



Májdagاناتok

PTE. Klinikai Központ
Pécs



Máj gócos betegségei

A) **Primér** daganatok

Jóindulatú

- *Haemangioma*
- *Focalis nodularis hyperplasia*
- *Adenomák* (anabolikus steroid, andogen, hemochomatosis, alkohol, obesitás)
- *Cysták* (polycystás máj, *Echinoccus*)

Malignomák

- *Hepatocellular carcinoma (HCC)*
- *Cholangiocarcinoma (CCA)*
- *Adenosarcoma*
- *Hepatoblastoma*

B) **Másodlagos** (metasztatikus) tumorok

gyomor-, colon-, pancreas-, tüdő- és emlőrák, melanomák

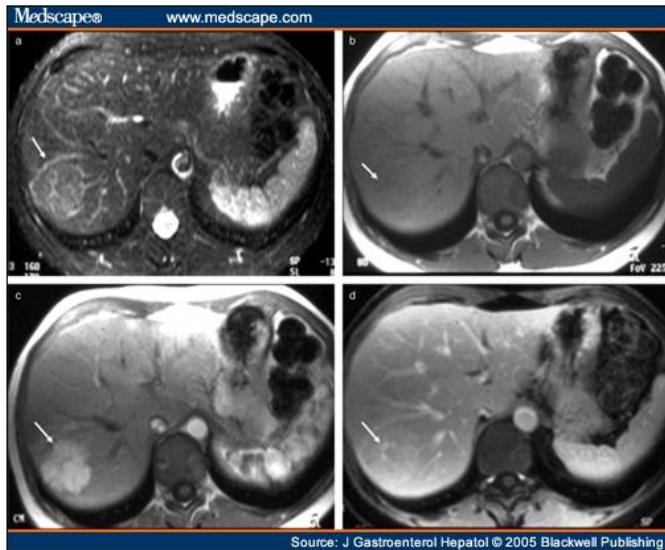
Hemangioma



Hemangioma in the posterior segment of the right liver lobe. (a) T2-weighted SS-ETSE image shows a hyperintense lesion with nodular peripheral enhancement on (b) arterial phase image that retains contrast on (c) late phase spoiled gradient echo image (arrows).

Benignus általában, lehet multiplex,
Diagnózis: UH, MR, CT
UH vizsgálattal félévente/évente követés
Terápia: >8 cm átmérő esetén műtét

Focalis nodularis hyperplasisa (FNH)



Etiológia: fogamzásgátló, hormon készítmények

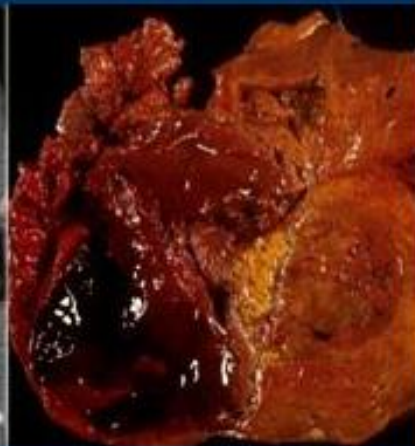
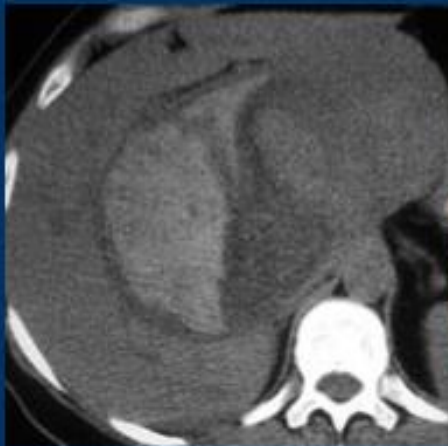
Diff. dg. fontos a Fibrolamellaris carcinomától

Dg.: centrális heg jellemző, UH, MR, CT, sz.e. biopszia

Th.: UH-al követése szükséges, műtétet nem igényel



Máj adenoma



Adenoma with hemorrhage.

Adenomas may rupture and bleed, causing right upper quadrant pain. The two most common liver lesions causing hepatic hemorrhage are HA and HCC. Although adenomas are benign lesions, they can undergo malignant transformation to hepatocellular carcinoma (HCC). Although malignant transformation is rare, for this reason, surgical resection is advocated in most patients with presumed adenomas.

Benignus, de 10 %-ban malignizálódhat, bevérezhet

Diagnózis: Szövettan, UH, MR, CT

Terápia: Műtét

Májcysta



Simple cyst in the anterior segment of the right liver lobe. (a) T2-weighted SS-ETSE in axial plan shows hyperintense lesion with no enhancement on (b) arterial and (c) late phase spoiled gradient echo images (arrow).

Benignus általában, lehet multiplex, társulhat polycystás vesebetegséghez

Dg. : UH

Echinococcus elleni ellenanyag szűrés (kutya tartás anamnesisben)

Th.: >5-8 cm átmérő esetén UH vezérelt punctio, alkoholos sclerotisatio, drainezés

Hepatocellularis carcinoma (HCC)

A HCC legjelentősebb rizikófaktora : a májcirrhosis

A cirrhosis etiológiája:

- **Hepatitis C**
 - 30 - 50% Európában és Észak- Amerikában
 - 70% Japánban
 - 20% Ázsia egyéb területein és Afrikában
- **Hepatitis B**
 - 70% Ázsia egyéb területein és Afrikában
 - 10 - 20% Japánban, Európában és Észak- Amerikában
- **Alkohol**
 - 20%- 30%
- **Egyéb ok, Nem alkoholos zsírmájbetegség!**
 - Megközelítőleg >10%-ban

A HCC etiológiája 20 éve

	HCV	HBV	Alkohol	Egyéb
Európa	60-70%	10-15%	20%	10%
Észak-Amerika	50-60%	20%	20%	
Afro-Ázsia	20%	70%		10%
Japán	70%	20%	10%	

HCC epidemiológia ma

Globálisan az 5. leggyakoribb daganat, a 2. daganatos halálok
80 %-ban cirrhosis talaján alakul ki (A cirrhosisok 20-25%-ban)

Incidenciája és mortalitása megközelítő = rossz prognózis

2015-ben: 850.000 - 810.000 átlag túlélés: <1év

2018-ban: 841.080 - 781.631 5 éves túlélés: 15-18 %

HCC etiológia: alkohol: 30%, HBV:33%, HCV:21%, egyéb:16%

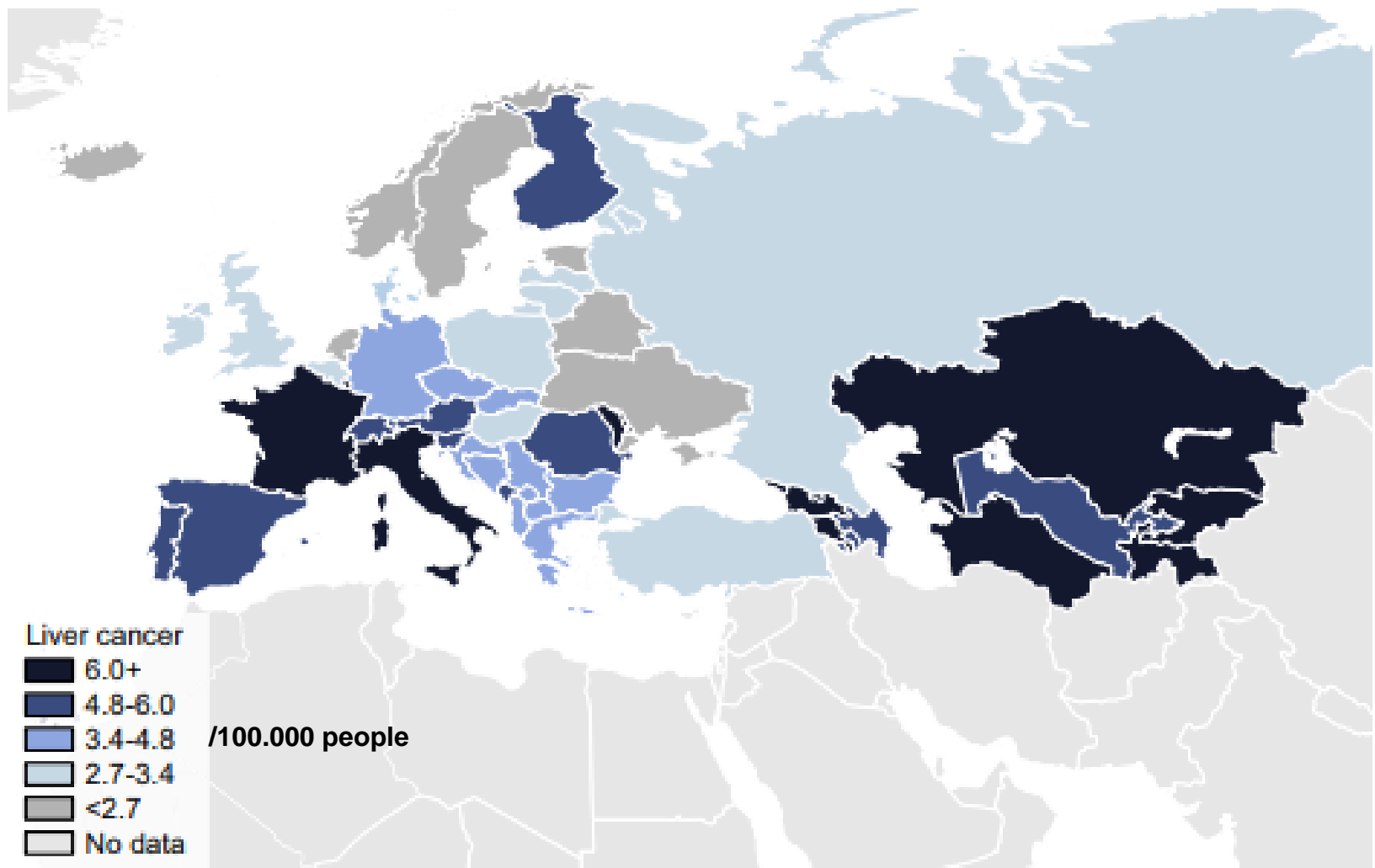
Az etiológiai tényezők földrajzi megoszlása

	Alcohol (%)	HBV (%)	HCV (%)	Others (%)
Europe				
Western	32	13	44	10
Central	46	15	29	10
Eastern	53	15	24	8
North America	37	9	31	23
Andean Latin America	23	45	12	20
Asia				
East Asia	32	41	9	18
Asia-Pacific	18	22	55	6
South-East Asia	31	26	22	21
Africa				
North Africa, Middle East	13	27	44	16
Southern (sub-Saharan)	40	29	20	11
Western (sub-Saharan)	29	45	11	15

HCC: a legfontosabb környezeti tényezők

- Alkohol
- Dohányzás
- Aflatoxin
- Elhízás, NASH, diabetes mellitus 2. típus
- Étrendi faktorok – antioxidánsok hiánya
- Orális fogamzásgátlók
- Egyéb tényezők
 - Szerves oldószerek
 - Hypothyreosis
 - Védő faktorok - kávéfogyasztás!!!

Incidence of primary liver cancer in Europe 2012*



* HCC, cholangiocc.

Incidence of primary liver cancer in Europe 2012*

Population numbers (number of cases)			
Italy	10,733	The Netherlands	475
Germany	9,202	Croatia	466
France (metropolitan)	8,332	Republic of Moldova	448
Russian Federation	6,812	Slovakia	398
Spain	5,522	Belarus	327
United Kingdom	4,186	Bosnia Herzegovina	314
Romania	2,214	Denmark	311
Poland	1,998	Ireland	239
Ukraine	1,567	Slovenia	216
Greece	1,054	Norway	190
Portugal	1,004	Lithuania	175
Austria	955	Albania	171
Czech Republic	919	Latvia	154
Switzerland	811	FYR Macedonia	135
Serbia	799	Luxembourg	68
Belgium	645	Estonia	64
Bulgaria	640	Cyprus	56
Hungary	630	Montenegro	51
Finland	620	Malta	19
Sweden	490	Iceland	10

* HCC, cholangiocc.

Worldwide HCC incidence rates 2018

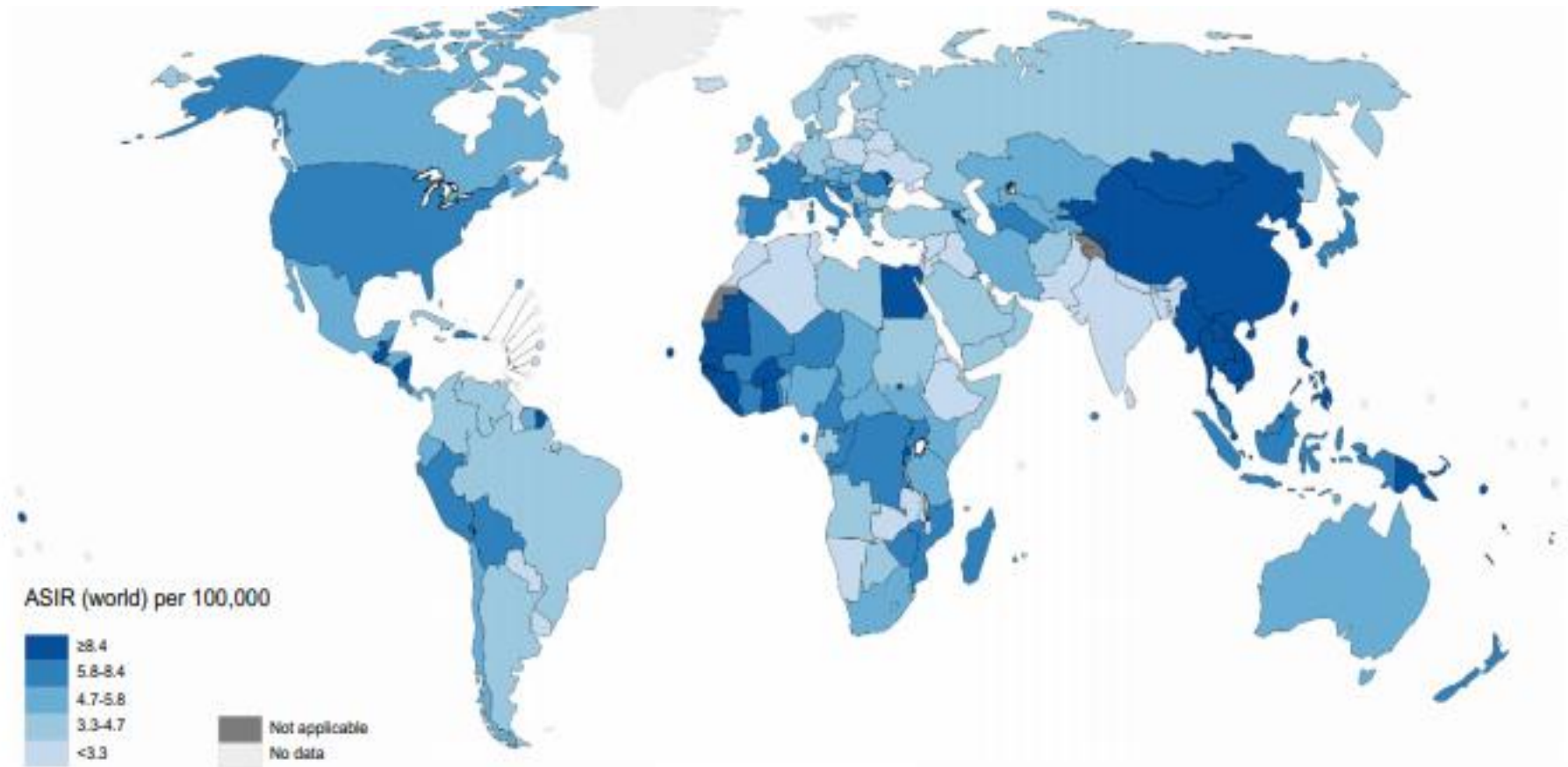


Fig. 1. Worldwide age-standardized HCC incidence rates, 2018. Data source: GLOBOCAN 2018. Graph production: IARC (<http://gco.iarc.fr/today>), World Health Organization. Accessed 24 October 2019. ASIR, age-standardized incidence rate; HCC, hepatocellular carcinoma.

