

CANCERUL GASTRIC

Conf. Univ. Dr. Michael SCHENKER

TUMORILE GASTRICE MALIGNNE – epidemiologie

- Mijlocul secolului trecut –frecventa foarte mare
- In UE, in prezent - al 10-lea cancer ca frecvență
- Incidența depinde de obiceiurile alimentare
 - scăderea globală se datorează noilor metode de conservare a alimentelor (prin frig)
 - incidență crescută în zone cu obiceiuri alimentare nesănătoase
 - Raport bărbați : femei = 2:1
- Mortalitate
 - 628,000 decese/ an in intreaga lume
 - locul 2 dupa cancer bronho-pulmonar
- Origine histologica
 - Epiteliu glandular – adenocarcinome (90%-95%)
 - Tesut mezenchimal – sarcoame – GIST (3%)
 - Structuri limfoide – limfoame – MALT (4%)
 - Celule cu activitate neuroendocrina – tu carcinoide (2%)
- Distributie anatomica:

• Proximal 1/3	39%
• Mediu 1/3	17%
• Distal 1/3	32%
• Stomac intreg	12%

DIAGNOSTIC – tablou clinic

Factori de risc

- **helicobacter Pylori**-incidență crescută de 5 ori la purtători
- boala de reflux→cancer de cardia, cancer Barrett
- chirurgie gastrică în antecedente
- anemie pernicioasă→gastrită cronică atrofică tip A→risc crescut de 3-5 ori pt ADK
- istorie familială (cancerul gastric difuz ereditar, mutație CDH1)

Simptomatologie

- **Precoce**→asimptomatic
 - anemie
 - dispepsie (50% din cazuri, poate răspunde la terapia antisecretorie)
- **Avansate**
 - durere abdominală,
 - pierdere ponderală,
 - masă tumorală epigastică
 - ascită
 - adenopatie supraclaviculară
 - disfagie
 - icter
 - acanthosis nigricans

DIAGNOSTIC – paraclinic

Orientarea diagnosticului si evaluarea extensiei:

- Rx eso-gastro-duodenal (Ba-pasaj)
- esofago-gastro-duodenoscopie
- CT de torace, abdomen +/- pelvis
- Analize sange, inclusiv markeri tumoral

Confirmarea diagnosticului:

- Biopsie T primara prin EDS
- Biopsie adenopatie perif
- Biopsie intraop
- Citologia lichidului peritoneal

Imunohistochimie

Stadializare

T

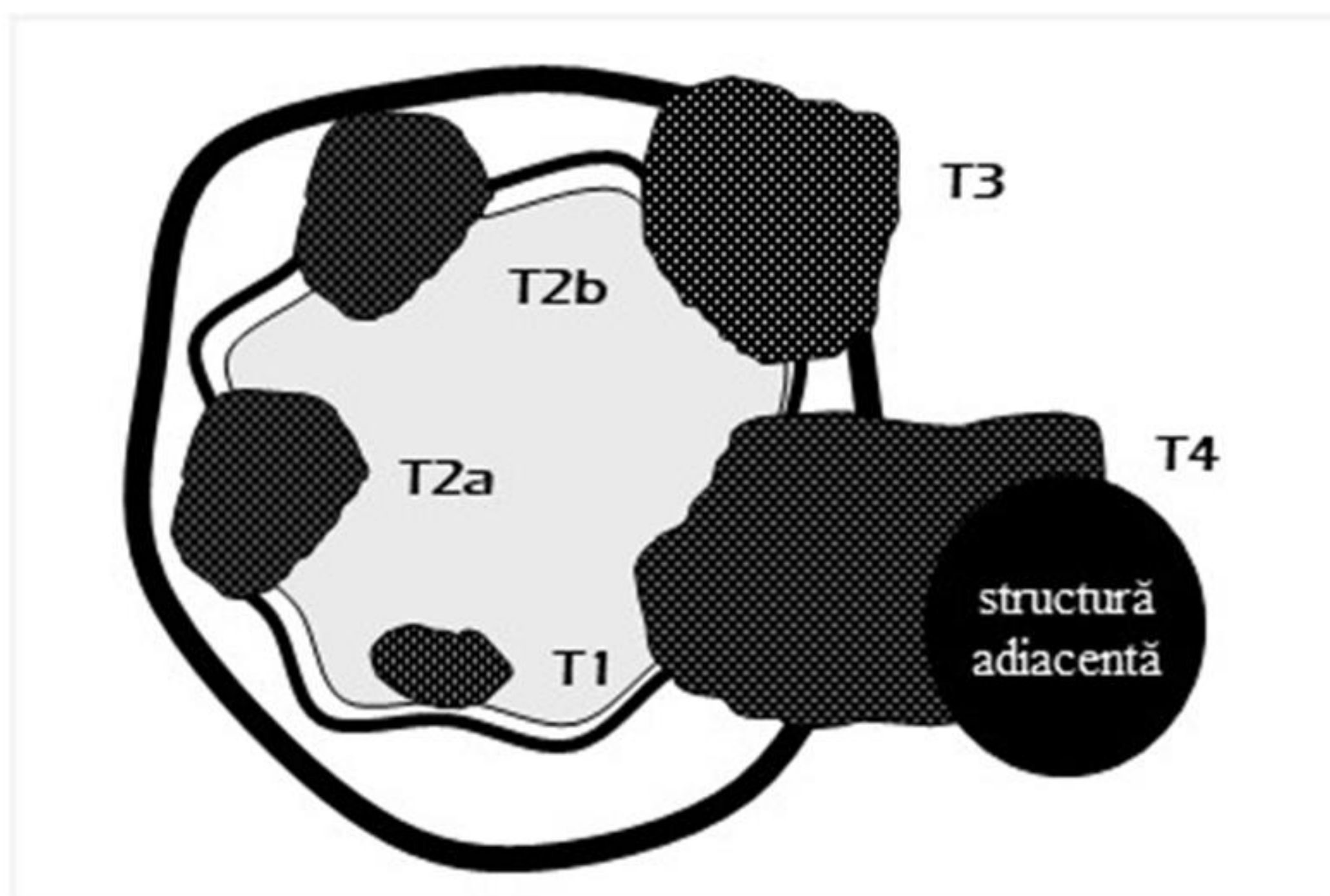
- T1 - invazia submucoasei
- T2a - invazia muscularei proprii
- T2b - invazia subseroasei
- T3 - penetrează seroasa
- fără invazia structurilor adiacente
- T4 - invazia structurilor adiacente

