

A gasztrointesztinális daganatok onkoterápiája

Dr. Lövey József
Országos Onkológiai Intézet

Gyomor bélrendszeri daganatok

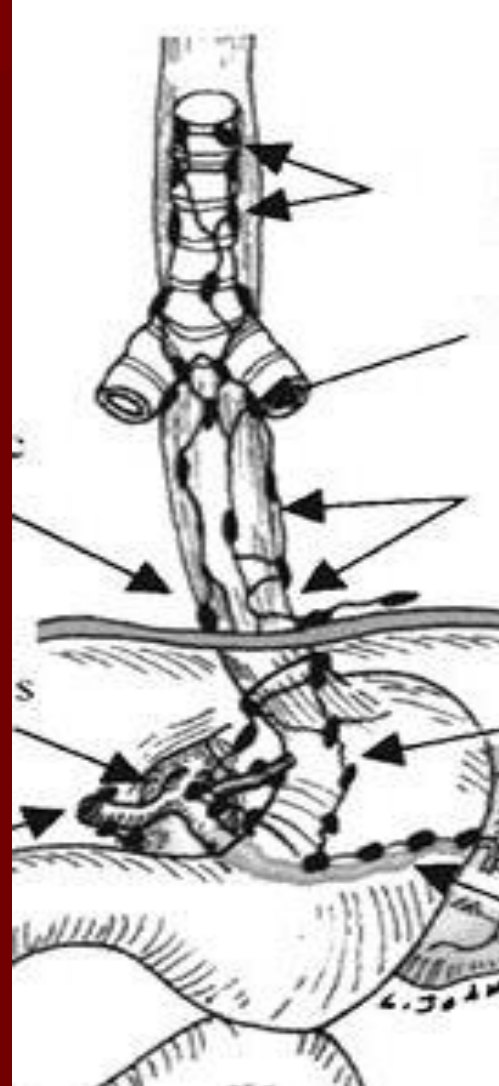
- Nyelőcső
- Gyomor
- Máj
- Epeutak
- Hasnyálmirigy
- Vékonybél
- Vastagbél
- Végbél
- Végbélcsatorna

(A)		(B)					
Incidence		Mortality					
Males	Females	Males	Females				
Lung and bronchus	19.3%	Breast	20.9%	Lung and bronchus	30.5%	Lung and bronchus	19.7%
Colorectal	15.0%	Colorectal	13.2%	Colorectal	15.0%	Colorectal	14.2%
Prostate	11.0%	Lung and bronchus	12.3%	Oral cavity and pharynx	6.8%	Breast	14.2%
Oral cavity and pharynx	7.5%	Corpus uteri	4.0%	Prostate	6.6%	Pancreas	6.5%
Bladder	5.8%	Ovary	3.6%	Stomach	5.3%	Stomach	4.9%
Stomach	3.8%	Pancreas	3.6%	Pancreas	5.0%	Ovary	4.7%
Kidney	3.4%	Melanoma of skin	3.2%	Bladder	3.4%	Leukemia	3.0%
Pancreas	3.3%	Cervix uteri	3.1%	Liver	2.8%	Gallbladder and biliary tract	2.9%
Larynx	2.8%	Stomach	3.0%	Esophagus	2.7%	Cervix uteri	2.8%
Melanoma of skin	2.7%	Bladder	2.7%	Larynx	2.6%	Brain	2.0%
Brain	2.6%	Oral cavity and pharynx	2.7%	Leukemia	2.6%	Oral cavity and pharynx	1.9%
Leukemia	2.5%	Kidney	2.6%	Kidney	2.4%	Kidney	1.9%
Liver	2.5%	Non-Hodgkin lymphoma	2.5%	Brain	1.7%	Non-Hodgkin lymphoma	1.9%
Non-Hodgkin lymphoma	2.2%	Brain	2.5%	Non-Hodgkin lymphoma	1.6%	Liver	1.8%
Esophagus	1.9%	Leukemia	2.4%	Gallbladder and biliary tract	1.2%	Bladder	1.8%
Soft tissue	1.8%	Soft tissue	2.0%	Melanoma of skin	1.1%	Corpus uteri	1.8%
Testis	1.6%	Gallbladder and biliary tract	1.9%	Multiple myeloma	0.7%	Melanoma of skin	1.0%
Gallbladder and biliary tract	1.2%	Liver	1.8%	Testis	0.3%	Multiple myeloma	1.0%
Bones and joints	1.0%	Thyroid	1.4%	Bones and joints	0.1%	Esophagus	0.7%
Thyroid	0.4%	Bones and joints	0.9%	Hodgkin lymphoma	0.1%	Larynx	0.4%
Other	7.6%	Other	9.5%	Other	7.6%	Bones and joints	0.1%
All sites	100%	All sites	100%	All sites	100%	Hodgkin lymphoma	0.1%
						Other	10.8%
						All sites	100%

Nyelőcsődaganatok epidemiológia-etiológia

- **Incidencia:** 636 férfi és 137 nő
- **Halálozás:** 567 férfi 129 nő
- **Etiológiai** tényezők
 - Dohányzás
 - Alkohol
 - Forró ételek ($> 60^{\circ}\text{C}$)
 - Elhízás – reflux betegség
 - H. pylori (planocellcc. csökkent, adenoccc. emel)
 - HPV?
 - Barrett-oesophagus

Anat3mia



Tünetek és kivizsgálás

■ Tünetek

- Dysphagia
- Fájdalom
- Vérzés

■ Képalkotás

- Nyelési rtg.
- Endoscopos UH
- CT
- PET/CT

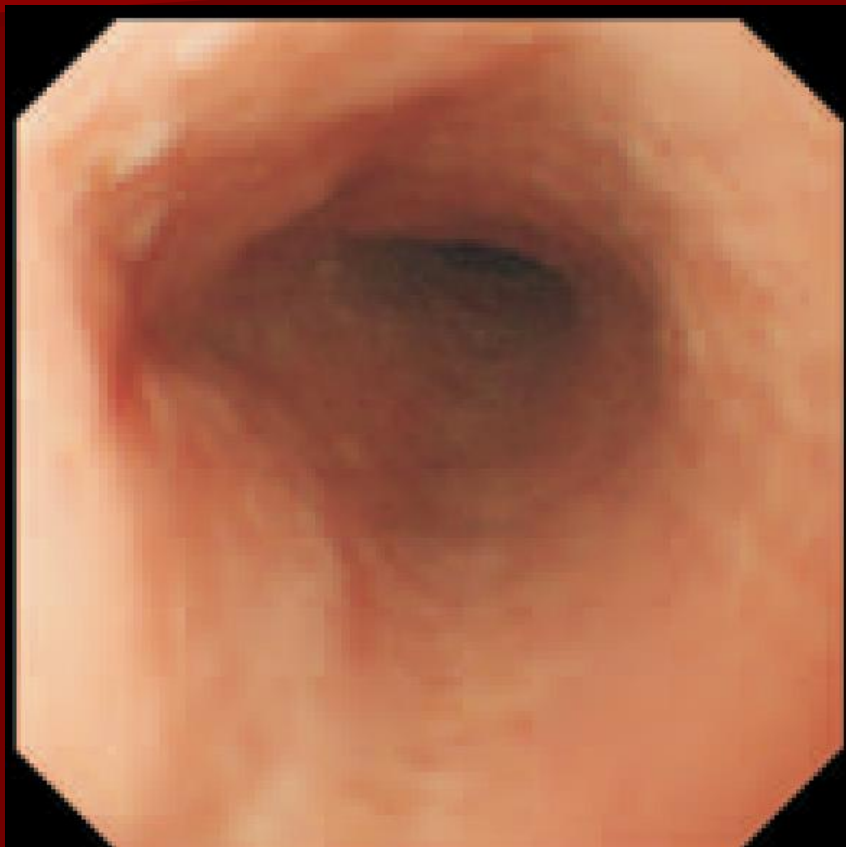
■ Szövettan

- Endoszkópos mintavétel
- Laphámrák (planocelluláris carcinoma)
- Mirigyhámrák (adenocarcinoma, incidencia nő)

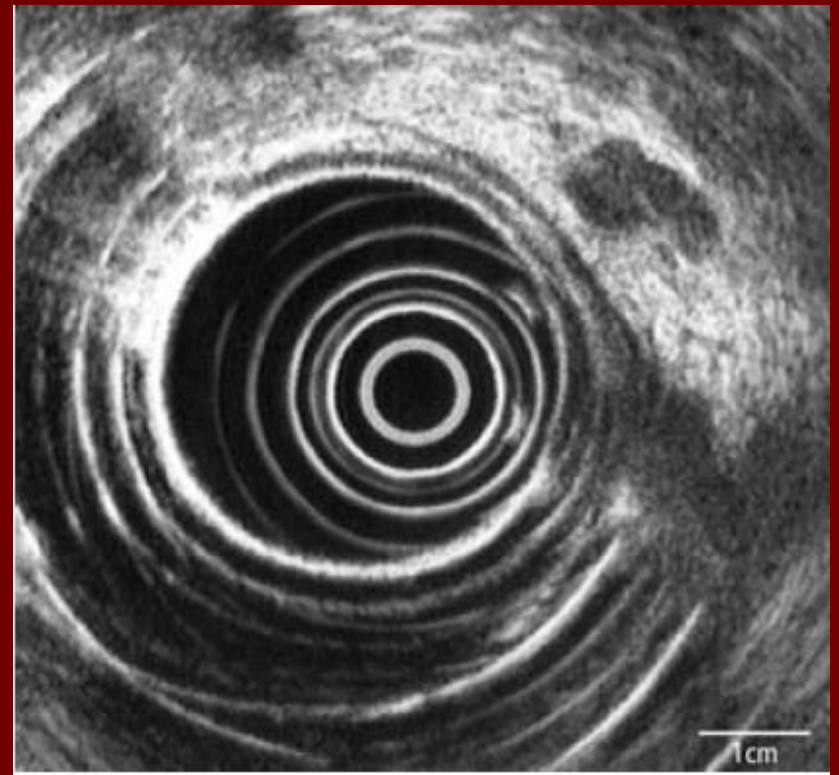
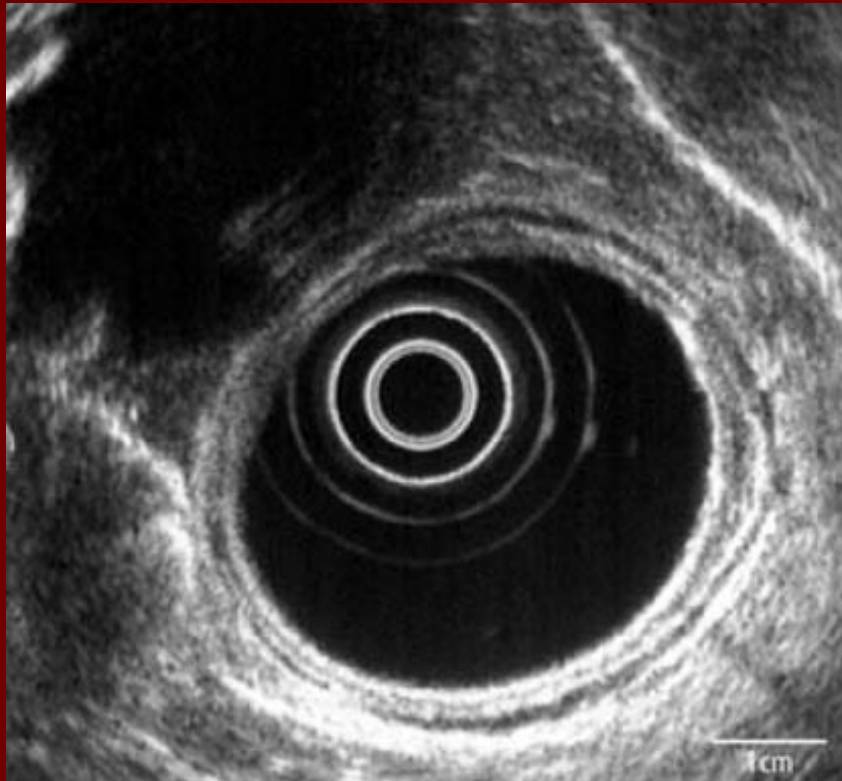
Nyelési röntgen



