**PROTOKOLLI I DIAGNOSTIKIMIT DHE TRAJTIMIT TE KANCERIT KOLO - REKTAL**

**Autorët:**

* Enkelejda Çuedari– Onkologe Mjeksore
* Orges Spahiu - Radioterapeut
* Klinika I ose e III\_të – Kirurg
* Ibrahim Avdiu - Kirurg
* Adrian Hoti – Imazherist
* Blerina Çela– Anatomopatologe

PERMBAJTJA

**Protokolli i Diagnostikimit dhe Trajtimit te Kancerit Kolo-Rectal**

[Incidenca (2009 – 2013) 4](#_Toc512467877)

[KANCERI KOLONIT 5](#_Toc512467878)

[1.1 Diagnoza e Kancerit te Kolonit 5](#_Toc512467879)

[1.2 Simptomat 5](#_Toc512467880)

[1.2 Roli i Imazherisë ne Diagnozën dhe Trajtimin  e Kancerit Kolo-Rektal 5](#_Toc512467881)

[Përcaktimi i Rekurrencës 8](#_Toc512467882)

[1.3 Stadifikimi i Kancerit Kolorektal dhe Vleresimi i Rriskut 14](#_Toc512467883)

 [22](#_Toc512467884)

[2. Trajtimi i Kancerit Kolorektal 22](#_Toc512467885)

[2.1 Trajtimi sipas stadeve 22](#_Toc512467886)

[Stadi 0 (Tis, N0,M0): 22](#_Toc512467887)

[Stadi I (T1-T2, N0, M0) 22](#_Toc512467888)

[Stadi II A-C (T3, N0, M0; T4a-b, N0, 0) 22](#_Toc512467889)

[Stadi III 23](#_Toc512467890)

[2.2 Terapia adjuvante – Kanceri i kolonit, përmbledhje 23](#_Toc512467891)

[3.1 Trajtimi sëmundjes lokale 23](#_Toc512467892)

[3.1.1 Trajtimi me laparoskopi 24](#_Toc512467893)

[3.1.2 Trajtimi adjuvant 25](#_Toc512467894)

[3 Ndjekja (Follow-Up) 25](#_Toc512467895)

[**KANCERI I REKTIT** 26](#_Toc512467896)

[1 Diagnoza 26](#_Toc512467897)

[2 Trajtimi i Kancerit Rektal 27](#_Toc512467898)

[2.1 Trajtimi i sëmundjes lokale/lokoregjionale 27](#_Toc512467899)

[a. Stad shumë i hershëm: 27](#_Toc512467900)

[b. Stadi i hershëm: 27](#_Toc512467901)

[c. Stadi i ndërmjetëm: 27](#_Toc512467902)

[d. Stadi lokalisht i avancuar: 28](#_Toc512467903)

[2.2 Kimioterapi neoadjuvante - Nuk rekomandohet. 28](#_Toc512467904)

[2.3 Kirurgjia 29](#_Toc512467905)

[2.1.1 Kirurgjia me ruajtje të sfinkterit 29](#_Toc512467906)

[2.1.2 Rezeksioni abdominoperineal 29](#_Toc512467907)

[2.1.3 Vetëm ekscizion lokal në raste të selektuara 29](#_Toc512467908)

[PRINCIPET E KIRURGJISE NE KANCERIN REKTAL 30](file:///C%3A%5CUsers%5CUser%5CDesktop%5C1Protokolli-i-Kancerit-Kolo-Rektal-2018-FINAL%20%281%29.rtf#_Toc512467909)

[2.4 Radioterapia 31](#_Toc512467910)

[PRINCIPET E RADIOTERAPISË PËR KANCERIN REKTAL 31](file:///C%3A%5CUsers%5CUser%5CDesktop%5C1Protokolli-i-Kancerit-Kolo-Rektal-2018-FINAL%20%281%29.rtf#_Toc512467911)

[2.4.1 Perdorimi i Radioterapise ne menaxhimin e rekurrencave dhe semundjes metastatike 32](#_Toc512467912)

[Ri-rrezatimi: 32](#_Toc512467913)

[Radioterapia palliative: 33](#_Toc512467914)

[2.5 Kimioterapia: Aplikimi dhe Parimet 33](#_Toc512467915)

[TRAJTIMI I SËMUNDJES METASTATIKE 35](#_Toc512467916)

[3. Ndjekja (Follow up) 36](#_Toc512467917)

[KANCERI KOLOREKTAL METASTATIK 36](#_Toc512467918)

[Rekurrenca 39](#_Toc512467919)

**X**

# Incidenca (2009 – 2013)

Në Shqipëri mesatarisht çdo vit janë regjistruar 215 raste të reja me kancer kolorektal për periudhën 2009-2013,duke përbërë 6% të të gjithë tu-malinje dhe 35% të tu-malinje që prekin traktin gastrointestinal.

Nga këto raste, meshkuj ishin120 raste (ose 56% të rasteve me Ca kolorektal ),femra 95 raste (ose 44%).

Incidenca në meshkuj ishte 8.4 raste/100.000 banorë, ndërsa në femra 6.7 raste/100.000.

Meshkujt ishin të prekur nga ky kancer 1.3 herë më tepër se sa femrat.

Në zonat urbane u regjistruan 177 raste me Ca kolorektal (ose82%),në zonat rurale 38 raste (ose 18%).

Incidenca në zonat urbane ishte 14.9 raste/100.000, në zonat rurale 2.3 raste/100.000.

Zonat urbane u prekën nga ky kancer 6.5 herë më tepër se sa zonat rurale.

Më poshtëështë paraqitur ecuria në vite e Ca kolorektal sipas nr të rasteve dhe incidencës (2009-2013).

**VITI R A S T E I N C I D E N C A**

 **M + F M F M F**

2009 181 97 84 6.8 6.0

2010 190 105 85 7.4 6.0

2011 215 121 94 8.5 6.7

2012 235 136 99 9.6 7.0

2013 253 141 112 9.9 8.0

**VITI R A S T E I N C I D E N C A**

 **Qytet Fshat Qytet Fshat**

2009 150 31 12.6 1.9

2010 158 32 13.3 2.0

2011 172 43 14.5 2.6

2012 193 42 16.2 2.5

2013 213 40 17.9 2.4

**Njësia eRregjistrit të Kancerit, QSU ‘’Nënë Tereza‘’,Tiranë**

#

# **KANCERI KOLONIT**

# 1.1 Diagnoza e Kancerit te Kolonit

## 1.2 Simptomat

Simptomat e kancerit kolorektal janë zakonisht të shoqëruara me tumore relativisht të mëdhenj/ dhe ose sëmundje të avancuar, dhe janë në përgjithësi jospecifike.

* Shumica e simptomave janë:
* ndryshime në tranzitin e zorrës,
* dhimbje abdominale e gjeneralizuar ose e lokalizuar,
* rënie në peshë pa shkaqe të tjera,
* dobësi,
* defiçit në hekur dhe anemi

*Proçedura kryesore për diagnozëështë ekzaminimi endoskopik.*

*Preferohet të bëhet kolonoskopi totale.*

* Nëse kolonoskopia komplete nuk mund të kryhet para kirurgjisë:
* Pjesa tjetër e kolonit mund të vizualizohet nga kombinimi kolonoskopisë së anës së majtë (ose rektosigmoidoskopisë) me barium enema me qëllim që të ekzaminohet edhe koloni proximal.
* Nëse nuk është bërë para interventit ose nuk ka qenë komplete kolonoskopia komplete duhet të bëhet brenda 3-6 muaj nga kirurgjia.

*\*Kolonoskopia duhet të bëhet në të gjithë pacientët me përjashtim të atyre që kanë komorbiditete madhore. Në rast se evidentohet një lezion i dyshimtë për malinjitet duhettë merret biopsi, me përjashtim të rasteve që kanë kundërindikacion për marrjen ebiopsisë si psh në çrregullime të koagulimit.*

## 1.2 Roli i Imazherisë ne Diagnozën dhe Trajtimin  e Kancerit Kolo-Rektal

Në programin SCREENING, ekzaminimi me kontrast të dyfishtë është i pranueshëm megjithëse përdorimi i tij sa vjen dhe ulet.Ekzaminimi me kontrast të dyfishtë ka sensibilitet 85-97% për kancerin.

Sensibiliteti bie me uljen e dimensioneve të lezionit.Në pacientët simptomatik per lezionet më të mëdhenj se 1cm, sensitiviteti i raportuar është 75-90%, ndërsa për ata më të vegjël se 1cm, 50-80%.Për pacientët josimptomatik përqindja e sensitivitetit bie 48-32%. Avantazhi i kësaj metode është se jep imazh për krejt kolonin dhe është proçedurë me risk mjaft të ulët për perforacion, apo vdekshmëri.

Disavantazhi është se kërkon një përgatitje rigoroze dhe komfort në proçedurë, si edhe ka varësi nga operatori dhe interpretuesi.

#### Kolonografia virtuale me CT.

Përdorimi i CT multislice lejon përfitimin e imazhit të kolonit në një mbajtje fryme të vetme. Riformatimi në 3D dhe 2D lejon vizualizimin e polipeve , karakterizimin dhe lokalizimin e tyre.

Ndryshe nga kolonoskopia kjo metodë vlerëson edhe strukturat ekstra-kolonike.
Përgatitja adekuate e zorrës dhe insuflimi i gazit janë esenciale për mbarëvajtjen e proçedurës.
Të gjithë pacientët me një polip, ose më shumë, me dimension më tepër se 1cm, ose tre ose më shumë polipe mbi 6 mm, duhet të referohen për kolonoskopi.
Menaxhimi i rasteve me më pak polip , ku më i madhi është 6-9 mm, mbetet i pa sqaruar.
kufizimi kryesor ndaj kolonoskopisë virtuale është ekspozimi ndaj rrezatimit.

#### Vlerësimi imazherik i kancerit kolo-rektal

Ro-Grafia direkte ka vlerë vetëm në rastin e obstruksionit, apo të perforacionit.

#### Ekografia endoskopike

Roli i EUS është i kufizuar në stadifikimin lokal të kancerit rektal për shkak se tumoret e niveleve proximale nuk përfshihen në fushë pamjen e sondës endorektale.
EUS afron percaktim te kujdesshem te shtresave te murit te rectumit
Tumori paraqitet si masë hipoecogene shoqëruar me prishje të shtresave të paretit rektal.
Kanceri i hershëm demonstrohet me rritje të tumorit në shtresën sipërfaqësore me një siguri stadifikimi prej 69-97%.

Nga shumë studime rezulton që eco endorektale është metodike e zgjedhur për kancerin rektal.Për shkak të ngjashmërisë midis inflamacionit përitumoral dhe shtrirjes ekstrarektale të tumorit ndodh shumë shpesh mbi vlerësimi i stadit T,sidomos midis T2 dhe T3.

Nëstadifikimin nodal të kancerit rektal sensitiviteti bie 67-78%.Kjo vjen si rezultat i kufizimit të penetrimit të ultratingujve dhe kufizimit të fushë pamjes.
Kjo dukuri sjell uljen e vlerësimit ekografik të hapësirës midis murit rektal dhe fascies mezorektale.

MRI – rezonanca magnetike

Mundësia e marrjes së imazheve me rezolucion të lartë me MRI ka çuar në përmirësimin e stadifikimit të kancerit rektal.MRI lejon përcaktimin e kujdesshëm të shtrirjes ekstramural, të invazionit vazal, involvimit nodal si edhe diseminimit peritoneal. Sekuencat T2 w fast spin eco është ajo më e preferuara.nuk.MRI përcakton në mënyrë të kujdesshme stadin T, dhe statusin CRM.Përcakton involvimin histopatologjik brenda 0,5mm.MRI është superiore në vlerësimin e invazionit të muskujve pelvikë si edhe të kockave.
MRI është e kufizuar në vlerësimin e stadit N, dhe këtu është inferiore ndaj CT.

