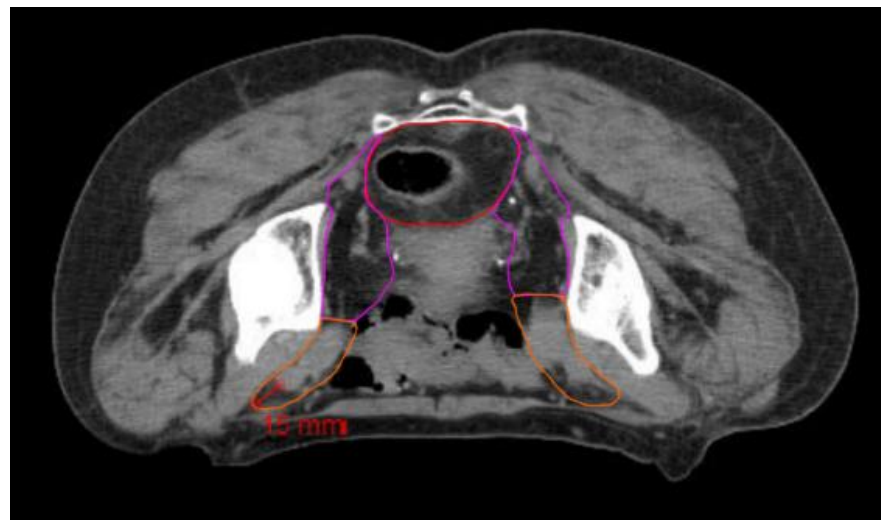
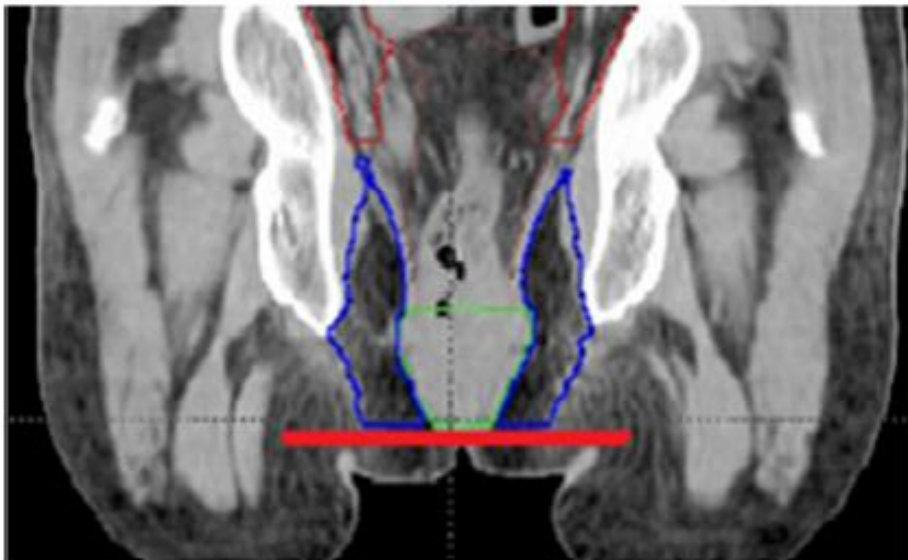








Myerson, Int J Rad Oncol
Biol Phys. 2009, 74:824



Rak resekcyjny: porównanie dwóch schematów napromieniania przedoperacyjnego 5 x 5 Gy vs radiochemoterapii

- 25 Gy (5 x 5 Gy) tydzień, chirurgia w następnym tygodniu
- 50 Gy (25 x 2 Gy) 5 tygodni + 5-FU/LV lub capecytabina, chirurgia za 6 tygodni

5 x 5Gy radiochemioterapia p

Ostre powikłania III-IV ^o	BP	3%	18%	<0.001
	BA	1.9%	28%	<0.001
Zachowanie zwieraczy	BP	61%	58%	0.57
Powikłania pooper.	BP	10%	11%	0.85
	BA	7.1%	3.5%	0.26
Nawroty miejscowe	BP	10.6%	15.6%	0.21
	BA	7.5%	4.4%	0.24
Przeżycie 5 lub 4 l.	BP	67%	66%	0.96
	BA	74%	70%	0.56
Powikłania późne	BP	10.1%	7.1%	0.36
	BA	7.6%	8.8%	0.84

BP – badanie polskie, Bujko, Br J Surg, 2006

BA – badanie australijskie, Ngan J Clin Oncol 2010

Chemioradioterapia u chorych na raka resekcyjnego: dodanie oxaliplatyny? ACCORD trial, N=~600

	Cap45	Capox50	p
Ostra toksyczność III+	11%	25%	<0.001
ypCR	14%	19%	0.09
Nawroty miejscowe 3 l.	6%	4%	NS
Przeżycia bezobjawowe 3 l.	69%	74%	NS
Przeżycia całkowite 3 l.	88%	88%	NS

Inne 3 badania z randomizacją – wyniki podobne

Nowy schemat napromieniania przedoperacyjnego

„Rak resekcyjny” wskazania

Trzy możliwości leczenia:

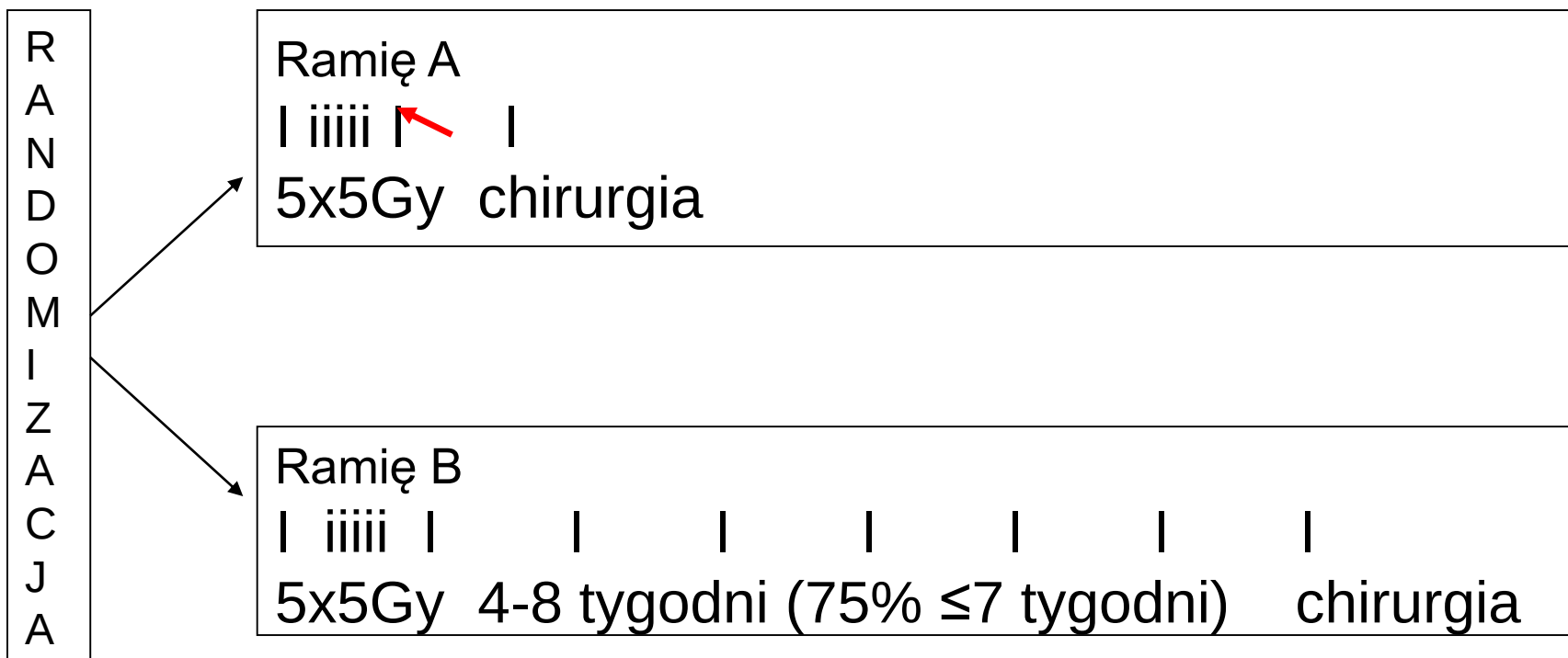
1. 5 x 5 Gy i natychmiastowa chirurgia
2. Radiochemioterapia (50 Gy w tygodni + 5-Fu /lekworyna lub capecytabina
3. 5 x 5 Gy i opóźniona chirurgia (4-8 tygodni)

Badanie krakowskie (N=154), badanie Stockholm III (N=455)

5x5 Gy; natychmiastowa czy odroczona chirurgia?

Pach, Langenbecks Arch Surg 2012, 307, 801

Erlandsson, Lancet Oncol, 2017, 18, 336



Wyniki: 5 x 5 Gy: natychmiastowa vs opóźniona chirurgia

Zachowanie zwieraczy

Przeżycia

Odsetek nawrotów miejscowych

Późne powikłania

Bez różnic

Wyniki: 5 x 5 Gy: natychmiastowa vs opóźniona chirurgia c.d.

	natychmiastowa	opóźniona	p
Ostre powikłania popromienne			
III-IV stopnia	<1%	7%	<.001
Powikłania pooperacyjne			
- wszystkie	53%	41%	.001
- wymagające reoperacji	15%	16%	.49
Patologiczna całkowita odpowieź	<1%	12%	

Guzy nieresekcyjne

- radiochemioterapia przedoperacyjna umożliwia wykonanie operacji R0 u około 70% chorych

Braendengen J Clin Oncol, 2008

- brak podania radiochemioterapii przedoperacyjnej jest błędem w sztuce

Pahlman, Nicea, 2008

- ocena makroskopowa odpowiedzi jest niemiarodajna – resztkowa tkanka włóknista imituje raka

Spotkania wielodyscyplinarne

Analiza badań obrazowych

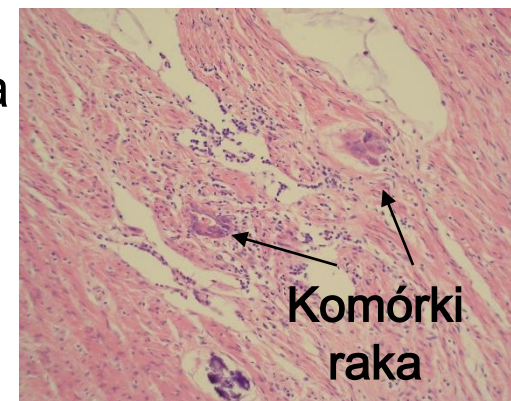
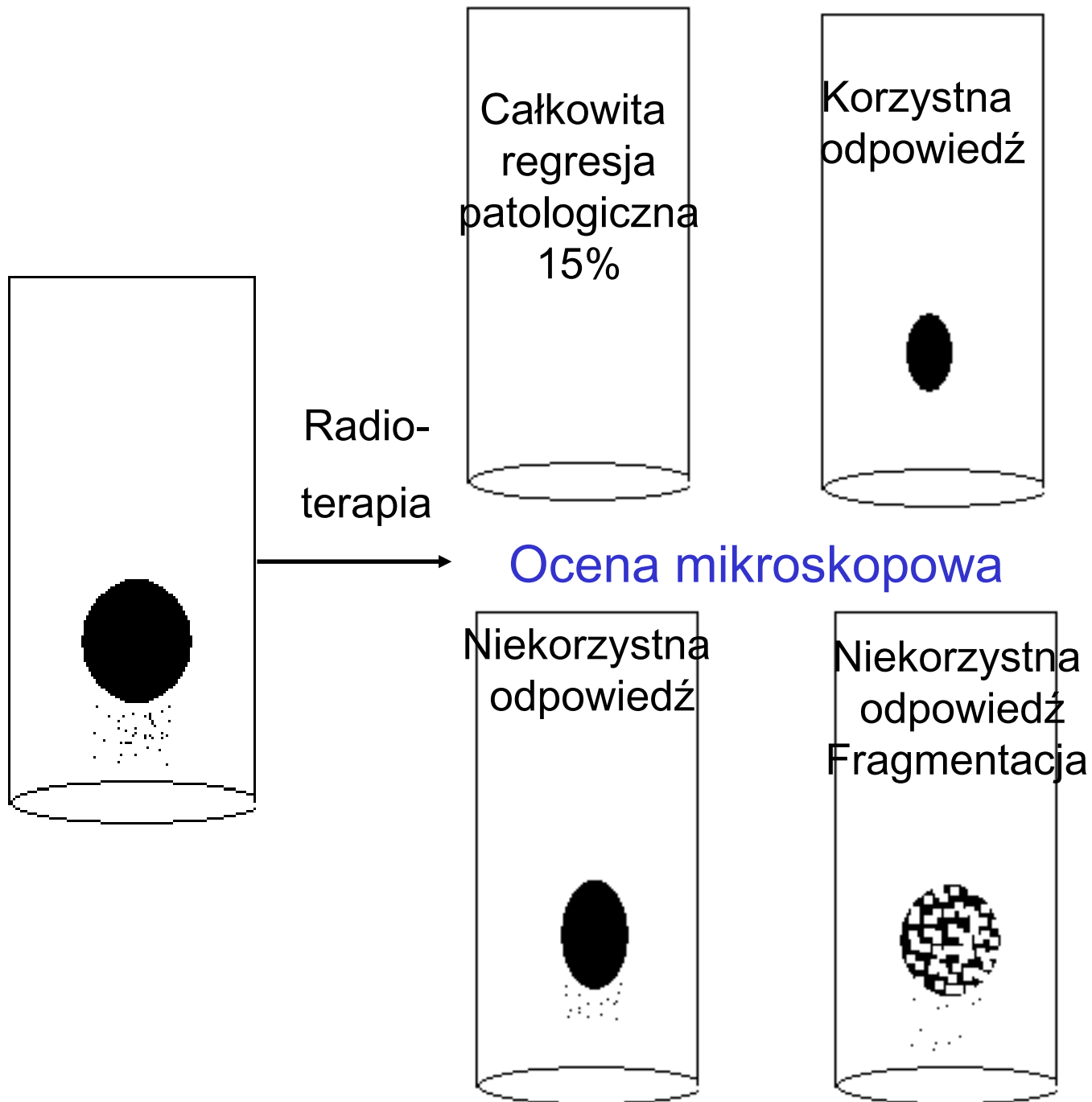
- Czy jest potrzebne napromienianie przedoperacyjne?
- Zakres operacji (wielonarządowej?)