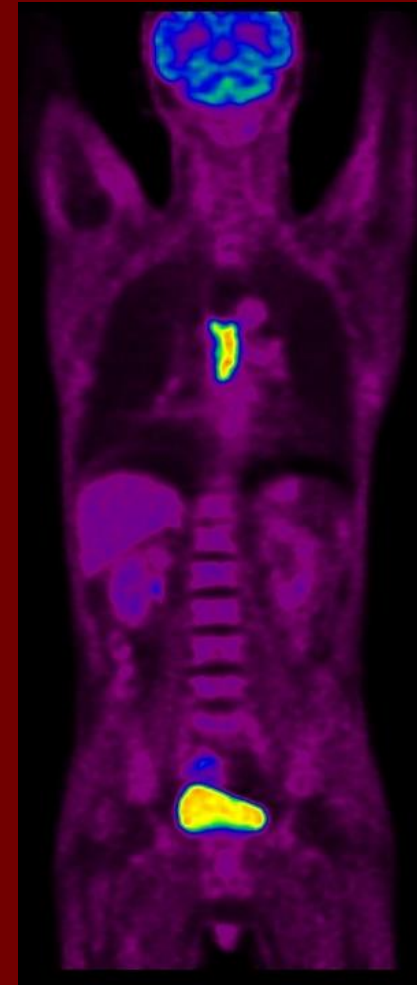
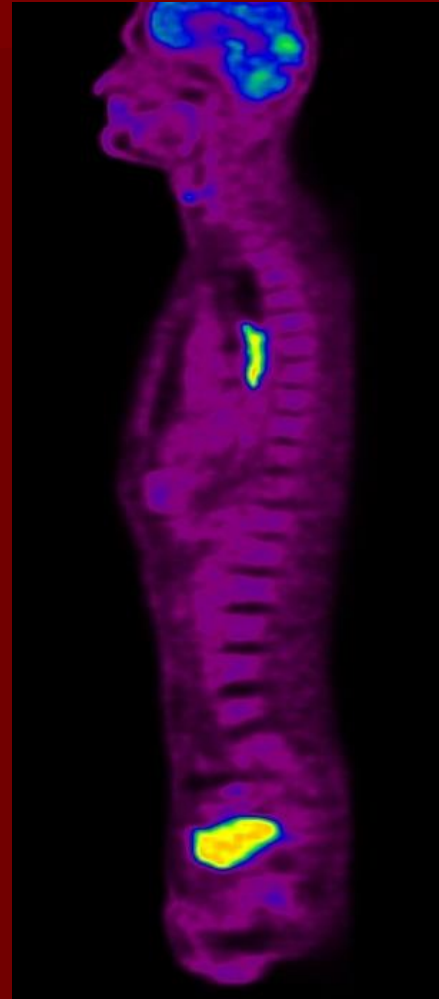
Endoszkópia



Endoszkópos UH



CT – PET/CT



Stádium beosztás (TNM/AJCC)

- Tis : In situ carcinoma
- T1: Lamina propriáig, vagy submucosáig terjed
- T2: Musculáris propriába terjed
- T3: Adventitiára terjed
- T4a: Környező szövetekre terjed rezekábilis
- T4b: Környező szövetekre terjed iirezekábilis
- N0: nincs nyirokcsomó áttét
- N1: 1-2 regionális nyirokcsomó áttét
- N2: 3-6 regionális nyirokcsomó áttét
- N3: >7 regionális nyirokcsomó áttét
- M0: nincs távoli áttét
- M1: távoli áttét van jelen

Kezelés általános elvei

■ Felső szakasz

- Párhuzamos kemoradiáció, vagy egyedüli sugárkezelés

■ Középső- alsó szakasz

- Műtét
- Kemoradiáció
- Műtét és posztop kemoradiáció (cardia)
- Preoperatív kemoradiáció +/- műtét

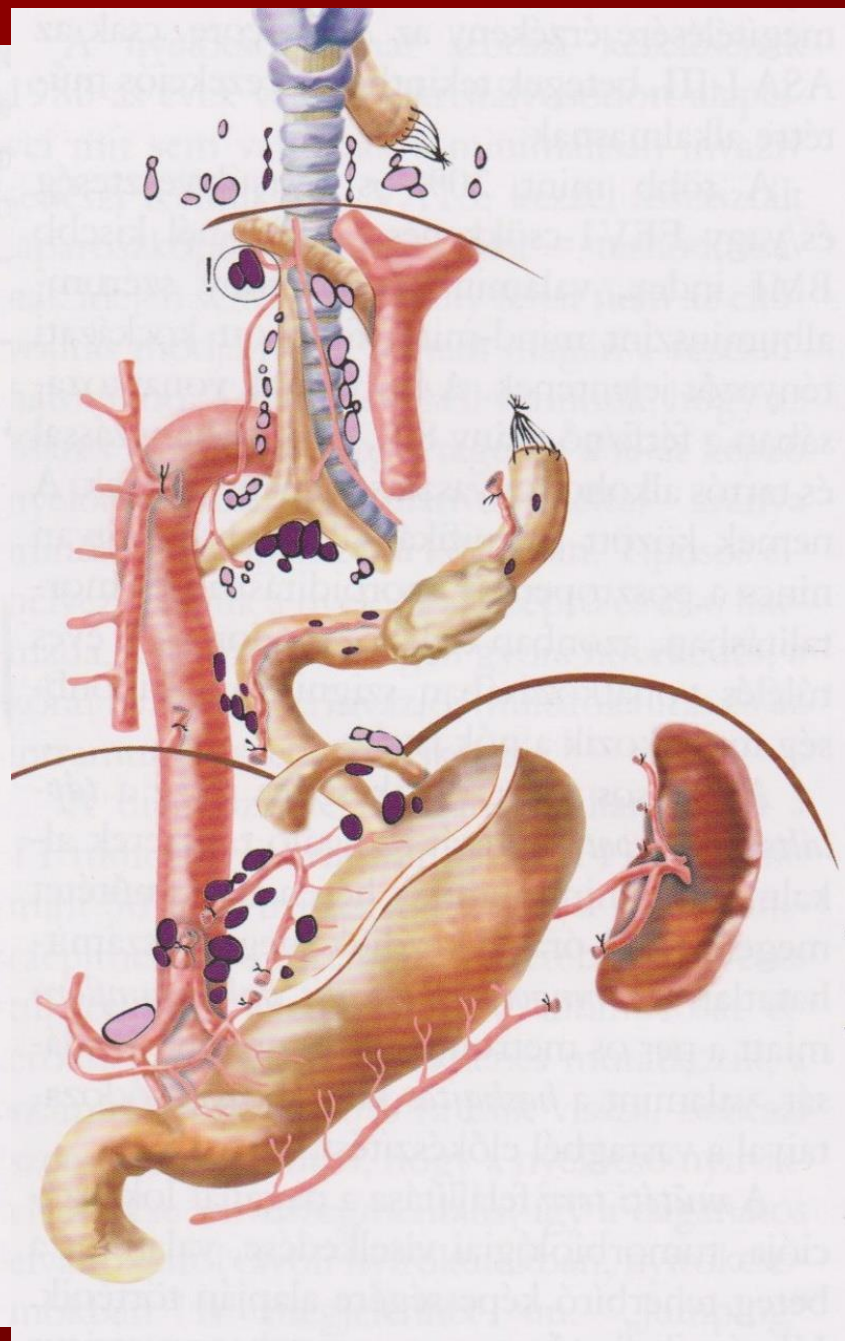
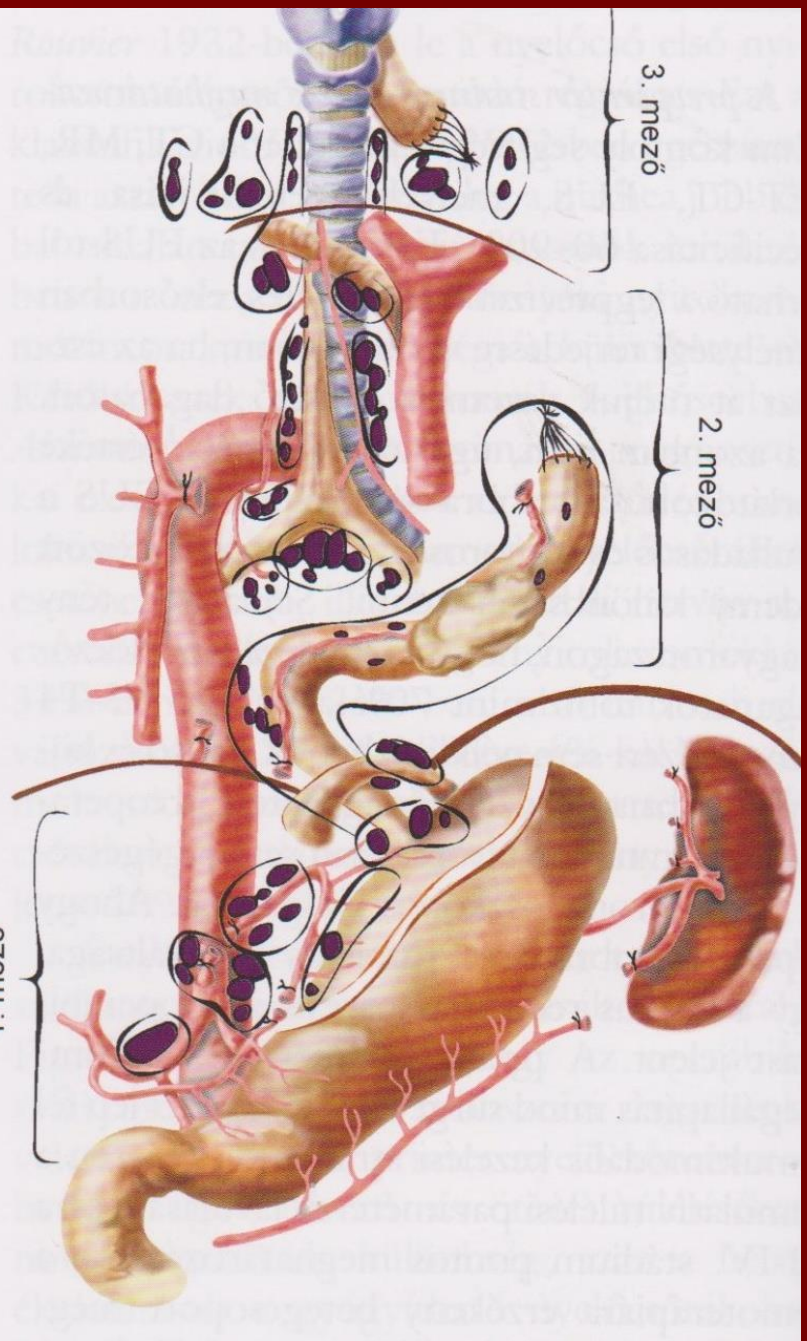
■ Metasztatikus betegség

- Kemoterápia
- Tüneti kezelés

Sebészet

- **Nyitott és minimális invazív**
 - Endoszkópos műtét kis tumorokban
 - A nyelőcső eltávolítása
 - Tápcsatorna rekonstrukciója
 - Hasi/mellkasi, hasi megközelítés
- **Lymphadencetomia**





