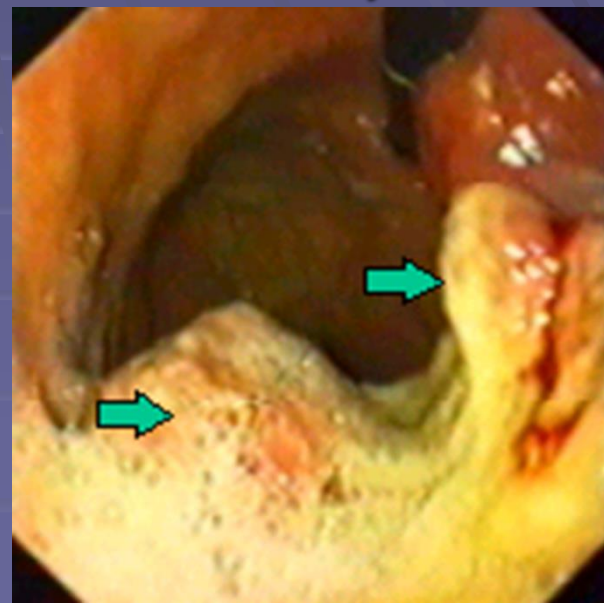


A GASZTROINTESTINÁLIS TRAKTUS MALIGNUS BETEGSÉGEI Felső GI rendszer

Belgyógyász szakvizsga előkészítő tanfolyam

Karádi Oszkár

2020. május 21.
PTE Onkoterápiás Intézet



A daganatos beteg kezelése

STAGING

Ha „gyógyítható”



CÉL

Ha nem gyógyítható



Eltávolítani az összes észlelhető tumor gócot (DFS, OS növelése)

Krónikussá tenni a daganatos betegséget (PFS-TTP, OS növelése)



ESZKÖZ



Kuratív kezelés (műtét)

(egyes tumoroknál kemoterápiával vagy sugárkezeléssel is megvalósítható)

Palliatív kezelések

(gyógyszeres- és/vagy sugárkezelés, műtét)



ONKOLÓGIA SZEREPE



Rossz prognózis esetén (prognosztikai faktorok szerepe!!) a relapszus esélyét csökkentő posztoperatív (**adjuváns**) kezelés, vagy a műtéti eredményt javító **neoadjuváns** -preop. kezelés)

szimultán vagy **egymást követő kezelési sémákkal** („vonalak”) elérni a minél hosszabb progresszió mentes időt. **Fenntartó th.**

Onkológiai kezelés klinikai célja szerint

Kuratív vagy palliatív

Kuratív: daganat eltávolítása / daganatsejtek pusztítása → **daganat mentes beteg** (óvatosan a „gyógyult” kifejezéssel!)

- **Neoadjuváns (preop.):** célja (legtöbbször) a tumornagyság csökkentése („downstaging”) – a műtét sikerének (R0) növelése, de túlélést is növelhet!
- **Adjuváns (postop.):** a makroszkópos tumor teljes eltávolítását követően célja a daganat kiújulás esélyének csökkentése (metasztázis vagy lokális relapszus megelőzése) akkor, ha a rossz prognosztikai faktorok alapján nagy az esély a relapszusra. Növeli a betegségmentes túlélés idejét (disease free survival, mDFS) és a túlélés idejét (overall survival, mOS)

Onkológiai kezelés klinikai célja szerint

- **Palliatív:** inkurábilis daganat esetén →
krónikussá tenni a betegséget.

Cél: lassítani a tumor progressziót

(time to progression, TTP),

- **hosszabbítani az életet** (mOS),
- **megfelelő életminőséget** biztosítani (QoL).

Palliatív kezelés melletti progresszió esetén
kezelésváltás → többet „vonali” kezelések

Daganat ellenes terápiára adott válasz értékelése: RECIST

Palliatív kezelések alatt rendszeresen (3 havonta) végzett kontroll képalkotó vizsgálatokon a tumorgócok nagyságának és számának változását értékeli:
Amennyiben a kijelölt tumorgóc átmérője...

- $>20\%$ nő vagy új tumorgóc jelent meg = progresszió (**PD**)
- $30\% <$ csökkenést mutat = részleges regresszió (**PR**)
- $+20 - -30\%$ között változik = változatlan, stabil betegség (**SD**)
- Detektálási határ alá zsugorodik = teljes regresszió / remisszió (**CR**) radiológiai, patológiai

AZ EMÉSZTŐSZERVI PRIMER DAGANATOK GYAKORISÁGA

szervek:

az összes daganatos betegségből
való részesedésük Magyarországon:

■ <u>nyelőcső</u>	1,5%
■ <u>gyomor</u>	7%
■ <u>vékonybél</u> (duodenum)	<1%
■ vastagbél	14%
■ <u>máj</u>	3%
■ <u>epeutak</u>	3%
■ <u>hasnyálmirigy</u>	5%

összes:

33,5%

A világ daganatos halálozásának 34,4%-a emésztőrendszeri
tumor

Nyelőcső daganat

- **Epidemiológia:** Incidencia: Mo.-on 5-600 új eset/év, ffi:nő=10:1, leggyakoribb: 60-70 éves kor.
- **Szövettan:**
 - Laphámrák** (80%)
 - Adenocarcinoma** (20%) gastro-oesophagealis hámtátmenetben – incidenciája nő
- **Kiindulás** gyakorisága:
 - 1.) mellkasi középső harmad /50%/ (laphám cc)
 - 2.) alsó harmad /35%/ (főleg adenocc.)
 - 3.) felső harmad /15%/ (laphám cc)
 - 4) nyaki szakasz (laphám cc)

Nyelőcső daganat tünetei

- progresszív nyelési nehezítettség (dysphagia)
- odynophagia
- fogyás
- atípusos mellkasi fájdalom
- okkult vérzés, - vashiányos anaemia
- fisztula esetén a légzőszervi panaszok

Nyelőcső daganat

Predispozíció:

- laphám cc: tömény alkohol, korrozív anyag okozta heges nyelvcsőszűkület, dohányzás, forró étel rendszeres fogyasztása, germline RHBDF2 mutáció.
- adenocc.- GERD - Barrett meta- és dysplasia

Prognózis: rossz – 70%-ban van N+

5 éves mOS: 14%:

St.I-II ($\leq T3N0/T2N1$) 5 éves átlag túlélés: 25%

St. III-IV. ($\geq T3N1$ v. M1) mOS: 6 hó

Sajátosságok:

- **Nincs serosa** a mellkasi szakaszon!
- **Nyirokelvezetés** szakaszonként más irányú!

Nyelőcső daganat diagnózisa

Endoscopia

biopszia → szövettan

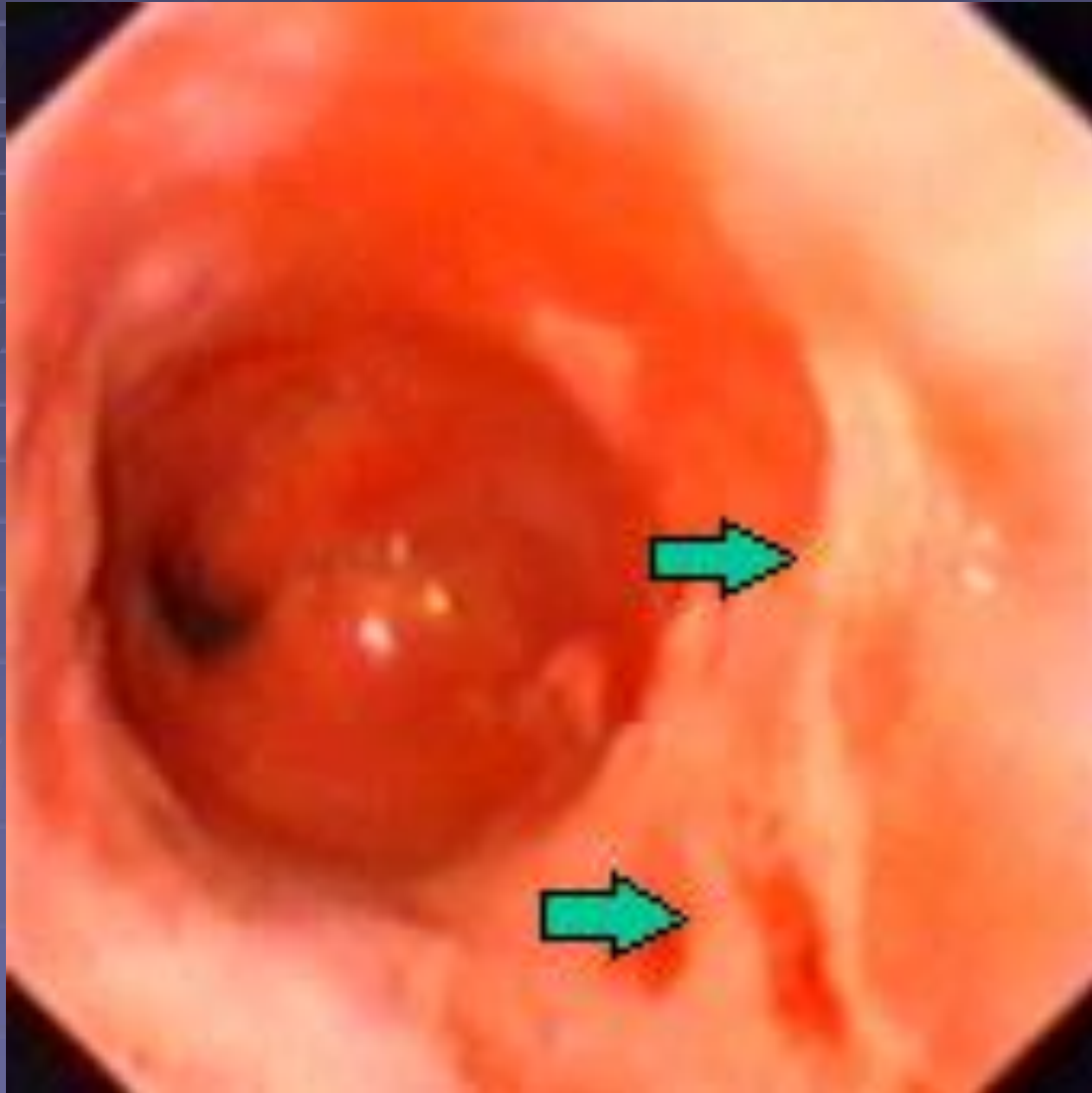
Staging:

Hasi-mellkasi CT

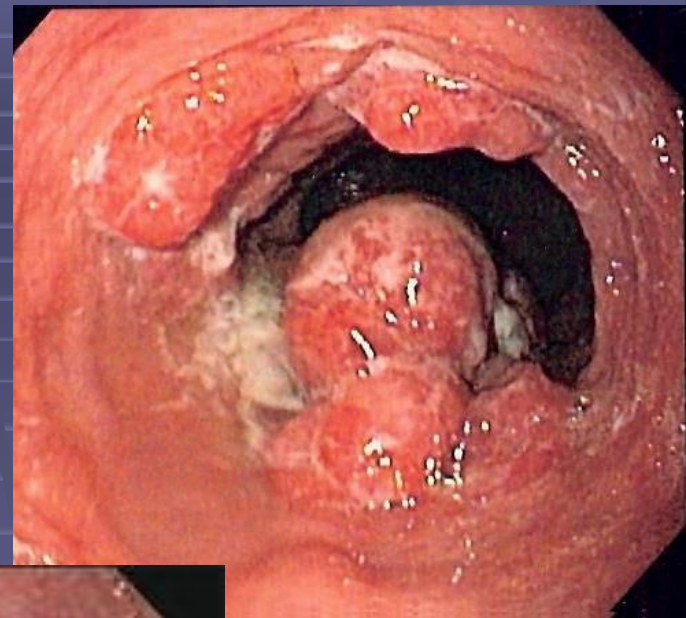
Bronchoscope

EUS

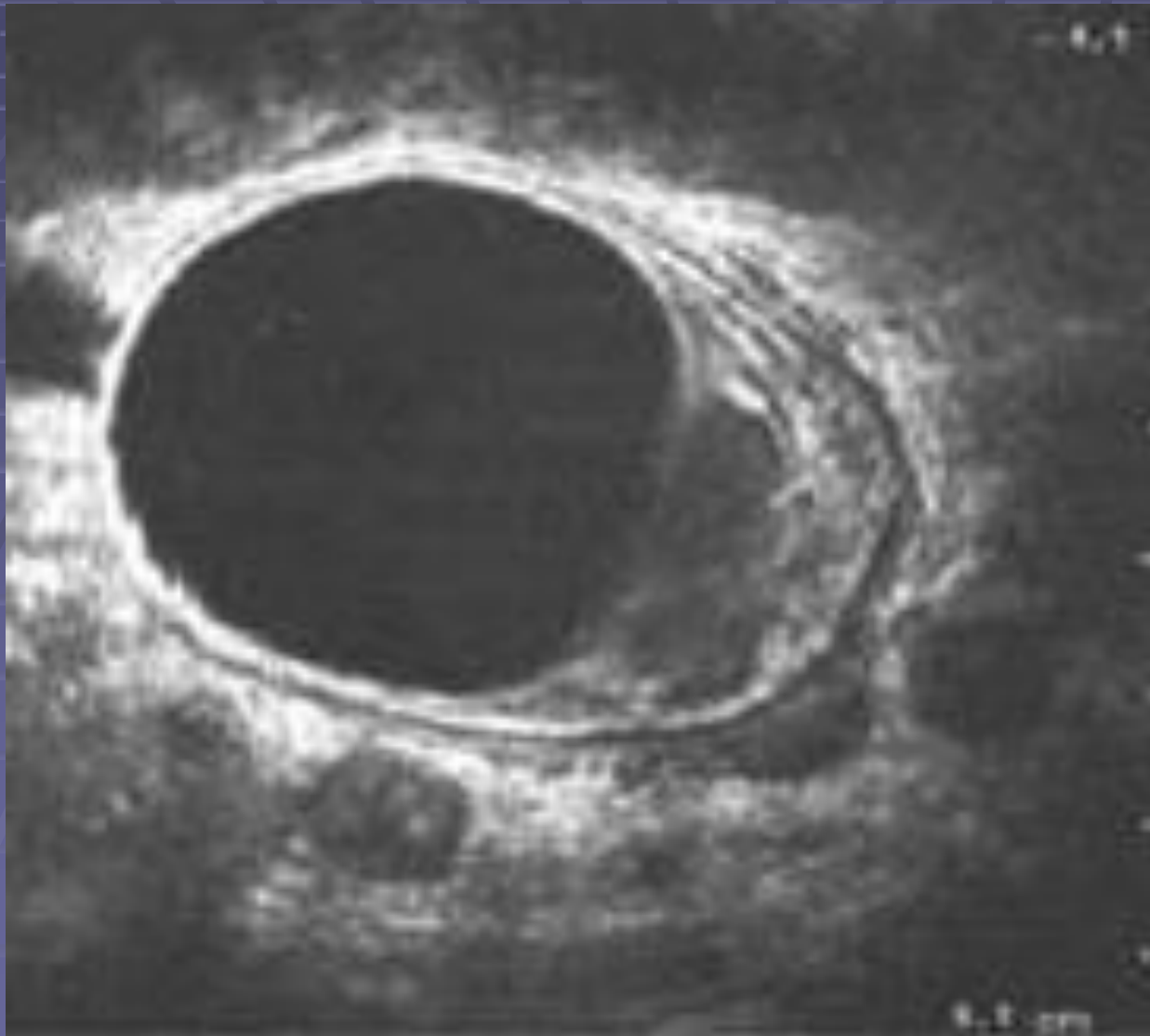
Barrett metaplasia



Nyelőcső daganat képe



Nyelőcső tumor EUS képe



TNM stádium

- T1: mucosa, submucosa infiltrált
- T2: muscularis propriae infiltrált
- T3: adventitia infiltrált
- T4: környező struktúra infiltrált
- N0
- N1
- M0
- M1

Nyelőcső daganat – **kuratív** kezelése

Lokálisan előrehaladott (Tis-4 N0-1 M0) stádiumban jön szóba kuratív kezelés

- **Korai** carcinoma (mucosa-submucosa=**T1N0**): primer műtét = oesophagectomia (Tis – endoscopos mucosectomia)
- **T2-4 N0-1**: neoadjuváns radio-kemoterápia (45-50,4 Gy + 5FU +/- CDDP), majd műtét a kemo-radiáció befejezése után 6-8 héttel (preferált!)