N

- N0 - fără ggl. +
- N1 - 1-6 ggl. +
- N2 - 7-15 ggl. +
- N3 > 15 ggl. +

M

- M0 – fără metastaze
- M1 – metastaze la distanță
(inclusiv ggl. la distanță)



Stadiul IA	T1	N0	M0
Stadiul IB	T1	N1	M0
	T2a/b	N0	M0
Stadiul II	T1	N2	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadiul IIIA	T2a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stadiul IIIB	T3	N2	M0
Stadiul IV	T4	N1-3	M0
	T1-3	N3	M0
	Any T	Any N	M1

Prognostic

Stadiul	Supravietuire la 5 ani (%)
IA	80
IB	70
II	45
III	25
IV	10

Supravietuirea medie la pacienti cu determinari secundare hepatice 4-6 LUNI

Principii terapeutice

- Cancer gastric operabil
- Cancer gastric inoperabil

Metode terapeutice

- Tratament chirurgical
- Radioterapie
- Polichimioterapie
- Terapie tintita molecular

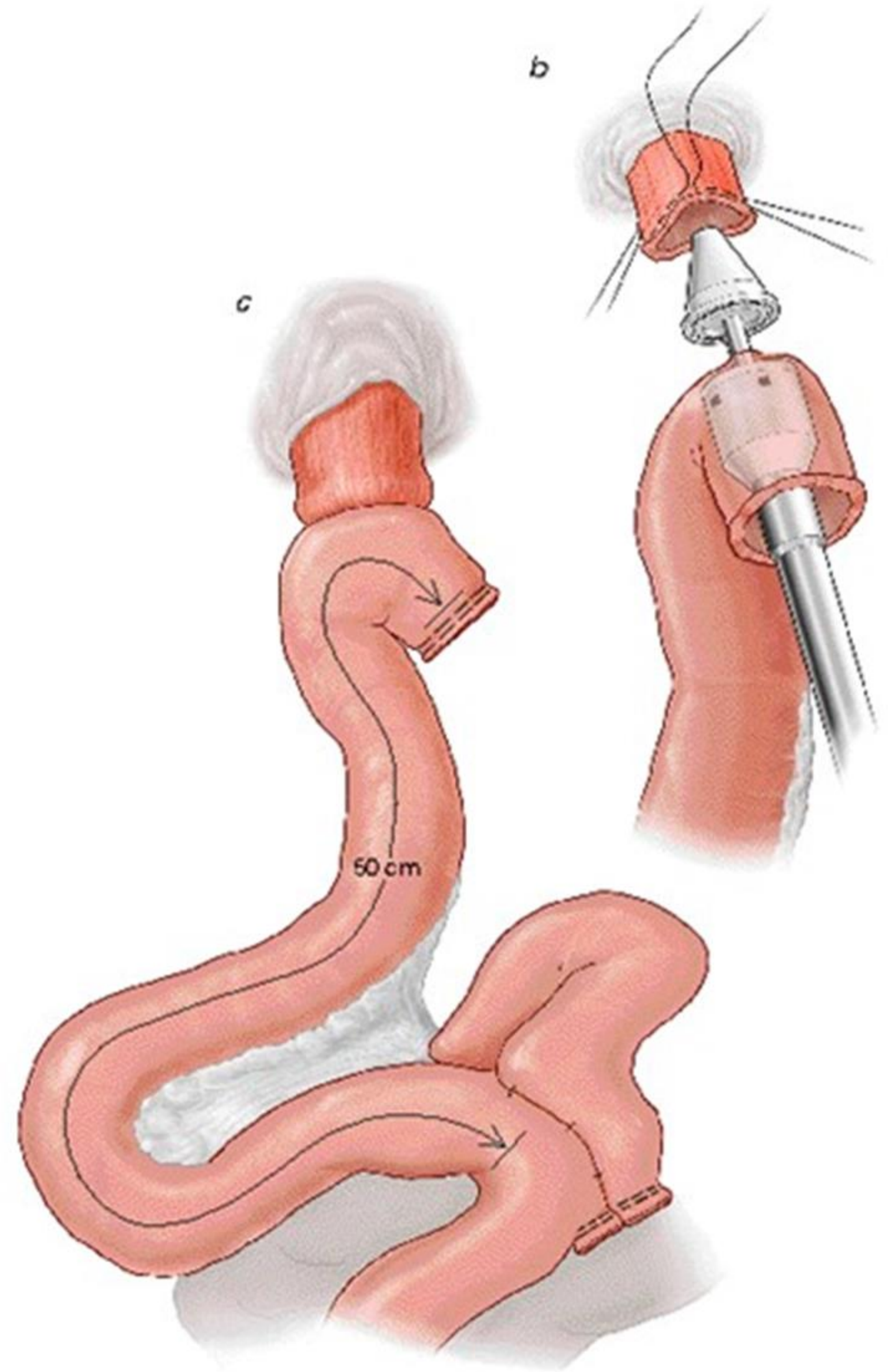
Cancerul gastric operabil

Standard therapeutic:

- Tratament chirurgical
- Chimio-radioterapie pre sau postop

Tratament chirurgical - principii

- Singurul tratament potential **curativ**
- Absenta determinarilor secundare la distanta
- Margini de rezectie la cel putin 6 cm de tumora primara
- Tehnica chirurgicala in functie de localizare



Tumori proximale-cardiale

- 35-50% din total
- Tumori proximale
 - Avansate la diagnostic
 - Rezekcia curativa este rara
- **Gastrectomia totala** este considerata varianta de electie
- Gastrectomie subtotala proximala – morbiditate si mortalitate crescuta
 - Gastrectomie proximala morbid / mortal 52% 16%