#### CT – tomografia e kompiuterizuar

Përdorimi klinik i CT për kancerin rektal është i kufizuar për shkak të humbjes së rezolucionit të dallimit midis tumorit dhe indeve tëbrendshme normale të paretit rektal.Kjo metodë afron siguri afërsisht 70%.CT në mënyrë permanente mbivlerëson volumin e tumorit dhe nënvlerëson distancën e tumorit nga vrima anale krahasuar kjo me MRI.Për pjesët e tjera të Kolonit CT është metodë e zgjedhur diagnostikuese.
CT përdoret më tepër për stadifikimin N dhe atëM.CT i realizuar për kancerin kolo-rektal, në pulmone jep shumëlezione të papërcaktuara, të cilat në të ardhmen vetëm një pjesë e vogël demonstrojnë metastaza.

#### PET/CTPer pathologjine lokale , PET/CT mund te permirsoje targetvolumin per radioterapine.Vlera me e madhe e PET/CT shtrihet ne percaktimin e lezioneve te pa zbuluara ne gjithe trupin , si psh adenopatite.Modifikon 10% te te gjithe planeve kirugjikale.Paraqet siguri te larte ne percaktimin e metastazave hepatike99-100% , dhe kjo con ne ndryshimin e planit te trajtimit ne 30% te rasteve.Pathologjite inflamatore ,ne traktin intestinal mund te japin rezultate fallspozitive Tumoret beninje mund te mos dallohen nga kanceriPET/Ct eshte relativisht insensitiv ne tumoret mucinoze colorectale.Gjithashtu eleminimi urinar mund te shkaktoje konfuzion ne hapesiren retroperitoneale  PET/CT ka rezolucion deri ne prerjet 5mm, cka e kufizon.Gjithashtu nuk diferencon shtresat e murit te colonitNoduset e vegjel , afer tumorit primar mund te mos diferencohen.

#### Monitorimi i përgjigjes terapeutike

Duke patur mundësi të vizualizojë mirë murin rektal, EUS ka siguri të lartë 93% në përcaktimin e reziduas në stadin e hershëm  T1 dhe T2.Përqindja e lartë vjen edhe nga prezenca e fibrozës dhe edema,të cilat nuk diferencohen mirë.Për këtë arsye, vendimi për kufizimin e interventit kirurgjikal pas terapisë neoadjuvante, nuk pranohet të bazohet në gjetjet e EUS.Si edhe në rastin para trajtimit, EUS është e limituar nga fushë pamja e vogël.Për të dy situatat, pathologjinë lokale dhe atë nodale CT  nuk është e besueshme të parashikojë përgjigjen terapeutike për shkak se mbi stadifikon sëmundjen.
MRI në kancerin rektal , e bërë pas më tepër se 12javë nga trajtimi korelon mirë me histopatologjinë me siguri 82%, për stadifikimin T dhe 88% për atë N.

Teknikat e avancuara si USPIO, dhe MRI me kontrast përmirsojnë përcaktimin e patologjisë reziduale pas trajtimit.Invazioni i fascies mezorektale pas trajtimit të kancerit kolo-rektal përcaktohet nga prezenca difuze e indit izo ose hiperintense në regjionin e trajtuar.Në të kundërt , zhvillimi i dhjamit më larg se 2mmështë shoqërues në pathologjinë e trajtuar.

Për involvimin e CRM, ristadifikimi pas trajtimit, MRI ka patur siguri 81%, dhe një parashikim negativ 91%.Megjithatë MRI akoma nuk besohet të bëjë dallimin e tumorit residual prej fibrozës pas trajtimit, për shkak se të dyja janë njësoj hipointense.Për këtë nëse është qëllim të arrihet R0, preferohet që MRI preoperatore të përcaktojë shtrirjen e rezeksionit kirurgjikal.

### Përcaktimi i Rekurrencës

Afërsisht 85% e rekurrencave shfaqen brenda 3 viteve të parapas kirurgjisë dhe nuk vërehen fare pas 5viteve.Për këtë arsye, gjithë survejimi kryhet në tre vitet e para.Rekomandohet matja e CEA serike çdo tre muaj për tre vitet e para.CT torako-abdominal dhe pelvik , çdo vit , për tre vitet e para.Kolonoskopi çdo vit për tre vitet e para,në sëmundjen e stadit të parë dhe atë të dytë.

Për shkak të rezolucionit të lartë të indeve të buta, MRI është më e mirë se CT në përcaktimin e rekurrences në kancerin rektal, veçanërisht në diferencimin e indit normal pelvik prej atij tumoral.Për nivelet më të larta të kolonit rekomandohet më shumë CT kundrejt MRI\_së.PET/CT shihet të jetë superiore nga modalitetet e tjera imazherike në demonstrimin e aktivitetit të patologjisë rekurente  dhe është bërë pjesë integrale  e strategjisë survejuese.Ka potencial të zhvendosë CT si linjë e parë diagnostike, në ristadifikimin e pacientëve për kancerin kolo-rektal rekurrent.

PET/CT mund të dallojë midis rekurrencës tumorale dhe cicatrices post kirurgjikale, aq mirë sa edhe rekurrencat e vogla në rritjet e pashpjeguara të CEA serike.
Në patologjitë nodale rekurrente, PET/CTështë superiore ndaj MRI\_se me sensitivitet 93%.

PET/CT është superiore ndaj CT me kontrast në përcaktimin e rekurrences lokale, në anastomozat kolo-rektale, rekurrencat intrahepatike, dhe patologjinë ekstrahepatike.
Theksohet se PET/CT duhet të kryhet pas më shumë se 6javë nga interventi, për shkak të ndryshimeve inflamatore, të cilat mund të çojnë në rezultate falspozitive.

PET/CT

Siguron informacionin anatomik dhe atë funksional.Studimet japin një siguri të PET/CT ne përcaktimin e kancerit rezidual, afërsisht 81%.Studimet tregojnë përcaktim korekt të përgjigjes terapeutike në metastazat hepatikenë 70%, krahasuar me CT që e ka 35%.

**1.3 Stadifikimi dhe vlerësimi i riskut**

Shumë rrallë mund të ndodhë që njohja e T dhe N të modifikojë trajtimin për kancerin e kolonit.

* Sapo të diagnostikohet kanceri i kolonit, duhet bërë ekzaminimi klinik, testet laboratorike dhe imazherike për të zbuluar apo përjashtuar metastazat.
* Ekzaminim klinik mund të tregojë visceromegali (hepatomegali ose limfadenopati), ascit dhe ose tumore sinkrone (më shumë te gratë:kancer ovari, endometri apo gjiri).
* Për të zbuluar sëmundjen metastatike në melçi ose komplikacione të lidhura me tumorin si psh perforacion , fistul , obstruksion duhet të bëhet CT abdomeni.

Në rastet kur nuk është e mundur të kryhet CT\_scanmund të bëhet ekografi hepatike ose abdominale. Sensitiviteti i CT në zbulimin e implanteve peritoneale është relativisht i vogël.

* Opcionale MRI, e cilamund të jetë e dobishme për tumoret lokalisht të avancuar dhe është ekzaminim i preferuar për metastazat hepatike që nuk janë trajtuar më parë me terapi (kategoria 3)
* Radiografi pulmoni. CT- pulmoni opcionale.
* PET –CT, shintigrafia e skeletit nuk është e indikuar si rutinë.
* CEA (fuqia e rekomandimit klinik pozitiv e fortë) preoperatore ± CA 19-9 (niveli i evidencës për CA 19-9. Është e nevojshme për Follow-Up postoperator të CRC (ose për të vlerësuar trajtimin e sëmundjes metastake).

CEA e rritur preoperatore ka vlerë të pakët prediktive, por ka vlerë prognostike. CEA e rritur pas interventit mund të indikojë sëmundje persistente.

* 1. Stadifikimi kirurgjikal përfshin
* Vlerësimin e metastazave hepatike
* Përhapjen në limfonoduj
* Shtrirjen e tumorit në murin e zorrës dhe në strukturat perreth
* Duhet të ekzaminohen të paktën 12 limfonoduj që të bëhet vlerësimi i saktë i stadit pN
* Ekoja intraoperatore për të vlerësuar metastazat hepatike kur është e mundshme të bëhet.
	1. Të dhënat që duhet të japë vlerësimi patologjik për stadifikim (forca e rekomandimit klinik pozitiv e fortë)

*(këtu janë përfshirë edhe të dhënat që duhet të japë ekzaminimi histopatologjik për kancerin e rektit)*

* përshkrimin morfologjik të pjesës së hequr dhe i proçedurës kirurgjikale
* përcaktimin e madhësisë së tumorit dhe vendit të tumorit,
* prezencën ose jo te perforacionit makroskopik,
* tipin histologjik dhe gradën, përcaktimin e T së tumorit,
* largësinë e kancerit nga margo proximale, distale e radiale e mezokolike
* prezencën ose jo të depozitave tumorale,
* invazionin limfovaskular ose perineural,
* vendin dhe nr e limfonodujve të hequr dhe nëse janë të prekura, të paktën 12 limfonoduj të ekzaminuar ( me përjashtim të rasteve që kanë marrë trajtim neoadjuvant KT/RT)
* dhe nëse ka prekje të organeve (p.sh heparit) nëse është marrë biopsi
* Në tumoret e rektumit duhet të raportohet nëse mezorekti është hequr i plotë (rekt i poshtëm )
* Në pacientët që kanë marrë trajtim neoadjuvant si minimum duhet të jepet nëse përgjigjja është e plotë, e pjesshme ose jo përgjigje.

(Në rektin e poshtëm në varësi të përgjigjes ndaj trajtimit preoperator margoja distale e rezeksionit mund të jetë më pak se 2cm).

Vlerësimi i riskut luan një rol të rëndësishëm në përcaktimin e terapisë adjuvante.

* Faktorët e riskut më premtues janë humbja alelike e kromozomit 18q (negativ për prognozën), dhe instabiliteti mikrosatelit MSI/mistmach repair (MMR)
* MSI/MMR mund të përdoren për të identifikuar një numër të vogël pacientësh (10-15 %) në st II që kanë risk të ulët për rekurrencë e nuk do të përfitonin nga trajtimi me kimioterapi.
* Marker të tjerë potencialë prediktivë janë delecioni i 18 q, mutacion i KRAS, TP53, TGF-b receptor II (TGFBR2), DCC dhe shprehje e gjenit të timidalat sintazës.

Megjithatë aktualisht nuk ka evidencë që të përdoren markerat prediktivë për trajtimin adjuvant, prandaj nuk rekomandohen për vendimarrjen për trajtim.

Trajtimi adjuvant rekomandohet në St III dhe në pacientët me St II që kanë risk të lartë.

#### Kampionimit dhe Raportimi i Tumoreve Kolorektale

Koloni dhe rektumi sëbashku kanë një gjatësi nga 125 deri 140 cm tek adulti. Koloni ndahet në cekum, kolon ashendent, kolon transvers, kolon deshendent dhe sigmë. Rektumi është pjesa fundore që përfundon me regjionin anal. Cekumi është pjesa që ndodhet nën nivelin e valvulës ileocekale dhe në nivel të tij hapet dhe apendiksi. Rrethohet plotësisht nga peritoneumi duke i mundësuar lëvizshmërinë në fosën iliake të djathtë. Baza e apendiksit është e atashuar me sipërfaqen posteromediale të cekumit. Kolon ashendent shtrihet vertikalisht nga cekumi për në sipërfaqen inferiore të lobit të djathtë të heparit. Në këtë nivel ai vazhdon me kolonin transvers duke pësuar një kthesë në fleksurën hepatike. Koloni ashendent lidhet me paretin abdominal posterior përmes peritoneumit që mbulon pjesën e përparme dhe anësore. Koloni transvers shtrihet nga fleksura hepatike deri në fleksurën lienale, ku pëson një kthesë të menjëhershme dhe vazhdon me kolonin deshendent. Koloni transvers është plotësisht i rrethuar nga peritoneumi, ku mezokoloni transvers atashohet me kufirin e tij superior dhe omentum major në kufirin e poshtëm. Kolon deshendent shtrihet nga fleksura lienale deri në hyrje të pelvisit në anën e majtë. Lidhet me paretin abdominal posterior përmes peritoneumit që mbulon anët dhe pjesën e përparme. Koloni sigmoid vazhdon nga kolon deshendent dhe ka formën e një anse të varur në kavitetin pelvik. Është plotësisht i rrethuar nga peritoneumi dhe ka një pjesë mezenteri të atashuar me murin murin abdominal posterior që i mundëson kështu lëvizshmërinë. Rektumi është pjesa tjetër që vazhdon pas kolonin sigmoid dhe që në dyshemenë pelvike bashkohet me kanalin anal. Peritoneumi mbulon sipërfaqet anteriore dhe laterale të 1/3 se sipërme dhe sipërfaqen anteriore të 1/3 së mesme, ndërkohë që 1/3 e poshtme nuk është e mbuluar nga peritoneumi.

