



Iniciální léčba Ca rekta z pohledu chirurga onkologa

D. Langer

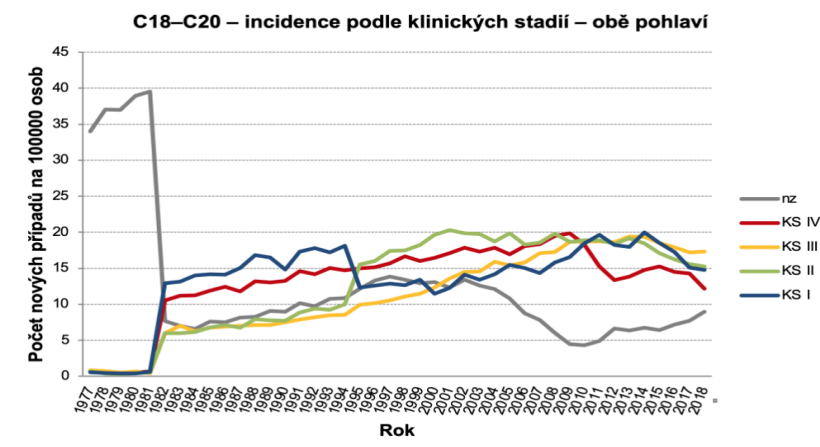
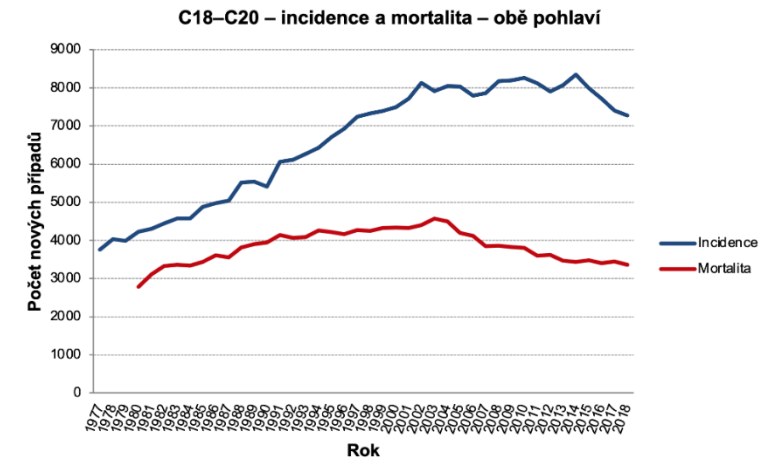
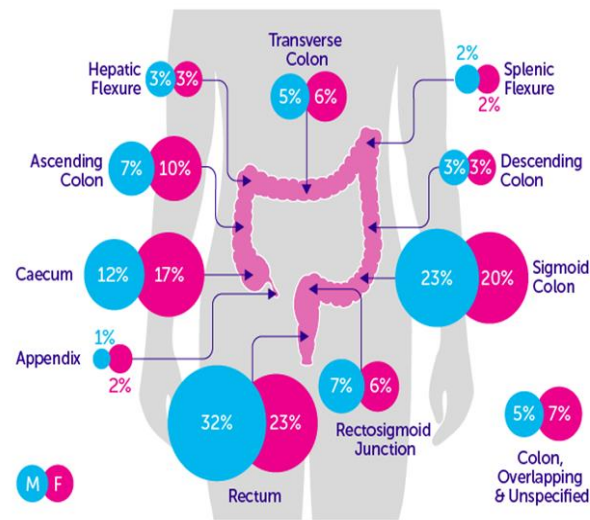
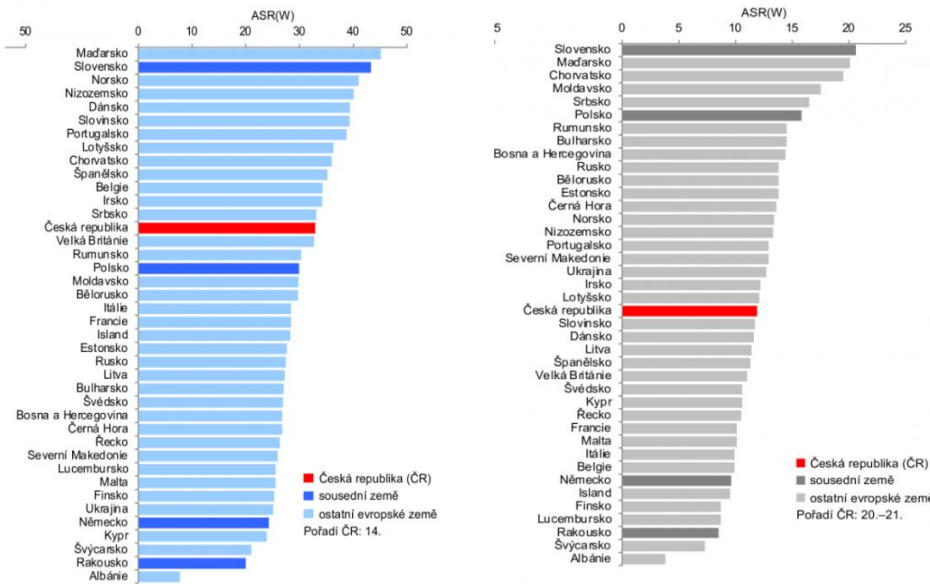
Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN

S. Argalácsová

Tomoterapie, Onkologická klinika 1. LF UK a VFN

Epidemiologie KRK

- 3. nejčastější ZN (10 % všech malignit)
- ČR patří v Evropě mezi průměrné země stran incidence a mortality, 14. u mužů, 21. u žen
- Dlouhodobá tendence ke snižování stadií záchytu, screening (2014), pokročilá stadia – 50 %, RK – 30 %
- Věk : max 65- 74 let, 18 % < 50 let