Chirurgia

- W zasadzie resekcja guza powinna być wykonana u wszystkich chorych niezależnie od stopnia klinicznej odpowiedzi
- Obowiązuje resekcja *en block* narządów pierwotnie zajętych niezależnie od stopnia odpowiedzi klinicznej.

Patel, Dis Colon Rectum 1012, 55:249

- U chorych z guzem zwężającym światło jelit nie ma potrzeby wykonania stomii; 96% tych chorych kończy leczenie bez potrzeby wykonania stomii.

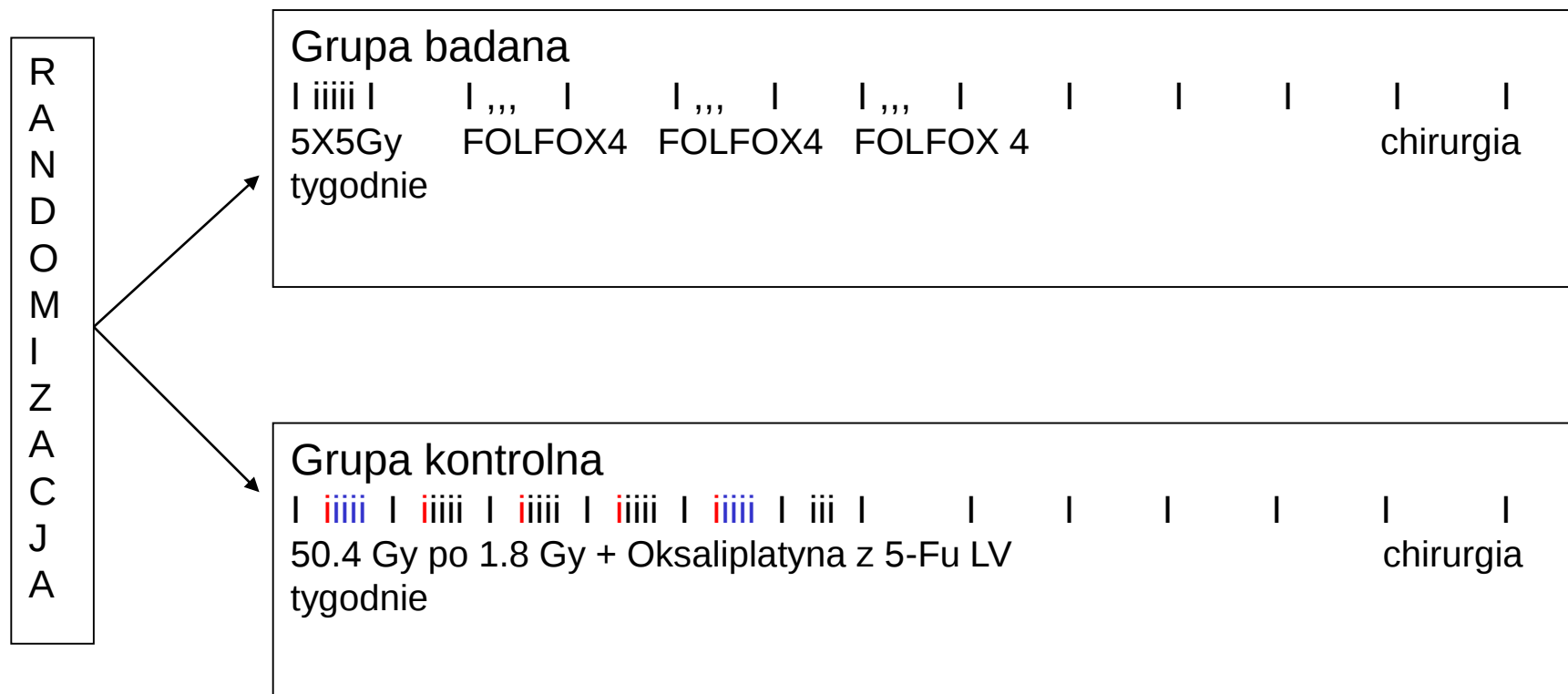


Guzy „nieresekcyjne” (cT4 lub zajęcie powięzi mezorektum): radioterapia przedoperacyjna

- U chorych bez obciążeń internistycznych
 1. Długa radiochemioterapia + 6 tyg. przerwy do operacji lub
 2. 5x5 Gy + 3 kursy chemioterapii 5-Fu/leukoworyna (schemat DeGramonta)
- U chorych z obciążeniami internistycznymi
 - 5 x 5 Gy + 8 tygodni przerwy do operacji

Schemat badania

Od stycznia 2012 możliwość leczenia bez oksaliplatyny w obu grupach



541 chorych; X 2008 – III 2014;
31 ośrodków chirurgicznych

- 26 wyłączono, pozostało 515
- 261 - 5x5 Gy + CT
- 254 - chemioradioterapia

Porównanie ostrej toksyczności

5x5 Gy + CT chemioradioterapia

stopień 1-2

50%

60%

stopień 3-4

23%

21%

zgony

1%

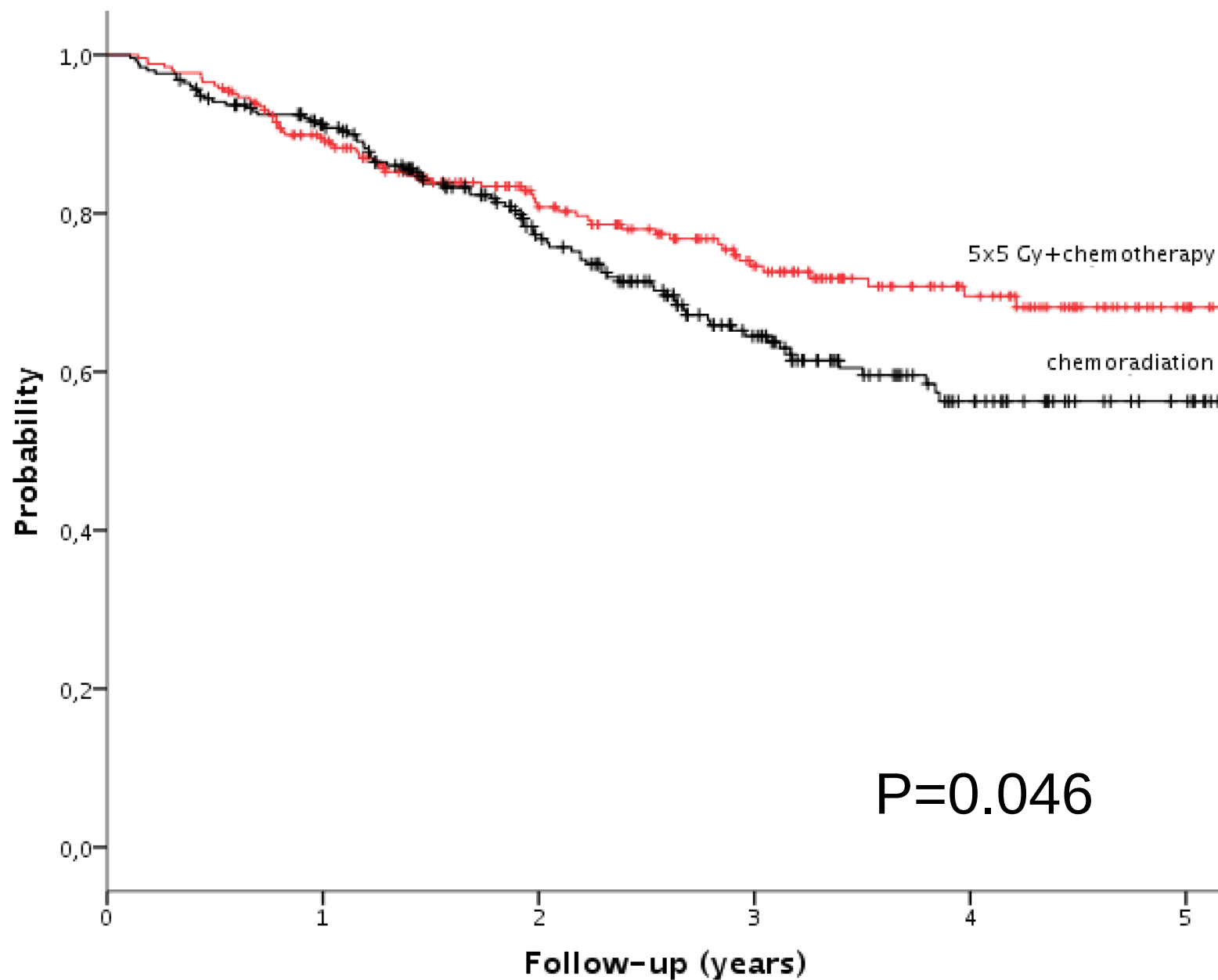
3%

$p=0.005$

Miejscowa skuteczność - chirurgia

	5x5Gy+CT	chemioradioterapia
Operacje	93%	92%
Resekcje	84%	80%
Resekcje R0	77%	71% p=0.07

Przeżycie całkowite



Czy podawanie oxaliplatyny w skojarzeniu z radioterapią przedoperacyjną było korzystne?

NIE

Wiśniowska i wsp. Eur J Surg Oncol 2016;42:1859

Czy wyniki badania upoważniają do rutynowego stosowania 5x5 Gy z konsolidującą chemioterapią u chorych z rakiem nieresekcyjnym?

Za

- Poprawa przeżycia
- Mniej powikłań ostrych
- Mniejsze koszty
- Wygoda
- Preferencje chorych

Przeciw

- Badanie negatywne – podobny % operacji R0
- Krótkie obserwacje
- Brak potwierdzającego innego badania III fazy (RAPIDO)

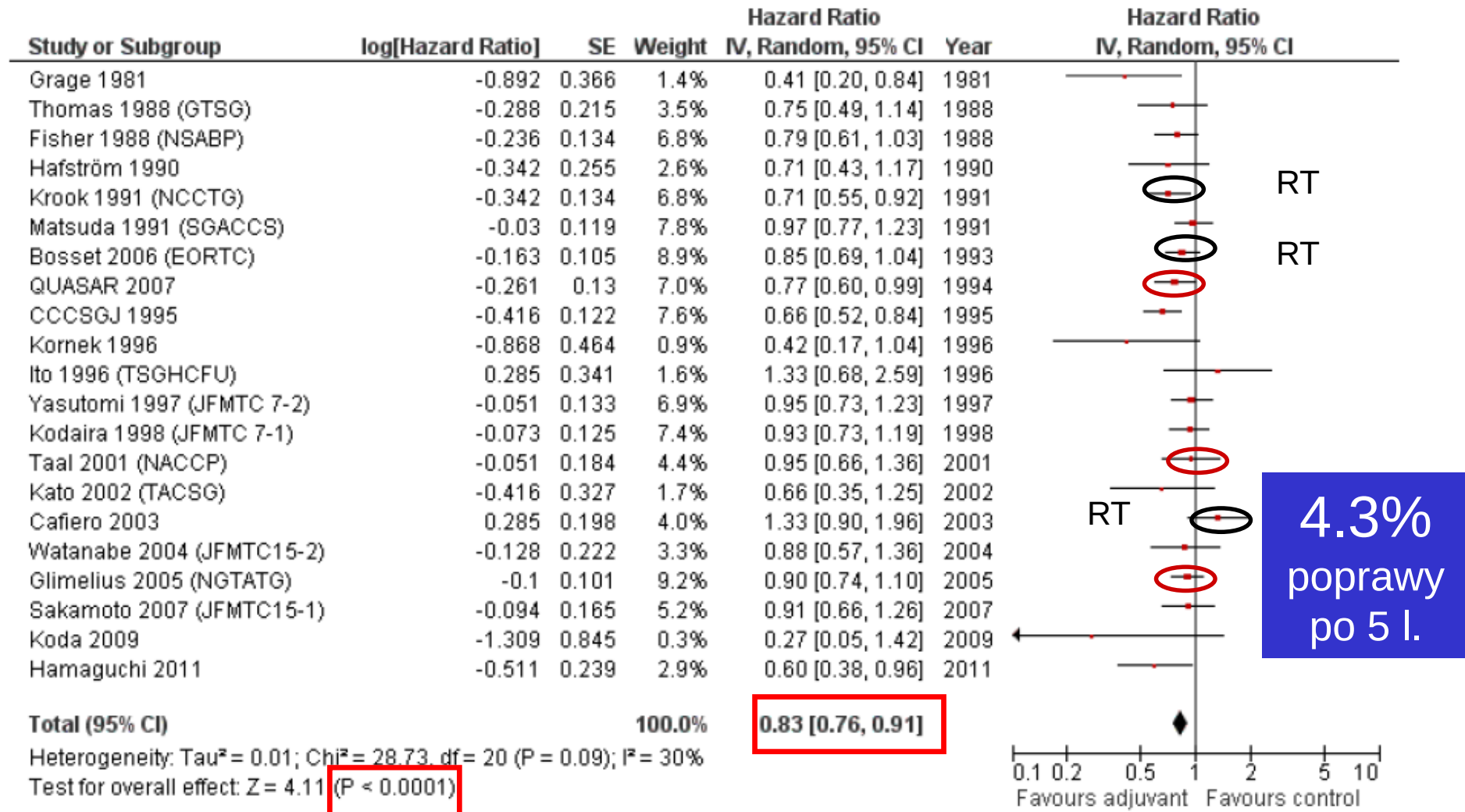
Rekomendacje ESMO 2017

Preoperative CRT followed by surgery (TME and more extended surgery if needed due to tumour overgrowth), or preoperative SCPRT (5 × 5 Gy) plus FOLFOX and delay to surgery

Rola chemioterapii pooperacyjnej u chorych po napromienianiu przedoperacyjnym

Pooperacyjna chemioterapia w porównaniu do obserwacji u chorych bez przed- lub pooperacyjnej radioterapii; przeżycie całkowite u 9.221 chorych *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD004078.

Figure 1. Forest plot of comparison: 1 Adjuvant vs No Adjuvant ALL, outcome: 1.1 Overall Survival (OS).