VAGY

- primer műtét után igazolt **T3-4N0 / N1 / R1** esetben: adjuváns radio-kemoterápia (45-50,4 Gy + **5FU**/capecitabine + **CDDP**)

VAGY

- Definitív radio-kemoterápia – rezekciós műtét alternatívája belgyógy. szempontból inoperábilis laphám rák esetében

Nyelőcső daganat – **palliatív** kezelése

M1 stádium esetén (st.IV) vagy rossz PS, lokálisan inoperábilis:

palliatív radio-kemoterápia (**EBRT** + **5FU** + **CDDP**)

+/- brachyterápia boost (3x6 Gy)

VAGY

Kemoterápia:

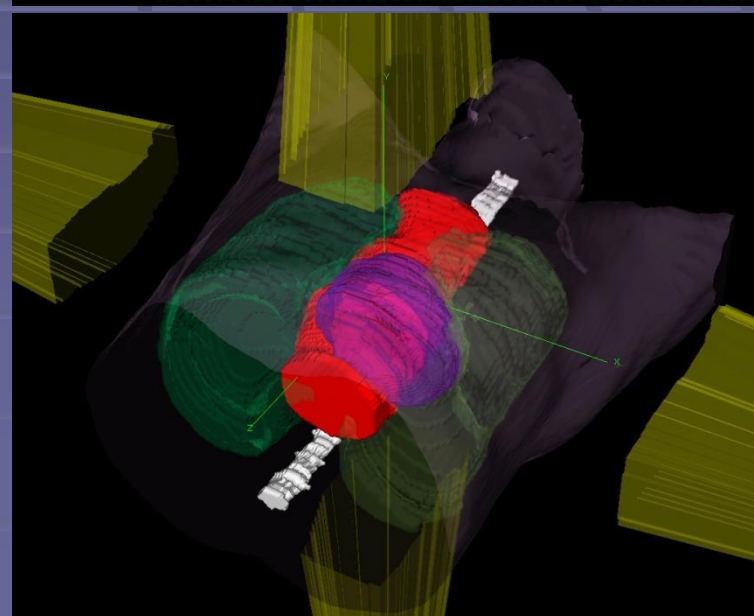
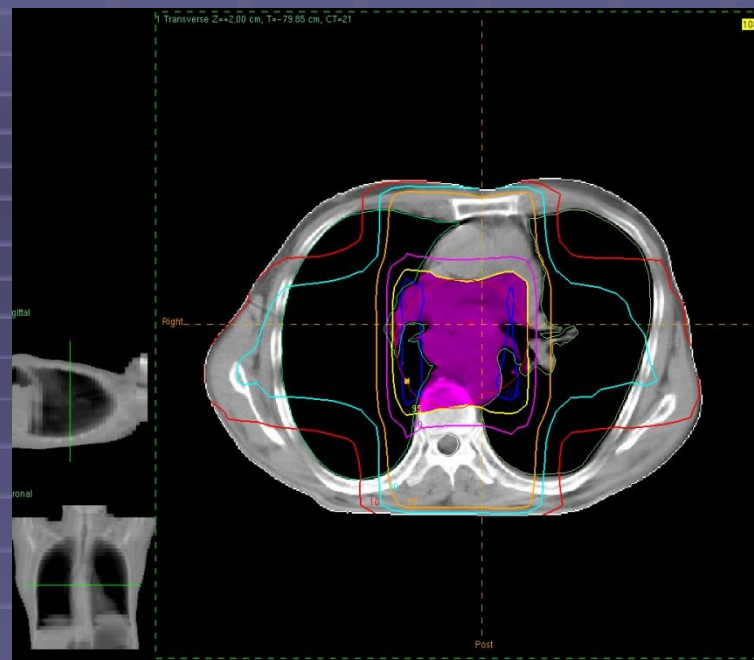
- 5FU/capecitabin + CDDP +/- **trastuzumab** (HER2+ gyomorszáji adenocc. esetén!)
- paclitaxel (*másodvonalai kezelés*)

Szupportív beavatkozások: nyelőcső stent, tápszonda-PEG

Radioterápia nyelőcső daganatban

Preoperatív - posztoperatív

- Technika:
 - 3D conformalis
 - EBRT
 - Brachyterapia (intraluminalis)
- Céltérfogat
elsődleges tumor és az érintett ny.cs.-k.
- Dózis: 50-65 Gy
palliatív 40-50 Gy



Palliáció

Nasogastrikus tápszonda
Sebészi gastrostoma



Dilatáció
Öntáguló fémstent, stabil
műanyagstent

Gyomor daganat



- **Epidemiológia:** 100-300 új beteg/1 millió lakos/év, 55-75 évesek, ffi:nő arány 2:1, csökkenő (?) mortalitás.
- **Predispozíció:**
 - H. pylori** infectio (MALT limfóma),
gyomorfekély
intestinalis metaplasia, - dysplasia
 - I.típ. chr. atrófiás gasztritis (anaemia perniciosa)
 - korábbi gyomorműtét-csonkkarcinoma (20év<)
 - gyomor polypus
 - dohányzás, füstölt ételek, bőséges sófogyasztás

Gyomor daganat tünetei és diagnózisa

- **Tünettan:**

occult **vérzés** → vashiányos **anaemia**

étvágytalanság (húsundor)

fogyás, gyengeség

dyspepsia

epigastrialis **fájdalom** (reflux szerű, 45év<)

Wirhow nyirokcsomó

- **Diagnózis, staging:**

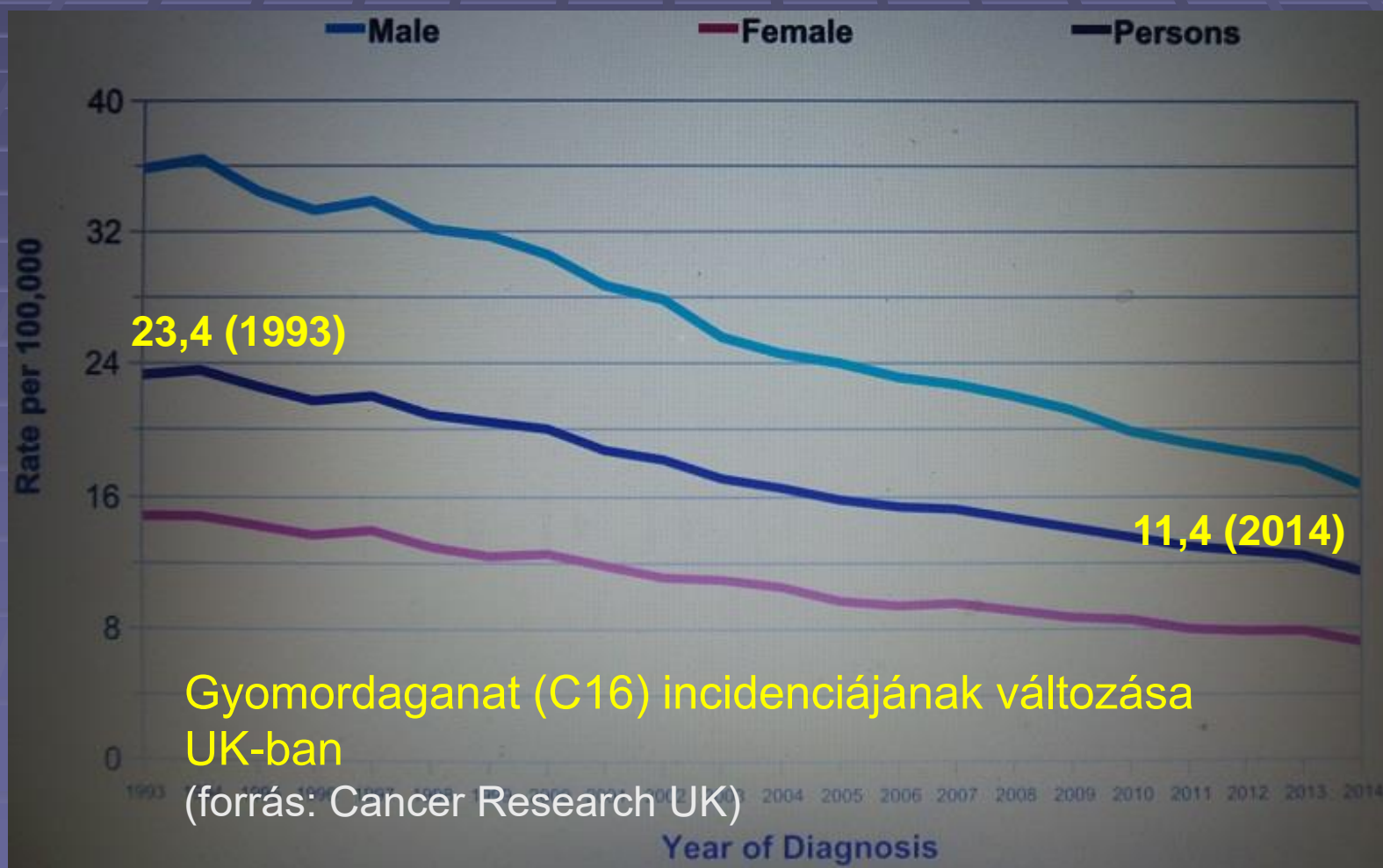
OGB – **szövettan**, **HER2** státusz!

hasi – mellkasi **CT**

laparoscopy – peritoneum vizsgálata!

Incidencia – Etiológia - Diagnosztika

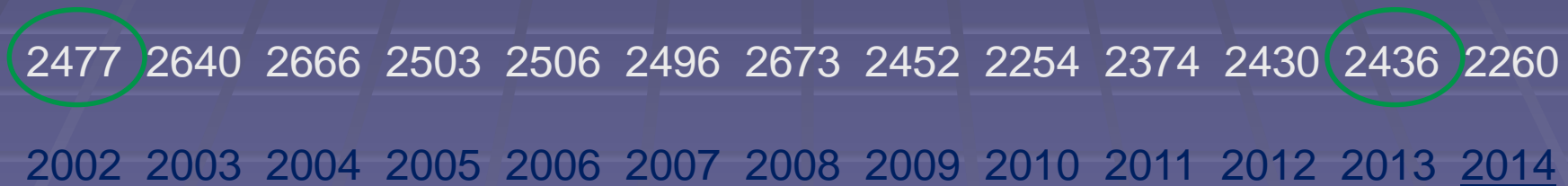
- Csökkenő incidencia – **miért?**



Incidencia – Etiológia - Diagnosztika

■ Csökkenő incidencia ? – miért nem?

Gyomorrák incidencia Magyarországon a **Nemzeti Rákregiszter** (Országos Onkológiai Intézetben egyesített adatok) adataiban (az éves összes bejelentett új eset BNO:C16 kód alapján keresve):

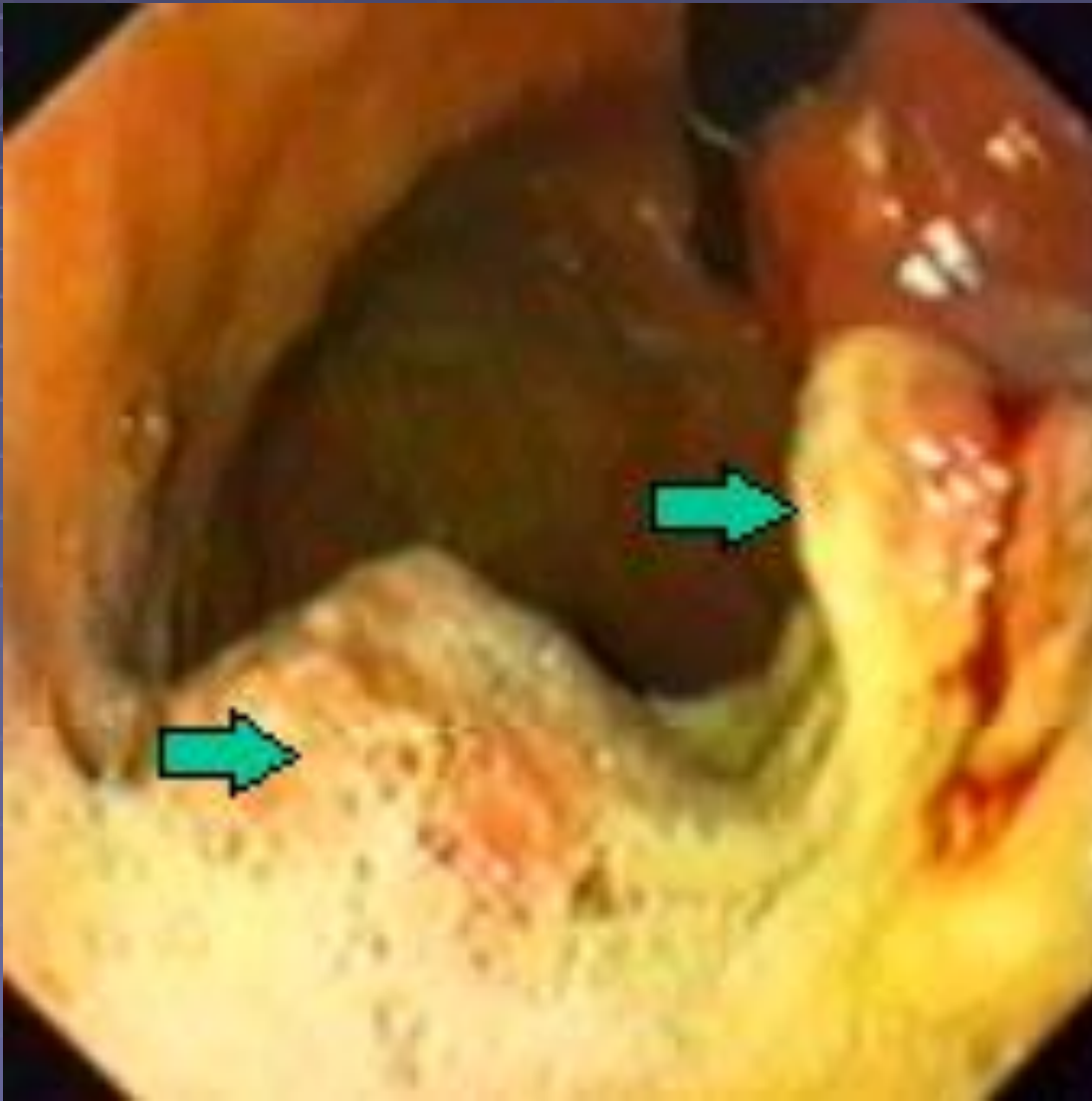


Incidenca: 22,6

Gyomor daganat

- ❑ **Szövettan:** **Adenocarcinoma** 95% (5% limfóma, GIST, NE daganat)
- ❑ **Makroszkópos** megjelenés – **Bormann** beosztás:
 - I. típ.: polypoid morfológia
 - IV. típ.: **linitis plastica** (jellemzően pecsétgyűrű sejt=sigillocellularis)
- ❑ **Hisztológia** (**Laurén**-klasszifikáció):
 - intesztinális** (a daganatsejtek relatíve körülírt csoportokba rendeződve mirigyeket alkotnak, jobb prognózis)
 - diffúz típus** (a daganatsejtek főképp egyedi sejtekként szóródnak szét a gyomorfalban, rosszabb prognózis)
 - (különböző genetikai mutációk és molekulárbiológiai eltérések, de hasonló klinikai megjelenés!)
- ❑ **Genetikai** alapú csoportosítás: Epstein-Barr vírus (PD-L1 expr. jell), Microsatellita instabil (MSI), Microsatellita stabil, Kromoszomálisan instabil (CIN)

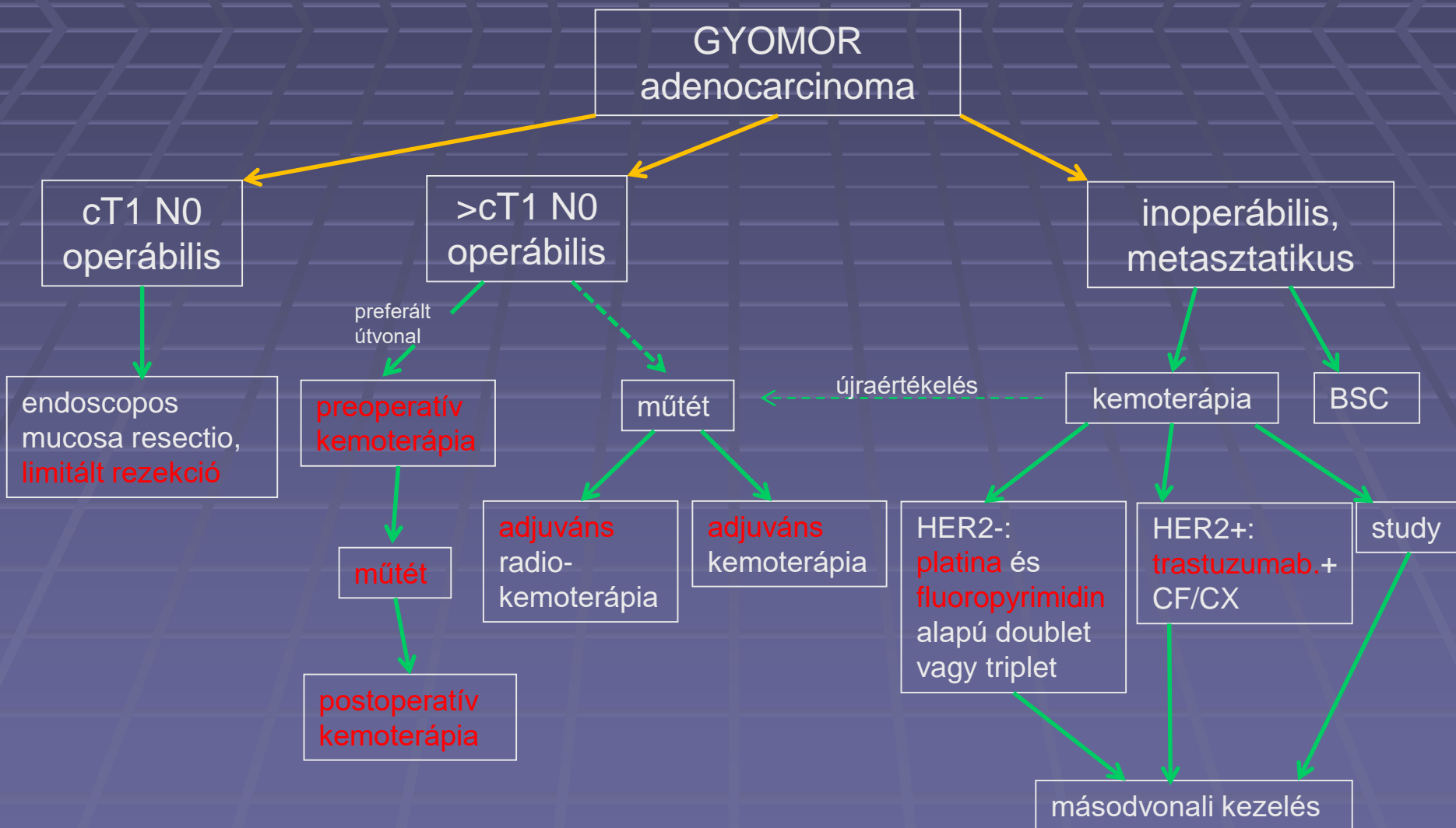
Gyomor corpus daganat



Gyomor tumor - stádiumok

- **T**: T3: subserosa-serosa érintett
- **N**: **Regionalis ny.cs.** – anatómia! Lymphadenectomia
 - I. szint: kis-és nagygörbület menti **D1**
 - II. szint: tr.coeliacus vonalában **D2**
 - III.szint: paraaortikus ny.cs.-k **D3**
- **TNM** regionalis ny.cs. statusz beosztás:
 - N1**: <7+/**min.15 ny.cs.**
 - N2**: 7-15+/min. 15 ny.cs.
 - N3**: >15+
- **M**: távoli ny.cs.: bal supraclavicularis (**Wirhow ny.cs.**),
Hematogén áttét: máj, csont. Direkt terjedés:
carcinosis peritonei, ovárium (**Kruckenbergtu.** 6-8%)

ESMO guideline 2017



Gyomordaganat terápiája - **kuratív**

- Korai gyomortumor = Tis-T1: **műtét** (**gastrectomia + D2 szintű lymphadenectomy**)
- T2/N0-1-től: **neoadjuváns – perioperatív kemoterápia** (preferált!), majd **műtét**:
FLOT 2x3 (5FU+leucovorin+oxaliplatin+taxán) – preferált!
CX 2x3 (capecitabin+cisplatin)

VAGY

- primer műtét esetén T3-4 / N1: **adjuváns kemoterápia**:
5FU/capecitabin + cisplatin (CX séma) vagy **radio-kemoterápia** (irradiatio + **5FU**).