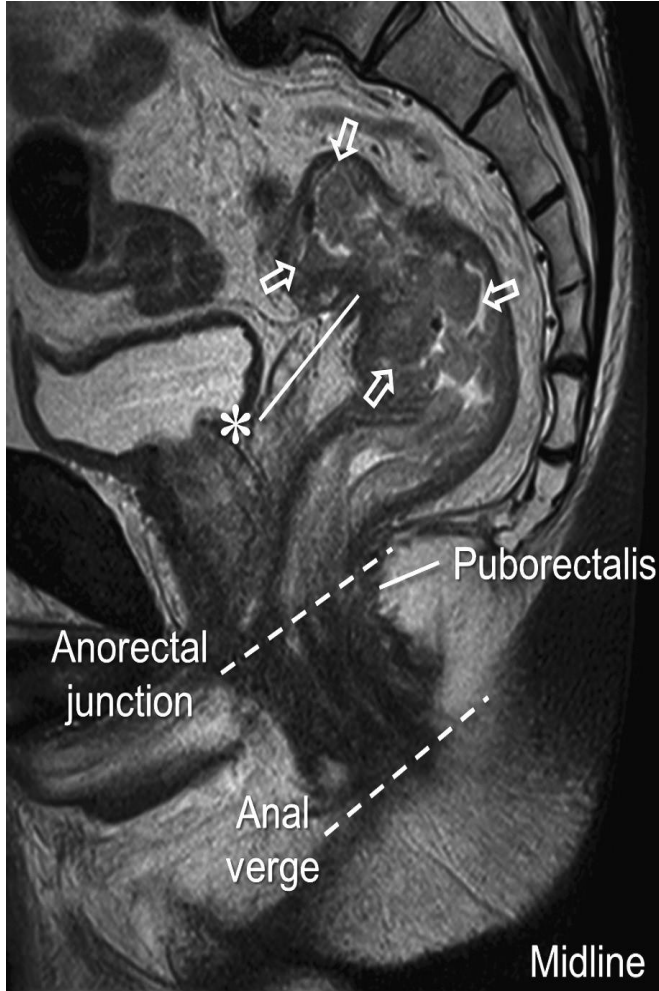
1) L. Dušek, J. Mužík, D. Krejčí, L. Šnajdrová, A. Talábová. Epidemiologie kolorektálního karcinomu v mezinárodním srovnání. On-line on: www.kolorektum.cz

ÚZIS1: www.svod.cz Cancer research uk. Bowel cancer cases: percentage distribution by anatomical site. On-line on: 2.) Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM. Colorectal Cancer. Lancet, October 19 2019.

Diagnostika

- **Anamnéza + klinické vyšetření** - DRE (1/3 v dosahu prstu)
- **Koloskopie** - histologická verifikace, synchronní tumory, virtuální koloskopie
- **ERUS** - T1 tumory, < 8 cm od análního otvoru
- **CT trupu** - M-staging, ev. PET/CT
- **MRI** - TN staging/restaging, rutinní protokol (lokalizace, CRM, EMVI)
 - léčebná strategie - předoperační terapie +/-
 - odpověď na předoperační terapii (prognostické znaky EMVI-)
 - spádová lymfatika (**cN**)

MR protokol



Structured MRI report template primary staging

Local tumour status

- Morphology: Solid - polypoid
 Solid - (semi-)annular: from to o'clock
 Mucinous: from to o'clock

- Distance from the anorectal junction to the lower pole of the tumour: cm
 - Tumour length: cm

- T-stage: T1-2
 T3 → T3a or T3b (≤5 mm extramural growth)
 T3c or T3d (>5 mm extramural growth)
 T4, based on growth into:

- Sphincter invasion: No
 Internal sphincter only
 * + intersphincteric plane
 * + external sphincter } upper middle distal 1/3 of anal canal

Mesorectal fascia (and peritoneal) involvement

- Shortest distance between tumour and MRF: mm → free (> 2 mm)
 threatened/involved (≤2 mm)

- Location of the shortest distance between tumour and MRF: o'clock
 - Relation to anterior peritoneal reflection: below (MRF invasion) above

Lymph nodes and tumour deposits

- N-stage: N0 N+

- Total number of lymph nodes:

- Number of suspicious lymph nodes: (..... mesorectal nodes; extramesorectal nodes)
 nodes with short axis diameter ≥ 9 mm
 nodes with short axis diameter 5-8 mm AND at least 2 morphologic criteria*
 nodes with short axis diameter < 5 mm AND all 3 morphologic criteria*
 *N.B. Morphologic suspicious criteria: [1] round shape, [2] irregular border, [3] heterogenous signal

- Are there any tumour deposits within the mesorectum: no,
 yes, (number of deposits)

Extramural vascular invasion

Yes No

Fig. 1 Template for structured MRI report for primary staging and restaging after chemoradiation

Structured MRI report template restaging after neoadjuvant treatment

Local tumour status

- Residual tumour mass: No, completely normalised rectal wall (complete response)
 No, fibrotic wall thickening without clear residual mass (complete or near complete response)
 Yes, residual mass (and/or focal high signal on DWI):
 yT-stage: yT1-2
 yT3 → yT3a or yT3b (≤5 mm extramural growth)
 yT3c or yT3d (>5 mm extramural growth)
 yT4, based on growth into:

- Distance from the anorectal junction to the lower pole of the tumour: cm
 - Tumour length: cm

- Sphincter invasion: No
 Internal sphincter only
 * + intersphincteric plane
 * + external sphincter } upper middle distal 1/3 of anal canal

Mesorectal fascia (and peritoneal) involvement

- Shortest distance between tumour and MRF: mm → free (> 2 mm)
 threatened/involved (≤2 mm)

- Location of the shortest distance between tumour and MRF: o'clock
 - Relation to anterior peritoneal reflection: below (MRF invasion) above

Lymph nodes and tumour deposits

- Lymph nodes yN0 = no remaining nodes or only nodes < 5 mm
 yN+, = presence of any nodes with a short axis diameter ≥ 5 mm

- Number of residual suspicious (≥ 5 mm) mesorectal lymph nodes:

- Number of residual suspicious (≥ 5 mm) extramesorectal lymph nodes:

- Are there any remaining tumour deposits within the mesorectum: no
 yes, (number of deposits)