Rektumi rrethohet nga një strukturë adipoze e enkapsuluar bilobulare e cila është më e bollshme posteriorisht sesa anteriorisht – mezorektumi. (figura 1, paraqet veshjen peritoneale të segmenteve të përshkruar).

Tumoret e kolonit të djathtë jane kryesisht ulçerative dhe paraqiten me hemorragji per rectum, ndërkohe që tumoret e kolonit të majtë janë më shpesh konstriktivë dhe paraqiten me obstruksion.

Patologjitë neoplazike kolorektale i klasifikojmë në beninje dhe malinje. Pjesa më e madhe e patologjive malinje janë adenokarcinoma, të shkallëve të ndryshme të diferencimit. Një pjesë janë tip mucinoz, me qeliza si *unazë me gurë* ose pak të diferencuara. Tumore të tjerë janë tumoret karcinoide, GIST dhe limfoma.

Materialet bioptike përbëhen nga biopsi të vogla të marra përmes teknikave endoskopike dhe pjesë operatore nga rezekimi kirurgjikal.

#### Procesimi i Patologjive të Kolonit - Biopsitë Mukozale

1. Numëroni numrin e fragmenteve dhe matni ato në tërësi (në të tre dimensionet). Nëse ka një ose dy fragmente të cilat janë shumë më të mëdha se të tjerët, matni ato me vete.
2. Shihni nëse është aplikuar polipectomia gastrointestinale
3. Përshkruani fragmentet (ngjyrën, formën, konsistencën).

#### Polipektomitë

1. Për një polip të paprekur, identifikoni dhe ngjyrosni margot (kufijte) e rezekimit ose bazen e

polipit

2. Fotografoni çdo mostër nëse është më e madhe se 5cm në diametrin më të madh.

3. Matni madhësinë e kokës së polipit në tre dimensione dhe matni gjatësinë dhe diametrin e

bazës së polipit.

4.Përshkruaj sipërfaqen e jashtme të polipit (sesile apo i pedunkuluar, ngjyrën, karakteristikat e

mukozës sipërfaqesore, ulçerimin).

1. Për polipet pa bazë ose me një baze më te vogël se 1 cm në gjatësi, priteni longitudinalisht në gjysmë në mënyrë që çdo gjysmë të përfshijë si polipin dhe stalkun (bazën) me margot(kufijtë) e rezeksionit. Vazhdoni seksionimin në intervale 3 mm në të njëjtin plan të ndarjes, nëse është e nevojshme.
2. Për polipet me stalk (bazë) 1 cm ose më shumë në gjatësi, merrni një seksion kryq/ te terthorte të bazës. Pastaj priteni longitudinalisht në gjysmë në menyre që çdo gjysmë të përfshijë si polipin dhe stalkun (bazen) bashke.
3. 

#### Procesimii Zorrës me Patologji Tumorale

1. Orientoni atë nga pjesa proksimale në atë distale Përpiquni të identifikoni vendndodhjen e
 tumorit me anë të palpimit dhe vëzhgimit të ndonje bombimi në seroze / aderimi me

 indindhjamore.

2. Hapni mostrën nga njëri fund tek tjetri përgjatë anës përballë zonës ku ndodhet tumori.

3. Matni gjatësinë e mostrës dhe perimetrin mesatar, pershkruani zonen e dilatuar dhe shkallën e

 obstruksionit te luminit për shkak të tumorit.

4. Matni tumorin dhe distancën e tij nga kufijtë proksimale dhe distal si dhe nga valvula

 ileocecale, nëse është e pranishme. Përshkruani sipërfaqen e jashtme të tumorit (ngjyrën,

 formën / konfigurimin, ulçeracionin).

5. Seksiononi tumorin dhe matni thellësinë e shtrirjes se tij. Shikoni nëse ajo infiltron murret e

 zorrës dhe indin dhjamor.

* Tumori: minimumi pesë seksione transmurale së bashku me indin adipoze
* Kufijtë e rezeksionit:

- Proksimal dhe distal

- Kufiri radial / i thellë

-numërohen te gjithe limfonodujt e kampionuar në afërsi të tumorit dhe në distancë

(duhet të kampionohen të paktën 12 limfonoduj që te stadifikimi i tyre të konsiderohet i

saktë)

-kampiono përhapje multifokale serozale nëse janë të pranishme

6. Vini re praninë ose mungesa e Apendiksit dhe nëse është apo jo i përfshirë nga tumori. Nëse

 nuk përfshihet, procesojeni si në Apendektomi.



.
Pjesa proksimale:

-Në qoftë se diagnoza eshte apendiksit akut ose apendektomi e rastësishme:

 fusni dyseksione tërthore nga zona anormale ose nga zona përfaqësuese. Nëse apendiksi

 është heq për "apendicit akute", por duket mikroskopikisht normal, fusni të gjithë

 apendiksin.

-Nëse mostra sillet për lezion tumoral (përfshi këtu dhe lezionet e mundshme

 mucinoze):
♣ Nga tumori: fusni minimumi pesë seksione duke e prere ne menyre te terthortetumorin,

 duke përfshirë sipërfaqen serozale në disa seksione.
♣ Një seksion nga pjesa e paperfshire e cila merret ndërmjet pjesës proksimale dhe

 tumorit.
♣ Limfnodujte serozal (implantet e mundshme të tumorit në indin dhjamor).

#### Përmbajtja e Raportit Histopatologjik:

##### Nëntipin histologjik të tumorit:

* [adenokarcinoma in situ](http://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorintramucosal.html)
* [adenokarcinoma](http://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumoradenocarcinoma.html)
* [karcinoma](http://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumormedullary.html) medulare
* karcinoma mucinoze(tip koloid; > 50% karcinomë me mucinë ekstracelulare)
* Karcinoma me qeliza si unazë me gurë
* Karcinoma skuamocelulare
* Karcinoma adenoskuamoze
* [Karcinoma neuroendokrine e gradës së lartë](http://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorneuroendocrine.html) (karcinoma neuroendokrine me qeliza të vogla dhe me qeliza të medha)
* Karcinoma e padiferencuar
* Karcinoma, NOS
* Limfoma
* Tumore malinje mezenkimale

##### Graden histologjike:

* **GX:**nuk mund të përcaktohet
* **G1:**e mirëdiferencuar
* **G2:**mesatarisht e diferencuar
* **G3:**e keqdiferencuar
* **G4:**e padiferencuar

##### Stadifikimin TNM

**Tumori primar (pT)**

* **TX:**tumori primar nuk mund të vlerësohet
* **T0:**nuk ka të dhëna për tumor primar
* **Tis:**karcinoma in situ, karcinoma intramukozale (përfshirje e lamina propria pa shtrirje përmes muscularis mucosae)
* **T1:**tumori invadon submukozën (përmes muscularis mucosae por jo muscularis propria)
* **T2:**tumori invadon muscularis propria
* **T3:** tumori invadon përmes muscularis propria në indet perikolorektale
* **T4:**
	+ **T4a:** tumori invadon përmes peritoneumit visceral (duke përfshirë perforacionin makroskopik të zorrës nga tumori dhe invazionin e vazhdueshëm të tumorit përmes zonave të inflamacionit për në sipërfaqen e peritoneumit visceral)
	+ **T4b:** tumori invadon ose aderohet direkt me organet ose strukturat e tjera në afërsi

**Statusi i limfonodujve regjionale (pN)**

* **NX:**nuk mund të vlerësohen N limfonodujt regjionale
* **N0:** nuk ka metastaza në limfonodujt regjionale
* **N1:**metastazë në 1 - 3 limfonoduj regjionale
	+ **N1a:**metastazë në 1 limfonodul regjional
	+ **N1b:**metastazë në 2 - 3 limfonoduj regjionale
	+ **N1c:**nuk ka limfonoduj regjioanle pozitivë por ka depozita tumorale në subseroze, mezenter ose indt perikolike ose perirektale të papërfshira nga peritoneumi/mezorektumi
	+ **N2:**metastazë në 4 ose më shumë limfonoduj regjionale
	+ **N2a:**metastazë në 4 - 6 limfonoduj regjionale
	+ **N2b:**metastazë në 7 ose më shumë limfonoduj regjionale

***\*Shënime:***

* Minimumi 12 limfonoduj duhet të kampionohen për të stadifikuar statusin e limfonodujve në mënyrë të saktë në rezekimet me qëllime kurimi.
* Numri i limfonodujve të kampionuar është raportuar së korrelon më një prognozë më të mirë, për shkak të stadifikimit më të saktë.
* Metastaza në limfonodujt regjionale jashtë zonës së drenimit tumoral, psh, ato që nuk gjenden përgjatë arkadave vaskulare të arteries marginale ose perikolonike, perirektale ose mezorektum duhet të konsiderohen si metastaza distante (**M1a**).
* Një metastazë limfonodulare që në vende të tjera do të konsiderohet si mikrometastazë, regjistrohet si metastaze tipike.
* **N1c** depozita tumorale janë noduse tumorale diskrete me formë, konture ose përmasa diskrete, që nuk janë të lidhura me ind limfoid, struktura vaskulare ose neurale të gjetura brenda zonës së drenimit limfatik të karcinomës primare.
	+ Këto depozita janë të shoqëruara me mbijetesën e përgjithshme të varfër
	+ Në rastet me metastaza limfonodulare, numri i depozitave tumorale nuk i shtohet numrit të limfonodujve pozitive.

**Metastazat distante (pM)**

* **M0:**nuk ka metastazë distante në imazheri, nuk ka të dhëna për tumor në vende oseorgane të tjera (kjo kategori nuk përcaktohet nga anatomopatologët)
* **M1:**metastaza distante
	+ **M1a:**metastaze e kufizuar ne 1 organ ose vend pa metastaze peritoneale
	+ **M1b:**metastaze ne 2 ose me shume vende ose organe te identifikuar pa metastaze peritoneale
	+ **M1c:**metastazë në siperfaqen peritoneale e identifikuar vetëm ose metastaza në vende ose organe të tjera.
* ***Invazioni limfovaskular/perineural-i pranishëm/jo i pranishëm***

**Parashtesat:**

* **y**:radioterapi ose kemioterapi paraprake
* **r:**stadi tumoral rekurent
* **a:**kancer i zbuluar në mënyrë incidentale gjatë autopsisë

Margot e ekscizionit – proksimale dhe distale, cirkumferenciale mezokolike/mezorektale, kufijtë e klirensit tumoral

###### Përcaktimi i gradës së cilësisë ose i paprekshmërisë së mezorektumit në rastet e ekscizionit totale mezorektal

* **i plotë**: mezorektum intakt dhe i lëmuar,. Defekte nëse janë të pranishme jo më thellë se 5

mm, nuk ka konizim dhe margo e rezekimit cirkumferencial është e lëmuar dhe e rregullt

* **pothuajse i plotë**, mezorektumi është mesatarisht abondant dhe i parregullt, defektet e

muscularispropria janë të dukshme, vërehet konizim i moderuar dhe margocirkumrerenciale rezekimi e parregullt

* **jo e plotë**, mezorektumi është minimal, muscularis propria shihet përmes defekteve, vërehet konizim mesatar deri i theksuar dhe margo rezeksioni cirkumferencial e parregullt.

