

**Упатства за дијагноза, третман и следење на пациенти со
колоректален карцином
(РАБОТНА ВЕРЗИЈА)**

**ЈЗУ “Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија” – Скопје
08/2023**

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Од рак на дебелото црево и ректумот годишно во светот заболуваат повеќе од 1.800.000 луѓе, а умираат речиси 800.000; според инциденцата таа болест го зазема третото место меѓу сите карциноми и е причина за смрт на околу девет проценти од пациентите кои умираат од карцином. Највисоки се инциденците во Австралија, северна Америка и западна Европа. Разликите меѓу подрачјата во однос на инциденцата се повеќе од десеткратни, додека кај смртноста тие разлики се многу помали. Проценетата просечна стапка на инциденца, стандардизирана според возраста за 2018 година, во Европа изнесуваше 45,9 заболени на 100.000 жители.

ПРЕВЕНТИВА

Приближно три четвртини од карциномите на дебелото црево и ректумот се спорадични форми. Нивното настанување се поврзува со западниот начин на живот: енергетски богата исхрана со многу црвено место и животински масти, седечкиот начин на живот, лоши навики како што се прекумерното консумирање на алкохолни пијалаци и пушењето. Како заштитни фактори се сметаат: консумирање храна богата со растителни влакна, риба и антиоксиданси, умерена физичка активност и одржување на нормална телесна тежина. Поради тоа, во примарната превентива советуваме пред сè здрав начин на исхрана и избегнување на штетните навики.

За намалување на зачестеноста и смртноста од карциноми на дебелото црево и ректумот од клучно значење е и секундарната превентива која опфаќа скрининг прегледи на целата популација над 50 годишна возраст со тестови за окултно фекално крвање или скрининг колоноскопија.

ОНКОЛОШКО ГЕНЕТСКО СОВЕТУВАЊЕ И ТЕСТИРАЊЕ

Индикации за упатување на онколошко генетско советување за оцена на присуство на наследни синдроми, поврзани со висока ризик од појава на рак на дебелото црево и ректумот (РДЦР):

- потврдена/веројатно патогена мутација кај член на семејството

или

- лична анамнеза:
 - > од 10 дијагностицирани аденоми или
 - ≥ 2 хамартозни полипи или
 - ≥ 5 серирани полипи

или

- **пациент со РДЦР или рак на ендометриумот**, којшто исполнува најмалку на еден од долните услови:
 - дијагноза поставена пред 50 годишна возраст.
 - имунохистохемиско иследување на туморот кое покажало губење на експресијата на еден или повеќе протеини за поправање на несовпаѓањето (Mismatch Repair- MMR протеин) или молекуларно генетско испитувања кое покажало високо изразена микросателитска нестабилност (MSI-high)
 - дијагностицирани синхрони или метахрони карциноми, поврзани со синдромот Lynch*
 - $\geq$ еден роднина од прво колено, којшто пред 50-годишна возраст се разболел од карцином, поврзан со синдромот Lynch*
 - $\geq$ двајца роднини во прво или второ колено со карцином, којшто е поврзан со синдромот Lynch* без оглед на возраста на која дијагнозата е поставена, или
 - пресметка со примена на моделот PREMM 5 ** $\geq 2,5$ %
- **лице, коешто нема РДЦР или рак на ендометриумот**, но според PREMM 5** пресметката има $\geq 2,5$ % веројатност дека има мутација во MMR гените или има позитивна семејна анамнеза со најмалку еден од долните критериуми:
 - роднина од прво колено со РДЦР или рак на ендометриумот со дијагноза пред 50 година од животот
 - роднина од прво колено со РДЦР или рак на ендометриумот и друг синхрон или метахрон карцином, којшто е поврзан со синдромот Lynch*
 - $\geq$ двајца роднини од прво или второ колено со карцином, поврзан со синдромот Lynch*, пришто најмалку една дијагноза била поставена пред 50-тата година од животот
 - $\geq$ тројца роднини од прво или второ колено со карцином, поврзан со синдромот Lynch* , без оглед на возраста при дијагнозата
 - лице, коешто има роднина од прво колено со полипоза
 - лице со дезмоиден тумор, мултифокална али билатерална конгенитално хипертрофија на пигментниот епител на мрежницата (CHRPE), крибриформна моруларна варијанта на папиларен рак на штитната жлезда или хепатобластом

***карциноми, коишто се поврзани со синдромот Lynch:**

РДЦР, карцином на ендометриумот, јајниците, желудникот, панкреасот, тенкото црево и на уринарниот и билијарниот тракт, тумори на мозокот (вообичаено глиобластом поврзан со синдромот Turcot), како и себацеални неоплазми и кератоакантоми поврзано со синдромот Muir – Torre

**** PREMM 5 Model: Prediction Model for MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 and EPCAM Gene Mutations**

Доступно на: <http://premm.dfci.harvard.edu/>

НАЈЧЕСТИ СИНДРОМИ, ПОВРЗАНИ СО ЗАГРОЗЕНОСТ ОД РДЦР :

- синдром Lynch
- класична семејна аденоматозна полипоза (ФАП)
- атенуиран облика на FAP
- полипоза, поврзана со *MUTYH*
- други форми на аденоматозни полипозни синдроми, поврзани со генски дефекти (на пр. POLE, POLD1, NTHL1, MSH3)
- синдром Peutz –Jeghers
- синдром на јувенилна полипоза
- сериран полипозен синдром

□

НЕСИНДРОМСКИ – СЕМЕЈНА ЗАГРОЗЕНОСТ

Загрозеноста може да биде и несиндромска, односно семејна.

TNM класификација

За определување на стадиумот на ракот на дебелото црево и ректумот ја користиме TNM класификација на болеста (8 ревизија, 2017 год.), којашто е иста за двата вида рак.

T; примарен тумор:

TX на примарниот тумор не може да се процени

T0 Примарен тумор не е откриен

Tis Carcinoma in situ – интрамукозен тумор

T 1 туморот враснува во субмукозата

T 2 туморот враснува во muskularis propria

T 3 туморот преку muskularis propria враснува во периколичното или периректалното ткиво

T 4 туморот враснува во соседните органи или структури и/или го пробива висцералниот перитонеум

T4a туморот го пробива висцералниот перитонеум

T4b туморот враснува во соседните органи и структури

N; регионални лимфни јазли:

Nx зафатеност на регионалните јазли не може да се процени

N 0 нема метастази во регионалните лимфни јазли

N 1 метастази во 1-3 од регионалните лимфни јазли

N1a метастази во еден регионален лимфен јазол

N1b метастази во 2-3 регионални лимфни јазли

N1c туморски депозит (сателитски нодус*) во неперитонеализиран периколично или периректално масно ткиво без метастази во регионалните лимфни јазли

N 2 метастази во 4 или повеќе регионални лимфни јазли

N2a метастази во 4-6 регионални лимфни јазли

N2b метастази во 7 или повеќе подрачни лимфни јазли

**сателитски нодус: дискретни макроскопски или микроскопски нодули на карцином во*

периколичното/периректално масно ткиво, во подрачјето на лимфна дренажа на примарниот тумор, коишто се дисконтинуирани (од примарниот тумор) и во чиешто подрачје хистолошки нема препознатливи резидуални елементи на лимфен јазол, крвен сад или нерв.

M; оддалечени метастази :

M 0 нема далечни метастази

M 1 детектирани далечни метастази

M1a метастази во еден орган (црн дроб, бели дробови, овариум, нерегионални лимфни јазли, без перитонеални метастази)

M1b метастази во повеќе од еден орган

M1c метастази на перитонеумот со/без други органи

Стадиуми

Стадиум 0	Tis	N0	M0
Стадиум I	T1-2	N0	M0
Стадиум II A	T3	N0	M0
Стадиум II B	T4a	N0	M0
Стадиум II C	T4b	N0	M0
Стадиум III A	T1-2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Стадиум III B	T3-4a	N1	M0
	T2-3	N2a	M0
	T1-2	N2b	M0
Стадиум III C	T4a	N2a	M0
	T3-4a	N2b	M0
	T4b	N1-2	M0
Стадиум IVA	Tx	Nx	M1a
Стадиум IVB	Tx	Nx	M1b
Стадиум IVC	Tx	Nx	M1c

ПРИМАРНА ДИЈАГНОСТИКА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО НОВООТКРИЕН РАК НА КОЛОН И РЕКТУМ

Покрај анамнезата и клиничкиот преглед пациентите со рак на дебелото црево и ректумот мора да ги имаат извршено следните испитувања:

- дигиторектален преглед;
- тотална колоноскопија со биопсија или полипектомија на сомнителни промени за хистолошка потврда на болеста;
- лабораториски биохемиски испитувања и тумор маркер CEA, CA 19-9;
- компјутерска томографија (СТ) на градниот кош и абдоменот со интравенска апликација на контраст за процена на локалната проширеност и евентуалните оддалечени ;
- MR на црниот дроб за процена на проширеноста и ресектабилноста доколку посочи сомнение за метастази на црниот дроб;
- сцинтиграфија на скелетот (само кај пациенти со клиничко сомневање за присуство на коскени метастази);

* PET-CT не е индициран во рутинската предоперативна дијагностика на ракот на дебелото црево.

Може да биде од корист во случај на недефинирани сомнителни лезии за потврдување, односно исклучување на присуство на метастази.

РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

По дефиниција ректален карцином е тумор чиј долен раб е оддалечен 15 цм или помалку од аноректалниот спој (мерено со ригиден ректоскоп). Тумор на долната третина од ректумот почнува на 0-5 цм, средна третина на 5-10 цм и горна третина на 10-15 цм од аноректалниот спој.

Покрај анамнезата, клиничкиот преглед, хистолошка потврда за карцином на ректумот и испитувањата за процена за присуство на далечни метастази, пациентите со ректален карцином дополнително мора да ги имаат извршено следните испитувања за процена на локалната проширеност на болеста:

За процена на локална и регионална проширеност на туморот на ректумот:

- дигиторектален преглед (висина, локализација, процена на мобилноста на туморот, оддалеченост од сфинктерот, инфилтрација во сфинктерот, функција на сфинктерите);
- ректоскопија, ако тотална колоноскопија не е изводлива;
- магнетна резонанција (MR) на карлицата. Доколку таа не може да се изврши од која било причина, пациентот треба да направи EUZ;
- ендолуминален ултразвук (EUZ) на ректумот е доволен само за тумори од стадиумот T1 N0;
- ако има сомнение за враснување на туморот во соседните органи (простата, утерус, вагина, мочен канал, бешика и т.н.) потребни се дополнителни испитувања – цистоскопија, СТ урографија, ендовагинален УЗ и т.н.;

**Пациентите со рак на ректумот пред почетокот на лекувањето мора да се разгледаат на мултидисциплинарен конзилиум, којшто го сочинуваат абдоминален хирург специјализиран за лекување на рак на дебелото црево и ректумот, специјалист по онкологија и радиотерапија, патолог, радиолог и по потреба специјалисти од други области. Одлуката за терман (предперативно или неоадјувантно лекување, примарно хируршко лекување, палијативно лекување) се донесува на мултидисциплинарниот конзилиум за секој пациент индивидуално врз основа на наодите од извршените испитувања, општата состојба на пациентот и присутните коморбидитети.*

Според меѓународните препораки, магнетната резонанца на малата карлица е најсоодветен метод за процена на локалниот стадиум на болеста, бидејќи ги препознава и прогностичките маркери за локално повторување на болеста. Компјутеризираната томографија сама по себе е недоволно за проценка на локорегионалната проширеност на болеста.

MR испитувањето е соодветно за процена на сите T стадиуми на болеста, додека ендо-ректално УЗ испитување (EUZ) е доволно само за T1 стадиум на болеста. MR испитувањето мора да се направи во согласност со усвоените стандарди, наодите мора да бидат стандардизирани.

Структуриран наод од МР испитување на ректумот:

DIS: - оддалеченост на дел од туморот од анокутаната линија(цм) и оддалеченост запчестата линија.....цм
Должина на туморот цм

Изглед ☐ полипоиден

☐ солиден одчасот дочасот

☐ муцинозен одчасот дочасот

T – T Сталиум: процена на длабочината на инвазијата на туморот

☐ T 1-2

☐ T3 a (< 1 мм инвазија во периректалното масно ткиво)

☐ T3 b (1 - 5 мм инвазија во периректалното масно ткиво)

☐ T3 c (5 - 15 мм инвазија во периректалното масно ткиво)

☐ T3 d (> 15 мм инвазија во периректалното масно ткиво)

☐ T4 враснување во околните органи.....

Δ: инфилтрација во аналниот комплекс и пуборекталниот мускул.

N – лимфни јазли „nodes“

☐ N0: нема видливи патолошки изменети лимфни јазли

☐ N+ (дијаметар > 9 мм)

☐ N+ (дијаметар на лимфните јазли 5-9 мм и најмалку 2 дополнителни критериума (тркалезен лимфен јазол, не остро разграничени рабови, хетероген сигнал во внатрешноста на лимфниот јазол)

☐ N+ (дијаметар на лимфните јазли < 5 мм и тркалезен лимфен јазол со не остро разграничени рабови и хетероген сигнал во внатрешноста на лимфниот јазол)

☐ N1 (1-3 сомнителни лимфни јазли)

☐ N2 (>4 сомнителни лимфни јазли)

број на лимфни јазли надвор од MRF

C: CRM, најмала оддалеченост со MRF ... во мм

Место на најмала оддалеченост од MRF час

E: EMVI ☐да ☐не

Техничко изведување на испитувањето:

За испитување се користи МР скенер со коил за тело. Нема потреба за користење ендоректален коил или претходна подготовка на ректумот. Исто така не треба да се аплицира и.в. контрастно средство (може да се користи при restaging). За испитување најчесто се користат T2 секвенци, супресија на масно ткиво не е препорачлива. DWI секвенцата се користи за детекција на рестрикција на дифузија; при процена на ефектот од лекувањето користењето на дифузија е задолжително. Испитувањето го започнуваме со сагитална T2 секвенца со големо поле на скенирање, на којашто го лоцираме туморот. Продолжува со T2 аксијална секвенца со големо поле на скенирање, на којашто мора да биде прикажана целата карлица (за процена на лимфните јазли, коишто лежат надвор од мезоректалната фасција - MRF). Потоа продолжуваме аксијално со T2 секвенца со мало поле на скенирање, со тенки пресеци (1- 3мм , < 4 мм), кои што се под прав агол на оската на ректумот на местото на туморот, за да може полесно да ја процениме инфилтрацијата во масното ткиво и оддалеченоста од MRF.

При ниско поставени тумори за приказ на сфинктерите исто така мора да внимаваме попречните резони да бидат под прав агол на оската од аналниот канал. Правиме и коронарни пресеци за точна процена на инфилтрацијата во аналниот комплекс и пуборекталните мускули.