Eredményei: **növeli** a betegség mentes túlélést (**DFS**) és az átlag túlélését (**mOS**).

Prognózis: A reszekábilis gyomorrákok 60-80%-a távolítható el R0 rezekcióval. 5 éves túlélés R0 rezekció esetén is csak 30-37%, az mOS R0 rezekció után 25 hónap.

Gyomordaganat terápiája - **palliatív**

Lokálisan inoperabilis vagy metasztatikus esetben:

Palliatív kemoterápia: **CX/ECX** (+epirubicin)

+/- biol. th.: HER2 poz. gyomordaganatban:
CX+trastuzumab (Herceptin®)

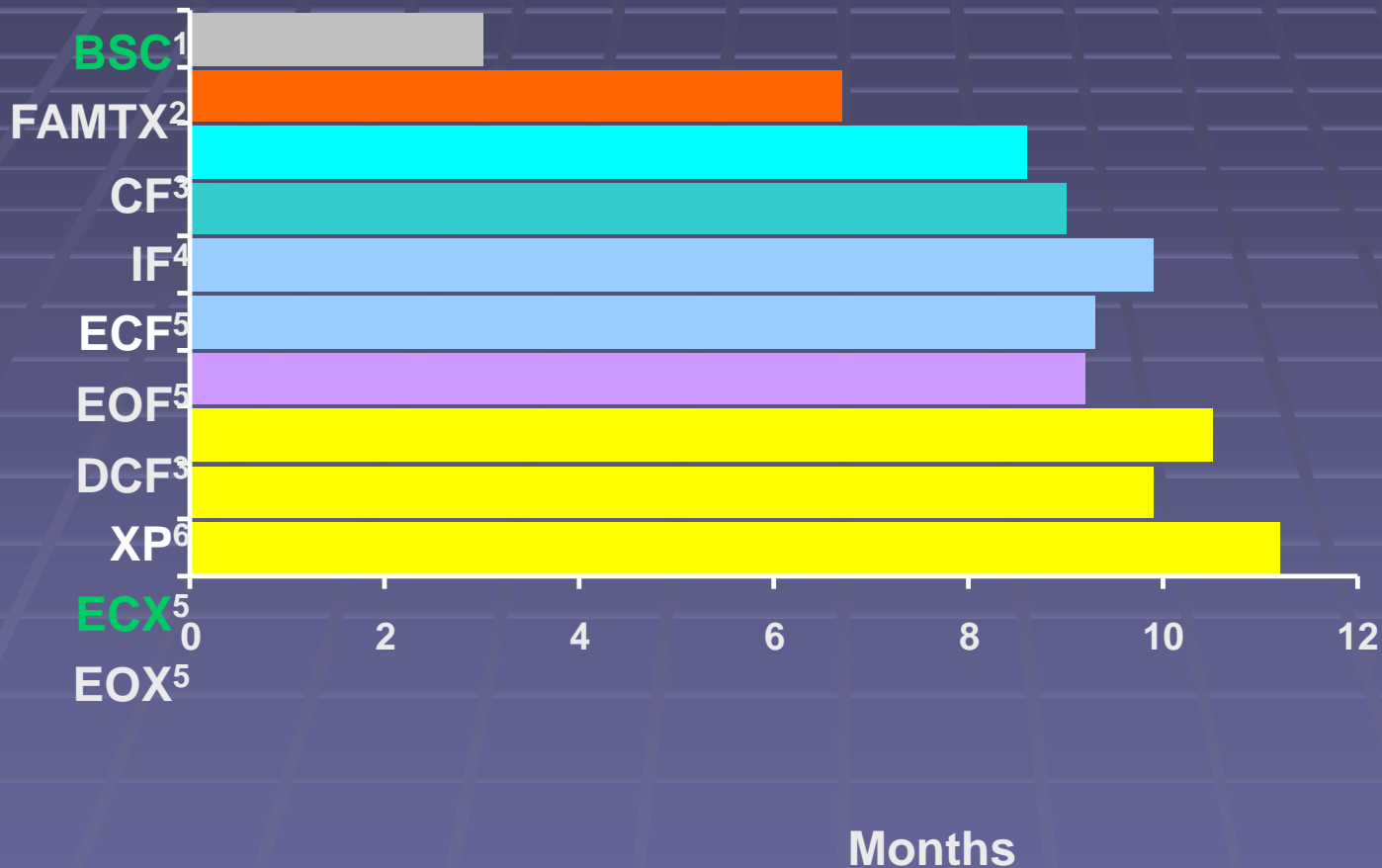
Másodvonalban:

taxán (paclitaxel)

ramucirumab (Cyramsa® anti-VEGFR2) + **paclitaxel**

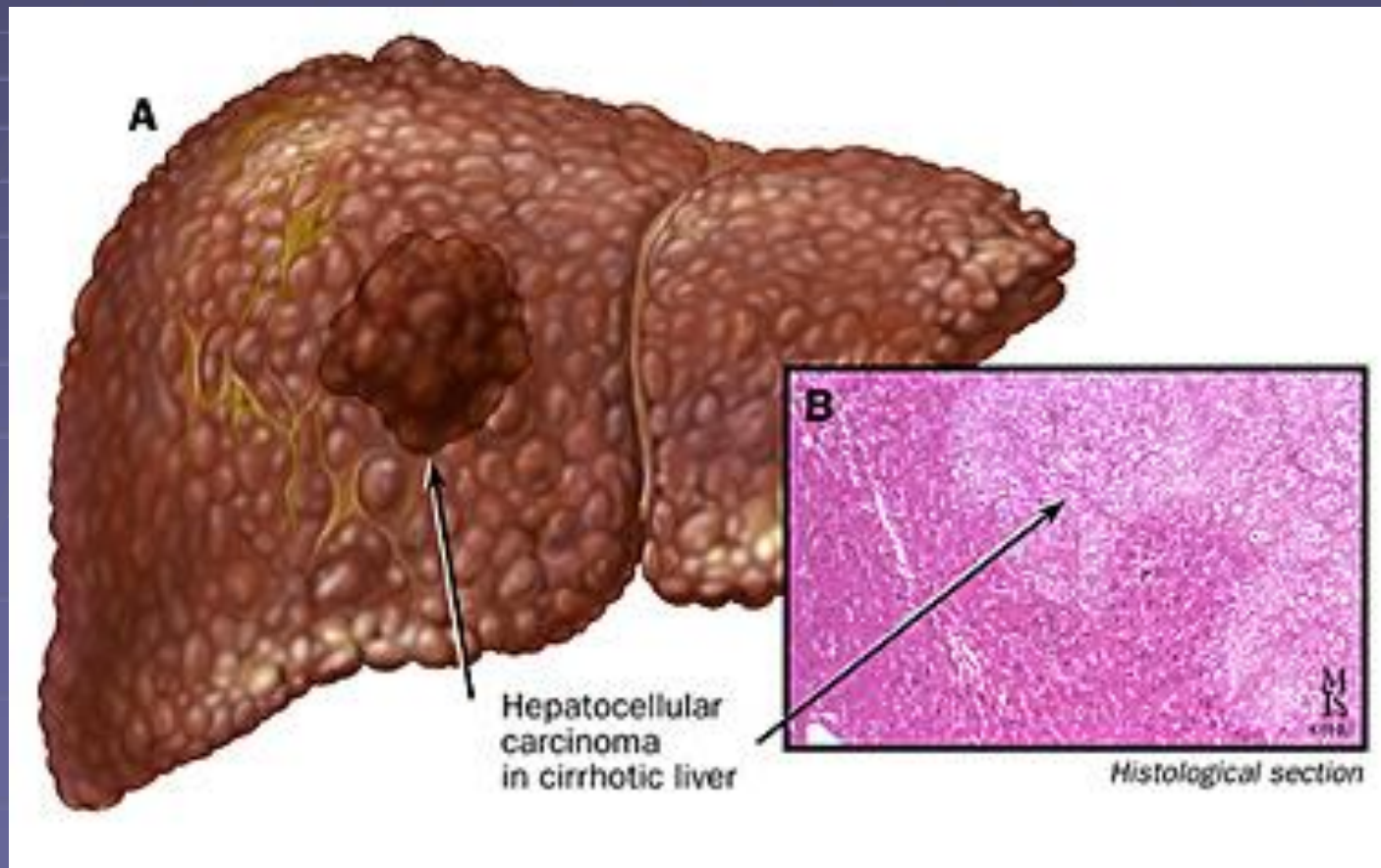
Palliatív **sebészi** beavatkozás: GEA

Előrehaladott GC: átlagos túlélés



1. Murad et al. Cancer 1993; 2. Vanhoefer et al. J Clin Oncol 2000
3. Van Cutsem et al. J Clin Oncol 2006; 4. Dank et al. ASCO 2005
5. Cunningham et al. N Engl J Med 2008; 6. Kang et al. ECCO 2007

HEPATOCELLULARIS CARCINOMA



Epidemiológia - Hisztológia

- **Incidenciája:** az összes daganat **1-2 %-a** Európában (egyes afrikai és ázsiai országokban 20-50 %),
USA: 2,4/100.000/év új beteg), **ffi:nő** = 2:1
- Primer májdaganatok szövettani megoszlása:
90% Hepatocellularis carcinoma (HCC)
10% Cholangiocarcinoma (CCC) és egyéb
(szarkóma, NET,
limfóma)

Etiológia

- 80-90% **Cirrhosis**
 - **viralis** (HBV, HCV, delta-ágens)
 - **toxikus** (etanol→acetaldehid, aflatoxin-pénészgomba)
 - **metabolikus betegségek**
(NASH, NAFLD, diabetes mellitus, obesitas)
 - **anyagcserezavar-tárolási betegségek**
(haemochromatosis, Wilson-kór, α 1-antitripszin hiány)
 - **hormonhatás** (anabolikus szteroidok, ösztrogén)
 - **autoimmun betegség** (AIH)

Tünetek

- nincs jellegzetes tünete
- romló májfunkció - májelégtelenség:
 - icterus,
 - ascites,
 - portalis hypertenzió,
 - vérzékenység (INR↑, Tct↓),
 - „fáradtság”,
 - cachexia,
 - fájdalom (májtáji, jobb vállba sugárzó, tompa)
 - hypalbuminaemia

Diagnózis: Képalkotók - staging

UH: cirrhotikus májban 33-96%-os szenzitivitás (1 cm alatt 20%) (Bennett és mtsai. AJR 2002;179:75-80), ami javítható:

Kontrasztanyagos UH

CT: 38-84%-os szenzitivitás (Teefey és mtsai. Radiology 2003;226:533-542)

MR: jobb szenzitivitás és specificitás, tovább javítható májspecifikus kontrasztanyaggal: **Primovist®**

Angio- CT/MR: Két dinamikus képalkotó vizsgálat által az 1 cm feletti hipervaszkularizált májgócban észlelt jellegzetes kontraszthalmozási-kiürülési dinamika (artériás hipervascularizáció ÉS jellegzetes vénás kimosódás) alapján kimondható a HCC

Képalkotók **staging** vizsgálat: a betegség kiterjedésének vizsgálata: **góc(ok) mérete és száma, metasztázisok.**

Diagnózis: Labor - szövettan

Májgóc **differentiál diagnosztika:**

- malignus / premalignus / benignus
haemangioma (emberek 5-10%-ban)
fokális nodularis hyperplasia (FNH)
májadenoma (egyes altípusai premalignusak)
- ha malignus: primer vagy áttét

- Bizonytalan, 1 cm feletti májgóc esetén:

Májbiopszia → **szövettan** (UH vezérelt core biopszia)

- **Labor**

Májfunkció: Child-Pugh score-on kívül egyéb funkcionális, működő májsejt tömeget, elimináló képességet vizsgáló teszt van

AFP: szenzitivitás 39-64% / specificitás: 56-86%. (AASLD guideline-ban nem része a dg-nak)

- **kinetika** (emelkedő érték)
- **>400 ng** HCC-re alaposan gyanús.

Vírus szerológia (HCV, HBV)

A HCC kezelését és prognózisát befolyásoló tényezők

- Stádium

- TNM

- **BCLC**: májfunkció, beteg perform. státusza(ECOG),

- tumorgóc mérete, száma, terjedése, nagyér invázió

- Májfunkció (**Child-Pugh score**, portalis hipertónia, Tct és pseudokolinészteráz szint)

Prognózis: Kezeletlen HCC **átlag túlélése: 3-6 hónap, 5 éves teljes túlélés 5%**

Child - Turcotte - Pugh score

- A májműködés értékelése:

	1 pont	2 pont	3 pont
encephalopathia	0	enyhe	súlyos
ascites	0	kevés	sok
se.bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	<34	34-51	$51<$
albumin (g/l)	$35<$	28-35	<28
INR (PTR)	$<1,7$	1,8-2,2	$2,2<$
Értékelése:	A:5-6	B:7-9	C:10-15

kompenzált → *dekompensált*

TNM stádium beosztás (AJCC 8. 2017)

■ TNM osztályozás

T stád.:	T1a:	soliter, ≤ 2 cm, érinvázio nélkül
	T1b:	soliter, > 2 cm, érinvázio nélkül
	T2:	soliter, > 2 cm, érinvázioval vagy mpx., ≤ 5 cm átmérővel
	T3:	mpx., egyik 5 cm $<$ átmérővel
	T4	beszűri a v.portea vagy v. hepatica fő ágát és direkt ráterjed a környező szervekre, kivéve az epehólyagra vagy áttöti a peritoneumot
N stád.(0-1):	N1:	reg. ny.cs.: májkapúi, lig. hepatoduod. menti és cavalis ny.cs.-k (art. hepatica és v. portae menti)
M stád. (0-1)		távoli metasztázis jelenléte

■ Stádium beosztás:

I.A.	T1a N0 M0	III.B.	T4 N0 M0
I.B.	T1b N0 M0	IV.A.	T1-4 N1 M0
II.	T2 N0 M0	IV.B.	T1-4 N0-1 M1
III.A.	T3 N0 M0		

BCLC stádiumbeosztás (2010)

BCLC stádium	PS	Tumor nagyság, szám, invazivitás	Child-Pugh score
0, nagyon korai	0	szoliter, <2cm, in situ nincs portalis hipertenzió	A
A, korai mOS: 53 hó kezelt 5 év OS:50-75%	0-2	szoliter nagy (<5 cm) vagy 3 db <3 cm	A-B
B, intermedier mOS: 16-20 hó kezelt 3 év OS:50%	0-2	szoliter nagy (>5 cm) vagy multiplex >3 cm, nincs érinvázió és extrahep. manifeszt.	A-B
C, előrehaladott mOS: 7-11 hó kezelt 3 év OS:20%	1-2	klinikai tünetek, érinvázió, bármekkora tumornagyság, N1M1	A-B
D, terminális mOS: 3 hó, kezelt<6 hó	2<	bármilyen	C