Epidemiologia

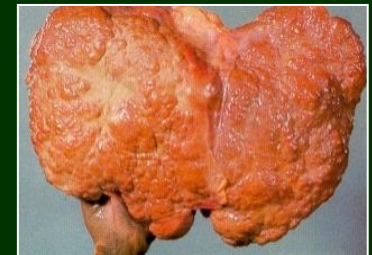


A földrajzi különbségek a kockázati tényezőkben mutatózó eltéréseket tükrözik:

HCC rendszerint **cirrhosisos*** májban jelentkezik az 5. és 6. évtizedben. (* Kivéve: HBV, NASH)

A fejlett országokban 40 év alatt ritka a HCC

Afrikában és Kinában (Taiwan) már 15 éves korban előfordul **HBV**-okozta HCC.



Japánban a 70-es évektől 20%-kal nőtt a HCC incidencia, ez a **HCV** terjedésével esett egybe. (HCV epidemia: tbc elleni vakcináció a II. vh után!)

A HCC az alkoholizmussal is kapcsolatos ez pl. Ausztráliában, Indiában, Izraelben, Kanadában, UK-ban, Franciaországban és a mediterráneumban is jelentős.

Csökken a HCC incidencia Scandináviában, Kínában, az USA-ban élő japán népességben.

(Az alkohol nemcsak necro-inflammációt és cirrhosist okoz, de gyakran együtt jár HBV vagy HCV infekcióval is.)

Cirrhosisban fordul elő a HCC >80 %-a,
HCC a cirrhosisok 20%-ában alakul ki.



Bármilyen okú krónikus májsejt- károsodás és a kísérő regeneráció kapcsán a mitózisok a DNS-t fogékonnyá teszik a genetikai alterációkra.

Az idült májbetegségek más formái is kockázati tényezőt jelentenek

- nem alkoholos zsírmájbetegség (NAFLD)
- α_1 -AT hiány
- haemochromatosis
- androgen terápia
- vinilklorid expozíció





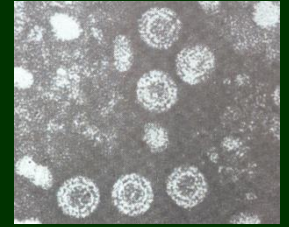
Összeségében

a HCC esetek 80-90%-ában a
kockázati tényezők **kombinációival**
lehet számolni.

Patogenezis

A hepatocarcinogenezis többlépéses folyamat, amelyben számos mutációs genetikai alteráció szerepel, beleértve onkogének aktivációját, vagy fokozott expresszióját, a tumor szuppresszor gének inaktivációját, vagy elvesztését.

A HCC kifejlődésének genetikai mechanizmusa hasonló, de még kevésbé tisztázott, mint az adenomatosus polypusból kifejlődő colon-rák esetén.

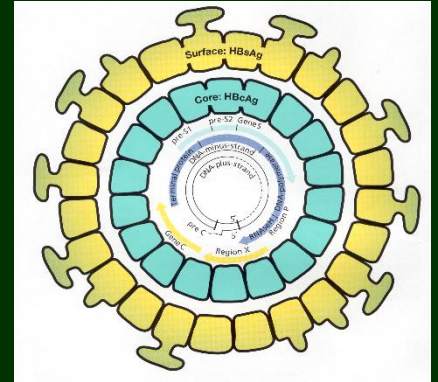


Hepatitis B virus (HBV) és HCC

A hepatitis B virus (HBV) fontos aetiológiai tényező HCC-ben.

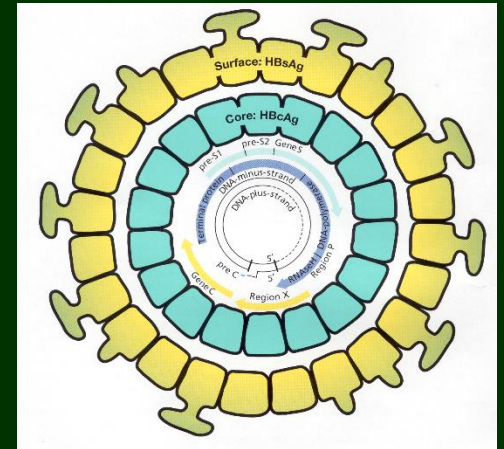
A HBV és a HCC kapcsolatára azok a seroepidemiológiai vizsgálatok utaltak először, amelyek igazolták az összefüggést a HBV infekció és a HCC előfordulása között Ázsiában.

A HCC kockázata 100-szoros HBV-fertőzöttekben a HVB-negatív egyénekhez képest.



HCC-ben a HBV-DNS integrálódása a gazdai genom DNS-ébe, mind a tumorsejtekben, mind a környező hepatocytákban ismert.

A HBV oncogenitása mellett szólt, hogy a DNS integráció insertionalis mutagénként hat. Azonban ez teljesen random módon történik, mind az integráció helyét, mind az integrálódó DNS szegmentet illetően.



A HBxAg: tranzaktivátor
“upregulálja” más viralis genek és
cellularis promoterek (c-myc és c-junc)
expresszióját.

HBxAg: protease inhibitor: gátolja a capase 3 enzimet,
ami az apoptosishoz fontos effektor mechanizmusa, így
a HBxAg anti-apoptotikus hatású is.

A gyulladás, az immun-mediálta cytotoxicitás-okozta sejtkárosodás és következményes regeneráció, továbbá a szabad gyökök indukálta DNS-léziók a lefolyás alatt a mutációk felhalmozódásához vezetnek.

HCC az esetek 20 %-ában nem cirrhotikus májban alakul ki, ezek leginkább HBV és NAFLD eredetűek.

Hepatitis C vírus (HCV) és HCC



Krónikus HCV -infekcióban

- a GPT emelkedéssel járó esetekben évente 0.4%,
 - a hisztológiailag igazolt hepatitisesekben 1.3%
 - a HCV-cirrrosis betegekben 2.2%
- a HCC előfordulása.

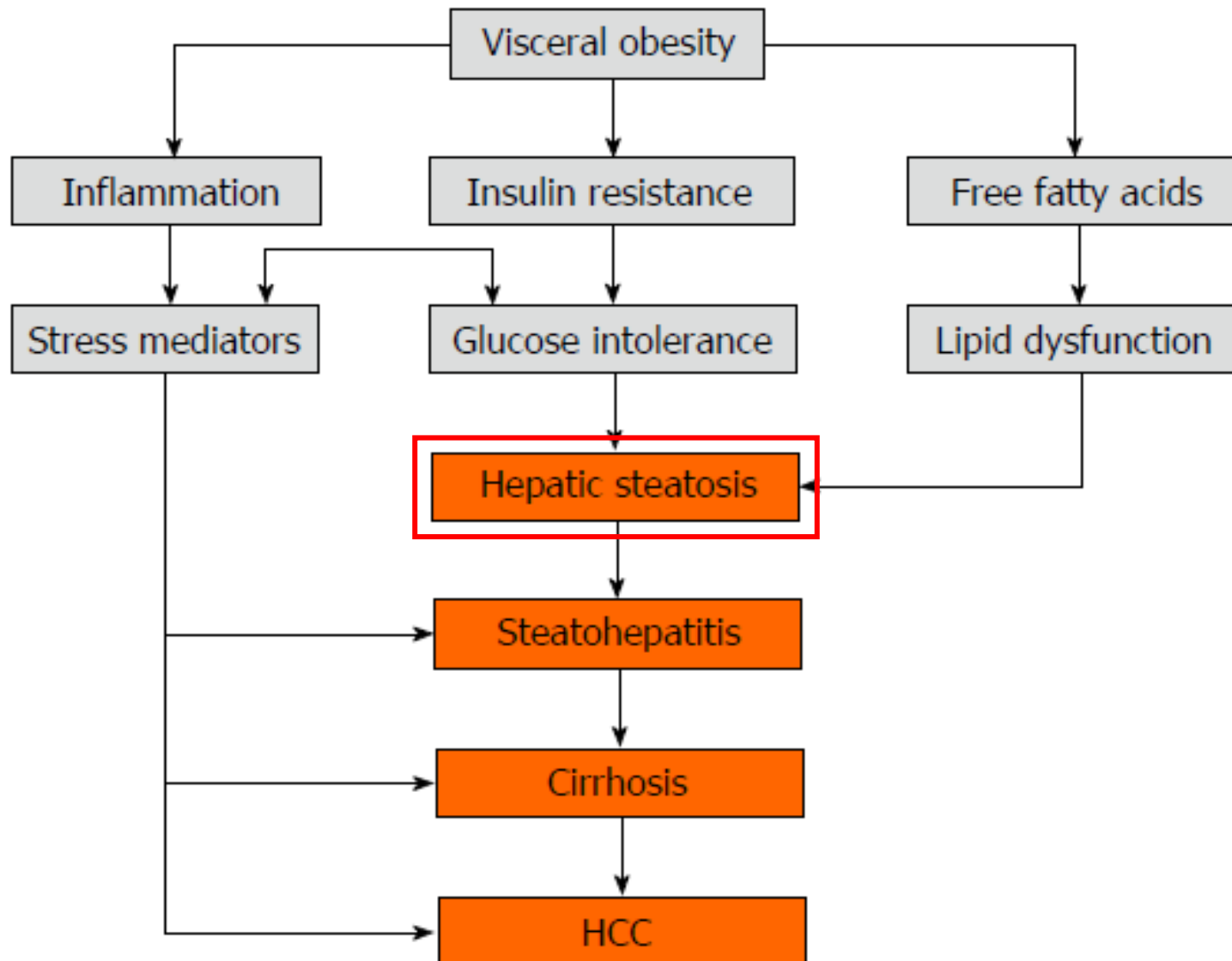
HCV cirrhosisban 2.7–szer gyakrabban mint HBV-ben?

Összefoglalva a HBV és HCV szerepe a hepatocarcinogenesisben

1. hepatotrop vírusok: immunválaszt, apoptosist, necrosist, gyulladást és sejtproliferációt okoznak,
indirekt hatás +
2. vírusproteinek (pl. HBV X, HCV core)
direkt interferálnak sejtszaporodásért felelős géntermékekkel

A végeredmény: fokozott regeneratio,
a genetikusan károsodott májsejtek
clonalis expansiója \Rightarrow HCC

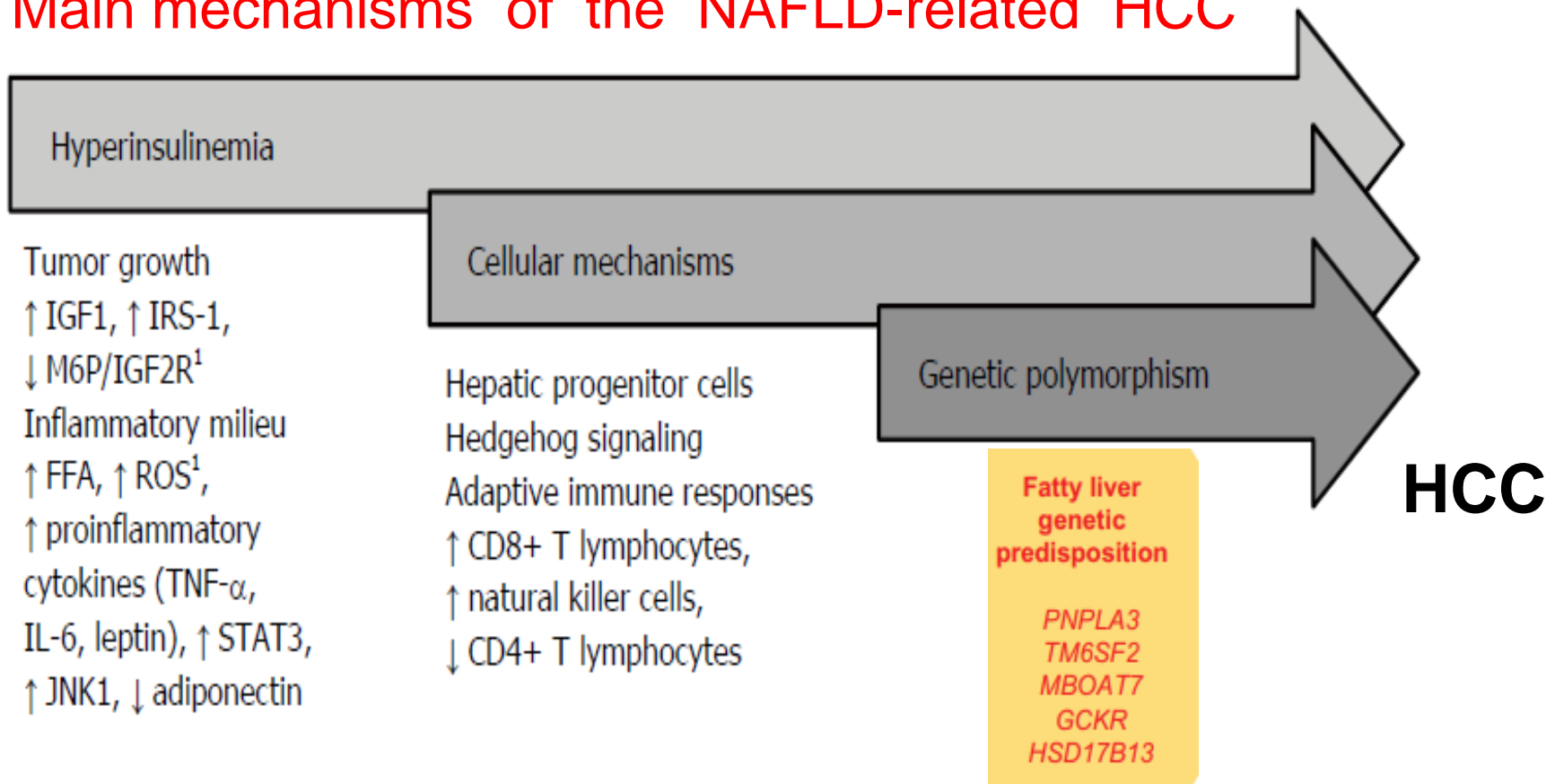
Nem alkoholos zsírmáj mint a HCC kockázati tényezője