Sugárkezelés / kemoradiáció

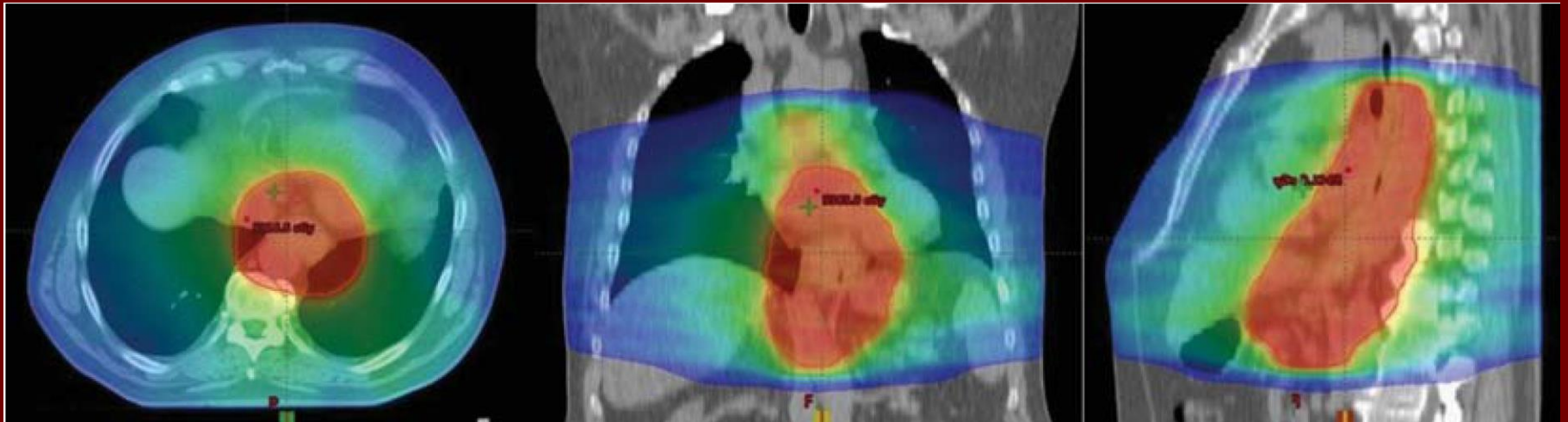
■ Külső sugárkezelés

- Részecskegyorsító / nagyenergiájú rtg. foton
 - CT alapú konformális sugárkezelés / IMRT (preop)
 - Dózis: 45-50,4 Gy / 1,8 Gy frakció
- Brachyterápia (palliatív)

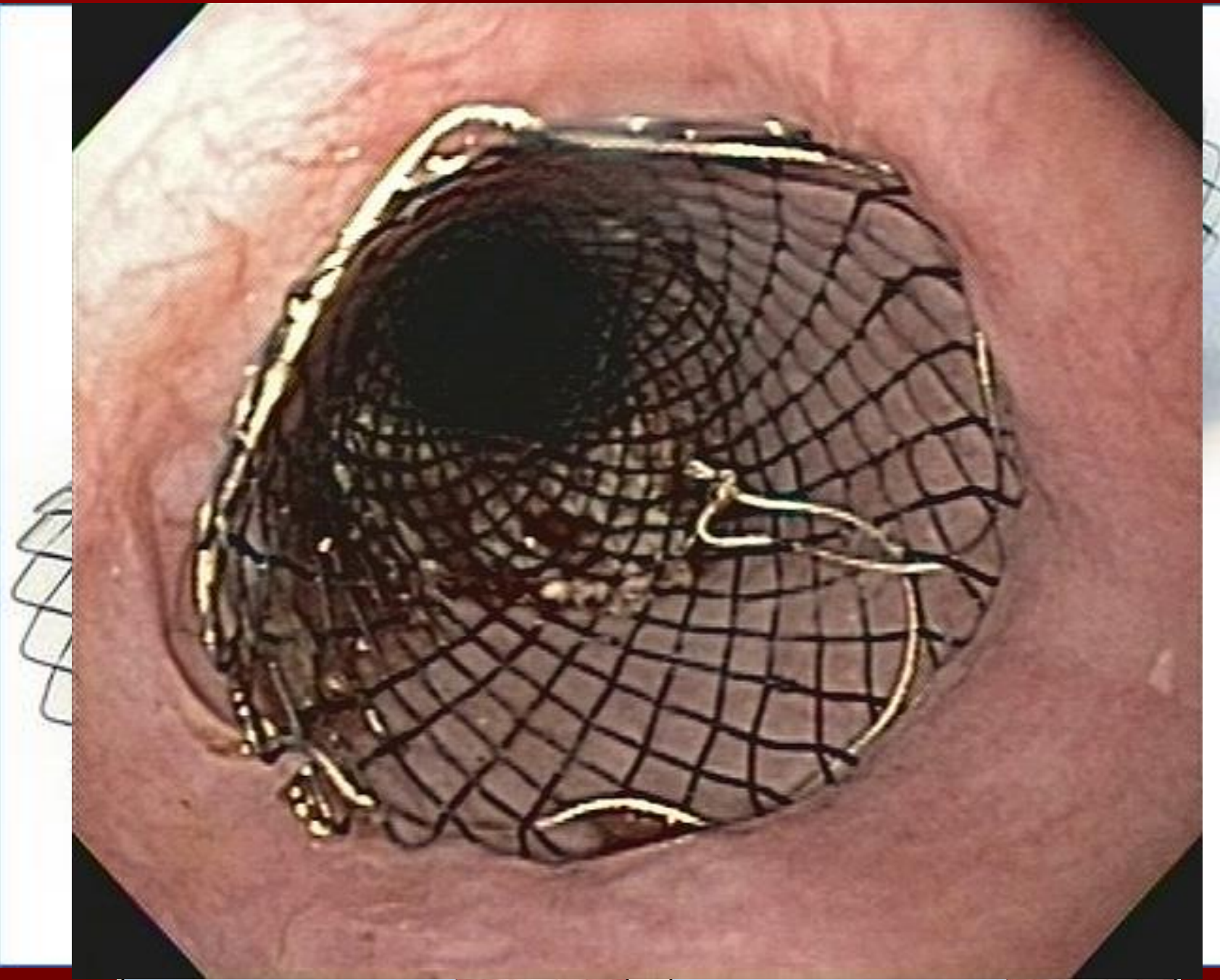
■ Párhuzamos kemoterápiás kezelés

- Sugárkezeléssel párhuzamosan
- Ciszplatin+5 FU
- taxán + platin
- FOLFOX

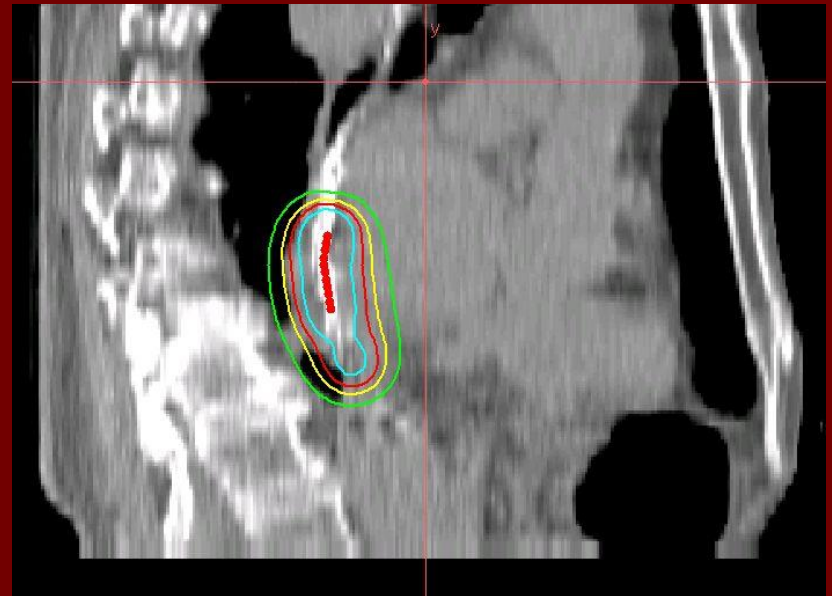
Külső sugárkezelés



Dysphagia kezelése



Brachyterápia



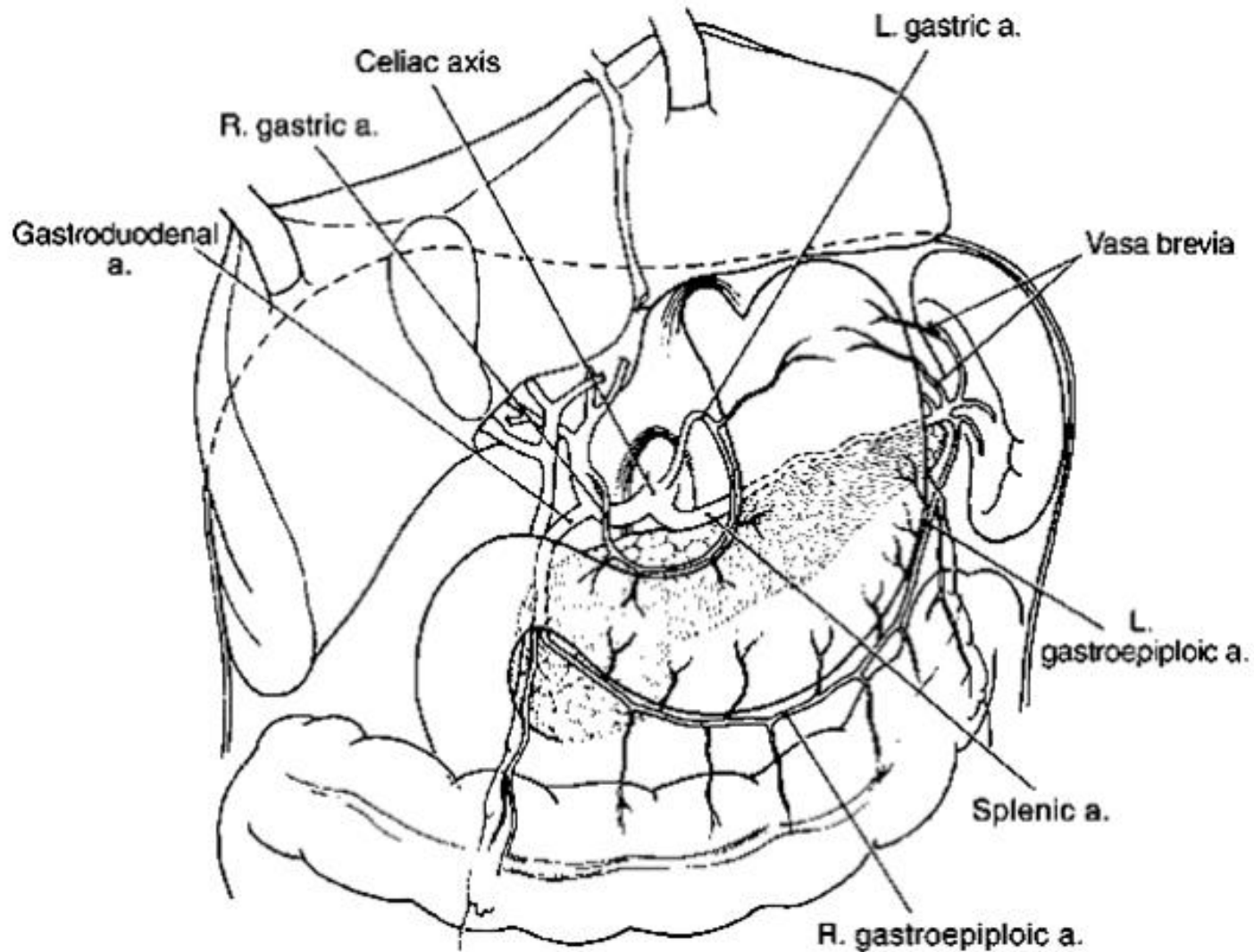
Kezelések eredménye

Stádium	TNM	5 éves túlélés (%)
0	Tis N0 M0	100
I	T1 N0 M0	57
II/A	T2 N0 M0 T3 N0 M0	40
II/B	T1 N1 M0 T2 N1 M0	25
III	T3 N1 M0 T4 N0-1 M0	10
IV	M1	~5