Наодот од МР испитувањето мора да ги содржи следните податоци:

- 1. DIS:** оддалеченост на туморот од анокутаната линија. Оддалеченоста се мери со права линија, која што е најблиску до процената со ригиден ректоскоп. Се проценува дисталниот раб на туморот од анокутаната линија и забестата линија: оддалеченост 0-5 цм од анокутаната линија се смета ниско поставен тумор, 5-10 цм - тумор во средниот дел на ректумот, а над 10 цм - тумор од горната третина на ректумот.
- 2. T – T Стадиум :** проценка на длабочината на инвазијата на туморот според TNM класификацијата.
- 3. A: инфилтрација во аналниот комплекс и пуборекталниот мускул.**
- 4. N – лимфни јазли («nodes»):** Испитувањето на карлицата со МР е многу прецизно за евалуација на лимфните јазли во периректалното масно ткиво, како и на лимфните јазли надвор од MRF. При процената на зафатеноста на лимфните јазли се зема предвид големината на лимфните јазли, нивното разграничување од околината, интензитетот на сигналот во внатрешноста на лимфниот јазол. Големината игра значајна улога при процената за малигна инфилтрација, но нема дефинирана гранична вредност на големината за лимфниот јазол да се прогласи малигно променет. Патолошки изменети лимфни јазли најчесто се наоѓаат во внатрешноста на MRF во висина на туморот или проксимално од него, а кај понапреднатите тумори и надвор од MRF. Исто така, МР испитувањето е доста прецизно при процената на зафатеноста на обтураторните и лимфните јазли покрај артеријата илијака интерна. Во случај на зафатеност и на лимфните јазли надвор од MRF истото треба посебно да се опише.
- 5. C: CRM («circumferential resection margin») подразбира инфилтрација во хируршкиот ресекциски раб. mrCRM е растојание измерено на магнетна резонанца од најинвазивниот дел од туморот до MRF. Ако измереното растојание е < 1 мм се смета дека туморот враснува во MRF. При оддалеченост < 2 мм, проценуваме дека постои сомневање за враснување. Процената на оддалеченоста од MRF кај ниско поставени тумори е многу тешка, бидејќи анатомските структури се поставени една до друга.**
- 6. E: EMVI (екстрамурална васкуларна инвазија) е независен прогностички фактор за појава на оддалечени метастази. На МР испитувањето се следат проширени периректални крвни садови, а сигналот во внатрешноста на крвните садови е променет.**

За приказ на бројот на метастази во црниот дроб МР со хепатоспецифично контрастно средство е супериорна метода во однос на КТ испитувањето со контрастно средство, додека ПЕТ/КТ е почувствителен за детекција на метастази во црниот дроб само кај одделни пациенти.

Дијагностички иследувања за коскени метастази (скен на скелет со технициум) и метастази во мозокот (МР)

имаат смисла само кај пациенти со соодветна симптоматологија и не се користат рутински.

Следење по неoadјувантна радио +/-хемотерапија:

Намалувањето на туморот по терапија можеме да го процениме со ЕУЗ, КТ и МР. Проблем претставуваат фиброзните промени, коишто со сликовните методи потешко се разликуваат од остатокот од туморот. Тоа е најчеста причина за преценување на стадиумот („overstaging“). За најсигурно испитување се смета МР. Во наодот мора да се опише присуството на остаточен туморот и/или фиброза, оддалеченоста на долниот дел од туморот од ано-кутаната линија и од аналниот сфинктер, големината на туморот и остаточна болест надвор од MRF, големината и бројот на лимфните жлезди во внатрешноста и надвор од MRF (yN), враснување, односно оддалеченост до MRF и местото.

Структуриран наод МР од испитување на ректум по неодајувантна терапија:

DIS: - оддалеченост на долниот дел од туморот од анокутаната линија одcm о оддалеченост од забестата линија одcm

Должина на туморот во cm

yT Стадиум : - сосема нормален сид на ректумот– комплетна ремисија

- задебелен сид на ректумот – парцијална ремисија
- остатошен туморот (зависно од DWI сигналот)

☐ yT 1-2

☐ yT3 a (< 1 мм инвазија во периректалното масно ткиво)

☐ yT3 b (1 - 5 мм инвазија во периректалното масно ткиво)

☐ yT3 c (5 - 15 мм инвазија во периректалното масно ткиво)

☐ yT3 d (> 15 мм инвазија во периректалното масно ткиво)

☐ yT4 враснување во околните органи.....

yA: инфилтрација во аналниот комплекс и пуборекталните мускули.

yN – лимфни јазли („nodes“)

☐ N0: нема видливи патолошки изменети лимфни јазли

☐ N1 (1-3 сомнителни лимфни јазли)

☐ N2 (>4 сомнителни лимфни јазли)

број на лимфни јазли надвор од MRF

C: CRM, најмала оддалеченост до MRF ... во мм

Место на најмала оддалеченост од MRF час

E: EMVI ☐да ☐не

НАСОКИ ЗА ПРВИЧНО ЛЕКУВАЊЕ НА ПАЦИЕНТ СО РАК НА ДЕБЕЛОТО ЦРЕВО

Хируршки третман на рак на дебелото црево

Хирургија на малигнизирани полипи (pT1 карциноми)

Малигнизирани полип е дефиниран како полип, којшто содржи карцином што ја инфилтрира субукозата (pT1).

Препорачливо е во текот на колоноскопијата да се означи местото на полипот.

Кај малигнизирани полипоидни и сесилни аденоми, кои ендоскопски се отстранети во едно парче, во здраво и немаат дополнителни негативни хистолошки фактори, не е потребно хируршко лекување.

Негативни хистолошки фактори се градус 2, ресекциски раб на < 1 мм, длабочина на инвазијата низ субмукозата поголема од 1 мм, лимфоваскуларна / венска инвазија.

И покрај наведеното, кај малигнизирани сесилни аденоми постои поголема можност за повторување на болеста, појава на метастази во регионалните лимфни јазли и оддалечени метастази, исто како и кај малигнизирани полипоидни аденоми. Поради тоа покрај опсервација, по разговор со пациентот, доаѓа во предвид и хируршко лекување.

Хируршко лекување се препорачува за малигнизирани аденоми кои се отстранети во поголеми парчиња, кои не се отстранети во здраво или пак имаат дополнителни негативни хистолошки фактори.

Стандардното хируршко лекување е отворена или лапароскопска колектомија со отстранување на регионалните лимфни јазли.

Пациентите по ендоскопското отстранување на малигнизирани полипи мора да бидат реферирани на мултидисциплинарен конзилиум. Препорачливо е случаите на малигнизирани полипи да ги прегледуваат најмалку двајца патолози. За терапевтските опции и ризиците од операцијата и повторување на болеста треба да се поразговара со пациентот.

Хирургија за ресектабилен неметастатски рак на дебелото црево

Стандардната операција е радикална ресекција туморот (R0 ресекција) со централна лигатура на крвните садови и отстранување на регионалните лимфни јазли.

Неодамнешните ретроспективни студии покажаа подолго преживување без болест по тотална мезоколична ресекција (ТМЕ) со висока лигатура на соодветните крвни садови и отстранување на регионалните лимфни јазли наспроти некомплетна мезоколична ресекција со помалку отстранети лимфни јазли.

Ако при експлорација се откријат метастази (црн дроб, јаници...) кај R0 ресекција на туморот пожелно е нивно симултано отстранување доколку е возможно. За пациенти со перитонеална карциноза се препорачува операција во центар што врши перитонектомија. Итни хируршки интервенции се препорачуваат во случај на компликации, како што се крвавење, перфорација или илеус.

Операциите може да се вршат со отворена или лапароскопска техника во зависност од искуството на хирургот. Најмалку 12 лимфни јазли мора да бидат отстранети и прегледани за да може соодветно да се процени N стадиумот на болеста.

За лапароскопските ресекции важат истите онколошки принципи како и за отворените ресекции. Треба да се прегледа целиот абдомен и да се изврши висока лигатура на крвните садови, како кај отворена операција.

Предностите на лапароскопската интервенција се покуса хоспитализација, помала постоперативна болка, побрзо заздравување на пациентот и помало влијание врз имуниот систем.

Лапароскопска операција е препорачливо да се избегнува кај пациенти во илеус, со локално напреднати (T4) или перфорирани тумори.

За опструктивни тумори во предвид доаѓа:

- операција во една фаза - колектомија со региконална лимфаденектомија, лаважа на цревата во текот на операцијата и примарна анастомоза („on-table lavage“);
- операција во две фази со ресекција, поставување на привремена стома и подоцнежна реконструкција (на пр. оперативен третман по Хартман);
- само поставување на стома и подоцна елективна операција.

Стандардни операции за рак на дебелото црево се:

- *за тумори на слепото црево, цекумот и десниот колон:* десна хемиколектомија со високи лигатури на регионалните артерии (илеоколични артерии, десна колика и десна гранка на артеријата колика медија)
- *за тумори на хепатичната флексура:* проширена десна хемиколектомија со високи лигатури на илеоколичната артерија и артеријата колика медија;
- *за тумори на колон трансверзум:* ресекција на трансверзумот со ресекција на двете флексури и висока лигатура на артеријата колика медија;
- *за тумори на лиеналната флексура:* ресекција трансверзумот и на левиот колон со високи лигатури на артерија колика медија и на долната мезентерична артерија;
- *за тумори на колон десценденс и на проксималниот дел на сигмата:* лева хемиколектомија со висока лигатура на долната мезентерична артерија;
- *за тумори на сигмата:* ресекција на сигмата со висока лигатура на долната мезентерична артерија;
- *за тумори на долниот дел на сигмата (ректосигмоиден премин):* ресекција на ректосигма со висока лигатура на долната мезентерична артерија.

Хируршки третман на локално напреднат рак на дебелото црево

Хируршкото лекување на локално напреднат карцином на дебелото црево е сложено и неретко бара мултидисциплинарна соработка на абдоминален хирург со хирурзи од други специјалности (уролог, гинеколог). Истото треба да се врши само во центри со доволно искуство со патологија од тој вид.

Пациентите со нересектабилни тумори се разгледуваат на мултидисциплинарен конзилиум заради донесување на одлука за онколошко лекување.

Постоперативно лекување на рак на дебелото црево со системска хемотерапија

Постоперативното адјувантно лекување на карцином на дебелото црево е препорачливо да се започне во рок од 4 до 8 недели по операцијата. Адјувантното лекување е индицирано за стадиумите II и III.

Стадиум II

Кај пациентите со стадиум II на болеста треба да се определи микросателитска нестабилност (MSI) или мутација на mismatch repair gene (ММР). Присуството на микросателитска нестабилност - MSI-H** сугерира резистенција на флуоропиримидини, што значи дека тие лекови не се ефикасни при адјувантното лекување.

За пациентите од стадиумот II*, коишто немаат микросателитска нестабилност (MSI-L или MSS) и се високоризични [односно имаат дополнителни фактори поврзани со поголем ризик од повторување на болеста како што се: pT4, лошо диференцирани тумори (G3), присуство на васкуларна (pV1/2), периневрална инвазија (PN1) и/или инфилтрација во лимфните садови (pL1/2), позитивни хируршки ресекциони рабови (R1 ресекција), операција во илеусот, перфорација на туморот, помалку од 12 отстранети или прегледани регионални лимфни јазли], се препорачува адјувантно лекување со флуоропиримидини.

Препорачана адјувантна ситемска терапија:

- За високоризични pMMP (микросателитски стабилни) карциноми се препорачува 6 месеци капецитабин или 5-FU.
- За високо ризични dMMP (микросателитски нестабилни) со два или повеќе ризик фактори (pT4, перфорација и други): XELOX 3 месеци или FOLFOX 6 месеци

Стадиум III

Кај пациентите во стадиум III* на болест, без оглед на MSI статусот и прогностичките фактори се препорачува адјувантна хемотерапија флуоропиримидини и оксиплатин*** или монотерапија со флуоропиримидини.

*Забелешка: при одлуката за адјувантен третман треба да се земат предвид општата клиничка состојба на пациентот, коморбидитетите и возраста, поточно очекуваниот животен век.

**Забелешка: Пациентите со MSI-H /загуба MMP поради веројатноста од присуство на синдромот Lynch е препорачливо да се упатат на онколошко генетско советување и тестирање.

***Забелешка: лекот не е на позитивна листа лекови на ФЗОМ и е достапен со условен буџет

Системско лекување:

- За пациенти со ниско ризичен стадиум III на болеста (T1-3/N1) се препорачува 3 месеци адјувантна хемотерапија по CAPOX протокол;
- За пациенти со високо ризичен стадиум III (T4 или/и N2) се препорачува 6 месеци CAPOX или FOLFOX протокол;
- За пациенти со контраиндикација на оксалиплатин се препорачува капецитабин во тек на 6 месеци.

Флуоропиримидини како монотерапија:

- 5-fluorouracil (5-FU) со калциум фолинат (LF) (5-FU/LF);
- Капецитабин.

Оксалиплатин* во комбинирано лекување со флуоропиримидини:** значајно го зголемува преживувањето без повторување на болеста наспроти флуоропиримидините како монотерапија:

- FOLFOX (комбинација на оксалиплатин со 5-FU во континуирана инфузија + LF)
- FLOX (оксалиплатин и болус 5-FU/LF)
- CAPOX (оксалиплатин во комбинација со капецитабин)

ПРЕПОРАКИ ЗА ПОЧЕТНО ЛЕКУВЊЕ НА ПАЦИЕНТ СО РАК НА РЕКТУМОТ

Лекувањето на карциномот на ректумот е мултидисциплинарно и опфаќа локално (хирургија, зрачење) и системско лекување (хемотерапија).

Хируршки третман за рак на ректумот

Основни онколошко-хируршки принципи

Основниот принцип на хируршкиот третман е радикалност, што подразбира покрај отстранувањето на примарниот тумор и делумно или тотално моноблок отстранување на мезоректумот и сигмоидниот мезоколон (со дренажните лимфни јазли). Само во случај на T1 тумори кои се добро и/или средно диференцирани и немаат лимфоваскуларна инвазија, е прифатливо да се направи хируршки зафат со помал обем, како трансанална ендоскопска микрохируршка техника (ТЕМ) и трансанална локална ексцизија. За туморите од горната третина на ректумот доволно е делумно отстранување на мезоректумот, најмалку 5 цм под долниот раб на туморот. Притоа треба да се избегнува конизација. За туморите од долната и средната третина неопходна е тотална мезоректална ексцизија. Зависно од висината на долниот раб на туморот, кај тие тумори дисталниот ресекциски раб треба да се постави на дното на карлицата, односно во аналниот канал (ако не се зафатени елементи на надворешниот анален сфинктер). Дисталниот ресекциски раб може да изнесува 1 цм или уште помалку во случај на многу низок тумор по спроведено неoadјуватно лекување.

За туморите со радијалниот раб над 1 мм од мезоректалната фасција се препорачува тотална мезоректална ексцизија, додека за туморите кои ја инфилтрираат мезоректалната фасција или соседните органи (T4) се препорачува мултивисцерална моноблок ресекција.

Попроксималната лимфаденектомија до спојпот на долната мезентерична артерија, иако нема докажана онколошка корист, може да помогне при комплетна мобилизација на слезенската флексура.

Рутински не се препорачува отстранување на „латерални“ лимфни јазли (надвор од мезоректумот, во латералниот сид на карлицата, покрај внатрешната илијакална артерија). Во случај на радиолошки сомнителни/зафатени латерални лимфни јазли се препорачува неoadјуватно лекување (радиохемотерапија). Хируршко отстранување е препорачливо само во случај на зафатеност на латералните лимфни јазли по спроведеното неoadјуватно лекување.

Типови на радикални операции на рак на ректумот

Постојат два основни типа на радикални операции на рак на ректумот:

- предни ресекции (операции со зачувување на аналните сфинктери и анастомозата меѓу проксималниот и дисталниот дел на цревата) и
- абдоминоперинеални ексцизии (операции со жртвување на сфинктерите, односно карличното дно и изведување на терминална стома.