A HCC patogenetikai tényezői NAFLD-ben

1. Lipotoxicitás
2. Gyulladás
3. Inszulin rezisztencia – hyperinzulinizmus
4. Dysbacteriosis
5. microRNS dysreguláció
6. Cirrhosis

Main mechanisms of the NAFLD-related HCC



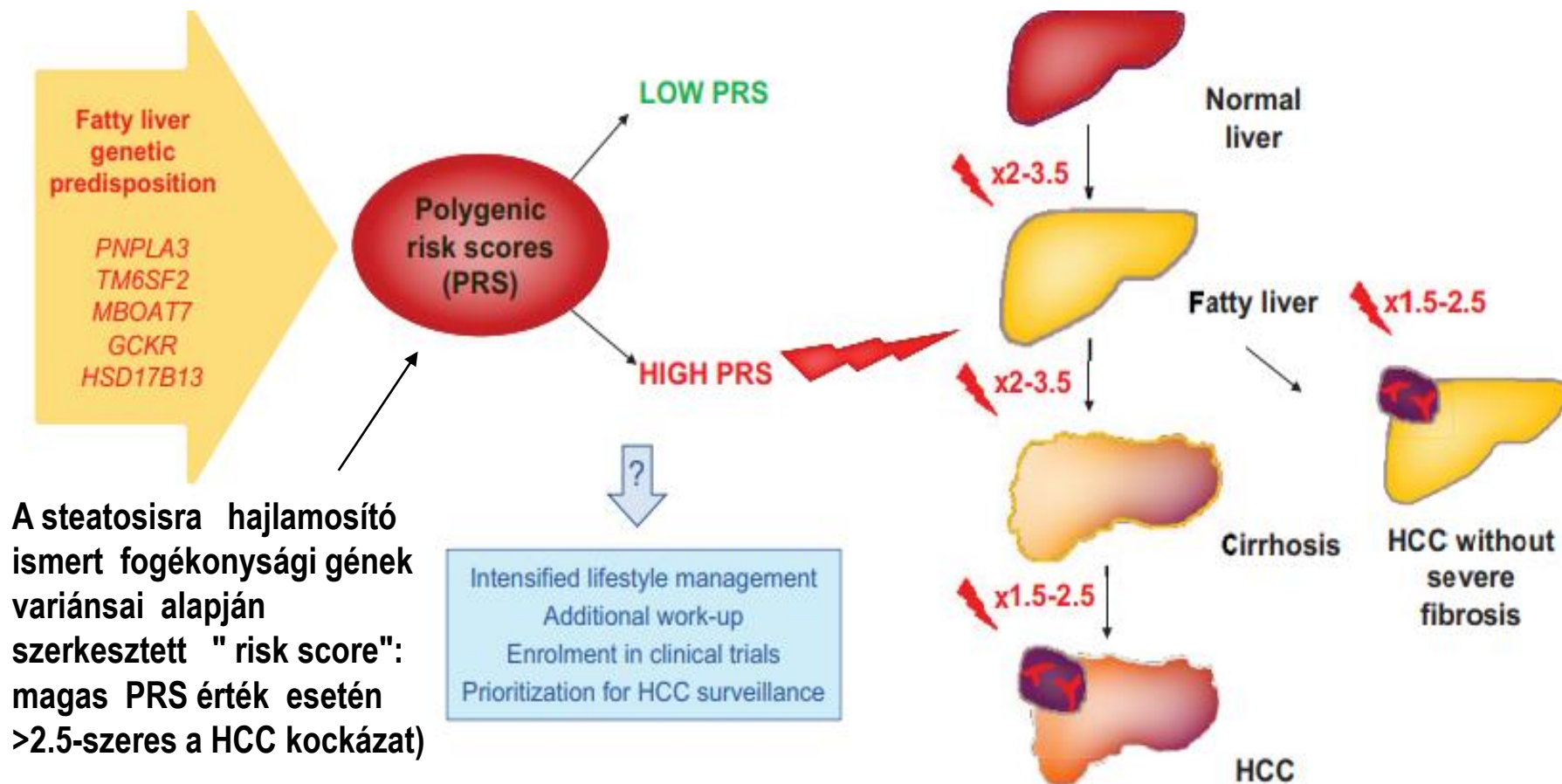
PNPLA3 = patatin-like phospholipase domain-containing protein 3
TM6SF2 = transmembrane 6 superfamily member 2
MBOAT7 = membrane bound O-acyltransferase domain containing 7
GCKR = glucokinase regulator
HSD17B13 = 17 β -hydroxyteroid dehydrogenase type 13

Wong CR et al. WJG 2016; 22: 8294-8303.

Bianco C. et al. J Hepatol 2021;74: 775-782.

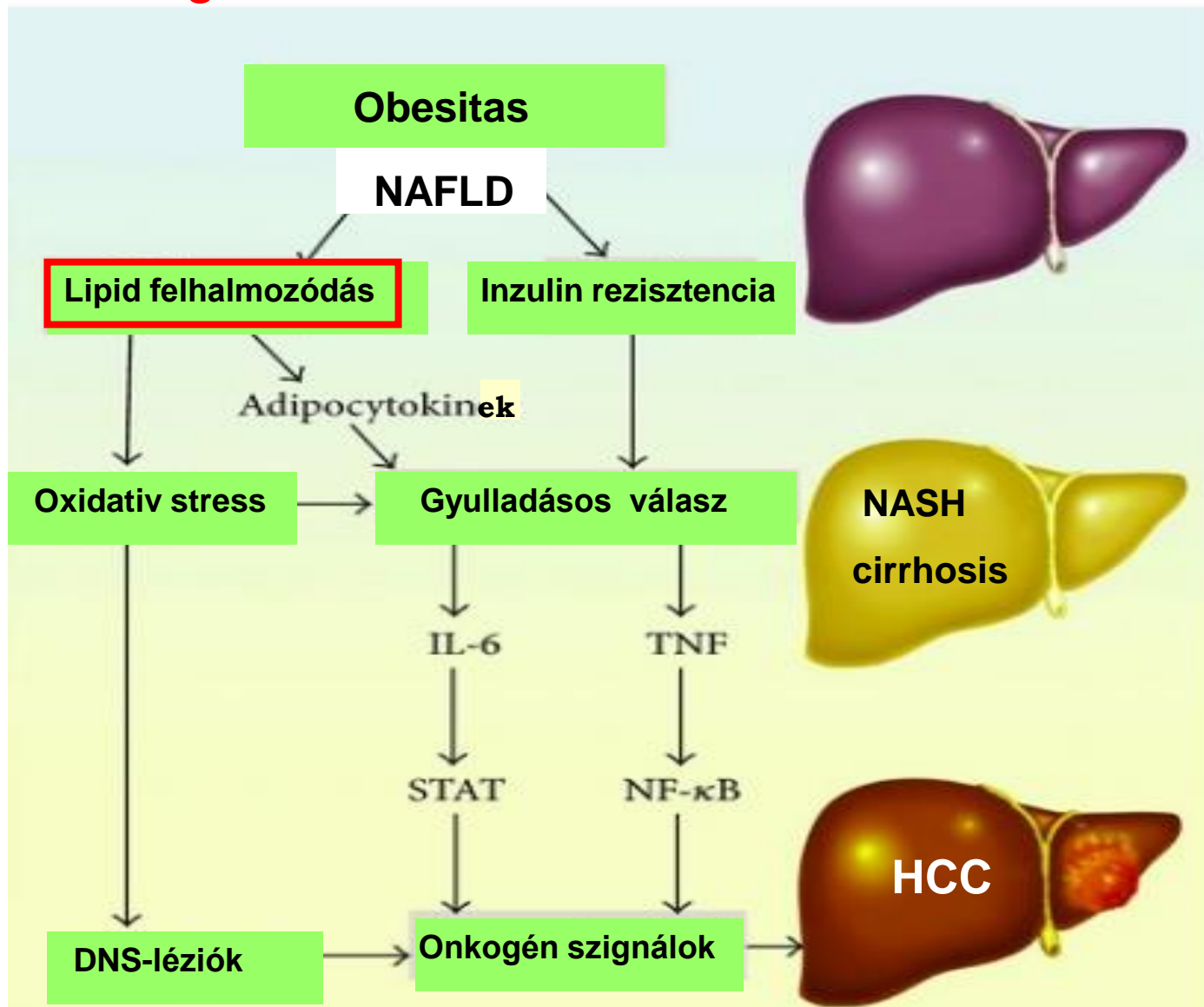
Non-invasive stratification of **HCC** risk in NAFLD using **polygenic risk scores (PRS)**.

Individuals with dysmetabolism or NAFLD



The results are consistent with a causal relationship between hepatic fat and HCC. PRS improves the accuracy of HCC detection and may stratify **HCC risk** in NAFLD.

Carcinogenezis fő mechanizmusai NASH-ben



NASH eredetű HCC klinikai jellemzői



NASH eredetű cirrhosisból évente 2.6%-ban alakul ki HCC
(HCV-cirrhosisból: évente 4%-ban) *(Ascha MS et al. 2010)*

HCC cirrhosis nélküli NASH-ból is kialakul,
a NASH eredetű HCC esetek 40%-a ilyen

- NASH - HCC:
- gyakrabban férfiakban és idősekben (73 év)
 - általában nem szűréssel felfedezett esetek, előrehaladottabb HCC stádiumban vannak
 - ritkábban transzplantálhatók (TX)
(ok: a gyakori co-morbiditás, szívelégtenség!)
 - a TX egyéves mortalitása: 61%
(HCV-HCC-ben ez 50%!)

Hiányzik a HCC szűrési stratégia, mint más cirrhosisokban
NASH + fibrosis + obesitás + diabetes = nagy HCC kockázat!

A HCC klinikai tünetei

- Előtérben állnak a májcirrhosis tünetei,
- ezek mellett jelentkezhet romlás, hasi fájdalom, fogyás, láz, véres ascites.
(már igen előrehaladott állapotot jelentenek)
- A tünetmentes stádiumban van esély a megfelelő gyógyításra!!!

HCC klinikai manifesztációk

Jellemző tünetcsoport HCC-ben: jobb bordaív alatti fájdalom, láz és fogyás, hepatomegalia, és (20%-ban) véres ascites. A máj felett surranás hallható.

Cirrrosisos betegekben a daganatos tüneteket sokszor nem ismerik fel, mert a beteg állapot-rosszabodását a májbetegség progressziójának tulajdonítják.

A sárgaság ritka a korai szakban.

Diagnosztika

Laboratóriumi vizsgálatok

A hematológiai és a biokémiai eltérések nem specifikusak, megfelelnek a HCC-ben 80%-ban jelenlevő cirrhosisnak, és a májban lévő térfoglalás okozta epeúti obstrukciónak (prothrombin szint csökkenés, GGT és ALP emelkedés).

Tumor markerek

Az alpha-foetoprotein (AFP)

a foetális máj által termelt glykoprotein, a maximális plazma-koncentrációja az első trimeszter végén a foetusban (3-4 mg/ml). Szülés után 1-10 ng/ml értékre csökken.

Felnőttben értéke normálisan **<10 ng/ml**.

HCC-ben az esetek 50-70 %-ában >400 ng/ml ($\mu\text{g/l}$)
- de ez leginkább csak a késői stádiumban.

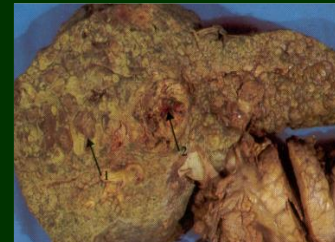
Kóros AFP: gyomor-, colon-, pancreas májmetastasisai, csirasejt- és ovarium tumorokban is.

Májregeneráció jele lehet AFP emelkedés cirrhosisban

AFP folyamatos emelkedése a kórlefolyás alatt
HCC progresszióját v. rezekció után a recidiváját jelzi.

Súlyos vírushepatitisben, aktív cirrhosisban is észlelhető
mérsékelt AFP emelkedés, de ez csökkenő tendenciájú,
szemben a tumoros eredetűvel, ami exponenciálisan nő.

Az AFP fontos tumor marker hírében állt,
azonban **nem specifikus, nem érzékeny.**
(szenzitivitás: 40-62%, specificitás: 86%)



Nem minden HCC esetben kóros az értéke,
sokszor csak előrehaladott stádiumban kórjelző.

Extrém magas AFP érték >400 ng/ml = rossz prognózis

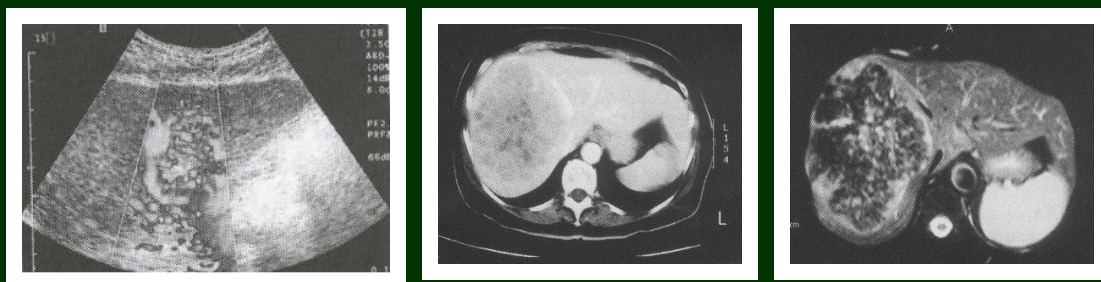
Más tumormarkerek HCC-ban

- K-vitamin hiány-indukálta protein (PIVKA II)
az AFP-hez hasonló érzékenységgü.
- tumor-specifikus alkalikus foszfatáz
- Ferritin
- gammaglutamyl transpeptidase (GGT)
- kóros B₁₂ vitamin-kötő protein szint
(főként fibrolamelláris carcinomában)
- urokináz típusú plasminogen aktivátor (UPA)

UPA + AFP együtt:

szenzitivitás: 89%, specificitás: 97%

(Ottó Sz. Orv. Hetil 2004, 145, 385.)



Képalkotók

Ultrahang (real-time) a leggyakrabban használt, nem költséges, nem-invazív, szenzitív (>60-90%) és specifikus (>80-95%) eljárás.

Álnegatív lehet azonban 1-2 cm-nél kisebb elváltozások esetén.

Kockázati csoportokba tartozó, veszélyeztetett populáció szűrésére alkalmas, tumorgyanú esetén az első választandó képalkotó vizsgálat!

Különösen értékes ma a **kontrasztanyag**os ultrahang.

Kontrasztanyagos ultrahang (UH) angiographia:

CO₂ mikrobuborékokat katéteren át injektálnak a májarteriába és így végzik az UH vizsgálatot:

Szenzitív, kimutat már 1 cm-es laesiót, dysplasiás noduluson belüli kis csomót (nodule-in-nodule), elkülöníti a focalis nodularis hyperplasiát, hemangiómát, metastasist.

Galactose és palmitat (2-4 µm nagyságu) mikrobuborékokat is használnak: ezek átmennek a tüdőkapillárisokon így érik el a májat, megtartva reflektáló képességüket.

