

Colorectalis daganatok jelentősége és megelőzésük

Dr. Uhercsák Gabriella
SZTE Onkoterápiás Klinika
SZAB, 2015. 05.12.

Daganatok kialakulását befolyásoló tényezők



AZ EMBER



PSZICHOLÓGIA

Fizikai állapot

ÉLETMÓD

MUNKAHELY



SZOCIÁLIS HELYZET

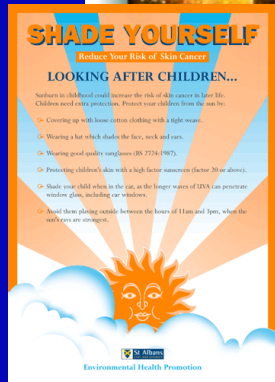
FIZIKA, MECHANIKAI, KÉMIAI

BIOLÓGIA, TÁPLÁLKOZÁS

GENETIKAI

GAZDASÁGI

KIVÁLTÓ OK



KÖRNYEZET



KOMPLEX TUMORKEZELÉS

Diagnosztika
Hisztológia

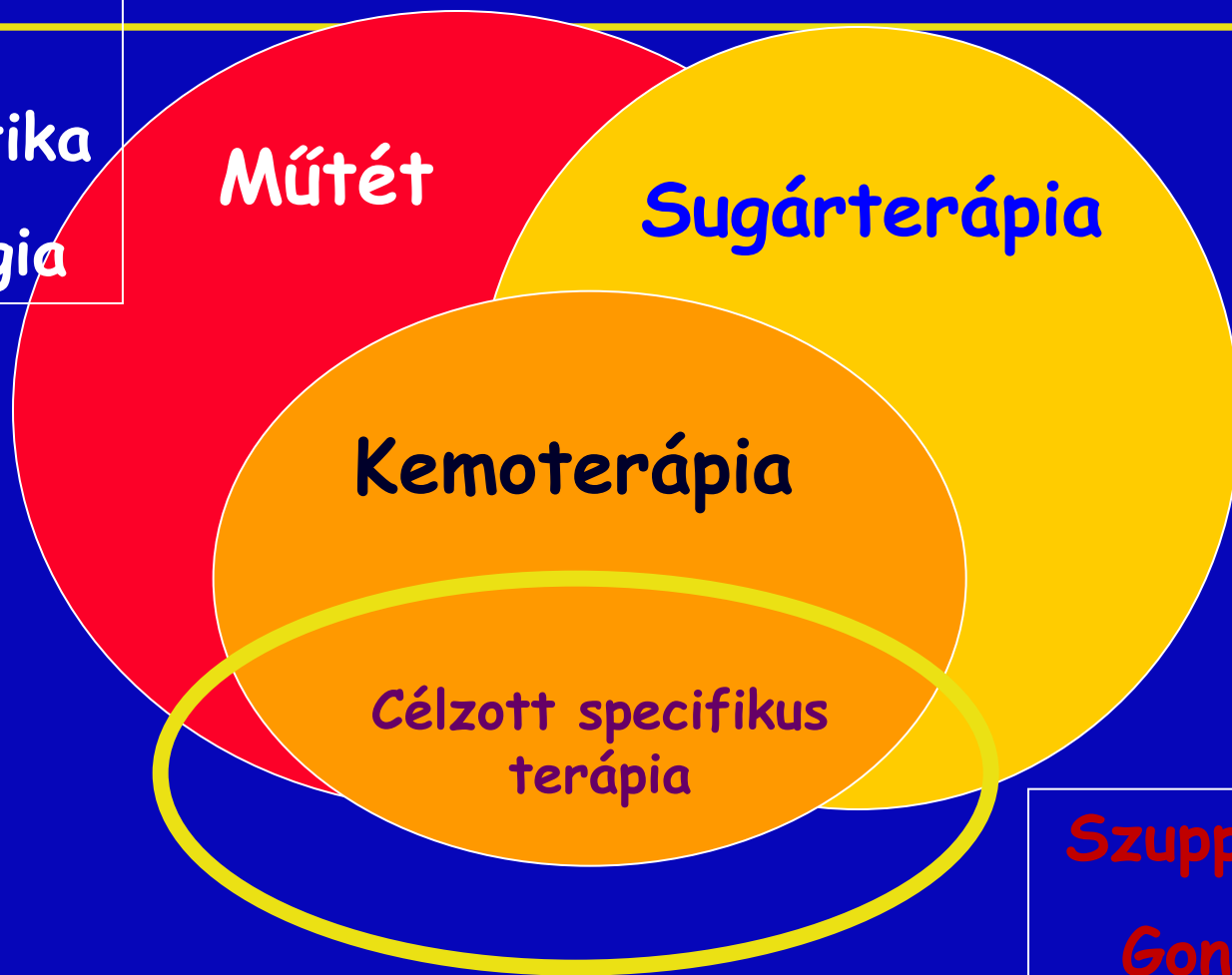
Műtét

Sugárterápia

Kemoterápia

Célzott specifikus
terápia

Szupportáció
Gondozás

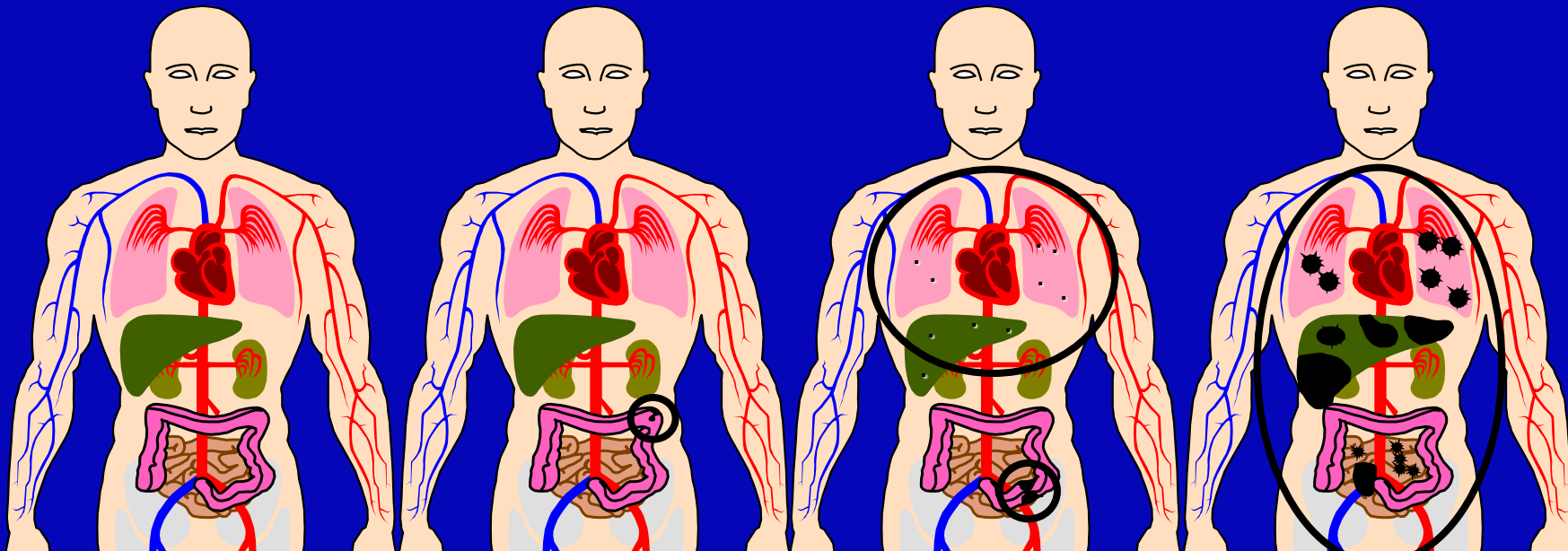


Az onkológiai kezelések célja, fajtái

- ◎ Neoadjuváns: downstaging, downsizing
- konverziós kemoterápia
- ◎ Adjuváns: mikrometasztázisok kezelése
- ◎ Palliatív: nagy tumortömeg csökkentése

- ◎ Kemoterápia
- ◎ Kemo-radioterápia
- ◎ Radioterápia (csak)