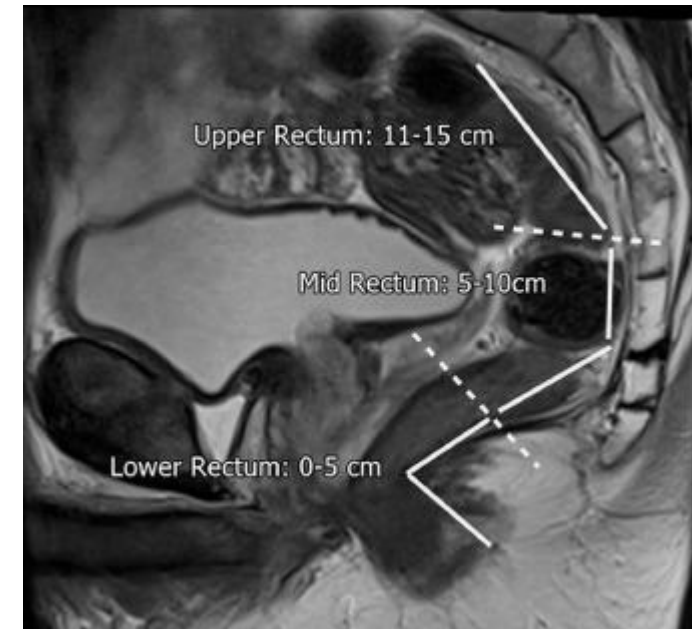
Extramural vascular invasion

Yes No

Fig. 1 (continued)

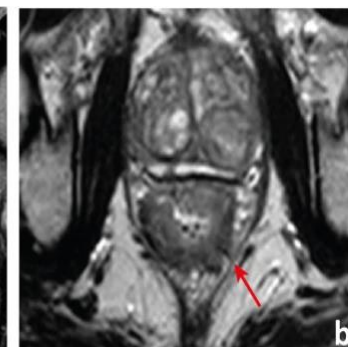
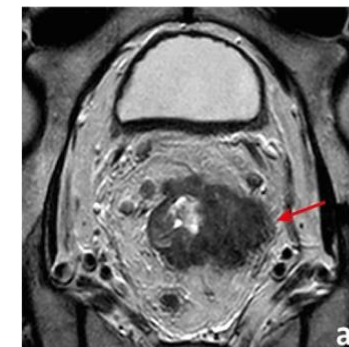
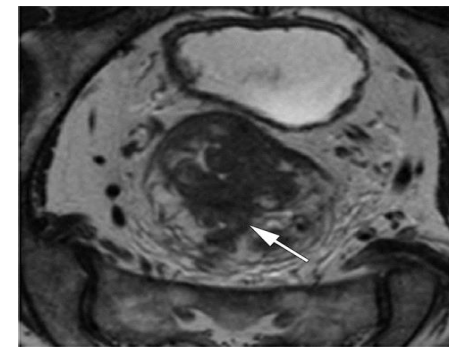
Klasifikace - lokalizace tumoru rekta

Klasifikace	UICC ⁽¹⁾	ESMO ⁽²⁾
Dolní třetina rekta	< 6 cm	< 5 cm
Střední třetina rekta	6 – 12 cm	5 – 10 cm
Horní třetina rekta	12 – 16 cm	10 – 15 cm



EMVI extramural vascular invasion: přítomnost tumorových buněk v cévách mimo muscularis propria

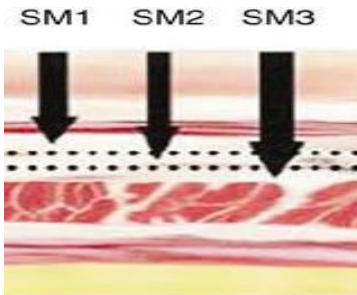
CRM circumferential resection margin (MRF +/-): okraj tumoru od MRF , specificita MRI 92-95%



1.) Lalwani N, Bates DDB, Arif-Tiwari H. Baseline MRI-Staging on Rectal Cancer: A Practical Approach. *Semin Roentgenol.* April 01, 2021, 5(2):164-176. 2.) Schmol HJ, VanCutsem E, Stein A, et al. ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancers. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012; 23: 2479-2516. 3.) Zhang XJ, Wang J, Li XT. MRI of Extramural Venous Invasion in Locally Advanced Rectal cancer: Relationship in Tumor Recurrence and Overall Survival. *Radiology.* 2018; 289(3). 4.) Santiago I, Figuieredo N, Perés O, Celso M. MRI of rectal cancer- relevant anatomy and staging key points. *Ins Imaging* 2020 ; 10

UICC klasifikace

T	MRI (T1- ERUS)
Tis	Tu omezen na mukózu
T 1	Invaze do submukózy
T 2	Invaze do muscularis propria
T 3	Invaze do subserózy /perirektální tkáň
T 4 a	Perforuje viscerální peritoneum
b	Invaze do okolních orgánů
N / pN ≥ 12 LU	? (MRI ≈ CT ≈ PET/CT)
N0	Bez postižení spádových LU
N 1 a	Postižení 1 LU
b	2-3 LU
c	satelity
N 2 a	4-6 LU
b	> 6 LU
M	
M0	Bez vzdálených metastáz
M 1 a	omezeny na 1 orgán (HEP, PUL, LYM)
b	> 1 orgán
c	Peritoneální metastázy



Sm1 -
Sm2 -
Sm3 -

Riziko postižení LU:
0 - 3%
8 - 10%
23 - 25%

T3a ≤ 1mm invaze za m. propria
T3b 1 – 5 mm
T3c 6 -15 mm
T3d > 15 mm

	ERUS	MRI	CT
senzitivita	57%	77%	79%
specifická	80%	76%	76%

Léčba

- **Staging**
- **MDT**
- **EBM** – obecná doporučení pro „všechny“, absence všech ind. faktorů
- **Stratifikovaná léčba** – otevřený X miniinvazivní přístup
- **Personalizovaná léčba** – individuální faktory (genomový profil tu, komorbidity, přístrojové a personální vybavení, zkušenost, preference a volba nemocného)
- **Multimodální terapie**