Предна ресекција има смисла кога може да се зачува задоволителна функција на сфинктерите и воедно да се почитуваат онколошките принципи за доволен радијален и дистален ресекциски раб. Зависно од висината на

анастомозата постојат три вида ресекции:

- предна висока ресекција (анастомоза на интраперитонеалниот дел на ректумот)
- предна ниска ресекција (анастомоза на екстраперитонеалниот дел на ректумот)
- интерсфинктерична ресекција (анастомоза во аналниот канал)

Кога туморот враснува во внатрешниот и надворешниот сфинктер, односно кога тие не може да се зачуваат со почитување на онколошките принципи за радикална ресекција, треба да се направи абдоминоперинеална ексцизија (APE) со трајна колостомата.

Без оглед на тоа дали кај пациентот се изведува операција со или без зачувување на сфинктерот, основниот принцип е отстранување на ректумот со мезоректумот во неоштетена мезоректална обвивка (TME).

Хируршкото лекување на локално напреднати карциноми на ректумот и на рецидиви на карцином на ректумот е сложено и неретко бара мултидисциплинарна соработка на абдоминален хирург со уролог, гинеколог, ортопед и хирург пластичар.

Кај локално напреднати тумори, за постигнување на R0 ресекција по правило се потребни мултивисцерални моноблок ресекции. Во случај на инфилтрација во матката се изведува задна егзентерација на малата карлица со матката и по потреба задниот дел од вагината. Во случај на инфилтрација на туморот во мочниот меур, простатата или мочниот канал доаѓа во предвид тотално егзентерација на малата карлица. Во случај на инфилтрација во задниот дел на простатата може да направиме само парцијална ресекција на задниот дел на простатата, а во случај на инфилтрација во сидот на мочниот меур, само парцијална ресекција на сидот на мочниот меур. Во случај на инфилтрација во семиналните везикули можна е ен-блок ресекција на ректумот со везикулите.

ХИРУРГИЈАТА како иницијален третман е препорачана кај:

- cT1- со присутни фактори на ризик од повторување
- cT2N0;
- cT3a,bN0 коишто почнуваат над леваторите, односно во средната или горната третина на карлицата, без згрозена MRF и без присуство на EMVI; кај cT1-3a,b N1 во горната третина од карлицата без загрозување MRF или присутна EMVI

Кај сè уште нелекувани пациенти со карцином на ректумот, коишто се во илеус, се препорачува да се постави стома за разбременување, потоа да се извршат сите испитувања за проценка на проширеноста на болеста и пациентот да се претстави на мултидисциплинарен конзилиум за донесување одлука за понатамошното специфично онколошко лекување!

Предоперативна радиотерапија или радиохемотерапија

Предоперативното зрачење со/без истовремена хемотерапија е стандардно лекување на подгрупите пациенти со рак на ректумот од стадиумите I-III. Целта на зрачењето е подобрување на локалната контрола на болеста.

Разликуваме два начина на предоперативно зрачење:

- **долг режим со истовремена хемотерапија** (предоперативна радиохемотерапија): Сите пациенти се зрачат со 3 димензионална конформална радиотерапија (3DCRT), радиотерапија со модулиран интензитет (IMRT) или волуметриска зрачна техника (VMAT) врз примарниот тумор со ложите на регионалните лимфни јазли во 25 фракции до севкупна доза (TD) од 45 Gy. Доколку дозата што ја примиле органите од ризик (во прв ред тенките црева) дозволува, се препорачува дополнителна доза врз примарниот тумор со мезорекумот од 5,4 Gy (до TD 50,4Gy) за T1-3 туморите односно 9 Gy (TD 54Gy) кај T4 туморите во 3 односно 5 фракции соодветно.
- **кус режим: зрачење со TD = 25 Gy** во текот на 5 последователни дена без истовремена хемотерапија. Операцијата може да следува по десет дена од почетокот на зрачењето, или пациентите може да бидат оперирани со одложување од 8 до 10 недели (одложувањето има предност поради помалите периперативни компликации).

Истовремена (конкомитантна) хемотерапија за време на зрачењето:

Истовремено со долгиот предоперативен режим на зрачење пациентите примаат хемотерапија со флуоропиримидини. Предност има пер ос хемотерапијата со капецитабин, но пациентите може да примат 5FU/LF во континуирана инфузија, којашто има предност во однос на ХТ во болус. Пациентите примаат капецитабин непрекинато секој работен ден од почетокот до завршувањето на зрачењето.

Изборот на режимот на предоперативното лекување зависи од положбата на туморот, стадиумот на болеста, процената за ресектабилноста на туморот, општата состојба на пациентот и придружните болести. Предоперативната радиохемотерапија има предност во однос на постоперативната, бидејќи овозможува намалување на стадиумот на болеста и поголема веројатност за радикална ресекција (R0). Дополнително, за постигнување на добра локална контрола доволна е пониска доза на зрачење врз карлицата, бидејќи нема хипоксија како по операцијата. Токсичноста на лекувањето е пониска, бидејќи избегнуваме можно зрачење на постоперативно со адхезии фиксирани тенкоцревни вијуги во малата карлица. Исто така поголеми се шансите за зачувување на анлниот сфинктер и следствено подобрен квалитет на животот на пациентот.

* Стадиум I – cT1-2N0

- радиотерапија со или без хемотерапија во комбинација со локална ексцизија кај пациенти со тумори cT1-2 за пациенти кај кои стандардна операција не е соодветна или ја одбиваат.

- кај тумори во долната третина од ректумот, кај коишто поради положбата на туморот или анатомските околности постои веројатност за нерадикална ресекција (загрозена MRF). Со цел намалување на стадиумот предност има предоперативната радиохемотерапија. Кус режим доаѓа в предвид за пациенти коишто не се способни за радиохемотерапија; хируршкиот зафат следува 8–10 недели по завршеното зрачење.

** Стадиум II и Стадиум III

Кај туморите cT3a,b N0 во средната и горната третина на ректумот и кај cT1-3a,bN1 во горната третина на ректумот (долен раб на туморот на 10 цм или повеќе од аноректалниот спој), без загрозеност на MRF или присуство на EMVI, е индицирана само TME операција, а кај пониско поставените предоперативно зрачење според долг или кус режим.

При стадиум cT3c,d се препорачува предоперативно зрачење според долг или кус режим, зависно од положбата на туморот и загрозеноста на MRF.

Кај пациенти со висок ризик од локално повторување на болеста (одн. со загрозен ресекциски раб) по правило се препорачува долг предоперативен режим на лекување. Висок ризик претставуваат туморите T4, MRF+ (оддалеченост од 1мм или помалку од MRF), загрозена MRF (оддалеченост < 2)мм од MRF, позитивни лимфни јазли надвор од мезоректумот.

Ако пациентите не се способни за долг режим на предоперативно лекување со конкомитантно системско лекување индицирано е зрачење според кус режим и операција со одложување од 8 до 10 недели.

Алгоритам за лекување на локално напредна рак на ректумот

Туморите, коишто се поставени на <12 цм од аноректалниот спој над перитонеалната клапа, ги лекуваме како рак на колонот. Кај пациентите со T4 тумори, коишто враснуваат некој од во карличните органи, во предвид доаѓа неoadјувантна радиохемотерапија или неoadјувантна хемотерапија.

Техника на зрачење

Планирањето на зрачењето се одвива на CT симулатор, пациентот е во пронација за 3DCRT, а во супинација за IMRT или VMAT. Дебелината на CT пресеците изнесува 2,5 мм. Пациентите се симулираат и се зрачат според протоколот за полн мочен меур. Целните волумени го опфаќаат примарниот тумор со адекватна безбедносна маргина и регионалните лимфни јазли: мезоректални, пресакрални, обтураторни и покрај а. илика интерна. Кај T4 туморите кои враснуваат во генитоуринарните структури во целниот волумен ги вклучуваме и лимфните јазли покрај а. илика екстерна. Ингвиналните лимфни јазли ги вклучуваме само кај тумори со ширење низ аналниот канал до/преку анокутаната линија или враснување во долната третина на вагината. Зрачењето се спроведува на линеарен акцелератор со фотонски сноп на енергии од 6–15 MV со 3Д конформална, IMRT или VMAT техника. Дополнителната доза од 5,4-9Gy се додава врз туморот, а по процена на лекарот може и на зафатените лимфни јазли. При кус режим нема дополнителна „boost“ доза.

Постоперативна системска хемотерапија

Пациентите по предоперативна радиохемотерапија со флуоропиримидини и операција примаат уште

четиримесечна системска терапија со флуоропиримидини (5-FU/LF или перорален capecitabine) со или без oxaliplatin*. Индикации за додавање на oxaliplatin се: отсуство или слаб одговор на туморот на предоперативното лекување (степен на регрес според Dworak 0-1), ypT4N0M0 и ypT1-4, N1-2.

Кај пациенти со целосен одговор на предоперативното лекување (ypT0N0) не е неопходна дополнителна постоперативна терапија.

*лекот не е на позитивната листа лекови на ФЗОМ и е достапен со условен буџет

Индукциона ХТ

Во случај ако периодот на чекање за зрачење изнесува повеќе 4 недели, пациентите пред почетокот на зрачењето може да примат 1–2 циклуса индукциона ХТ со флуоропиримидини (5-FU/LF или перорален капецитабин). Во тој случај адјувантната хемотерапија соодветно се скратува.

Комплетно неoadјувантно лекување

Доколку постои поголем ризик од локално повторување на болеста и/или далечена дисеминација препорачуваме почеток на лекувањето со системска терапија со флуоропиримидини и оксалиплатин* (FOLFOX или CAPOX). Пациентите 2 до 3 месеци примаат хемотерапија (4x mFOLFOX6 или 2-3 x CAPOX), по што вклучуваме предоперативна РТ/ХТ со капецитабин. Во времето на одложување до операцијата следува уште и дополнителна хемотерапија (4 x mFOLFOX6 или 3-4 x CAPOX). За такво лекување се решаваме кај тумори до една или повеќе од следните карактеристики: cT4, EMVI+, N2, позитивни екстрамезоректални лимфни јазли, присуство на EMVI.

Комплетно неoadјувантно лекување е индицирано и кај тумори T3 и секој N1, доколку целта е целосен клинички одговор, ако пациентот одбива операција пред почетокот на лекувањето.

*лекот не е на позитивната листа лекови на ФЗОМ и е достапен со условен буџет

**Кај секој пациент за системско лекување во комбинација со оксалиплатин решаваме индивидуално, треба да се земе предвид општата состојба на пациентот и други заболувања.

Постоперативна радиохемотерапија

Постоперативна радиохемотерапија е индицирана кај пациенти по радикална ресекција на карцином на ректумот, кај кои од било која причина не била спроведена предоперативна терапија. Забелешка: при одлука за постоперативна радиохемотерапија треба да се земе предвид раширеноста на болеста, радикалноста на операцијата, прогностичките фактори и истовремени заболувања, општата клиничка состојба на пациентот и очекуваниот животен век.

Состојба по примарна трансанална ексцизија или ТЕМ

1. За стадиум T1 N0 без присуство на негативни прогностички фактори (позитивни хируршки рабови, големина на туморот >3 cm, васкуларна инвазија и карциномска лимфагиноза, туморска инфилтрација во долните две третини на мукозата, лошо диференцирани тумори – G3 и/или постои сомневање за

квалитетот на локалниот хируршки зафат) доволно се само активно следење.

2. За стадиум во T1 N0 со присутни негативни прогностички фактори (види погоре) и кај сите пациенти во стадиумот T2 N0 или повеќе (и кај тие без негативни прогностички фактори) се препорачува радикална ресекција со TME, по којашто, зависно од конечниот патохистолошки стадиум и заклучокот на мултидисциплинарниот конзилиум, може да следува дополнително постоперативно лекување. Исто така индицирана е постоепативна радиохемотерапија ако пациентот одбива радикална ресекција со TME или ако не е соодветен за истата.
3. Во случај ако е извршен локален хируршки зафат, а притоа статусот на регионалните лимфни јазли не е познат– NX, треба да се изврши MRI на карлицата не порано од 4 недели по зафатот. Во случај на N0 болест се водиме спрема препораките од претходните две алинеи, а во случај на сомнителни или според сликовните испитувања несомнено позитивни лимфни јазли е индицирано радикално хируршко лекување со TME или за предоперативна радиохемотерапија, по којашто следува TME операција (зависно од проценетиот T и N стадиум, види го поглавјето за предоперативно лекување).

Дополнително (адјувантно) лекување по примарна стандардна операција со TME

Кај пациенти по примарна радикална ресекција на карцином на ректумот постоперативна радиохемотерапија е индицирана при следните патохистолошки карактеристики на туморот:

- MRF+ ($\leq 2\text{mm}$)
- перфорација во пределот на туморот
- нецелосна TME
- pN2
- екстранодални депозити (pN1c) или ширење на депозитот надвор од капсулата на зафатениот лимфен јазол во близина на MRF
- pT4 (освен кај pT4a над перитонеалната дупликатура)
- присутна обемна EMVI или перинеурална инвазија

Забелешка: треба да се земат предвид истовремени заболувања, општата клиничка состојба на пациентот и очекуваниот животен век.

Техника на зрачење

Постоперативно ја зрачине карлицата со TD=45-50,4 Gy, со тоа што долниот раб на полето допира најмалку 1 cm под анастомозата. Кај пациенти, оперирани со абдоминоперинеална ресекција во волуменот на зрачењето е опфатена и лузната во перинеумот. Истовремено (конкомитантно) со зрачењето се дава хемотерапија со флуоропиримидини (капецитабин).

Хемотерапија

Постоперативното лекување со флуоропиримидини (капецитабин или 5-FU со калциум фолинат) трае 6 месеци.

Кај високоризичните пациенти се додава оксалиплатин во адјувантната хемотерапија (после радиохемотерапијата). Висок ризик претставуваат тумори кај коишто не дошло до намалување по предоперативното лекување: pT4, pN1-2, присуство на EMVI, R1 ресекција.

СЛЕДЕЊЕ НА ПАЦИЕНТИ ПО НЕОАДЈУВАНТНА РАДИОХЕМОТЕРАПИЈА НА РАК НА РЕКТУМОТ СО КОМПЛЕТЕН ОДГОВОР (т.н. WATCH AND WAIT ПРОТОКОЛ)

По неoadјувантна хемотерапија, една петина или повеќе од пациентите може да имаат комплетен одговор на неoadјувантното лекување. Поради многубројните негативни последици од хируршкото лекување за таквите пациенти по неoadјувантната радиохемотерапија и клинички комплетен одговор се препорачува само следење без хируршки зафат. При потврден резидуум тие се лекуваат хируршки со TME. Поради комплексноста на проблемот и сè уште многубројните нерешени прашања во врска со следењето на пациентите, ваков пристап се препорачува во мултидисциплинарен центар, со претходно јасно запознавање на пациентот со сите аспекти на таквото лекување. Пациентот мора да биде запознаен со фактот дека и покрај многубројните студии сè уште постојат некои нејаснотии. Немаме ниту доволно податоци за доцните последици од лекувањето на ракот само со радиохемотерапија, особено кај пациенти, на коишто во текот деталното следење се потврди локален рецидив на туморот.