- ◎ Biológiai terápia-kemoterápiával kombinálva



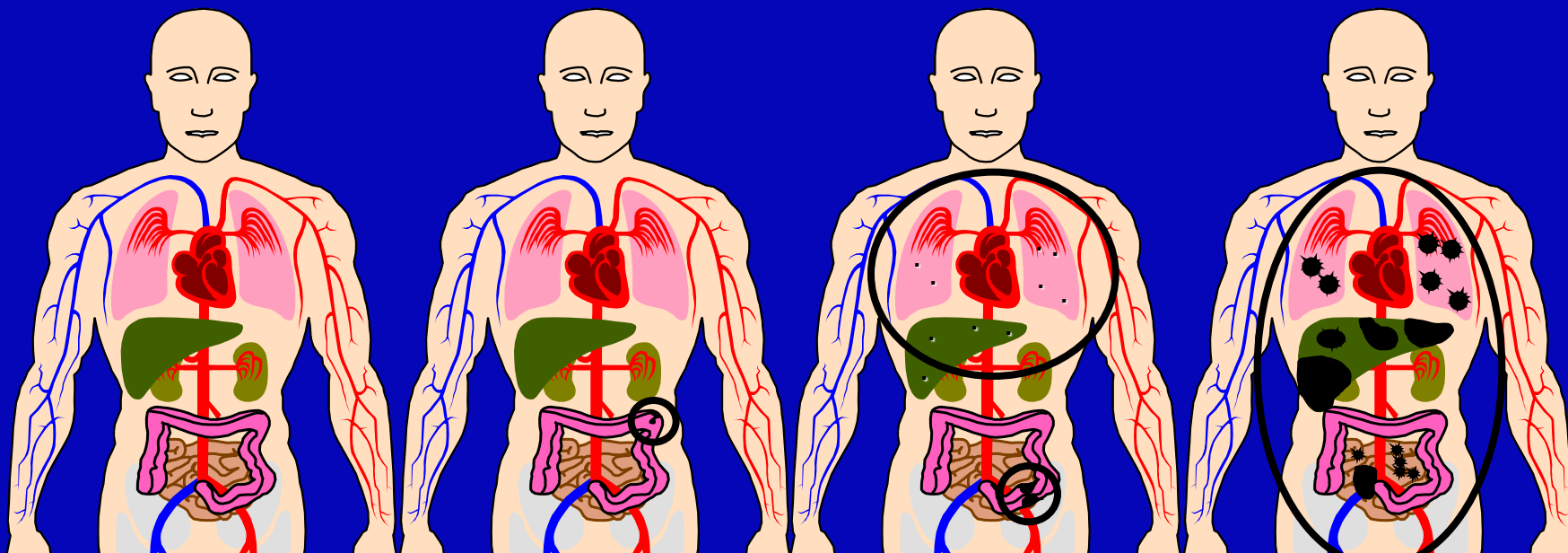
Egészséges

Adenoma

Primer
Diagnózis

Metasztatikus
Carcinoma

A tumortömeg az idő teltével



Egészséges

Adenoma

Primer
Diagnózis

Metasztatikus
Carcinoma

A tumortömeg az idő teltével

Tünetek

Semmi

Semmi

Fáradtság,
obstrukció

Fáradtság, anorexia
fájdalom, dyspnoe,
ascites, obstrukció

Túlélés

Évtizedek

Egy évtized

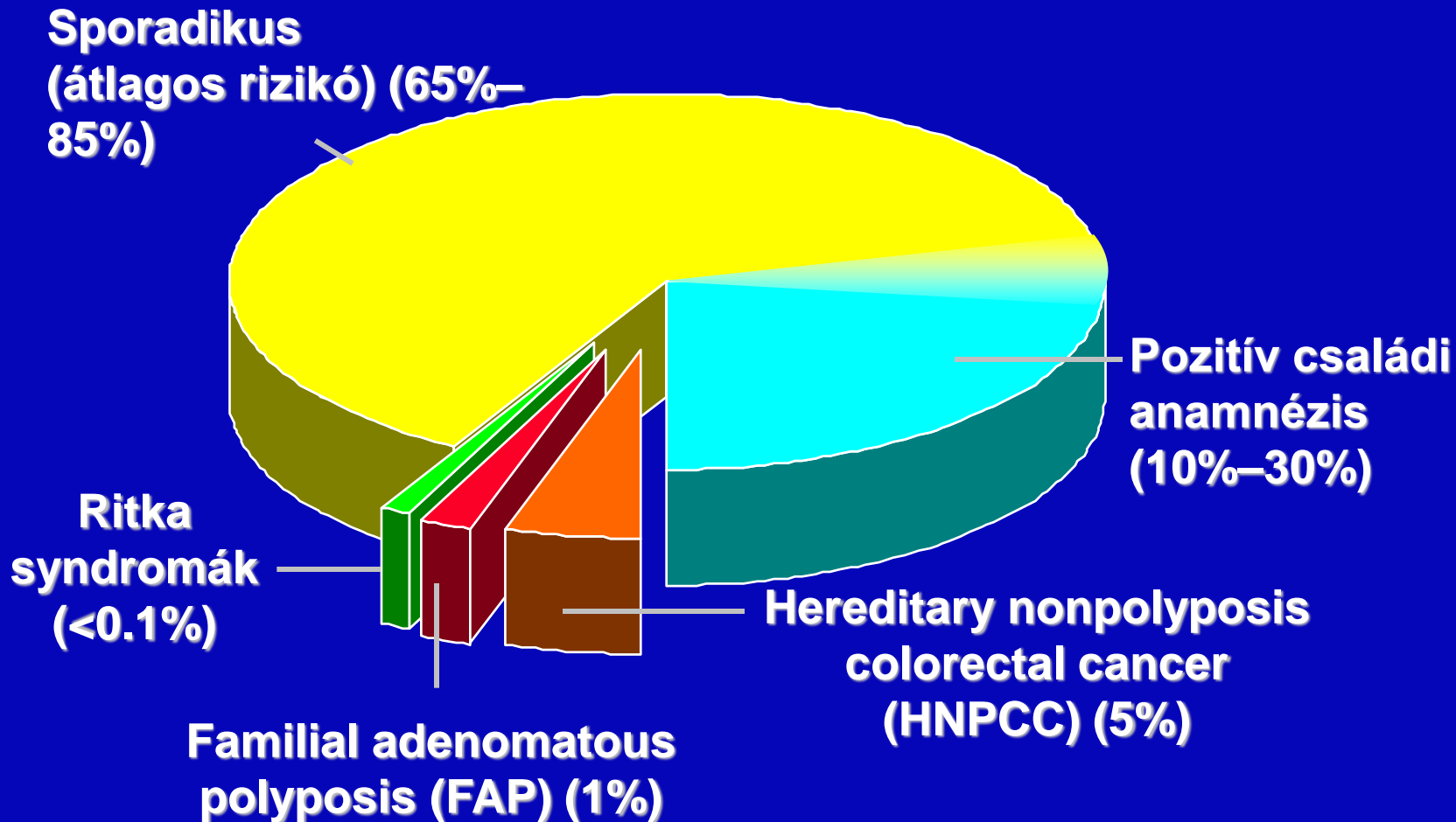
Évek

Hónapok

Colorectalis rák

- ◎ A 2. leggyakoribb daganatos halálok hazánkban
- ◎ Gyakorisága emelkedő, 40 év felett rohamosan növekszik, ffi:nő=1:1
- ◎ A colorectalis rákban elhunytak száma közel 5000/év Magyarországon
- ◎ Előfordulási gyakorisága a colon caudocraniális irányában csökken
- ◎ **Kettős lokalizációt keresni kell!**

Colorectalis rák (CRC)



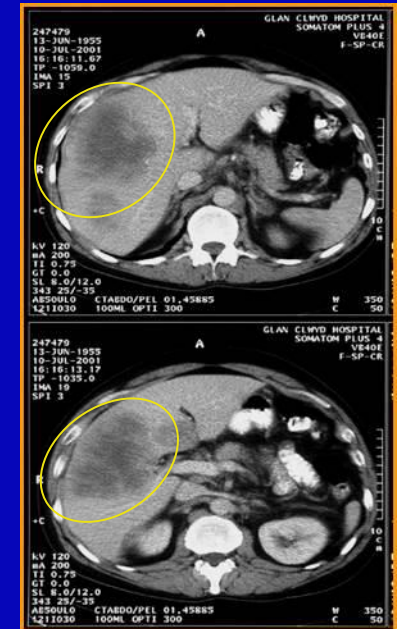
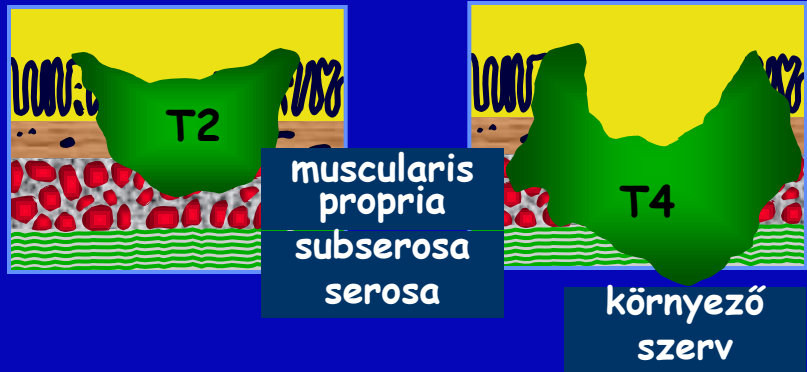
A VASTAGBÉLRÁK STÁDIUMAI