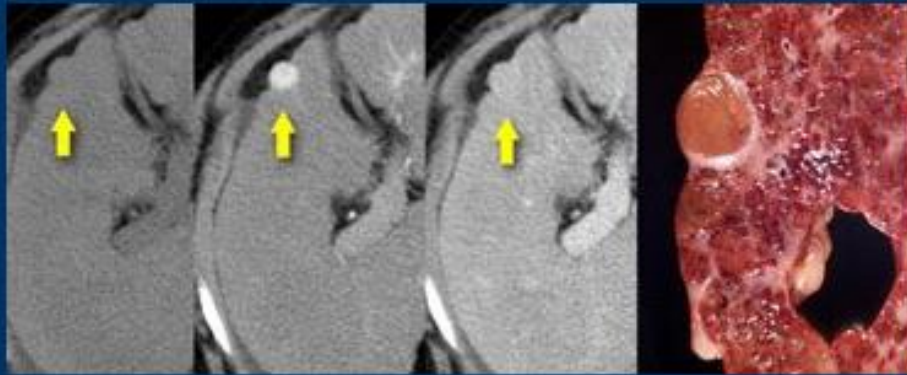
A **CT** nem feltétlenül érzékenyebb, mint az UH,
szenzitivitása növelhető kombinálva arteriographiával.
A **CT arteriographia** + arteriás portographia hasznos.

Kétes esetben az **MRI** hasznosabb, mint a CT.

A májartéria szelektív **arteriographiája**:
a daganat vascularizációját teszi láthatóvá.

Fontos, ha sebészi rezekciót terveznek, vagy
ha terápiás chemoembolizáció történik.
(Májtranszplantáció előtt is el kell végezni.)

Hepatocellularis carcinoma (HCC)



Small HCC seen only in arterial phase in a patient with cirrhosis.

Early appearance of HCC

It is important to separate the early appearance from the late appearance of HCC.

Nowadays we encounter very small HCC's in patients, that we screen for HCC (figure).

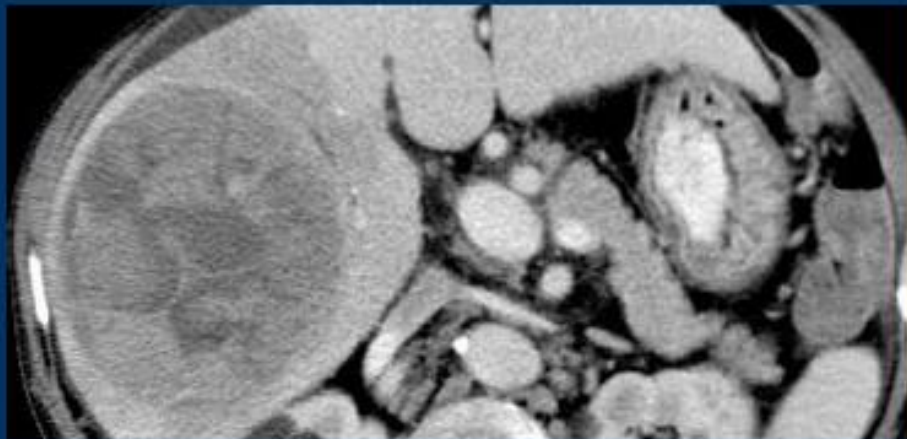
These are small lesions that transiently enhance homogeneously.

You will only see them in the arterial phase.

Sometimes there is rim enhancement and you might mistake them for a hemangioma.

Always look how they present in the other phases and compare with the bloodpool and remember that rim enhancement is never hemangioma.

These early HCC's are very different from the large ones that we see in the non-cirrhotic patients.



Large HCC with mozaik pattern in a non cirrhotic patient.

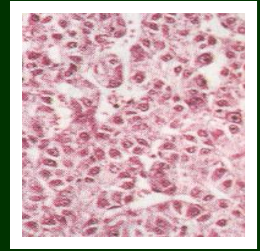
Late appearance of HCC

HCC is a silent tumor, so if patients do not have cirrhosis or hepatitis C, you will discover them in a late stage.

They tend to be very large with a mozaik pattern, a capsule, hemorrhage, necrosis and fat evolution.

HCC becomes isodense or hypodense to liver in the portal venous phase due to fast wash-out. On delayed images the capsule and sometimes septa demonstrate prolonged enhancement.

Biopszia



A szövettani diagnózis felállításához lényeges a májbiopszia, bár sokszor thrombocytopenia és az alacsony prothrombin miatt nem végezhető el. (Transjugularis biopszia ilyenkor!)

Célzott biopszia laparoscopia vagy UH-kontroll mellett történhet a tumorgyanús területből.

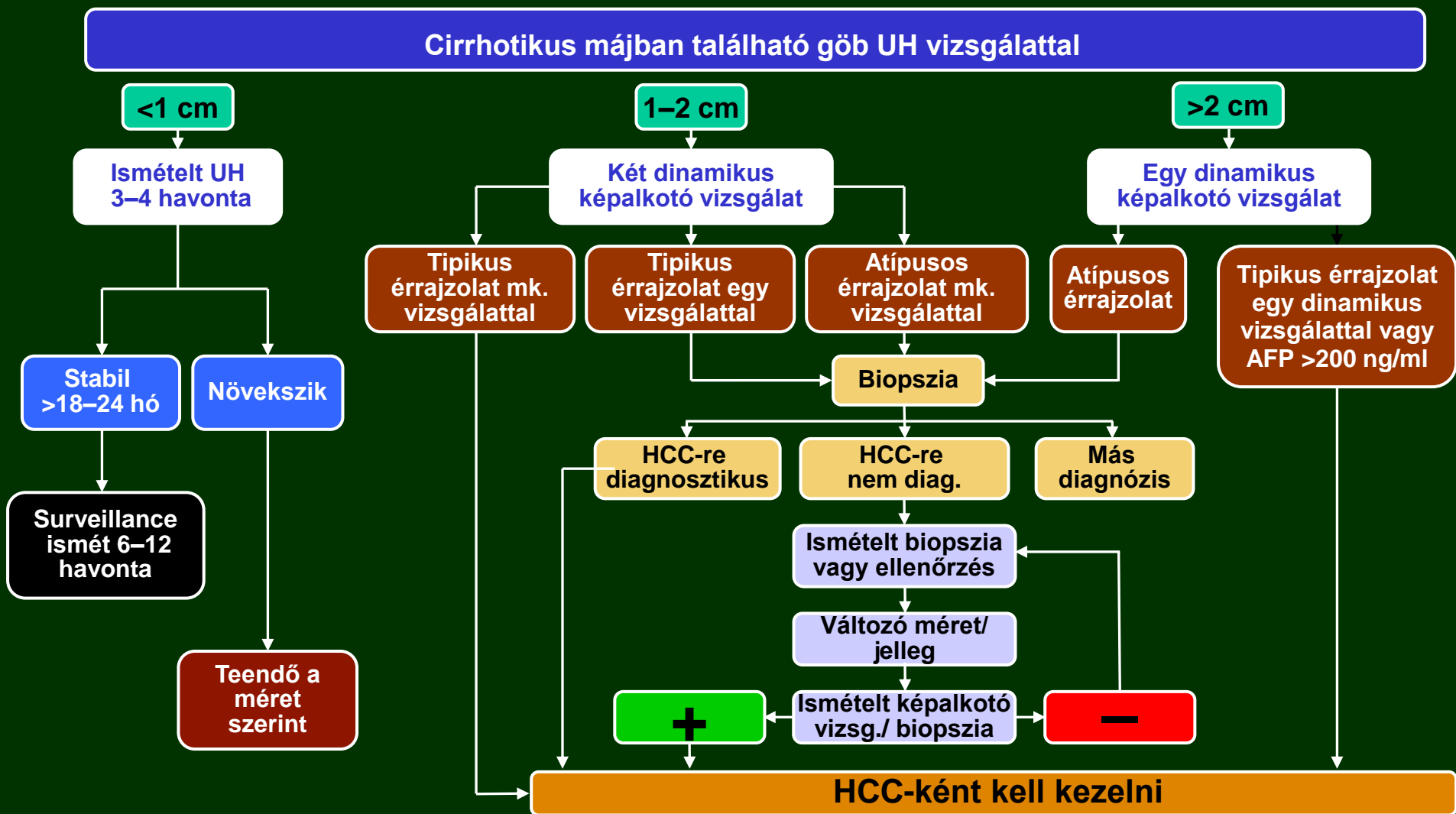
(400 ng/ml feletti AFP esetén a diagnózis az ultrahang, CT v. MRI illetve az angiographiás lelet alapján biopszia nélkül is felállítható)

Cirrhosisban UH-gal észlelt gócos elváltozások algoritmus

UH lelet (góc nagyság)	HCC diagnózis	Javasolt teendő
< 1 cm	valószínűség kicsi (<50%)	4 havonta UH* kontroll (ha a góc növekedik lásd a következő lépést)
1-2 cm	valószínű	UH, CT v. MRI* célzott biopszia (40% álnegatív lehet!)
2-3 cm	nagyon valószínű	AFP, CT v. MRI* biopszia (ha nincs arteriás hypervascularisatio)
> 3 cm	csaknem biztos	AFP (>400), CT, MRI v biopszia csak ritkán indokolt

* Dinamikus **kontraszt-erősített** radiológiai képalkotók

HCC diagnosztikai kritériumai (AASLD)



Prognózis

HCV-okozta HCC-ben a 5 éves túlélés 18%

- tünetmentes korai esetekben 50%
- Child A cirrhosisban, <5 cm tumor: 26%
- Child B cirrhosisban: 13%

HCC kockázata: krónikus C hepatitisben 1% / év
HCV cirrhosisban 4% / év

A kezeletlen HCC kórlefolyása rapid: a betegek a diagnózistól számított 6 hónapon belül meghalnak.

Korán diagnosztizált HCC esetekben néhány kuratív eljárás azonban megnövelheti a túlélést.

*Összességében a HCC prognózisa rossz
(incidencia és mortalitás hasonló nagyságrendű).
(1 millió - 800.000 / év)*

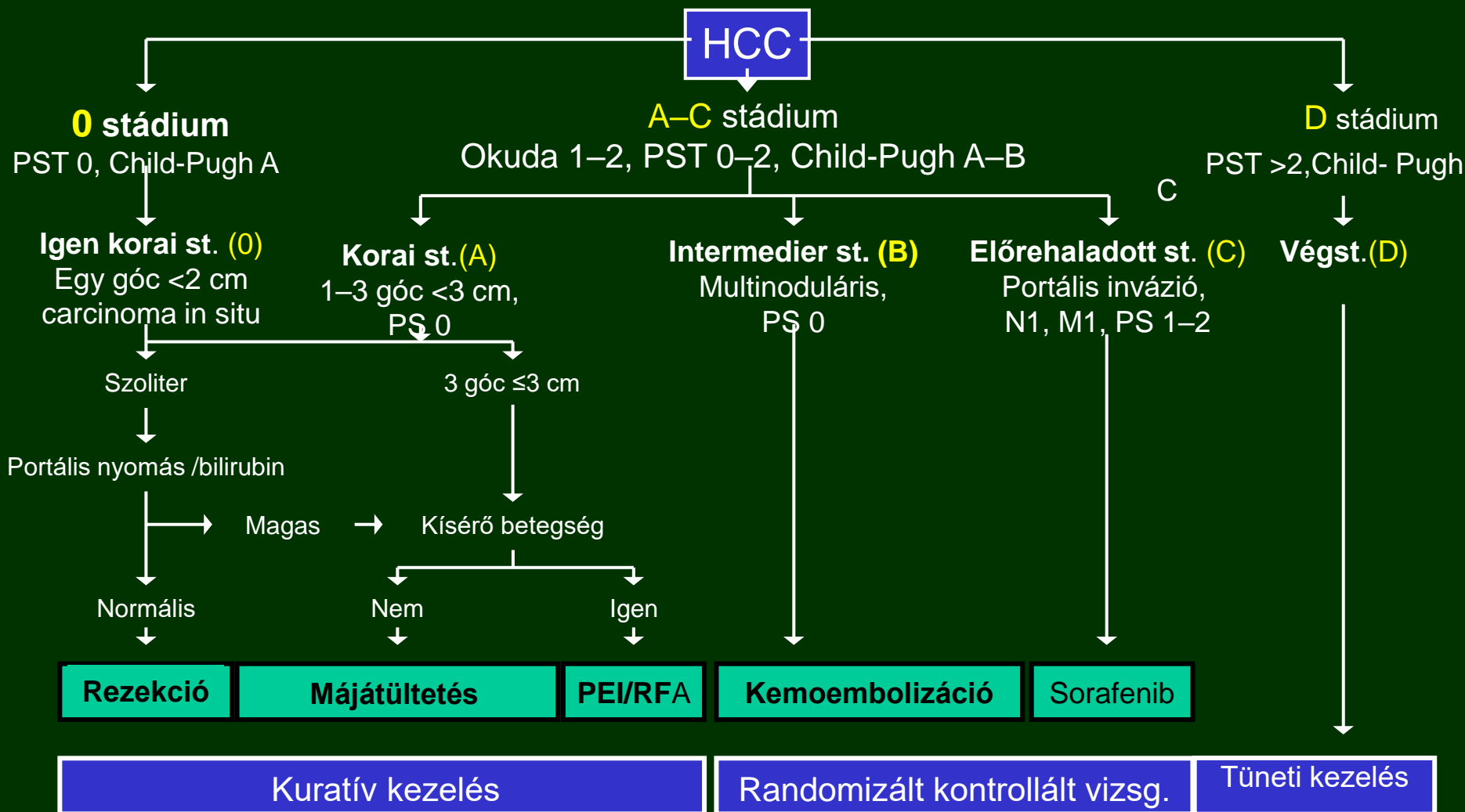
Mi határozza meg a HCC prognózisát ?