Gyomorrák epidemiológiai-etiológia

- **Incedencia:** 1401 ffi, 906 nő
- **Halálozás:** 1107 ffi, 727 nő
- **Etiológiai** tényezők
 - Diéta: só, nitrátok (kút), füstölt ételek
 - Szénbányászat, gumiipar
 - Dohányzás
 - H. pylori
 - Korábbi fekélyműtét

Anatómia



Kivizsgálás

■ Szövettan

- Endoszkópos mintavétel
- Mirigyhámrák (adenocarcinoma)

■ Képkötő vizsgálatok

- Nyelési röntgen
- Endoszkópos UH
- CT
- PET/CT

Nyelési röntgen



Endoszkóp + UH



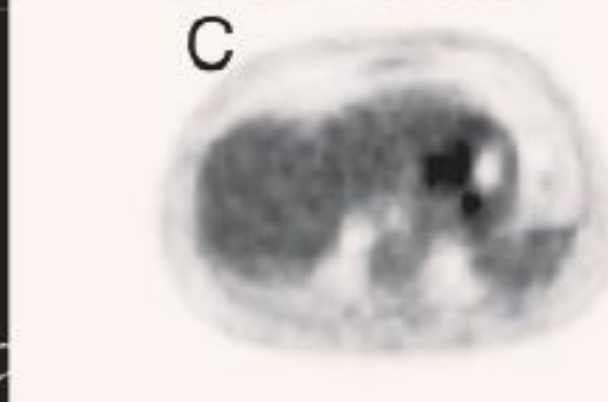
CT – PET/CT



B



C



Stádium beosztás TNM/AJCC

- Tis : In situ carcinoma
- T1: Lamina propriaig, vagy submucosáig terjed
- T2: Musculáris propria (a) / subserosába (B) terjed
- T3: Serosán áttérjed
- T4: Környező szövetekre terjed
- N0: nincs nyirokcsomó áttét
- N1: 1-6 regionális nyirokcsomó áttét
- N2: 7-15 regionális nyirokcsomó áttét
- N3: >15 regionális nyirokcsomó áttét
- M0: nincs távoli áttét
- M1: távoli áttét van jelen

Kezelés általános elvei

■ Primer műtét

- Alacsony rizikó: obszerváció
- Magas rizikó (> st II.): posztoperatív kemoradiáció

■ Perioperatív kemoterápia

- 3 széria kemoterápia – műtét – 3 széria kemoterápia

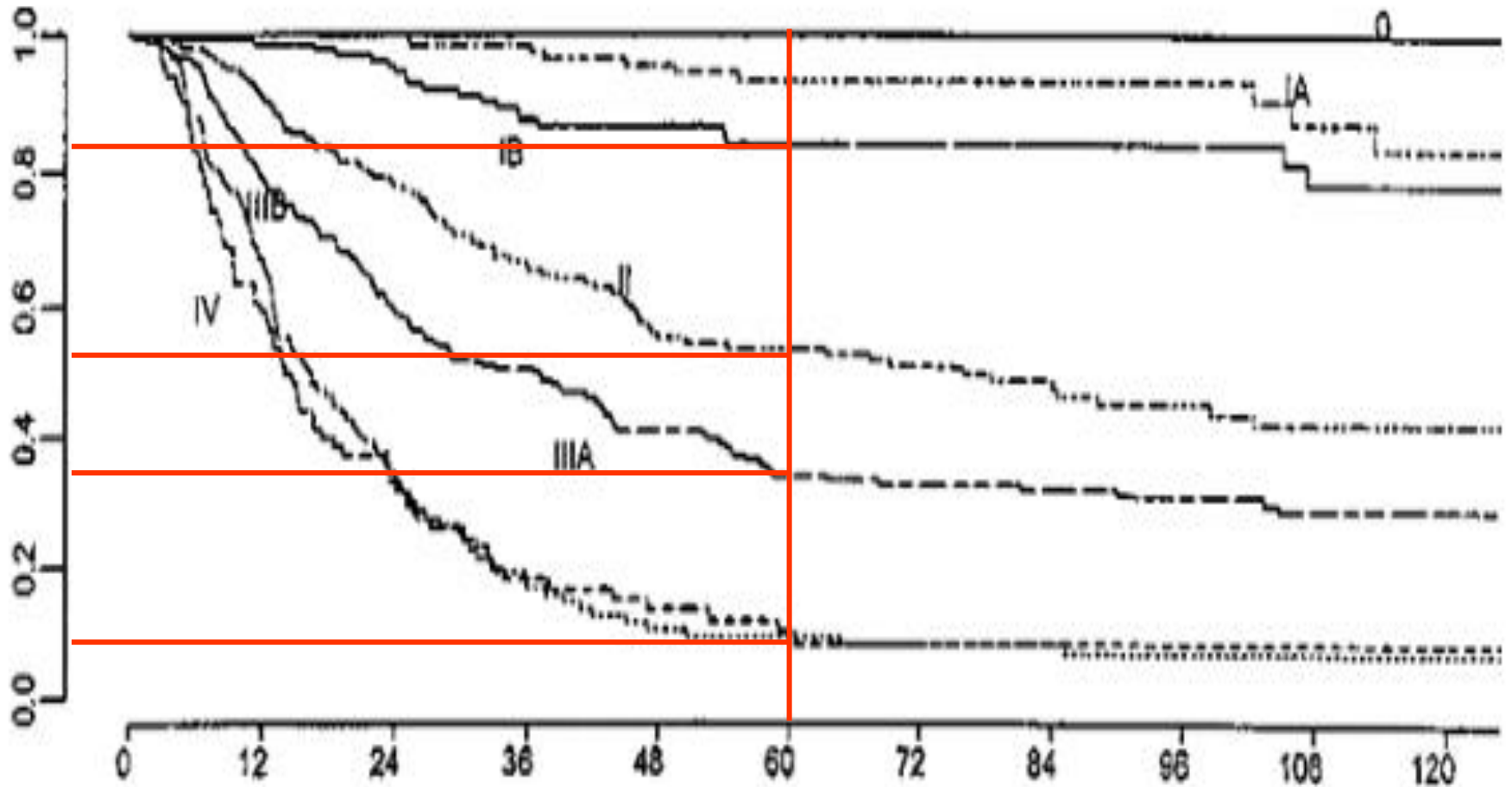
■ Irrezekbális, nem metasztatikus

- Radiokemoterápia, megkisebbedés esetén műtét

■ Metasztatikus

- Kemoterápia +/- biológiai terápia (trastuzumab)
- Immunterápia (MSI, PD-L1 magas expresszió)

Kezelések eredménye



Hasnyálmirigy rák epidemiológia-etiológia

- **Új betegek:** 771 ffi, 807 nő
- **Halálozás:** 791 ffi, 844 nő
- **Etiológiai tényezők**
 - Dohányzás
 - Diabetes mellitus
 - Cirrhosis
 - Pancreatitis (alkoholos)
 - Magas zsírtartalmú étrend / elhízás
 - Vegyszerek (klórtartalmú oldószerek)

Tünetek és kivizsgálás

■ Tünetek

- Övszerű fájdalom, Curvoisier tünet, sárgaság, súlyvesztés, steatorrhea, trombózis

■ Biopszia

- Endoszkópos mintavétel (ERCP)
- CT vezérelt biopszia
- Laparoszkópos biopszia

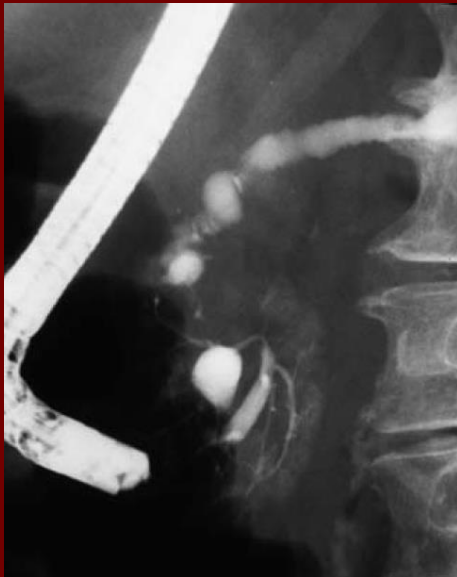
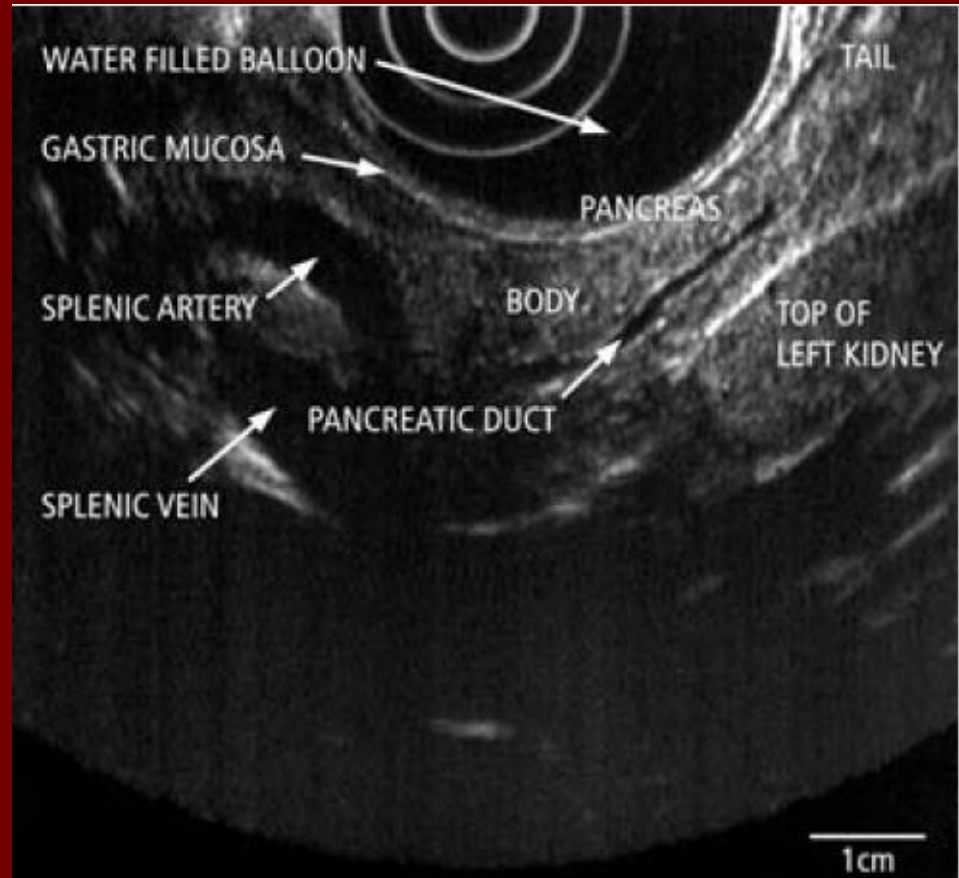
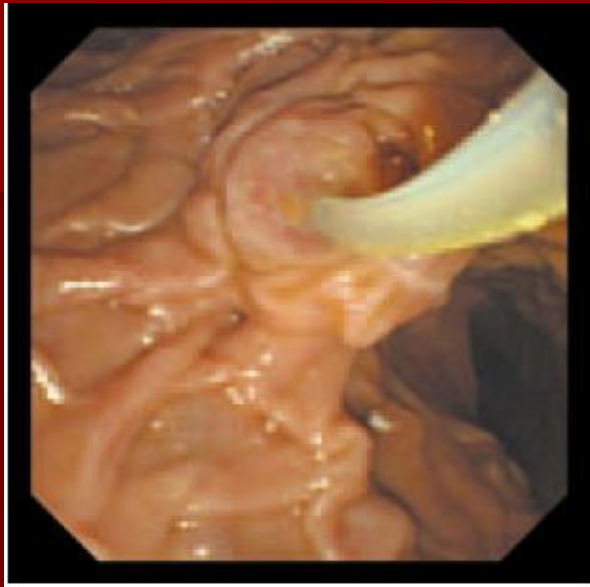
■ Szövettan