Pooperacyjna chemioterapia w porównaniu do obserwacji: Metaanaliza

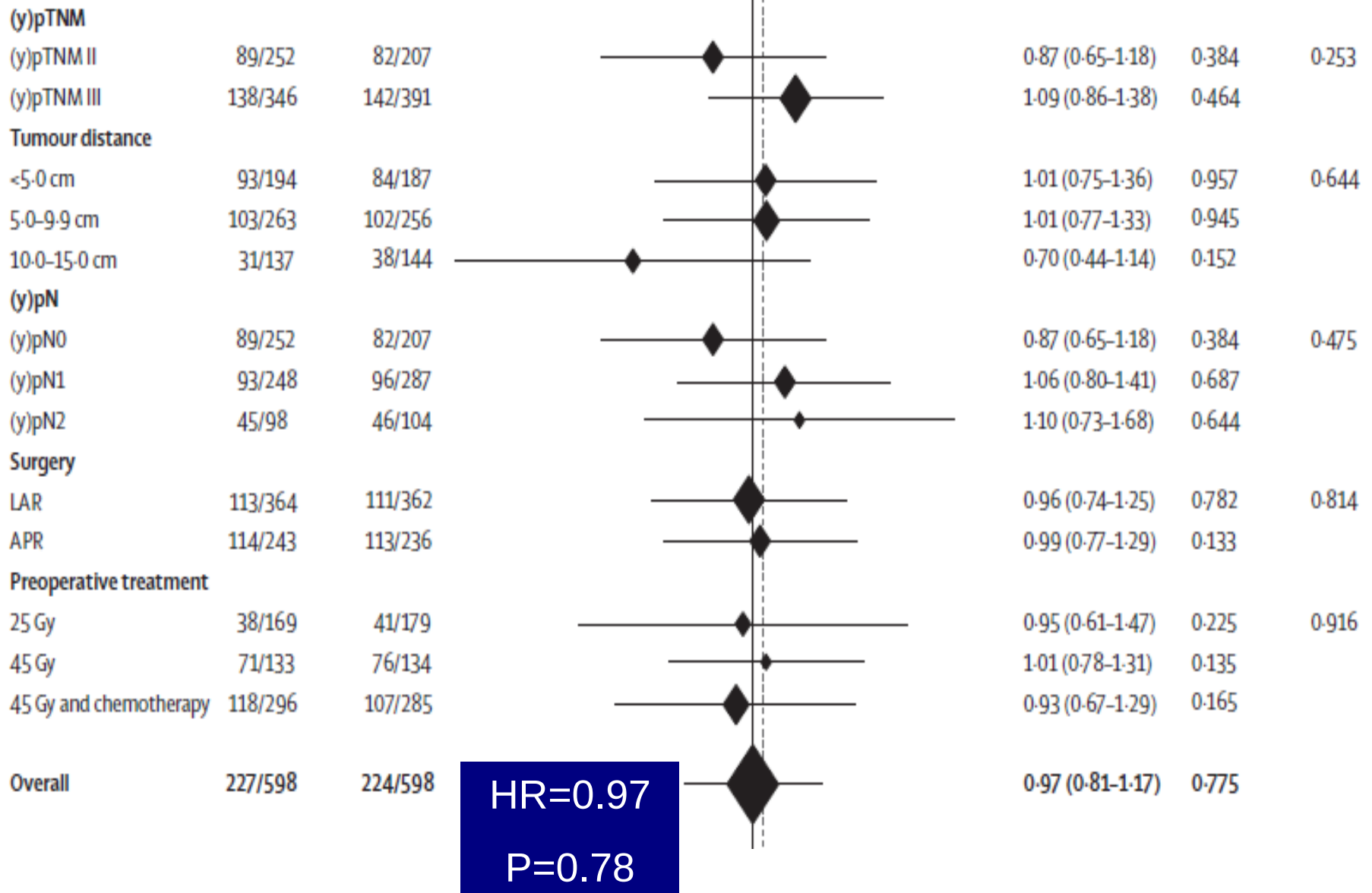
4 badania z randomizacją: EORTC, badanie włoskie, CHRONICLE, PROCTOR/SCRIPT

- ypStopień II-III
- Dane indywidualne u 1196 chorych
- Mediana obserwacji - 7 lat