I

II

III

IV



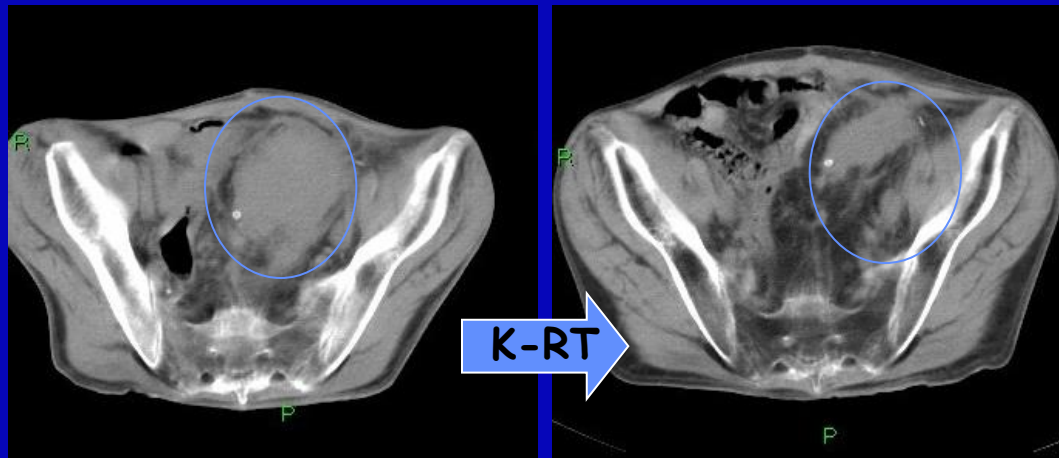
Bélfalra
korlátozódik
10-15%

Bélfalat
áttöri
20-30%

Nyirokcsomó
érintettség
30-40%

Távoli áttét
25-30%

RECTUM DAGANATOK



Rectum vagy colon tumor?

Rectum carcinoma „onkológiailag” extraperitoneális

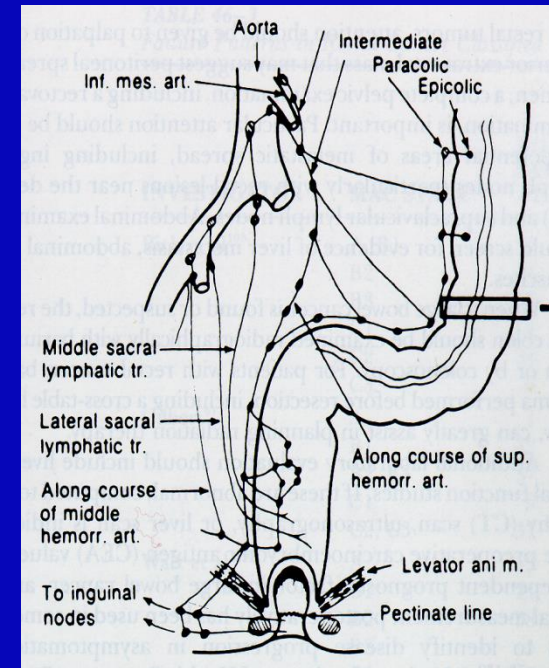
Recto-sigmoidális áthajlás a maximális cranialis határ