##### Patologjitë e tjera, adneoma, kolit ulceroz, Crohn, infeksione

**KodinICDO**[C18.9](http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C15-C26/C18-/C18.9)Neoplazi malinje e kolonit, e paspecifikuar

[C21.8](http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C15-C26/C21-/C21.8)Neoplazi malinje nga vende te tjera qe mbivendosen ne rektum,

anus dhe kanalin anal

##### Regresi tumoral pas terapisë neoadjuvante

Skema e modifikuar e Ryan për pikëzimin e regresit tumoral (bëhet vetëm për tumorin primar);

-0- (përgjigje e plotë); nuk ka qeliza viable kanceroze

-1-(përgjigje pothuajse e plotë); qeliza të veçanta ose në grupe të vegjël

-2- (përgjigje e pjesshme; kancer rezidual me regres të tumorit, por më shumë sesa qeliza të

vetme ose grupe të vegjël qelizash kanceroze.

 -3- (përgjigje e varfër ose mungon); kancer rezidual i shtrirë pa të dhëna për regres tumoral.

**\*Shënime :**

* në kancerin rektal, përgjigjja patologjike ndaj radioterapisë, kimioradioterapisë ose kimioterapisë në kancerin kolorektal ka rëndësi prognostike
* Mucina acelulare konsiderohet se përfaqëson tumor të çrrënjosur plotësisht dhe nuk duhet të firmosë nën kategorinë pT ose mund të konsiderohen si limfonoduj pozitivë.

**STADI**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Stadi 0:  | Tis  | N0  | M0  |
| Stadi I:  | T1 - T2  | N0  | M0  |
| Stadi IIA:  | T3  | N0  | M0  |
| Stadi IIB:  | T4a  | N0  | M0  |
| Stadi IIC:  | T4b  | N0  | M0  |
| Stadi IIIA:  | T1 - T2  | N1 / N1c  | M0  |
|  | T1  | N2a  | M0  |
| Stadi IIIB:  | T3 - T4a  | N1 / N1c  | M0  |
|  | T2 - T3  | N2a  | M0  |
|  | T1 - T2  | N2b  | M0  |
| Stadi IIIC:  | T4a  | N2a  | M0  |
|  | T3 - T4a  | N2b  | M0  |
|  | T4b  | N1 - N2  | M0  |
| Stadi IVA:  | any T  | any N  | M1a  |
| Stadi IVB:  | any T  | any N  | M1b  |
| Stadi IVC:  | any T  | any N  | M1c  |

# Trajtimi i Kancerit Kolorektal

## Vlerësimi i përgjithshëm para trajtimit

* Strategjia terapeutike duhet të bazohet në gjendjen e përgjithshme të pacientit qëështë po aq e rëndësishme për prognozën sa karakteristikat e tjera si mosha e pacientit, okluzioni intestinal, kohëzgjatja e simptomave, vendndodhja e lezionit etj.
* Në prezencë te gjendjes së përgjithshme jo të mirë ose të faktorëve prognostikë të disfavorshëm trajtimi duhet të jetëi individualizuar.

Trajtimi kryesor me qëllim kurativ në tumoret kolo-rektale është kirurgjia që duhet të kryhet nga kirurgë dhe staf me eksperiencë për të reduktuar mortalitetin operator dhe duhet të realizohet sa më shpejt të jetë e arsyeshme. Shtrimi duhet të bëhet menjëherë para interventit me qëllim reduktimin e kostove dhe infeksioneve.

## Opsionet e trajtimit të kancerit kolorektal varen nga një sërë faktorësh që përfshijnë tipin dhe stadin e kancerit, efektet e mundshme anësore, preferencat e pacientit si dhe vlerësimin e gjendjes së përgjithshme shëndetësore të tij. Bazuar në vlerësimin e pacientit opsionet e trajtimit përfshijnë kombinime kryesisht të kirurgjisë, kimoterapsë. Stadifikimi është ndër faktorët që dominon vendosjen e trajtimit.

## 2.1.1 Trajtimi i kancerit te kolonit -sëmundjes lokale

Trajtimi i kancerit të kolonit të hershëm është kirurgjia.

Qëllimi i kirurgjisëështë një rezeksion i gjerë i segmentit të përfshirë të zorrës sëbashku me nyjet limfatike.

* Se sa duhet të shtrihet rezeksioni i kolonit varet nga furnizimi me gjak dhe shpërndarja e nyjeve limfatike normale.
* Rezeksioni duhet të përfshijë një segment të kolonit të paktën 5 cm nga buzët e tumorit, megjithatë zakonisht bëhet rezeksion më i gjerë, sepse është obligatore lidhja e arteries që furnizon me gjak.
* Për të ndarë nëse kemi të bëjmë me një stad II ose një stad III duhet të hiqen të paktën 12 limfonoduj.

### 2.1.2 Trajtimi me laparoskopi

* Ekzaminimi laparaskopik rekomandohet si një alternative e rezeksionit të hapur në pacientët me kancer kolorektal tek të cilët është e mundshme të kryhet si rezeksioni me laparoskopi, ashtu edhe kirurgjia e hapur, kryesisht për kolonin e majtë.
* Për kancerin e kolonit të djathtë përfitimi është më pak i qartë.
* Përfitimi afatgjatë për laparoskopinëështë i ngjashëm me trajtimin konvencional.
* Ka avantazh se redukton dhimbjen, hospitalizimin, dhe reduktim të kohë zgjatjes së ileusit.

###### Laparoskopia:

* Duhet të kryhet vetëm nga kirurgë me experiencë qe e aplikojnë shpesh këtë proçedurë.
* Duhet të bëhet kur nuk ka aderenca serioze abdominale si pasojë e kirurgjive abdominale të mëparshme.
* Kur sëmundja nuk është lokalisht e avancuar dhe/ose nuk ka obstruksion ose perforacion të zorrës.

###### 2.1.3 Kanceri obstruktiv mund të trajtohet në një ose në dy etapa:

* Proçedurë me dy faza që do të thotë në fillim kolostomi pasuar nga rezeksion i kolonit,ose në fillim proçedurë Hartman dhe në një etapë të dytë mbyllja e kolostomisë dhe anastomozë.
* Procedura me një etapë përfshin si kolektomi subtotale dhe anastomozën ileorektale ose në raste të selektuara, rezeksion segmentar pas lavazhit të kolonit intraoperator.
* Stent endoskopik mund të vendoset për të liruar obstruksionin nga kanceri rektosigmoid me qëllim që më vonë të jetë e mundur rezeksionin në një etapë *(one step resection).*
* Kanceri obstruktiv i kolonit të djathtë duhet të trajtohet me rezeksion të kolonit dhe anastomozë të menjëhershme.

## 2.2Trajtimi sipas stadeve

### Stadi 0 (Tis, N0,M0):

* Ekcizion lokal ose polipektomi e thjeshtë
* Rezeksion segmentar **en block** për lezione më të mëdha, jo të mundshme për rezeksion lokal.

### Stadi I (T1-T2, N0, M0)

* Rezeksion i gjerë me anastomozë
* Jo kimioterapi adjuvante.

### Stadi II A-C (T3, N0, M0; T4a-b, N0, 0)

* Rezeksion i gjerë dhe anastomozë
* Terapia adjuvante nuk rekomandohet në rutinë për pacientë të paselektuar.
* Mund të bëhet KT adjuvante në pacientë me risk të lartë që kanë të paktën një faktor risku nga ato të përshkruar më sipër.

### Stadi III

* Rezeksion i gjerë dhe anastomozë.
* Gjithmonë kandidat për trajtim adjuvant.Kimioterapi adjuvante standarte është kimioterapi me dy medikamente me Oxaliplatin dhe një Fluoropirimidinë.
* FOLFOX ose XELOX më e preferuar se FLOX.
* Capecitabina nuk kërkon akses venoz central dhe për këtë arsye XELOX mund të jetë e preferuar në shumë pacientë.
* Nëse pacienti kakundërindikim për Oxaliplatinën, monoterapia me infuzion ose me Capecitabineështë më e preferuar se 5FU/LV bolus.

\**Terapia e personalizuar me agjentë biologjikënuk indikohet në adjuvancë.*

## 2.2.1Terapia adjuvante –Kanceri i kolonit, përmbledhje

* **Tis, T1, N0, M0** jo trajtim adjuvant
* **T2, N0, M0** jo trajtim adjuvant
* **T3, N0, M0** risk i ulët observim.

Në rastet kur ka informacion me MSI dhe nëse ka rezultuar MSI-H ose dMMR−observim, nëse MSI ka rezultuar MSI-L ose MSI –S dhe nuk ka faktor risku observim ose monokimioterapi me Capecitabine ose 5FU/LV.

* **T3, N0, M0** me risk të lartë ose **T4, N0, M0**– observim, monokimioterapi me Capecitabine ose 5 Fu/LV, ose KT me FOLFOX, ose XELOX.
* **T1-3, N1-N2 M0** ( st III risk i ulët) , **T4, N1-2** ose për çdo **T, N2** (St III risk i lartë) kimioterapi adjuvante (niveli i evidencës 1++) XELOX ose FOLFOX, 3-6muaj (niveli evidencës 1 si për riskun e ulët dhe riskun e lartë për 6 muaj). Trajtimi standart është 6 muaj, por mund të merret në konsideratë trajtim 3 muaj në rast të toksicitetit, veçanërisht neurotoksicitetit sidomos në T3N1 pa faktorë të tjerë risku. Opcion tjetër është Capecitabine ose 5 Fu për 6 muaj.

Rekomandohet për pacientët me st III ose për pacientët me st II me risk të lartë.

Pacientët në st II me risk të lartë konsiderohen ata pacientë që kanë të paktën një nga këto karakteristika:

* më pak se12 limfonoduj të ekzaminuar
* tumore të keqdiferencuar
* invazion limfatik ose vaskular
* tumor i prezantuar me obstruksion
* perforacion i tumorit ose pT4
* margo të papërcaktuara ose pozitive

CEA preoperatore e lartë është më shumë e diskutueshme.

Mosha mbi 70 vjeç nuk është kundërindikacion për KT standarte, megjithatë evidencat tregojnë se nuk kanë përfitim nga shtimi i Oxaliplatinës.

*\*Kimioterapia adjuvante duhet të fillojë brenda 6-8 javësh nga interventi radikal (niveli i*

*evidencës 1 +).*

# 3Ndjekja (Follow-Up) per kancerin e kolonit

* Histori dhe ekzaminim fizik çdo 3-6 muaj, 3 vitet e para dhe çdo 6-12 muaj vitine 4 e të 5 pas kirurgjisë.
* Kolonoskopi pas 1 viti dhe pastaj çdo 3-5 vjet duke kërkuar për adenoma metakrone ose për kancer.
* CT torako-abdominal çdo 6-12 muaj në 3 vitet e para në pacientë me risk të lartë për rekurrencë.
* Ekzaminimet e tjera sipas simptomave.

# **KANCERI I REKTIT**

# 1 Diagnoza

Duhet të bazohet në:

* Ekzaminimin digital rektal (DRE)
* Endoskopi (rektosigmoidoskopi) me marrjen e biopsisë për konfirmimin histopatologjik.
* Tumoret me shtrirje më pak se 15 cm në rektosigmoidoskopinë rigide konsiderohen si rektale.
* Tumore më proximale konsiderohen si të kolonit.
* Shumica e tumoreve rektale janë Adenocarcinoma, të cilat karakterizohen nga instabilitet kromozomal.
* Instabiliteti kromozomik MSI është shumë i rrallë.