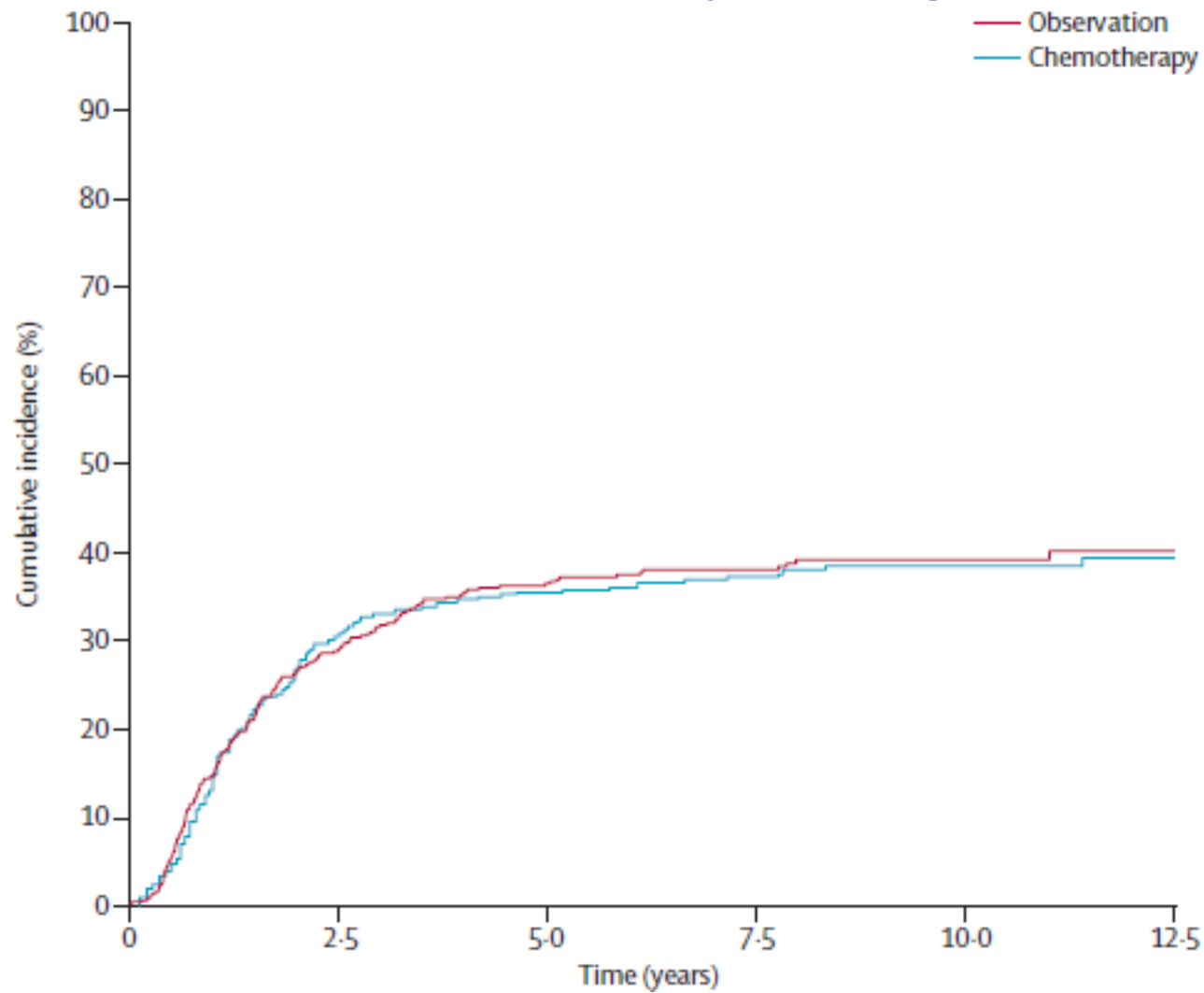
Breugom, Lancet Oncol, 2015;16:200

Przeżycie całkowite

A

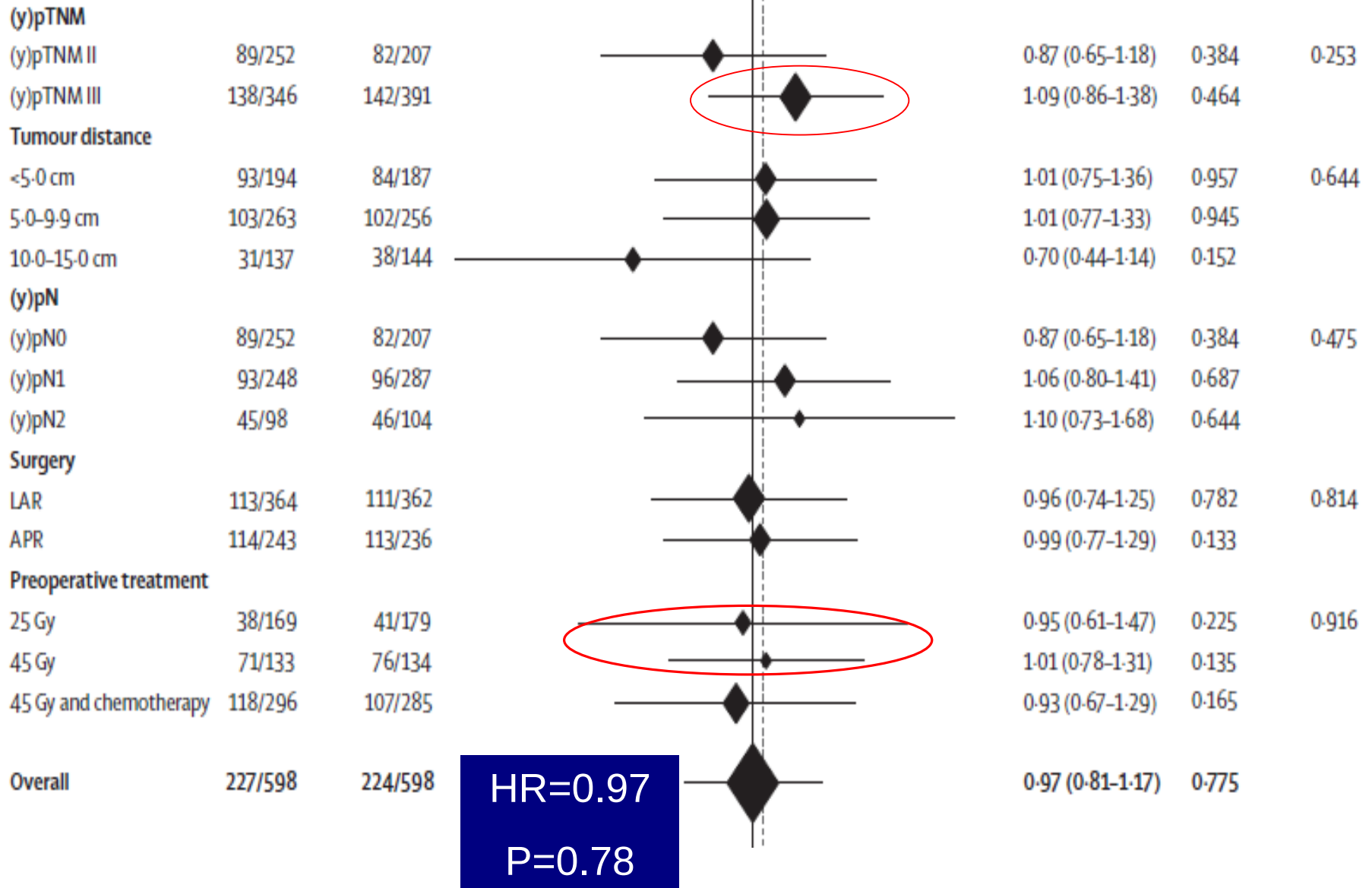


Przerzuty odległe

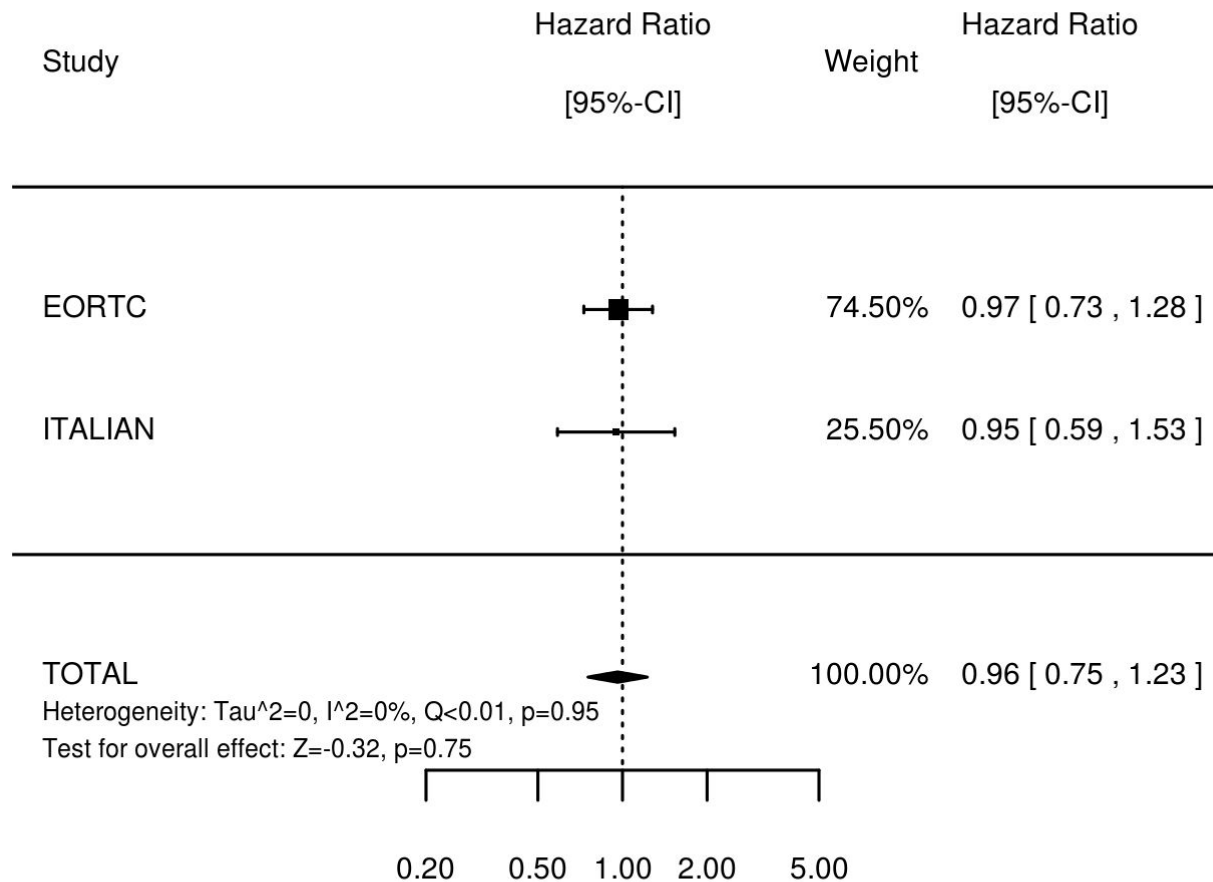


Przeżycie całkowite

A



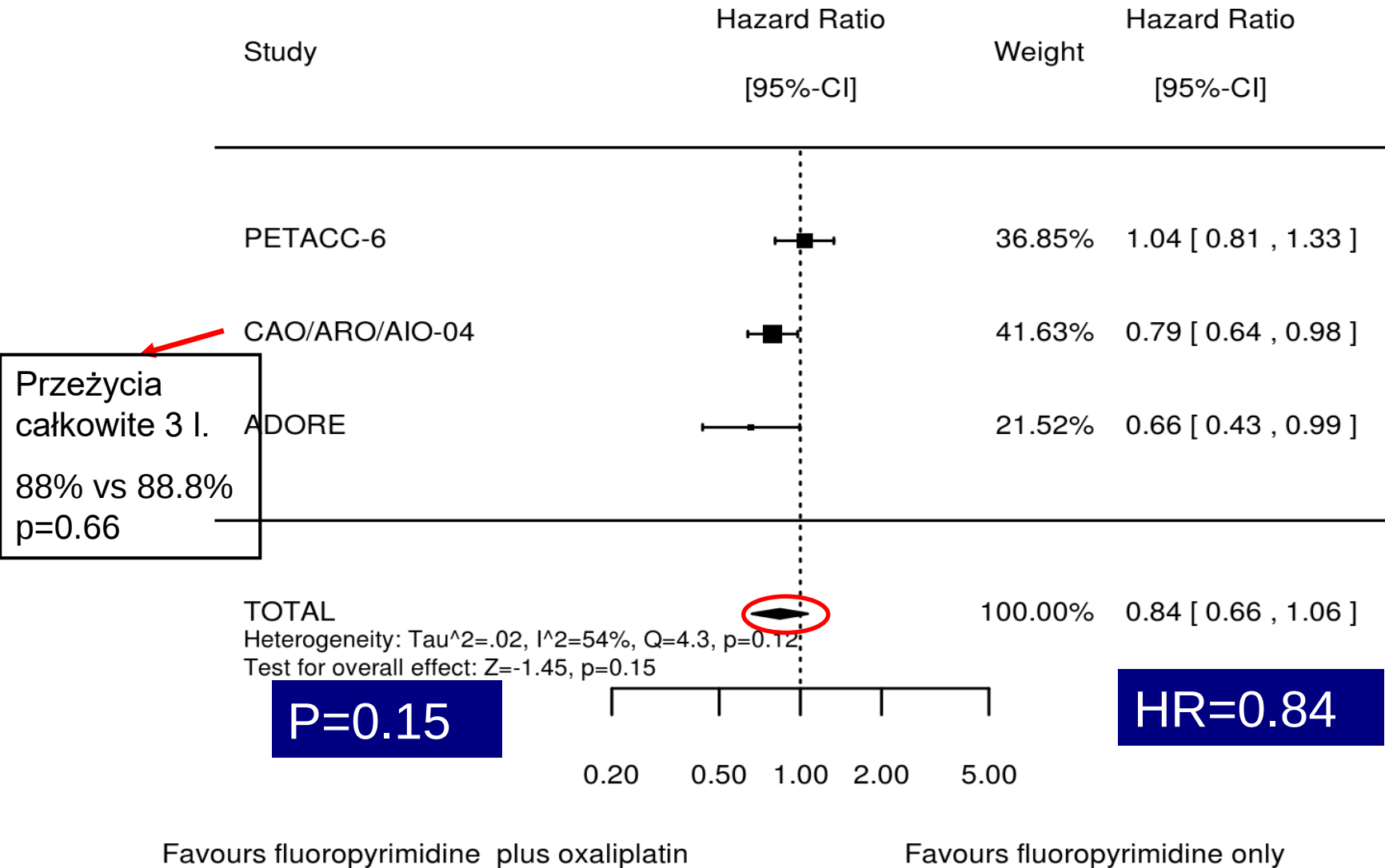
Przeżycie całkowite dla ypT0-2



Favours adjuvant

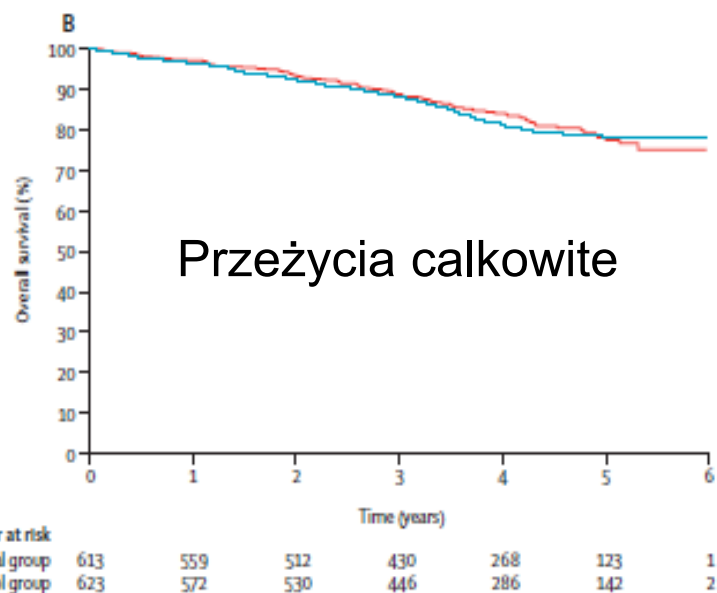
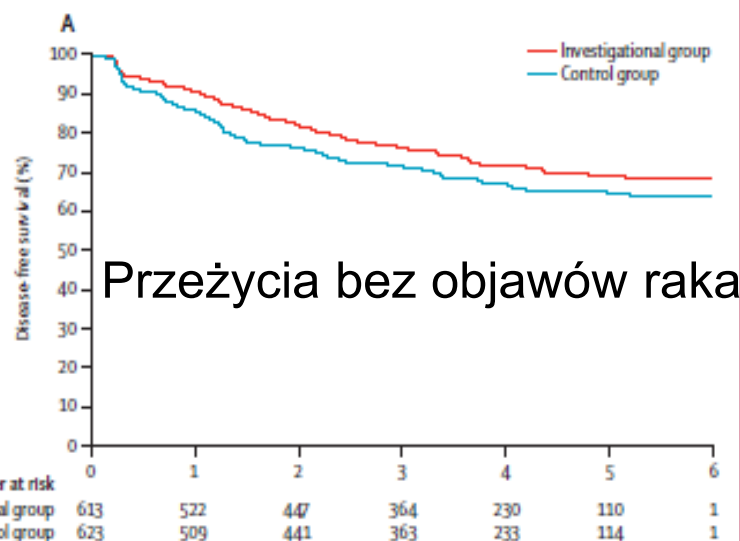
Favours control

Pooperacyjna chemioterapia: FU w porównaniu FU + oksaliplatyna u chorych po przedoperacyjnej radiochemioterapoo; N=2710; Przeżycia bez objawów raka



Badanie niemieckie, mediana obserwacji 50 miesięcy

Rodel, Lancet Oncol 2015, 16:979



Obecnie, najprawdopodobniej, 3-letnie przeżycie bezobjawowe nie jest zastępczą oceną dla 5-letnich przeżyć całkowitych ponieważ:

- częstsza i bardziej efektywna chirurgia ratująca
- bardziej efektywna paliatywna chemioterapia

Figure 2: Disease-free survival (A) and overall survival (B) in the intention-to-treat population

Późne objawy uboczne pooperacyjnej chemioterapii. Badanie z randomizacją EORTC; mediana 4.6 lat po leczeniu; kwestionariusz QLQ-C30

Pooperacyjna chemioterapia w porównaniu z obserwacją

- Więcej dolegliwości bólowych, $p=0.01$
- Gorsza sprawność fizyczna i pełnienie ról; $p=0.03$

Tiv, Cancer/Radiotherapie 2010, 14, 530

Późne objawy uboczne pooperacyjnej
chemioterapii c. d.

Oksaliplatyna powoduje neuropatię
obniżającą jakość życia.

Mols, JCO 2013, 31, 2699

Późne objawy uboczne pooperacyjnej
chemioterapii c. d.

Zamknięcie wykonanej zapobiegawczo
stomii jest opóźnione.

Wnioski z badań nad chemioterapią pooperacyjną:

- Korzyść nie udowodniona
- Toksyczność udowodniona

Nie ma podstaw do jej stosowania

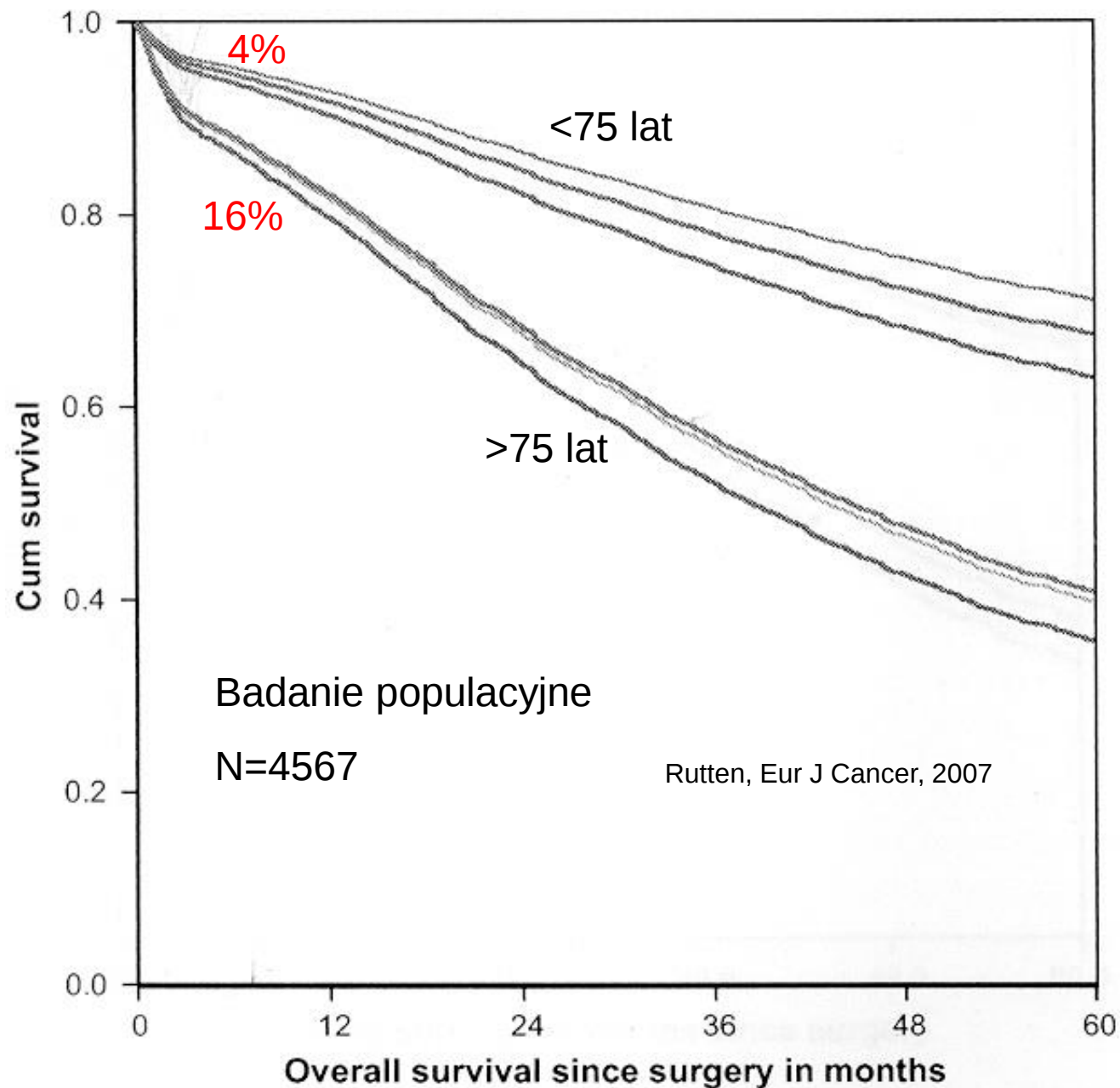
Table I. International and national guidelines on postoperative adjuvant chemotherapy for rectal cancer.

	ESMO	NCCN	Norway	Sweden	Finland	Denmark	Spain	Dutch	NICE
Year	2013 [22,23]	2012 [2]	2013 [24]	2014 [25]	2009 [26]	2013 [27]	2013 [28]	2014 [29]	2011 [30]
RC High-risk stage II	FU/5FU	5FU/Ox [#]	No	5FU	5FU-Ox [§]	5FU(+ Ox)	Yes [*]	No	Yes
RC stage III	FU/5FU	5FU/Ox	No	5FU(+ Ox)	5FU-Ox	5FU(+ Ox)	Yes [*]	No	Yes
After preop. CRT ^{**}	n.s.	Yes	No	No	n.s.	Yes	No	No	n.s.