 - Gastrectomie totala morbid / mortal 38% 8%

Tumori distale

- 35 % din totalul
- Fara diferente de supravietuire la 5 ani intre gastrectomia totala si cea subtotala
- **Gastrectomia subtotala** este varianta de ales daca obtinerea marginilor de rezektie negative este fezabila
- Rata recidivei locale depinde de largimea marginii de rezektie (3.5 cm vs 6.5 cm)

Extensia limfadenectomiei

Grupurile de ganglioni limfatici

- | | | | |
|----|------------------------|---|-----------|
| 1 | cardiac dr | } | D1 |
| 2 | cardiac stg | | |
| 3 | curbura Lesser | | |
| 4 | curbura mare | | |
| 5 | Suprapiloric | | |
| 6 | Infrapiloric | | |
| 7 | artera gastrica stg | } | D2 |
| 8 | artera hepatica comuna | | |
| 9 | trunchiul celiac | | |
| 10 | hil splenic | | |
| 11 | artera splenica | | |
| 12 | pedicul hepatic | | |
| 13 | retropancreatici | | |
| 14 | artera mezenterica | | |
| 15 | artera colica medie | | |
| 16 | Paraaortici | | |

•Controversa

Japonia: limfadenectomie D1 + D2

Europa de vest: numai D1

- nu exista beneficii de
supravietuire pt D1 + D2

- morbiditate ↑

USA: numai D1

Tratament adjuvant

- Supravietuirea la 5 ani fara tratament adjuvant 4,5%
- Supravietuirea la 5 ani cu tratament adjuvant > 5% (>10%)
- Supravietuire medie:
 - Chirurgie singura 27 luni
 - Chimio-radioterapie 36 luni
- Standard de tratament: **chimio-radioterapie**, care aduce un beneficiu de **supravietuire la 5 ani de 4%**