- A tumor kiterjedése
- A májműködés állapota
(májfunkciók, Child Pugh score)
- A beteg általános állapota
(performance status- ECOG, Karnofsky)



Ideális stádiumbeosztás: mindhármát figyelembeveszi,
ennek a Barcelonai stádiumbeosztás megfelel (BCLC)

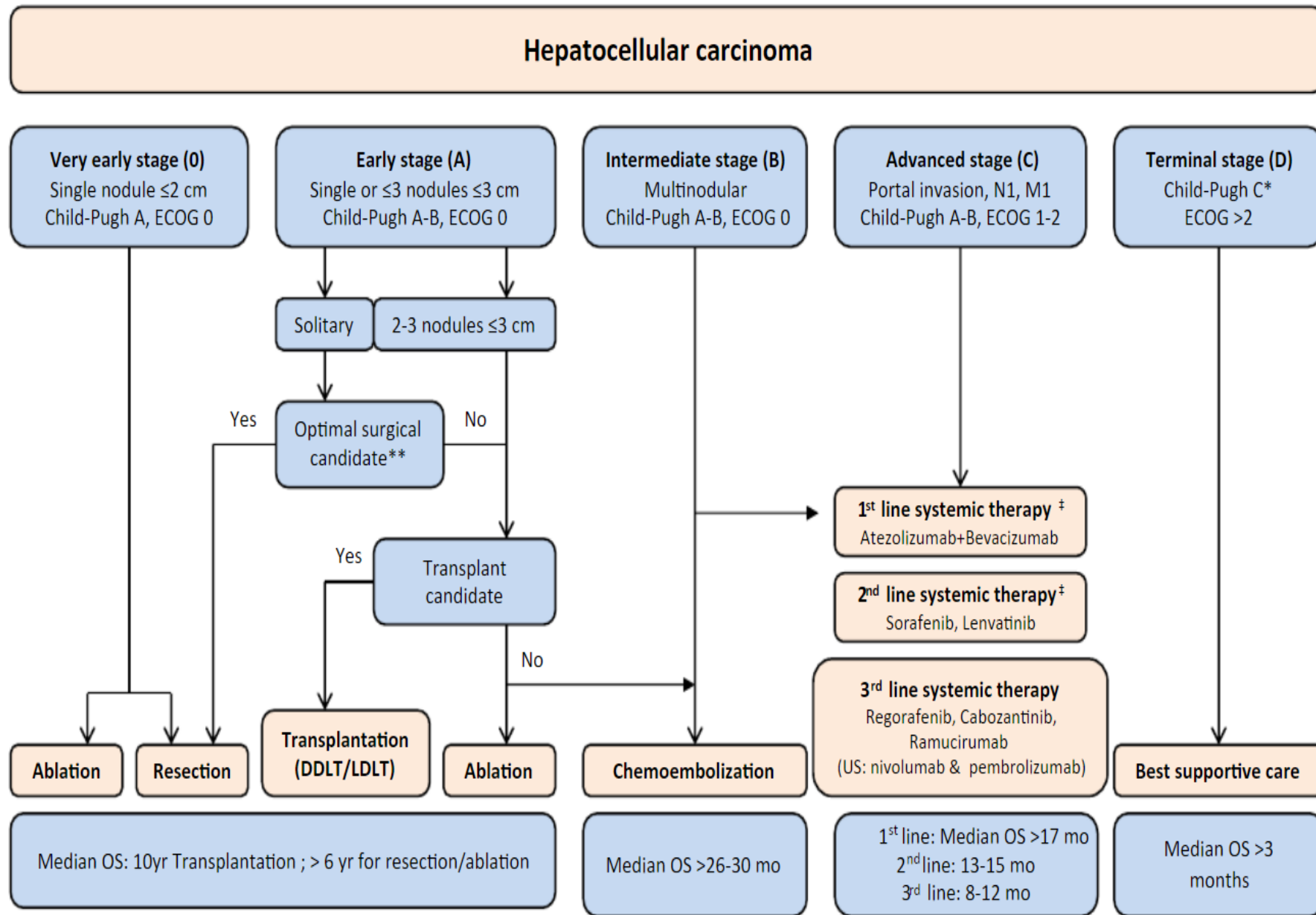
BCLC stádiumbeosztás és kezelési stratégia



RFA = radiofrekvenciás abláció;
PEI = perkután etanol-injekció

Llovet JM, et al. J Natl Cancer Inst 2008;100:698–711.

A HCC stádium beosztás **legújabb** módosított Barcelona kritérium rendszere



OS= overall survival

A kezelés eredményességét jelzi:

- A beteg túlélése
 - Tumor-mentes túlélés (TFS)
 - Teljes túlélés (5 év >50% az elfogadható) (OS)
 - Idő a progresszióig (TTP)
- HCC-ben a megfelelő túlélés legfontosabb feltétele a HCC korai diagnózisa! Szűrés, szűrés, szűrés!
- Ma a korai stádiumban a betegek kb. 15-20%-a kerül felismerésre!

Terápia

Kurativ kezelésmódok (20 %-ban)

Sebészi reszekció

HCC esetek 10-20%-ában lehetséges a sebészi kezelés: csak a kis (3 cm), és főként tünetmentesen, véletlenül vagy UH szűréssel korán felfedezett tumorokban jár sikerrel a műtét.

Dekompenzált cirrhotikus betegben (Child B/C stádium) reszekció nem jön szóba.

Igen korai HCC kezelése

- Szoliter <2 cm HCC, nincs vascularis microinvasio.
- Nagyon kevés tumor kerül felismerésre.
- A sebészi resectio és a percutan ablatio (RF) eredményességét az új eredmények alapján alapvetően azonosnak lehet tekinteni!

A korai HCC sebészi terápiája

1-3 nodulus, <3 cm, Child-Pugh A-B, PS:0

Kurativ jellegű lehet

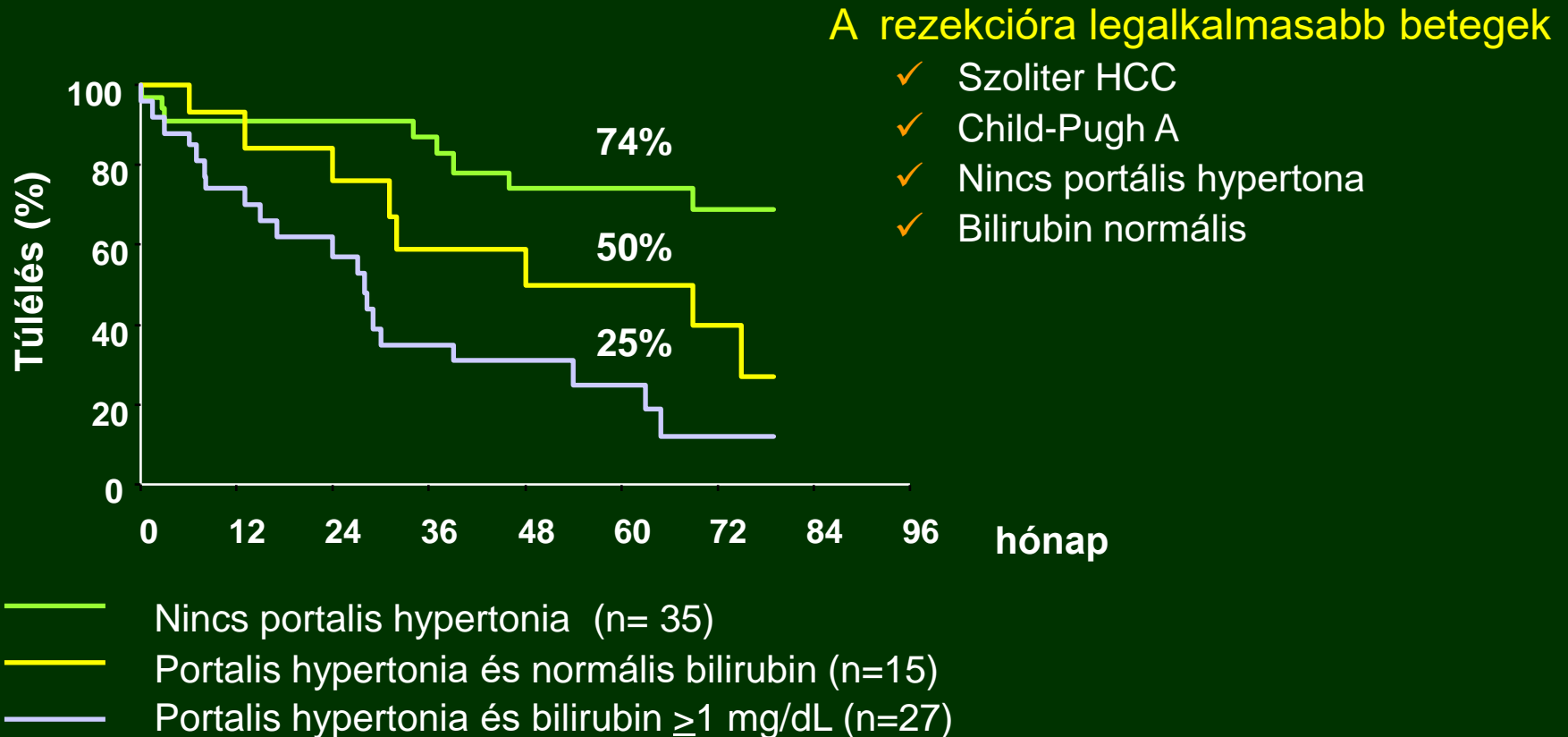
- **Sebészi rezekció**

- Elsősorban nem-cirrhotikus betegek részére! (5 vs.40%)
- Szoliter tumor és jó májfunkció esetén (bilirubin normális és nincsen portalis hypertonia!!!)
- 5 éves túlélés 60% - 70%
- A betegek >70% -a 5 éven belül visszaesik
- Intraoperatív ultrahang!

- **Májtranszplantáció**

- Rezekcióra nem alkalmas betegeknél (pl. centralis tumor)
- 5 éves túlélés ~70%
- Probléma : donor hiánya – várakozás közben progrediál
- A graft virális eredetű reinfekciója problémát jelenthet

Rezekció HCC-ben: túlélés



Májtranszplantáció

Nem reszekálható, de nem nagy tumorok (5 cm) és cirrhosis esetén májátültetés lenne indikált. Probléma a donorhiány, a hosszú várakozási idő.

A műtét idején mikrometastasisok lehetnek jelen, ami a recidivához vezet, sokszor 1 éven belül (15%).

A sebészi reszekció és a májtranszplantáció 5 éves túlélése általában 50 % azonban válogatott esetekben már elérheti a 70 %-ot.

Májtranszplantáció HCC-ben

Eredmények szigorú szelekciós kritériumok esetén

Szerzők	n	Szelekció	Recidiva	Túlélés
Mazzaferro, NEJM 1996	48	Szoliter $\leq 5\text{cm}$ 3 nodulus $\leq 3\text{cm}$	8%	74%*
Bismuth, Semin Liver Dis 1999	45	Szoliter $< 3\text{cm}$ 3 nodulus $\leq 3\text{cm}$	11%	74%
Llovet, Hepatology 1999	79	Szoliter $\leq 5\text{cm}$	4%	75%
Jonas, Hepatology 2001	120	Szoliter $\leq 5\text{cm}$ 3 nodulus $\leq 3\text{cm}$	16%	71%

* 4-éves túlélés

Az intermediér HCC kezelése

- Multinodularis, nagy tumor, Child-Pugh A-B, PS:0
- Resectio, OLTx, RF már nem alkalmazható
- A jelenleg választandó kezelés
a transarterialis chemoembolisatio.
- >50%-os válaszreakció indukálható,
de csak átmeneti hatás várható

Percutan ethanol injekció (PEI)

UH kontroll mellett abszolút alkohol oldatot fecskendeznek a tumorba.

A lokális kezelés 3 cm-nél kisebb HCC esetén daganat nekrozisát okozhatja
Eredménye hasonló a máj-reszekcióéhoz.

Lokális radiofrekvenciás abláció (RFA)

hatékonyabb, mint a PEI (5 cm-es tu kezelhető)
(szövődmények gyakoribbak?)

Péter M és mtsai: 56%-ban komplet válasz,
1 év után 50% tumormentes.
Előtte chemoembolizáció?
(Orv. Hetil. 2002, 143, 2229.)

A transzarteriális terápia lehetőségei

- **A kezelés alapja:** az arteria hepatica tumort ellátó ágának felkeresése és / vagy elzárása
- **Artériás kemoterápia** = citosztatikumok közvetlen érbe juttatása, az ér elzárása nélkül
- **Artériás embolizáció** = a daganatot tápláló ér elzárása műanyag – vagy zselatinrészecskékkel (Gelfoam)
- **A kettő kombinációja: transzarteriális kemoembolizáció (TACE)**
- Kemoterápiás szer (+ Lipiodol) adagolása a daganatot ellátó érbe, majd az ér lezárása embolizáló ágenssel

Palliatív kezelésmódok

Lokális i. art. kemoterápia: *Doxorubicin*

a betegek 20-30%-ában képes regressziót előidézni
(60 mg/m², 3 hetente adandó, összdózis 540 mg/m²).
(Cardiotoxikus, hajhullás és csontvelő-depresszió!)

Kombináció

5-FU-val, mitomycinnel, carboplatinna.

Lipiodol-célzott kemoterápia

A cytostatikus hatású gyógyszereket lipiodollal emulgeálva szelektív hepatikus arteriographiával a daganatba juttatják. A hatás elhúzóó, lipiodol raktározóó a tumoros májban. A lipiodolt J¹³¹ izotóppal is emulgeálhatják.

Transzkatéteres arteriás chemoembolizáció (TACE)

A hepatikus angiographia kapcsán embolizáció, ami a tumor necrosisát okozza, hatásos hypervascularizált daganatokban.

A TACE előzetes célzott kemoterápiával is végezhető: kemoembolizáció.

Horváth L, Battyányi I, Rostás T. Eur.J.Cancer 1999. 35. S156.

A különböző kezelésmódok kombinációja esetenként hatásos a progresszió gátlásában.

Englone L. Orv. Hetil. 2004.

Transzarteriális embolizáció és HCC

Metaanalysis: 6 RCT

- Nem rezekálható, de áttétet nem adó HCC esetén
- Előnyös a betegnek, ha
 - Májfunkció megtartott
 - A több gócú tumor aszimptómás
 - Nincs érinvázió!!!
 - Nincs metastasis
- Átlag 35 % objektív remisszió (1-6 hónapig)
- A 2 éves túlélés javulása 20-60 % között változik
- A tu.progressziója és az érinvázió lassul
- A kemoembolizáció súlyos szövődményekkel járhat !