***\*Çdo rast duhet të diskutohet në staf multidisiplinar (MDT).***

#### Proçedurat stadifikuese duhet të përfshijnë:

* Historikun e sëmundjes
* Ekzaminimin fizik
* Analizën e gjakut komplet
* Testet per funksionet renale e hepatike
* CEA (± Ca19-9)
* Radiografi pulmoni (alternative CT pulmoni)

CT\_scan, MRI abdomen, ose në pamundësi të bëhet ekografi hepatike dhe abdominale.

Para interventit duhet të bëhet kolonoskopi.

Nëse tumori është obstruktiv të bëhet barium enema.

Eko endoskopike për tumoret e hershme **cT1-2 ose MRI endorektale për të gjithë tumoret**, përfshirë dhe ata në stad të hershëm, me qëllim që të selektohen pacientët kandidatë për trajtim preoperator dhe për të përcaktuar shtrirjen e operacionit.

* Në rastet me kancer rekti lokalisht të avancuar **cT3-4** përveç ekzaminimit endoskopik dhe eksplorimit rektal preferohet MRI pelvike preoperatore.

**\*Shënim: Ekzaminimi histopatologjik (shih ekzaminimin histopatologjik te kanceri**

 **i kolonit)**

# 2. Trajtimi i Kancerit Rektal

Opsionet e Trajtimit per kancerin rektal perfshijne kombinime te Kirurgjise me radioterapine dhe kimioterapine.Vendimi per opsionin e treajtimit merret ne baza individuale te vleresimit te pacientit nga nje grup multidisiplinar duke konsideruar stadin, vendodhjen dhe nje sere faktoresh te tjere te performances se pacientit.

Trajtimi i semundjes së sëmundjen e lokalizuar synon:

* Të reduktojë sa më shumë që të jetëe mundur riskun për recidiva locale.
* Mundësisht të ruhet edhe sfinkteri.

# 2.1 Trajtimi i sëmundjes lokale/lokoregjionale

## a. Stad shumë i hershëm:

***cT1N0****, me gradë të ulët G1/G2 (* ***cT1 N0*** *që nuk kanë faktorë risku si G3, invasion vaskular ose limfatik)* - vetëm ekscizion lokal të tillë si TEM (ekscizion transanal endoskopik mikrokirurgjik).

Në raste të veçanta mund të bëhet TEM edhe për T më të mëdha, për pacientë që kanë risk të lartë operator pas diskutimit me pacientin.

* Duhet të arrihet heqje e plotë**R0** me margo negative, pa shenja të invazionit vazal nuk duhet të jetë me diferencim të keq.
* Nëse tumori infiltron thellë në submukozë ose është një tumor **T2**, për shkak të riskut të lartë të rekurrencës (> 10% ) rekomandohet të bëhet kirurgji radikale standarte me ekcizion total të mezorektit.

## b. Stadi i hershëm:

 **(***jo i përshtatshëm për ekscizion local)*

***cT1-cT2****;* ***cT3a/b*** *nëse është rekt i mesëm ose i lartë,* ***N0 ose cN1*** *nëse është i lartë, MRF(fascia mezorektale) të pastra, jo EMVI - sipas MRI, mbi levatorët.*

* Këto tumore duhet të trajtohen vetëm me kirurgji radikale me teknikën TME (ekscizion total i mezorektit).

## c. Stadi i ndërmjetëm:

***cT3a/b*** *shumë i ulët, levatorët e pastër, MRF e pastër.*

***cT3a/b*** *në rektumin e mesëm ose të lartë,* ***cN1-2*** *(jo ekstranodale),jo invazion limfovaskular (EMVI).*

* Të dhënat janë kontroverse nëse do të bëhet kirurgji apo trajtim preoperator përpara.

Për arsyen se rekurrencat lokale janë të ulëta nëse kirurgu siguron që kirurgjia TME kryhet me kualitet të lartë, heqje **në bllok** e limfonodujve të mezorektit trajtimi është kirurgjikal.

* Në rastet kur nuk mund të sigurohet ekscizion me kualitet të lartë i mezorektit, atëherë duhet të bëhet KT/RT preoperatore ose Radioterai me *kurs të shkurtër* (SCPRT).
* Kimioterapia konkomitante me RT duhet të jetë me fluoropirimidina, 5 FU i dhënësi bolus me Leucovorin ashtu edhe si infuzion i vazhduar, ose Capecitabine orale.
* Trajtimi preoperator është i preferuar ndaj atij postoperator si më efektiv e më pak toksik.
* Pas trajtimit preoperator duhet të bëhet MRI për të rivleresuar tumorin dhe trajtimi pasues duhet të jetë kirurgjia TME në shumicën e rasteve.

*Whatch and wait* mund të jetë një alternative në pacientët me risk të lartë që kanë përgjigje komplete klinike nga kimioradioterapia.

## d. Stadi lokalisht i avancuar:

***> cT3 b****, dhe EMVI +*

Për pacientët me LARC trajtimi neoadjuvant duhet të bazohet në këto kritere preoperatore: MRI që parashikon CRM (<= 1mm,) EMVI dhe stade më të avancuara te**T3 si T3c/d**, pasi përcaktojnë si riskun për rekurrencë lokale ashtu edhe për metastaza sinkrone ose metastazim të mëvonshëm.

* Trajtim preoperator me radiokimioterapi dhe në raste të selektuar SCPRT dhe pastaj kirurgji.

***\*Shënim: Pacientët me tumor primar rektal që duket i heqshëm në prezantim***

* *Duhet të diskutohen risqet për rekurrencë lokale, morbiditeti i hershëm dhe i vonshëm dhe efektet e vonshme me pacientin pas diskutimit në staf multidisiplinar.*
* *Nuk duhet të ofrohet short‑course preoperative radiotherapy (SCPRT) ose kimioradioterapi pacientëve me kancer rektal me risk të ulët dhe që janë të operueshëm, vetëm nëse janë pjesë e ndonjë studimi klinik.*
* *Konsidero SCPRT pastaj kirurgji e menjëhershme për pacientët me kancer rektal operabël me risk të moderuar.*
* *Konsidero kimioradioterapi preoperatore me një interval për të lejuar tkurrjen e tumorit përpara kirurgjisë për pacientët që janë në kufij midis riskut të moderuar dhe atij të lartë).*
* *Ofro kimioradioterapi preoperatore me një interval para kirurgjisë (jo SCPRT) për të lejuar tkurrjen e tumorit përpara kirurgjisë, për pacientët me risk të lartë që janë operabël.*

# 2.3Kirurgjia

* *Trajtimi kirurgjikal ndryshon në varësi të lokalizimit të tumorit, stadit , prezencës ose jo të faktorëve të riskut të lartë (invazion limfovaskular, margo pozitive, shkallë e ulët diferencimi, invazion perineural)*
* Polipektomi për kancer**T1** në raste të selektuara
* Ekscizion transanal lokal (LE) dhe mikrokirugji endoskopike transanale (TEM) për stade klinike **T1/T2N0** të selektuara
* Ekscizion total i mezorektit (TME) me ruajtje të nervit autonom nëpërmjet LAR (rezeksion abdominal tëposhtëm)
* TME nëpërmjet rezeksionit abdominoperineal për ata që nuk janë kandidatë për ruajtje të sfinkterit me kolostomi permanente.

### 2.1.1 Kirurgjia me ruajtje të sfinkterit

Qëllimi të ruhet sfinkteri për tumoret e 1/3 së poshtme të rektit nëpërmjet proçedurave kirurgjikale që krijojnë koloanal-anastomozë. Në rastet kur tumori është midis 6-15 cm nga margo anale mund të kryhet LAR.

### 2.1.2 Rezeksioni abdominoperineal

Kryhet me heqje të anusit dhe muskujve të sfinkterit kur tumori është shumë distal ose kur tumori është shumë i madh, ose kur infiltron sfinkterin.

### 2.1.3 Vetëm ekscizion lokal në raste të selektuara

Kur tumori është i vogël, **T1**, pa invazion limfovaskular, gradë e moderuar diferencimi.

# PRINCIPET E KIRURGJISE NE KANCERIN REKTAL

Ekcizioni Transanal, kriteret:

* Më pak se 30% e cirkumferencës së zorrës
* Më pak se 3 cm në përmasa
* Margo të pastra > 3 mm
* Mobil, jo i fiksuar
* Brenda 8 cm nga orificiumi anal
* Vetëm T1
* Polipi i hequr endoskopikisht ka qenë kancer ose patologji e padeterminuar
* Jo invazion limfovaskular ose perineural
* Diferencim i mirë ose i moderuar
* Jo evidencë për limfadenopati në imazhet para trajtimit

***Rezeksioni transabdominal: rezeksion abdominoperineal ose rezeksion anterior i poshtëm ose kolo-anal anastomozë duke hequr komplet mezorektin.***

* Përpara fillimit të trajtimit duhet bërë proktoskopi rigide.
* Heqje e tumorit primar me margo adekuate.
* Trajtim i limfonodujve drenuese me anë të heqjes totale të mezorektit.
* Rivendosje e integritetit të organit nqs. është e mundur.
* Kirurgji 5-10 (ose 6-8 ) javë pas trajtimit neoadjuvant KT/RT.

Ekscizioni total i mezorektit:

* Redukton mundësinë për margo radiale pozitive
* Duhet të shtrihet 4-5 cm poshtë kufirit distal të tumorit për të bërë një heqje më adekuate të mezorektit
* Mobilizimi i gjithë rektit krijon mundësine për margo distale negative dhe heqje adekuate të mezorektit.

Diseksioni i limfonodujve

* Biopsi ose heqje e limfonodujve klinikisht të dyshimtë përtej fushës së rezeksionit nëse është e mundur.
* Rezeksioni i zgjeruar nuk indikohet në mungesë të limfonodujve klinikisht të dyshimtë.

# 2.4 Radioterapia

Radioterapia ka nje rol te rendesishem si trajtim pre-operator per kancerin rektal te resekueshem. Ky opsion mund te perdoret si trajtim primar ne rastet e tumoreve te parezekueshme te ketij regjioni.

Gjithashtu ky modalitet perdoret gjeresisht per menazhimimin e rekurrencave apo semundjes metastatike.

# PRINCIPET E RADIOTERAPISË PËR KANCERIN REKTAL

**DR. ORGES SPAHIU**

**Fushat e Radioterapisë duhet të përfshijnë:**

* tumorin ose shtratin tumoral, me kufij (margins) 2-5 cm, limfonodujt presakrale dhe iliak interne.
* Limfonodujt iliake interne duhet gjithashtu të përfshihen për tumoret T4 që përfshijnë strukturat anteriore.
* Duhet të përdoren **fusha të shumta të Radioterapisë** (zakonisht sipas teknikes 3-4 fusha).
* Duhet inkurajuar pozicionimi dhe teknika të tjera në mënyrë që të minimizohet volumi i zorrëve të holla brenda fushës së rrezatimit.
* **Për pacientët post-operatore** të trajtuar me rezeksion abdominoperineal, cikatricia perineale duhet të përfshihet brenda fushës së rrezatimit.

Radioterapia me Intensitet të Moduluar (IMRT)duhet përdorur veç në rastet e studimeve klinike trial ose në situate klinike të veçanta apo unike siç është ri-rrezatimi ose në pacientë të trajtuar më parë me sëmundje rekurrente apo situata anatomike jo të zakonshme.

Radioterapia me Intensitet të Moduluar (IMRT)mund të konsiderohet në raste të përzgjedhura për të reduktuar toksicitetin. Për rastet me IMRT, duhet bërë kujdes i madh me konturimin ashtu sic rekomandohet nga konsensusi i panelit RTOG.

Radioterapi e udhëhequr me imazhe (IGRT) me kilovoltazh (kV) dhe me imazhe Cone beam CT (CBCT) duhet të përdoren në mënyrë rutinë gjatë kursit të trajtimit me IMRT dhe SBRT.