ДЕФИНИЦИЈА НА КОМПЛЕТЕН ОДГОВОР;

- Дигиторектален преглед: тумор, којшто претходно опиплив, не е опиплив. Нема улкус.
- Ректоскопија; нема резидуален тумор, може само лузна (белузлава, телеангиектазии). Рутински не се вршат биопсии, бидејќи тие имаат ниска сензитивност. Исто така, биопсијата нема смисла ако сè уште го следиме ефектот од радиохемотерапијата. Биопсија исто така не се препорачува најмалку 4 недели пред PET-CT или MRI испитување, бидејќи поради воспаление резултатите од сликовните испитувања може да бидат лажно позитивни.
- MRI; Нема резидуален тумор, но може да се следи фиброза по зрачењето или задебелување на сидот поради едем и фиброза. Нема патолошки лимфни јазли.
 - **Прва проценка на ефектот од неoadјувантната терапија; 8 недели по завршено зрачење; MRI, дигиторектален преглед, ректоскопија.**

Врз основа на наведените испитувања на мултидисциплинарниот конзилиум се носи одлука за операцијата (во случај на слаб одговор на неoadјувантно лекување) или за уште дополнителни контроли по 4 недели (во случај на речиси целосен одговор) или вклучување во „watch and wait“ протоколот (при комплетен одговор).

При многу добар, но не комплетен одговор на неoadјувантната терапија во предвид доаѓа;

- **Втора проценка на ефектот од неoadјувантната терапија;** 12 недели по зрачењето; MRI, дигиторектален преглед, ректоскопија.

По втората проценка на ефектот од неoadјувантната терапија мултидисциплинарниот конзилуум донесува конечна одлука за операција или само активно следење.

Следење на пациенти со комплетен одговор на неoadјувантна радиохемотерапија;

ВРЕМЕ ОД КРАЈОТ НА ЗРАЧЕЊЕТО	Дигито-ректален преглед	СЕА, СА 19-9	СЛИКОВНИ ИСПИТУВАЊА	ЕНДОСКОПИЈА
3 месеци	+	+	MRI	ректоскопија
6 месеци	+	+	MRI, PET-CT	ректоскопија
9 месеци	+	+	MRI	ректоскопија
12 месеци (1 l.)	+	+	MRI, CT	колоноскопија
15 месеци	+	+		
18 месеци	+	+	CT, MRI	ректоскопија
21 месеци	+	+		
24 месеци (2 l.)	+	+	CT, MRI	ректоскопија
30 месеци	+	+	MRI	ректоскопија
36 месеци (3 l.)	+	+	CT, MRI	ректоскопија
42 месеци	+	+	MRI	
48 месеци (4 l.)	+	+	CT, MRI	ректоскопија
54 месеци	+	+	MRI	
60 месеци (5 l.)	+	+	CT, MRI	колоноскопија
72 месеци (6 l.)	+	+	MRI	ректоскопија
84 месеци (7l.)	+	+	MRI	ректоскопија
96 месеци (8 l.)	+	+		ректоскопија
108 месеци (9 l.)	+	+		ректоскопија
120 месеци (10 l.)	+	+		колоноскопија

По потреба одделни испитувања може да се индицираат и почесто.

НАСОКИ ЗА ПАТОЛОШКА ОБРАБОТКА НА РЕСЕКТАТИ НА КАРЦИНОМ НА ДЕБЕЛОТО ЦРЕВО И РЕКТУМОТ

Хируршки ресектати

Внимателен детален (како макроскопски така и микроскопски) преглед на хируршките ресектати на карциномот на дебелото црево и ректумот е услов за квалитетен патолошки наод, којшто е основа за одлуката за тоа какви ќе бидат понатамошните постапки со пациентот.

Упатите, коишто ги придружуваат хируршките ресектати честопати се непотполни. Минималните податоци, коишто мора да ги содржи упатот на хирургот се следните:

- тип на операција;
- локација на туморот;
- податок за претходни патохистолошки испитувања (патохистолошки наоди);
- предоперативен (клинички) стадиум на туморот;
- предоперативна терапија, тип на терапија (ако пациентот ја примил, неопходен податок за локацијата на туморот).

Клучни податоци, коишто патологот мора да ги забележи кај ресектати на карцином на колонот или ректумот макроскопски:

- Локација на туморот;
- Големина (најголем дијаметар) на туморот;
- Перфорација на туморот;
- Растојание до најблискиот интестинален и радијален хируршки раб;
- Положба на туморот во однос на перитонеалната дупликатура (кај тумори на ректумот);
- Растојание до забестата линија (при абдоминоперинеална ексцизија);
- Рамнина, во којашто се протега хируршкиот радијален раб (кај тумори на ректумот): мезоректална, интрамезоректална, мускуларис проприја
 - при абдоминоперинеални ексцизии е пожелно да се процени и рамнината во којашто се протега радијалниот раб во подрачјето на леваторите, односно сфинктерите: екстралеваторска, сфинктерска, интрасфинктерска / субмукозна / перфорација.
 - при мезоколични ексцизии е пожелно да се процени и рамнината во којашто се протега радијалниот раб: во рамнината на мезоколонот / интрамезоколично / во рамнината на мускуларис проприја

Микроскопски:

- Хистолошки тип на тумор
 - ја применуваме класификацијата на WHO 2019. Далеку најчест тип е аденокарциномот без други ознаки; поретки се посебните варијанти: муцинозни (со >50% екстрацелуларен муцин), пресен-печат клетки (со >50% печати), медуларни, серирани, микропапиларни и аденокарцином сличен на аденом, аденосквамозен карцином, сквамозен карцином, карцином со саркоматоидна компонента, невроендокрин и недиференциран карцином.
- Стапка на диференциација на туморот (градус)
 - се градуираат само аденокарциномите без други ознаки, а посебните типови не.

- градуирањето е базирано на процентот на туморското ткиво, коешто го сочинува жлезден паренхим, класификацијата на WHO од 2019 година препорачува двостепена класификација – на тумори од низок градус (според претходната класификација добро и умерено диференцирани тумори со $\geq 50\%$ жлездена диференцијација) и висок градус (според претходната класификација лошо диференциран тумор со $< 50\%$ жлездена диференцијација).
- при определувањето на градусот според WHO препораките не го земаме предвид пупењето на туморот или присуство на слабо диференцирани групи – за нив во наодот се известуваме одделно.
- Обем на локална инвазија (pT – po TNM 8) и радикалност на интервенцијата:
 - при pT1 тумори треба да се определи обемот на инвазијата во субмукозата – да се измери длабочината на инвазијата преку ламина мускуларис од мукозата во субмукозата во милиметри, кај сесилни лезии да се определи нивото на инвазијата според Kikuchi (sm1, sm2, sm3), а кај педункулирани малигнизирани полипи нивото на инвазија во според Haggitt (ниво 1, 2, 3 или 4).
 - кај pT3 тумори точно се мери и длабочината на инвазијата во периколичните/периректалните ткива (во милиметри).
 - статус на интестиналниот и радијалниот ресекциски раб - радијалниот ресекциски раб е раб на неперитонеализираните меки ткива на место, каде што е најблиску до туморот, којшто враснува во меките ткива, тој раб е добиен со тапа или остра хируршка дисекција на меките ткива во ретроперитонеална или субперитонеална насока. Во долниот дел од ректумот, којшто лежи екстраперитонелано, радијалниот раб е циркумферентен.
 - ако растојанието меѓу туморот и работ изнесува ≤ 1 мм, се смета дека ресекцијата е нерадикална.
 - во случај кога во близина на работ (≤ 1 мм) е откриен метастатски лимфен јазол или сателитски интраваскуларен туморски нодус, препорачливо е и таа информација да се вклучи во извештајот.
- Статус на лимфните јазли (pN – po TNM 8):
 - број на хистолошки верификувани лимфни јазли
 - број на метастатски лимфни јазли
 - број туморски депозити (сателитски нодуси), ако се присутни (во TNM 8 туморските депозити / сателити се дефинирани како макроскопски или микроскопски видливи карциномски нодуси, коишто не се во директен контакт со примарниот тумор и во кои не е можно да се идентификуваат остатоци на ткиво на лимфен јазол, крвен сад или нерв)
- Инвазија во интрамуралните и/или екстрамуралните вени – дефинирана како присуство на тумор во интра- или екстрамуралниот простор, прекриен со ендотел, во којшто има еритроцити, прекриен со мускул
- Инвазија во мали простори на крвните садови, односно лимфоваскуларна инвазија - инвазија во мали простори на крвни садови, прекриени со ендотел, без мускул во сидот, што вклучува инвазија во лимфангиите, односно карциномска лимфангиоза, инвазија во капитарите и / или посткапиларните венули (добро е, но не е задолжително, да се опише дали станува збор за интра- или екстрамурална инвазија)
- Перинеурална инвазија (добро е, но не е задолжително, да се опише дали стаува збор за интра- или екстрамурална инвазија)
- Откапување на туморот („tumor budding“) – дефинирано како одделни или групи на ≤ 4 туморски клетки во инвазивниот раб на туморот, којшто се определува во HE препарат на туморот, со 20x зголемување. Во подрачјето, коешто покажува најмногу пупење, го определуваме степенот на откапување - благо (Bd1), умерено (Bd2) или интензивно (Bd3) – во согласност со тристепенит систем на градирање според интернационалниот консензуален систем од 2016 година (за видно поле со површина од $0,785\text{mm}^2$ граничните вредности се 0-4, 5-9 и ≥ 10 , а граничните вредности треба да се приспособат кон површината на видното поле на 20x зголемување на определен микроскоп)

- Процена на регресија на тумор (по неoadјуватна терапија)
- ја применуваме петстепената поделба според Dwork: 0: без регресија, 1: преовладува витално туморско ткиво, 2: преовладува фиброза, тумор има малку, но можеме да го видиме, 3: ретки туморски клетки, коишто тешко ги идентификуваме микроскопски, 4: целосна регресија, нема тумор, само фиброза
- Хистолошки потврдени оддалечени метастази
- Други патолошки промени (на пр. КВЧБ, полипи)
- Имунохистохемиски и молекуларнобиолошки карактеристики на туморот, важни за планирање на лекувањето и прогноза
- Стадиум pTNM (според 8 издание на UICC)

Пожелни незадолжителни дополнителни податоци:

- Фотодокументација на ресектатот
- Димензии на ресектатот
- Точна локација на зафатеноста на радијалниот раб кај тумори на ректумот
- Присуство на интратуморска и перитуморска лимфоцитна инфилтрација
- Слабо диференцирани групи („poorly differentiated clusters“) – дефинирани како солидни групи на ≥ 5 клетки без жлездена диференцијација, присуството се степенува (градуира) слично како и туморското откапување, во ХП препарат, при 20x зголемување, со исти гранични вредности (G1 <5, G2 5-9, G3 ≥ 10 групи). Оваа карактеристика на туморот во споредба со откапувањето на туморот е морфолошки полесно препознатлива, полесно може да се квантифицира, поради тоа е порепродуцибилна. Малигнизирани полипи, кај коишто истовремено е присутен висок градус на откапување на туморот и слабо диференцирани групи укажуваат на повисок ризик од присуство на метастатска болест во лимфните жлезди отколку тумори, кај коишто е присутно само интензивно пупење на туморот.

Локални ексцизии кај ран карцином

Одлуката дали локалната ексцизија на ран карцином е доволна или пак е потребно дополнително хируршко лекување зависи пред сè од хистопатолошките карактеристики на туморот.

Податоци, коишто патологот треба да ги забележи кај локални ексцизии на карцином на дебелото црево и ректумот (во повеќето случаи станува збор за малигнизирани полипи)

- Локација на туморот и тип на примерок (ELR, EMR, ESD, трансанална ексцизија)
- Димензии на примерокот, евентуална фрагментираност
- Хистолошки тип на евентуален претходно отстранет полип (тубуларен / тубуловилиозен / вилозен/ традиционален сериран аденом/ мешовит полип / сесилна серирана лезија / хамартоматозен полип ...) и степен на мукозна неоплазија (дисплазија) во аденомот
- Хистолошки тип на карциномот
- Степен на диференцијација (градуус) на карциномот
- Длабочина на инвазијата преку ламина мускуларис на мукозата во субмукозата (во милиметри) и ако е можно кај сесилни лезии степен на опфатот на инвазијата според Kikuchi (можно е само ако во ексцизијата е опфатена целата дебелина субмукозата, под којашто е видлива мускуларис проприја) или според Haggitt кај педункулирани полипи. Кај ендоскопски отстранети лезии таа одлука честопати е тешка и несигурна, во многу случаи воопшто не е можна – пред сè е несигурна во случаите кога туморот во ексцизија задира во длабокиот раб.
- Големина на целата лезија и најголем хоризонтален дијаметар на карциномот.

- Инвазија во помали простори на крвните садови (лимфоваскуларна инвазија) и/или вени
- Туморско откапување
- Зафатеност на рабовите (растојание меѓу инвазивниот карцином и ексцизискиот раб)

Карциноми, коишто ја инфилтрираат само субмукозата (pT1 тумори) претставуваат проблем, поради големите разлики во препораките за тоа кај кои од нив веројатноста за резидуална болест е толку ниска што дополнително хируршко лекување не е потребно. Во повеќето истражувања како важни предиктивни фактори се покажаа статусот на ресекцискиот раб ($\geq 1\text{mm}$), обемот, односно длабочината на инвазијата на туморот ($< 1\text{mm}$), хистолошкиот градус на туморот (низок градус), отсуство на лимфоваскуларна / венска инвазија и туморско откапување. Како важни предиктивни фактори се споменуваат и слабо диференцираните групи и перитуморската дезмопластична реакција. Бидејќи процената на инвазијата во полипот може да биде субјективна и бидејќи е можно инвазијата во аденомот да се измеша со псевдоинвазија, препорачливо е случаите на малигнизиран полип да ги прегледаат најмалку двајца патолози и сите случаи на малигнизиран полип да бидат разгледани на мултидисциплинарен консилиум.

Определување на статусот на MMR протеини

Кај околу 15% од карциномите на дебелото црево и ректумот е откриена висока микросателитска нестабилност (MSI-H), којашто е последица на дефект во изразувањето на протеините за поправање на несовпаѓањето на ДНК (mismatch repair, MMR): MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2. Во повеќето случаи (12%) станува збор за спорадични тумори, каде што причината за MSI е епигенетска (соматска) хиперметилација на промоторите на генот MLH1 или мутацијата во BRAF генот, а поретко (3%) станува збор за тумори во рамките на синдромот на Lynch (LS), каде што причината за MSI е герминативна мутација на еден од MMR гените.

Хистопатолошките карактеристики, коишто укажуваат дека можеби станува збор за микросателитски нестабилен тумор се: присуство на многубројни интраепителни лимфоцити, перитуморски лимфоцитни инфилтрати слични на M. Crohn и муцинозен, медуларен или недиференциран, односно слабо диференциран тип на карцином.

Определувањето на статусот на MSI (коешто го вршиме со молекуларно-генетски испитувања – види поглавје „Молекуларно-генетска дијагностика на рак на дебелото црево и ректумот“), односно на статусот на MMR протеините, коешто го вршиме со имунохистохемиски боења (ИHK) не е важно само за откривање на пациенти со синдромот на Lynch, туку има и прогностичко и предиктивно значење. Прогнозата на микросателитски нестабилните тумори е поповолна отколку кај микросателитски стабилните тумори, што особено важи за туморите во стадиумот II. Тие тумори слабо одговараат на терапијата со флуоропиримидини и се кандидати за лекување со имунотерапевтици.

Сигурноста на молекуларно-генетските и ИHK методите за определување на статусот на MSI, односно на статусот на MMR протеините е слична, методите се сметаат за еквивалентни. Тестирањето за MSI би требало да се изврши кај сите случаи на колоректален карцином.

Зачуваната експресија на сите четири MMR протеини (MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2) оди во прилог на зачувана функцијата на MMR и во тој случај веројатноста дека станува збор за MSI-H тумор е мала.