Sacralis promontorium alatt

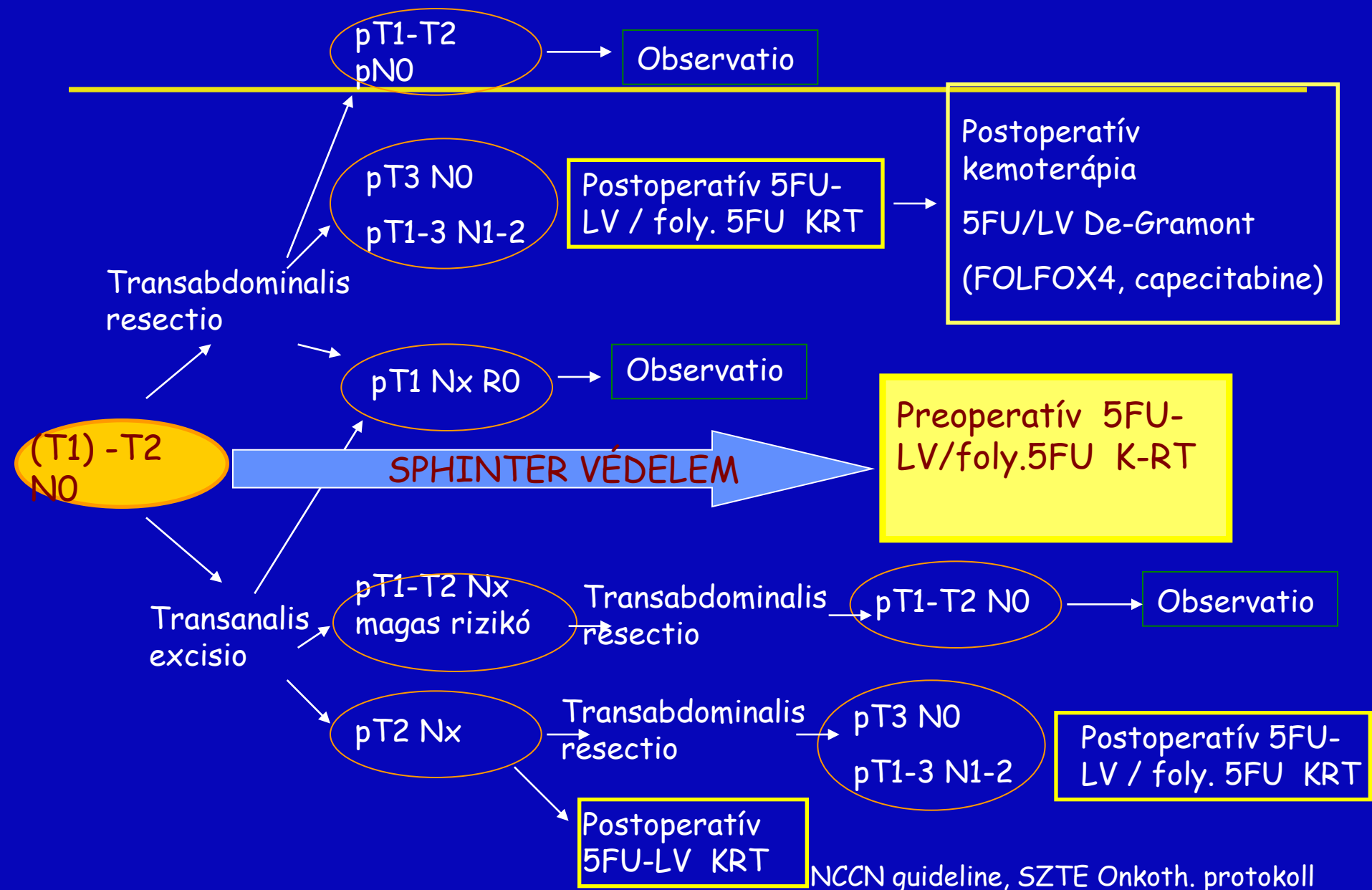
Flexibilis eszközzel kb. 16 cm alatt

Kiújulási ráta 3-5x nagyobb disztálisan

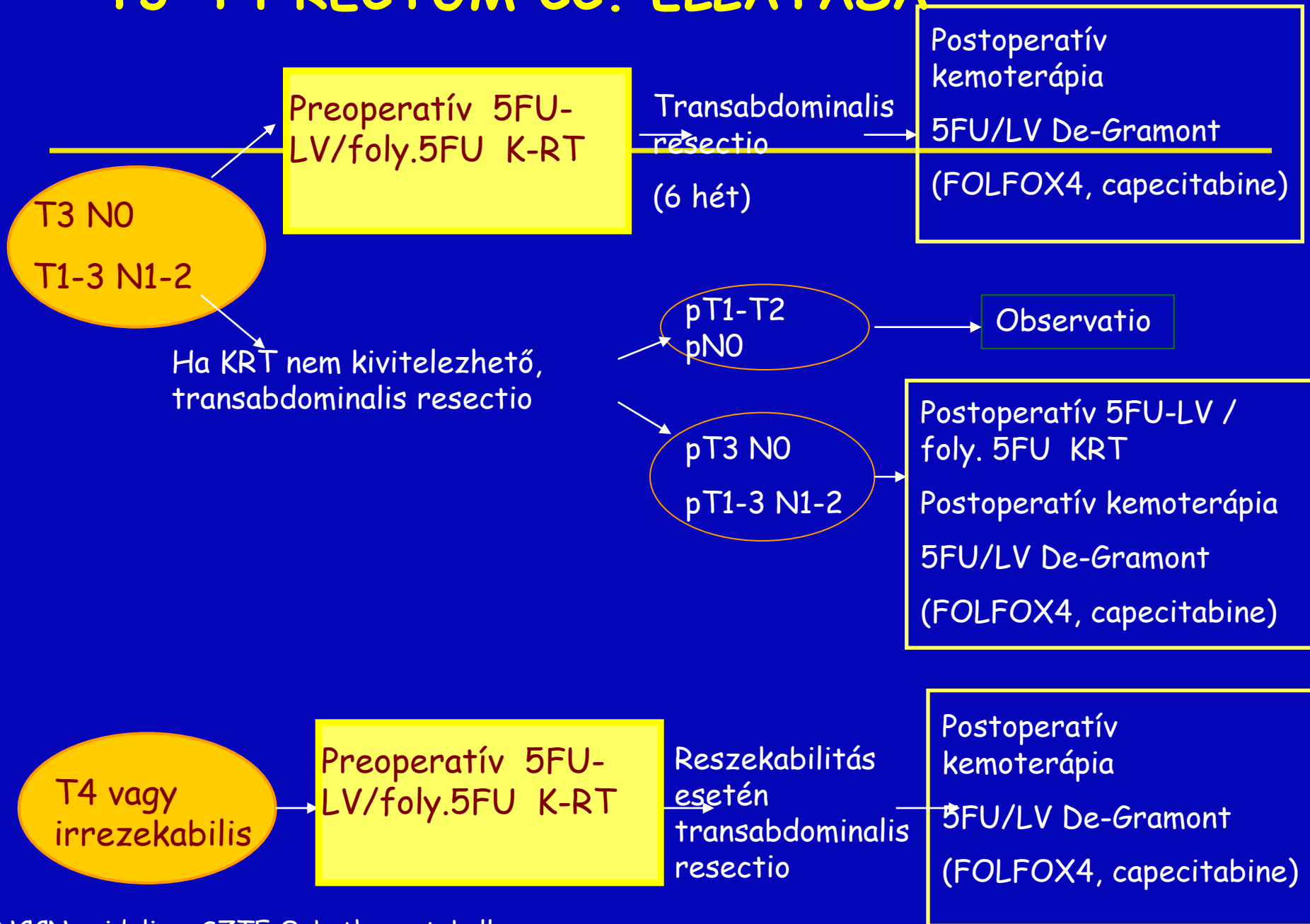
Antero-laterális fal felső 1/3-a peritoneummal borított, klinikailag ellátása colon tu-ként



T1-T2 RECTUM CC. ELLÁTÁSA



T3-T4 RECTUM CC. ELLÁTÁSA



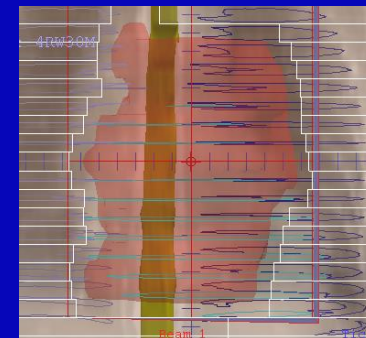
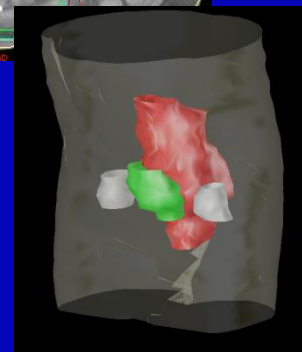
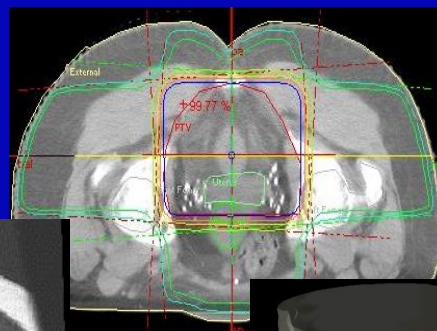
BESUGÁRZÁSI FOLYAMATOK

Szimulátor

CT

Számítógép

Gyorsító



BETEGELHELYEZÉS
RÖGZÍTÉS

CT

3D
TERVEZÉS

Sugár-nyalábok
és a beteg
viszonyának
ellenőrzése

Képfúzió /PET-CT, MRI/

Dinamikus PTV csökkentés

NEOADJUVÁNS/ADJUVÁNS SZIMULTÁN KEMORADIOTERÁPIA

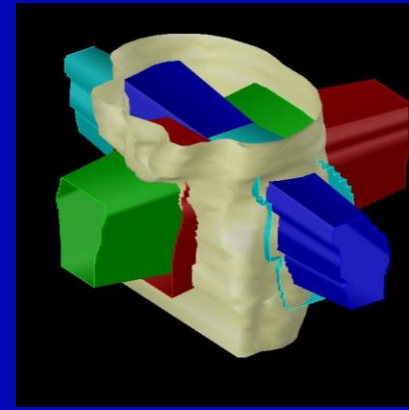
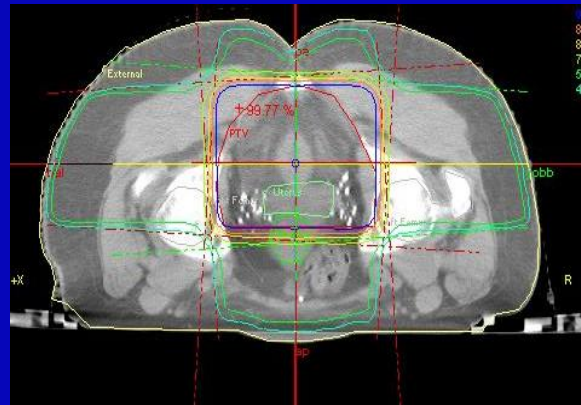
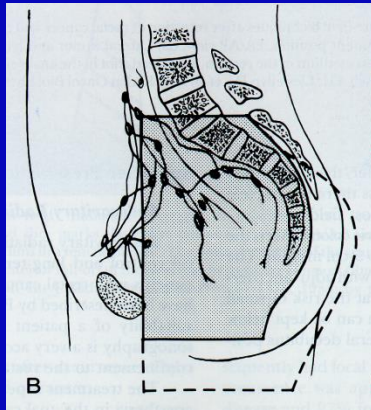
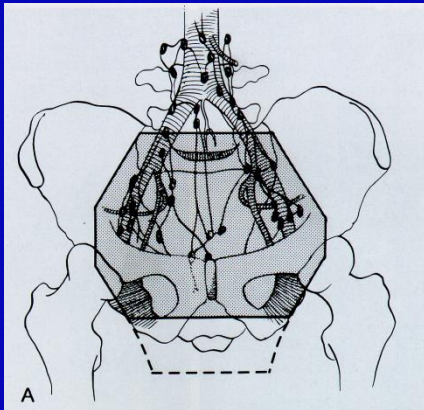
20mg/m² LV

350 mg/m² 5FU

besugárzás

Dózis: 25x1,8 Gy + 3-5x1,8 Gy tumorágy boost

2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25



COLON DAGANATOK

Primer terápia a **MŰTÉT!**

80%-ban nincs makroszkópos reziduum műtét után

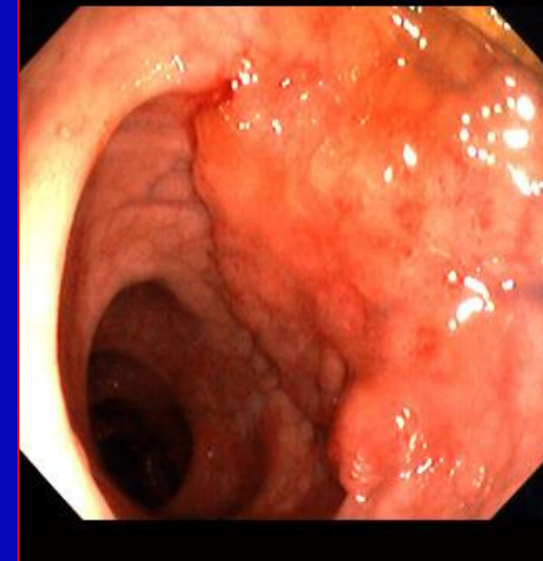
Az esetek több mint fele rekurrrál

Műtét előtt áttét keresése, korrekt staging!