- **RADIOCHIMIOTERAPIE CONCOMITENTA**

45 Gy/25 fr/33 zile, 1,8 Gy/fr **asociata cu**

2x FUFOL : 5FU 400 mg/mp+Acid folinic 20 mg/mg, Z1-4, 33-35 **sau**

Capecitabina po 625 mg/mp x 2 pe zi

- **POLICHIMIOTERAPIE ADJUVANTA**

5FU + sare platina / taxani + sare platina / regim tip FLOT

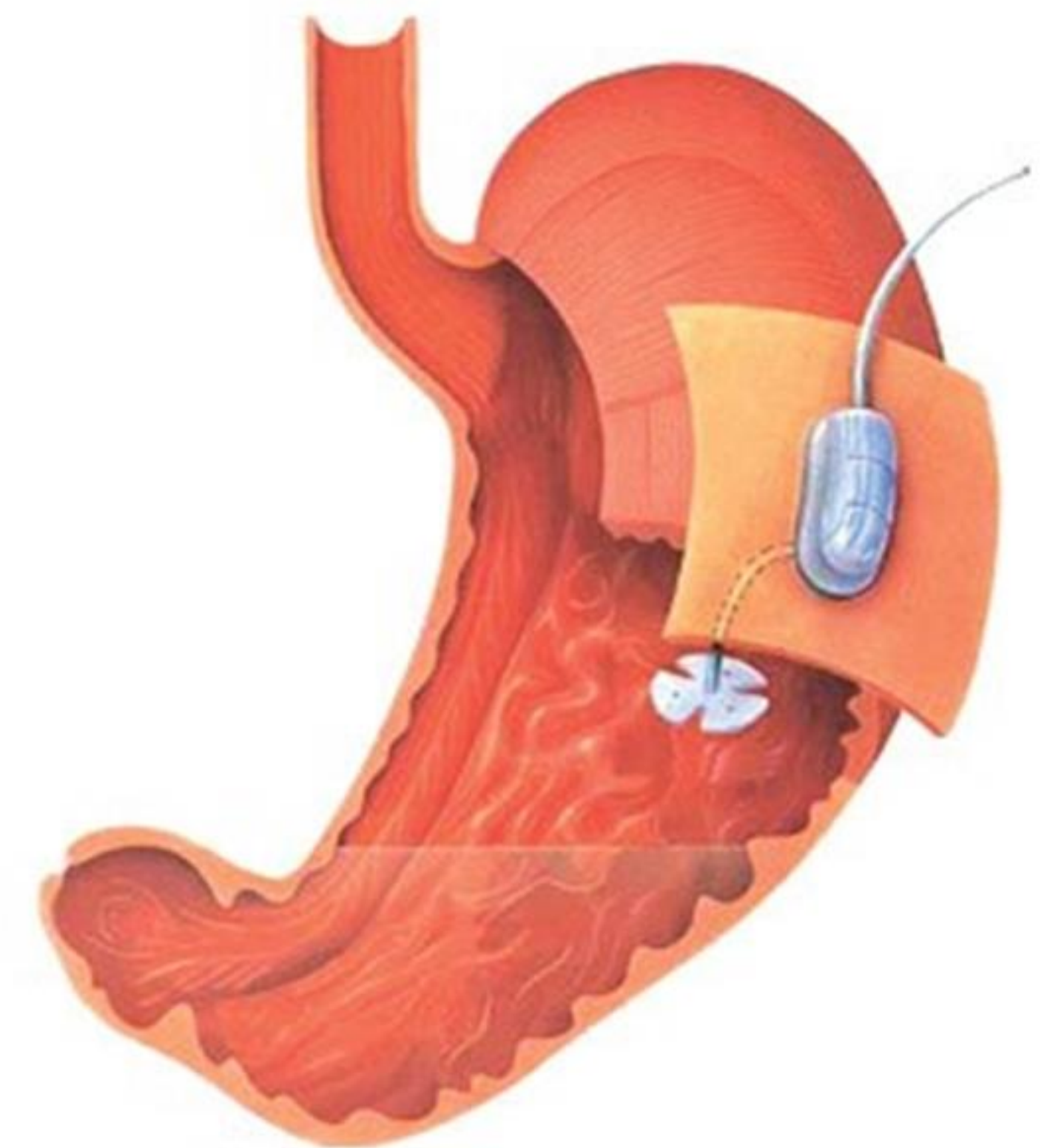
Cancerul gastric avansat (inoperabil)

Standard therapeutic:

- **PCT neo-adjuvanta**
- **Tratament chirurgical**
- **Chimio-radioterapie**
- Prima optiune pt PCT neo-adjuvanta: **ECF** (epirubicina, cisplatin 5FU) sau **EOX** (epirubicina, cisplatin, capecitabina) sau **FLOT** (docetaxel, oxaliplatin, %FU, folinat Ca). Beneficii:
 - face posibil tratamentul chirurgical in unele cazuri
 - nu creste mortalitatea peri-operatorie
 - Imbunatatirea supravietuirii fara semne de boala
 - poate imbunatatii supravietuirea generala
- **In lipsa raspunsului:**
 - chimioterapie de linia a II-a (Irinotecan, taxani, oxaliplatin)
 - +/-radioterapie (54 Gy)
 - terapie moleculara (ramucirumab)

Cancerul gastric metastizat sau recidivat

- 20 – 30% din cancerule gastrice se prezintă în stadiul IV
- tratamentul paliativ urmărește ameliorarea simptomelor, cu morbiditate cât mai redusă
- **chirurgie paliativa** : gastrectomie totală sau parțială paliativă
 - intervenție chirurgicală bypass
 - gastrostoma percutanată
 - jejunostoma de alimentație
- **tratamente nechirurgicale**
 - recanalizare cu laser
 - dilatare endoscopică (+/- stent)
- **chimioterapie paliativă**
 - în boala metastatică
 - beneficiu de supraviețuire mediu de 3 – 6 luni
 - combinațiile de citostatice au eficiență superioară
 - îmbunătățire cu până la 50% a calității vieții (QoL)



Supraveghere post-terapeutică

Recurență frecventă în primii 3 ani

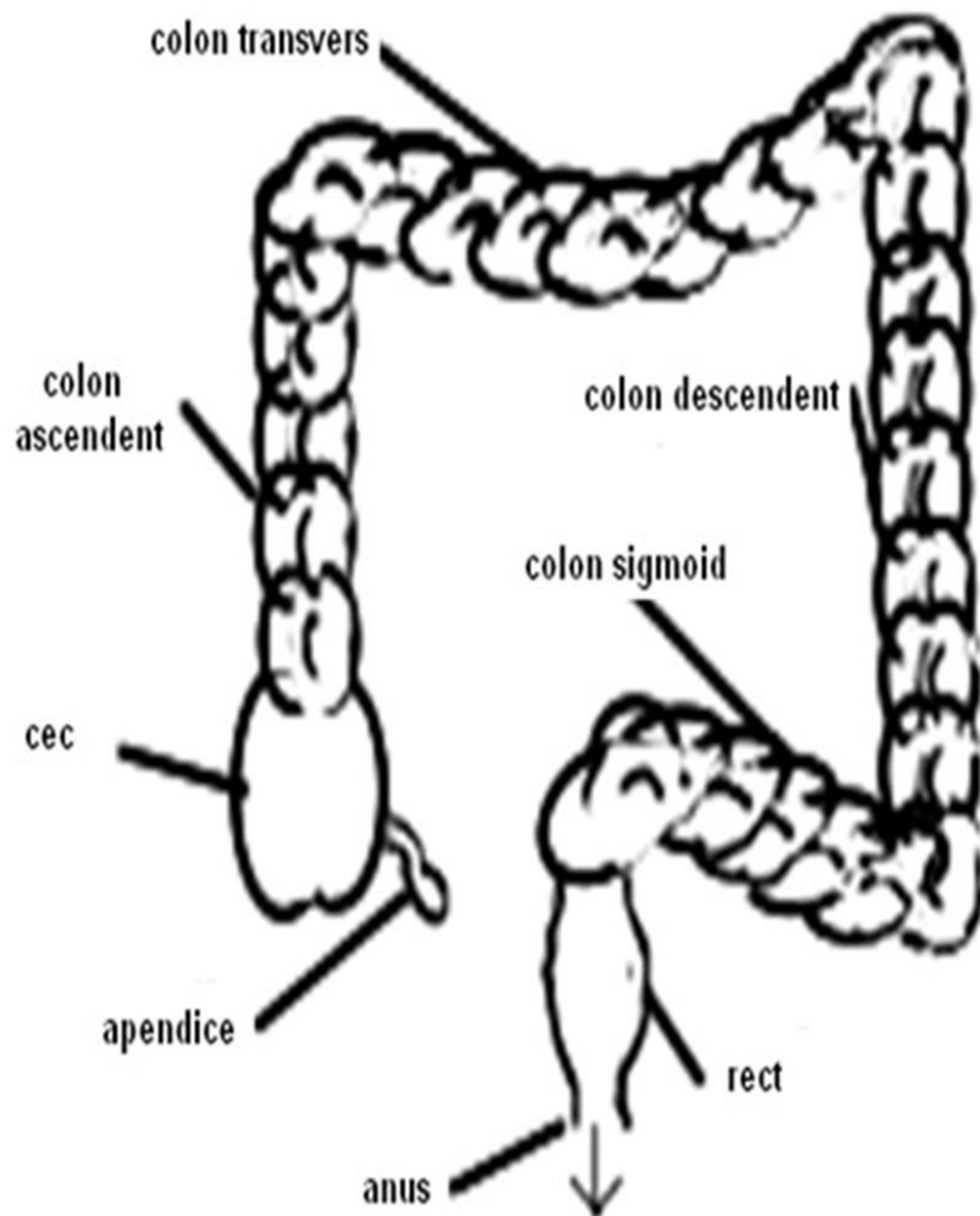
- examinare clinică, biologică și imagistică la 3 luni în primul an
- apoi la 6 luni pentru următorii 2 ani
- ulterior anual
- hemoleucogramă, teste funcționale hepatice
- Rx-grafie torace și CT abdomen/pelvis
- endoscopie anuală în cazul gastrectomiei subtotale