Во случај на губење на еден од MMR протеините (негативна ИHK реакција во јадрата на туморските клетки, при позитивна внатрешна контрола во нормално ткиво) таквиот резултат претставува фенотипски, индиректен доказ дека MMR системот не функционира нормално. За да се потврди или да се исклучи дека станува збор за LS, треба да се извршат дополнителни молекуларно-генетски испитувања.

Во случај на губење на експресијата на MLH1 и PMS2 (што е и најчестиот наод) треба да се определат мутациите во BRAF V600E и/или да се определи метилацискиот статус на промоторот на MLH1. Присуство на мутацијата BRAF V600E и/или хиперметилација на MLH1 оди во прилог на спорадичен тумор и определување на герминативни мутации во MMR гените не е индицирано. Отсуство на мутација на BRAF V600E и/или MLH1 хиперметилација сугерира на потенцијален синдром Lynch поради што е индицирано тестирање за герминативни мутации во MLH1— пациентот треба да се упати на генетско советување.

Во случај на губење на експресијата на MSH2 MSH6 постои голема веројатност за синдромот Lynch. Во тој случај е индицирано тестирање за герминативни мутации во MSH2. Во случај на негативен резултат се препорачува тестирање за герминативни мутации во MSH6 - пациентот треба да се упати на генетско советување.

Во случај на губење на експресијата само на MSH6 или само на PMS2 постои голема веројатност за синдромот Lynch. Во тие случаи е индицирано тестирање на герминативни мутации во MSH6, односно PMS2 - пациентот треба да се упати на генетско советување.

МОЛЕКУЛАРНО-ГЕНЕТСКА ДИЈАГНОСТИКА НА РАК НА ДЕБЕЛОТО ЦРЕВО И РЕКТУМОТ

Ракот на дебелото црево и ректумот (РДЦР) го делиме на наследни и спорадични форми. Наследните форми настануваат како последица од патогени промени во герминативните клетки, додека спорадичните форми настануваат како последица од патогени промени во патогените клетки. Патогените промени кај ракот се непосредни промени во записот на ДНК или епигенетски промени кои влијаат на експресијата на гените. Моментално се смета дека постојат најмалку три молекуларни патишта за настанување на РДЦР: 1) хромозомска нестабилност („Chromosomal instability – CIN“), 2) дефекти во MMR гените, односно гените за поправка на ДНК („Mismatch Repair“), 3) хиперметилација на CpG региите („CpG island hypermethylation phenotype – CIMP“).

Наследни форми на РДЦР

Наследните форми на РДЦР се појавуваат во склоп на различни генетски синдроми, најчесто во склоп на синдромот Lynch (SL) и синдромот на класична семејна аденоматозна полипоза (FAP). Покрај споменатите синдроми, РДЦР се појавува и во склоп на синдромите како атипична FAP (AFAP), полипоза поврзана со *MUTYH* (MAP), синдромот Peutz – Jeghers, синдромот на јувенилна полипоза (JPS) и сериран полипозен синдром (SPS). Лицата што се носители на патогени и веројатно патогени варијанти во гените карактеристични за наследните синдроми имаат поголем ризик да заболат од карцином поврзан со специфичниот синдром.

Лекарите што лекуваат пациенти со новооткриен рак на дебелото црево и ректумот треба да ја проверат семејната и личната анамнеза и зависно од индикациите да ги упатат пациентите на генетско советување. Лекарите што вршат генетско советување, врз основа на добиените информации за болеста на пациентот и болестите во семејството на пациентот, решаваат дали пациентот треба да се упати на генетско иследување.

Тестирање за наследни форми на РДЦР

Тестирањата за наследни форми на РДЦР се вршат на ДНК или РНК изолирана од крв или други нетуморски ткива. Тестирањето се врши со методот на секвенционирање од следната генерација – NGS («Next Generation Sequencing«).

Спорадични форми на РДЦР

Молекуларно-генетските промени за спорадични форми на РДЦР се тестираат на ДНК или РНК изолирани од ткива на примарниот тумор или од метастази. Повеќето од ткивата што се користат за изолација на нуклеински киселини се фиксирани во формалин и вклопени во парафин – FFPE примероци

(„formalin fixed paraffin embedded“). Тестирањето се изведува со методи како што се NGS, PCR во реално време (RT-PCR „Real Time PCR“).

Генотипизација на гените *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*

Сите пациенти со метастатски РДЦР мора да бидат тестирани за клинички значајните мутации на гените *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*. Пациентите со докажани клинички релевантни мутации на генот *KRAS* или *NRAS* во егзоните 2, 3 или 4 не се кандидати за лекување со инхибитори на епидермалниот фактор на раст (EGFR). Доколку е докажано присуство на клинички значајна мутација V600E (или друга V600 активациска варијанта) во *BRAF* генот, лекувањето со EGFR инхибитори многу веројатно нема да биде успешно, освен ако пациентот не се лекува уште и со *BRAF* инхибитори.

Тестирањето за *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* треба да се врши во сертифицирани лаборатории со докажана успешна надворешна контрола на квалитетот. За тестирање може да се користи ДНК изолирана од FFPE примероци на примарниот тумор или метастази, бидејќи промените во овие три гени се идентични кај примарните тумори и метастазите.

Определување на микросателитска нестабилност (MSI) и на дефекти во „DNA Mismatch Repair – MMR“ гените

Микросателитска нестабилност (MSI) е состојба на генетска хипермутабилност, односно тенденција да се акумулираат мутации. MSI настанува поради дефекти во гените MMR, односно во гените кои ги кодираат протеините за поправка на неусогласеноста на ДНК („Mismatch Repair“).

Клинички значајна мутации на MMR гените *MLH1*, *MSH2*, *PMS2* и *MSH6* се карактеристични за SL, но се присутни и кај 15% - 20% од спорадичните РДЦР. Повеќето тумори со клинички значајна мутација во MMR гените се карактеризираат со висока микросателитска нестабилност - MSI-H. Сепак, примарната причина за MSI-H статусот кај спорадичните РДЦР е хиперметилација на промоторот на генот *MLH1*.

Определувањето на MSI статусот е важно за идентификување на пациентите со SL, но исто така врз основа на MSI статусот можеме да ја предвидиме резистентноста на лекувањето со определени хемотерапевтици и да го предвидиме одговорот на третманот со имунотерапија.

Определувањето на MSI или MMR статусот на протеините треба да се изврши кај сите пациенти со РДЦР.

За непосредно определување на MSI се користи валидирана PCR или NGS метод. MSI се определува на ниво на ДНК. Со примена на PCR или NGS, ја определуваме нестабилноста на поголем број на моноклеотидни и динуклеотидни повторувања (т.е. микросателитски маркери). При евалуацијата состојбата во туморското ткиво се споредува со нормалното ткиво на истиот пациент. Зависно од процентот на неисправни микросателитски маркери, проценуваме дали станува збор за микросателитски стабилен примерок - MSI-S, ниска микросателитска нестабилност - MSI-L или висока микросателитска

нестабилност - MSI-H. Кај MSI тестирањето со PCR се препорачува примена на тест што содржи најмалку 5 до 6 мононуклеотиди. При ваквото иследување, ако ниту еден од маркерите не покажува нестабилност примерокот се смета MSI-S; ако 1-2 маркери се нестабилни, се смета MSI-L; ако најмалку 3 маркери се нестабилни, се смета MSI-H. Ако претходно е работено ИНН боење за MMR протеините, PCR или NGS методот за откривање на MSI треба да се користи само за неконклузивните случаи. Во случај каде што постои ИНН докажано губење на боењето на еден од протеините (или во случај на MSI-H), за исклучување на спорадична форма на рак најнапред треба да се тестира туморот за мутација на V600E/ BRAF и да се определи статусот на метилација на генскиот промотор. Како опција, може да се изврши и секвенционирање на MMR генот. Изгубената експресија на MLH1 и присуството на V600E BRAF мутација во 99% од случаите го исклучува синдромот Lynch (SL). Исто така, изгубената експресија на MLH1 при зголемено ниво на метилација на промоторот на генот MLH1 го исклучува SL. Не смеаме да заборавиме дека SL може да е присутен и кај 1% од пациентите со губење на MLH1 и докажана V600E BRAF мутација. Сите пациенти со докажан MSI-H и без докажана активациска варијанта во BRAF генот и без промена во статусот на метилација на промоторот на генот MLH1 треба да се упатат на генетско советување и тестирање за SL. Исто така, треба внимателно да се третираат пациентите со докажан MSI-H и докажана активациска варијанта во генот BRAF и за упатување на генетско советување да се донесе одлука врз основа на нивната семејна анамнеза.

Определување на умножувања на генот *ERBB2* (HER2)

Согласно со насоките на NCCN, тестирањето за амплификацијата на генот *ERBB2* е потребно кај пациенти со метастатски РДЦР пред започнување на третман со инхибитори на рецепторот на хуманиот епидермален фактор на раст („Human Epidermal growth factor Receptor 2-HER2“). Ако во туморот на пациентот е веќе откриена мутација на *KRAS*, *NRAS* или *BRAF*, нема потребна за тестирање за присуство на HER2. Според податоците од литературата, амплификација на генот *ERBB2* кај ракот на дебелото црево и ректумот е присутно во приближно 3% од случаите. Значително поголем процент на амплификација на *ERBB2* има кај тумори без клинички важни значајни мутации во гените *RAS* и *BRAF* (*RAS/BRAF* wild type) и тој изнесува меѓу 5%-14%. За докажување на амплификацијата на генот *ERBB2* може да се користи валидиран FISH/CISH или NGS метод.

Определување на NTRK фузии

NTRK фузиите се многу ретки кај РДЦР. Тие се присутни во приближно 0,35% од туморите без клинички важни варијанти во гените *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*. Најчесто се присутни во групата тумори со дефекти на MMR гените (d MMR), уште поточно во групата d MMR (MLH-1)/MSI-H. NTRK инхибиторите се ефикасни само во присуство на фузија на NTRK и не се ефикасни во случај на мутации во NTRK. Според препораките на упатствата на NCCN, целисходно е да се тестираат само *KRAS/NRAS/BRAF* див тип на тумори, а можеби и подгрупата на MSI-H тумори. Методологијата што може да се примени за определување на NTRK фузиите е ИНН, FISH, NGS-DNA или NGS-RNA. Поради тоа што туморите со

NTRK фузија се ретки, се препорачува најнапред да се изврши ИНН за NTRK фузии и во случај на позитивна реакција, да се потврди со NGS. Потврдување на NTRK фузијата со RNA-NGS се препорачува поради високиот процент на лажно позитивни ИНН резултати за NTRK фузиите.

ХИРУРГИЈА НА МЕТАСТАЗИ НА РАК НА ДЕБЕЛОТО ЦРЕВО И РЕКТУМОТ ВО ЦРНИОТ ДРОБ

1. Општи принципи на пристап кон пациентот со сомнение за метастази во црниот дроб:

Ако кај пациент со РДЦР со едно од сликовните испитувања (УЗ, СТ, MR) се открие една или повеќе туморозни формации во црниот дроб, основано е сомнението дека станува збор за метастази од РДЦР. Хистолошка или цитолошка верификација на најдените метастази не е индицирана! Во исклучителни случаи може да се препорача хистопатолошка верификација според препорака на мултидисциплинарниот онколошки консилиум.

Кога метастазите се откриени истовремено со примарниот тумор или пред тоа, зборуваме за синхрони метастази; за рани метакрони метастази зборуваме ако се откриени до 12 месеци по операцијата на примарниот тумор; а за доцни метакрони метастази зборуваме ако се утврдени повеќе од 12 месеци по операцијата на примарниот тумор.

Секој пациент со метастази на црниот дроб (ресектабилни или нересектабилни), со или без дисеминација во други органи, треба да биде презентираан на мултидисциплинарниот онколошки консилиум, каде што се донесуваат одлуки во врска со видот и стратегијата на лекување. Во моментот се смета дека само куративна (R0) хируршка ресекција на метастазите на црниот дроб ($> 1\text{mm}$ безбедносен раб) нуди можност за долгорочно преживување (5-годишно преживување дури и повеќе од 50%). Лекувањето на метастази на црниот дроб е мултимодалитетно и интердисциплинарно. Во мултидисциплинарниот консилиум секогаш мора да бидат вклучени хирург за црн дроб, специјалист онколог/радиотерапевт, радиолог и по можност интервентен радиолог, кои соодветно ќе ја модерираат целата постапка на лекување.

Секој пациент со примарно нересектабилни метастази на црниот дроб што прима неoadјувантна хемотерапија со цел да се постигне ресектабилност, мора да биде реevalуиран по третиот (односно најдоцна по петтиот циклус на хемотерапија), поточно по два до четири месеци (во зависност од видот на хемотерапија).

Податоци за примарниот тумор

Пред секоја интервенција на црниот дроб поради секундарни депозити потребно е ендоскопска и СТ и/или MR евалуација на примарниот тумор (кај синхроните) или исклучување на рецидив или втор примарен тумор (кај метакроните).

Дијагностика на сомнителни промени на црниот дроб и исклучување на метастази надвор од црниот дроб

а. Сливовна дијагностика:

Треба да се определат големината, бројот, локализацијата на метастазите, како и односот со анатомските структури во црниот дроб (крвните, жолчните садови и жолчното кесе). Стандардни сликовни испитувања се:

- СТ на црниот дроб со контраст (нативна, артериска, портално–венска фаза, доцна венска фаза и хепатоспецифична фаза во попречни, сагитални и коронарни пресеци),
- MR на црниот дроб со хепатоспецифичен контраст (нативна, артериска, портално-венска фаза, доцна венска фаза и хепатоспецифична фаза во попречни, сагитални и коронарни пресеци).

б. Исклучување метастази надвор од црниот дроб:

Метастазите на белите дробови ги исклучуваме со СТ на градниот кош. Ако постои сомневање за дисеминација на болеста надвор од белите дробови и црниот дроб и покрај уредниот наод на компјутеризираната томографија на белите дробови и абдоменот, може да се индицира PET CT.

в. Дополнителна диференцијација на морфолошки нејасни лезии на црниот дроб:

За нејасни промени во црниот дроб понекогаш се потребни дополнителни иследувања (на пр. УЗ на црниот дроб со контраст, верификација со пункција...).

Индикација, пристап и можности за зголемување на остатокот од црниот дроб при ресекција на црниот дроб поради метастази на црниот дроб

г. Индикации за ресекција:

- технички изводлива R0 ресекција;
- остатокот од црниот дроб со поврзаната портална педикула (хепатичка артерија, портална вена, жолчен канал) и венска дренажа (хепатална вена) е најмалку 30% од почетниот здрав паренхим на црниот дроб. Кај определени пациенти треба да се зачува повеќе од 40% (на КТ видно замастен црн дроб), а во случај на циротично изменет црн дроб >50% од ткивото на црниот дроб;
- обемот (не индикациите) на ресекцијата на црниот дроб зависи од големината, бројот и локацијата на метастазите.

д. Контраиндикации за ресекција на црниот дроб кај РДЦР:

- технички неизводлива R0 ресекција со зачувување на најмалку 30% од црниот дроб;
- присуство на метастази вон црниот дроб кои не може да се контролираат со друг третман.

г. Оперативниот пристап за ресекција на црниот дроб може да биде:

- Класичен - со лапаротомија,
- Минимално инвазивен - со лапароскопски метод.

д. При сомнение за потенцијално премал функционален остаток од црниот дроб во предвид доаѓа:

- радиолошки интервентна емболизација на контралатералната вена порта,
- хируршка лигатура на контралатералната вена порта,
- хируршки со постапката „ALPPS“ со или без претходно затворање на контралатералниот портален венски систем.