- Optimum a časné zahájení th + stadium → **prognóza**



Chirurgická léčba

- Klíčové postavení
- **Cíl:** radikální odstranění nádorem postižené tkáně - R0 resekce (kvalitativní podmínky)
- Přístup – otevřený
 - miniinvazivní – laparoskopie
 - robotika



Chirurgická léčba

- TME - zlatý standard operační léčby, (PME - orální 1/3 rekta)

- ↓↓ lokální recidivy

- LAR, ISR, APR, TaTME, ELAPE

Heald RJ et al. Br J Surg 1982, Arch Surg 1998

van Lingen CP et al. Int J Gastrointest Cancer 2003

- Radikalita výkonu – histopatologická kritéria

- pPRM > 10 (5) cm

- pDRM > 2 (1) cm, ≥ 5cm (orální 1/3 rekta)

- pCRM > 1 mm

- Kvalita ME (M.E.R.C.U.R.Y.)

- kompletní

- částečně kompletní

- nekompletní

- pCRM+, nekompletní ME - ↑↑ lokální recidiva
(6 % X 17 %, I – 4 %, II - 7 %, III – 13 % - RCT)

Titu LV et al. Dig Surg 2008, Nagtegaal ID et al. J Clin Oncol 2002, 2008, Quirke P et al. Lancet 2009



Histologie

Histopatologický protokol (Quirke)

- nativní preparát, nerozstřižený
- tušování
- příčné řezy
- fotodokumentace

Quirke P et al. Lancet 1986



Histologie



Úskalí - kontroverze

- MR - kvalita/protokol – staging
 - rizikové faktory (CRM, EMVI) → léčba (předoperační terapie +/-)
- Histopatologický protokol (Quirke) – pCRM, kvalita ME
- Ca horní 1/3 rektu – RT není doporučena (ESMO)
- Operace po RT – „optimální interval“
- Málo/velkoobjemová centra – kvalita péče (KZP)



MR + histopatologický protokol

- Parametrické sledování kvality TME jako nástroj k omezení lokálních recidiv po operacích pro karcinom rekta (2012 – 2015) – IGA MZ NT13726
> 900 pac., 5 pracovišť (FN)
- MR 52.2 %
- Kvalita ME: I – 31.4 %
II – 29.4 %
III – 31 %
- Zavedení a standardizace metody hodnocení TME (chirurg, patolog)



Operace po RT – „optimální interval“

- 4-6 týdnů
- Tulchinsky H et al. 2008: 132 pac., **>7 T** - ↑pCR, ↑DFS
- Petreli f et al. 2015: MA, 13 st. (3584 pac.) **>6-8 T** - ↑pCR
- GRECCAR-6 2016: RCT, 265 pac., **7 T vs 11 T**, pCR 15 % vs 17 %), morbidita (32 vs 44.5 %), ME I (90 % vs 78 %)
- Garrar et al. 2016: 52 pac., **6-8 T vs 9-14 T**, pCR 8 % vs 23 %, ↑ periop. ukazatele, DFS (18 m) 69.4 % vs 82.3 %
- Wang Xj et al. 2016: MA, 15 st. (4431 pac.) – **7-8 T** optimální interval (pCR)
- Du D et. al. 2018: MA, 13 st. (19652 pac.), **≥8 T** - ↑pCR, klin. a onkol. parametry srovnatelné
- Chen YJ et al. 2020: MA, protokol.

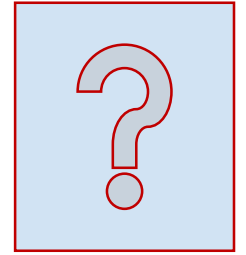
- Pach et al. 2012: RCT, 154 pac., SCRT (5x5 Gy), **7-10 D vs 4-5 T**, downst. 13 % vs 44 %, 5-OS 63 % vs 73 %

Málo/velkoobjemová centra – kvalita péče

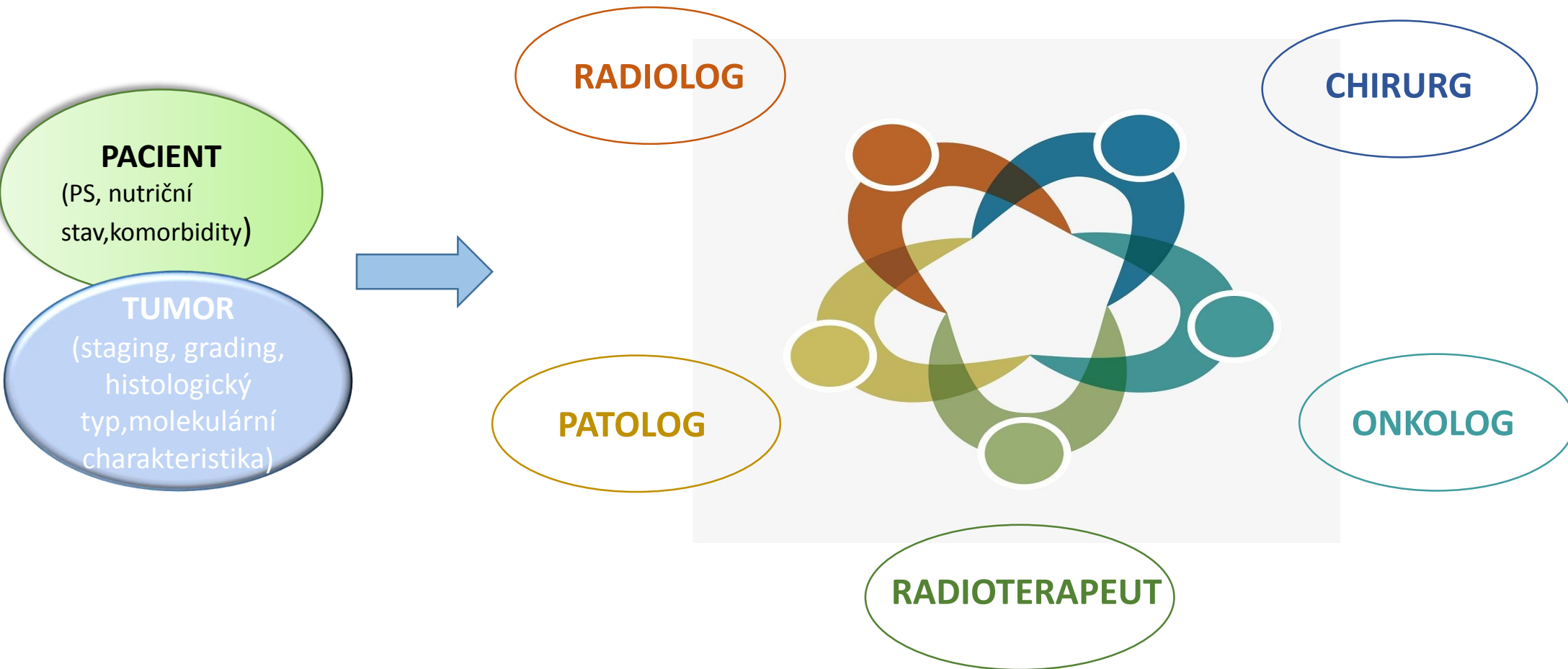
- 109 pracovišť X 11 velkoobjemových center (>50 výkonů/rok) – 42 % operací
- >60 pracovišť: < 15 výkonů/rok – 17 % operací, otevřený přístup
- 90denní mortalita: 2.8 % vs 5.9 %, ↑paliativní léčba (2x)
- Portál ukazatelů kvality zdravotních služeb (KZP)