- Mirigyhámrák (adenocarcinoma)
- Neuroendokrin cc.
- Exokrin tumorok
 - insulinoma
 - glucagonoma

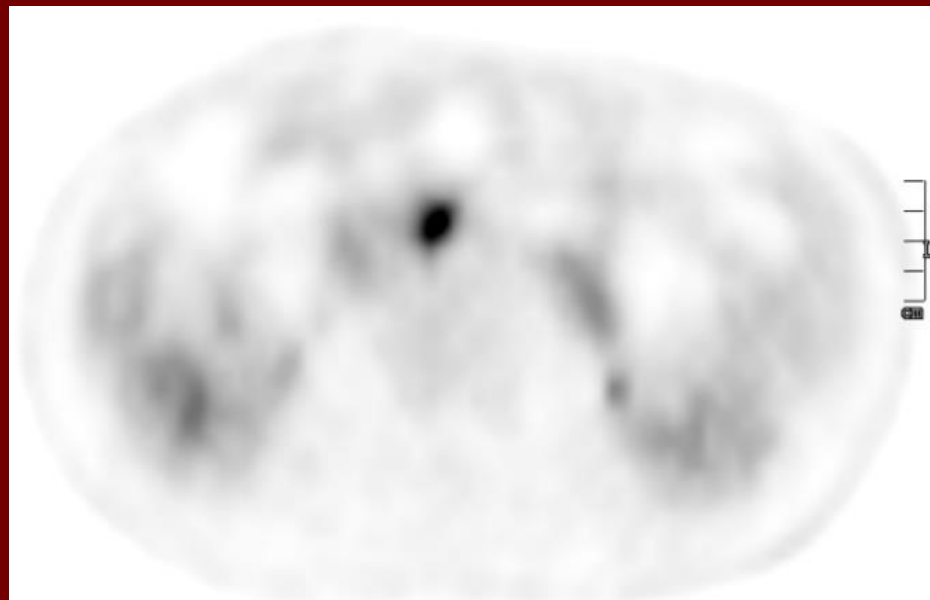
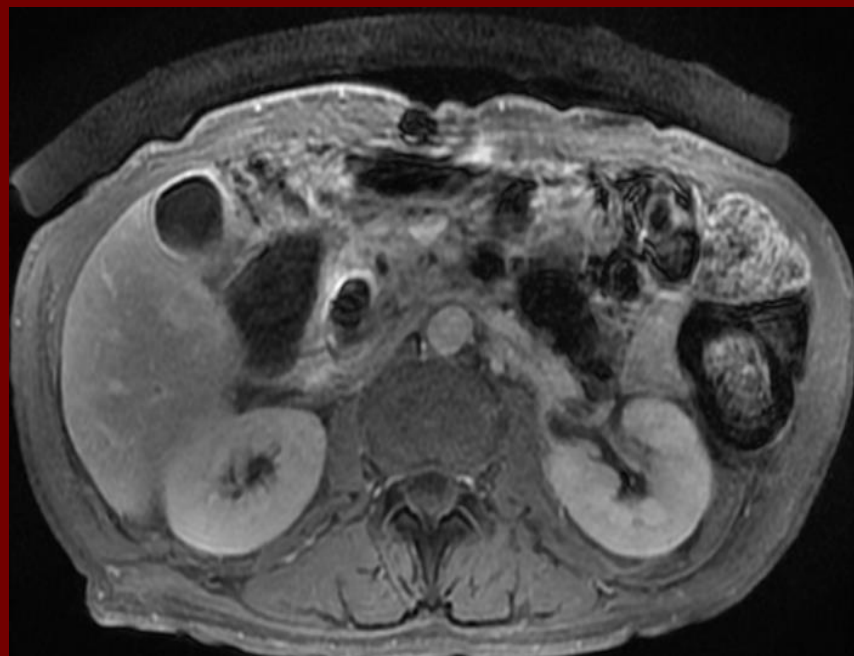
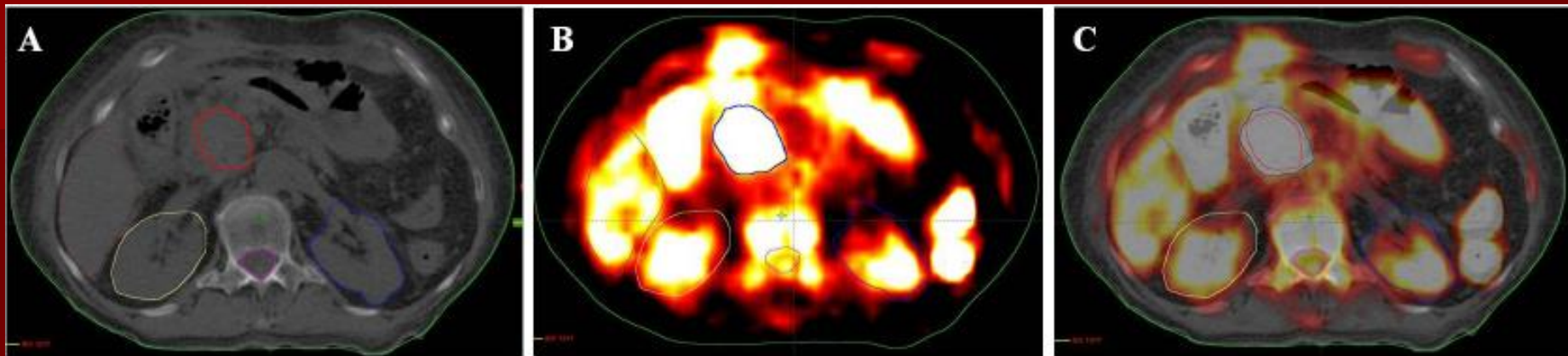
■ Képalkotó vizsgálatok

- (Endoszkópos UH)
- CT / MR
- PET/CT

ERCP / Endoszkópos UH



CT – PET/CT / MR



Staging

- Tis: carcinoma in situ
- T1: < 2cm pancreason belül
- T2: > 2cm pancreason belül
- T3: pancreason túl, nagy ereket nem szűri be
- T4: Nagy ereket infiltrálja, irreszekábilis
- N0: Nincs nyirokcsomó áttét
- N1: Regionális nyirokcsomó áttét
- M0: Nincs távoli áttét
- M1: Távoli áttét

Kezelés általános elvei

- **Műtét** (20% reszekábilis)
 - Posztoperatív kemoterápia
 - Posztoperatív radiokemoterápia (USA)
- **Irrezekálibilis nem metasztatikus**
 - Kemoterápia
 - (Radiokemoterápia)
- **Metasztatikus**
 - Kemoterápia
 - Palliatív kezelés (epeúti obstrukció megoldása)

Sebészet

■ Reszekabilitás kritériumai

- Reszekábilis
- Borderline eszekábilis
 - Retroperitoneumba vagy nagy erekre terjed, de kiterjesztett műtéttel esetel eltávolítható
- Irreszekábilis
 - Large vessel invasion, significant extension to retroperitoneum or adjacent organs

■ Whipple-műtét (nyitott, vagy minimál invazív)

- Pancreatico-duodenectomy jejunális anasztomózis

Sugárkezelés / kemoradiáció

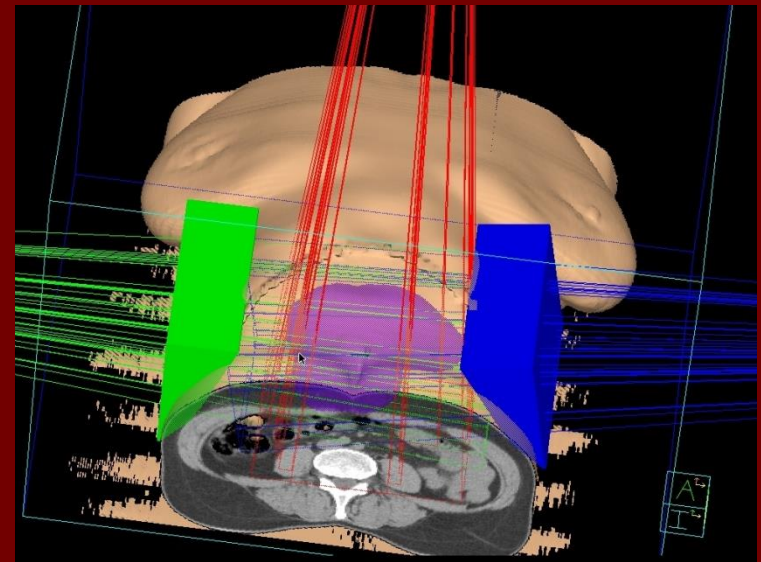
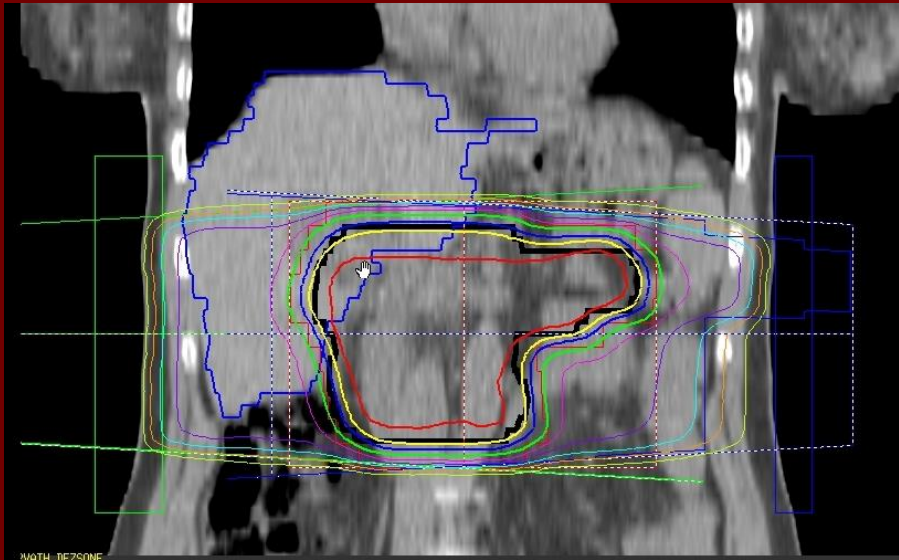
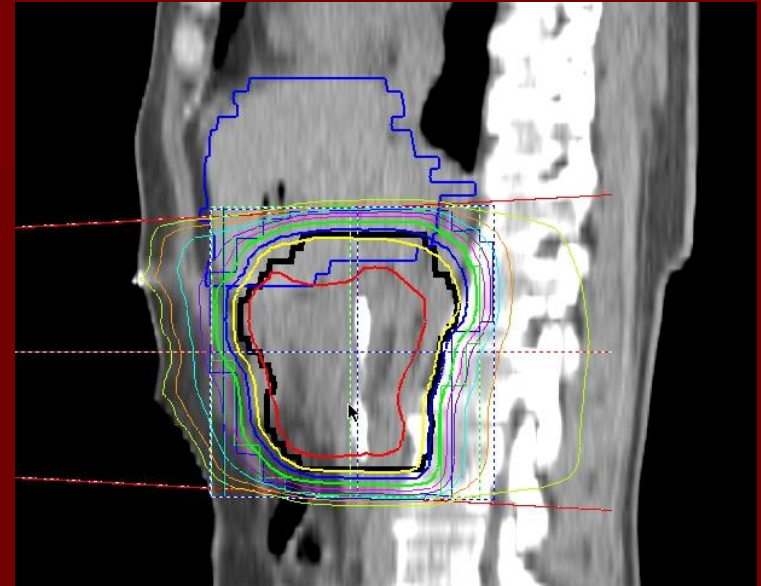
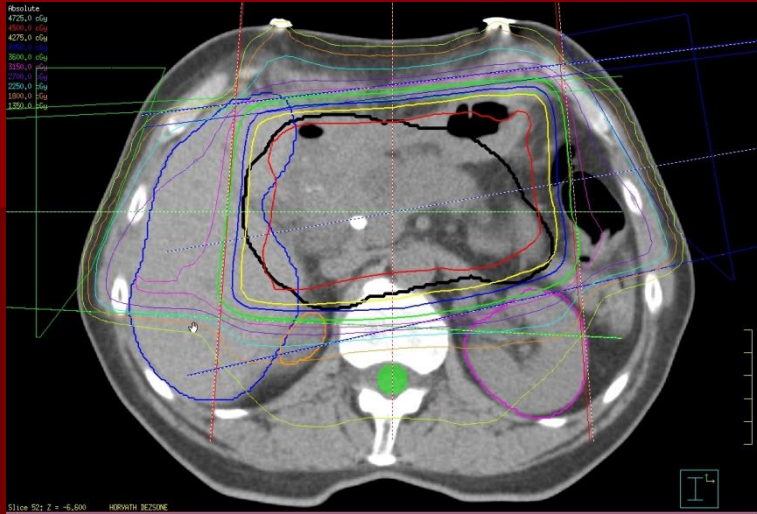
■ Külső sugárkezelés