CANCERUL COLORECTAL

Conf. Univ. Dr. Michael SCHENKER

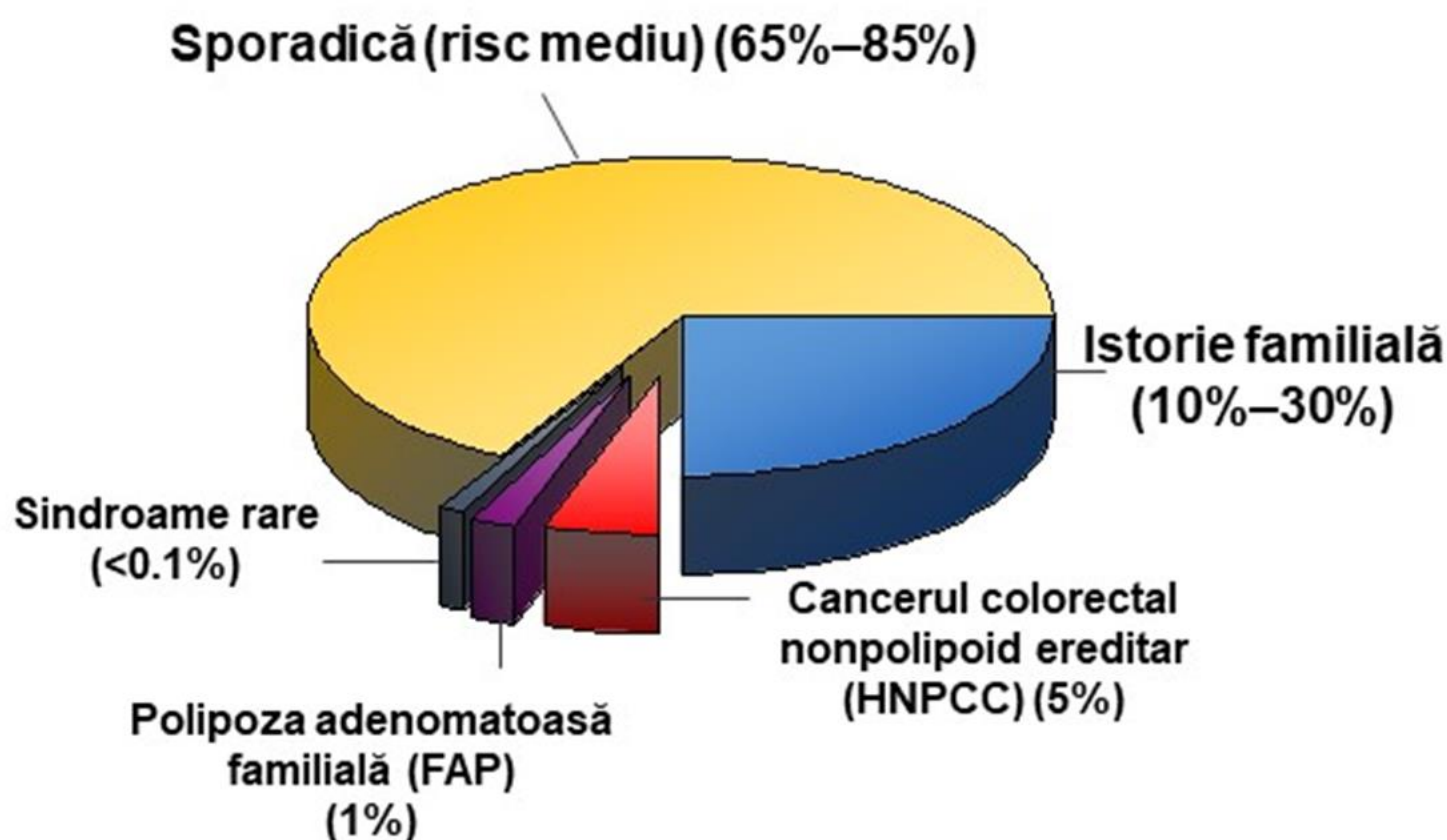
Epidemiologie

- **al 4-lea cancer** ca frecvență pe glob
- apare mai frecvent la vârste de **> 50 ani**
- de obicei se dezvoltă **lent**, pe o perioadă lungă de timp
- în SUA și UE
 - al 3-lea cancer ca frecvență
 - al 2-lea cancer ca mortalitate
 - peste 1 milion de americani trăiesc cu cancer colorectal
- Cc colo-rectal și cc prostatei = cancerurile țărilor dezvoltate
- șansa de a dezvolta cancer colorectal în decursul vieții:
 - un bărbat din 17
 - o femeie din 18