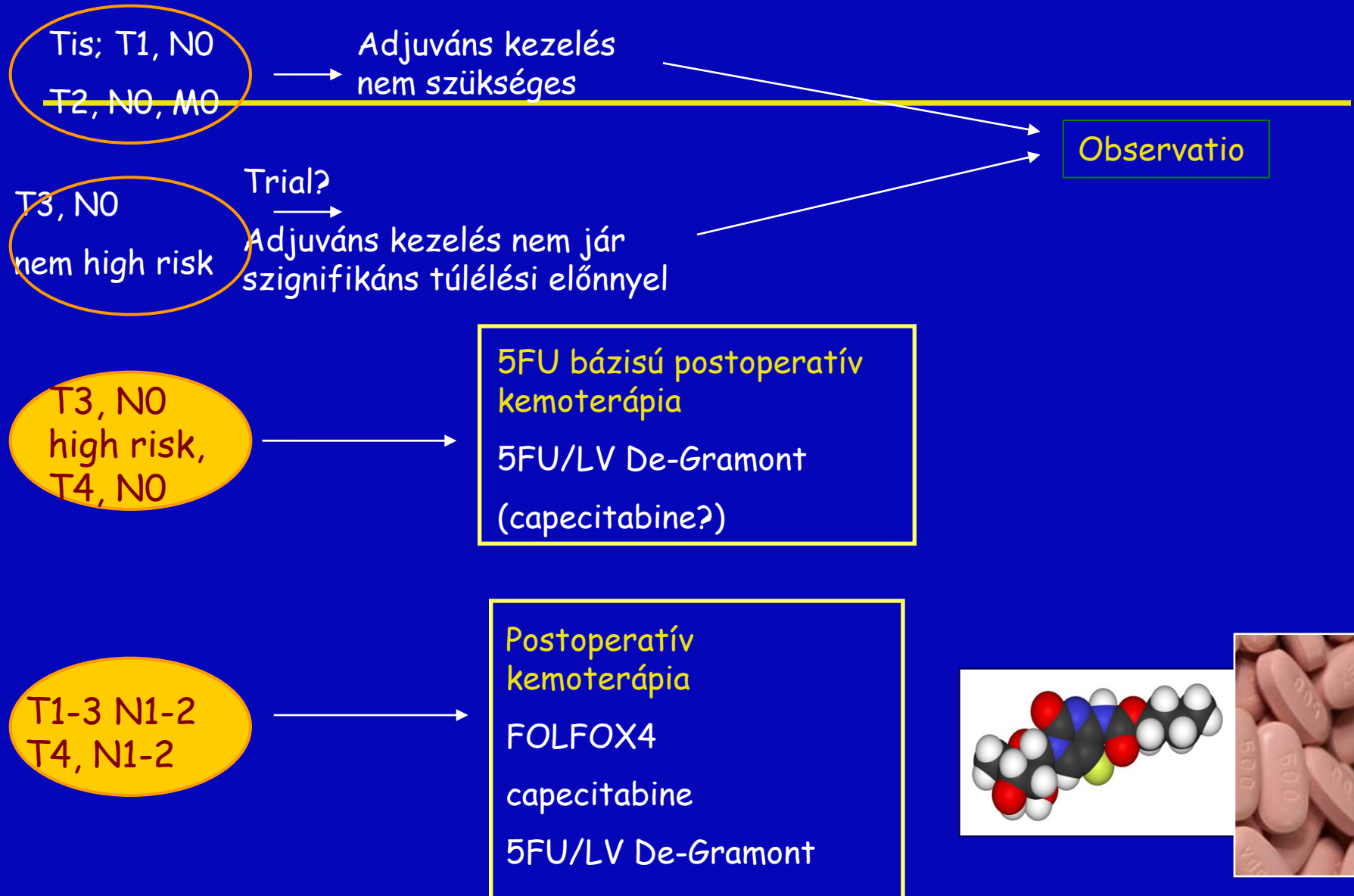
(CT dg. 1 cm³ felett, ami 10⁹ tumorsejt)

Magasabb kiújulási rizikó: T4, limfovaszkuláris invázió, obstrukció, perforáció, magas CEA

Kedvezőbb túlélés több nycs. eltávolításával
T3N0 (5é OS 69% 1-7; 78% 8-12; 85% 13 <
nycs).



COLON CC. POSZTOPERATÍV TERÁPIA



CRC: távoli áttétek %-os megjelenése

MÁJ	38-60%
Hasi nyirokcsomó	39%
Tüdő	38%
Peritoneum	28%
Ovárium	18%
Mellékvese	14%
Pleura	11%
Csont	10%
Agy	8%

A metasztatikus CRC kezelésének algoritmusá

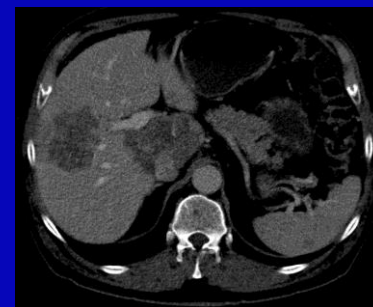
- ⦿ Igazolt áttét vagy kiújulás: képalkotó vizsgálatok és/vagy biopszia (Ras WT)!
- ⦿ Reszekálható vagy nem?
- ⦿ Potenciálisan reszekálhatóvá tehető-e?
- ⦿ Intenzív kemoterápiára alkalmas-e a beteg?
- ⦿ Mikor és milyen korábbi kezelésben részesült? (12 hónap!)

A májmetasztázisok epidemiológiája és kezelése

250 000 CRC eset/év (Európa)

30% *synchron* metasztázis
+ ~50% *metachron* metasztázis

30–35% „csak a májra lokalizálódó” metasztázis



10–25% esélyes
sebészeti beavatkozásra

75–90% nem reszekábilis

Cél: R0 reszekció

Primeren
reszekábilis

Borderline
reszekábilis

A CRC májmetasztázisok reszekabilitása

Paradigmaváltás

Régi verzió

Mit lehet eltávolítani?

Fő kritériumok:

- Metasztázisok száma (≤ 4)
- Extrahepatikus betegség
- A metasztázisok mérete
- A reszekciós szél nagysága (≥ 1 cm)

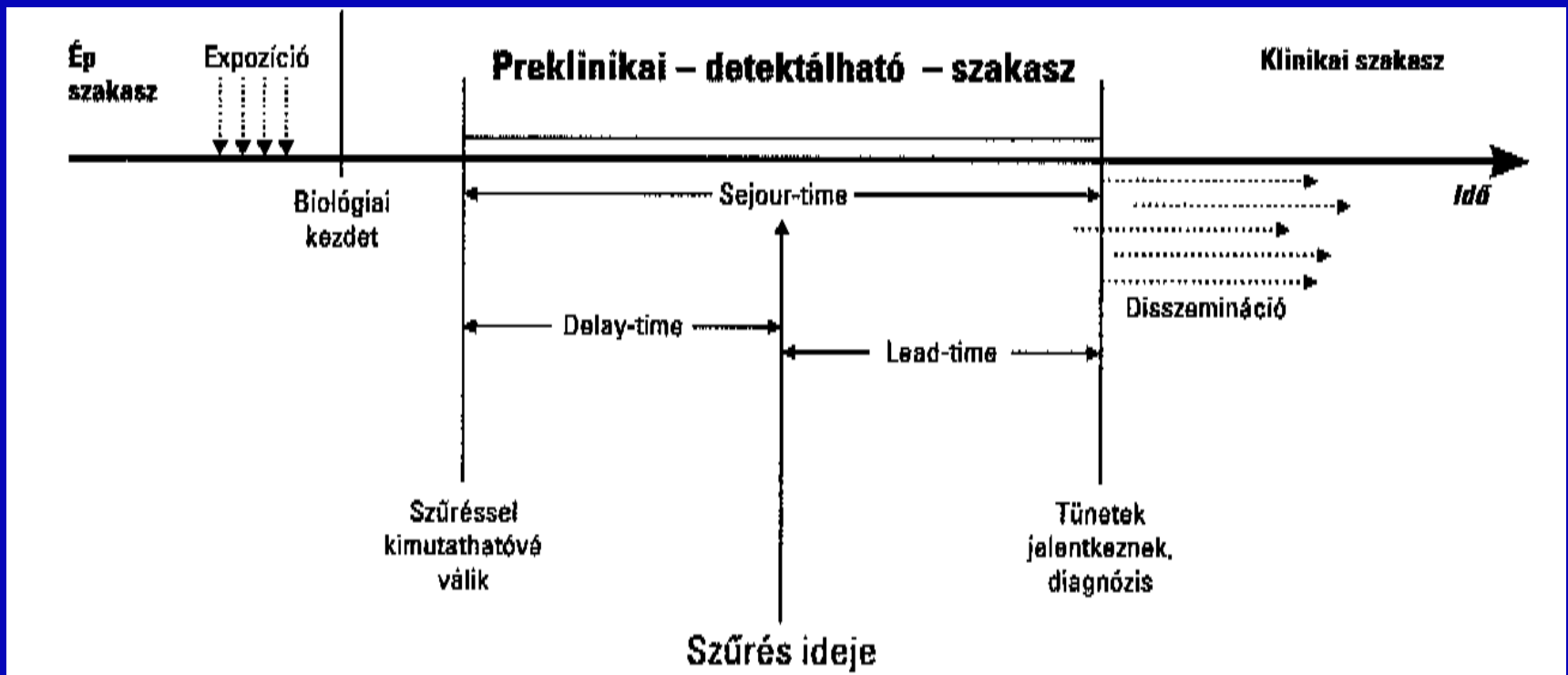
Új verzió

Mi marad?