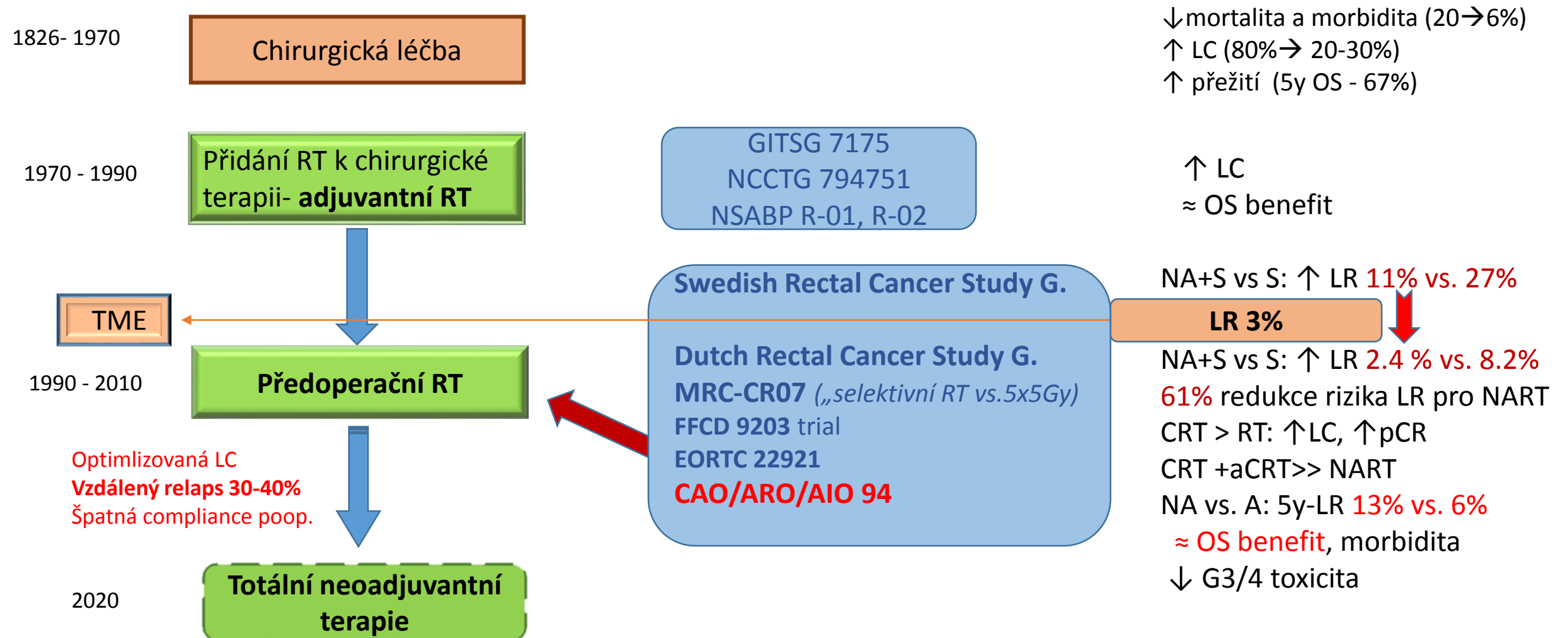
Terapie - perioperační léčba, kdy a jak



- základem je MDT



Perioperační onkologická terapie –(Chemo-)Radioterapie



Role radioterapie v éře TME



- Nízká míra LRR po samotné TME (20% → 3%)

- Dutsch TME-Trial:

celkový výskyt LR 5.3%

10y-LRR: 2.4% vs. 8.2%

analýza podskupin:

a.) střední rektum 2yLR 1% vs. 10%

b.) dolní rektum 2y LR 5.8% vs. 10%

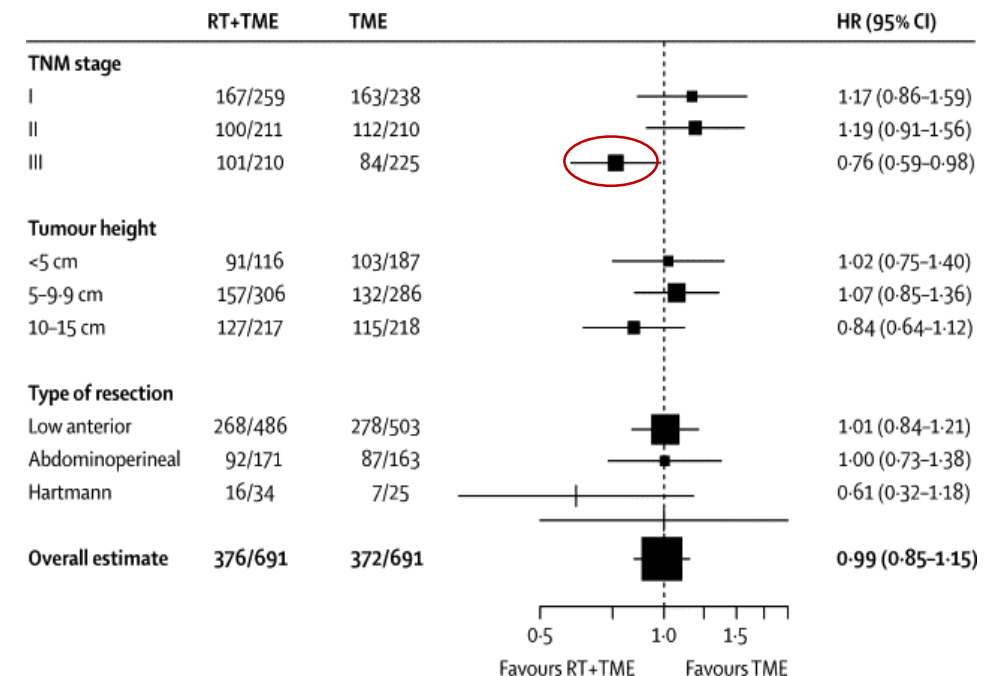
Bez OS benefitu 2y OS 81.8% vs 82%

OS benefit: pCRM- a St. III (p= 0.027)

→ nesporný přínos pro stádium III

- **Kvalita TME!**

Quirke et al 2009 – postuloval korelaci pCRM+ s LRR



Adjuvantní vs. Neoadjuvantní (C)RT

- Standardem je od r. 2004 **neoadjuvantní CRT / RT**
- Zvýšené požadavky na vysokou kvalitu MRI
- **CAVE ! Nejistota stagingu uzlin**
- **Adjuvantní chemoradioterapie:** - benefit 10- 15% LC , 5-15 % OS, ale ve studiích bez TME
 - její **benefit** v případě **kvalitní TME** je **nejistý** (*Sebag-Montefiore, Lancet 2009 – poolovaná analýza MRC CR07, NCIC-CTG C016*)
 - je zatížená vysokou toxicitou (akutní 27 vs 40 %, late 14 vs 24 %)

Indikace (ESMO, LS3): pCRM+, perforace Tu / inkompletní TME, pN1c, ECE+ pokud nebyla NART

Krátký režim RT (SCRT) vs. Dlouhý režim (CCRT)

SCRT = 5x5 Gy (1 týden)

- Operace obvykle následuj do 10. dne od začátku RT nebo 4.-8. týden po operaci
- **Nevede k downstagingu** tumoru? (**odložená operace!**)
- **Cílem je lokální kontrola (LC)**
- Bez akutní toxicity



LCRT = Dlouhý režim 45-50.4Gy (5-6 týdnů)

- Operace 6-12 týdnů po ukončení RT
- (T4, mrCRM+, EMVI+, cN **Downstaging**)
- ↑ Akutní toxicita a vs. i perioperační komplikace
- Větší časová zátěž a cena

Koncept Totální neoadjuvantní terapie (TNT)



- Neoadjuvantní RT/CRT a následná adjuvantní chemoterapie:
 - ➔ minimalizace LR
 - ➔ bez vlivu na vzdálený relaps (30-40% pacientů umírá na M1)

- TNT reflektuje potřebu
 - a.) snížit riziko vzdáleného relapsu
 - b.) zvýšit míru downstagingu
 - c.) zvýšit compliance k terapii



	10y DMFS	5y OS
pCR	88.8%	87.6% (86%)
Non-pCR	75%	76.4% (63%)

- Možné schémata:

A. **INDUKCE:** CHT → RT/CRT → OP

B. **KONSOLIDACE:** RT/CRT → CHT → OP

Koncept Totální neoadjuvantní terapie (TNT)

	Nr.	Režim	pCR	R0	Compliance	Toxicita	Kompl.	
Cercek et al (fáze II)	61	In: CH->CRT->TME CRT->TME->CH	36%	100%	91% 54%	19% 54%		
MS Katering (restosp.)	628	In: CH->CRT->TME CRT->TME->CH	41% 27%		78% 41%			
EXPERT EXPERT-C	105 106	In: CH->CRT->OP Cetuxinab	20%	Downstaging 43- 56%	90%			
Garcia-Aguilar (fáze II)	259	CRT->OP->FOLFOX CRT->2xFOLFOX->OP->6xFOLFOX CRT->4xFOLFOX->OP->4xFOLFOX CRT->6xFOLFOX->OP->2xFOLFOX	18 25 30 36	98% 100% 96% 100%	Kompletní NAC 82% 81% 77%		15% 6% 4% 9%	
Polská studie II (fáze III)	515	5x5Gy -> 3xFOLFOX4->OP CRT +Ox-> OP	16 12	77% 71%	63% compl NAC 66% compl CRT		29% 25%	3y DFS 53 vs 52% 3y OS 73% vs 65%
RAPIDO (fáze III)	920	SRT->6xCapOx/8xFOLFOX->OP LCRT->TME->9xCapOx/12xFOLFOX	28% 14%			18% 9%	≈	3y DRR 20 vs 27% ≈3y OS 89%
PRODIGE 23	461	6xmFOLFIRINOX-> LRCT->OP-CHT 3M LRCT-> OP -> 6M FOLFOX	28% 12%	100% 97%				3y DFS 76% vs 69% 3y MFS 76% vs 68%