**Dozat e rrezatimit*:***

* 45-50 Gy, me dozë ditore 1.8Gy, në 25-28 fraksione në regjionin pelvic.
* **Për tumoret e rezekueshme** pas dozës 45 Gy,
	+ Plotësohet me boost (mbidozim) në shtratin tumoral me kufij 2cm,
* me një dozë 5.4 Gy në 3 fraksione për trajtimet pre-operatore,
* dhe 5.4 - 9 Gy në 3-5 fraksione për trajtimet post-operatore.
* Doza e zorrëve të holla nuk duhet të kaloje dozën 45Gy.
* Kurs i shkurtër pre-operator i Radioterapisë*-* ***short course*** (25 Gy ne 5 fraksione) pasuar me kirurgji brenda një jave pas përfundimit të Radioterapisë ose duhet konsideruar pas 6-8 javësh për pacientët me stad T3 të kancerit rektal. Mund të jetë e përshtatshme në disa situata si trajtimi pre-operator i pacientëve me sëmundje metastatike të rezekueshme.

Për trajtime me këtë qasje, reduktimi i dozës në indet e shëndosha është mjaft i rëndësishëm. Rekomandohet trajtimi **prone** (përmbys) me **belly board** (paisje imobilizimi) dhe me **vezikë plotësisht të mbushur** duke përdorur IMRT dhe guidë imazherike të përditshme.

Radioterapia Intra-Operatore (IORT),nëse e realizueshme, mund të konsiderohet në rezeksione me kufij të afert ose pozitivë, si një boost (mbidozim) shtesë, vecanërisht për pacientë me stad T4 apo me sëmundje rekurrente. Nëse IORT nuk është e mundur, një rrezatim i jashtem (EBRT)/ose Brakiterapi 10-20Gy mund të konsiderohet menjëherë pas kirurgjisë, përpara kimioterapisë adjuvante.

Për **tumore të parezekueshëm** mund të përdoren doza mbi 54 Gy, nëse e realizueshme.

**Kimioterapia** me bazë Fluoropirimidina (5 Fluorouracili, Capecitabine) duhet të jepet në konkomitancë me Radioterapinë.

Terapia e drejtuar me kateter arterial*, nëse e realizueshme,*veçanërisht rrezatimi i brendshëm me mikrosfera selektive ytrium 90 është një opsion mjaft i përzgjedhur në pacientë rezistentë dhe refraktar nga kimioterapia dhe me metastaza hepatike.

Në pacientë me një numër të kufizuar të metastazave hepatike dhe pulmonareRadioterapia në këto vendndodhje mund të konsiderohet në raste mjaft të përzgjedhura ose në studime klinike trial. Radioterapia nuk duhet të përdoret në vend të rezeksionit kirurgjikal. Radioterapia duhet të jepet në mënyra tepër konformale. Teknikat që përdoren mund të përfshijnë Radioterapinë 3D Konformale, IMRT ose Radioterapia stereotaktike e trupit (SBRT).

Menaxhimi i efekteve anësore:

* Në pacientet femra duhen konsideruar dilatatorët vaginale dhe instruktuar nga simptomat e stenozës vaginale.
* Pacientët meshkuj duhen këshilluar për rreziqet e shterpësisë dhe të jepet informacion për ruajtjen në banka të spermës.
* Pacientët femra duhen këshilluar për rreziqet e shterpësisë dhe të jepet informacion për ruajtjen në banka të qelizave ovariale, vezëve ose indit ovarian.

## 2.4.1 Përdorimi i Radioterapisë në menaxhimin e rekurrencave dhe sëmundjes metastatike

### Ri-rrezatimi:

Përdoret në rastet e rekurrencave lokale.

Rekomamdohen si doza të përshtatshme 30 - 40 Gy të cilat mund të jepen me dozë të hiperfraksionuar (dy herë në ditë 1.2 -1.5 Gy/bid) ose standarte 1.8 - 2 Gy/d.

Ri-rrezatimi në këto raste kryesisht shoqërohet me kimioterapi konkomitante 5-FU.

Duhet marrë në konsideratë përdorimi i fushave të vogla të rrezatimit me qëllim shmangien e zorrëve të holla dhe të vezikës urinare.

Pacientët e selektuar për ri-rrezatim mund tё jenё:

* Me rekurrencë lokale ose sëmundje metastatike, atëherë kur vuajnë nga dhimbje e padurueshme/apo hemorragji.
* Ata duhet të kenë performancë (PS) ≥ 70% dhe jo histori obstruksioni.
* Doza optimale dhe teknika më e mirëështë ende në studim: Paliativ apo Kurativ.

Per te marre vendimin nese pacienti mund t’i nenshtrohet ri-rrezatimit duhet te kemi parasysh:

:

* + Doza fillestare që ka marrë nё trajtimin e mëparshëm
	+ Përfshirja e zorrëve në fushën e mëparshme të trajtimit
	+ Distanca nga koha e rekurrencës (1 vit)
	+ Volumi i trajtuar më parë
* Duhet bërë çdo përpjekje për të kufizuar dozën e zorrëve dhe të vezikës urinare.
* Duhet bërë çdo përpjekje për të përftuar rezeksion R0.

### Radioterapia palliative:

Radioterapia paliative paraqet indikacion nё rastet e pacientёve tё paoperueshёm dhe nё stadet M1b (rastet me makrometastaza).

 Obiektivat:

* Reduktimi i dhimbjes loko-regjionale (nga kompresioni, infiltrimi) dhe reduktimi i rektoragjisё:

Parashikon trajtimin me dozё 30 Gy (3 Gy/fraksioni pёr 10 seanca) ose 4 Gy/fraksion pёr 5-6 seanca;

* Reduktimi i masёs tumorale: 45 Gy (1.8 Gy/ditё pёr 25 seanca) +/- KT. Rekomandohet rivlerёsim i pёrgjigjes brenda intervalit 3 javё nga pёrfundimi i radioterapisё, pasi nё disa raste pacienti mund tё bёhet i operueshёm nё mungesё tё metastazave nё distancё, ose tё vazhdohet me mbidozim (boost) 10-20 Gy.

# 2.5 Kimioterapia: Aplikimi dhe Parimet

2.5.1Çfarëquhet përgjigje klinike complete:

* Mungesa e ndonjë tumori të palpueshëm,
* ose jorregullshmëri në DRE,
* jo lezion i dukshëm në rektoskopi përveçse një cikatrice e sheshtë, teleangiektazi apo zbardhje e mukozës.

2.5.2Vlerësimi për metastaza pas KT/RT

Nuk rekomandohet ri-stadifikimi rutinë.

Pacientët me **cT4**, që mund të rrezikohen për CRM +, ata me EMVI duhet të bëjnë CT\_scan para kirurgjisë për të përjashtuar metastazat.

Nëse diagnostikohen metastaza rasti duhet të rivlerësohet nga stafi multidisiplinar.

2.5.3Koha pas trajtimit KT/RT preoperatore

6-8 javë pas trajtimit. Në raste të veçanta si psh në pacientë të moshuar mund të shkojë edhe pas 8 javësh.

2.5.4Trajtimi postoperator

KT/RT postoperatore duhet të bëhet në pacientë të selektuar me të dhëna histologjike të këqija papritura pas kirurgjisë primare si psh :

* CRM (+) pozitive,
* perforforacion në zonën e tumorit,
* heqje jokomplete e mezorektit,
* depozita ekstranodale dhe nodale me përhapje ekstranodale afër MRF
* ose në rastet e tjera me risk të lartë kur nuk është dhënë KT/RT preoperatore.

2.5.5Kimioterapia adjuvante

Kimioterapia duhet të jepet në p st II me risk të lartë dhe p st III (në pacientët që kanë marrë trajtim preoperatortë merret në konsideratë st yp). Terapia duhet zakonisht të përmbajëvetëm Fluoropirimidina 5Fu/Lv ose Capecitabine. Në raste të veçanta edhe Oxaliplatin përveç fluorpirimidinave, si psh në N2.

* Kimioterapia neoadjuvante nuk preferohet

2.6Kanceri Rektal - Rekurencat lokale

* RT-KT konkomitante **preoperatore** nëse nuk është dhënë më parë RT dhe pastaj kirurgji.
* Në ata që kanë bërë RT më parë të shihet mundësia për RT shtesë eksterne - rirrezatim ose brakiterapi bazuar në tolerancën e indeve.
* Nëse do të bëhet, kirurgjia kryhet 6-8 javë pas RT.
* Ata që janë trajtuar më parë me RT dhe nuk e kanë si opcion kirurgjinë, trajtimi është kimioterapia paliative.

#

# 2.7 MENAXHIMI I SËMUNDJES METASTATIKE

Në staf multidisiplinar ku do të diskutohet për vendimmarrjen për trajtimin duhet të merren në konsideratëmosha e pacientit,komorbiditeti, preferencat e pacientit ç’është më e rëndësishmja se sa duhet të shtrihet kirurgjia për tumorin primar dhe për metastazat.

Për shumëpacientë me sëmundje metastatike që në diagnozë (metastaza sinkrone),

nuk dihet nëse është më mirë të bëhet trajtim lokoregjional i ndjekur nga trajtim sistemik apo trajtim sistemik pasuar nga trajtim lokoregjional.

KT/RT konvencionale me Fluoropirimidine nuk është pothuaj kurrë e indikuar për trajtimin e pacientëve me metastaza sinkrone.

Për pacientët me sëmundje sinkrone oligo-metastatike

* Nëse si tumori primar ashtu edhe metastazat janë të heqshme dhe pacienti mund të tolerojë trajtimin intensiv, mund të bëhet fillimisht radioterapi (5x5 Gy/25 Gy total) në tumorin primar duke përfshirë dhe limfonodujt e afërt pasuar nga kimioterapia e kombinuar.

Pas 6-8 javësh duhet bërë vlerësimi dhe kirurgji e tumorit primarose metastazave pas rreth 3 muajve ose kur konsiderohet e përshtatshme. Rekomandohet 3-6 muaj trajtim ne total.

* Nëse tumori lokalisht i avancuar, dhe metastazat janë të rezekueshme.

E njëjta strategji si pika më lart. Kirugjia e tumorit primar duhet të bëhet deri të paktën pas 5-6 muaj nga Radioterapia.

* Nëse metastazat janë jo të heqshme dhe duhet të zvogëlohen para kirurgjisë së planifikuar, mund të aplikohet e njëjta strategji si më lart. Alternativë tjetër është të fillohet me kimioterapi të kombinuar, pas 2-4 muaj bëhet vlerësimi ( vazhdohet me kimioterapi sa të arrihet regres i mjaftueshëm). Mund tëvazhdohet me radioterapi *short course* (5x5 Gy), kirurgji hepatike që do të vijojë me heqjen e tumorit primar rektal dhe do të vlerësohet nëse do të marrë kimioterapi adjuvante.
* Proçedura të tjera kirurgjikale ose proçedura të vendosjes së stentit duhet të konsiderohen paliative.
* Kimioterapia duhet të bëhet herët.
* Kimioterapia 5FU/LV ose Capecitabine në kombinime të ndryshme me Oxaliplatin ose Irinotecan me ose pa antikorp monoklonal.

Cetuximab ose Panitunumab vetem ne tumoret KRAS wild –type , Bevacizumab mund të përdoret pavarësisht statusit të KRAS.

Në pacientë me performancë (PS) të mirë janë kandidatë për terapi të linjës II.

Linja III e kimioterapise mund te behet ne paciente te selektuar me performance te mire.

# Ndjekja(Follow up)

* Vlerësim klinik duhet te behet te pakten çdo 6 muaj për 2 vjet
* Kolonoskopi brenda vitit nëse nuk është bërë në kohën e diagnozës
* Markerat tumorale te pakten çdo 6 muaj deri në 3 vjet
* Minimumi 2 CT\_scan të toraksit, abdomenit e pelvisit 2 vitet e para
* Kolonoskopi me rezeksion të polipeve çdo 5 vjet deri në 75 vjeç
* Në rastin e CRM+ survejimi duhet të jetë më i kujdeshëm për shkak të riskut për rekurrenca lokale.

#

# **KANCERI KOLOREKTAL METASTATIK**

Pacientë të prezantuar në stad metastatik duhet t’i jepet përparësi trajtimit për të kontrolluar simptomat lidhur me tumorin primar.