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status

Gr	ECOG PS
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

A kezelés – interdiszciplináris onkoteam döntése

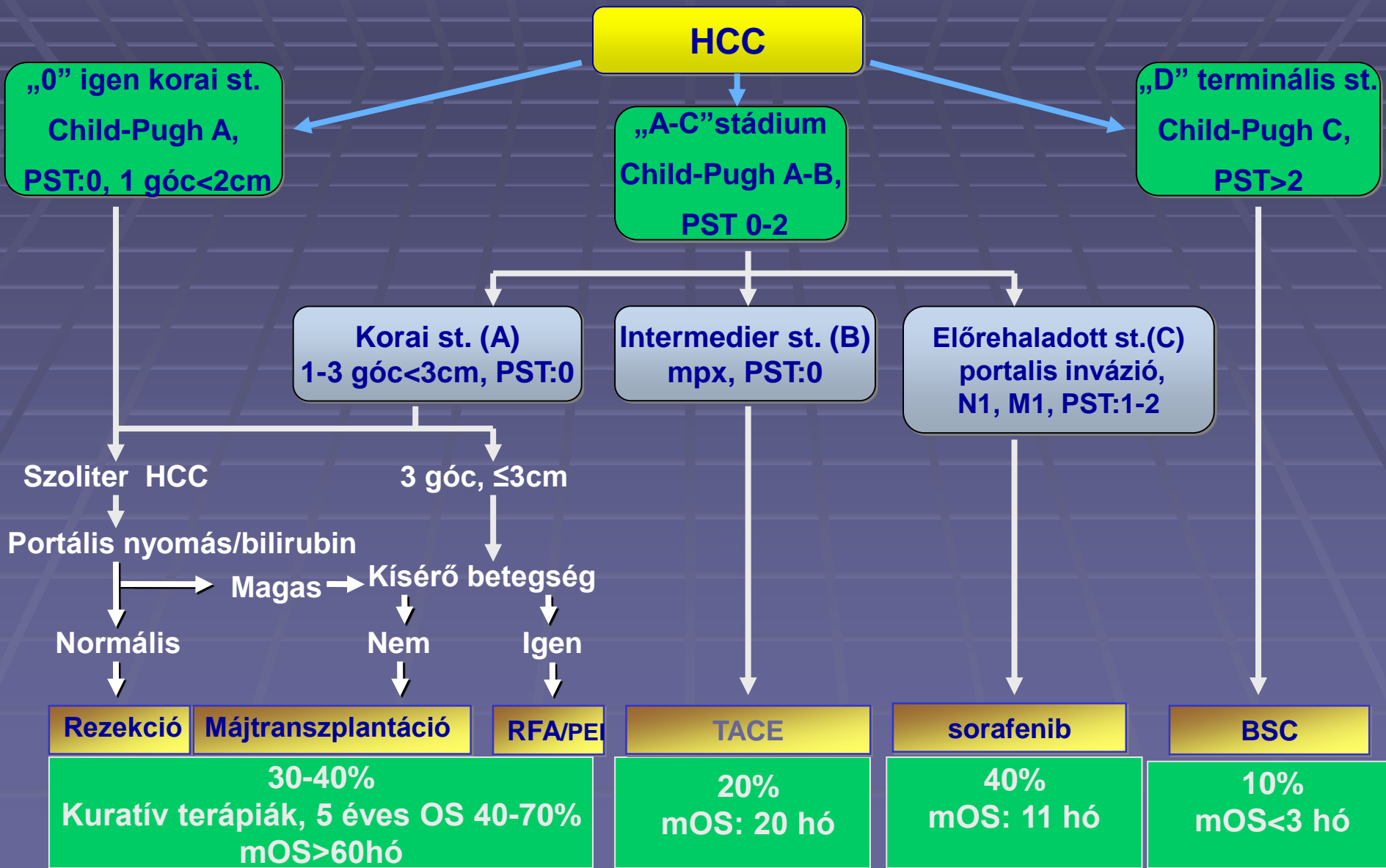
- Sebész (transzplantációban jártas májsebész)
- Intervenciós radiológus
- Hepatológus – belgyógyász
- Onkológus

Kezelési lehetőségek HCC-ban

- Műtét:
 - rezekció
 - májtranszplantáció
 - Lokoregionális kezelés:
 - ablatív eljárások (RFA, PEI)
 - szelektív kemoembolizáció (TACE)
 - Szisztémás kezelés:
 - target terápia (sorafenib, regorafenib)
 - kemoterápia (FEM) ???
 - BSC
-
- KURATÍV
- PALLIATÍV

Stádiumtól, májfunkciótól, PS-tól függő guideline

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) kezelési guideline 2016 (Bruix J. et al. Gastroenterology 2016;150:835-8)



Korai stádiumú HCC (BCLC 0,A) kezelése

- **Rezekció** – elsősorban 1 db <2cm, BCLC „0” st.
 - Szatellita metasztázis visszamaradásának esélye nagy (56-86%). **5 éven belül 70%-os kiújulás.**
 - 5 éves túlélés 50-60%.
 - Perioperatív / adjuváns kezelés? → Vizsgálatok
- **Májtranszplantáció** – elsősorban BCLC „A” st., max. 3 db tu.
 - 5 éves túlélés 60-70%.
 - Hosszú várakozási idő – **progresszió lehetősége** → lokoregionalis „bridging” terápiák (Fujiki M. és mtsai, Liver International 2011.)
- **Lokoregionalis kezelés**
 - kísérbetegségek esetén
 - **RFA, TACE** (PEI, **stereotaxiás sugár**, izotóp-SIRT)

Perioperatív kezelések

12 trial (843 beteg) metaanalízise: neoadjuváns / adjuváns kezelés rezekció mellett: 4 mutatott túlélési előnyt, de nem egyértelmű a kezelések haszna, **adjuváns kezelés járhat előnnyel a DFS-ben. Túlélést nem növeli sem a neoadjuváns, sem az adjuváns kezelés.** *Samuel és mtsi. Cochrane Database Syst. Rev. 2009;CD001199.*

TACE rezekció előtt: – egy study-ban javította a rezekabilitást, 62%-ban eredményezve **downstaging**-et (más vizsgálatokban 31-61%-ban érte ezt el), DE **túlélést (mOS) nem növelte** rezekábilis HCC esetén.



Összességében **neoadjuváns** kezelés **nem javasolt**

Adjuváns kezelések

- **STORM study** (2014, fázis III.): Reszekció vagy RFA-t követően **sorafenib** vs placebo adjuváns kezelés: DFS: 33,4 vs 33,8 hónap.



Adjuváns kezelés nem javasolt

- Májrezekción átesett betegek **2 éves DFS** aránya **thalidomide** vs placebo csoportban: 65% vs 33%, DE a 2 éves OS arány: 84.2% vs 85.7%.

(Ho MC és mtsai, International Liver Congress 2011. Abstract).

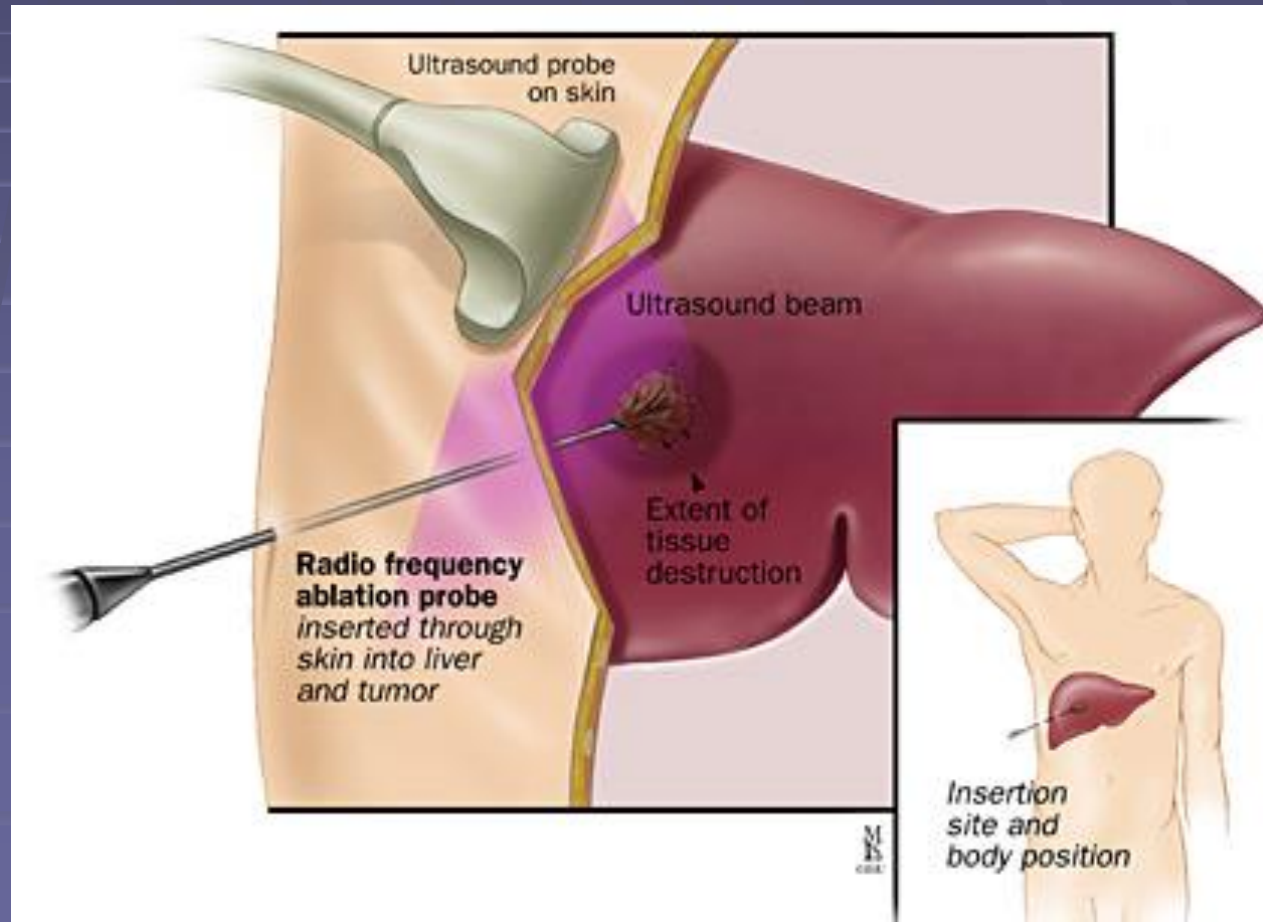
Lokoregionális kezelés: Radiofrekvenciás abláció (RFA)

- **Eredményesség:** komplett necrosis a <3cm tumornál 88-98%-ban, a 3-5 cm tumornál 80-90%-os.



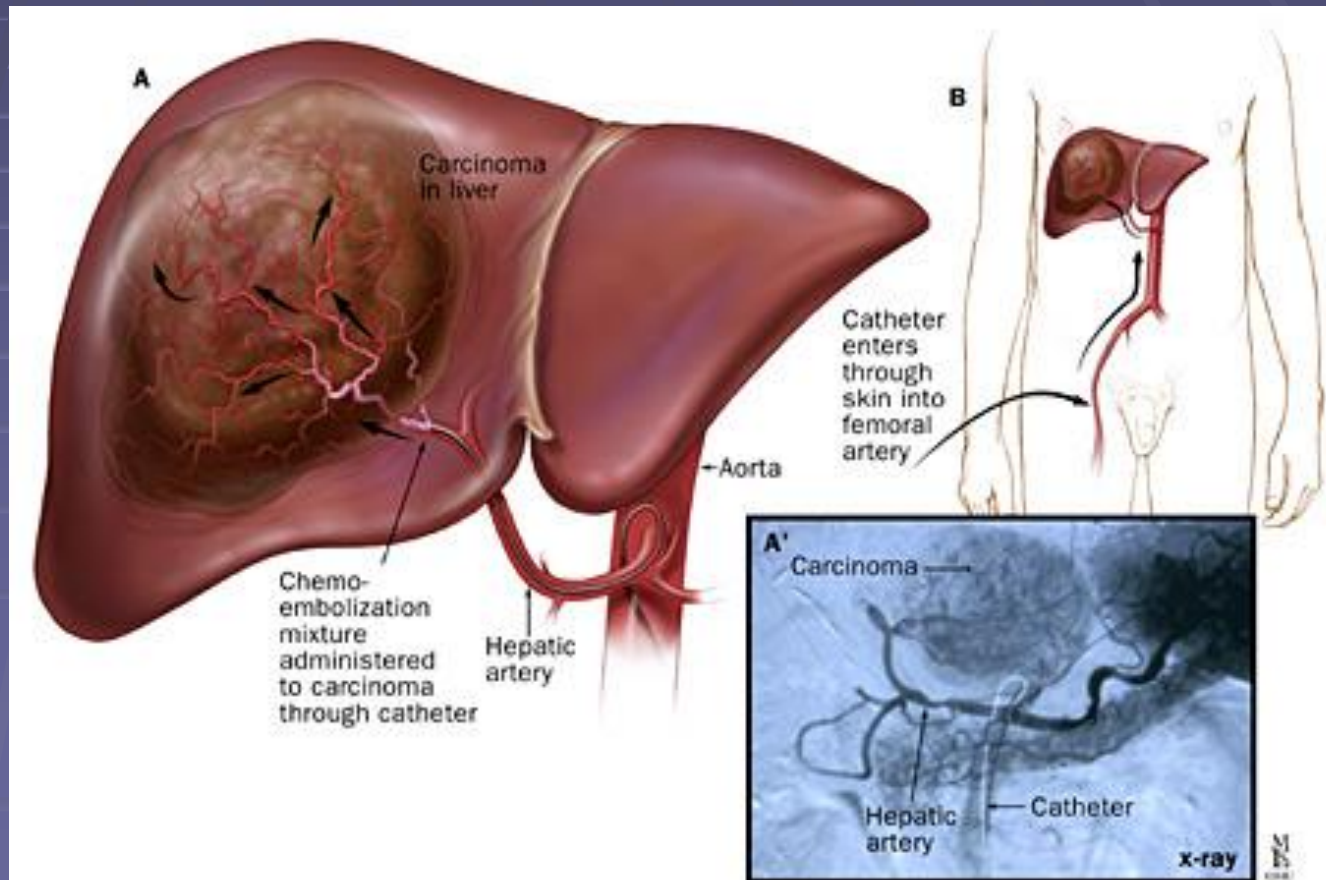
Kuratív célú

- **Korlátai:**
 - lokalizáció (ér-, rekeszközei)
 - méret (<5 cm),
 - szám (<4-5 db)
- **PEI**



Lokoregionalis kezelés II: Kemoembolizáció (TACE)

- többgócú, inoper. HCC, ha nincs érinvázio vagy extrahepatikus manifesztáció (<5 cm gócnál ideális)
- Child-Pugh A májfunkció



Köztes stádiumú HCC (BCLC B) kezelése:

Palliatív lokoregionalis kezelés: TACE

- Hypervascularizált daganat, vérellátás art. hepatica-ból
- ↓
- **TACE** az **elsővonal**i, palliatív célú kezelése a nem műthető, vaszkuláris invázió- és extrahepatikus manifesztáció nélküli, nagy vagy multifokális HCC-nek megtartott májfunkció esetén (**AASLD practice guideline I. szintű** evidencia).
 - TACE kezelésre **alkalmas**: nincs extrahepatikus terjedés, megtartott májfunkciók (Child-Pugh „A” vagy „**B**”-7 ponttal), PS 0-1. (Raoul és mtsai. Cancer Treatment Reviews 2010)

TACE kezelés

- **Eredménye:** Metaanalízis szerint **növeli a mOS-t** (2 éves OS 27→41%) (Llovet et al. Hepatology 2003)
DE, vannak ellentmondó adatok is! *(bár a kezelési sémák és az alkalmazott gyógyszerek nem azonosak)*
- Mortalitás <4%
- **Kontraindikáció:** véna portae thrombosis
- **Mellékhatások:** posztembolizációs szindróma (hasi fájdalom, ileus, láz), vérzés, májelégtelenség

TACE kezelés

- **Mivel?**: Doxorubicin + Lipiodol (Mitomycin-C, Cisplatin, *drug eluting beads DEB-TACE*)

- **Hány kezelés?**: 2 elég

A TACE többszöri ismétlése a májfunkciók romlásához vezet (Raoul és mtsai, Cancer Treatment Reviews 2010)

- **Hatás értékelése**: kiterjedt **tumor nekrózist** okoz a betegek >50%-ban, de a RECIST rendszer ennek értékelésére nem alkalmas → bizonytalan az ORR: 16-60%



mRECIST vagy EASL módszer használata javasolt és **tumor marker szint** változásának értékelése.