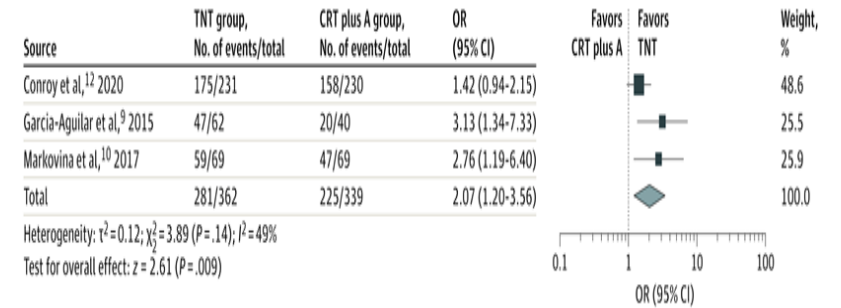
Koncept Totální neoadjuvantní terapie (TNT)

- **Kasi et al 2020:** 7 studií , 1206 pts s TNT vs. CRT

pCR 29% vs 14,9 %

≈ Sfinkter-preservace

↑ DFS OR 2.07



- **Liu et al 2021:** 8 studií, 2196 pts s TNT vs. standard

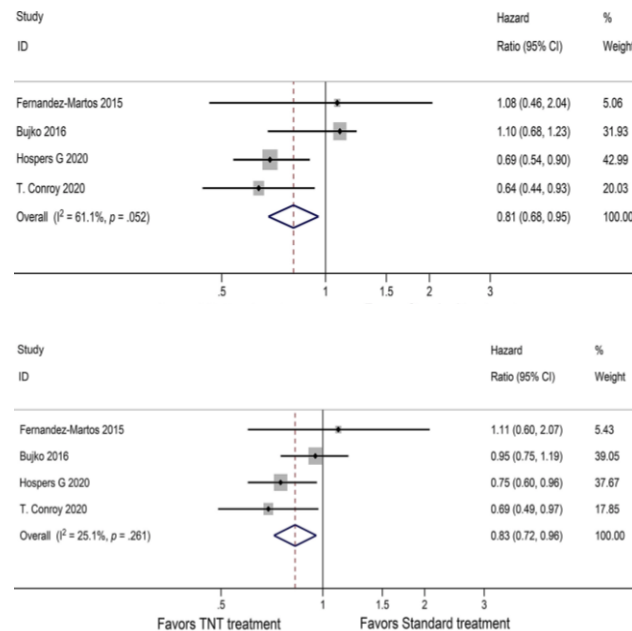
pCR TNT > CRT, $p=0.0005$

Konsolidace > indukce stran pCR

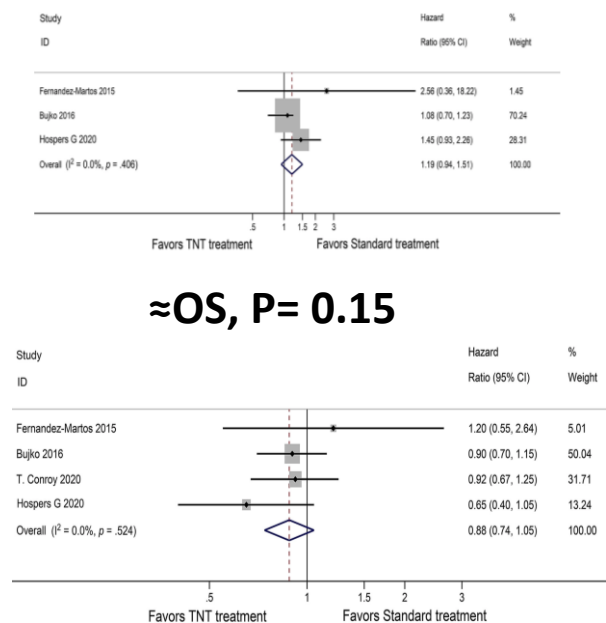
SRT > LCRCRT stran pCR

↑ DFS, $p=0.03$

↑ DMFS, $p=0.012$



≈LRFS, $P=0.15$



≈OS, $P=0.15$

Koncept WaW –sfinkter záchovný postup



- pCR: 25% - 30% po NACRT s dostatečným intervalem do operace

		cCR (%)	LRR (%)	
Habr-Gama et al. 2004	≤7 cm od AC	27%	5%	≈DMR , OS 97%, DFS 84%
Park et al., 2012	21 pts		4.8%	≈ přežití
Smith et al. , 2012	32 pts		19%	
Van der Valk et al 2018 (retrospektivní)	100		25%	86% do 2 let 97% endoluminálně
Smith et al, 2019	113		20%	Preservace rektu 82% DMR (36 % vs. 1% vs 4%)
OPRA trial	Konsolidace Indukce			SP : 58% 43%



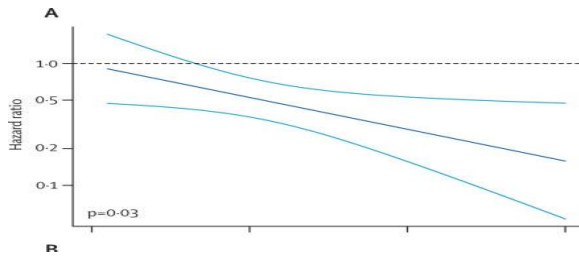
Chirurgická terapie je základem terapie Ca rektu

Rozvaha postupu dle stádií



st. I - cT1,cN0 bez RF (sm1, G1, LVI-)

- Švédská studie 13y LRR 4.5% s RT vs. 14% bez RT (bez TME)
- Holandská TME-Trial: 10y LRR 1% vs. 3%, bez benefitu mrCRM
- Britská studie MCR-CR07:3y LRR 1.9% vs 2.8%
- Pro tyto nádory nemá multimodální terapie benefit



Very early disease
cT1, sm1 cN0

Local RT may be used
as an alternative to
local surgery (+/- CRT)

TEM if pT1 and no
adverse features

TEM plus perioperative CRT if
adverse features present

TME if adverse histopathology
(sm \geq 2, G3, V1, L1)

cT1cN0 bez RF (sm1 G1,LV-)

Standardem je lokální terapie **TEM** ev. **TME**

st. I - cT1/2 ,cN0 s RF (sm2-3, G2-3, LVI+)

TME in most cases (plus photographic record of specimen and assessment of TME quality)

TEM, CRT or 'watch-and-wait' for fragile, high-risk patients or those rejecting radical surgery