- Részecskegyorsító / nagyenergiájú fékezési rtg. foton
 - CT alapú konformális sugárkezelés
 - 45-50,4 Gy, 1,8 Gy frakciókkal

■ Párhuzamos kemoterápiás kezelés

- Sugárkezeléssel párhuzamosan (indukciós kemoterápia?)
- 5 FU, gemcitabin (Gemzar)

Külső sugárkezelés



Gyógyszeres kezelés

- **Adjuvans** R0 reszekció után
 - Gemcitabine and capecitabine (oralis 5FU)
 - Sugárterápia szerepe ellentmondásos
- **LAPC (lokálisan előrehaladott)**
 - FOLFOX (oxaliplatin, 5-Fluorouracil, folinic acid)
 - Gemcitabine + nab-paclitaxel
 - Gemcitabine + 5-Fluorouracil
 - Sugárterápia szerepe ellentmondásos
- **Metasztatikus** (beteg kiválasztás!)
 - FOLFIRINOX (5FU/irinotecan/oxaliplatin)
 - Gemcitabine + nab-paclitaxel

Kezelés eredménye

- Median teljes túlélés
 - **R0** reszekció + adjuváns kezelés
 - ~20-22 hónap
 - **LAPC**
 - ~ 15 hónap
 - **Metasztatikus**
 - 4-6 hónap

Primer májrák

- **Incidencia:** 1090 ffi, 742 nő
- **Mortalitás:** 468 ffi, 392 nő
- **Etiológia**
 - Cirrhosis
 - Alkoholos
 - Nem-alkoholos
 - Hepatitis B, C
 - aflatoxin

Máj tünetek és kivizsgálás

■ Tünetek

- Nem jellegzetes
- GI tünetek, teltség, fogyás, hányinger, hányás, máj-lép nagyobbodás, ascites, sárgaság, fájdalom

■ Biopszia

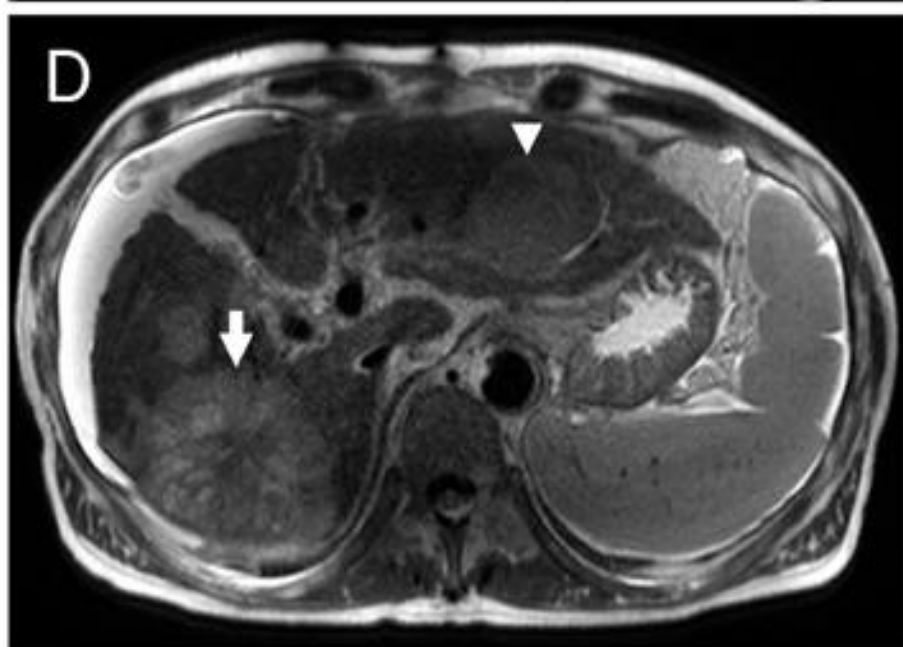
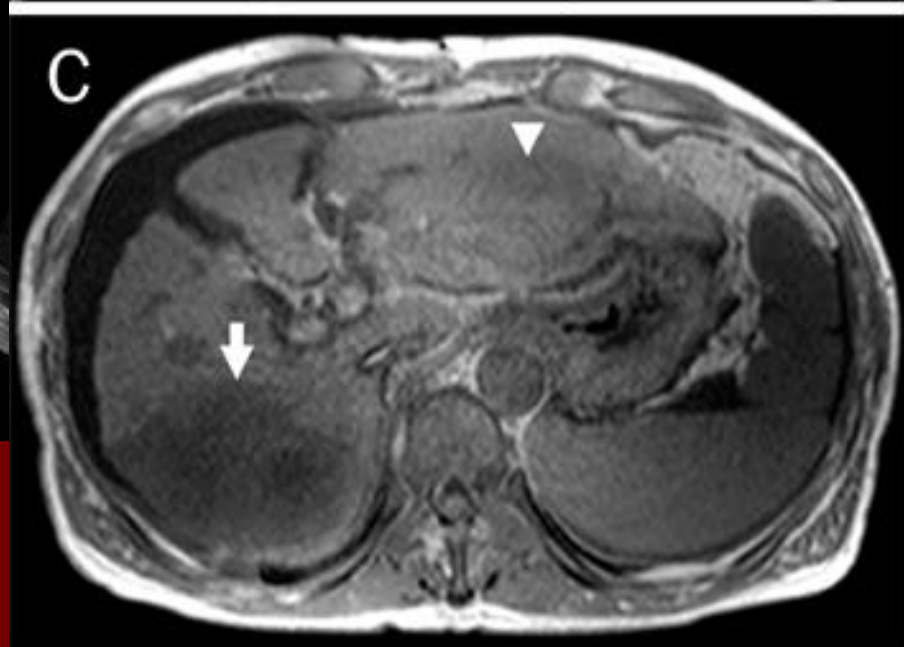
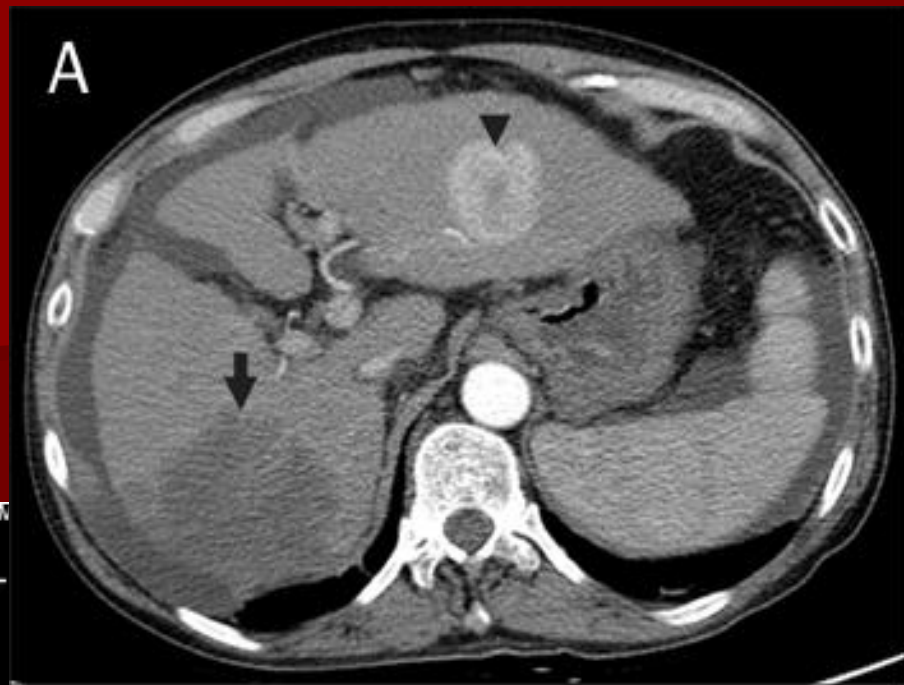
- UH/CT vezérelt