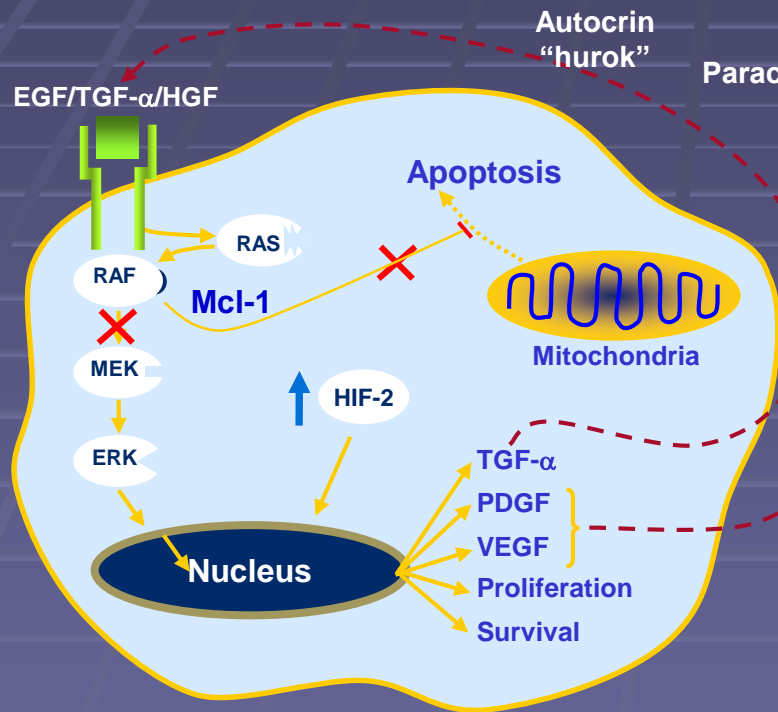
Előrehaladott stádiumú HCC (BCLC C) kezelése: Palliatív elsővonali szisztémás kezelés

- Sorafenib (NEXAVAR®)

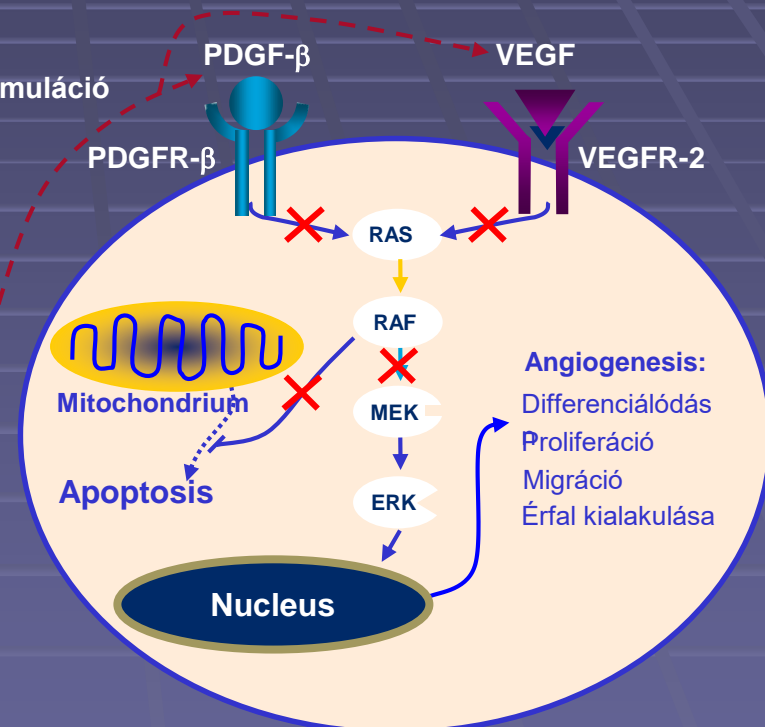
- per os adható **mTKI**: (VEGFR és PDGFR tirozinkináz és Raf kináz inhibitor) antiproliferatív és antiangiogén hatással
- szignifikánsan megnöveli a teljes túlélést!!
- *A sorafenib standard szisztémás terápia előrehaladott HCC-ben , megtartott májfunkciójú betegeknél (BCLC szerinti C stádium), valamint az olyan intermedier stádiumú HCC betegeknél, akik a TACE-t követően progrediálnak. (I , A)*

Sorafenib: VEGFR és PDGFR tirozinkináz és Raf kináz inhibitor → gátolja a tumorsejt proliferációját és az angiogenezist

Tumorsejt



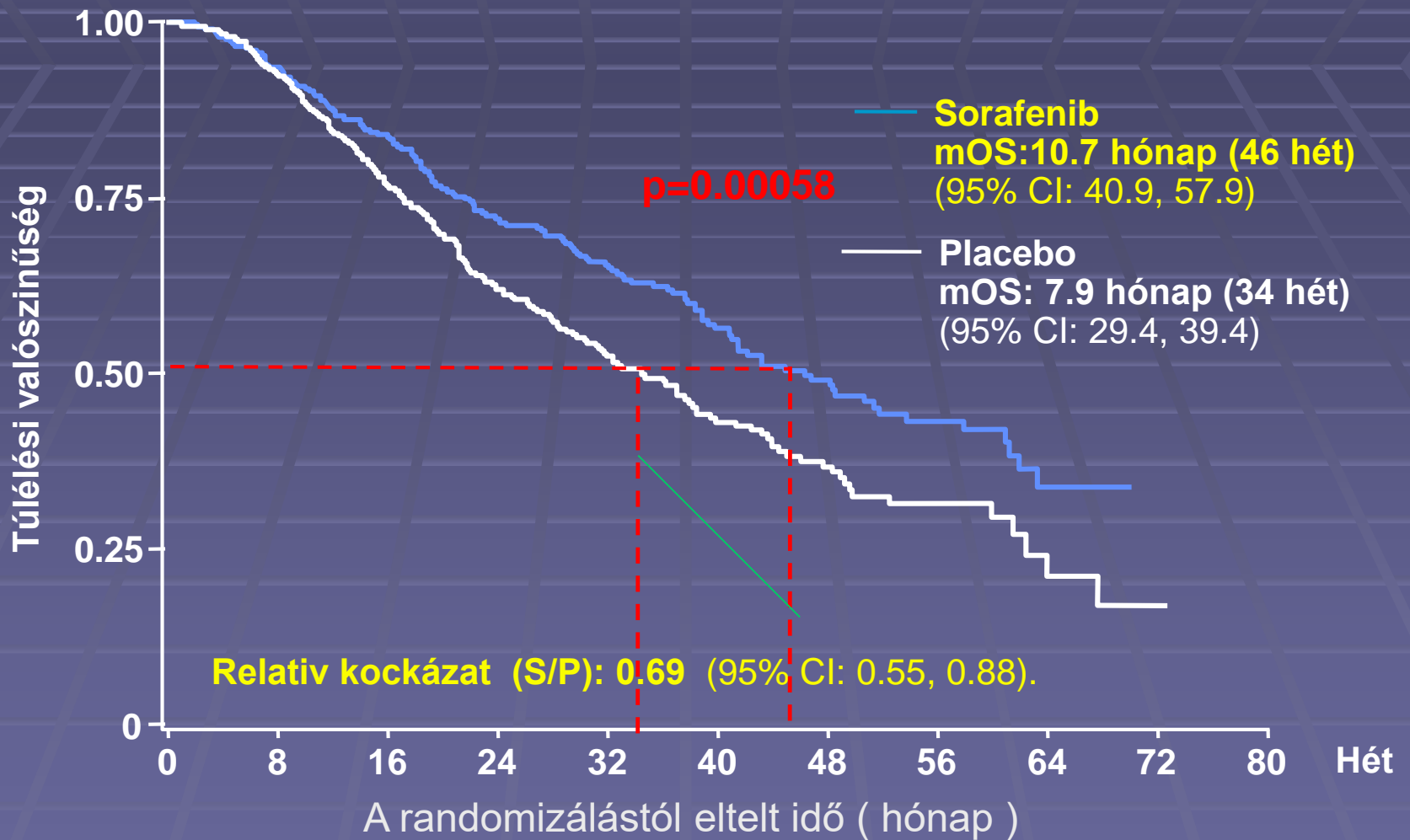
Endothelsejt



✗ sorafenib

PDGF = platelet-derived growth factor;
EGF = epidermal growth factor;
VEGF = vascular endothelial growth factor
HGF = hepatocyte growth factor
TGF- α = transforming growth factor-alpha
Mcl-1 = myeloid cell leukemia-1

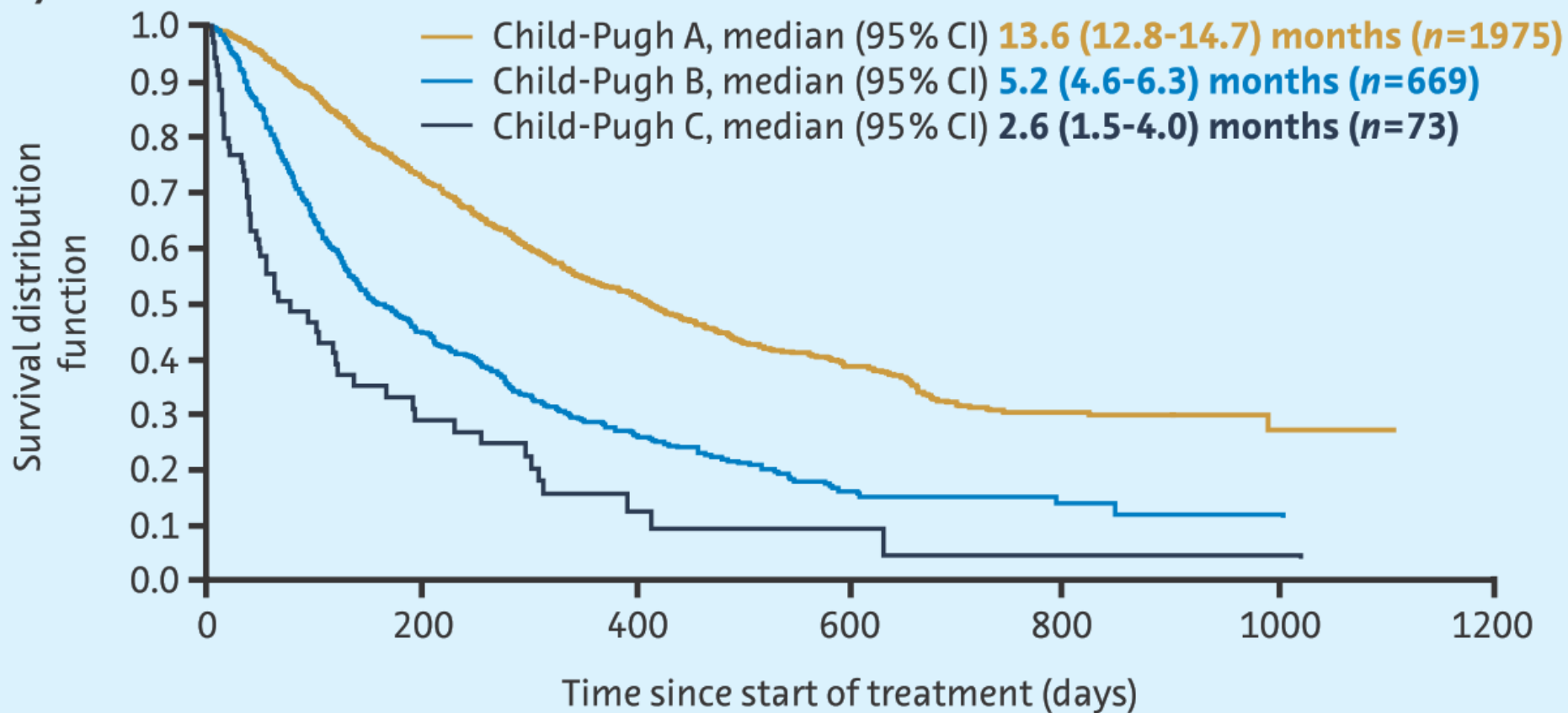
SHARP fázis 3. vizsgálat (2007) - teljes túlélés



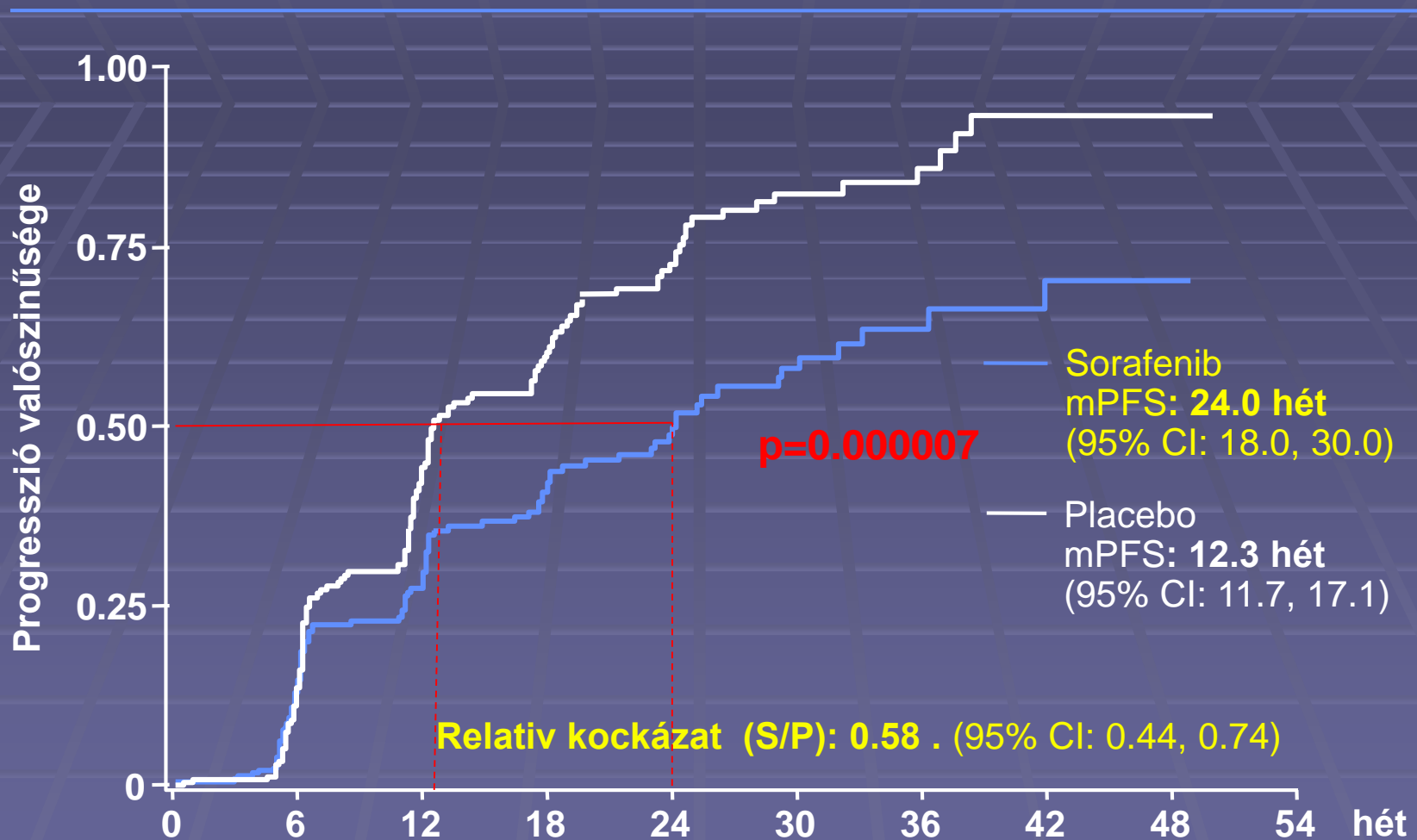
GIDEON vizsgálat: Teljes túlélés májfunkció szerint

(ITT n=3213)

A)



SHARP - progresszióig eltelt idő



Tumor válasz értékelése

- **mRECIST** használata tükrözi jobban a tumorválaszt: az élő tumorszövet méretének mérése (célzott kezeléseknél nem feltétlen van tumor méretcsökkenés)
- Klinikai és radiológiai progresszióig érdemes folytatni
- Nincs validált biomarker



Nexavar kezelés szakmai (és OEP) indikációi

- Szövettanilag igazolt inoperabilis hepatocellularis carcinoma
- BCLC intermedier (B) vagy előrehaladott (C) stádium
- Child-Pugh „A” stádium
- ECOG performance status 0-2
- Legalább egy mérhető góc jelenléte
- Előző szisztémás gyógyszeres kezelés nem történt
- Lokoregionális kezelés (RFA, TACE) történt és további eredmény nem várható vagy a beteg nem alkalmas rá

Nexavar kezelés mellékhatásai

- Jól tolerálható kezelés
- 39%: **hasmenés**
- 21%: **HFS**=kéz-láb szindróma (hiperkeratózis, erythema palm. et plant., fájdalmas berepedések). Mértéke összefügg a kezelés hatékonyságával!
- 10-20%: hasi fájdalom, hányinger, anorexia, alopécia, kiütés

Alternatíva elsővonali kezelésben

- **lenvatinib**

REFLECT study 2017

mTKI

- **nivolumab**

folyamatban

immune checkpoint gátló

Sorafenib + TACE: SPACE (2016)

- TACE kezelést követően gyorsan emelkedik a szérumban a VEGF szintje (Sergio és mtsai. Am J Gastroenterol 2008).
- **TACE (doxorubicin kibocsátó gyöngyökkel) + Sorafenib** vs. **Placebo** előrehaladott HCC kezelésében, fázis II vizsgálat 2009-2012, 307 beteg
- mTTP: 169 vs. 166 nap (NS)



A kombinált kezelés **nem javít** a betegség progressziójáig eltelt időn

TACE + radioterápia

- A májgóc stereotaxiás irradiációjával
- 17 study metaanalízise, 1476 beteggel. szignifikánsan **növelte** az 1., 2., 3. és 5 éves túlélést és a CR arányát egyedüli TACE-val szemben.

(Meng és mtsai. Radiotherapy and Oncology 2008)

NEXAVAR utáni progresszió – RESORCE study 2017

- Sorafenib utáni progresszió
- Child-Pugh „A”
- n=573
- **regorafenib** (Stivarga®, mTKI) 160 mg vs. placebo
- Tumorválasz értékelése: mRECIST
- Beteg bevonás 2013-2015
- **mOS**: 10,6 vs 7,8 hó $p<0,0001$
- PFS: 3,1 vs 1,5 hó
- Gr.3-4 AE 15% a regorafenib csoportban

Alternatíva másodvonalai kezelésben sorafenib melletti progresszió esetén

- **kabozantinib**

CELESTIAL study 2017
c-MET és VEGFR gátló

- **ramucirumab**

REACH, REACH-2 study (folyamatban)
VEGFR2 ell. antitest
magas AFP alcsoportban

- immune checkpoint inhibitorok

nivolumab (PD-1 at.) – CheckMate 040 study 2017

pembrolizumab (PD-1 at.) – KEYNOTE-III study
folyamatban

Prevenció

- Szekunder **prevenció**: a veszélyeztetett populáció (cirrhosis, vírus hordozók, NAFLD) **6 havonkénti** ultrahangos ellenőrzése (ESMO guideline 2012) +/- AFP:

A rendszeresen **szűrt cirrhotikus populációban 50%** az esély a kuratív kezelésre, a **mOS 30 hó**, a 3 éves OS 45%, míg a **nem szűrt cirrhotikus populációban 30% a kuratív** terápia aránya és a **mOS 15 hó**, a 3 éves OS 31%.