Előrehaladott HCC sorafenib kezelése

A Sorafenib az első szisztémás készítmény:

- Kettős támadáspont
 - Tirozin kináz gátlás
 - VEGF gátlás

- **SHARP vizsgálat**

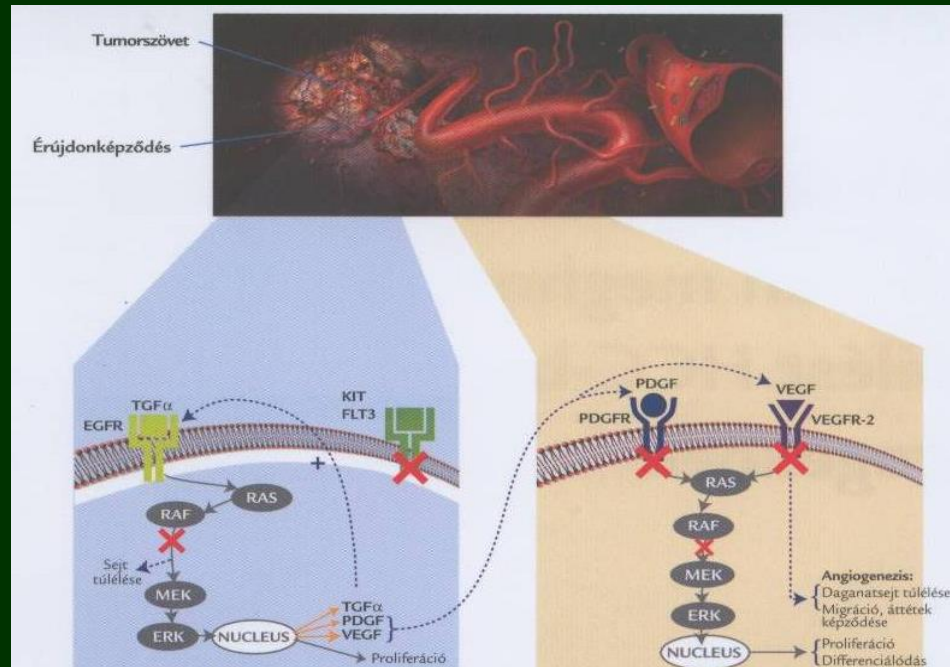
•	Sorafenib	Placebo
• Szám:	299	302
• Child A	95%	98%
• Előrehaladott st.	82%	83%

Molekula-célzott terápia

Sorafenib

Multikináz
inhibitor:

proliferációt &
angiogenesisist
gátol



Cirrrosis talaján kialakult HCC-ben 44 betegben a Sorafenib 2x400 mg/nap dózisban **átlag 2.8 hónap plusz progresszió-mentes túlélést (TTP)** okozott (10.7 hónap vs kontroll 7.9 hónap)

Sorafenib



SHARP-trial: 602 HCC beteg placebo-kontrollos vizsgálatában
a progresszióig eltelt idő (TTP):

Kurativ terápia (resectio, ablatio) után (n=158) (+ 3 hó)
placebo: 2.7 hónap - Sorafenib: 5.5 hónap

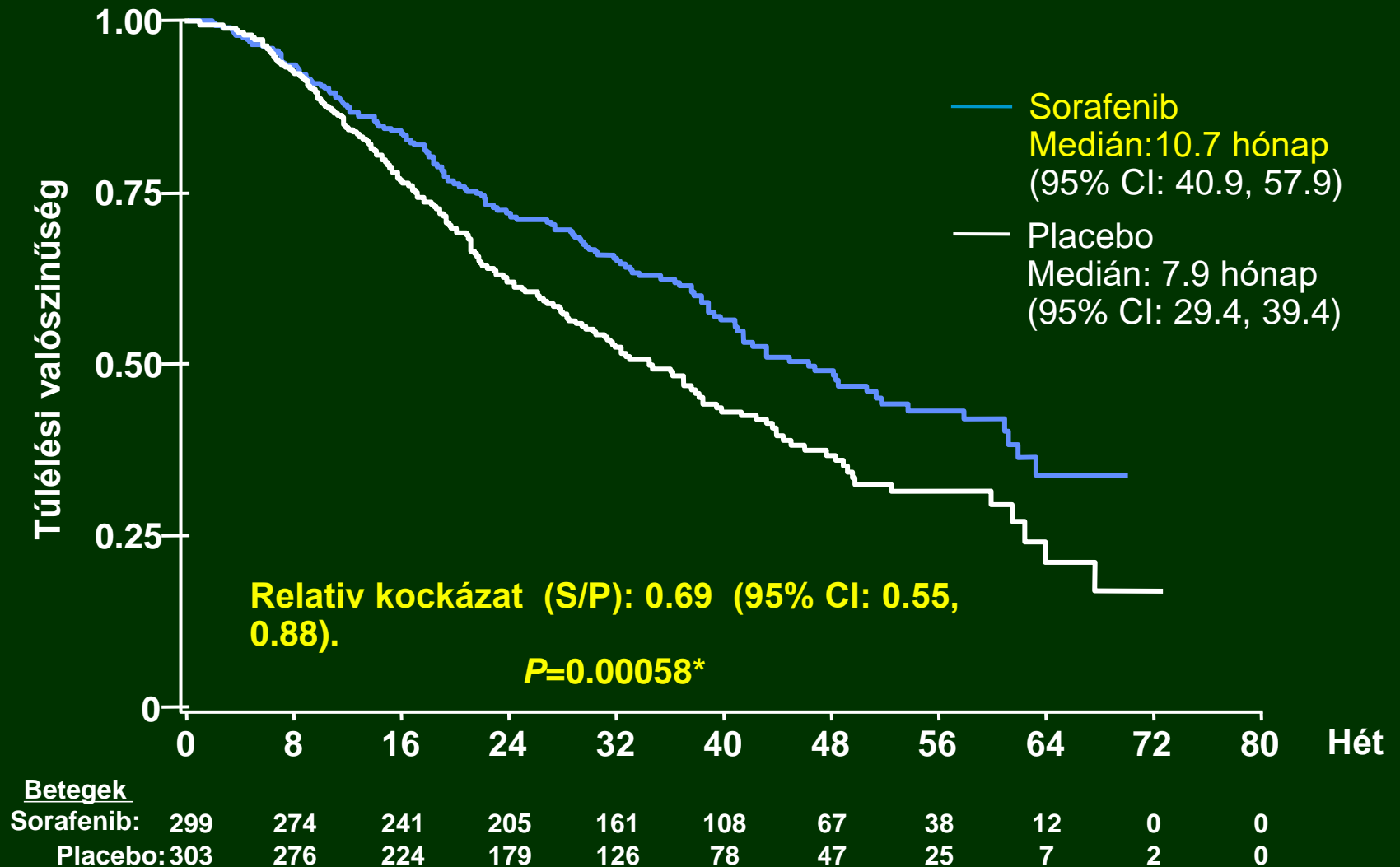
Kemoembolizáció után (n=176): (+ 2 hó)
placebo: 4.0 hónap - Sorafenib: 5.8 hónap.

Mellékhatás: hasmenés 9.9%- vs 7.0%,
kéz-láb bőr reakció (8.6 vs 7.0%)

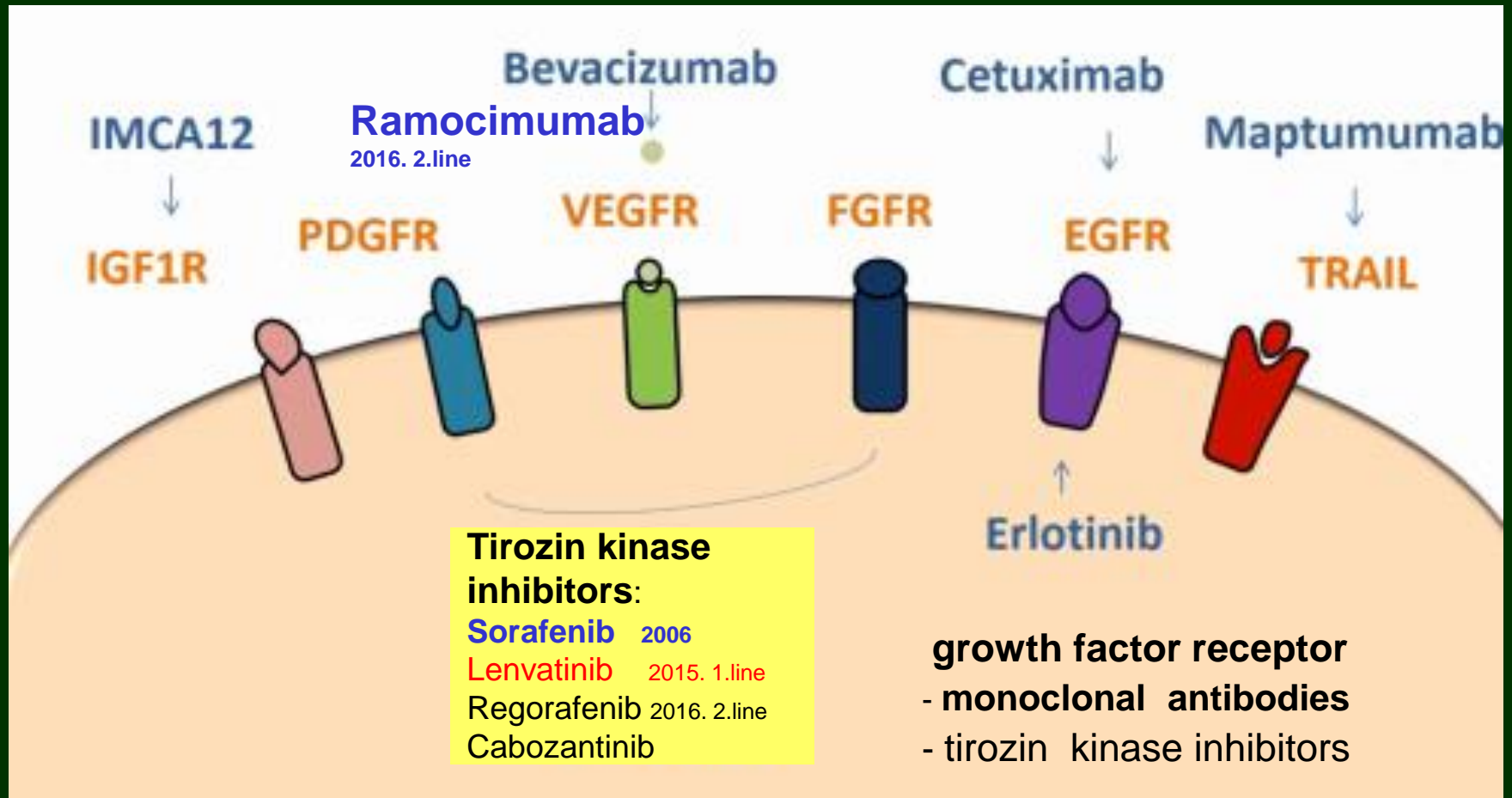
Galle P. 994. S372.
Woerns M. 418. S161

SHARP fázis III klinikai vizsgálat

Össztúlélés (Intention-to-treat)



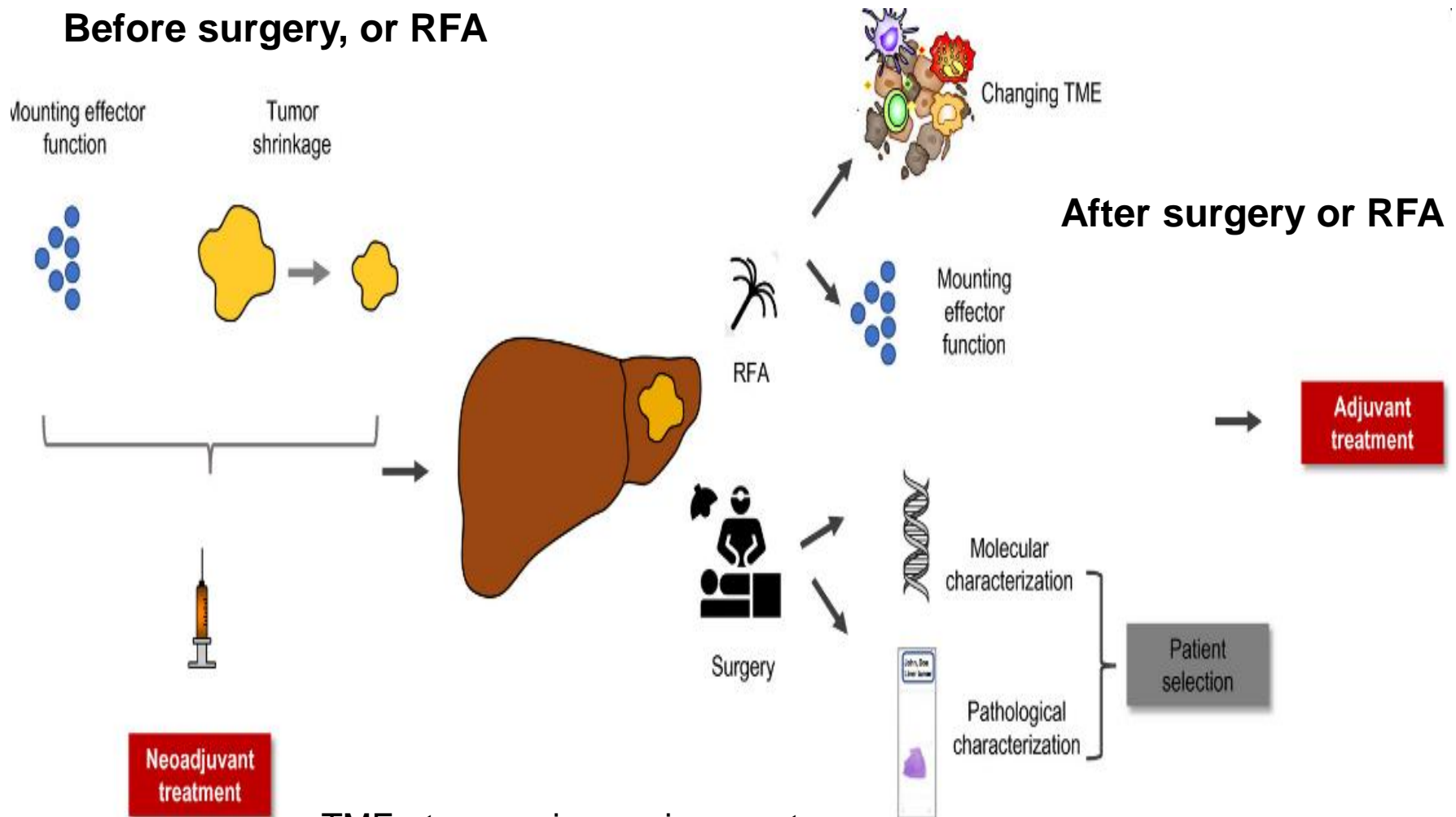
Molecular targeted HCC Therapies



IGF1R = inzulin-like growth factor 1 Receptor
 PDGFR = platelet-derived growth factor Receptor
 VEGFR = vascular endothelial growth factor Receptor
 FGFR = fibroblast growth factor Receptor
 EGFR = epidermal growth factor Receptor
 TRAIL = TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand

Neoadjuvant and adjuvant immunotherapy for HCC

Before surgery, or RFA



TME= tumor microenvironment
Tumor induced immunosuppression:
(Treg, MDSC, PDL-1 expression)

Immunecheckpoint-gátlók:

2018. évi Nobel díj

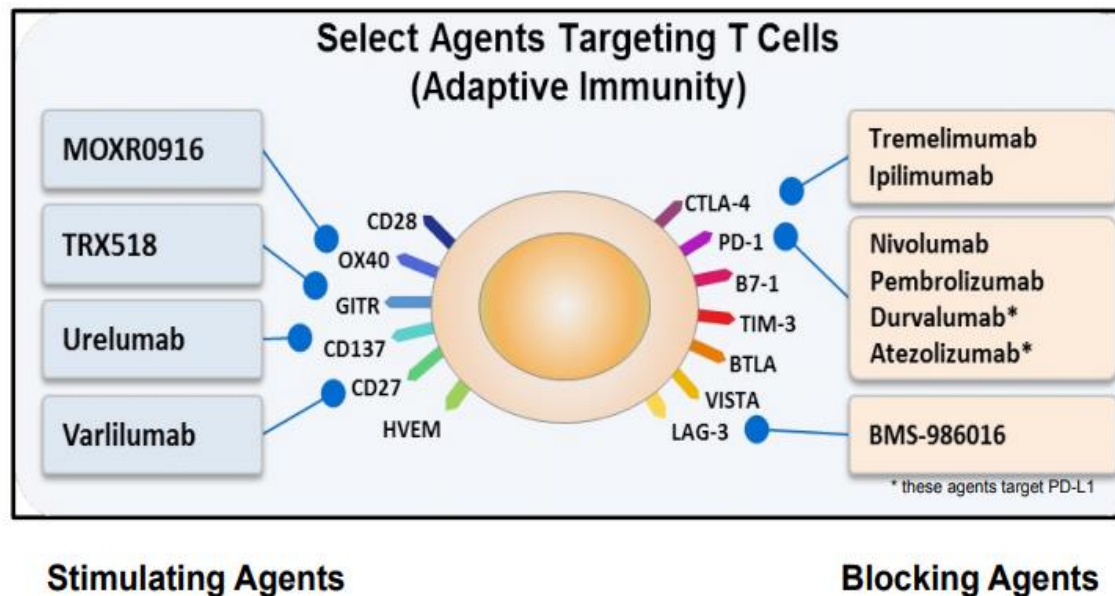
Új korszak az onkoterápiában



J. P. Allison

T. Honjo

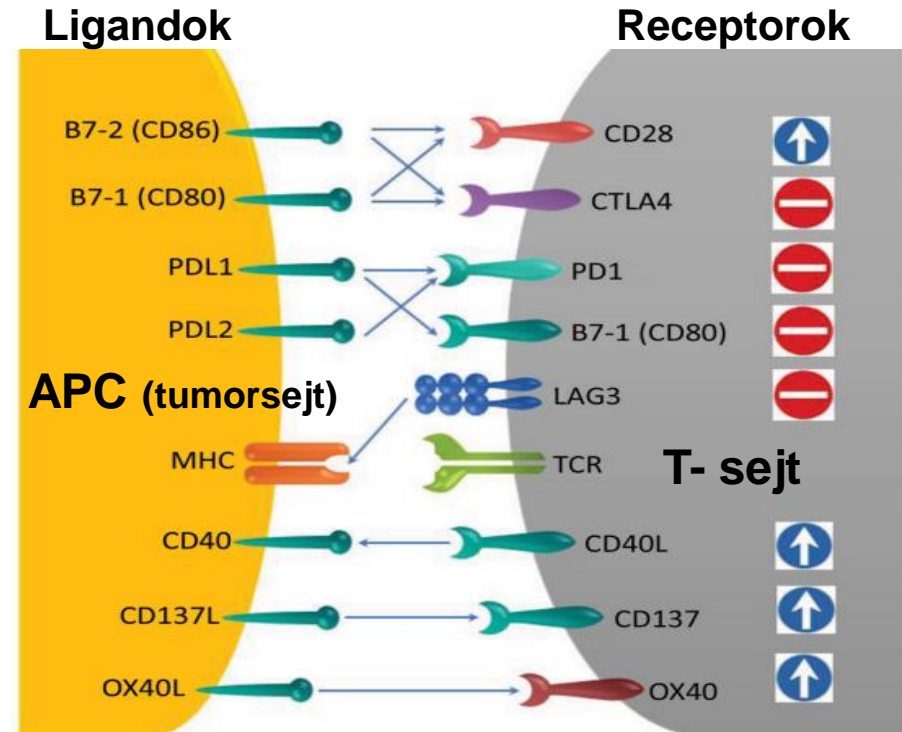
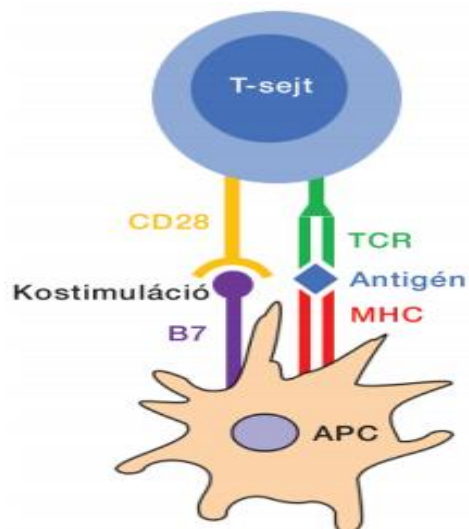
... for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation...



T-sejt aktiváció regulációja

Az onkoterápiában új korszakot jelentő immuncheckpoint-gátlók felfedezéséhez a **T sejt aktivitás szabályozásának** ismerete vezetett.

A normális immunválaszhoz az **MHC-kötött antigén** és a **T-sejt** receptor kapcsolódása: mellett szükség van még egyrészt **co-stimulációs** szignálokra, másrészt a túlzott immunreakciót gátló **co-inhibíciós** receptorokra / ligandokra ezek az „**immun-ellenőrző pontok**”.



APC: antigénprezentáló sejt (dendritikus sejt, B-lymphocyta, tumorsejt)

LAG3: lymphocyte activating gene 3 protein

MHC: fő hisztokompatibilitási komplex

PD1: programozott halál receptor (T sejt)

PDL-1: programozott halál ligand (tumorsejten)

Lombardi A, Mondelli MU. Aliment Pharmacol Ther 2019;50:872-884.

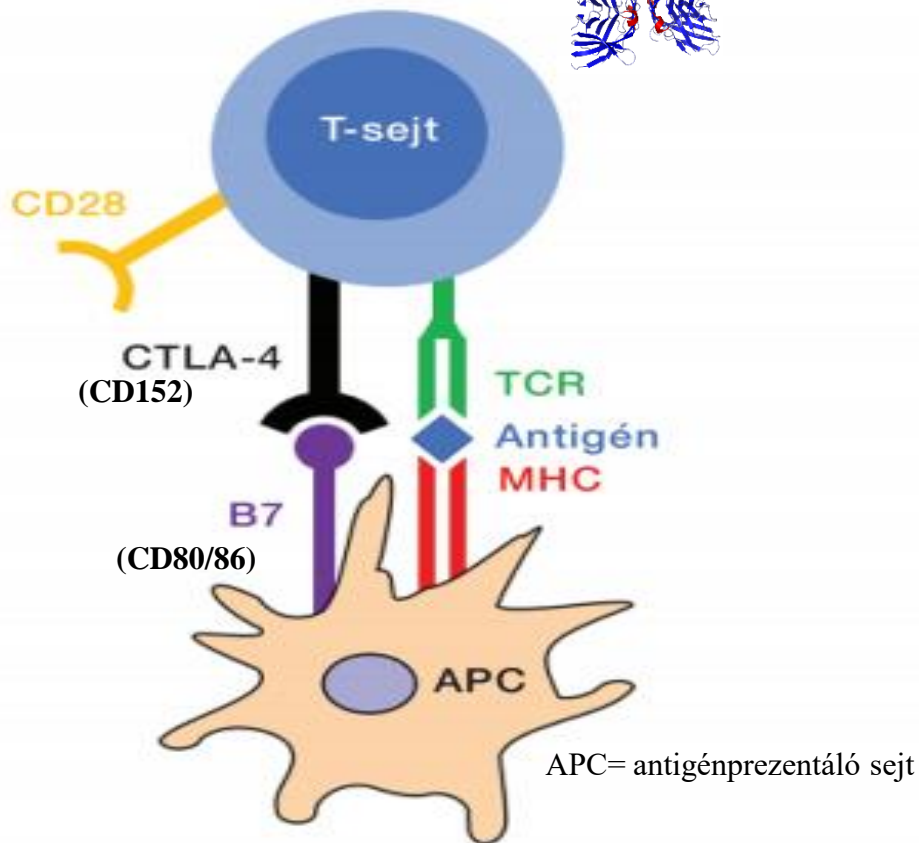
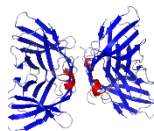
Kiss E. CEUJGH 2019; 5:68-73.

Szekanecz É. Orv. Hetil. 2019; 160: 887-895.

Az elsőként felfedezett két immuncheckpoint molekula

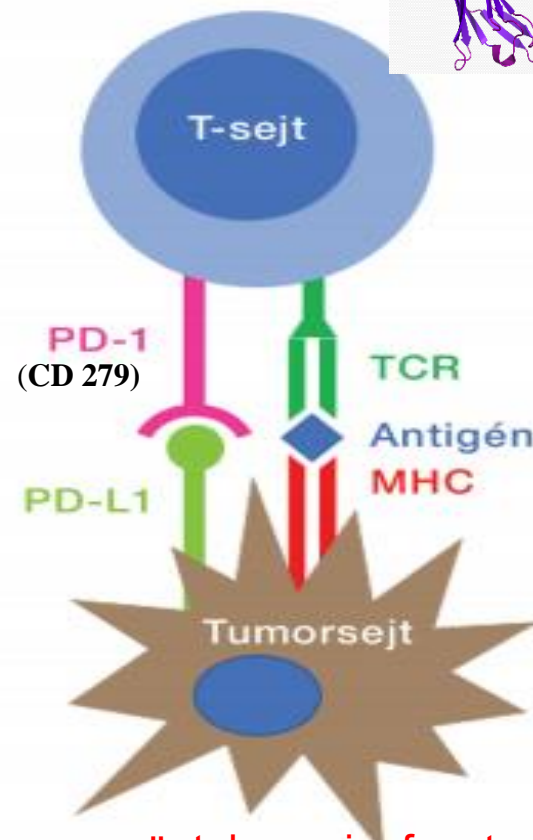
Cytotoxikus T sejt antigen-4

(CTLA-4)



Programozott halál-1

(PD-1)



Szerepük: a T sejt aktiváció és az autoimmunitás gátlása, az öntolerancia fenntartása, a Th17/Treg egyensúlyban **Treg** dominancia, T-sejt apoptózis.

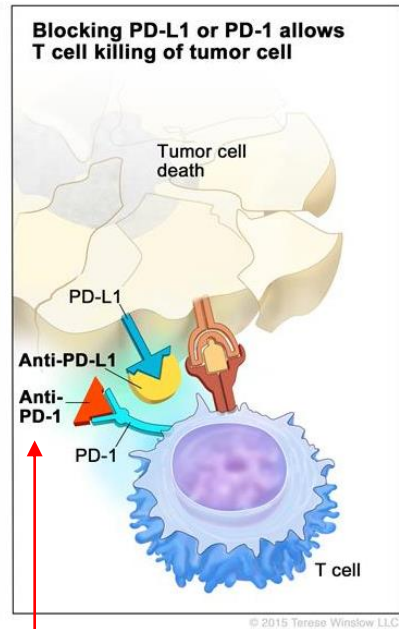
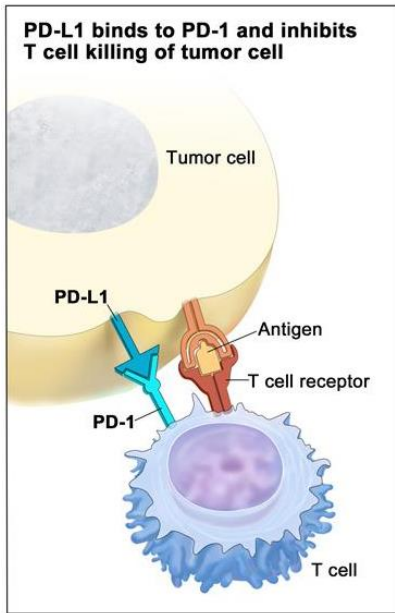
Hatásuk blokkolása az immunválasz, a tumor elleni immunitás aktiválódását okozza = Th17 túlsúly, gyulladás, fokozott CD8⁺cytotoxicitás, TNF α , IFN γ hatás és autoimmunitás (A CD8⁺ T-sejt okozta tumor-lyzisz – pozitív visszacsatolás: antige

```
n feshabadulás → további stimulációt jelent
```

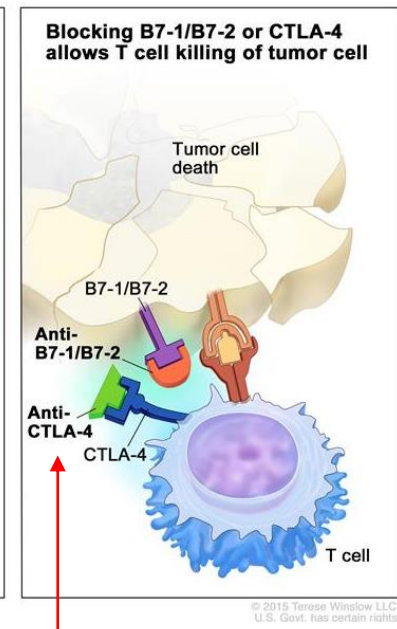
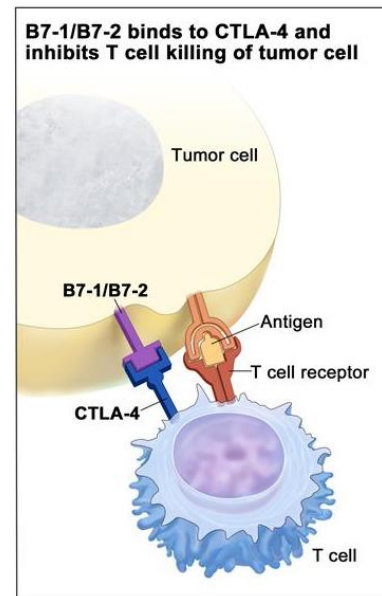
Immunotherapy

Blocking immune checkpoint molecules

PD-1 on T cell and **PD-L1** on tumor cell **CTLA-4** on T cell and **B7** on tumor cell



ipilimumab = anti-PD-1 mo-ab

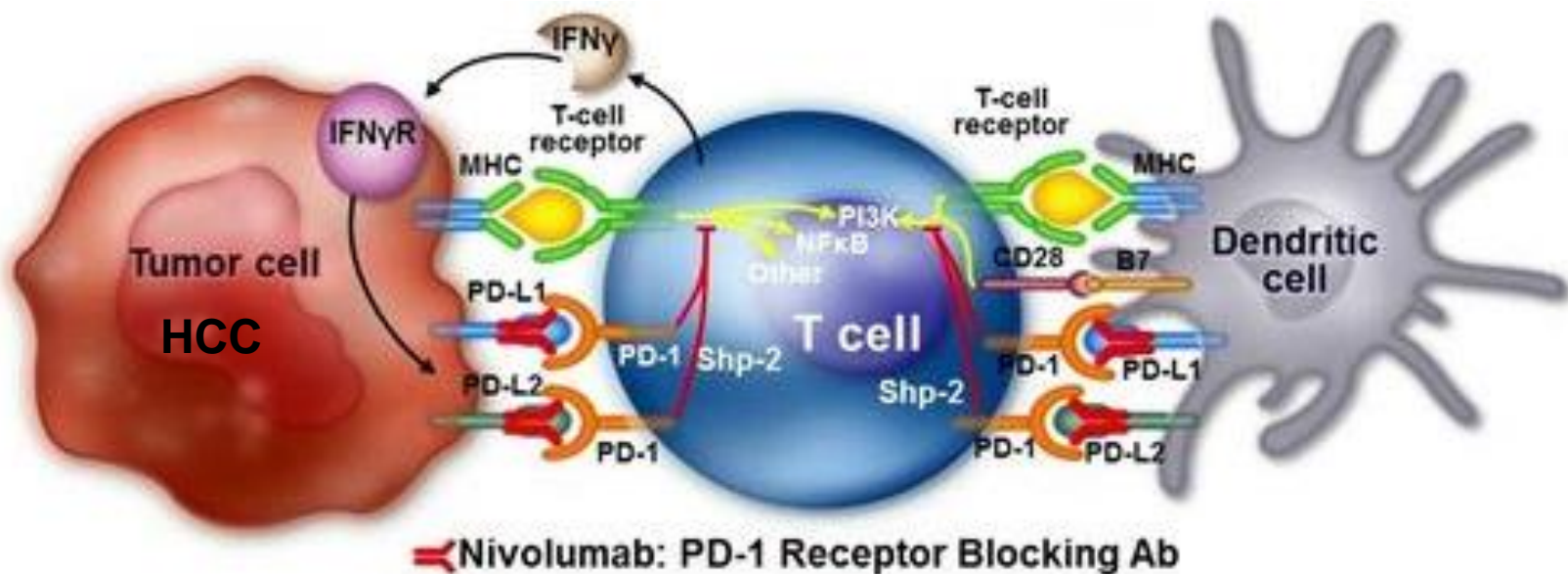


nivolumab = anti-CTLA-4 mo-ab

PD-1 = programmed death-1; PD-L1 = programmed death ligand-1; mo-ab = monoclonal antibody
CTLA-4 = cytotoxic T lymphocyte antigen-4