Fő kritériumok:

- R0 reszekció intra- és extrahepatikus esetben is
- Legalább két szomszédos májszegmentum megtartása
- A vérkeringés és epedrainage megtartása a megmaradt szegmentumokban
- Legalább 20% májszövet megtartása a normál parenchymából

A daganatok kialakulása



Megelőzés fokozatai



BETEGSÉG

GYÓGYULÁS

MARADANDÓ KÁROSODÁS

HALÁL

PRIMER PREVENCIÓ

MÁSODLAGOS MEGELŐZÉS

HARMADLAGOS MEGELŐZÉS

EGÉSZSÉG MEGŐRZÉS

SZŪRÉS

SZAKELLÁTÁS, REHABILITÁCIÓ

Daganatok megelőzésének lehetőségei

- *Primer prevenció*: a kóroki tényezők távoltartása, egészségnevelés, kommunikáció, kemoprevenció
- *Szekunder prevenció*: szűrés programok, korai felismerés
- *Tercier prevenció*: a daganatok terápiája és gondozása

Primer prevenció

- ⊙ A daganatot okozó karcinogének és promoterek hatásának kiiktatása vagy modulálása
- ⊙ Lehetőségek:
 - változtatás az életmódban
 - gyógyszeres prevenció („kemoprevenció”)
 - sebészi ablatív módszerek (célszerv eltávolítása)

Hajlamosító tényezők

- Gyulladásos bélbetegségek: *colitis ulcerosa* (hosszabb colon és rectum érintettségénél, ha nincs tartós tünetmentesség, vagy 10 éven át relaptálódik, 15-20%-ban malignitás esélye miatt profilaktikus colect., malignitásnál is)
morbus Crohn (4-20 %-ra emeli a cc. kockázatát, multifokálisan, malignitás gyanú esetén műtét)
- Polyposis syndromák: APC gén mutáció 5q-n
- *FAP* /familialis adenomatous polyposis/ (gyermeknél 14-16 évesen, felnőttél diagnóziskor - colectomia formái)
- *Gardner syndroma* > ezernyi polyp a colonban
- *Peutz-Jeghers syndroma* > GI tumor rizikó nagy
- *Familiaris juvenilis polyposis* >
- Öröklődő nonpolyposus colon tumor: (HNPCC)
- *Lynch syndroma* I.: fiatalkori proximális colontu.
- *Lynch* II.: *Lynch* I.+ gyakori endometrium, ovarium

Hajlamosító tényezők

- Sporadikus esetek 30-50 év között a leggyakoribbak.
- Húsfogyasztással nincs szignifikáns összefüggés, de *vöröshús* fogyasztás hajlamosít
- Egyes vizsgálók *cholecystectomy* után az epesavak direkt hatását leírták
- Pozitív összefüggés a *zsiradék* fogyasztás, emelkedett vérzsír szint és carcinogenesis között

CRC: Primer prevenció

- ◎ Testedzés
- ◎ Zsírszegény, rostdús étrend
- ◎ Kemoprevenció
 - NSAIDs
 - Calcium
 - Estrogen
 - Folate
 - Selenium

Sebészi ablatív módszerek, mint primer prevenció

- Familiáris rák, génhiba esetén totalis colectomia

KÖZÖS DÖNTÉS A BETEGGEL!!!

Szekunder prevenció (szűrés)

- Célja az olyan rákmegelőző elváltozások, kisméretű daganatok korai felfedezése, melyek nagy valószínűséggel gyógyíthatók: valódi megelőzés+korai detektálás
- WHO elvárások: biztonságos, egyszerű, megbízható, a vizsgálati alany számára elfogadható.
- A sikeres szűrés feltétele:
 - a ráktípus tünetmentes fejlődési ideje relatíve hosszú, későn ad metasztázist
 - Alkalmas diagnosztikus módszer áll rendelkezésre
 - A korai diagnózis és kezelés kedvező hatással van a betegség lefolyására.

CRC: 5 kulcs megállapítás

- ◎ A szűrés csökkenti a CRC halálozást
- ◎ Szűrés: ≥ 50 éves életkor
- ◎ Magas rizikó esetén korábban
- ◎ Megelőzhető
- ◎ Nem nevezhető meg a legjobb módszer:

bármelyik módszer jobb, mint a semmi !!!

Szűrési stratégia

Nem indokolt

- Tünetekkel rendelkező beteg
- Terminális állapotú beteg
- Idős kor

Magas rizikó: speciális eljárás

- CRC/polyp az anamnézisben
- Pozitív családi anamnézis
- Irritábilis bélbetegség az anamnézisben
- Örökletes rákszindrómák
- Tünet/jel:
 - Rektális vérzés
 - Vashiányos anémia

Szűrés: átlagos rizikó esetén (≥ 50 éves életkor)

Szűrés

- ◉ Amerikai ajánlás:

- ◉ Első fokú rokon esetén 40 év felett, ill. panasz fennállásakor korábban is.
- ◉ Évente székletvér vizsgálat (FOBT)
- ◉ 5 évente totál colonoscopia
- ◉ Köztes időszakban sigmoideoscopia (halálig)

- ◉ Magyar ajánlás:

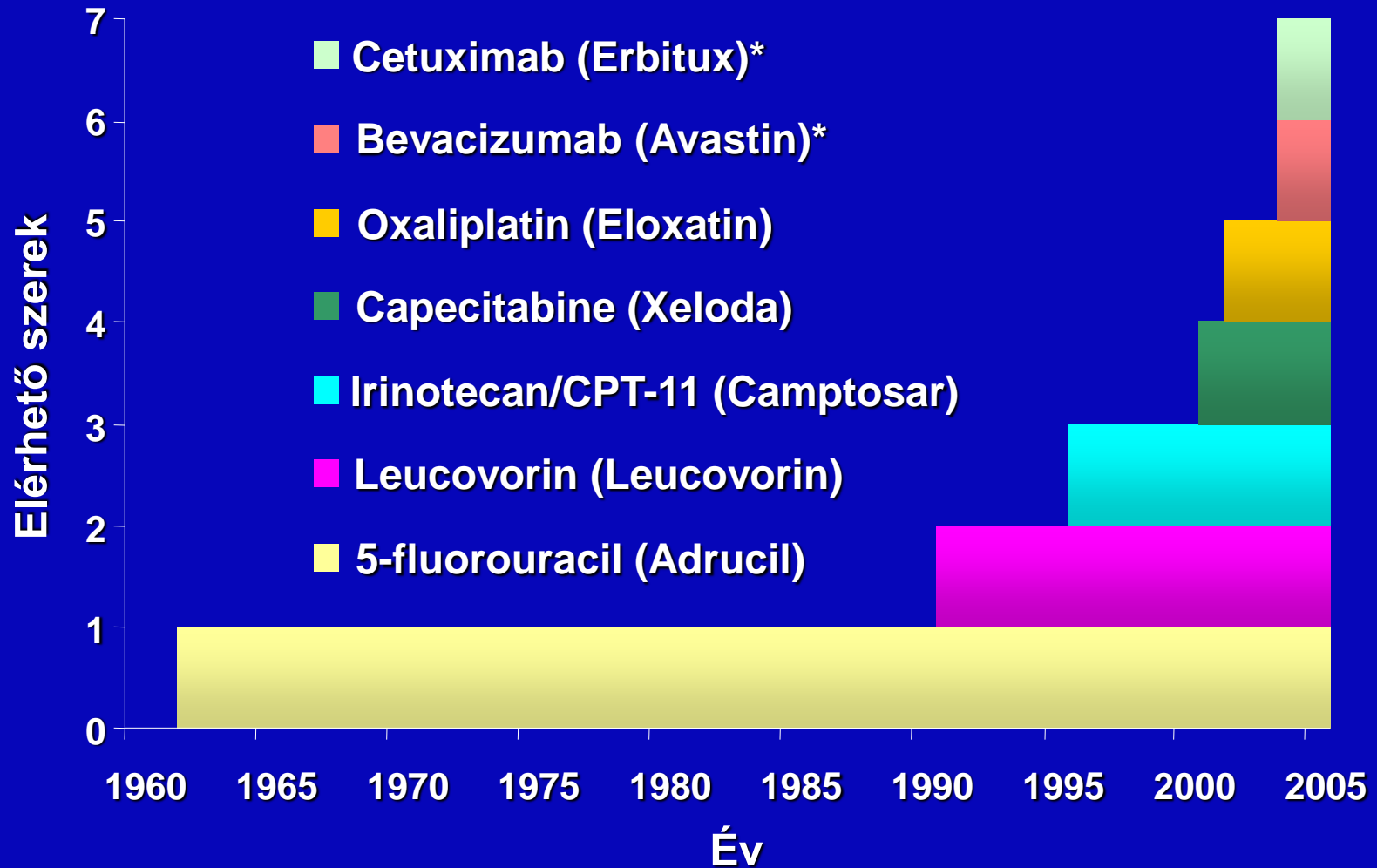
- ◉ Elsőfokú rokon esetén 45 év felett colonoscopia
- ◉ Évente/2 évente széklet vérvizsgálat
- ◉ 60 év felett colonoscopia negatív széklet vér esetén is, 10 évente ismételve