Стратегија за хируршко лекување:

Начелно се смета дека стратегијата за лекување треба да се договори на онколошки мултидисциплинарен конзилиум! Теба да се земат предвид општата способност на пациентот за предвидената операција, хируршкото-техничкиот аспект и глобалниот онколошки прогностички аспект (на пр. Fong score...)

а. Хируршка стратегија за третман на метахрони тумори на црниот дроб:

При ресектабилни метахрони метастази постојат три можности:

- Иницијална ресекција на метастазата во црниот дроб (начелно за пациенти со PS 0, технички едноставна ресекција, повољна прогноза),
- Иницијална ресекција на метастазата во црниот дроб → постоперативна ХТ (за пациенти со понеповољна прогноза),
- ХТ → ресекција → КТ → одлука за понатамошен третман.

б. Хируршка стратегија на лекувањето при синхрони метастази на црниот дроб (црн дроб или црево)

во однос на моментот за операција на црниот дроб и приоритетот на органот којшто се лекува:

Истовремена ресекција на синхрони метастази на црниот дроб и на примарниот тумор е индицирана кај пациенти во доволно добра општа состојба и во случај да не станува збор за две „мајор ресекции“ (на пр.: ресекција на 3 или повеќе сегменти на црниот дроб, проширена ресекција на ректумот), каде што ризикот од периперативен морбидитет и морталитет е значително повисок. Истовремена операција може да се изврши пред, за време и по завршување на друг специфичен онколошки третман.

- Стратегијата „liver first, reverse approach“ има смисла кај асимптоматските карциноми кои бараат неoadјувантен онколошки третман, а метастазите во црниот дроб сè уште се ресектабилни.
- Најнапред примарниот тумор („delayed liver resection“, „staged procedure“) е најчестиот начин на лекување кој се преферира кај симптоматски пациенти (на пр. опструктивен или крваречки тумор). Во тој случај се планира ресекцијата на црниот дроб со доцнење од 2-3 месеци од ресекцијата на примарниот тумор и примена на периперативна хемотерапија.

Пациенти со нересектабилни метастази на црниот дроб :

Се препорачува иницијално системско лекување (ХТ и/или целни лекови). Кај 10-20% од пациентите се очекува регрес на болеста до степен да може да се изврши R0 ресекција.

Нехируршки - локорегионални и аблативни техники:

Кај избрани пациенти кои не се кандидати за ресекција, можеме да се користат локорегионални и аблативни методи на лекување на метастазите на црниот дроб, како што се: радиофреквентна аблација, микробранова аблација, хемоемболизација, радиоемболизација* и стереотактичка радиотерапија* (SBRT). Истите можат да се користат како самостојно лекување или комплементарно со ресекцијата на црниот дроб (за неповолни, длабоко поставени помали метастази и сл.).

*Забелешка: техниката не е достапна во Р.С.Македонија

Следење на пациентот по ресекција на црниот дроб:

Пациентите по операцијата на метастази на црниот дроб треба да се следат најмалку 10 години по лекувањето. Следењето опфаќа контрола на туморски маркери (CEA и CA 19-9) при секој клинички преглед и сликовни испитувања со CT/MR на црниот дроб и CT на градниот кош. Првиот сликовен преглед е CT на абдоминалните органи најдоцна 3 месеци по ресекцијата на црниот дроб и потоа повторно по 6 месеци, а потоа на секои 6 месеци во првите три години, а по три години на секои 6-12 месеци. CT на белите дробови треба да се прави еднаш годишно (во принцип истовремено со CT на црниот дроб). Во меѓувреме помеѓу поединечните CT испитувања на црниот дроб, покрај туморските маркери, се прави и ултразвук на абдоминалните органи.

По 5 години, интензитетот на следење може да се приспособи кон пациентот или кон степенот на агресивност на болеста.

Со секоја ресекција на метастаза на црниот дроб, започнува „нов период“ на следење.

ЛОКАЛНО НЕХИРУРШКО ЛЕКУВАЊЕ НА МЕТАСТАЗИ НА ЦРНИОТ ДРОБ

SBRT*

Стандардното лекување на ресектабилни метастази е хируршката ресекција.

Доколку пациентот не е кандидат за операција или се процени дека ресекцијата не би била радикална, можни се други процедури за третман на метастази на црниот дроб.

Стереотактичката радиотерапија (SBRT) е понова техника на зрачење, којашто овозможува прецизно доставување на висока доза на зрачење во целниот волумен со минимално дозно оптоварување на соседните здрави ткива. Станува збор за неинвазивен метод на лекување, каде што не е потребна анестезија, а лекувањето вообичаено е амбулантско. Притоа се користат 1 до неколку фракции на зрачење (по правило 3 фракции). Овозможува 70-100% локална контрола во првата година и 60-90% во втората година по SBRT. Има задоволителен токсичен профил со 1-10% G3-4 токсичност.

Индикации за SBRT на метастази на црниот дроб на рак на дебелото црево и ректумот:

- Големина на метастазите: ≤ 6 cm
- Број на метастази: ≤ 4

- Без активна екстрахепатична болест
- >700 цц здрав црн дроб
- >5мм оддалеченост на луменот на цревата

Критериуми за SBRT според Scorsetti со соработ.

	ПАЦИЕНТИ		
	Соодветни	Гранични	Несоодветни
Број на метастази	<3	4	>4
Големина на метастаз. (во цм)	1-3	3-6	>6
Оддалеченост од OAR (во мм)	>8	5-8	<5
Функција на црниот дроб	Child A	Child B	Child C
Здрав паренхим на црниот дроб (цц)	>1000	700-1000	<700

Најниска стапка на ризик имаат метастази, коишто се наоѓаат централно: подалеку од цревата, ребрата, билијарниот тракт. Ниска стапка на ризик имаат метастази кои се наоѓаат во горниот латерален црн дроб, средна стапка на ризик имаат метастазите што се наоѓаат во близина на билијарниот тракт и висока стапка на ризик од компликации при SBRT имаат лезиите што се наоѓаат во близина на желудникот и цревата.

*техиката не е достапна во Р. С. Македонија

Интервентна радио-онкологија на метастази на црниот дроб на рак на дебелото црево и ректумот

Перкутани локални аблативни методи

Перкутаните аблативни методи (ПАМ) се спроведуваат под контрола на компјутерска томографија (СТ), cone beam СТ, со ултразвук или комбинација од тие методи. Најраспространетиот перкутан аблативен метод е радиофреквентната аблација (RFA). Во последно време има сè повеќе извештаи за ефикасноста на микробрановата аблација (MWA). Предноста на MWA во споредба со RFA се состои во тоа што методот е поефикасен пред сè во близина на крвните садови, бидејќи нема топлотно-разладен ефект (heat-sink effect), подрачјето на аблацијата е поголемо и времето на аблација е покусо. ПАМ се врши кај пациенти, коишто немаат повеќе од 4 метастази во црниот дроб со дијаметар од не повеќе од 5 цм.

Препораки: перкутани аблативни методи

- Кај пациенти со само нересектабилни метастази на црниот дроб или олигометастатско заболување, доаѓаат предвид локални перкутани аблативни методи како што се RFA или MWA. Одлуката треба да се донесе на мултидисциплинарен конзилиум, врз основа на локалното искуство, карактеристиките на туморот и преференциите на пациентот.
- ПАМ може да се применува самостојно или заедно со хируршка ресекција или системска хемотерапија

со цел уништување на сите видливи тумори.

Перкутани локални интраартериски методи

Нересектабилните метастази на црниот дроб може да се третираат со интра-артериски методи на интервентна радиологија како што се трансартериска хемоемболизација (анг. transarterial chemoembolization, TACE), и радиоемболизација (англ. selective intraarterial radioembolization, SIRT*). За хемоемболизација, најчесто се користи DEB (анг. drug eluting beads), кое многу добро го врзува цитостатикот иринотекан. Постапката се нарекува DEBIRI (анг. drug eluting beads irinotecan) TACE.

*техниката не е достапна во Р. С. Македонија

Препораки за локалниот интраартериски метод

- Пациентите со нересектабилни метастази на црниот дроб или олигометастатска болест може да се третираат со DEBIRI и SIRT* кога ќе се исцрпат сите други можности за системско и оперативно лекување.
- Унилобарното лекување на метастази на црниот дроб со SIRT овозможува симултана контралатерална хипертрофија, слична на онаа што ја имаме при предоперативна емболизација на порталната вена. Поради тоа SIRT е добра алтернатива кај пациенти, кај коишто планираниот постоперативен остаток од црниот дроб е премногу мал за да може безбедно да се изврши ресекција.

*техниката не е достапна во Р. Северна Македонија

Емболизација на порталната вена (EPV)

Емболизацијата на порталната вена е интервенција од областа на интервентната радиологија, којшто се спроведува кај пациенти пред планирана екстензивна ресекција на црниот дроб поради метастази од РДЦР. Планираниот предвиден остаток на црниот дроб FLR (анг. *future remnant liver*) по операцијата треба да биде најмалку 30% од вкупниот волумен на здрав црн дроб. Во случај на оштетување на паренхимот на црниот дроб поради хемотерапија или цироза, поради послабата функција на црниот дроб процентот на волумен на FLR треба да се зголеми на најмалку 40%, а при цироза на црниот дроб на 50%. Успешноста на хипертрофија на здрави делови на црниот се проценува 3 - 6 недели по емболизацијата со помош на волуметрија со компјутерска томографија (КТ) - или магнетна резонанца (MR).

Следење по перкутани аблативни методи

СТ или MR со контрастно средство се признати стандардни методи за проценка на ефектот на лекувањето. Иницијално успешната од третманот се проценува 4 недели по интервенцијата. За компелен одговор се смета целосна аблација односно некротично подрачје кое на постконтрастната серија не прифаќа контраст (mRECIST критериуми). После радиолошки верифицирана комплетна ремисија на болеста, пациентот се следи со СТ или MR на секои 3-4 месеци во текот на првата година, а потоа секои 6 месеци следната година. При прогрес на болеста мултидисциплинарно се проценува можноста за повторен зафат.

Следење по TACE

Првата контрола по лекувањето се изведува 2 месеци по последниот зафат со СТ или MR со хепатоспецифичен контраст, при што се применуваат RECIST и Mrecist критериумите. Ако се постигне компетен одговор, пациентот се следи со СТ или MR на секои 3-4 месеци првата година, а потоа на секои 6 месеци следната година. При прогрес на болеста пациентот се јавува на мултидисциплинарен козилиум за проценка за повторна операција или друг третман.

Следење по SIRT

За проценка на одговорот на третманот по SIRT се користи комбинација на критериумите Choi, RECIST и mRECIST. Првата контрола по лекувањето се врши 2 месеци по зафатот. Препорачаниот протокол за следење по успешен третман по SIRT вклучува КТ или MR на секои 3-4 месеци во првата година, а подоцна како кај следењето по куративно лекување на метастази.

НАСОКИ ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА ПАЦИЕНТИ СО ПОВТОРУВАЊЕ НА РАК НА ДЕБЕЛОТО ЦРЕВО И РЕКТУМОТ

Основни принципи

За лекувањето се одлучува индивидуално, зависно од положбата, големината и локализацијата на примарниот тумор, бројот и локализацијата на метастазите, биомаркерите, општата состојба на пациентот и истовремените болести. Целта на лекувањето може да биде комплетно излекување или само палијација.

За стенозирачки или крвавечки тумори на дебелото црево, се препорачува хируршко отстранување на туморот. За стенозирачки или крвавечки тумор на ректумот во предвид доаѓа и поставување на стома за разбременување или во исклучителни случаи, поставување на стент. Дополнителното предоперативно лекување кај тумори на ректумот (радиотерапија или радиохемотерапија) зависи од одлуката на мултидисциплинарниот конзилиум.

Кај пациенти со ресектабилна солитарна метастаза во црниот дроб или белите дробови, индицирана е операција или примена на некоја од аблативните техники (ако операцијата не е изводлива).

За пациенти со повеќе метастази во еден или повеќе органи се препорачува системска терапија, доколку тоа го дозволува клиничката состојба на пациентот.

Пред донесување на одлука за системско лекување на метастатски рак на дебелото црево треба да се детектираат мутациите во гените KRAS, NRAS и BRAF и по потреба генските фузии HER 2 и NTRK. Доколку не била определена MMR или MSI при примарната дијагноза, таа треба да се направи, за да се донесе одлука за лекување со имунотерапија.

Стандардното лекување на пациенти со напреднат рак на дебелото црево и ректумот вклучува третман со цитостатици и целна терапија. Од цитостатиците се користат флуоропиримидини (5-FU, капецитабин), иринотекан и оксалиплатин* во различни шеми (FOLFIRI, FOLFOX, CAPIRI, CAPOX, FOLFOXIRI) во комбинација со целни лекови (цетуксимаб*, бевацизумаб* и панитумумаб**), а во втората линија може и FOLFIRI во комбинација со афлиберцепт** или рамуцирумаб**). Цетуксимаб* и панитумумаб** може да се користат и како монотерапија. Во случај на BRAF мутација препорачуваме FOLFOXIRI/Bevacizumab* во прва линија или комбинација на BRAF инхибитор (Encorafenib**) со анти-EGFR инхибитор (Cetuximab*), а во случај на HER 2 позитивен и RAS немутиран тумор, анти-HER 2 инхибитори. Како монотерапија се користи и цитостатикот трифлуридин+типирацил** и целниот лек регорафениб**.

Доколку не е можно радикално лекување поради обемна метастатска болест или системско лекување поради лоша општа состојба на пациентот или значајни коморбидитети, пациентите се третираат палијативно, со цел да се ублажат симптомите на болеста (болка, крвање, проблеми со празнење на цревата и сл.). Во предвид доаѓаат палијативни хируршки зафати, зрачење или само соодветна симптоматска терапија.

*лекот не е на позитивна листа лекови на ФЗОМ, но е достапен со условен буџет

**лекот не е на позитивната листа лекови на ФЗОМ

Лекување на локорегионално повторување на ректален карцином

Одлуката за третман на рецидив од рак на ректумот е индивидуална. Изборот зависи од локо-регионалната проширеност на болеста, присуство на далечени метастази, процената за ресектабилност на рецидивот, видот на претходно спроведената терапија, тегобите на пациентот, како и од неговата општа состојба и коморбидитети.

Пациенти, коишто претходно не биле лекувани со зрачење:

Кај овие пациенти индицирано е предоперативно лекување, обично со долг режим на радиохемотерапија (исто како и за примарниот третман на локорегионално напреднат рак на ректумот).

Пациенти коишто претходно биле лекувани со зрачење:

Одлука за евентуално повторно предоперативно зрачење се донесува земајќи ги во предвид проширеноста на болеста, изминатиот временскиот интервал од примарното зрачење и претходно примената доза на околните ткива.

Туморскиот целен волумен (GTV) го вклучува рецидивот и познатите патолошки променети лимфни јазли. Планираниот целен волумен (PTV) се генерира со маргина од 1-3 cm околу GTV. Пациентите се зрачат 5 дена во неделата со дневна доза од 3Gy во 10-13 фракции, или хиперфракционирано - двапати на ден со доза од 1,2-1,5 Gy по фракција до вкупна доза од 30-40,8 Gy. Притоа во предвид доаѓа и примена на истовремена хемотерапија со 5-FU или капецитабин. Интервалот помеѓу дневните фракции на зрачење мора да изнесува најмалку 6 часа. Користиме 3D конформална, IMRT или VMAT техника на зрачење. Операцијата се спроведува 8-10 недели по завршувањето на предоперативното лекување.