A daganatellenes immunválasz reaktivációja: új biológiai terápia

Nivolumab PD-1 checkpoint-inhibitor elleni monoclonális antitest: gátolja PD-1 mediált jelátviteli utakat, helyreállítja a tumor ellenes immunitást



Nivolumab + anti-CTL4 (Ipilimumab): ORR:31%, PFS: 17.4 hó, mellékhatás: 37%

ORR = objective response rate,
PFS = progression free survival

Immunecheckpoint gátló kezelés HCC-ben

- IgG2-**anti-CTLA-4** *tremelimumab* hatása: 17.6% válasz, 6.5 hó TTP,
össztúlélés (OS) 8.2 hónap. (dózis: 10-15 mg/kg i.v. 3 havonta)
- humanizált IgG4-**anti-PD-1** *nivolumab*: (dózis: 240 mg/kg 2 hetente).
(részben multikináz-inhibitor sorafenibbel is kezelt) 263 HCC betegben
9 hónap progresszió-mentes túlélés, 20% válasz, 62% 1 éves túlélés
össztúlélés: sorafenib után 15.6 hónap, csak nivolumabbal 28.6 hónap.
- **anti-PD1** *pembrolizumab*: sorafenib után 16.3% válasz, 77% 6 hónap túlélés

USA: a tirozinkináz-gátlókra intoleráns / progrediáló HCC betegekben
2018-tól második vonalbeli kezelés: *nivolumab* / *pembrolizumab* (**anti-PD-1**)

TTP=time to progression

OS= overall survival

Flynn MJ, Sayed AA, Sharma R Hepatology 2019; 69:2258-70

Lombardi A, Mondell MU. Aliment Pharmacol Ther. 2019; 50:872-884

Greten TF, Sangro B. J. Hepatol 2018; 68: 157-166.

Ipilimumab = anti-CTLA-4
tremelimumab = anti-CTLA-4
nivolumab = anti-PD-1
pembrolizumab = anti-PD-1
atezolizumab = anti-PDL-1

- Kombináció lokoregionalis ablatióval:

Szubtotalis radiofrekvenciás **abláció (RFA)** után adott *tremelimumab*:
ORR: 26%, time to progression (TTP): 7.4 hónap, túlélés 12.3 hónap
(Az objektív válasz az intratumoralis CD8⁺T-sejt szám növekedésével járt).

- Egyéb immunmodulációs kombinációk

- *ipilimumab + nivolumab*: **ORR:31%**, PFS: 17.4 hó, mellékhatás: 37%

- *bevacimuzab (anti-VEGF) + atezolizumab*: **ORR: 32%**

- *lenvatinib (VEGF-tirozin kinázgátló) + pembrolizumab*: **ORR: 42%**, PFS: 9.6 hónap

- CCR4* elleni antitest (*mogamulizumab*) + *nivolumab* vizsgálata folyamatban

CCR4* = chemokin receptor
ORR = objective response rate (%)
PFS = progression free survival (mo)
TTP = time to progression

Faivre S. et al J. Hepatol 2020; 72: 342-354

Flynn MJ, Sayed AA, Sharma R. Hepatology 2019; 69:2258-70

Lombardi A, Mondell MU. Aliment Pharmacol Ther. 2019; 50:872-884

Greten TF, Sangro B. J. Hepatol 2018; 68: 157-166.

Hatékonyság

Általában (válogatás nélküli betegpopulációban) a kezelték 20%-ában észlelhető kedvező hatás. A jól reagálókban hosszantartó remisszió, gyakran teljes gyógyulás a kimenetel. A terápia időtartama több hónap.

Prediktív biomarkerek a hatás előrejelzésére?

- PD-1 expresszió a tumorsejteken?
- keringő és tumort beszűrő immunsejtek mennyisége?
- mutációk a daganatban?

Immuncheckpoint-gátlók mellékhatásai

Az immunválasz fokozott aktivációja **autoimmun reakciók** kialakulásával járhat, **gyulladásos** mellékhatások számos szervben jelentkezhetnek: bőrben, endokrin szervekben, gyomor-béltraktusban, májban. Szisztémás autoimmun kórképek is előfordulhatnak (arthritis, Sjögren, vasculitis stb)

A mellékhatások különböző súlyosságúak lehetnek, a grade 3-4 fokozatú reakciók előfordulása 10-20%. (CTLA-4 és kettős blokádnál gyakrabban)

Kezelés: súlyossági fokozattól függő (szüneteltetés, megvonás, corticosteroid, i.s.)
fontos: a társszakkákkal való együttműködés!

Immunecheckpoint-gátlók mellékhatásai

Fáradtság, kimerültség?

Hypophysitis

Szem: scleritis/uveitis

Thyreoiditis

Dermatitis, viszketés,
vitiligo, vasculitis

Hepatitis

Peumonitis

Pancreatitis

Enterocolitis

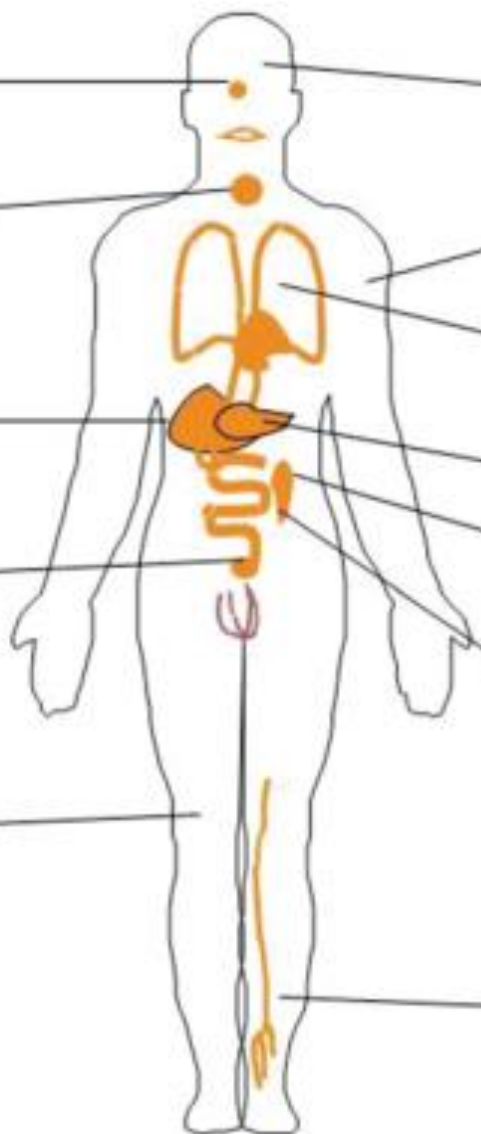
Mellékvese-
elégtelenség

Glomerulonephritis

Arthritis

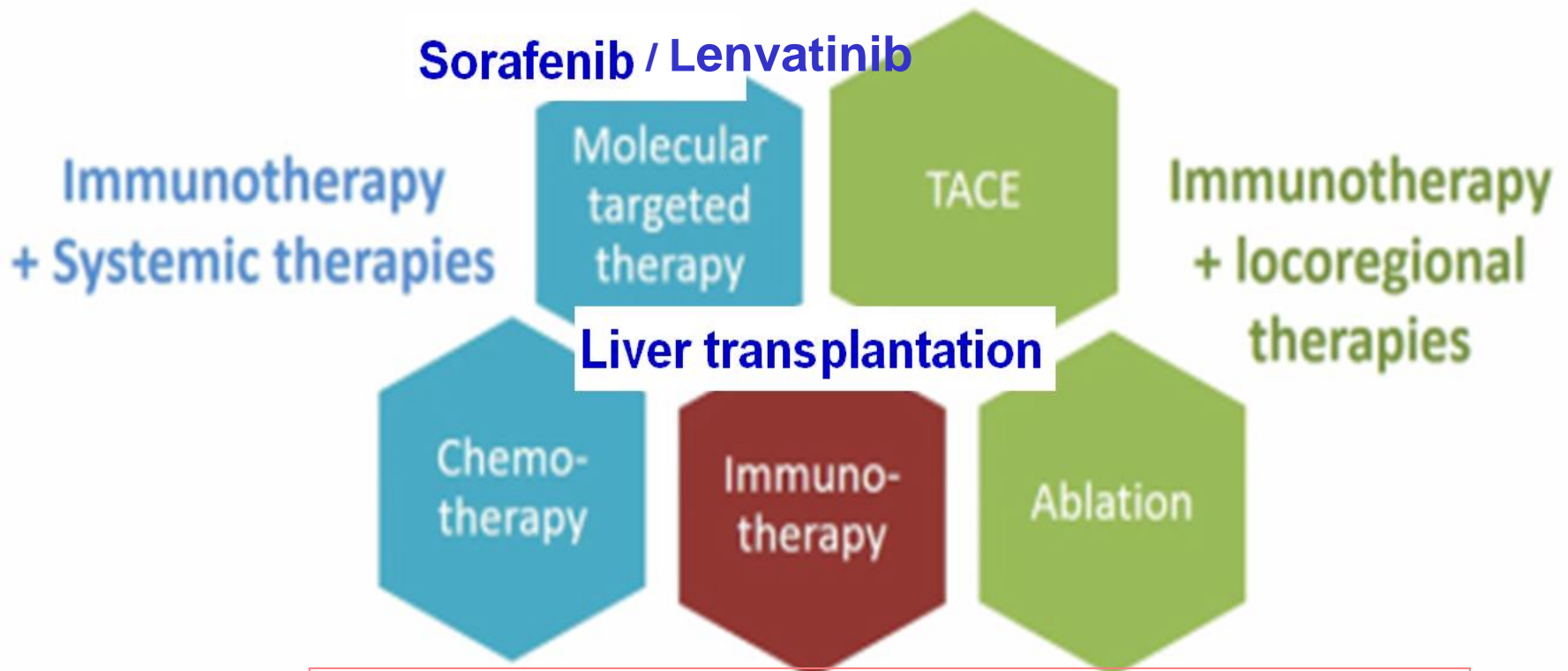
Szisztémás
autoimmun
kórképek?

Motoros és szenzoros
neuropathia, Guillan-Barre



Future:

Combinatorial therapeutic strategies for HCC



immune checkpoint inhibitors + antibodies to VEGF

Összefoglalva a HCC terápiája

Legideálisabb lehetne a korai stádiumban a májtranszplantáció. Jövő: split- v. élődonor-TX?

A rezekció, radiofrekvenciás abláció, kemoembolizációval kombinálva válogatott esetekben megnövelheti a túlélést. (Új (de novo) HCC jelentkezhet, főleg vvv HCV cirrhosisban)

Sorafenib **multikináz inhibitor** (az első szisztémás terápia)

Új lehetőség: **immunterápia és kombinációk alkalmazása**
immun-checkpoint inhibitorok

Kutatások folynak génterápiával kapcsolatban!

A terápia megoldatlansága pedig a **prevenció** jelentőségét hangsúlyozza .

HCC prevenció típusai:

Primer prevenció:

megelőzni a carcinogen bejutását a szervezetbe,
a carcinogen ne érhesse el a célsejtet
HBV vakcináció, HBV, HCV donor szűrés
absztinencia

Secunder:

megelőzni a hepatitis – cirrhosis progressziót
májvédő antioxidánsok, absztinencia,
antivirális kezelés (IFN, DAA)
hemochromatosis: phlebotomia,
NAFLD, diabetes, obesitás kezelés

Tercier:

megelőzni a cirrhosisos májban a HCC képződést
= “chemoprevenció” (retinoid, polipensav, NSAID?)
nem megoldott.

HCC prevenció

A krónikus gyulladákos májbetegségek megelőzése, ill. korai kezelése, a cirrhosis progressiójának gátlása = a HCC prevenciója

- Alkoholos májbetegség:

az absztinencia és az alkoholos hepatitis terápiája = a cirrhosis megelőzése.

- HBV infekció:

HBV vaccináció és kezelés

(Fontos az IFN és nucleo(t)sid analóg kezelés, HBV infekció (HBV DNS) tartós szuppressziója)

- HCV infekció

Ma a direkt ható antivirális szerek (DAA)
>95 %-ban virológiai gyógyulást (SVR) okoznak

A HCV vakcináció még nem megoldott.

A véradók és a szerv-donorok szűrése,
az i.v kábítószeresek szűrése és kezelése

Felvilágosítás és higiénés szabályok:
egyszerhasználatos tűk és fecskendők!
(az i.v. kábítószeresek tücsere programja!)

- Hemochromatosis

HCC prevenciót jelenti a korai diagnosztika
és a terápia vérlebocsátásokkal
(még a cirrhosis kifejlődését megelőzően!)

A HCC szűrés jelentősége

Etiológiától függetlenül minden cirrhotikus beteg 6 havonta **UH** vizsgálata javasolt HCC irányában

(Ez az esetek 30 %-ában történik meg). (Érzékenység: 84%)

A **korai HCC** felismerésében az UH érzékenysége: 47%,

(Az AFP 20 ng/ml alatti
szint változásait nézni!)

UH + AFP együtt: 63%

CT: 62%

MRI: 83%

A szűréssel felfedezett HCC betegek **5 éves mortalitása 37%-kal alacsonyabb** mint a nem szűrt betegeké

= a korábbi felismerés esetén nagyobb az esély a kuratív kezelésre (reszekció, transzplantáció, abláció)
(Ilyen esetben az 5 éves túlélés több mint 50% is lehet)

HCC összefoglalás

- A legtöbb HCC-s beteg már előrehaladott stádiumban jelentkezik
- A sebészi és ablatív technikák a korai HCC esetekben hatásosak, az előrehaladott betegségben szenvedők prognózisa rossz
- A betegek többségénél nincs kuratív kezelési lehetőség, de az új **kombinált molekuláris célzott** terápiával a túlélés javítható.

A betegek prognózisa kedvezőbb lehet:

- korai diagnózissal a **tumor surveillance** (UH) révén
- és a szoros interdiszciplináris együttműködéssel

A HCC-ra veszélyeztetettek rendszeres szűrésének jelentőségét nem lehet eléggé hangsúlyozni!

Cholangiocarcinoma

Epeutakból kiinduló adenocarcinoma, átlagos túlélés 12 hónap

- intrahepatikus,
- proximális extrahepatikus (Klatskin), és
- distalis extrahepatikus forma

Kockázati tényezők: epeuti cysták, PSC (évente 1.5%), ascariasis

Fájdalmatlan icterus (diff diagn: pancreas fej cc!!!)

Diagnózis: MRCP, CA19-9

Terápia: műtét, stent, capecitabin, oxaliplatin, gemcitabin.