MRI to re-evaluate tumour

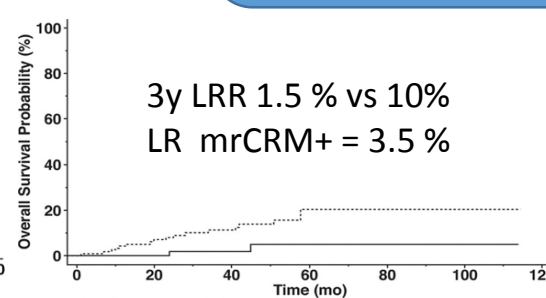
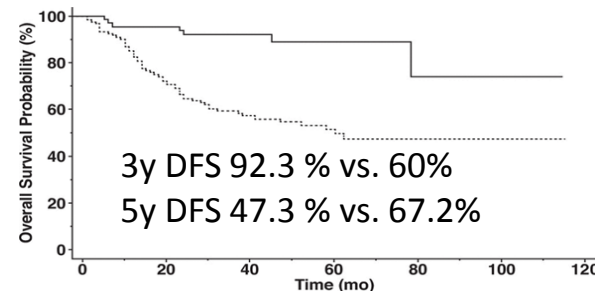
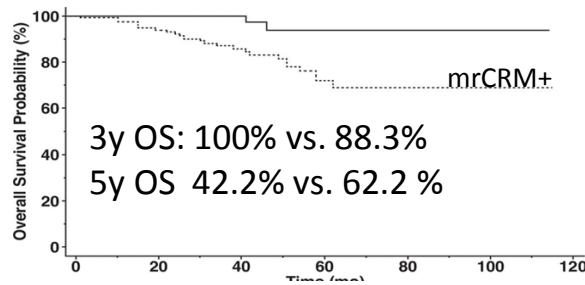
Standardem je **TME**, pouze u **TU dolního rekta**

➤ pokus o **downstaging** - **CRT/RT (s odloženou operací)**

st. II - cT3, cN0

- TME vede k lepší lokální kontrole (kvalita TME je stěžejní, 50-66%)
 - příspěvek RT v éře TME je cca - **4% LRR**
- **hrMRI** – cT3a-3d: mrCRM a pCRM 90-95%
 - nejistota LN

MERCURY: stratifikace cT3 N0 Ca dle MRI



Rozdělení dle rizika:

- HR:** mají 1 nebo více RF: T3 c/d, T4 (střední/ horní rektum) intersfinkterický prostoru $\leq 1\text{mm}$, EMVI+, CRM+
- LR :** T1- 3b pro střední/horní rektum, EMVI-, CRM-

Nízké riziko: cT3a/b N0 střední rektum nebo N1 pro horní rektum mrCRM-, EMVI-

- Standardem je **TME +/- adjuvantní terapie dle histologie a dMMR**
- **Adjuvantní CRT + CHT** : u up- stagingu cT4, pCRM+, pN+, perforace Tu, ECE+ pokud nebyla NART

Střední riziko: cT3a/b dolní rektum, MRF- a cT3a/b **nejasně** LU (cN1-2) , EMVI- , CRM-

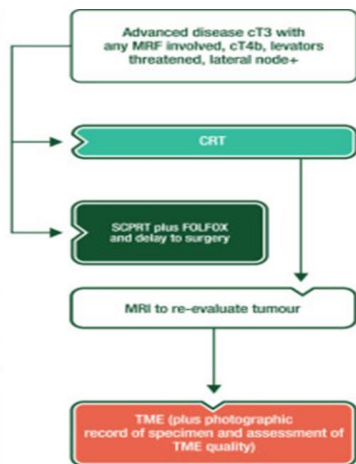
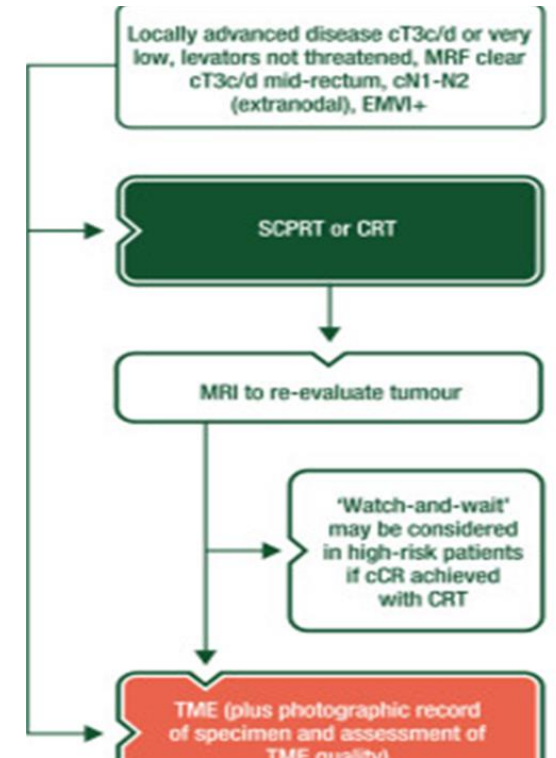
- **Neoadjuvantní RT/CRT ev TNT -> TME**

Vysoké riziko: cT3c/d, mrCRM +, EMVI+ , cT4 a st. III

U karcinomů bez nutnosti downstagingu (cT3 CRM-):

- **Neoadjuvantní SRT/LCRT** -> TME +/- adj. CHT
u pacientů odmítajících stomii: SZP

U karcinomů s nutností downstagingu (cT3 CRM+, cT4):



- **Neoadjuvantní SRT/LCRT** -> TME +/- adj. CHT
- **Totální neoadjuvantní terapii** (konsolidace RT/CRT-> 4-6xCHT)
- u pacientů odmítajících stomii: SZP

Závěr

- Přesný staging
- MDT
- Dobrá znalost EBM
- Kvalitní spolupráce
- Personalizovaná medicína
- Pacient - spolurozhodování
- Velkoobjemová centra
- Pečlivá dispenzární péče
- Analýza vlastních výsledků





Děkujeme za pozornost