Ако зрачење не е можно, за ресектабилни рецидиви на карцином на ректумот се препорачува оперативен, а кај нересектабилните - палијативен третман. Хируршките зафати при рецидив на рак на ректумот се многу сложени, поради што препорачливо е да се вршат во центар со соодветно искуство и со учество на други специјалисти (по урологија, ортопедија, гинекологија, реконструктивна хирургија итн).

Кај пациенти кои иницијално не се кандидати за операција, доаѓа во предвид (повторно) палијативно зрачење на туморот. Во палијативниот третман на нересектабилен рецидив на рак на ректумот може да се применуваат аблативни методи, на пр. радиофреквентна аблација, микробранова аблација.

ПРИМАРНА ОЛИГОМЕТАСТАТСКА БОЛЕСТ

Синхрони метастази на белите дробови:

- **РЕСЕКТАБИЛНА СОЛИТАРНА МЕТАСТАЗА** → радикална ресекција на примарниот тумор (кај ректален карцином по спроведено предоперативно лекување), по која следува торакотомија и ресекција на метастазите во белите дробови, потоа системско лекување 6 месеци. Ако пациентот не е погоден за радикална ресекција, доаѓа предвид кај избрани пациенти SBRT на метастазата на белите дробови*.

- **МНОГУБРОЈНИ МЕТАСТАЗИ НА БЕЛИТЕ ДРОБОВИ** Иницијално третманот започнува со системско лекување по кое следува оперативен третман за ресектабилните промени. Во случај ако пациентот не е погоден за радикална ресекција, кај избрани пациенти доаѓа предвид аблација или SBRT* на метастазите на белите дробови.

Ако метастазите не се ресектабилни се препорачува системско лекување за дисеминирана болест.

*техниката не е достапна во Р.С. Македонија

Синхрони ресектабилни метастази на црниот дроб:

Рак на лебелото прево:

Радикална ресекција на примарниот тумор и синхрона/метахрона операција на метастазите, проследена со

системски третман во тек на 6 месеци.

или

Неoadјувантна хемотерапија (FOLFOX/CAPOX или FOLFIRI/CAPIRI протокол), со или без додавање на целни лекови за 2-3 месеци, по што следува операција на примарниот тумор и на метастазата и постоперативно вториот дел од хемотерапијата без апликација на целни лекови.

или

Радикална ресекција на примарниот тумор на дебелото црево, по што следува CAPOX/FOLFOX или FOLFIRI/CAPIRI, со или без додавање на целни лекови за 2-3 месеци, по што следува операција на метастазата и постоперативно вториот дел од хемотерапијата без целни лекови.

или

Најнапред операција на метастазите во црниот дроб. Одлуката мора да ја донесе мултидисциплинарниот конзилиум.

Рак на ректумот:

Воведна хемотерапија според протоколите CAPOX/FOLFOX или FOLFIRI/CAPIRI со или без додавање на целни лекови, по којашто следува предоперативно зрачење според кус режим и дополнителни уште три месеци системска терапија додека се чека хируршкиот третман.

или

Радикална ресекција на метастазите, по што следува хемотерапија по CAPOX/FOLFOX протокол во тек на 3 месеци и предоперативно зрачење според кус режим (во паузата меѓу циклусите хемотерапија) или предоперативна радиохемотерапија според долг режим. Потоа следува операција на примарниот тумор и постоперативно вториот дел од хемотерапијата.

или

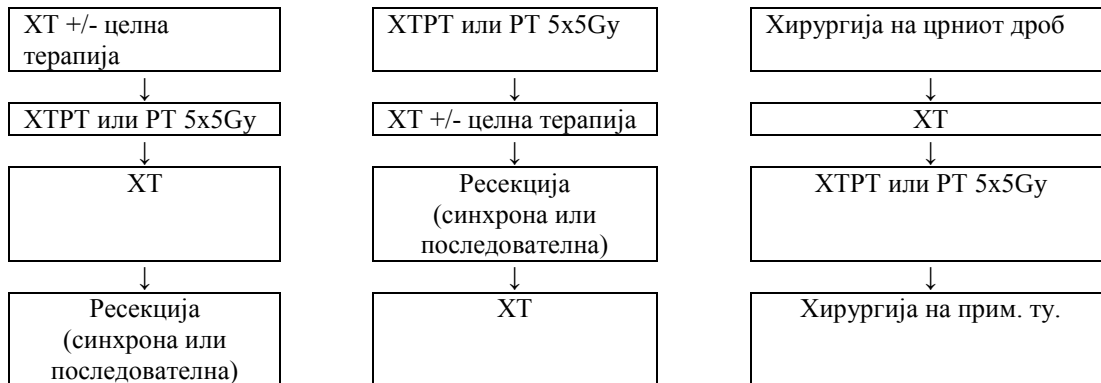
Предоперативно зрачење според кус режим (*или поретко хеморадиотерапија), по коешто следува хемотерапија според протоколот FOLFOX или CAPOX или FOLFIRI, односно CAPIRI со/без целни лекови. Следува, зависно од процената на хируршкиот тим, истовремена или последователна операција на примарниот тумор и метастазите. Постоперативно, пациентите добиваат уште три месеци системска терапија (без целна терапија).

или

Најнапред операција на метастазите во црниот дроб. Одлуката мора да ја донесе мултидисциплинарниот конзилиум.

*Забелешка: Напреднатите тумори на ректумот според процена на конзилиумот може да добијат долг режим на зрачење. Одложувањето до операција по предоперативно зрачење може да трае повеќе од 8-10 недели.

Алгоритам на можности за лекување на олигометастатски рак на ректумот



Синхрони нересектабилни метастази:

Се започнува со системски третман, а потоа, во зависност од неговата ефикасност се поворуваат радиолошки испитувања за повторна процена за операбилност. Доколку метастазите станале ресектабилни, следува операција на примарниот тумор* и на метастазите, а потоа продолжуваме со системски третман во вкупно времетраење од 6 месеци. Доколку болеста остане нересектабилна, по повторените испитувања се продолжува со палијативното лекување според препораките за полиметастатска болест.

*Забелешка: во случај на опструктивни проблеми се препорачува радикална ресекција на примарниот тумор на дебелото црево, а во случај на нересектабилен тумор или ректален тумор, само олеснувачка стома или поставување на стент (само во исклучителни случаи). Кај примарен ректален тумор се спроведува и предоперативно/палијативно зрачење во зависност од можноста за ресекција и од симптомите.

Кај сите пациенти е потребна сликовна процена на ефектите на лекување на 2-3 месеци!

HIPEC (хипертермичка интраперитонеална хемотерапија)

Познато е дека кај приближно 40% од пациентите со РДЦР во текот на болеста се развива перитонеална карциноза (ПК). ПК може да биде изолирана, а може да биде и во комбинација со метастази на други локации. Таа е често главна причина за симптоматологија на пациентот во смисла појава на малигна блокада на интестиналната пасажа и асцит, што резултира со тешка анорексија и интензивна болка. Традиционално, ПК кај пациенти со РДЦР се сметаше за терминален стадиум на болеста, бидејќи очекуваното преживување на овие пациенти е околу 6 месеци.

Перитонектомијата или циторедуктивната хирургија со хипертермичка интраперитонеална хемотерапија (HIPEC) се два методи за лекување со кои кај внимателно избрани пациенти со ПК може да се постигне подобрување на преживувањето. Тие вклучуваат отстранување на засегнатиот перитонеум (перитонектомија) со мултивисцерални ресекции за да се постигне максимална циторедукција на сите видливи промени во абдоменот. Денес ПК се смета за метастатско заболување, кое може да се третира локорегионално во комбинација со системска терапија. Хируршките зафати при циторедукцијата се јасно дефинирани и општо прифатени, но активните супстанции за интраперитонеална хемотерапија, нивните дози и времето на изложување значително се разликуваат помеѓу институциите.

Ефектите од хипертермија и истовремената интраперитонеална хемотерапија се:

- Зголемен прифат на хемотерапевтикот (ХТ) во ткивата,
- зголемена цитотоксичност на ХТ,
- анти туморски ефект на хипертермија,
- интраперитонеално се постигнува поголема локална концентрација на ХТ,
- помала системска токсичност на ХТ.

За правилен избор на пациенти се препорачува користење на неколку квантитативни прогностички показатели: биолошката агресивност на туморот (градус), успешноста на примарната ресекција, зафатеноста на лимфните јазли при поставувањето на дијагнозата и обемот на ПК. Најважен од нив е процената на распространетоста и дистрибуцијата на болеста во внатрешноста на абдоменот, т.н. индекс на перитонеална карциноматоза (PCI). Истиот определува предоперативно со помош на радиолошки испитувања, а уште поточно интраоперативно при хируршката експлорација.

Доколку постои сомневање за карциноза на перитонеумот кај РДЦР, треба да се направат следните испитувања:

- СТ на абдоменот и градниот кош
- PET-СТ
- MR на абдоменот со дифузија според протокол за утврдување на карциноза
- Лаб. вредност на СЕА и СА 19-9 во серумот

Контраиндикации за перитонектомија и HIPEC кај РДЦР

- PCI над 20;
- зафатеност на повеќе од 2/3 од тенкото црево, односно мезентериумот на тенкото црево;
- метастатска болест на црниот дроб (повеќе од три несубкапсуларни метастази);
- присуство на нересектабилна болест надвор од абдоменот;
- дифузна и обемна ПК;
- прогрес на ПК во тек на системското лекување;
- малигна опструкција на цревото;
- возраст над 70 години;
- сериозни придружни болести како кардиопулмонални и бубрежни заболувања.

Пациенти со висок ризик за прогрес на болеста со појава на ПК:

- пациенти со минимална ПК евидентирана во тек на примарната операција на РДЦР;
- пациенти со метастази на јајниците;
- пациенти со перфорирани тумори или со јатрогена перфорација на примарниот тумор.

Кај пациентите со висок ризик од ПК е индицирано следење со СТ на абдоменот. При појава на КП пациентот треба да биде презентираан кај хирург за HIPEC за да се процени дали е кандидат за операција.

Во случај кога е откриен ограничен ПК кај пациент со РДЦР за време на примарната операција, индицирана е само експлорација за интраоперативна проценка на PCI. Секоја ресекција во таков случај, дури и евентуална ресекција на примарниот тумор, значително ја влошува успешноста на циторедукцијата и на HIPEC (PSS - prior surgical score има значително влијание врз повторување на болеста и преживувањето на пациентот). Ако е неопходно може само да се постави стома за разбременување и потоа да се упати во соодветен терцијарен центар, којшто врши циторедукција и HIPEC.

ПРИМАРНА ПОЛИМЕТАСТАТСКА БОЛЕСТ

Системско лекување

Во случај на постоечка или претстојна опструкција на интестиналната пасажа, иницијално се ресецира примарниот тумор, се прави бајпас или се поставува стент. Потоа следува системско лекување.

ПРВА ЛИНИЈА НА ТЕРАПИЈА:

Се препорачува хемотерапија со иринотекан + флуоропиримидини или со оксалиплатин* + флуоропиримидини (FOLFIRI/CAPIRI или FOLFOX/CAPOX или FOLFOXIRI протокол) во комбинација од целна терапија чиј избор зависи од молекуларните иследувања (мутациите во KRAS, NRAS или BRAF генот). Кај пациенти со немутирани KRAS и NRAS гени, се препорачува прволиниски третман со анти-

EGFR инхибитори (цетуксимаб* или панитумумаб**) особено за левострани тумори. Во случај на тумори на десната страна на колонот, се препорачува прва линија системска терапија со анти-VEGFR инхибитор бевацизумаб* во комбинација со системска хемотерапија. Кај постари пациенти кои не толерираат хемотерапија со деснострани тумори во предвид доаѓа и терапија само со бевацизумаб*.

За пациенти кои имаат мутации во генот KRAS или NRAS, се препорачува хемотерапија во комбинација со бевацизумаб*.

Кај BRAF мутираните пациенти се препорачува употреба на тројниот FOLFOXIRI со бевацизумаб*, доколку состојбата на пациентот го дозволува тоа, во спротивно некој од горенаведените протоколи со анти-VEGFR инхибитор.

Кај пациенти со MSI нестабилни тумори, се препорачува имунотерапија со анти-PD-1 инхибитор (Пемброзилумаб)*.

Кај пациентите кај кои се јавиле изразени синдром шака-стопало или срцева токсичност од хемотерапија заснована на 5-флуороурацил/капецитабин, како замена може да се користи S-1 (тегафур-гимерацил-отерацил)**.

ВТОРА ЛИНИЈА НА ТЕРАПИЈА:

Кај пациенти со див тип KRAS и NRAS кои примиле цетуксимаб* или панитумумаб** во прва линија, во 2 линија се препорачува употреба на бевацизумаб* во комбинација со хемотерапија со оксалиплатин и флуоропиримидини или во комбинација со хемотерапија со иринотекан и флуоропиримидини (зависно каква хемотерапија примил во првата линија). За пациентите кои во 1 линија примиле ХТ на база на оксалиплатин (CAPOX или FOLFOX) во 2 линија доаѓа во предвид и примена на хемотерапијата FOLFIRI во комбинација со афлиберцепт** или рамуцирумаб** наместо бевацизумаб*.

Кај пациенти со детектирани мутации во генот KRAS или NRAS, се препорачува употреба на бевацизумаб* во комбинација со хемотерапија со оксалиплатин и флуоропиримидини или во комбинација со хемотерапија со иринотекан и флуоропиримидини (зависно каква хемотерапија примил во првата линија). За пациентите кои во 1 линија примиле ХТ на база на оксалиплатин (CAPOX или FOLFOX) во 2 линија доаѓа во предвид и примена на хемотерапијата FOLFIRI во комбинација со афлиберцепт** или рамуцирумаб** наместо бевацизумаб*.

Кај BRAF мутираните пациенти кои во прва линија примиле двојна или тројна хемотерапија во комбинација со анти-VEGFR инхибитор, се препорачува комбинација на BRAF инхибитор (енкорафениб**) со анти-EGFR инхибитор (цетуксимаб*).

Кај пациенти со MSI нестабилни тумори, се препорачува имунотерапија со анти-PD-1 инхибитор или комбинација со анти-PD (nivolumab**) и анти CTLA-4 инхибитор (Ipilimumab**).

СЛЕДНИ ЛИНИИ НА ТЕРАПИЈАТА

Комбинација на терапија која пациентот сè уште не ја примил во прва или втора линија.

За пациенти со немутиран KRAS и NRAS ген во предвид доаѓа повторно вклучување на EGFR

инхибитор (цетуксимаб* или панитумумаб**) како монотерапија или во комбинација со иринотекан.

Регорафениб** за пациенти кои веќе примиле терапија базирана на оксалиплатин, иринотекан и целна терапија.

Трифлуридин+типирацил** за пациенти кои веќе примиле терапија базирана на оксалиплатин, иринотекан и целна терапија.

Кај HER 2 позитивни пациенти со немутиран RAS ген, се препорачува терапија со трастузумаб во комбинација со лапатиниб** или пертузумаб*.

*лекот не е на позитивна листа лекови на ФЗОМ, но е достапен со условен буџет.