Poulsen, Acta Oncol 2015, 54, 437

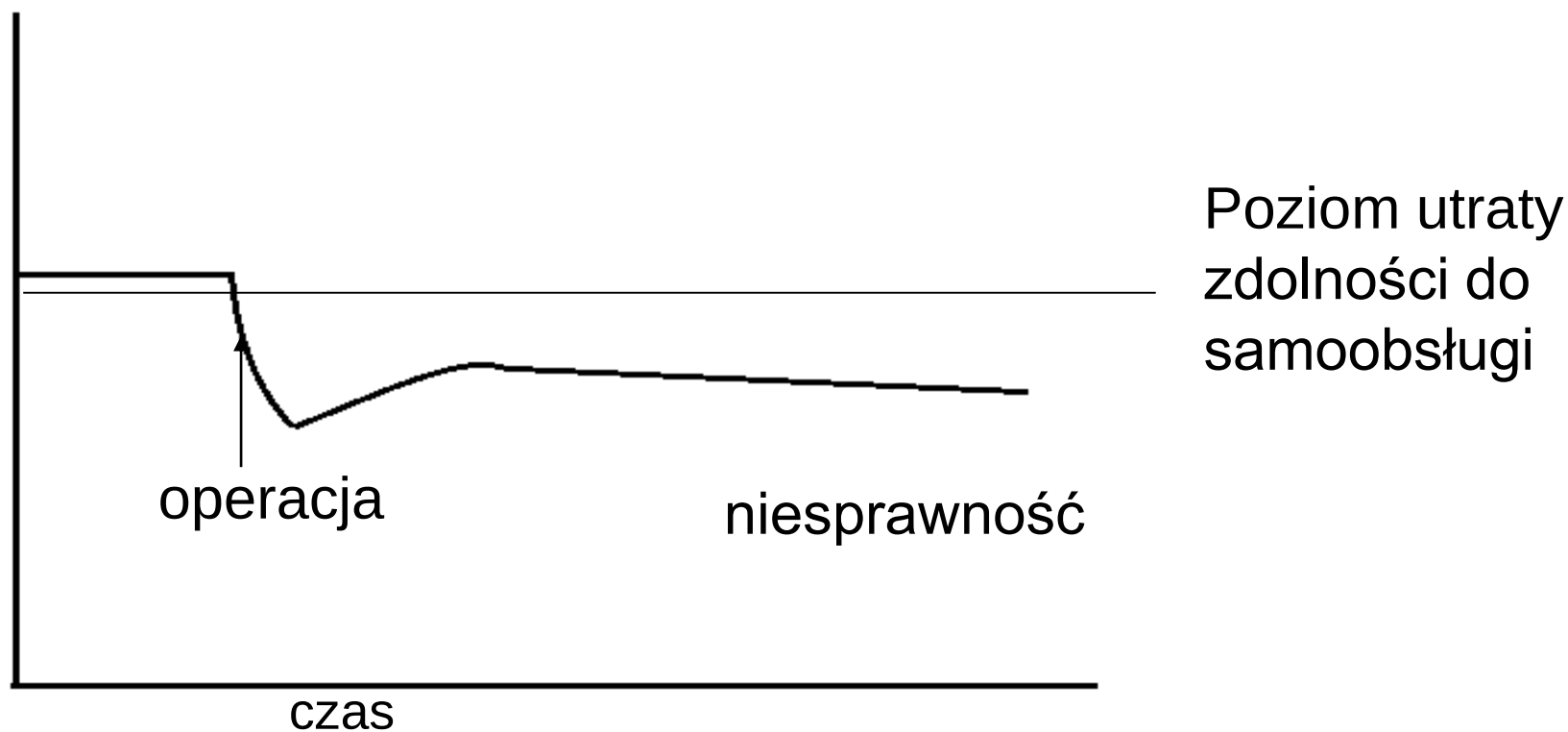
Radioterapia u chorych starszych

Przeżycie po operacji raka odbytnicy w zależności od wieku



Kruchość (fragility) of starszych chorych

Stopień zdolności do
samoobsługi



Based on Finlayson, J Am Geriatr Soc 2012, 60:967

Preferencje u starszych chorych

Jeżeli wynikiem postępowanie jest wyleczenie ale kosztem utraty zdolności do samoobsługi lub utraty sprawności umysłowej, 74% chorych nie wybrałoby aktywnego leczenia.

Fried, NEJM 2002, 346:1061

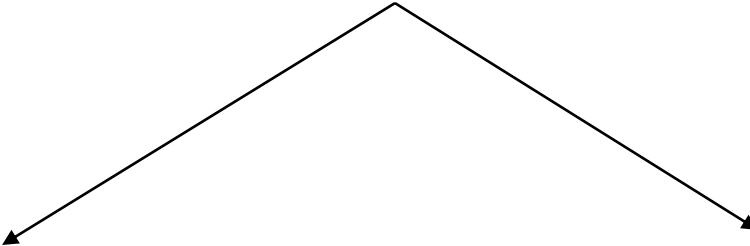
Miejscowe wycięcie raka odbytnicy z pełną ścianą jelita - TEM. Wskazania:

- Guz do 3 cm
- cN0
- T1 bez nacieków raka w naczyniach chłonnych
- Tylko Sm1

N=424 po TEM
Wznowy miejscowe
Sm1 - 9%
Sm2 – 23%
Sm3 – 28%
Bach, Br J Surg, 2009

Postępowanie gdy po wycięciu miejscowym:

- margines dodatni
- pT1 Sm2-3
- pT1 nacieki w naczyniach chłonnych
- pT2-3



Konwersja do
radykałnej brzusznej
resekcji

Radioterapia
pooperacyjna

Wycięcie miejscowe + leczenie uzupełniające

Nawroty miejscowe

Konwersja

2% N=63, pT1-2 Bach, 2009

6% N=17 pT1 Borschitz, 2006

12% N=17 pT2 Borschitz, 2007

Pooperacyjna
radioterapia

10% N=52 pT1-2 Russell, 2000

13% N=110 pT1-2 Greenberg, 2008

22% N=83 pT1-2 Bach, 2009

Postępowanie gdy po wycięciu miejscowym:

- margines dodatni
 - pT1 Sm2-3
 - pT1 nacieki w naczyniach chłonnych
 - pT2-3
-

Konwersja do
radykałnej brzusznej
resekcji

Radioterapia
pooperacyjna
dla chorych z ryzykiem
operacyjnym

Wskazanie do rutynowej przedoperacyjnej radio(chemio)terapii przed wycięciem miejscowym

- Chorzy starsi z dużym ryzykiem operacyjnym
- Zaawansowanie cT2 i cT3a
- Guz do 3-4 cm

Morino, Surg Endosc. 2015;29:755-73.

Schemat badania

- 4-5 tatuaży śluzówki wokół guza

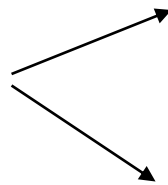


- 50.4 Gy + 5.4 boost, 1.8 Gy/ fr + 5-Fu, LV
lub

5 x 5 Gy + 4 Gy boost

- 6 tygodni przerwy

- Wycięcie miejscowe
z 1 cm marginesem
wokół tatuaży



ypT0-1 → obserwacja

ypT2-3 lub dodatni margines



amputacja brzuszno-kroczoowa
resekcja przednia

- Zgłoszono 104 chorych



- Nie spełniali kryteriów włączenia-6
- Byli leczeni innym sposobem niż zalecany w protokole – 9

- 89 RT + wycięcie miejscowe

Zaawansowanie

- cT1 – 24%
- cT2 – 63%
- cT2/3 – 13%

Powikłania pooperacyjne

- 23% - wszystkie powikłania (głównie rozejście się szwów - 21%)
- 7% (n=6) - reoperacje
 - 3 – wytworzenie stomii
 - 1 – amputacja brzuszno-krzyżowa z powodu masywnego krwotoku
 - 1 – usunięcie martwiczych tkanek po procedurze Kraskego
 - 1 – zeszcycie krwawiących tkanek przez odbyt

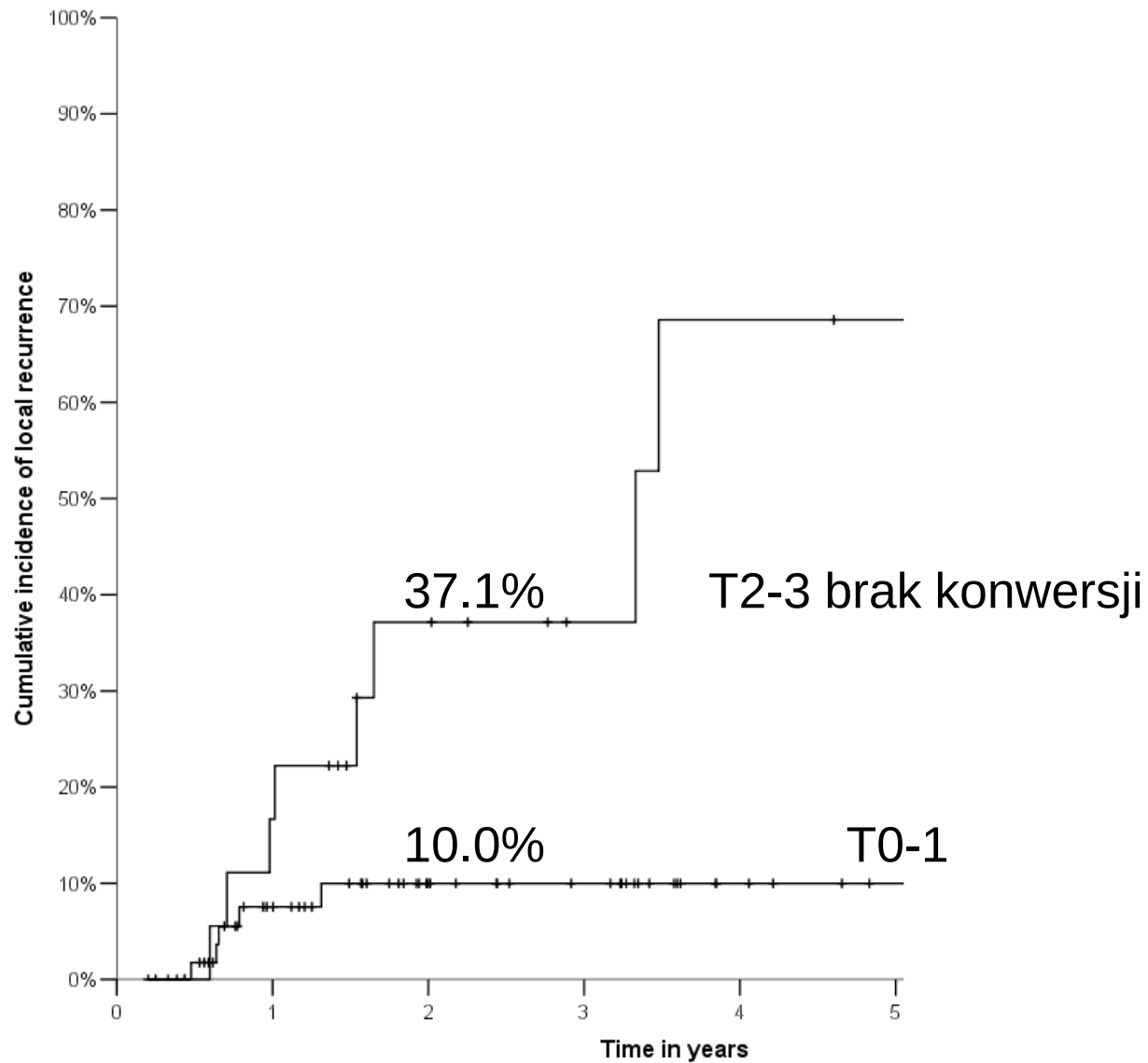
Cała grupa N=89

Chorzy, którzy nie wymagali konwersji do
operacji brzusznej (T0-1, margines -)

70%

Całkowita odpowiedź patologiczna – 44%

Nawroty miejscowe



Nazw.:

Plec: Wiek:

D:

12/07/2013

09:00:07

Gr: norm. Eh: A1

Lek.:

Koment.:

Fot. Dr Rupiński



cCR (clinical complete response)
Clinical complete revolution



Era całkowitego wycięcia mezorektum
Początek ery obserwacji bez chirurgii (watch-and-wait)?

EDITORIAL



What conclusions can be drawn from the Stockholm III rectal cancer trial in the era of watch and wait?

B. Glimelius^a and A. Martling^b

Rak odbytnicy: kiedy nie operować

Sprawozdanie z konferencji w Lizbonie, luty 2014

- „Ocena odpowiedzi guza przed ustaleniem terminu operacji musi stać się nową praktyką.”
- „Powiadomienie chorego o uzyskaniu całkowitej odpowiedzi guza po napromienianiu i o możliwości obserwacji bez chirurgii jest **na granicy etycznego obowiązku lekarza**”.

Heald, Colorectal Dis 2014, 16: 334

Zalety

- Brak śmiertelności pooperacyjnej.
- Brak powikłań pooperacyjnych.
- Zachowanie zwieraczy i uniknięcie stomii.
- Lepszy efekt czynnościowy niż po resekcji przedniej

Wada

- Około 20%-30% odrostów miejscowych

Pogląd zwolenników obserwacji

Odrost miejscowy nie oznacza niepowodzenia, gdyż **ratująca chirurgia ma wysoką skuteczność**, podobną do operacji wykonanej jako leczenie pierwsze.