- A primer prevenció során a daganatra hajlamosító májcirrhosis megelőzése a cél (HBV ellenes védőoltás, addiktológiai felvilágosítás, vírushepatitisek antivirális terápiája).

EPEÚTI DAGANAT

- **Epidemiológia:** összes tu. 1,2-1,9 %-a, ffi:nő = 1:4
- **Predispozíció:** epehólyag tu. 60-90 %-ban van **epekő** (chr. cholecystitis), **PSC**
- **Lokalizáció:**
 - **intrahepatikus** epeutak
 - **extrahepatikus** epeutak:
 - perihilaris (duct. hepaticus)
 - epehólyag
 - disztális (duct. choledochus)
- **Szövettan:** Epithelialis eredetű: 80 %-a: **adenocc.** = **cholangiocarcinoma CCC** (egyéb laphámrák, sarcoma, carcinoid, stb)

Epeúti daganat tünetei és diagnosztikája

Tünetek:

icterus

láz **cholangitis**

fogyás

máj táji, jobb lapockába vagy vállba sugárzó
fájdalom

Diagnózis:

Hasi UH < CT < **MR** < MR cholangiográfia (MRCP)

ERCP: palliatív epeúti stent, epeúti kefecitológia

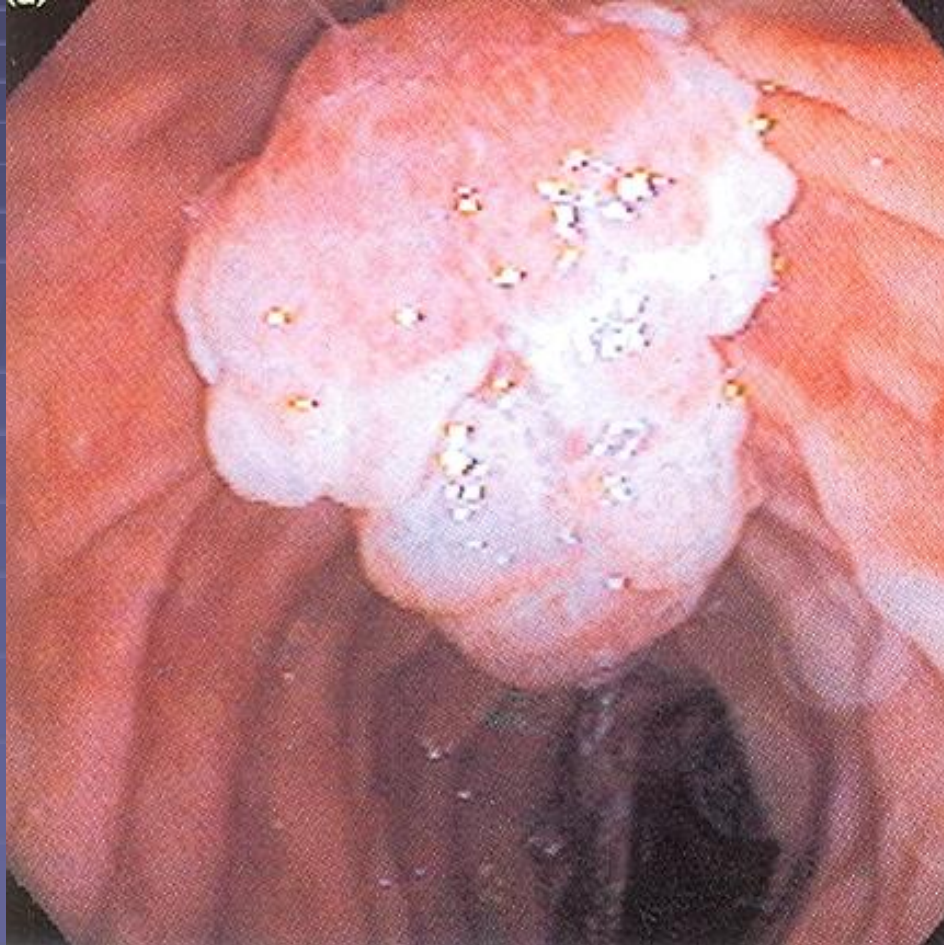
Biopszia (?) palliatív kezelés eséén kell!

CA19-9 tumormarker↑

ERCP kép



Vater papilla tumor



EPEÚTI DAGANAT

- Áttétképzés:

- regionalis ny.cs.-k: májkapúi ny.cs.
(dg-kor 80-85% pozitív = rossz prognózis)
- **Klatskin tu.**- perihilaris daganat
- Jellemző az intrahepaticus metaszt.

Epeúti daganat – terápia

- Kuratív célú **műtét** (T1-3: serosáig terjedő, N1)
- Palliatív célú műtét (T4, M1): epeelfolyás biztosítása.

- **Kemoterápia**

GEM/5FU/capecitabin+CDDP/oxaliplatin)

- **adjuváns** csak N+ esetben
- extrahepaticus tumor esetén radiokemoterápia is lehet.
- **palliatív** céllal.

Dezicterizálás: ERCP-epeúti stent / PTC-PTD

Pancreas daganat

- **Predispozíció:** dohányzás, genetikai hajlam, de nem bizonyított a chr. pancreatitis és az alkoholizmus szerepe, de több van **DM**-ban, obesitasban.
-
- **Tünetek:** fájdalomtalan epehólyag megnagyobbodás és **icterus** (Courvoisier jel), **fogyás**, ascites, **hátközépbe sugárzó** makacs **tompa fájdalom**, amely fekvé fokozódik (a ggl. coeliacum infiltrációja miatt)

Későn jelentkeznek, ezért felfedezéséskor **80-85 % irrezekabilis**.

- **Szövettan:** ductusokból induló **adenocc.** 95%

Pancreas tumor

Diagnózis: hasi **CT**, **ERCP**, UH-biopszia, EUS, laparoscopia,
tumor marker: **CA19-9**, CEA.

Lokalizáció - áttétképzés:

- **60% pancreasfejből**
- **Környező szervekre terjed:** duodenum, lép, nagyerek, ganglion coeliacum) és komprimálja az epevezetéket
- Regionalis **ny.cs.**-k, **máj**, tüdő, csont

Prognózis:

5 éves átlag túlélés (mOS) 10 %

Pancreas daganat – **kuratív** kezelése

Kuratív: Lokalizált betegség: T1-2 N0-1

Műtét (Whipple: subtotalis pancreatoduodenectomy)

5 éves túlélés >20 %

Nyirokcsomó pozitív vagy lokálisan előrehaladott esetben:
neoadjuvans kemoterápia (gemcitabin +/- platina v. 5FU vagy FOLFIRINOX) vagy **radiokemoterápia**

vagy

posztp. **adjuvans kemoterápia** (gemcitabin)

Szupportáció: DM és maldigestio

Pancreas daganat – palliatív kezelése

Palliatív:

Inoperabilis vagy metasztatikus betegség: T3-4, M1

- A betegek 80%-a inoperabilis a diagnóziskor.
- Palliatív beavatkozások: sebészi (bypass), ERCP-epeúti stent
- Palliatív kemoterápia (gemcitabin +/- 5FU / CDDP alapú) vagy radioterápia.

Szupportáció: DM és maldigestio

Vékonybél daganatai

Ritka

Szövetanilag:

- Adenocarcinoma
- Vater papilla carcinoma
- GIST
- Neuroendokrin tumor
- Lymphoma

Tünete: vérzés – anaemia, ileus

Diagnózis: capsula endoscopia, vékonybél rtg vizsgálat, vékonybél endoscopia, CT

Terápia: műtét, szövettantól függően

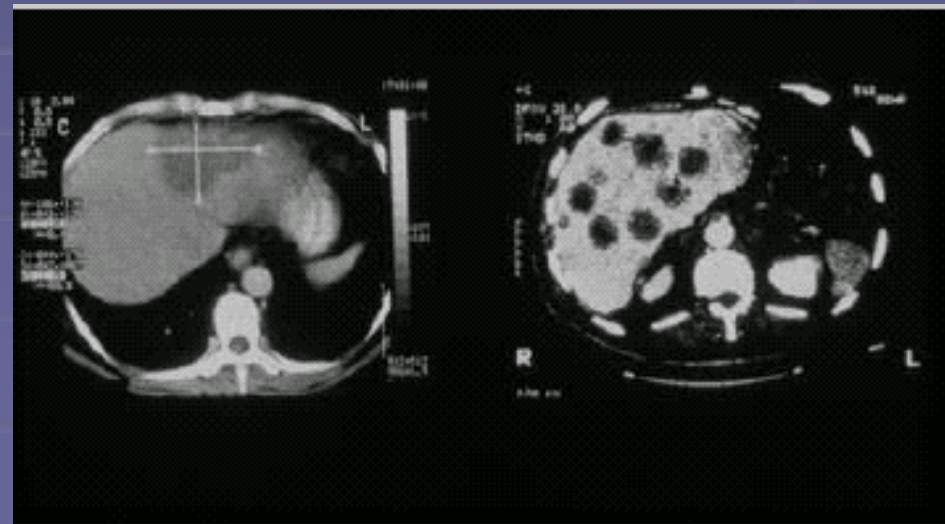


A GASZTROINTESTINÁLIS TRAKTUS MALIGNUS BETEGSÉGEI Vastagbél (CRC)

Belgyógyász szakvizsga előkészítő tanfolyam

Karádi Oszkár

PTE Onkoterápiás Intézet
2019.



Vastagbél daganat

- **Epidemiológia:**

- Prevalencia: összes tumor 14%-a (2006, Mo)
- Incidencia: 8000-8500-10.000 új beteg/év Mo-on
- Mortalitás: 5000 halál/év
(a 2. leggyakoribb rákhalálozási tényező Mo.-on)

- **Szövettan:**

95% adenocarcinoma

5% egyéb (pl. karcinoid – appendix, anus laphámcc.)

Vastagbél daganat

Etiológia / Predispozíció:

- 75-80 % sporadikus
*karcinogének (benzpirén), rostszegény étrend,
epesavak-cholecystectomy*
- 10-20% családi halmozódás („cancer family”)
- 1-5% HNPCC
- 1-2% IBD
- <1% FAP

Vastagbél daganat „alarm” tünetei

vérszékelés,

vashiányos anaemia,

széklet habitus változás (szorulás- hasmenés),

dyspepsia,

ileus,

állandó székelési inger,

fogyás,

hasi fájdalom



endoscopia

Vastagbél daganat - lokalizáció

- Coecum 3-4 %
 - Colon ascendens 2-4 %
 - Flexura hepatica 2-3 %
 - Colon transversum 3-4 %
 - Flexura lienalis 2-3 %
 - Colon descendens 6-8 %
 - Sigma 18-25 %
 - Rectum 48-58 %
 - Anus 1-2 %
-
- DE, nő a jobb oldali daganatok száma!!

Lokalizáció függő tünetek

Jobb oldal

- Vashiányos anaemia
- Gyengeség
- Korábbi áttétképzés
- Aggresszívabb lefolyás



Bal oldal

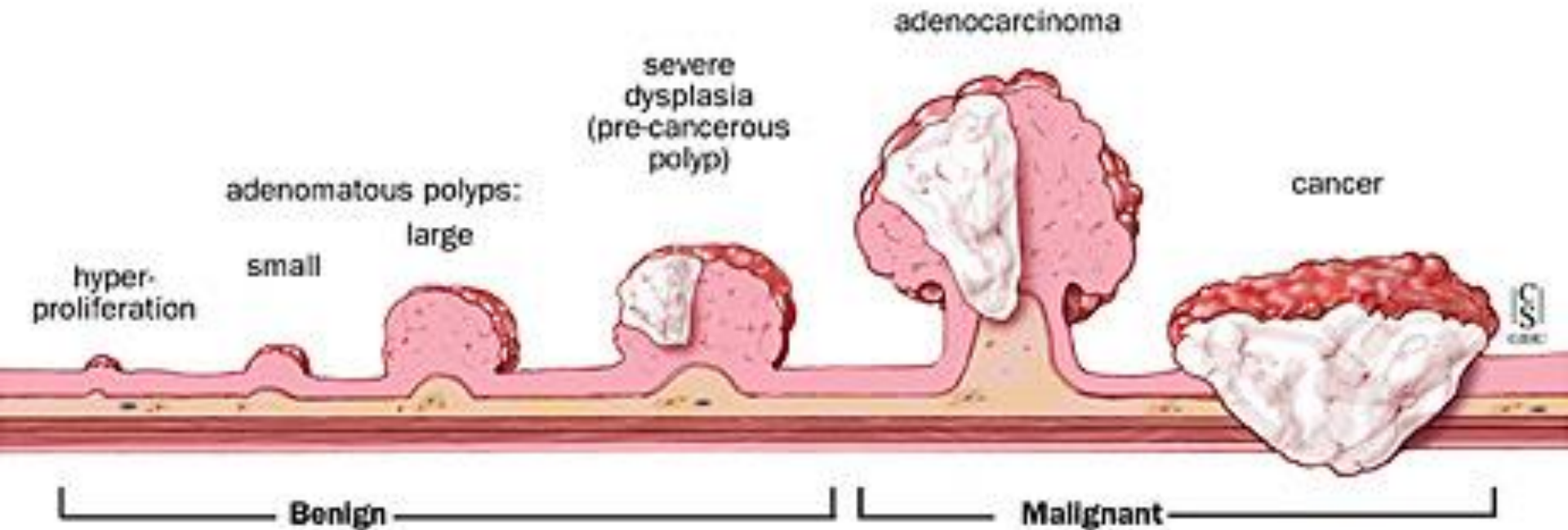
- Stenosis →
széklet habitus változás
- ileus
- Görcsös hasi fájdalom
- Friss vér

Diagnosztikus eljárások

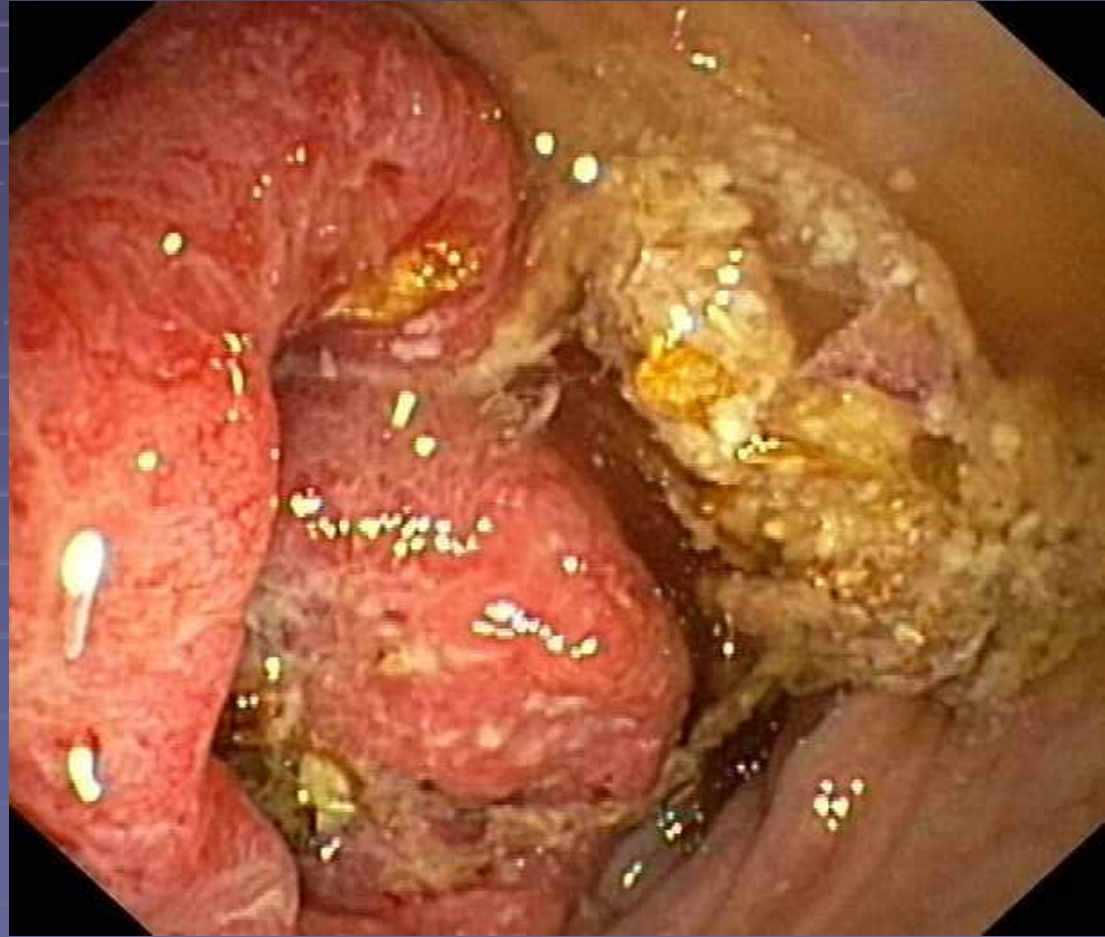
- **Digitalis rectalis vizsgálat**
- **Colonoscopia** (sigmoidoscopia, rectoscopia)
- Virtualis colonoscopia (CT colonográfia)
- Irrigoscopia (=colonográfia)
- Kapszula endoszkópia
- **Staging**: UH (hasi, rektális), CT, MR (kismencedence) → környezetre terjedés, ny.cs.
- Labor: tumor marker: CA19-9, LDH, We, bi
- **Széket vér tesztek**: DNA, human albumin, peroxidáz enzim kimutatása (szűrés)
- Rectalis vizsgálat
- PET-CT

CRC kialakulásának folyamata

ép ny.h. → hámproliferáció → **adenoma** → dysplasia → **carcinoma szekvencia**
(6-15 év)



Colon adenoma → carcinoma



Bécsi (Vienna) klasszifikáció a hám eredetű emésztőszervi neoplasiák egységes értékelésére

- Category 1 Negative for dysplasia
- Category 2 Indefinite for dysplasia
- Category 3 Non-invasive low grade dysplasia/neoplasia
- Category 4 Non-invasive high grade neoplasia
 - 4.1 High grade adenoma/dysplasia
 - 4.2 Non-invasive carcinoma (carcinoma in situ)
 - 4.3 Suspicion of invasive carcinoma
- Category 5 Invasive neoplasia
 - 5.1 Intramucosal carcinoma (Intramucosal indicates invasion into the lamina propria or muscularis mucosae)
 - 5.2 Submucosal carcinoma or beyond

Öröklődő CRC szindrómák fajtái

Autoszom domináns öröklődésűek.