**лекот не е на позитивната листа лекови на ФЗОМ.

Можни начини на лекување:

Шеми на системска хемотерапија без или во комбинација со bevacizumab* (5mg/kg на 14 дена или 7.5mg/kg на 21 ден):

- FOLFIRI (irinotecan 180 mg/m² i.v., Leucovorin 400 mg/m² ***i.v., 5-fluorouracil 400 mg/m² во болус****i.v., 5-fluorouracil 2400 mg/m² како континуирана i.v. инфузија во тек на 46-48 часа – се повторува на секои 14 дена)
- FOLFOX (oxaliplatin* 85 mg/m² i.v., Leucovorin 400 mg/m² ***i.v., 5-fluorouracil 400 mg/m² во болус****i.v., 5-fluorouracil 2400 mg/m² како континуирана i.v. инфузија во тек на 46-48 часа – се повторува на секои 14 дена)
- CAPOX (oxaliplatin* 130 mg/m² i.v., Capecitabine 2x1000mg/m² p.o. во тек на 14 дена – се повторува на секои 21 ден)
- CAPIRI (irinotecan 200 mg/m² i.v., Capecitabine 2x800mg/m² p.o. во тек на 14 дена – се повторува на секои 21 ден)
- FOLFOXIRI (oxaliplatin* 85 mg/m² i.v., Leucovorin 400 mg/m² ***i.v., irinotecan 150 mg/m² i.v., 5-fluorouracil 2400 mg/m² како континуирана i.v. инфузија во тек на 46-48 часа – се повторува на секои 14 дена)
- Irinotecan 180 mg/m² i.v.– се повторува на секои 14 дена)
- Capecitabine (2x1000-1250mg/m² p.o. во тек на 14 дена – се повторува на секои 21 ден)
- 5- FU (кај пациенти со бубрежна инсуфициенција -клиренс на креатинин < 30 мл/х)

Шеми на системска хемотерапија без или во комбинација со cetuximab* (500 mg/m² на секои 14 дена) или panitumumab (6mg/kg на секои 14 дена) (само за пациенти со див тип KRAS и NRAS ген):**

- FOLFIRI (irinotecan 180 mg/m² i.v., Leucovorin 400 mg/m² ***i.v., 5-fluorouracil 400 mg/m² во болус****i.v., 5-fluorouracil 2400 mg/m² како континуирана i.v. инфузија во тек на 46-48 часа – се повторува на секои 14 дена)
- FOLFOX (oxaliplatin* 85 mg/m² i.v., Leucovorin 400 mg/m² ***i.v., 5-fluorouracil 400 mg/m² во болус****i.v., 5-fluorouracil 2400 mg/m² како континуирана i.v. инфузија во тек на 46-48 часа – се повторува на секои 14 дена)
- CAPOX (oxaliplatin* 130 mg/m² i.v., Capecitabine 2x1000mg/m² p.o. во тек на 14 дена – се повторува на секои 21 ден)

- CAPIRI (irinotecan 200 mg/m² i.v., Capecitabine 2x800mg/m² p.o. во тек на 14 дена – се повторува на секои 21 ден)
- Irinotecan 180 mg/m² i.v.– се повторува на секои 14 дена)
- Capecitabine (2x1000-1250mg/m² p.o. во тек на 14 дена – се повторува на секои 21 ден)
- 5- FU (Leucovorin 400 mg/m² ***i.v., 5-fluorouracil 400 mg/m² во болус****i.v., 5-fluorouracil 2400 mg/m² како континуирана i.v. инфузија во тек на 46-48 часа – се повторува на секои 14 дена)

Системски хемотерапии:

- FOLFIRI (irinotecan 180 mg/m² i.v., Leucovorin 400 mg/m² ***i.v., 5-fluorouracil 400 mg/m² во болус****i.v., 5-fluorouracil 2400 mg/m² како континуирана i.v. инфузија во тек на 46-48 часа – се повторува на секои 14 дена)
- FOLFOX (oxaliplatin* 85 mg/m² i.v., Leucovorin 400 mg/m² ***i.v., 5-fluorouracil 400 mg/m² во болус****i.v., 5-fluorouracil 2400 mg/m² како континуирана i.v. инфузија во тек на 46-48 часа – се повторува на секои 14 дена)
- CAPOX (oxaliplatin* 130 mg/m² i.v., Capecitabine 2x1000mg/m² p.o. во тек на 14 дена – се повторува на секои 21 ден)
- CAPIRI (irinotecan 200 mg/m² i.v., Capecitabine 2x800mg/m² p.o. во тек на 14 дена – се повторува на секои 21 ден)
- FOLFOXIRI (oxaliplatin* 85 mg/m² i.v., Leucovorin 400 mg/m² ***i.v., irinotecan 150 mg/m² i.v., 5-fluorouracil 2400 mg/m² како континуирана i.v. инфузија во тек на 46-48 часа – се повторува на секои 14 дена)
- IROX (oxaliplatin* 85 mg/m² i.v., irinotecan 200 mg/m² i.v., – се повторува на секои 21 ден)
- Capecitabine (2x1000-1250mg/m² p.o. во тек на 14 дена – се повторува на секои 21 ден)
- 5- FU (Leucovorin 400 mg/m² ***i.v., 5-fluorouracil 400 mg/m² во болус****i.v., 5-fluorouracil 2400 mg/m² како континуирана i.v. инфузија во тек на 46-48 часа – се повторува на секои 14 дена)
- trifluridin+tipiracil** 2x35mg/m² p.o. (max 80mg/m²) во деновите 1-5 и 8-12 – се повторува на секои 28 дена.

Шеми на системска хемотерапија во комбинација со aflibercept 4mg/kg i.v:

- FOLFIRI (irinotecan 180 mg/m² i.v., Leucovorin 400 mg/m² ***i.v., 5-fluorouracil 400 mg/m² во болус****i.v., 5-fluorouracil 2400 mg/m² како континуирана i.v. инфузија во тек на 46-48 часа – се повторува на секои 14 дена)
- Irinotecan (180 mg/m² i.v.– се повторува на секои 14 дена)

Шеми на системска хемотерапија во комбинација ramucirumab 8mg/kg i.v:

- FOLFIRI (irinotecan 180 mg/m² i.v., Leucovorin 400 mg/m² ***i.v., 5-fluorouracil 400 mg/m² во болус****i.v., 5-fluorouracil 2400 mg/m² како континуирана i.v. инфузија во тек на 46-48 часа – се повторува на секои 14 дена)
- Irinotecan (180 mg/m² i.v.– се повторува на секои 14 дена)

Целни лекови како монотерапија:

- Cetuximab* (500 mg/m² i.v на секои 14 дена) (за див тип KRAS и NRAS ген)

- Panitumumab** (6mg/kg на секои 14 дена) (за див тип KRAS и NRAS ген)

-Regorafenib** (160 mg p.o. во тек на 21 ден од 28-дневен циклус).

Имуноterapija во случај на MSI-H:

-анти- PD-1 монотерапија: nivolumab** 240 mg i.v. на 2 недели или 480 mg i.v. на 4 недели, или pembrolizumab* 200 mg i.v. на 3 недели или 400 mg i.v. на 6 недели

- анти- PD-1 во комбинација со анти CTLA-4: nivolumab** (3mg/kg i.v) + ipilimumab** (1mg/kg i.v - на секои 3 недели)

HER-2 позитивен и немутиран RAS*:

- trastuzumab + pertuzumab* (trastuzumab 8mk/kg i.v прва доза и 6mg/kg i.v последователни дози + pertuzumab 840 mg i.v прва доза и 420 i.v последователни дози – се повторува на 21 ден)

- trastuzumab + lapatinib* (trastuzumab 4mk/kg i.v прва доза и 2mg/kg i.v последователни дози, еднаш неделно + lapatinib 1000mg/ден p.o)

BRAF мутиран*:

- encorafenib** + cetuximab*(encorafenib 300 mg p.o и Cetuximab 400 mg/m² i.v првата доза, а потоа 250 mg/m² i.v на секои 7 дена)

- encorafenib ** + Panitumumab *(encorafenib 300 mg p.o и Panitumumab 6 mg/kg i.v на секои 14 дена)

NTRK генски фузии*:

-larotrectinib** (2x100mg p.o)

-entrectinib** (600 mg p.o)

*лекот не е на позитивна листа лекови на ФЗОМ, но е достапен со условен буџет.

**лекот не е на позитивната листа лекови на ФЗОМ.

***може да се пропушти според процена на лекар

****доза од 200 mg/m² е еквивалентна на 400 mg/m²

Палијативно зрачење

Палијативно радиотерапија е индицирана за контрола на тегобите (на пр. крвавења, опструкција, болки) за пациенти кај кое радикално лекување не е можно поради преобемната болест, лошата општа состојба или коморбидитети.

Зрачење на примарниот тумор или иноперабилен локален рецидив:

Со 3Д- конформална радиотерапија се третира примарниот тумор/рецидивот со маргина од 1-2 см. Вообичаеното фракционирање е TD=8-30 Gy во 1-10 фракции. Во случај на повторно зрачење, режимот на зрачење и TD е индивидуален.

Метастази во коските (во случај на болки или остеолитична метастаза во аксијалниот скелет или патолошка фрактура):

Индицирана е палијативна радиотерапија со TD=8-30 Gy во 1-10 фракции. Планирањето на третманот е на 2D симулатор или 3D конформално.

Акутна пареза поради метастаза што врши компресија на рбетниот канал:

Индицирана е ургентна зрачна терапија со TD=8-30 Gy во 1-10 фракции. Планирањето на третманот е на 2D симулатор или 3D конформално.

Зрачење на ЦНС:

Кај пациенти со мултипли метастази во ЦНС индицирано е зрачење на целата глава со TD=20-30 Gy во 5-10 фракции. Кај зрачење во пределот на лежиштето на туморот и/или целиот ЦНС. Вкупната примена доза на целиот ЦНС е 20-30 Gy во 5-10 фракции и до TD=39 Gy во 13 фракции врз лежиштето на туморот. Кај пациенти со 1-3 ситни метастази во ЦНС и без знаци (или добро контролирани) метастази во другите паренхимни органи, во предвид доаѓа стереотактичко зрачење* на метастазите со или без зрачење на целиот ЦНС.

*техниката не е достапна во Р.С.Македонија

Метастази во други анатомски локализации коишто прелизвикуваат клиничка симптоматологија:

Индицирана е палијативна радиотерапија со TD=8-30 Gy во 1-10 фракции. Планирањето на третманот е на 2D симулатор или 3D конформално.

СЛЕДЕЊЕ НА РАДИКАЛНО ЛЕКУВАНИ ПАЦИЕНТИ

Целта на редовното следење на пациентите е:

1. рано откривање на релапс на болеста, со што се зголемуваат шансите за комплетно излекување;
2. откривање на предканцерози и евентуални метакхрони (новоформирани) тумори, кои во ран стадиум можат успешно да се излекуваат;
3. навремено откривање и лекување на доцни компликации од лекувањето;
4. психолошка поддршка на пациентот;
5. следење и оценување на ефикасноста на третманот.

Познато е дека ракот на РДЦР се повторува кај дури 30-40% од пациентите по радикалното лекување.

Дури 70% од рецидивите ги откриваме во првите две години, 80% во првите три години и $\geq 90\%$ пет години по операцијата на примарниот тумор. Докажано е дека редовното следење на пациентите по лекувањето го подобрува исходот на болеста, бидејќи ја намалува смртноста на пациентите за 9-13%. Следењето мора да се приспособи индивидуално за пациентот зависно од стадиумот на болеста, возраста, неговата општа состојба, истовремените болести и можноста за понатамошен третман во случај на повторување на болеста.

Протоколот за следење за ракот на дебелото црево и ректумот се идентични со исклучок на пациенти со извршена трансанална ексцизија каде се препорачува проктоскопија и EUZ или MRI.

Во првите две години по лекувањето, на секои 3 месеци е потребно клинички преглед, лабораториски анализи со испитување и на туморскиот маркер CEA и ултразвучен преглед на абдоменот. По две години, интервалот меѓу индивидуалните контроли се продолжува на 6 месеци. Контролна колоноскопија се советува во првата година по лекувањето, односно во рок од 12 месеци по операцијата, односно 6 месеци по операцијата доколку поради стенозирачки тумор таа не била успешно извршена претходно. Колоноскопијата се повторува по 3 години, а подоцна на секои 5 години доколку нема некој значаен наод. Во спротивно, интервалот до следната контролна колоноскопија го проценува ендоскопистот во зависнот од ендоскопскиот наод.

Сликовните испитувања, како што се CT на градниот кош и CT на абдоменот и карлицата со контрастно средство, се препорачуваат на секои 12 месеци во првите пет години по завршувањето на лекувањето, особено за стадиумот III, односно висок ризик за повторување на болеста. Кај пациентите со ректален карцином, потребен е и MR преглед на карлицата еднаш годишно во првите 3 години по лекувањето. Исто така, треба да се нагласи дека PET-CT не се користи како рутинско испитување за време на следењето на пациентите, и дека по изминати пет години од завршувањето на третманот рутинско следење како испитување на туморскиот маркер CEA и сликовна дијагностика со CT веќе не се потребни.

Пациентите со метастази по успешно лекување ги следиме слично, но 10 години по третманот. Притоа сликовна дијагностика (CT, MR) во првите две години по третманот ја повторуваме на секои 3-6 месеци.

Во рамките на следењето, покрај испитувањата, посебно внимание треба да се посвети и на процената на нутритивниот ризик, превенцијата, третманот на можни компликации од лекувањето и на поттикнувањето на здрав начин на живот. На пациентите со рак на ректумот им се советува да ги зајакнат мускулите на дното на карлицата, како превентивна мерка доколу веќе нема хронична дијареа или инконтиненција. Во случај на присутна болна невропатија по спроведена хемотерапија со оксалиплатин, на пациентот му се препишуваат аналгетици за невропатска болка. Генерално на пациентите им препорачуваме здрав начин на живот со исхрана којашто е соодветно приспособена кон функционалната состојба на органите за варење и физичката активност. Тие треба да ги следат препораките за физичка активност приспособена кон својот функционален капацитет. Целта е да се одржи функционална маса и да се стабилизира нутритивниот статус. Иницијално препорачуваме секојдневно 30 минути вежбање со умерено оптоварување и поинтензивни вежби 2- пати неделно. Треба да го ограничат консумирањето алкохол и

пушењето.

Доколку при следењето се детектира покачена вредност на туморскиот маркер СЕА, треба да се повторат испитувањата, коишто вообичаено се користат да се исклучи релапс на болеста: клинички, колоноскопија, СТ на градниот кош, СТ на абдоменот, MRI на малата карлица (за пациенти со карцином на ректумот). Ако овие испитувања не го објаснат покачениот маркер, дополнително може да се направи и PET-CT. Доколку и ова испитување е негативно, ја повторуваме сликовната дијагностика на секои 3 месеци до разјаснување. Но, мора да бидеме свесни дека туморскиот маркер СЕА може да биде покачен (<10 нг/мл) и кај пушачи, пациенти со хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ), М. Сhron и други воспалителни заболувања на цревата, цироза на црниот дроб, пептичен улкус, конгестија во жолчните канали и бубрежна инсуфициенција, а кај 16% може да биде лажно покачена. Поради можната лажно позитивна вредност на СЕА во опсег од 5-15 нг/мл добро е пред индицирање на сликовна дијагностика тестот најнапред да се повтори. Лажно позитивните вредности на СЕА над 5-15 нг/мл се исклучително ретки, а вредностите над 35 нг/мл сугерираат повторување на болеста. При повторување на ракот РДЦР туморскиот маркер е покачен кај дури 75% од пациентите. Ако неговата вредност е >5 нг/мл, неговата сензитивност изнесува 34%, а специфичноста изнесува 84%. Тој е почесто покачен при метастази на црниот дроб и ретроперитонеални метастази и поретко кај локално и регионално повторување или перитонеални и метастази во белите дробови. Може да порасне 4-8 месеци пред да се појават симптомите и знаците на повторување на болеста.