Nëse është simptomatik është e nevojshme një ndërhyrje kirurgjikale ose endoskopike (rezeksion i tumorit primar, dhe/ose stomi dekompresive, stent endoskopik) paliative që do të pasohet nga kimioterapia.

Duhet diskutuar trajtimin në staf multidisiplinar ku të jetë prezent **kirurgu** që merret me kirurgjine e kancerit kolorektal, kirurgë me eksperiencë në kirurgjinë hepatobiliare dhe/ose **kirurgë torakalë** për metastazat pulmonare, **imazherist**, **onko-radioterapeut** dhe **onkolog mjekesor.**

**Shumica e pacientëve nuk mund t’i nështrohen rezeksionit kurativ të metastazave.**

Megjithatëduhen selektuar pacientët që mund t’u hiqen metastazat ose që mund të bëhen të heqshme pas trajtimit sistemik.

1.Ekzaminimet

Kolonoskopi, CT\_scan torako-abdominal e preferuar , vetëm në pamundësi të CT\_së bëhet eko abdominale e ro/grafi pulmoni, gjak komplet, ekzaminimet biokimike, përcaktimi i K-RAS dhe BRAF, MSI nëse është e mundur, PET CT opcionale përpara interventeve madhore abdominale ose torakale.

Testimi për sensitivitetin ndaj kimioterapisë(dihidropirimidine) nuk ështe i rekomandueshëm si rutinë.

**2.Semundja oligometastatike (OMD)**

OMD karakterizohet nga metastaza deri ne 3 lokalizime të ndryshme, me 5 ose

më shumë lezione ku predominojnë visceralet dhe me raste limfonodulare(vende tipike tëmetastazave janë mëlçia, mushkëritë, peritoneumi,limfodujt dhe ovaret).

Strategjia e trajtimit duhet të bazohet në mundësinë për tëarritur ablacion komplet të të gjitha masave tumorale duke bërërezeksion kirurgjikal R0 dhe/ose LAR (trajtim lokal ablativ).

Terapitë lokoregjionale

* Termoablacioni me radiofrekuence duhet të limitohet në raste të selektuara e nuk mund të zëvendësojë kirurgjinë ose kimioterapinë.
* Kimioterapia lokoregjionale nuk ka ndonjë avantazh madhor ndaj kimioterapisë sistemike, vetëm një avantazh marginal në mbijetesë, por që shoqërohet me shumë probleme teknike. Prandaj mund të bëhet vetëm në stade shumë të selektuara ose në terren të studimeve klinike.

3.Trajtimi i St IV( kur semundja eshte ne st IV që në diagnose)

3.1 Nëse metastazat hepatike dhe /ose pulmonare të vetme janë të rezekueshme:

1. Kolektomi sinkrone ose në dyetapa i kolonit dhe rezeksion hepatik ose

pulmonar . Trajtim adjuvant – trajtim total perioperator 6 muaj

2) ose kimioterapia neoadjuvante(për 2-3 muaj) XELOX ose FOLFOX të

preferuara ose*FOLFIRI (kategoria 2B)*pasuar nga kolektomi sinkrone ose në dy

 etapa dhe rezeksion i metave. Më pas observim ose kimioterapi2-3 mua,

ose XELOX, FOLFOX ose 5FU/ LV ose capecitabine.

1. Kolektomi pasuar nga KT (2-3 muaj),( skemat si më siper) dhe pastaj rezeksion i

metastazave. Pasuar me KT.

4.Metastaza të parezekueshme hepatike dhe/ose vetëm pulmonare

Kimioterapi perioperatore 6 muaj në total e preferuar

* KT *(FOLFOX ose XELOX* ± *bevacizumab* ose *FOLFIRI (kategoria 2B)*

(doza e fundit e bevacizumab të jetë bërë të paktën 6 javë para kirurgjisë dhe rifillimi pas kirurgjisë 6-8 jave për arsye se ende nuk është vlerësuar si duhet sa i sigurtëështë),

***ose*** *FOLFIRI ose FOLFOX* ±*panitunumab ose cetuximab (vetëm në gjenet KRAS/NRAS wilde –type (W-T),*

***ose*** *alternative FOLFOXIRI* ± *Bevacizumab)*pasuar nga kolektomi sinkrone ose staged dhe rezeksion i metave. dhe çdo 2 muaj vlerësim nëse janë bërë ose jo të rezekueshme.

**a)** Nëse mbeten të parezekueshme vazhdohet me kimioterapi.

**b)** Nëse metat janë bërë të rezekueshme pas KT rezeksion sinkron ose në dy

 etapa i kolonit dhe metave hepatike. Mund të vazhdohet me kimioterapi

 ± agjentë biologjikë (kategoria 2B për agjentët biologjikë) ose observim.

* Në rast rreziku të menjëhershëm si psh obstruksion ose hemorragji e rëndësishme bëhet rezeksion i kolonit.

Metastaza sinkrone abdominale ose peritoneale:

1) Nëse nuk janë obstruktive bëhet kimioterapi.

2) Nëse janë obstruktive bëhen proçedura kirurgjikale: bypass, stend , rezeksion i

 kolonit.. dhe pastaj vlerësohet për kimioterapi.

5.Kriteret për rezeksion hepatik

* Rezeksioni hepatik është trajtim i zgjedhur për metastazat hepatike nga kanceri kolorektal që janëtë rezekueshme.
* Duhet që të jetë e mundur që të bëhet rezeksioni komplet, duke ruajtur funksion hepatik.
* Duhet të jetë bërë rezeksion i plote R0 i tumorit primar.Nuk duhet të ketë metastaza ekstrahepatike të paheqshme.
* Metastazat hepatike dhe tumori primar duhet të hiqen me qëllim kurativ. Mund të kryhen në një operacion ose te ndryshem (staged approach).
* Nëse nuk mund të bëhet rezeksion kurativ për shkak të pamundësisë për të lënë një volum hepatik të mjaftueshëm, mund të bëhet embolizim preoperator i venës. Mund të bëhet rezeksion hepatik në një etapë të dytë.

# 6.Rekurrenca

* Nëse ka rritje të CEA-s , por kolonoskopia, ekzaminimi fizik dhe CT toraksi +abdomeni +pelvis negativ, atëherë (PET opcionale) do të përsëritet CT pas 3 muajve.
* Nëse janë gjetur metastaza metakrone në ekzaminimet imazherike ± biopsi do të vlerësohen nëse janë apo jo të rezekueshme.
1. **Nëse janë të rezekueshme** (PET ?) mund të bëhet në fillim kirurgji ose të fillohet me
* KT neoadjuvante.
* Në varësi të përgjigjes ndaj KT neoadjuvante mund të bëhet rezeksion ose të vazhdojë trajtimin me kimioterapi.
* Nëse nuk ka rritje të tumorit nën KT neoadjuvante vazhdohet me po atë skemë, nëse ka rritje ndërrohet skema e KT.
1. **Nëse metastazat janë të parezekueshme** bëhet kimioterapi dhe mund të bëhet vlerësim çdo 2 muaj nëse mund të jenë bërë të rezekueshme.
* Nëse rezekohen mund të vazhdohet me kimioterapi ose observim.

**7.Trajtimi me KT për stadin metastatik**

 **7.1Kanceri i Kolonit + Kanceri Rektal**

* Kombinimi i 5Fu/LV ose Capecitabinës me Oxaliplatin /ose Irinotecan duhet të përdoret në të gjithë pacientët në gjendje të mirë për t’u trajtuar me polikimioterapi.
* KT dublet + Bevacizumab e preferuar si linjë e I në KRAS mutant.
* Bevacizumab mund të përdoret së bashku me kimioterapinë pavarësisht sesi mund të jetë statusi mutacional i KRAS si linjë I*(****fuqia e rekomandimit klinik e fortë, pozitiv,cilësia e evidencës e lartë*)** .
* Nëse nuk është përdorur si linjë e parë mund të përdoret edhe si linjë e II(**f*uqia e rekomandimit klinik e fortë, pozitiv)****.*
* Vazhdimi i Bevacizumabit përtej progresit i shoqëruar me kimioterapi përben një tjetër opcion terapie (evidencë globale e moderuar, fuqia e rekomandimit e lartë).
* Në pacientët në gjendje të përgjithshme të mirë pas progresit të sëmundjes nën një trajtim të mëparshëm mund të përdoret një linjë e II kimioterapie e ndonjëherë edhe linjë III.
* KT dublet + anti-EGFR e preferuar në linjë I në KRAS WT. Anti-EGFR (si Cetuximab)në pacientët KRAS jo mutant (WT) mund të përdoren në linja të ndryshme trajtimi, në kombinime të ndryshme si në kombinim zakonisht me Irinotekan***(fuqia e rekomandimit klinik pozive e fortë-cilësia e evidencës globale e lartë për linjë I, e ulët për linjën III*)** , por dhe/ose Fluoropirimidinat dhe/ose Oxaliplatin**(cilësia e evidencës globale e moderuar, forca e rekomandimit pozitiv, e fortë)**ose edhe si monoterapi (***fuqia e rekomandimit klinik e fortë pozitiv-cilësia e evidencës globale e ulët*)** në pacientet intolerante ndaj Irinotekanit.
* Panitunumab mund të përdoret si monoterapi në pacientët KRAS jo mutant (WT) në pacientë të trajtuar më parë me linja të ndryshme trajtimi me KT që nuk janë trajtuar më parë me Cetuximab ose që janë trajtuar , por e kanë ndërprerëCetuximabin në mungesë të progresit të sëmundjes për arsye të reaksioneve infuzionale.
* Nëse do të përdoret së bashku me kimioterapinë Panitunumab (WT) preferohet në linjë të I së bashku me FOLFOX, kurse në linjë të II me FOLFIRI-n.
* Capecitabine ose 5FU/Lv bolus nuk duhet të kombinohen me antikorpet antiEGFR.
* Pacientët duhet të marrin të tre agjentëtcitostatikë e të gjithë target terapitë gjatë procesit të trajtimit kur është e mundur. Radha është ende e paqartë.

 **7.2Ndërprerja e terapisë dhe kimioterapia mbajtëse**

Nëse pacientët kanë marrë si linjë të parë XELOX , FOLFOX, FOLFOXIRI + Bevacizumab të vazhdoje trajtimi me Fluoropirimidine + Bevacizumab.

Në ata që kanë marrë FOLFIRI të vazhdojë deri në përgjigjen optimale ose derisa të tolerohet trajtimi.

Në ata që kanë marrë vetëm Fluropirimidine +Bevacizumab të vazhdohet deri në progres e pastaj të ndërrohet skema.

Bevacizumab vetëm nuk rekomandohet.

*Mund të përdoren kombinime të Oxaliplatinit ose Irinotekanit si më poshtë:*

* Fluropirimidinat 5Fu/LV ose Capecitabine në kombinim me Oxaliplatinin Alternativë tjetër mund të jetë kombinimi i Fluoropirimidinave me Irinotekan.

Preferohet FOLFIRI, por mund të zëvendësohet edhe me XELIRI.

* Si linjë e dytë, nëse në fillim është përdorim në skemën e kimioterapisë Oxaliplatin në kombinim me Fluoropirimidina, do të përdoret kombinimi i Fluoropirimidinave me Irinotekan.

Nëse është përdorur fillimisht Irinotekan do të përdoret si linjë e dytë Oxaliplatin në kombinim me fluoropirimidinat.