■ Hisztologia

- Hepatocellular cc
- Cholangiocellular cc

■ Képalkotás

- UH
- CT
- MRI

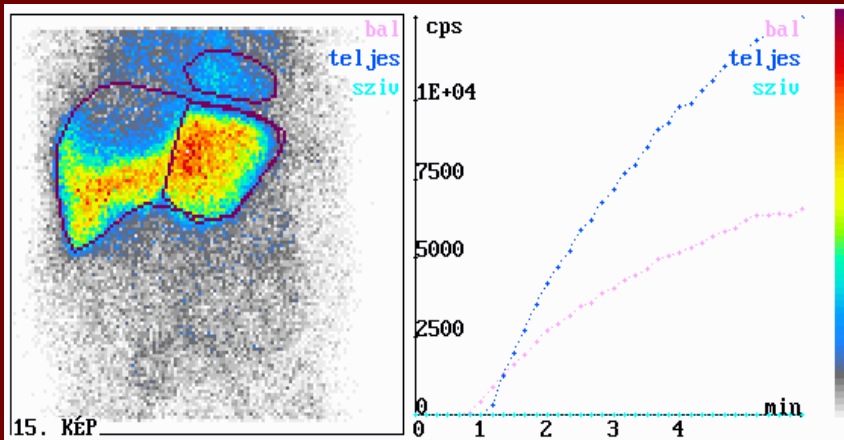
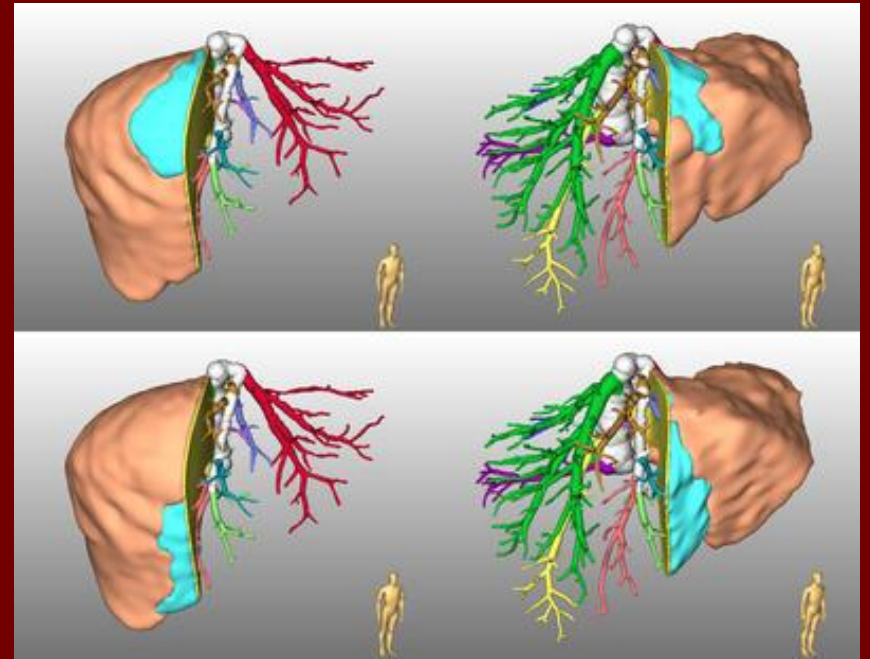
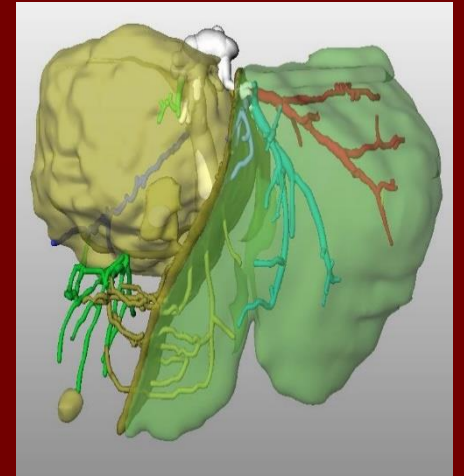
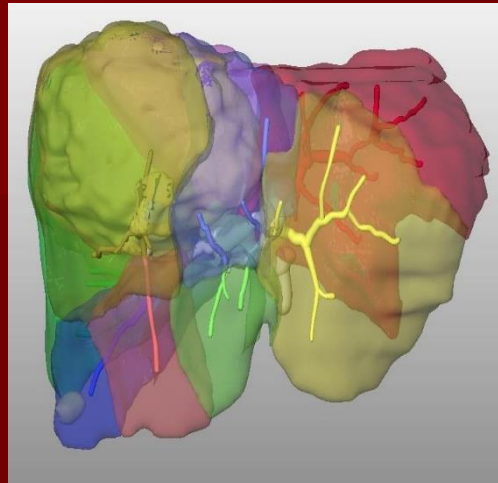
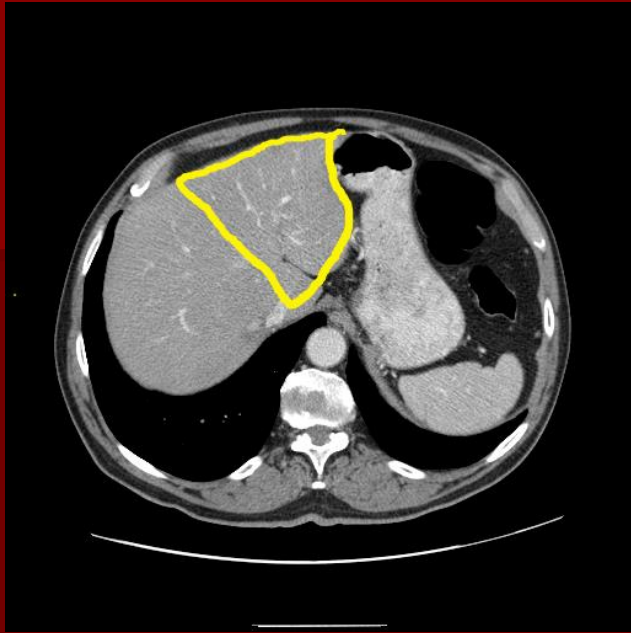


Staging

- Daganat a májon belül maximum 1-5 góc; **Reszekábilis**; nincs extrahepatikus terejedés
- Daganat a májon belül nincs extrahepatikus terejedés; **Irreszekábilis** (túl sok góc, technikailg irreszekábilis)
- Daganat a májon belül, lokoregionalis nyirokcsomóáttét, de nincs távol áttét
- Távoli áttét jelen van

Kezelés általános elvei

- **Műtét**, ha reszekálható
 - Minimálisan invazív, vagy nyílt
 - A kérdés, mennyi máj marad, nem az, hogy mit lehet kivenni



Kezelés

■ Műtét (20-40%)

- Minimálisan invazív, vagy nyílt
- A kérdés, mennyi máj marad, nem az, hogy mit lehet kivenni
- Májtranszplantáció

■ Gyógyszeres kezelés

- TACE (Trans Arterial Chemo Embolisation)
- Szisztémás kezelés (Child-Pugh!)
 - Kemoterápia kevésbé hatékony
 - Sorafenib
 - Számos vizsgálati szer pl.. immunterápia

TACE

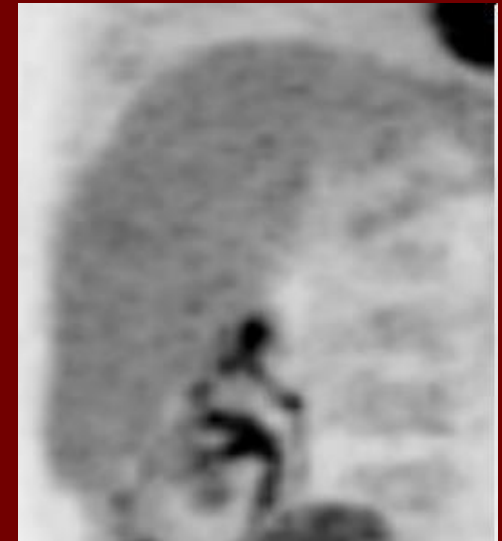
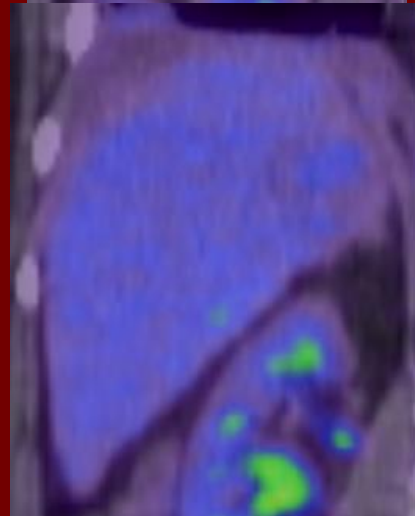
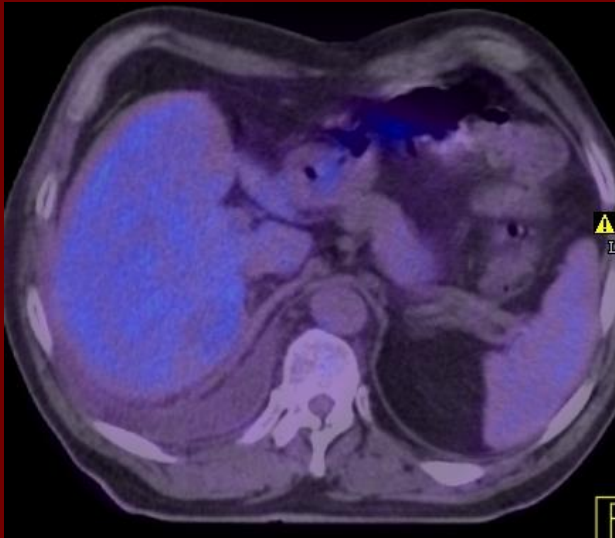
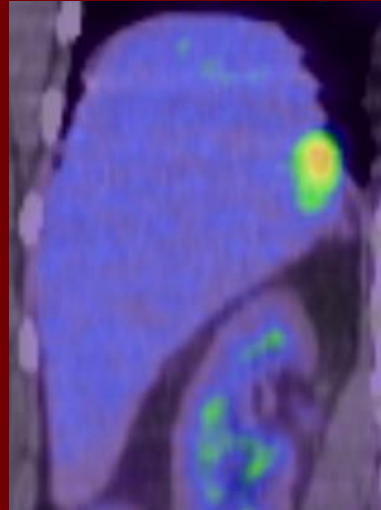
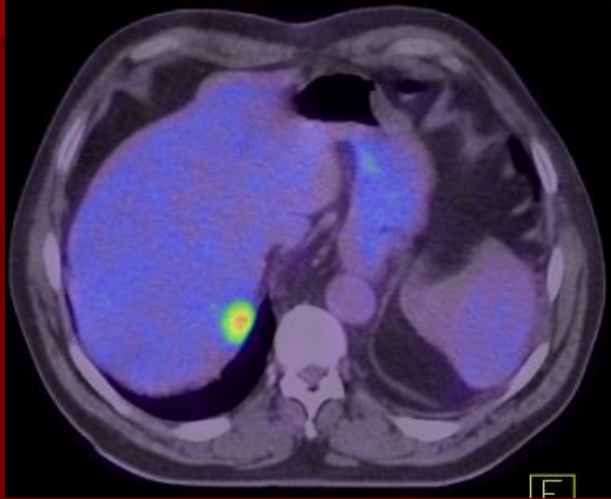


CHILD-PUGH SCORE

Chemical and Biochemical Parameters	Scores (Points) for Increasing Abnormality		
	1	2	3
Encephalopathy (grade) ¹	None	1–2	3–4
Ascites	Absent	Slight	Moderate
Albumin (g/dL)	>3.5	2.8–3.5	<2.8
Prothrombin time ²			
Seconds over control	<4	4–6	>6
INR	<1.7	1.7–2.3	>2.3
Bilirubin (mg/dL)	<2	2–3	>3
• For primary biliary cirrhosis	<4	4–10	>10

Class A = 5–6 points; Class B = 7–9 points; Class C = 10–15 points.

MÁJ stereotaxiás besugárzás



Kezelések eredménye

- Medián túlélés
 - **Műtét**
 - 16-21 hónap
 - **Irrezekábilis**, nem metasztatikus esetben
 - 6-8 hónap
 - **Metasztatikus**
 - 4-6 hónap

Colorectalis rák

epidemiologia/etiologia

- **Incidencia:** 10567

- **Mortalitás:** 5008

- **Etiologia**

- **Nem befolyásolható**

- Gyulladásos bélbetegség (Crohn, ulcerative colitis)

- Örökletes

- FAP (familial adenomatous polyposis), APC gén

- Lynch syndrome, mismatch repair gén

- **Befolyásolható**

- Fizikai aktivitás, NSAID, rostús diéta, vit D csökkenti

- Dohányzás, obezitás, vörös hús, alkohol növeli

Colorectalis szűrés

- **Széklet vér / Fecal occult blood (FOB)**
- Endoszkópia / capsula endoszkópia
- Széklet tumor DNA
- CT colographia
- PET-colographia

Tünetek, kivizsgálás

■ Tünetek

- Véres széklet, széklet habitus változás, étvágytalanság, fogyás, hasi panaszok, obstipatio

■ Biopszia

- Endoszkópia során
- Néha áttétből

■ Szövettan

- Adenocarcinoma
 - APC,p53,KRAS,BRAF
 - MSI
 - CIMP phenotype

■ Képalkotás

- CT
- UH
- MR
- PET-CT

Stádium beosztás

pT stádium	
pT0	Nincs tumor
pTis	Carcinoma in situ – intraepithelialis vagy a lamina propriába terjedő (intramucosalis) tumor
pT1	A tumor a submucosába terjed
pT2	A tumor a muscularis propriába terjed
pT3	A tumor a pericolorectalis szövetekbe terjed
pT4a	A daganat a visceralis peritoneumot áttöri
pT4b	A tumor közvetlenül ráterjed a környező szervekre vagy struktúrákra