CRC: Szűrő módszerek

- Évenkénti Fecal Occult Blood Test (FOBT)
- Flexibilis Sigmoidoscopya 5 évente
- Évenkénti FOBT + Flexibilis Sigmoidoscopya 5 évente
- Colonoscopya 10 évente
- Kettős kontrasztos irrigoscopya (DCBE) 5 évente

- *Nincs „legjobb” teszt*

A kezelési lehetőségek mCRC-ban



Modern kemoterápia az mCRC ellátásában: 50 év munkája

- FOLFOX = FOLFIRI^[1]
- A folyamatos infúziós 5FU jobb, mint a bólus, de a CapeOx = FOLFOX^[2]
- 3 szer hipotézis^[3]
- Egymás után = kombinációban^[4]

1. Tournigand C, et al. J Clin Oncol. 2004;22:229-237.

2. Cassidy J, et al. J Clin Oncol. 2008;26:2006-2012.

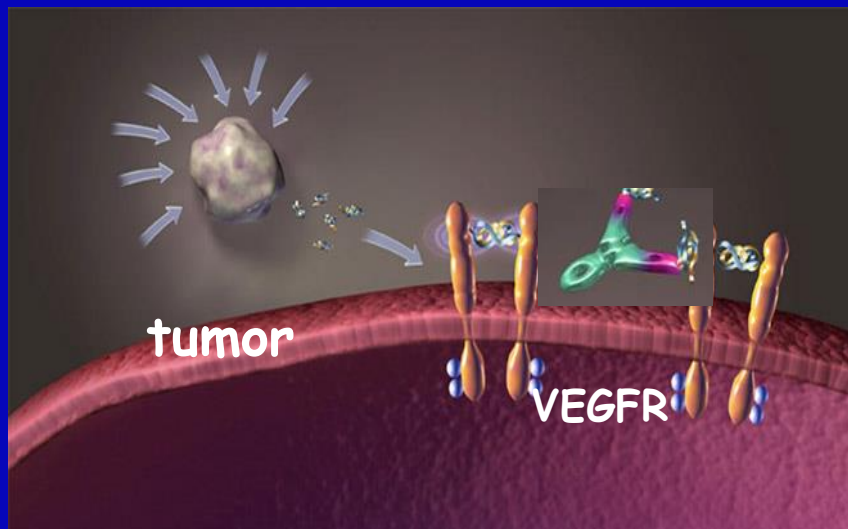
3. Grothey A, et al. J Clin Oncol. 2004;22:1209-1214.

4. Seymour MT, et al. Lancet. 2007;370:143-152.

Új szerepek az mCRC kezelésében - célzott biológiai terápiák

Célzott
angiogenezis
gátlás
RAS-tól független

AVASTIN® (bevacizumab)



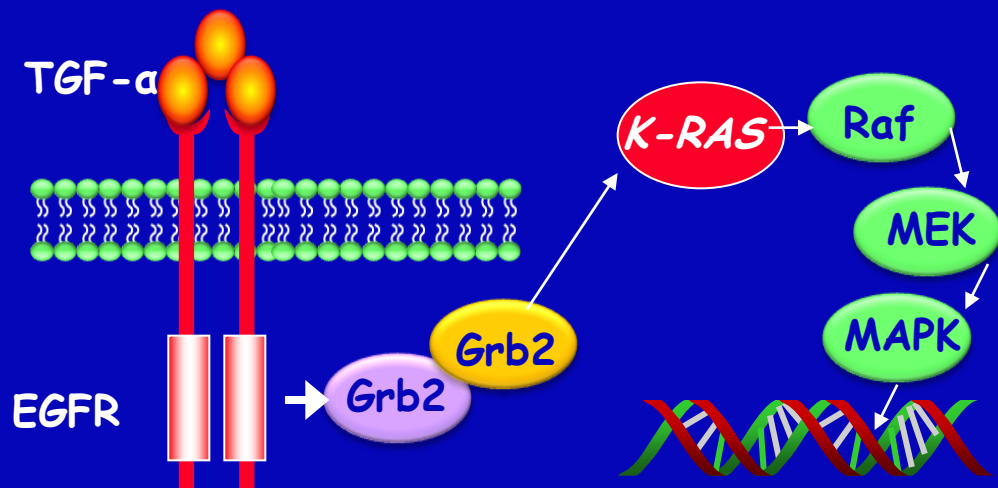
Célzott EGFR
gátlás

KRAS, NRAS vad
típusban

EGFR=epidermal growth factor receptor

ERBITUX® (cetuximab)

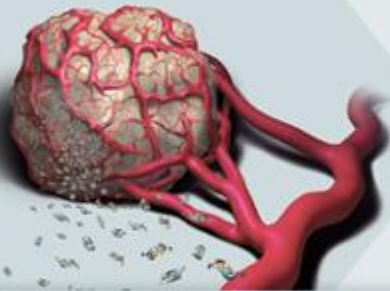
VECTIBIX® (panitumumab)