Egy családban több tagot is érintenek.

- **Familialis adenomatous polyposis (FAP)**
 - Gardner szindróma
 - Turcot szindróma
- **Hereditær non-polyposis colon carcinoma**
(HNPCC vagy Lynch szindróma)
- Peutz-Jeghers szindróma
- Familialis juvenilis polyposis (FJP)
- Egyéb

Familiális adenomatosus polyposis (FAP)

- Az összes CRC 1-2%-a
- Jellemző a sok száz polypus a colonban
- Gyakorisága: 1:10.000 lakos
- Oka: mutáció az adenomatosus polyposis coli (APC) tumor szuppresszor génben az 5-ös kromoszómán (deléció a hosszú karon 5q21)
- Penetrációja: közel 100%! Jellemzően 40 éves kor alatt (leginkább 20-30 év között kialakul a CRC).

FAP endoszkópos képe



Hereditær nem-polypózisos colorectalis carcinoma (HNPCC, Lynch szindróma) I.

- A daganat **normálisnak tűnő hámfelszínből** ered.
- **Klinikai** definíciója: CRC egy családban legalább 3 tagot érint 2 generáción belül és legalább egyiküknél 50 éves kor alatt jelentkezett.
- HNPCC csírasejt mutáció, amely a DNS mismatch repair génjeit érinti és genomikus (**mikroszatellita**) **instabilitást** okoz. (hMSH2 a 2-es kromoszómán, hMLH1 a 3-as kromoszómán).
- **Hypermutált** tumor!
- **Penetrációja: 30-70%!**

Hereditær nem-polypózisos colorectalis carcinoma (HNPCC, Lynch szindróma) II.

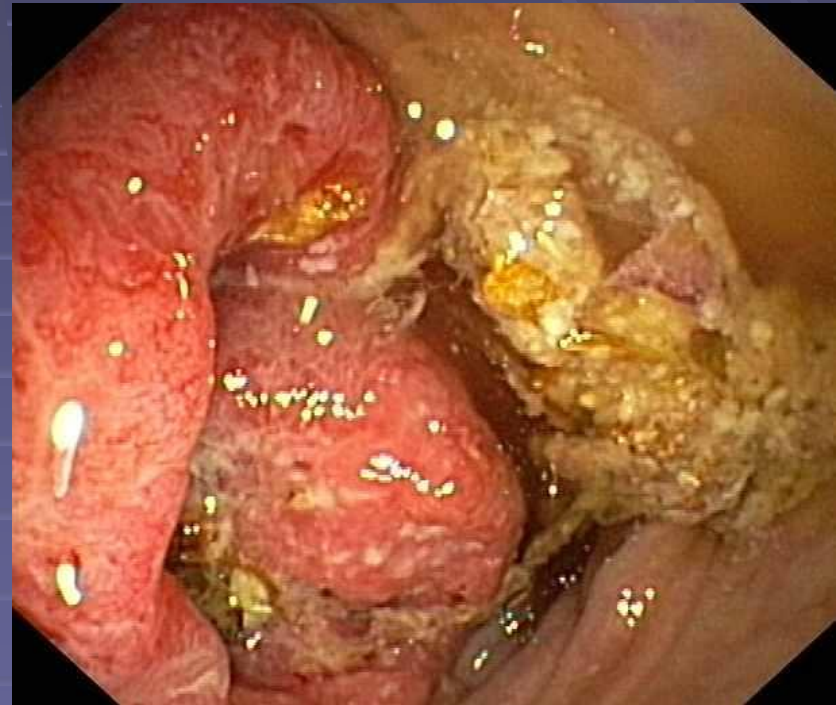
- A CRC **fiatal korban** (40-50 évesen) alakul ki, főleg a jobb colonfélben.
- Az örökletes vastagbél-daganatok legnagyobb része, az összes **CRC 4-15%-a**
- **Társuló kórképek:**
 - Nincs → Lynch I. szindróma.
 - Endometrium/cervix, emlő- vagy ovárium tumor → Lynch II. szindróma.

Öröklődő CRC szindrómák diagnózisának jelentősége

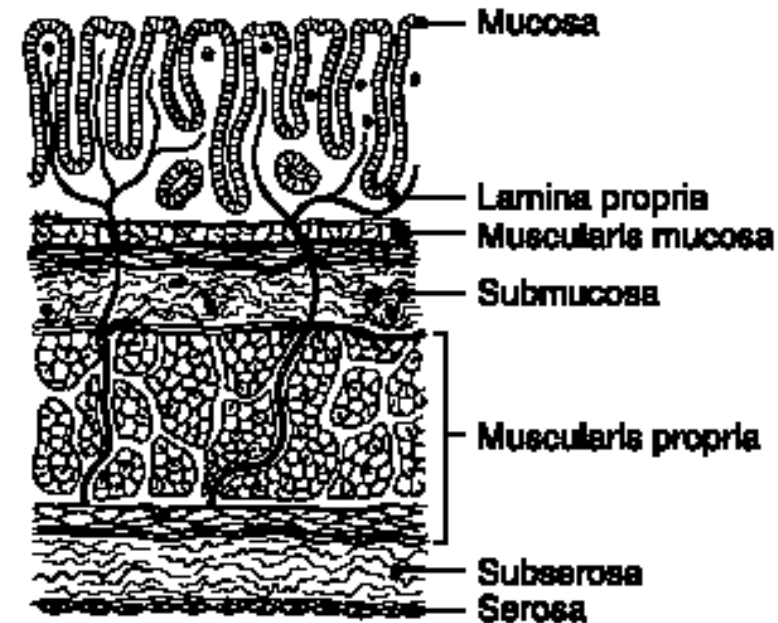
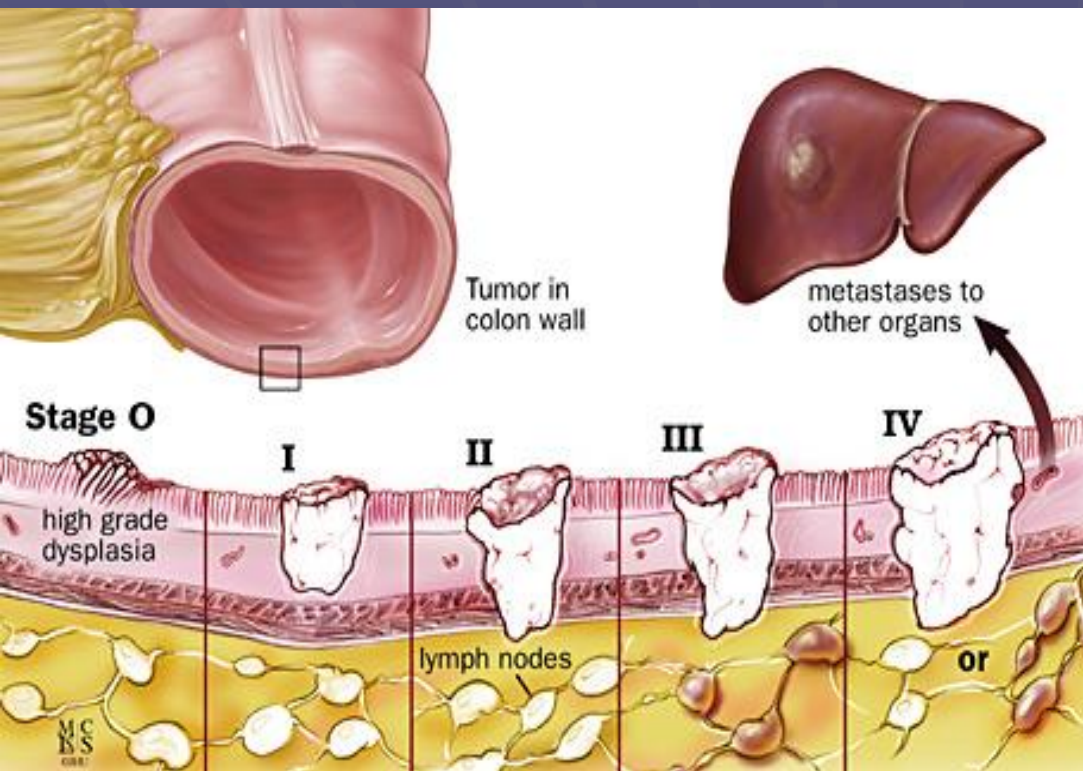
- Az egészséges, de a genetikai hibát hordozó **családtagok kiszűrésével** a CRC megelőzhető vagy korán diagnosztizálható.
- Egyéb jellegzetes **kísérő kórképek** időben felderíthetők.
- A CRC-s beteg kezelését érdemben nem befolyásolja (bár Lynch sy. MSI vs. 5-FU th.)

Vastagbél daganat - TNM

- **T:** T3: subserosa érintettség
- **N:** mesenterium ny.cs.-i, majd a paraaorticus-retroperitonealis ny.cs. lánc,
 - Rectum: pararectalis ny.cs. is
- **M:** Hematogén metasztázis: máj
 - **Rectum:** v. cava inf.-on át **tüdő**, prevertebralis plexuson át **csont**átét is.
 - 3-6 %-ban **ovarium**átétet is adnak (Krukenberg tumor)



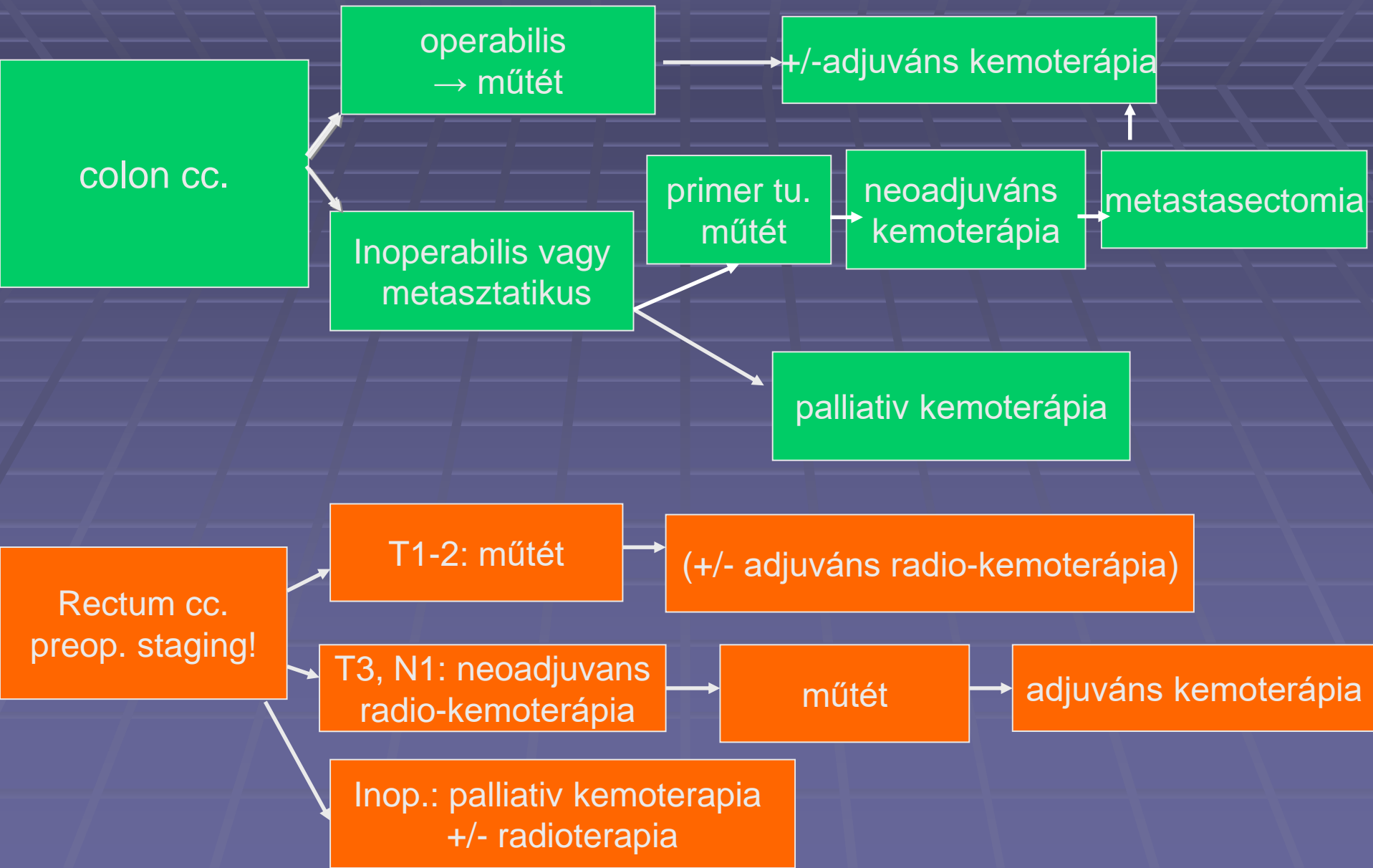
Colorectalis daganat- TNM beosztás



Vastagbél daganat – a stádium jelentősége

Stádium	Dukes (Astler-Coller sz. módosítva)	TNM	5 éves túlélés
I.	„A” csak mucosa, submucosa	T1	95 %
	„ B1 ” a subserosaig (muscul. propr.)	T2	<u>85-90 %</u>
II.	„ B2 ” a serosa-t eléri, áttöri	T3	<u>50 %</u>
	„B3” környező szerveket infiltrál	T4	30 %
III.	„C1” B1 és reg. ny. cs.-ón belül	N1	40-50 %
	„C2” a ny. cs. tokján túlterjed (vagy B2)	N2	15-25 %
	„C3” juxtaregionalis ny. cs. (vagy B3)	N3	0-10 %
IV.	„D” távoli áttét	M1	5 %

Colorectalis tumor – általános terápiás elvek



Vastagbél daganat – **kuratív** kezelése

Kuratív műtét: daganatos bélszakasz rezekciója + regionalis lymphadenectomy



Klinikum + szövettan alapján: **Prognosztikai faktorok értékelése** (TNM, ileus, perforáció, vasc./lymphaticus invázió, életkor, microsatellita instabilitás)



I.st. (Dukes A, T1-2): adjuvans kezelést nem igényel.

II.st. (Dukes B2, T3): egyedi mérlegelés alapján (nagy kockázatú betegnél) **5FU vagy capecitabine** +/-oxaliplatin (de Gramont/FOLFOX séma) **adjuvans**

III.st. (Dukes C, N1-2): **5FU+oxaliplatin** (FOLFOX) **adjuváns** kezelés.