Heald, Colorectal Dis 2014, 16: 334

Odrost miejscowy $\neq$ nawrót miejscowy

Metaanaliza chorych obserwowanych

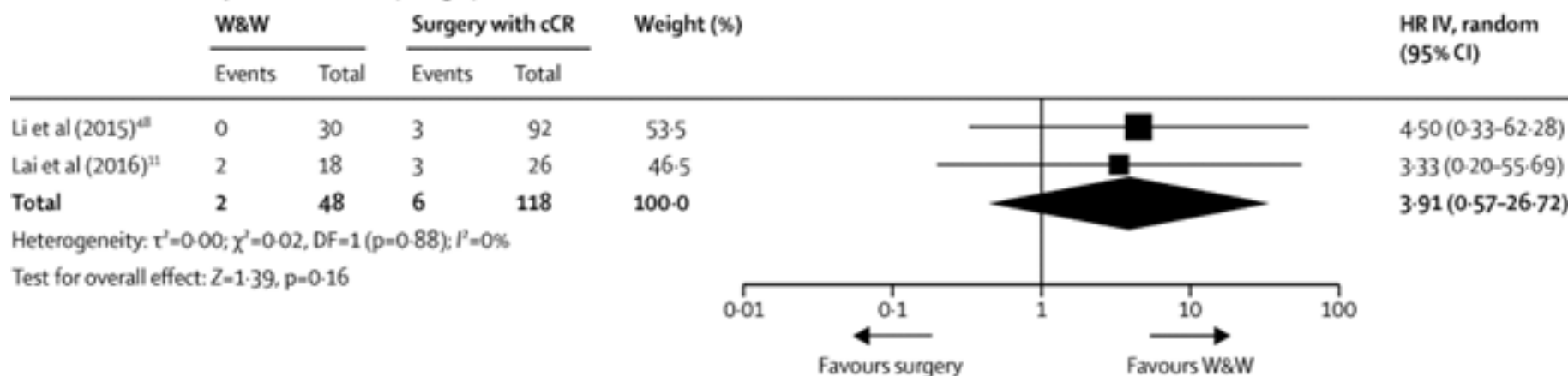
Dossa, Lancet Gastroenterol Hepatol 2017, epub ahead of print

- 23 badań, 867 chorych
- 15.7% nawrotów miejscowych
- 95.4% ratująca chirurgia, tylko u 1% chorych resekcja była niemożliwa z powodu zbyt dużego zaawansowania miejscowego (n=2) lub przerzutów odległych (n=1)

Przeżycia całkowite u chorych z cCR: chirurgia vs obserwacja

Dossa, Lancet Gastroenterol Hepatol 2017, epub ahead of print

Overall survival for patients treated by surgery with cCR vs W&W



Dane z międzynarodowej bazy danych (IWWD)

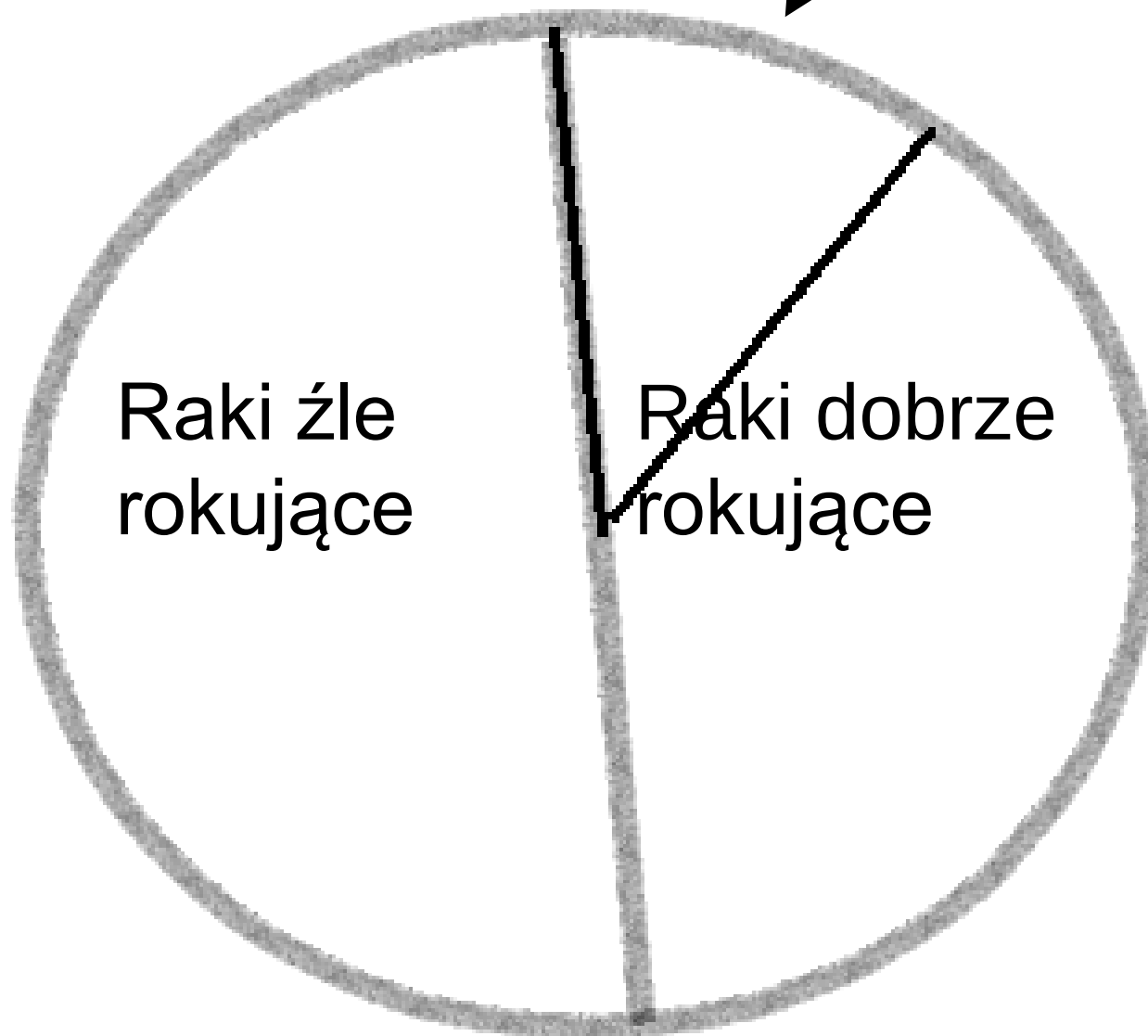
van der Valk, J Clin Oncol 35, 2017, suppl 48 abstract 521

- 775 chorych z 35 instytucji
- Miejscowy nawrót 25% chorych (84% do 2 l. po RT)
 - ściana jelita 96%
 - węzły chłonne miednicy – 4%
- Przerzuty odległe – 7%
- 3-letnie przeżycia u wszystkich 91%
- 3-letnie przeżycia u chorych z nawrotem miejscowym 87%

Obserwacja u chorych z całkowitą kliniczną odpowiedzią (cKO) jako postępowanie rutynowe

- 12% (31/259 + 98 cKO z rejestru) całkowita kliniczna odpowiedź
- 34% chorych odrost po cKO
- skuteczność ratującej chirurgii 88%
- przeżycia po 3 latach były lepsze u chorych po uważnej obserwacji niż w grupie chorych pierwotnie operowanych:
96% vs 87%, $p=0.024$

Raki promieniocyte, całkowita regresja



CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

R. Glynne-Jones¹, L. Wyrwicz², E. Tiret^{3,4}, G. Brown⁵, C. Rödel⁶, A. Cervantes⁷ & D. Arnold⁸, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

'watch-and-wait' in high-risk patients for surgery may be considered

Żadne inne wytyczne nie zalecają obserwacji. Dlaczego?

- Brak twardych dowodów z badań z randomizacją na bezpieczeństwo tej metody; 2 próby nieudane.
- Metoda potencjalnie niebezpieczna dla chorych

1. Trudno rozpoznać całkowitą regresję
2. Trudno rozpoznać wczesny nawrót
3. Krzywa uczenia

Brak dostatecznego doświadczenia w środowisku.

Obserwacja tylko w ramach badań.

Jak często występuje kliniczna całkowita regresja po napromienianiu?

- 12% (31/259) Renehan, Lancet Oncol, 2016, 17, 174
- 5% (6/118) Nahas, Dis Colon Rectum, 2016, 59:255
- 3%(10/362) Creavin, Br J Cancer 2017, 16, 169

Całkowita kliniczna odpowiedź a wielkość guza

Małe guzy

- całkowita kliniczna odpowiedź ~30%

Duże guzy

- rzadko całkowita kliniczna odpowiedź ~5%.
- często u chorych z całkowitą patologiczną odpowiedzią (10%-15%) pozostaje włóknisty guz imitujący raka.

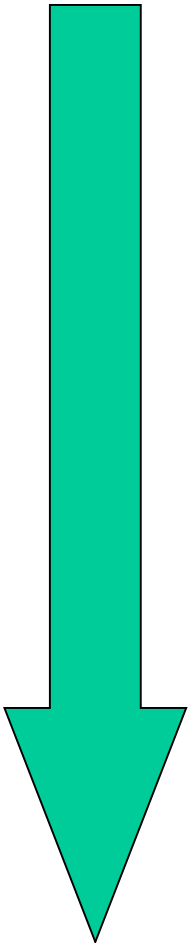
Pierwsze wrażenia z obserwacji bez chirurgii

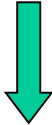
- Pozytywne
- Metoda przyjazna chorym

Paradoks radioterapii (RT)

Wskazania do przedoperacyjnego napromieniania

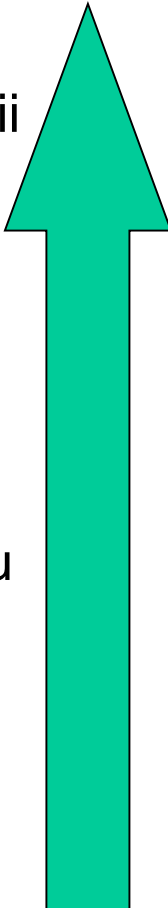
Zmniejszyły się dla małych guzów

- 
- dobra skuteczność chirurgii
 - RT nie poprawia przeżyć
 - RT powoduje powikłania



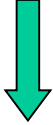
Pogorszenie czynności
odbytnicy (nasilenie zespołu
resekcji przedniej).

Zwiększyły się dla małych guzów

- 
- możliwe miejscowe wycięcie
 - więcej klinicznych całkowitych odpowiedzi



- Obserwacja bez chirurgii

- 
- zachowanie odbytnicy - **lepsza czynność odbytnicy** niż po chirurgii
 - brak zgonów pooperacyjnych

Jak rozwiązać paradoks radioterapii?

Wybrać najbardziej odpowiednich kandydatów dla zachowania odbytnicy i rozszerzyć u nich wskazania do radioterapii:

- chorzy starsi, z obciążeniami internistycznymi
- z małym guzem
- szczególnie gdy planowana jest amputacja brzuszno-krzyżowa

Rak odbytnicy - napromienianie radykalne

- wskazania - guz ruchomy, niewielki
- miejscowa skuteczność - 30%
- wolna regresja - do 8 miesięcy

Brierley, Int J Rad Oncol Biol Phys 1995, 31, 255

Radioterapia samodzielna N=42

Dawka 55 - 68 Gy, mediana 64 Gy

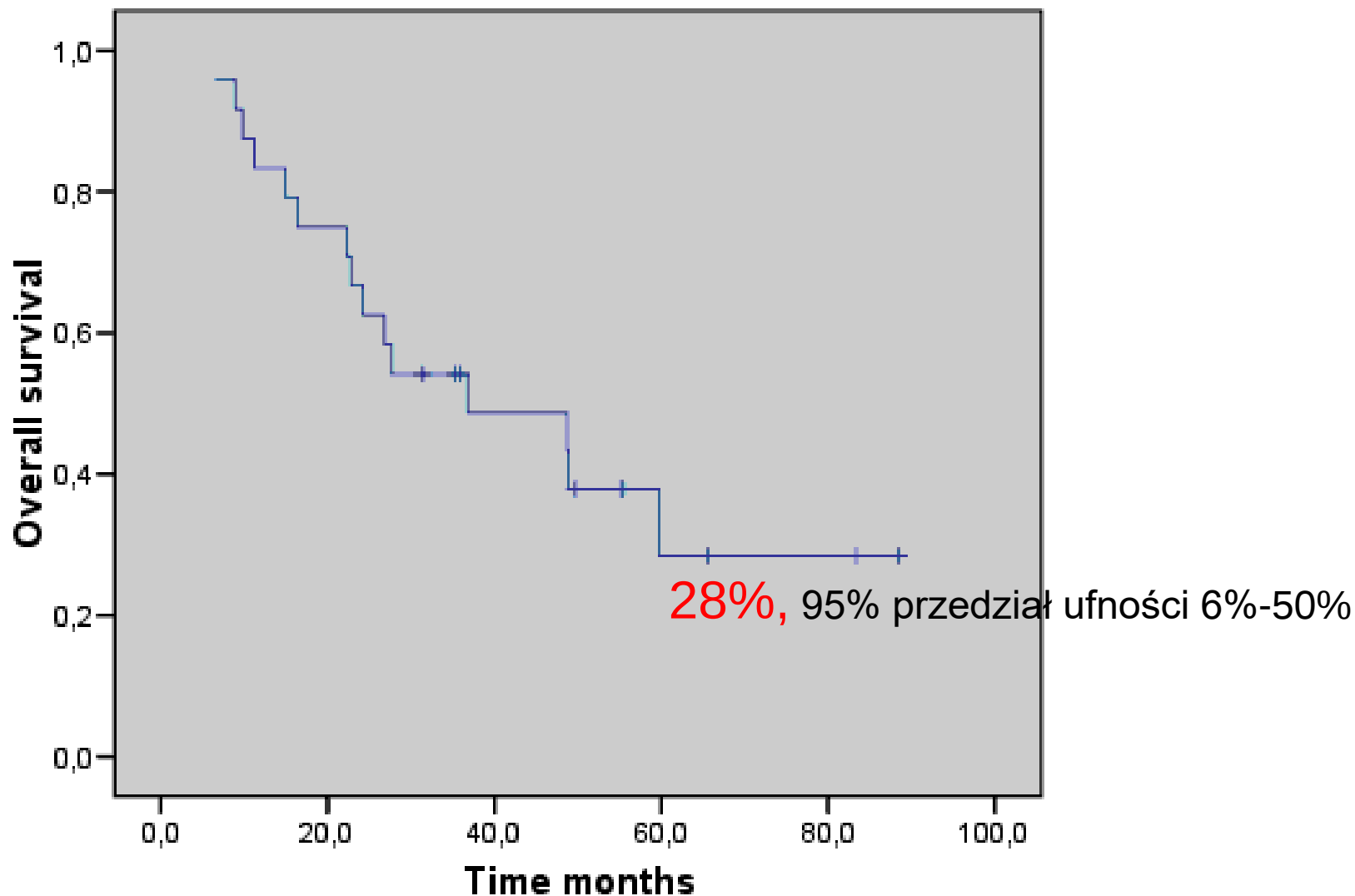
Dawka frakcyjna: 1.8-2.5 Gy,

22 chorych (88%) technika konformalna 3D

36% - napromienianie było skojarzone z chemioterapią: 5-fluorouracyl + Leucovorin.