Az anti-VEGF kezelés hatása

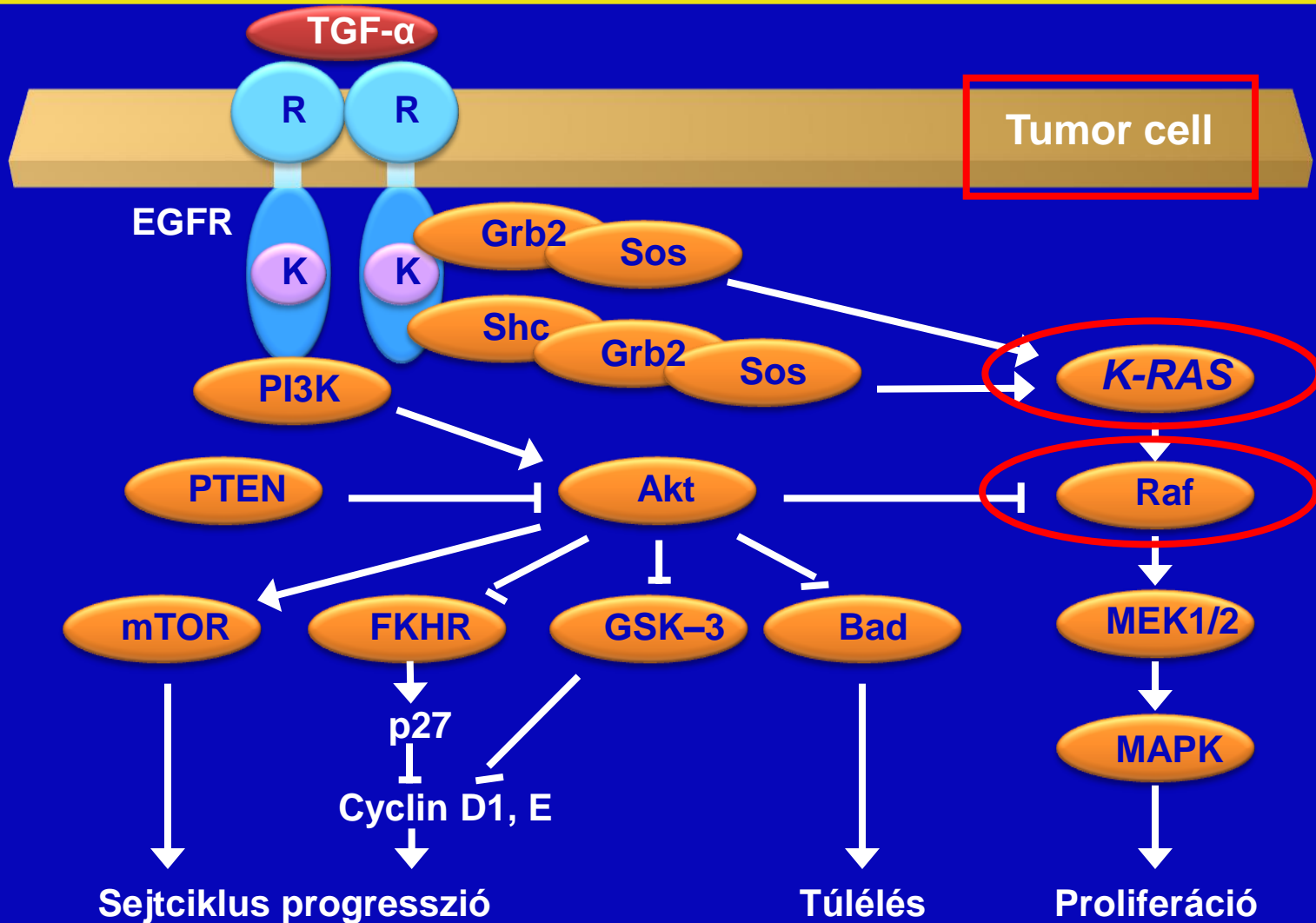
Korai hatás

Folyamatos hatás

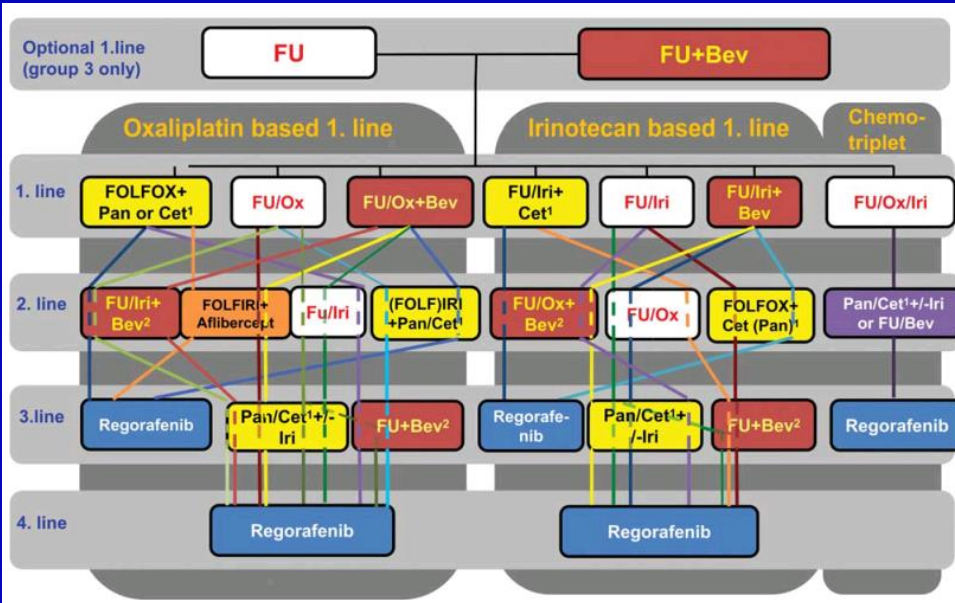


- 1 A tumoros mikrovaskulátúra visszafejlődik
- 2 A maradék mikrovaskulátúra normalizálódik
- 3 Az új tumoros mikrovaskulátúra visszafejlődik

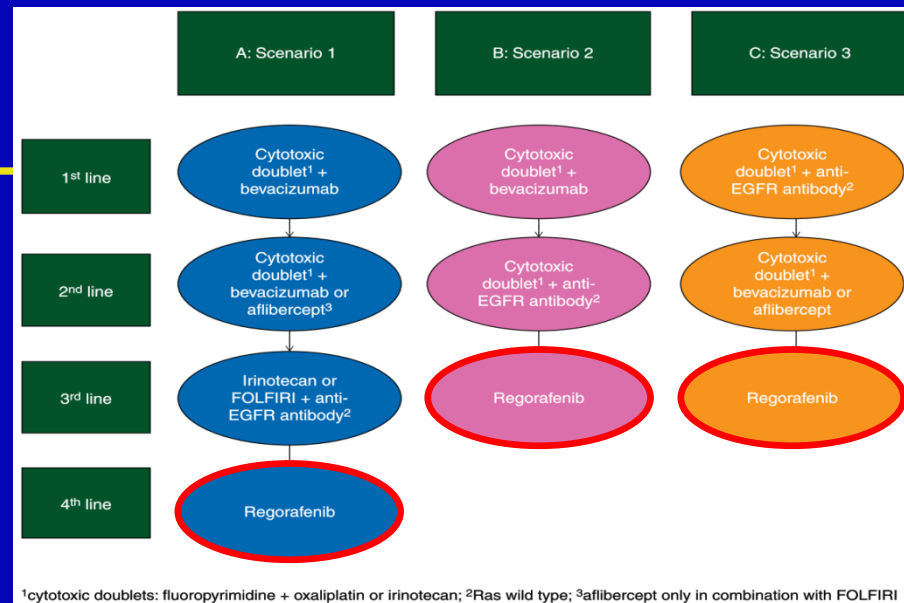
EGFR szignál transzdukció



ESMO ajánlás, 2012, 2014



2012



2014

A regorafenib státusza a 2012-es „utolsó vonalas salvage kezelés, mely túlélési előnnyel jár”-ról 2014-re a

„Standard kezelési lehetőség előkezelt, jó általános állapotú betegekben”-re változott

Medián teljes túlélés elsővonalbeli mCRC-ben

○ Legjobb szupportív ellátás

○ Scheithauer 1993
• 5-FU/LV

• CAPECITABINE

• IFL Saltz 2000,

• Hurwitz 2004

• FOLFIRI or FOLFOX4

Douillard 2000,

• de Gramont 2000

• **Avastin® + 5-FU/LV**

• Hurwitz 2004

• **Avastin® + IFL** Hurwitz 2004

• FOLFOX → FOLFIRI

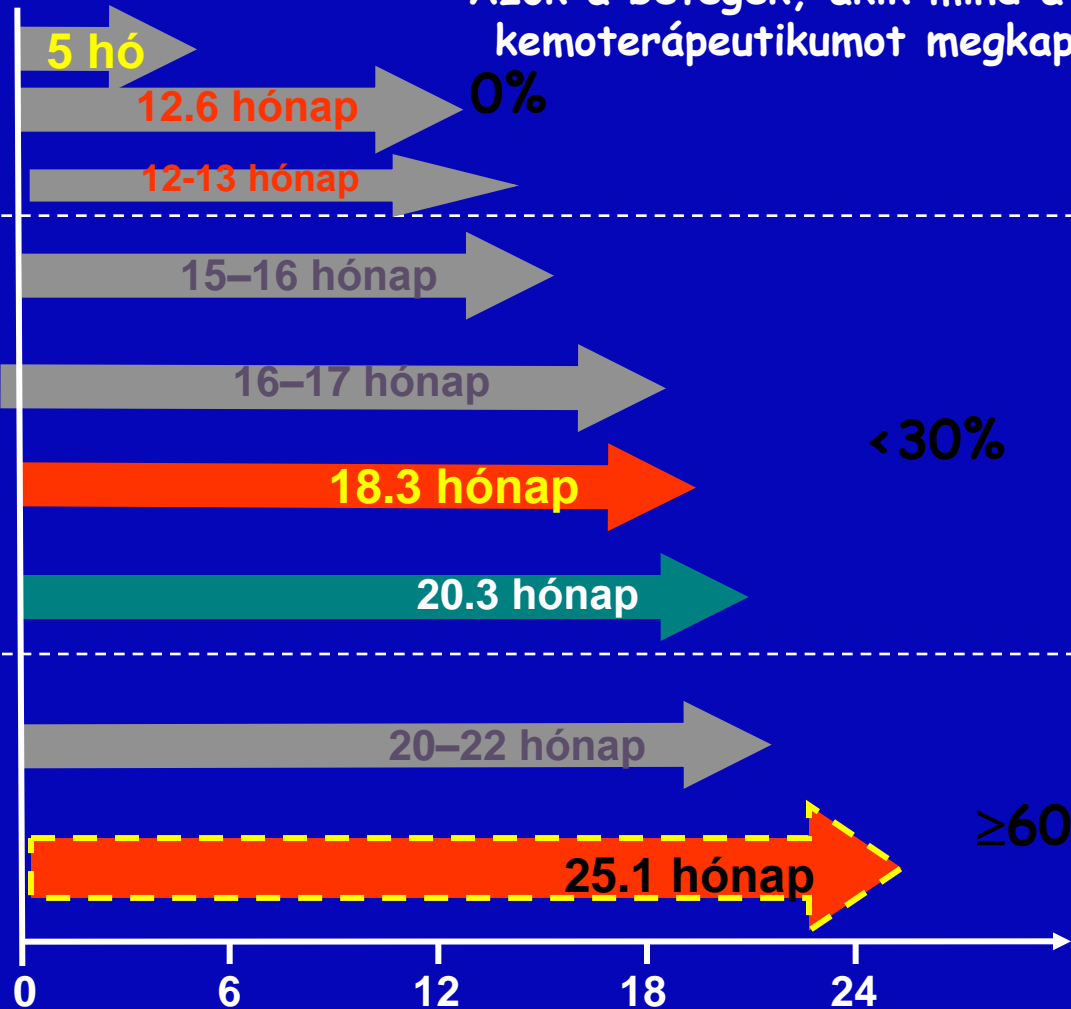
• FOLFIRI → FOLFOX

• Goldberg 2004, Tournigand 2004

• **Avastin® + IFL → oxaliplatin**

• Hurwitz 2004

Azok a betegek, akik mind a 3 aktív kemoterápeutikumot megkapták (%)



Medián teljes túlélés (hónap)