* Në sëmundjen metakrone nëse në adjuvancëështë përdorur FOLFOX ose XELOX dhe relapse më shumë se 1 vit (ose dhe të paktën më shumë se 2 muaj nga trajtimi), mund të përdoret edhe e njëjta skemë kimioterapie për sa kohë tolerohet toksiciteti.
* Skemat e kimioterapisë mund të kombinohen ose jo me Bevacizumab.
* Alternative -FOLFOXIRI ± Bevacizumab pavarësisht statusit BRAF përbën opcion terapeutik, kurse në BRAF mutant është terapi e këshilluar.
* Alternativa të tjera trajtimi me KT janë monoterapia me 5FU/LV, Capecitabina ose Irinotecan.
* Nëse pacientët nuk kanë marrë Bevacizumb ne linje te marre duhet të merret në konsideratë trajtimi me një angiogjenik si Bevacizumab + kimioterapi ose Aflibercept ose Ramucirumab në kombinim me FOLFIRI(***niveli i evidencës globale për Aflibercept +FOLFIRI e moderuar, forca e rekomandimit pozitiv e fortë***).
* **Regorafenib** ose **Trifluridine /Tipiracil** në pacientët që janë trajtuar më parë me Fluoropirimidina, Oxaliplatin, Bevacizumab, agjentë anti EGFR.
* Terapia e linjës së dytë e të tretë indikohet në pacientë me performancë të mirë dhe funksion organor të ruajtur.

Në pacientët me sëmundje indolente e jo agresive mund të aplikohet një strategji me ndërprerje të trajtimit përkohësisht (*stop and go*) ose mund të vazhdohet me një trajtim më pak agresiv me qëllim reduktimin e???

**7.3.Ku duhet të bazohet përzgjedhja e trajtimit për linjën I**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Karakteristikat e tumorit | Karakteristikat e pacientit | Karakteristikat e trajtimit |
| Madhësia e tumorit, lokalizim | Mosha | Profili toksik |
| Biologjia e tumorit | Statusi i performancës | Fleksibiliteti i administrimit të trajtimit |
| Statusi i KRAS | Funksioni organor | Statusi socio-ekonomik |
| Statusi i BRAF | Komorbideti, qëndrimi i pacientit,pritshmëritëdhe preferencat | Cilësia e jetës |

Terapia mund të modifikohet duke pasur parasysh karakteristikat e mësipërme.

Vlerësimi i përgjigjes

Është e rëndësishme të vlerësohet 2-3 muaj pas kimioterapisë.

* Historiku i sëmundjes,vlerësimi i gjendjes së përgjithshme, efekteve anësore të kimioterapisë dhe kualiteti i jetës.
* Ekzaminimi fizik.
* CEA (±CA19-9).
* CT ose MRI e zonave të prekura.
* Nëse do të vazhdohet kimioterapia pacienti duhet të vlerësohet çdo 2-3muaj.
* Çdo 3-6 muaj Follow-Up për CEA e CT\_scan 3 vitet e para për pacientët që u është bërë rezeksion komplet i metastazave.

Disa skema te KT (dozat e kimioterapisë mund të modifikohen në varësi të performancës, tolerancës ndaj trajtimit, sëmundjeve shoqëruese, ekzaminimeve të gjakut..).

Në disa raste mund të zëvendësohet infuzioni i vazhdueshem me atë bolus.

Në varësi të statusit të BRAF dhe MSI në kancerin kolorektal metastatik mund të merret në konsideratë trajtimi me Imunoterapi.

mFOLFOX6: Oxaliplatin 85 mg/m 2 IV mbi dy orë në diten 1 **plus**Leucovorin 400 mg/m 2 IV

mbi 2 orë në diten 1 **plus** 5-FU 400 mg/m 2 IV bolus në ditën 1, **pastaj** 2400 mg/m 2 mbi 46-

48 hours continuous infusion; çdo 2 javë.

 Capecitabine 1000- 1250 mg/m 22 herë në ditë D1-14 çdo 21 ditë deri 8 cikle në adjuvancë.

 XELOX: Oxaliplatin 130 mg/m 2 mbi 2 orë D1 **plus**Capecitabine 1000 mg/m 2 PO BID ne

 ditën e 1-14 çdo 3 javë për8 cikle **ose**

 Leucovorin 500 mg/m 2e dhënë si 2-orë infuzion dhe përsëritet 6 javë**plus**5-FU 500 mg/m 2

 jepet si bolus 1 orë pas fillimit tëLeucovorinës dhe përsëritet 6 herë çdo javëçdo 8 javë për

 4 cikle; **ose**

 Leucovorin 400 mg/m 2 IV mbi 2 orë D1 **plus** 5-FU bolus 400 mg/m 2, **pastaj** 1200 mg/m2

 /ditë për 2 ditë (total 2400 mg/m 2 mbi 46-48 orë) infusion i vazhdueshëm; çdo 2 javë.

 FOLFIRI: [Irinotecan](http://reference.medscape.com/drug/camptosar-irinotecan-342252) 180 mg/m 2 IV per 30-90 min D1 **plus**Leucovorin 400 mg/m 2 IV I dhe

 Irinotecan infuzion D1 **plus** 5-FU 400 mg/m 2 IV bolus D1, **pastaj**  2400 mg/m 2mbi 46-48

 orë infuzion i vazhdueshëm; çdo 2 javë.

 XELOX me ose pa Bevacizumab: Oxaliplatin 130 mg/m 2mbi 2 ore D1 **plus**Capecitabine

 1000 mg/m 2 PO 2 herë në ditë për 14 ditë; çdo 3 javë**plus**[Bevacizumab](http://reference.medscape.com/drug/avastin-bevacizumab-342257)7.5 mg/kg IV çdo 3

 javë.

 mFOLFOX6 plus Bevacizumab: Bevacizumab 5 mg/kg për 30-90 min D1 **plus**Oxaliplatin

 85 mg/m 2 IV mbi 2 ore D1 **plus** Leucovorin 400 mg/m 2 IV mbi 2 orëD1 **plus** 5-FU 400

 mg/m 2 IV bolus D1, **pastaj** 2400 mg/m 2 për 46-48 orë infuzion i vazhdueshëm; çdo 2 javë

 për 4-6 cikle pastaj vlerësim për terapi mbajtëse.

 FOLFIRI plus Bevacizumab: Bevacizumab 5 mg/kg për 30-90 min.D1 **plus** Irinotecan 180

 mg/m 2 IV për 30-90 min D1 **plus**Leucovorin 400 mg/m 2 IV infusion të arrijë kohëzgjatjen e

 infuzionit tëIrinotecanitD1 **plus** 5-FU 400 mg/m 2 IV bolus D1,**pastaj**2400 mg/m 2 për 46

 orë infuzion i vazhdueshëm; çdo 2 javë për 4-6 cikle.

 mFOLFOX6 plus Cetuximab (vetëm për pan-RAS wild-type tumors): [Cetuximab](http://reference.medscape.com/drug/erbitux-cetuximab-342237) 400 mg/m 2

 D1, **pastaj**Cetuximab 250 mg/m 2javor **plus** Oxaliplatin 85 mg/m 2 IV për 2 orë D1

 **plus** Leucovorin 400 mg/m 2 IV mbi 2 orëD1 **plus** 5-FU 400 mg/m 2 IV bolus D1,

 **pastaj**1200 mg/m 2/day për 2 ditëinfusion i vazhdueshëm; çdo 2 javë për 4-6 cikle.

 FOLFIRI plus cetuximab (vetëm për pan-RAS wild-type tumors): Cetuximab 400 mg/m 2

 loading dose për 2 ore D1, **pastaj**Cetuximab 250 mg/m 2mbi1 orc çdo javc**plus**Irinotecan

 180 mg/m 2 IV për 30-90 min në ditën e 1 **plus**Leucovorin 400 mg/m 2 IV infuzion të arrijë

 kohëzgjatjen e infuzionit tëIrinotecan në D1 **plus** 5-FU 400 mg/m 2 IV bolus në D1,

 **pastaj**  2400 mg/m 2për 46 orëinfusion i vazhdueshëm; çdo 2javë 4-6 cikle.

 FOLFOXIRI: Irinotecan 165 mg/m 2 mbi 60 minuta**pastaj** oxaliplatin 85 mg/m2

 **plus** Leuovorin 400 mg/m 2konkurrentpër 120 minuta**pastaj** 5-FU 3200 mg/m 2për 48

 orë; çdo 2 javë për 4-6 cikle.

 FOLFOXIRI plus bevacizumab: Bevacizumab 5 mg/kg IV per 30-90 min **plus**Irinotecan 165

 mg/m 2për 60 minuta **pastaj**Oxaliplatin 85 mg/m 2**plus**Leucovorin 400 mg/m 2 konkurrent

 për 120 minuta **pastaj** 5-FU 3200 mg/m 2për 48 orë; çdo 2 javë për 4-6 cikle.

 FOLFOXIRI plus Bevacizumab: Bevacizumab 5 mg/kg për 30-90 min D1  **plus**Irinotecan

 165 mg/m 2 IV per 60 min D1  **plus**Oxaliplatin 85 mg/m 2 IV per 2orë D1  **plus**Leucovorin

 400 mg/m 2 IV infuzion të arrijë kohëzgjatjen e infuzionit,Irinotecan iD 1  **plus** 5-FU 1600

 mg/m 2/d për 2ditë (total 3200 mg/m 2 për 48 h) infusion i vazhdueshëm; çdo 2 javë.

 CAPEOX plus bevacizumab: Bevacizumab 7.5 mg/kg për 30-90 min D1 **plus** Oxaliplatin 130

 mg/m 2për 2 orë D1 **plus** Capecitabine 1000 mg/m 2 PO BID për 14 ditë; çdo 21d për 4 cikle

 pasuar nga vlerësim për terapi mbajtëse.

 Capecitabine plus Bevacizumab (në pacientë që nuk mund t’i nënshtrohen trajtimit me

 Oxaliplatin oseIrinotecan): Bevacizumab 7.5 mg/kg D1 **plus** Capecitabine 850-1250 mg/m 2

 PO BID for 14d; çdo 21 d për 8 cikle**pastaj**  rivlerësim për terapi mbajtëse.

 DeGramont regimen plus Bevacizumab (në pacientë që nuk tolerojnë dot Oxaliplatin ose

 Irinotecanin): Bevacizumab 5 mg/kg për 30-90 min D1 **plus** Leucovorin 400 mg/m 2 IV për

 2 orë D1 **plus** 5-FU bolus 400 mg/m 2, **pastaj** 1200 mg/m 2/day për 2-d (total 2400 mg/m 2

 over 46 h) infuzion i vazhdueshëm; përsërit çdo 2 javë për 4-6 cikle dhe rivlerësim për terapi

 mbajtëse.

 Bevacizumab plus 5-FU dhe Leucovorin (Roswell Park) ( në pacientë që nuk tolerojnë dot

 Oxaliplatin ose Irinotecanin ): Bevacizumab 5 mg/kg për 30-90 min D1 **plus** Leucovorin 500

 mg/m 2 për 2 orë**plus** 5-FU 500 mg/m 2 bolus çdo 2 javë për 4-6 cikle dhe vlerësim për terapi

 mbajtëse.

 Capecitabine: Capecitabine 850-1250 mg/m 22 herë në ditë D1-14; çdo 21 d deri nëprogress.

 Roswell Park regimen: Leucovorin 500 mg/m 2 IV çdo javë per 6 jave per 2 ore pasuar nga

 5-FU 500 mg/m 2 IV bolus javor për 6 javë; përsërit ciklin çdo 8 javëIrinotecan + Cetuximab

 Regorafenib 160mg per 21 ditë, ciklet 28 ditore

 Trifluridine/tipiracil llogaritet në bazë të peshës

 (skemat e kimioterapisë mund të jenë± target terapi).

**Shkurtimet (Akronimet)**

KT- Kimioterapi

RT- Radioterapi

CT- Tomografi e kompjuterizuar

MRI- Rezonance magnetike

LV - Leucovorin

KI – kundërindikacion

CA- Kanceri

Ky protokoll u bazua ne rekomandimet:

1. ESMO - Europian Society of Medical Oncology

2. ESTRO - Europian Society for Radiotherapy & Oncology

3. NCCN - National Comprehensive Cancer Network

4. AIOM - Associazione Italiana di Oncologia Medica

5. AIRO - Associazione Italiana Radioterapia e Oncologia clinica

6. MD Anderson Cancer Center Guidelines