64% - sama radioterapia ze względu na obciążenia internistyczne

Przeżycie całkowite



Narażeni
na ryzyko

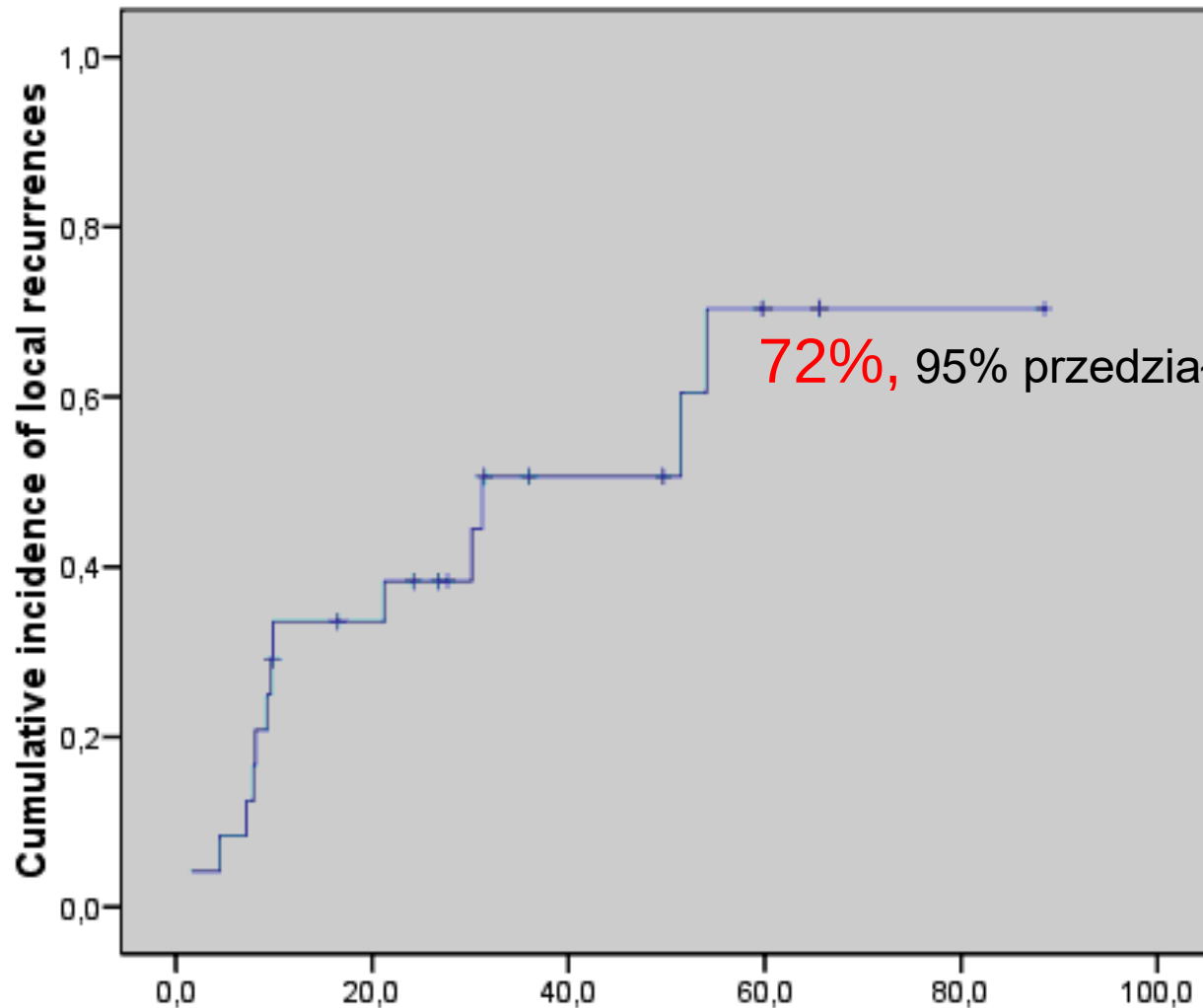
25

17

9

3

Nawroty miejscowe



Narażeni
na ryzyko

25

17

9

3

Napromienianie radykalne: wiązki zewnętrzne + brachyterapia

- 39 Gy po 3 Gy
- Miesiąc przerwy
- Klipsy + MR
- Brachyterapia 3 x 7 Gy

Okolo 60% wyleczeń miejscowych

Rijkmans, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017, 98, 908

Powtórne napromienianie (30,6 Gy po 1.8 Gy) z chemioterapią wznowy miejscowej po uprzednim napromienianiu przedoperacyjnym

- Napromienianie paliatywne
- Napromienianie przedoperacyjne

Wyniki zadowalające przy możliwym do zaakceptowania ryzyku powikłań.

Dresen, Ann Surg Oncol, 2008,15:1937

Nigdy nieresekcyjne przerzuty + guz pierwotny z objawami miejscowymi

- Resekcja guza pierwotnego
 - Stomia
- Standard leczenia

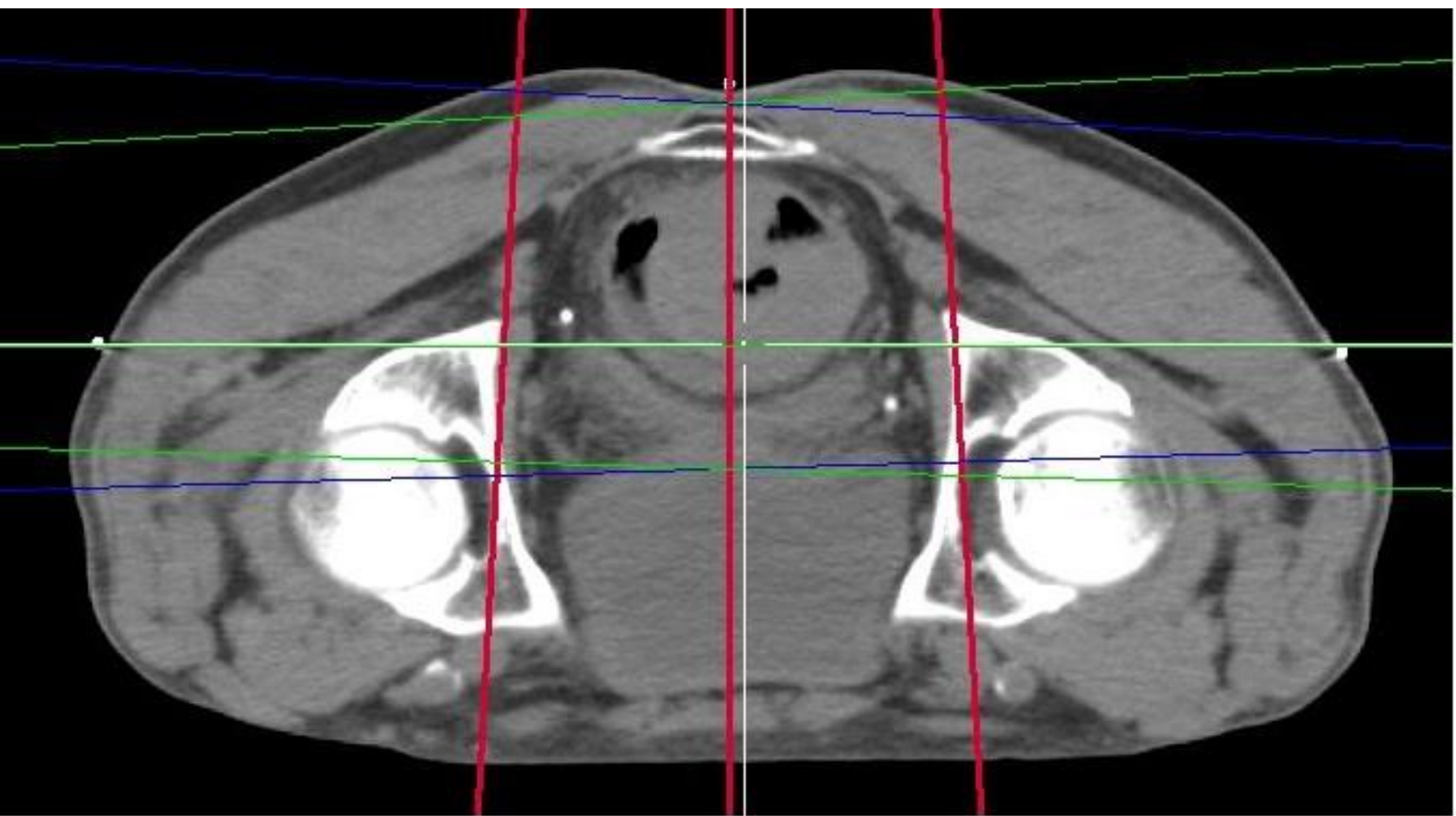
Paliatywna radioterapia?

Leczenie

- 5 x 5 Gy
- Po tygodniu XELOX (capecitabina + oksaliplatyna) lub FOLFOX (5-Fu + leukoworyna + oksaliplatyna)

Material

- Pomędzy wrześniem 2009 a lutym 2011, **40** chorych spełniło kryteria włączenia do badania.
- Subiektywne objawy spowodowane przez zwężenie światła jelita były najczęstsze (76% chorych).



Wyniki:

- Okres obserwacji 12 żyjących: 18-32 m-ce
(mediana: 22 m-ce)
- **Ratująca operacja: 8 (20%)**
(7 stomii, 1 wycięcie miejscowe)
wszystkie operacje w trybie planowym

Badania kontrolne po leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy: badanie FACS N=1200

Primrose, JAMA 2014:311,263

- CEA co 3 m. przez 2 l. potem co 6 m. przez 3 l. ± KT kl. piersiowej, brzucha i miednicy po 1-1.5 roku – 6,7%
- Częste KT kl. piersiowej, brzucha i miednicy – 8%
- CEA + KT jak wyżej – 6.6%
- Bez planowych badań ± KT kl. piersiowej, brzucha i miednicy po 1-1.5 roku – 2,3%

16,6% nawrotów w tym 5.9% leczenie radykalne:

Podobne w stopniu I, II i III

Badania kontrolne po leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy c.d.

Synchroniczne polipy – 30%, raki - 2-4%

Kolonoskopia powinna być wykonana przed leczeniem lub, gdy nie jest to możliwe, 3-6 miesięcy po operacji.

- Kolonoskopia po 3-5 latach potem co 5-6 lat lub częściej w przypadku ujawnienia polipów

Nietypowy przypadek kliniczny

- Mężczyzna lat 72 bez większych obciążeń internistycznych.
- Krew w stolcu.
- Endoskopia: Tuż nad górnym brzegiem zwieracza miękkiego, egzofityczny, siedzący, groniasty guz wypełniający odbytnicę. Podstawa guza 30% obwodu.

Czego brakuje w opisie?:

1. Oceny całego jelita grubego (lub info o braku możliwości wykonania tej oceny)
2. Klasyfikacji Paryskiej
3. Wyniku oceny w świetle NBI (klasyfikacji NICE) lub wyniku chromoendoskopii z powiększeniem klasyfikacji (Kudo)

Klasyfikacja paryska

Zmiana polipowata

- Ip - uszypułowana
- Is – siedząca

Zmiana nie-polipowata

- Ila – nieznacznie uniesiona nad śluzówkę
- Iib – płaska
- Iic – nieznacznie zagłębiona
- III – owrzodziła

- Wycinek - gruczolak kosmkowo-cewkowy z dysplazją dużego stopnia.
- KT miednicy: guz odbytnicy 5 x 4 x 6 cm. Guz nie przekracza ściany jelita. Węzłów nie opisano.

Inne badanie (najbardziej potrzebne)?

1. Powtórny wycinek
2. Usg przezodbytnicze
3. MR
4. KT jamy brzusznej i klatki piersiowej

- Wycinek - gruczolak kosmkowo-cewkowy z dysplazją dużego stopnia.
- KT miednicy: guz odbytnicy 5 x 4 x 6 cm. Guz nie przekracza ściany jelita. Węzłów nie opisano.

Postępowanie?

1. EMR (endoscopic mucosal resection)
2. ESD (endoscopic submucosal dissection)
3. TEM (transanal endoscopic microsurgery)
4. Amputacja brzuszno-kroczoowa
5. Niska resekcja przednia (np. międzyzwieraczowa)

Leczenie polipów z ryzykiem występowania wczesnego raka

- ESD (endoscopic submucosal dissection)
lub
- TEM (transanal endoscopic microsurgery)

Leczenie polipów z ryzykiem występowania wczesnego raka

- ESD (endoscopic submucosal dissection)
- TEM (transanal endoscopic microsurgery)

Dalsze postępowanie

Konwersja do całkowitego wycięcia mezorektum

ESD - gdy naciek w błonie podśluzowej o głębokości $>1\text{mm}$

TEM - pT1 sm2? Sm3 i/lub margines+ lub pT2-3

- Po wykonaniu dywulsji, ostrzyknięto podstawę guza adrenaliną i wycięto guz we fragmentach (mukozektomia).
- Hist-pat. 90% gruczolak kosmkowo-cewkowy z dysplazją dużego stopnia, 10% rak gruczołowy G2 zajmuje błonę podśluzową. Ocena radykalności wycięcia niemożliwa – guz we fragmentach. Zatory raka w naczyniach.