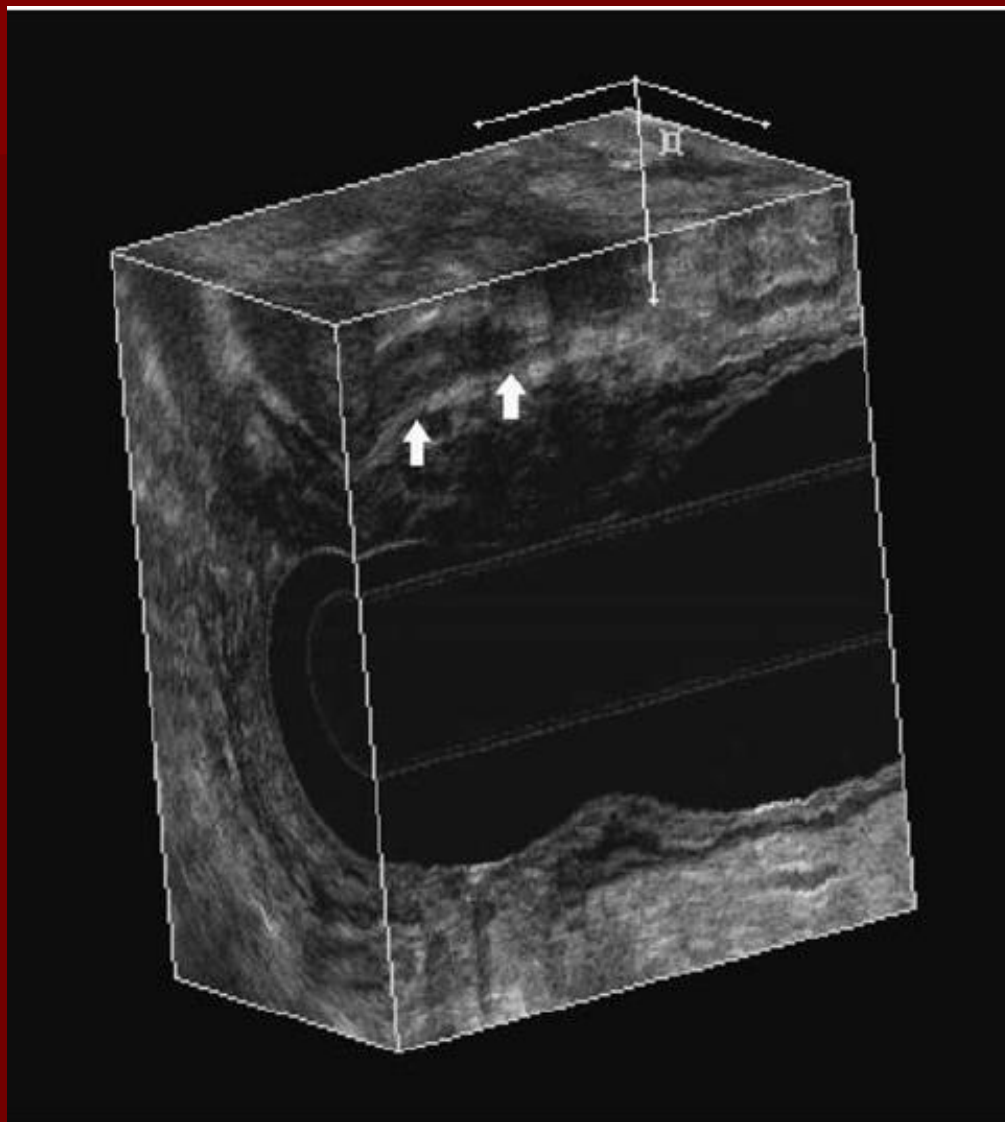
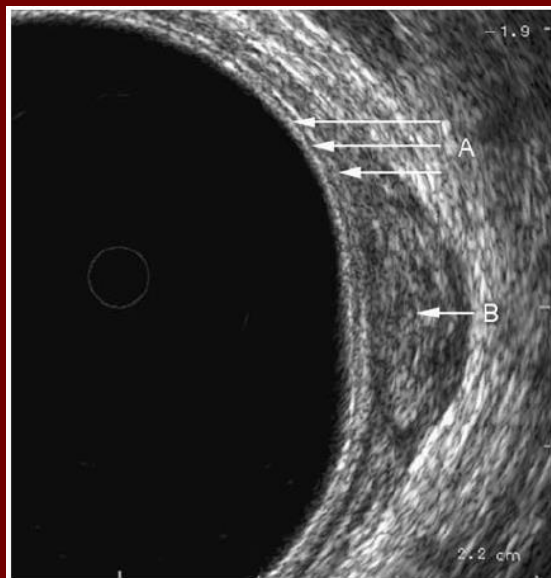
pN stádium	
pN0	nincs nyirokcsomóáttét
pN1	áttét 1-3 regionális nyirokcsomóban
pN1a	áttét 1 regionális nyirokcsomóban
pN1b	áttét 2-3 regionális nyirokcsomóban
pN1c	tumordepozitumok a pericolorectalis kötőszövetben nyirokcsomóra utaló struktúra nélkül, ha nincs nyirokcsomóáttét
pN2	áttét 4 vagy több regionális nyirokcsomóba
pN2a	áttét 4-6 regionális nyirokcsomóban
pN2b	metasztázis 7 vagy több regionális nyirokcsomóban

Stádium beosztás

M stádium	
M0	Nincs kimutatható távoli áttét
M1	Kimutatható távoli áttét
M1a	Áttét egy szervben / lokalizációban, peritonealis áttét nélkül
M1b	Áttét kettő vagy annál több szervben / lokalizációban peritonealis áttét nélkül
M1c	Peritonealis áttét egyéb áttétel vagy anélkül

Stádium	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	0	–	–
I.	T1	N0	0	A	A
	T2	N0	0	A	B1
IIA	T3	N0	0	B	B2
IIB	T4a	N0	0	B	B3
IIC	T4b	N0	0	B	B3
IIIA	T1-2	N1	0	C	C1
	T1	N2a	0		
IIIB	T1-2	N2b	0	C	C2/3
	T2-3	N2a	0		
	T3-4a	N1	0		
IIIC	bármely T	N2	0	C	C1-3
IVA	bármely T	bármely N	1a	–	D
IVB	bármely T	bármely N	1b	–	D
IVC	bármely T	bármely N	1c	–	D

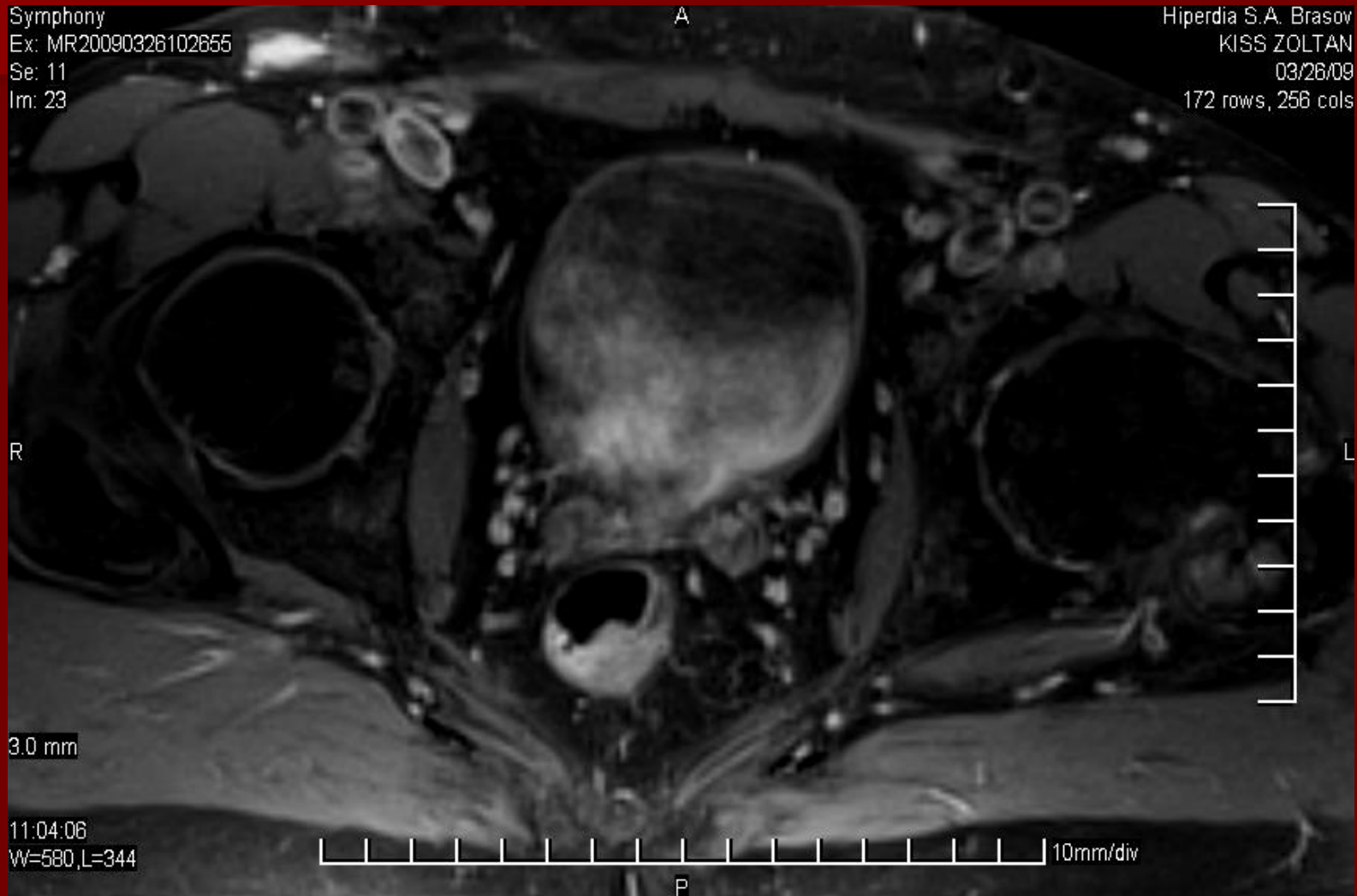
Endoszkópia / EUS / TRUS



CT – MR – PET/CT



CT – MR – PET/CT





Kezelés elvei-colon

■ Tis, kis T1a

– Endoszkópos sebészet

■ Localis-localisan előrehaladott

– Radicalis sebészet

- Hemicolectomia, transversus szegment colectomia, subtotalis-totalis colectomia

– Adjuváns kemoterápia (>pT3, N+)

- 5FU / FOLFOX

Kezelés elvei-rectum

■ Tis, kis kedvező T1a

– Endoscopos sebészet (TEM, TAMIS, TAE)

■ Localis-localisan előrehaladott

– Neoadjuváns sugár / kemoradiáció

■ 5x5 Gy+azonnali sebészet (< 7 nap)

■ 50,4 Gy+5FU /capecitabine, sebészet ~8 hét

– Neoadjuváns kezelés után

■ Totalis Mesorectalis Excisio (TME)

– Adjuváns kemoterápia

■ 5FU / FOLFOX

Metasztatikus CRC

- Mindig **multidiszciplináris**
- A cél hogy a beteg **tumormentessé** váljon
- Általában gyógyszeres kezelés az első
 - Kemoterápia + célzott terápia
 - wtKRAS : cetuximab, panitumumab
 - KRAS mutáns: bevacizumab / ramucirumab
 - Regorafenib, TAS 102
- Rendszeresen fel kell mérni a lokális kezelés lehetőségét / **oligometasztatikus betegség**
 - Sebészet, RFA, SABRT

A kezelés eredménye

■ 5 éves túlélés

- **Lokalizált** (T1-2 N0 M0) ~90 %
- **Regionális** (T1-3 N+ M0) ~68%
- **Metasztatikus** ~ 10%
 - de medián OS 36 hónap!

Anus (végbélcsatorna) carcinoma

■ Epidemiológia-etiológia

- Ritka betegség
- Etiológia: HPV, anális sérülés
- Szövettan: laphámrák

■ Kezelés:

- Kicsiny daganatok: lokális kimetszés
- Nagyobb daganatok radiokemoterápia
- Reziduum, vagy recidíva esetén: "salvage műtét"

■ Radiokemoterápia

- 45-59,4 Gy sugárkezelés + mytomicin C és 5FU kemoterápiás kezelés
- 5 éves túlélés 75%, colostoma ~ 10%-ban szükséges