IV. st. Oligometasztázis esetén **metasztazektómia** (tüdő, máj)

Vastagbél daganat – **palliatív** kezelése

IV.st. (Dukes D, M1) **palliatív** kezelések

Palliatív műtét – bél passage biztosítása: colostoma / anus praeternaturalis

Palliatív kemoterápia:

5FU / capecitabin + irinotecan (FOLFIRI/XELIRI) vagy
5FU / capecitabin + oxaliplatin (FOLFOX/CAPOX) vagy
FOLFOXIRI (BRAF mutáns jobb oldali colon tumor esetén)

+/- biológiai kezelés:

VEGF gátló bevacizumab (Avastin[®])

EGFR gátló (jobb – bal colonfél érzékenysége)

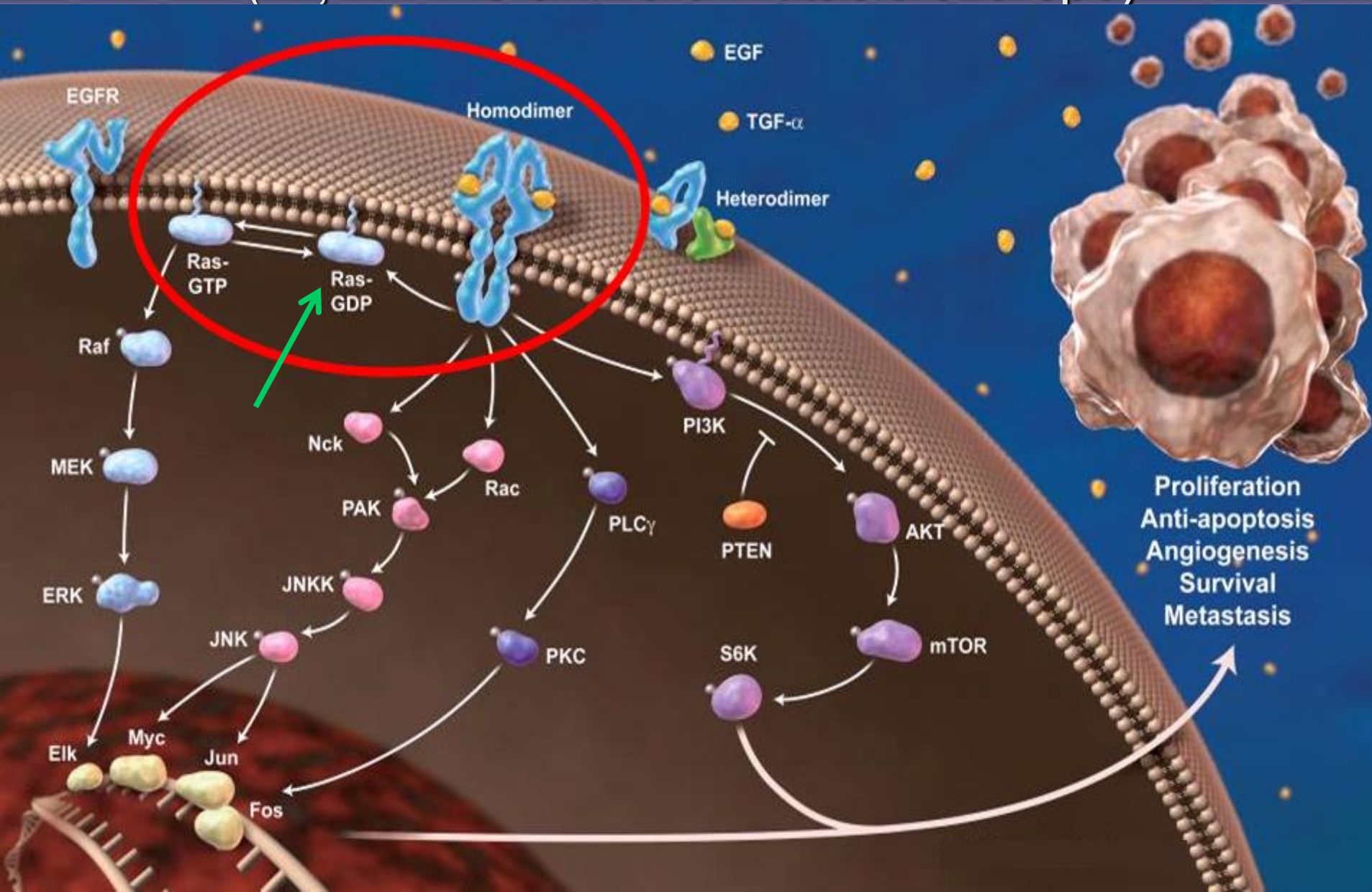
cetuximab (Erbix[®])

panitumumab (Vectibix[®])

Lonsurf[®] (trifluridine tripiracil)

regorafenib (Stivarga[®]) mTKI-”targeted” terápia

Kórosan aktiválódott jelátviteli út (EGFR) (K-, N-RAS aktiváló mutáció szerepe)



EGFRi okozta akneiform bőrtünet



A mCRC kezelésének fejlődése: mOS növekedése

BSC 1980s

5-FU/Leu 1990s

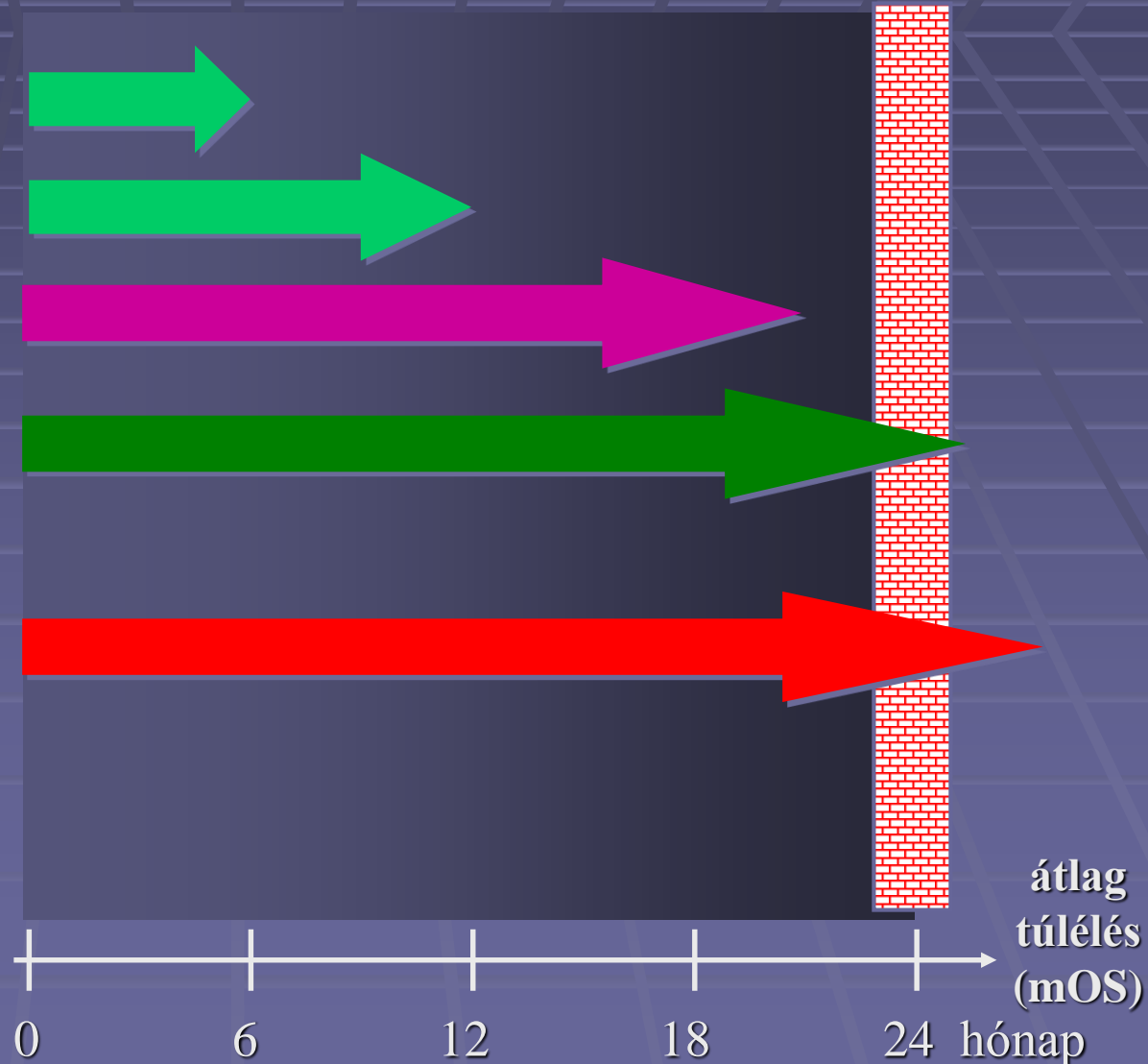
FOLFOX/ FOLFIRI

Metasztizektomia

FOLFIRI+Avastin/

Erbitux/FOLFOX

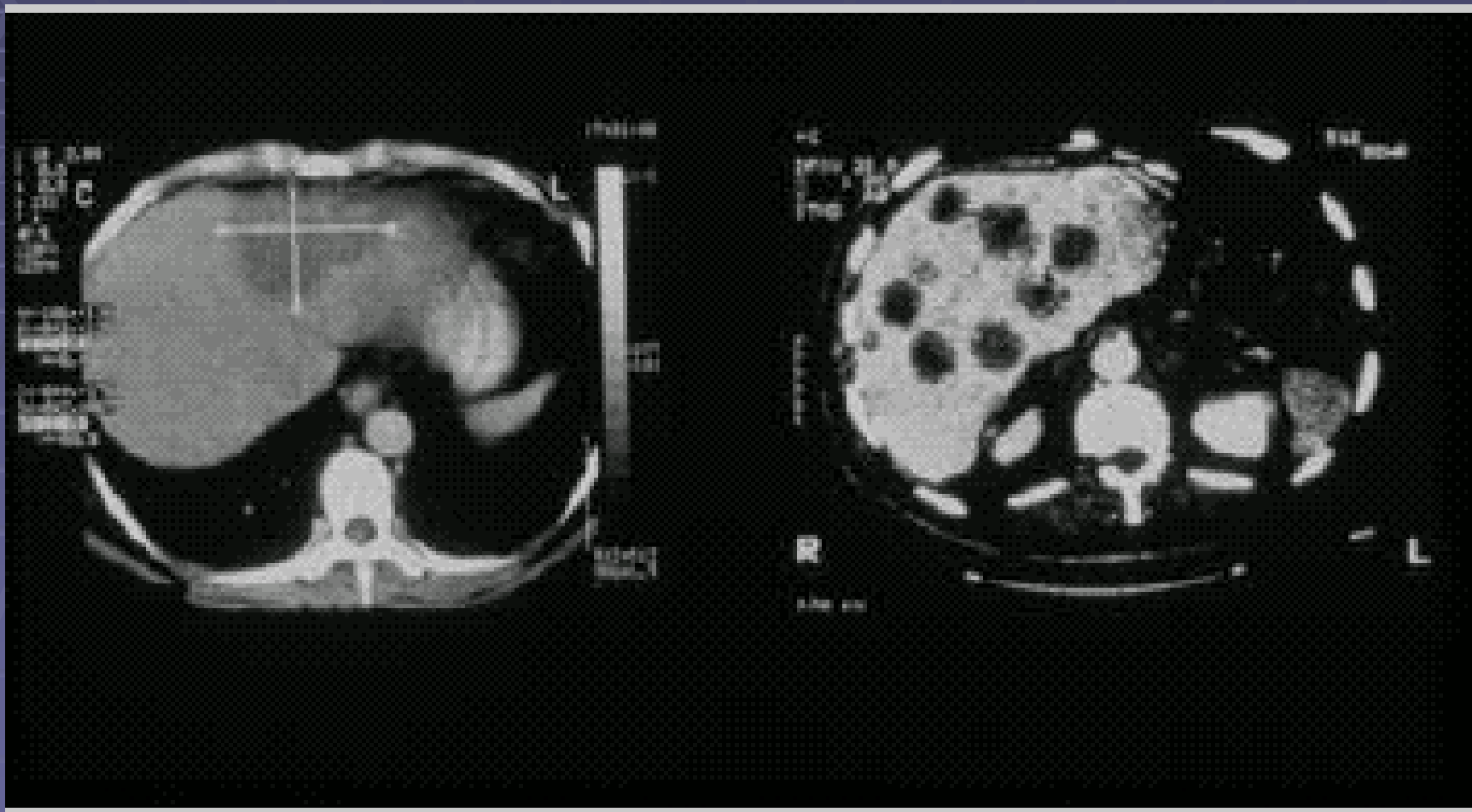
javítható? → válogatott
betegcsoportokban !



Végbél daganat kezelése

- Fixált bélszakasz és perirectalis regionális nyirokcsomók a kismedencében → **sugárkezelésre alkalmas** környezet
- **Kuratív műtét**: **TME** (total mesorectalis exstirpatio)
- Preoperatív staging: Medencefalig terjedő folyamat vagy cT3-4 / N1 (perirectalis zsírszövet infiltráció/region.ny.cs. metaszt.) esetén **neoadjuváns radiokemoterápia** (**5FU/capecitabin+irradiatio**), majd 3 hónap múlva műtét
- posztop. pT3-4N0 daganat: **adjuváns 5FU/capecit.+irradiáció**
- N1: **adjuváns 5FU+irradiatio** vagy adjuváns **FOLFOX** kezelés
- **Palliatív** kezelés:
 - **műtét**: sigmoidostoma passage zavar esetén (esetleg neoadjuváns kezelés előtt)
 - **irradiatio** (passage javítás, lokális fáj. csill., vérzés csill.)
 - **kemoterápia** (ld. vastagbél kezelésnél)

CRC májmetasztázisai



Májmetasztázis

- Összes CRC kb. 50-80%-ban számolhatunk metasztázis megjelenésével :~ 4.500 eset/év Mo-on, amelyből 30% szinkron metasztázis.
35%-ban csak máj metasztázis: ~ 3.000/év

- Mortalitás az incidencia 54 %-a (49/91)

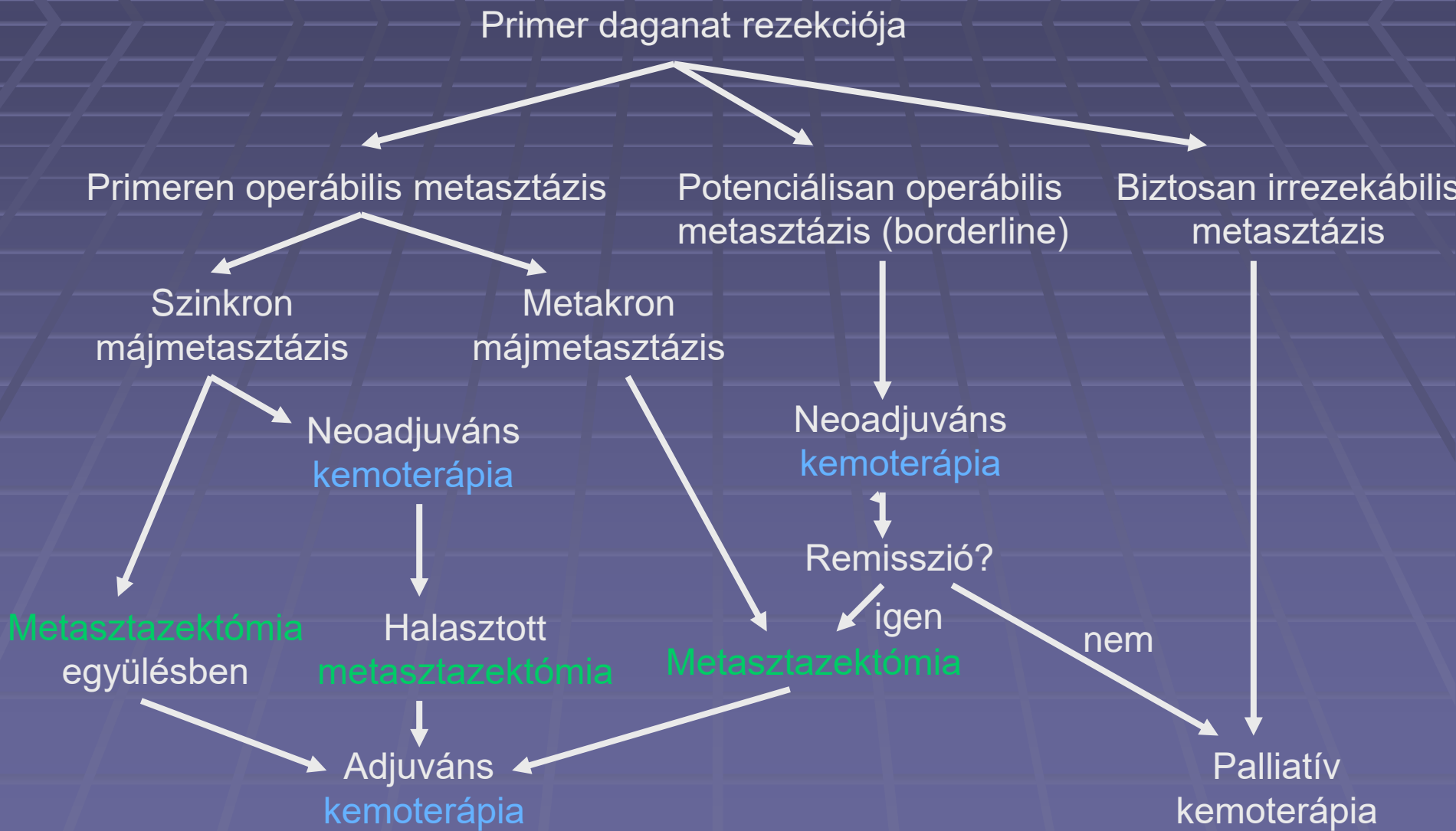


A máj metasztázisok kiemelkedőek a beteg sorsában
(a mortalitás 2/3-át okozzák)

CRC májmetasztázis műtéti kezelése

- Szisztémás kemoterápia és lokális kemoembolizáció (TACE) hatékonysága közt nincs jelentős eltérés (*Stangl R. Lancet 2004*) a **májmetasztázisok kezelésében**
- Máj metasztazektómia: 2 éves túlélés metasztazektómia nélkül 44%, metasztazektómiával 86% (BEAT vizsgálat 2009), **OS: 65 hónap** (*Kopetz, 2009*)
- **Operabilis – Borderline - Inoperabilis**
- Felfedezéskor a **máj metasztázisok 10-20%-a** esélyes sebészi rezekcióra (300-600 eset/év Mo-on)
- **Neoadjuváns kezeléssel** a máj metasztázisok rezekabilitása 10-20%-ról 30-40%-ra emelhető

Májmetasztázis **sebészi** és **onkológiai** kezelésének viszonya mCRC-ban



Belgyógyász & onkológus

- A daganatos betegek száma nő, a legtöbb diszciplína érintett
- A daganatos betegség számos tünetet, panaszt okozhat a betegeknek az onkológiai kezeléstől függetlenül is
- A daganatos betegnek is lehetnek más (a daganattól független) betegségei is
- A legtöbb onkológiai ellátóhely kapacitása véges (orvos, idő, ágy) → az onkológiai kezeléseknél kell előnyben részesülni
- Az onkológiai kezelés okozta tünetet, panaszt (mellékhatást) az onkológus látja el (ha tudja)
- Az onkológiai kezelésre alkalmatlan daganatos beteg panaszait (daganat okozta tüneteit) belgyógyászati, sebészeti, illetve - ahol van - Hospice intézet tudja szakszerűen ellátni
- A daganatos beteg ellátása igazi „csapatmunka”, de sokszor sziszifuszi feladat

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