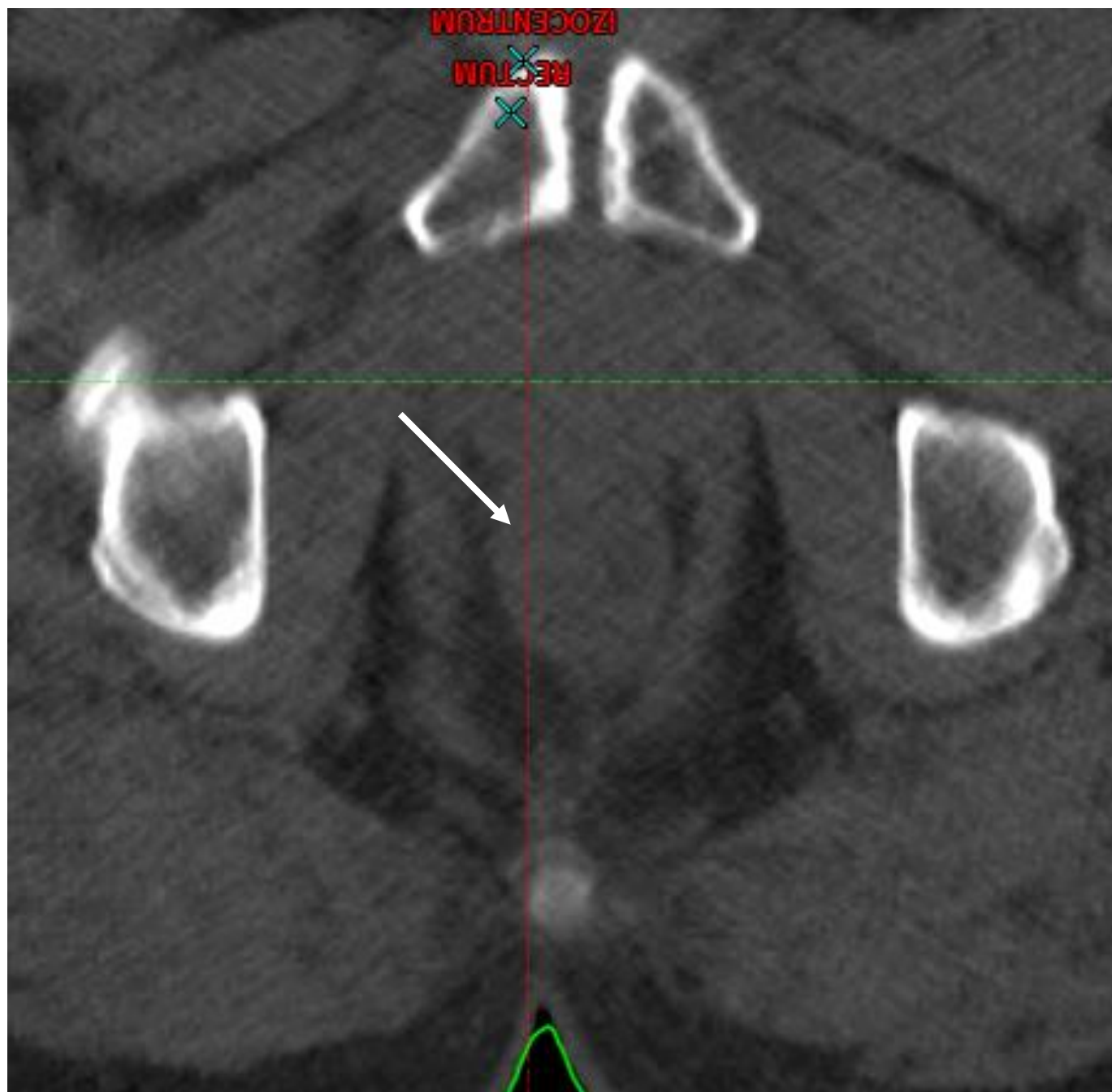
Dalsze postępowanie?

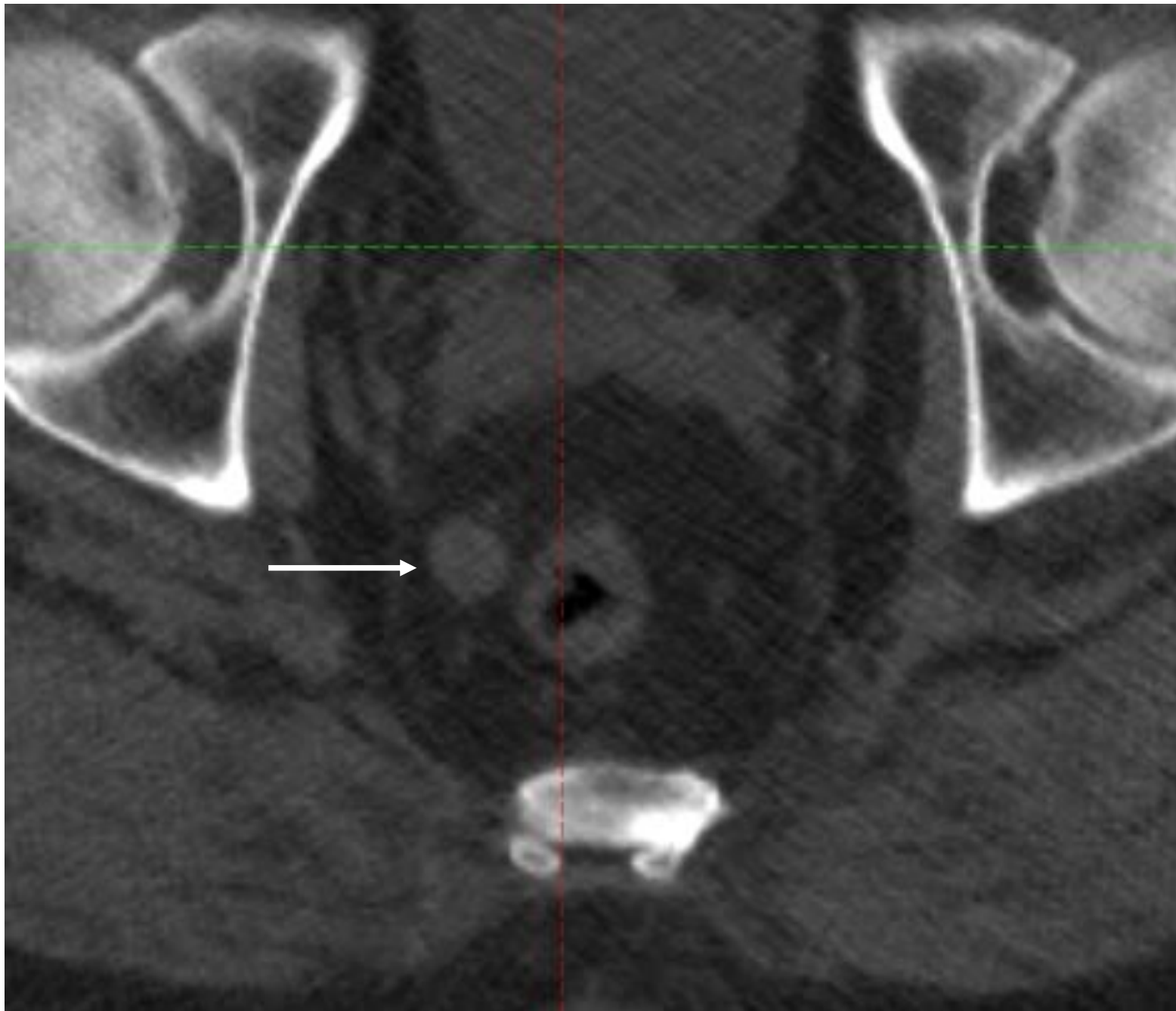
- Amputacja brzuszno-kroczoowa
- Niska resekcja przednia (np. międzyszwieraczowa)
- TEM
- Radioterapia pooperacyjna

2 miesiące – konsultacja radioterapeutyczna

- MR - Zgrubienie ściany odbytnicy po prawej 15 mm, 6 cm od brzegu odbytu – cT2, Przy zajętej ścianie węzeł chłonny mezorektum 12mm - meta.
- CEA -1,22, Rtg kl. p. i KT jamy brzusznej bez przerzutów.
- Per rectum: 4 cm od brzegu odbytu poczynając od górnego brzegu zwieraczy egzofityczny guzek 1,5 cm.
- Zakwalifikowany do leczenia oszczędzającego wg protokołu badania klinicznego.

Radiochemioterapia 50 Gy + 5-FU z LV.





Dalsze postępowanie?

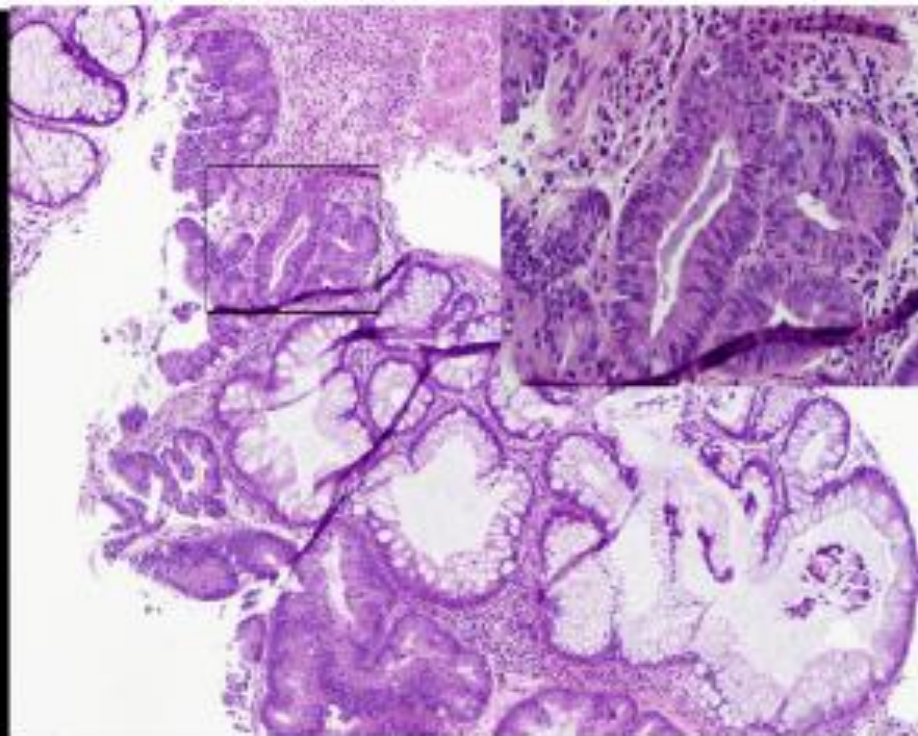
- Amputacja brzuszno-kroczoza (opcja przedoperacyjna RT)
- Niska resekcja przednia (np. międzyzwieraczowa) z przedoperacyjną RT
- Radioterapia przedoperacyjna potem TEM
- Radykalna radioterapia

Zakwalifikowany do leczenia
oszczędzającego wg protokołu badania
klinicznego.

Radiochemioterapia 50 Gy + 5-FU z LV.

Ocena 2,5 miesiąca po RT

- Per rectum – blizna
- endoskopia – siedzący polip sprawiający wrażenie gruczolaka – mukozektomia
- H-P - dysplazja dużego stopnia, błona podśluzowa wolna
- MR miednicy, Zwłóknienie ściany bez widocznych węzłów chłonnych mezorektum. Obserwacja



5,5 miesiąca

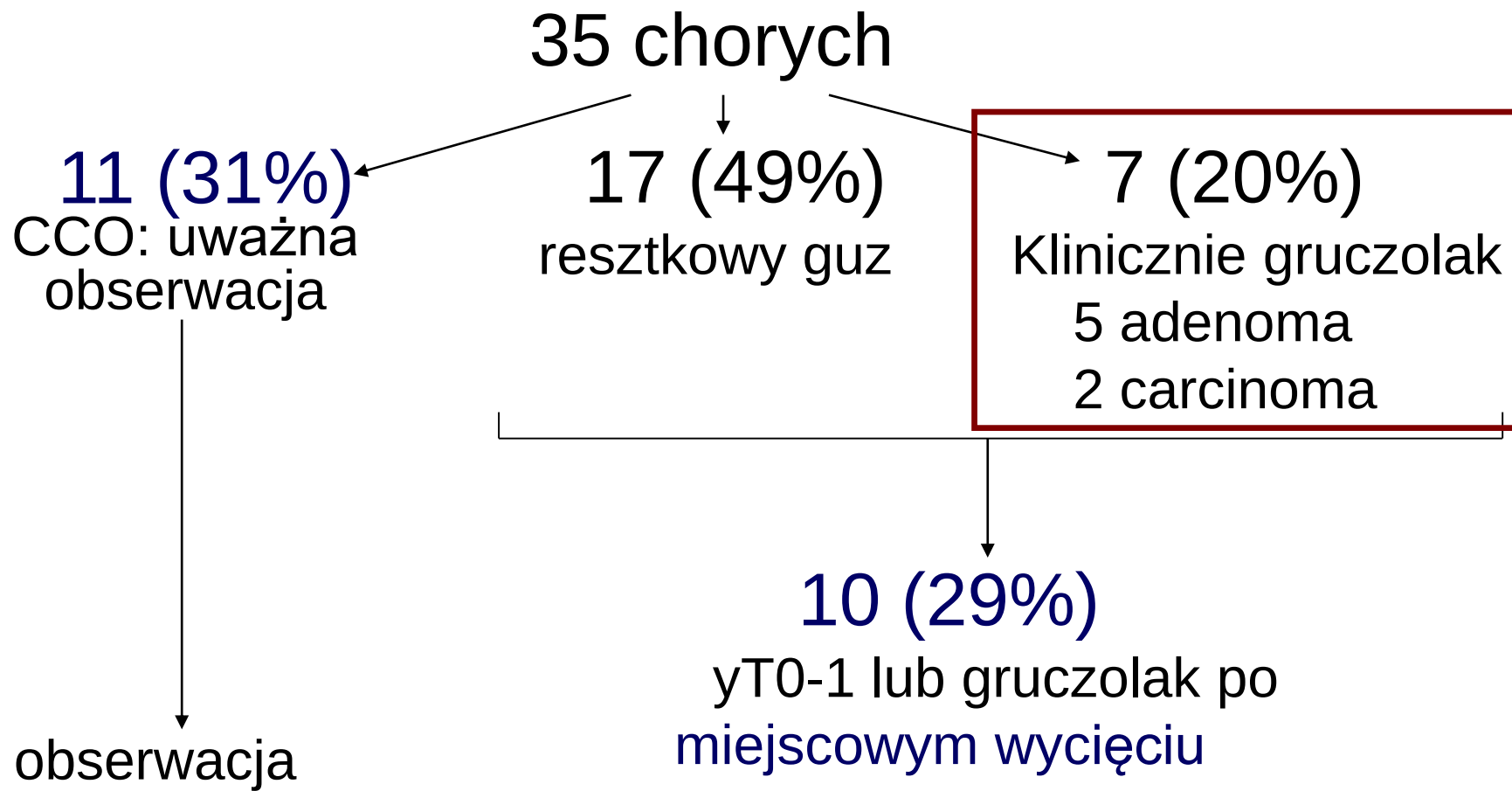
- polipowata zmiana – wycinki i koagulacja bimerem argonowym.
- H-P gruczolak cewkowy z dysplazją dużego stopnia, błona podśluzowa niewidoczna – obserwacja

8 miesięcy

- p.r. nad zwieraczem płaska zmiana 1 cm
- TEM – ypT2, margines 1mm, nacieki raka okołonerwowe.
- Konwersja do amputacji a-s. Raka nie znaleziono. Węzły 0/7.
- 3 lata – bez wznowy i przerzutów.

Przetrwały po napromienianiu guz
wyglądający na gruczolaka.

Nieopisana dotychczas forma
regresji raka po napromienianiu.



50% chorych - zachowanie organu

Dziękuję za uwagę