Factori de risc

- **Vârsta**
 - 90% apar la persoane peste 50 ani
- **Sexul**
 - ceva mai frecvent la bărbat
- **Istoria familială de**
 - polipi adenomatoși
 - cancer de colon
- **Istoria personală de**
 - boli inflamatorii de intestin gros
 - polipi adenomatoși
 - cancer de colon
- **Dieta**
 - hiperlipidică, în special grăsimi de origine animală
- **Obezitatea**
- **Fumatul**
 - risc cu 30% - 40% mai mare de a muri prin cancer colorectal
- **Alcoolul**



Polipi

Hiperplastic → potențial malign minim

Adenomatos

aproximativ 90% din cancerele de colon și rect iau naștere din adenoame



Normal → Adenom → Carcinom

carcinogeneza colorectală
displazie → adenom → carcinom

Profilaxie

- screening regulat
 - dietă și exerciții fizice
 - AINS
 - atenție la persoanele cu risc
 - persoane cu istorie familială de cancer colorectal
 - teste genetice!
 - persoanele cu FAP (**polipoza adenomatoasă familială**) și HNPCC (**cancer colorectal nonpolipoid ereditar**) ar trebui să efectueze colonoscopie din adolescență
- ### Ghid de screening
- după 50 ani, femeile și bărbații ar trebui să efectueze:
 - un test al hemoragiilor oculte anual
 - și o sigmoidoscopie flexibilă la 5 ani
 - irigoscopie cu contrast la 5 ani
 - colonoscopie la 10 ani

Simptome

- **Corelate cu localizarea si marimea T**
- **Colon drept:**
durere abdominala, hemoragii (melene), greturi, masa abdominala palpabila
- **Colon sting:**
tulburari de tranzit (constipatie, melene maxime), dureri acute, modificari ale calibrului materiilor fecale-scaun filiform,sânge roșu în sau deasupra scaunului)
- **Rect:**
melena, senzatie de urinare incompleta, tenesme, dureri abdominale, masa rectala palpabila

Stadii avansate:

pierdere ponderală inexplicabilă, hepatomegalie, icter, anemie (sângerare cronică)

Examen fizic:

TR, prezenta adenopatiilor periferice si a hepatomegaliei

Diagnostic

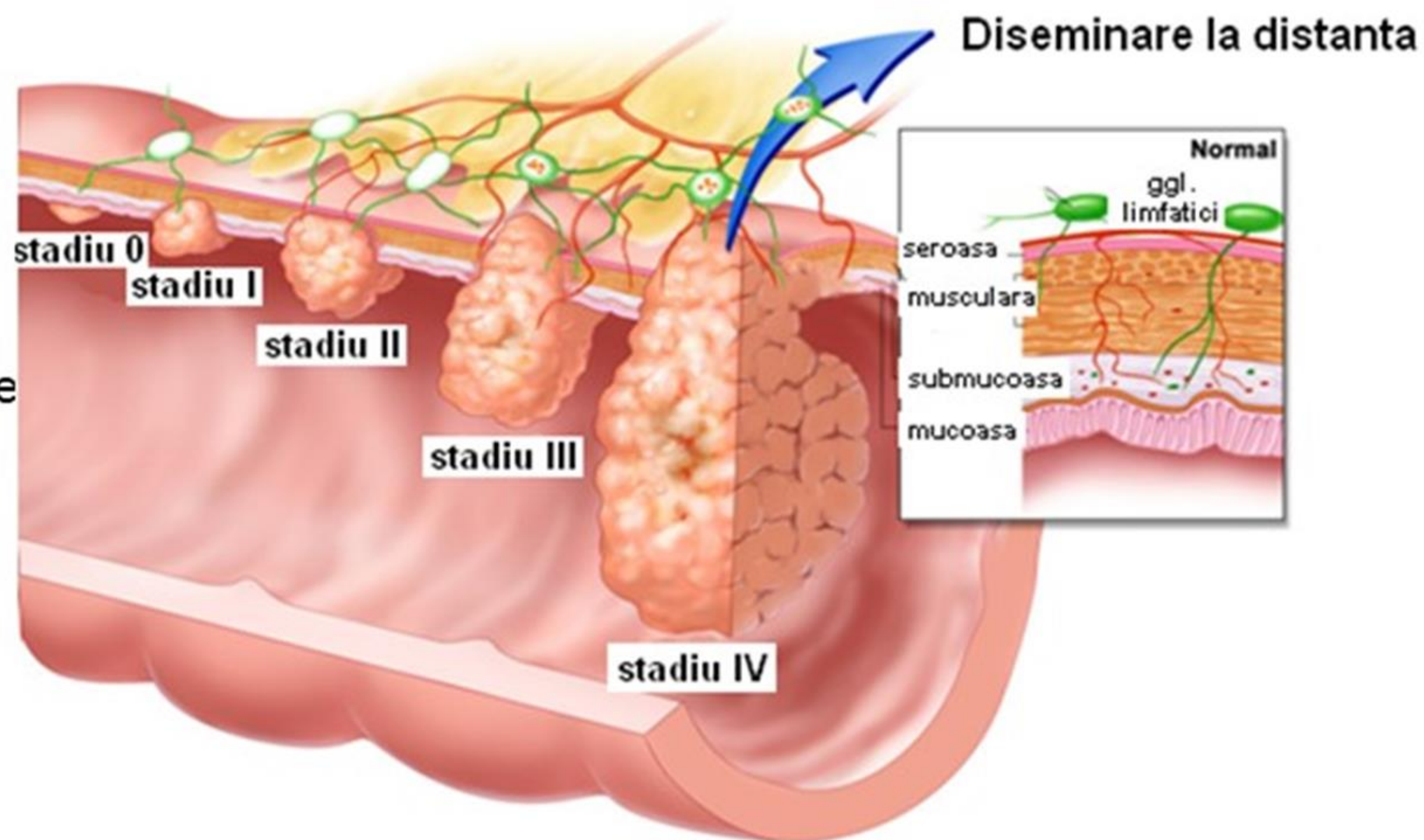
- HLG, Uree si Creatinina serica, Proteine totale, TGO, TGP
- **!!!! Test Hemocult**
- Endoscopie digestiva inferioara:
rectoscopie si colonoscopie
- **Irigografie** (clisma baritata):
lacuna neregulata, ulceratie, stenoza
- **Ecografie/CT pelvi-abdominal**
- **Ecografia endorectala +TR:**
cancer rectal
- **Markeri tumoral: ACE, CA19.9**
- Evaluarea statusului clinico-biologic

Stadializare TNM-Dukes

- T1:** în submucoasă
T2: în musculara proprie
T3: în subseroasă
T4: în țesuturile/organele învecinate

N1: 1 - 3 limfonoduli invadați
N2: > 4 limfonoduli invadați

M1: diseminare la distanță



Stadiul I
 T1, N0, M0
 T2, N0, M0

Stadiul IIA
 T3, N0, M0
Stadiul IIB
 T4, N0, M0

Stadiul IIIA
 T1, N1, M0
 T2, N1, M0
Stadiul IIIB
 T3, N1, M0
 T4, N1, M0
Stadiul IIIC
 Orice T, N2, M0

Stadiul IV
 Orice T, Orice N, M1

Clasificare stadiala TNM-Dukes modificata de Astler si Collier

Stadiul		Supravietuire la 5 ani
A/std I	Limitata la mucoasa cu ganglioni negativi	90-100%
B1 /std I	Extensie la muscularis mucoase, submucoasa, nu si la subseroasa	65-85%
B2 /std IIA	Extensie la tot peretele intestinal cu ganglionii neinvadati	60-70%
B3/std IIB	Extensie in organele adiacente, dar cu ganglionii negativi	55-65%
C1/std IIIA	Stadiul B1, dar cu ganglionii regionali invadati	40-50%
C2/std IIIA	Stadiul B2, dar cu ganglionii invadati	0-20%
C3/std IIIB	Stadiul B3, cu ganglionii invadati	6-12 luni
D/ sdt IV	Prezenta metastazelor la distanta	Supravietuire medie

Cancerul colonului - principii terapeutice

- Tratatamentul depinde de **stadiul** bolii si de statusul de performanta
- Influentat de **localizarea** anatomica si de particularitatile istoriei naturale
- Tratatamentul este multimodal
- Interventia **chirurgicala** – singura metoda cu potential curativ
- **Polichimioterapia**
- **Terapia tinta molecular** (cetuximab, bevacizumab)

Chirurgie

- Singura metoda de tratament cu intentie de curativitate
- Tehnica difera in functie de **localizarea** anatomica si de modalitatea de prezentare (complicat / nu)
 - **excizia tumorii primare și a ganglionilor locoregionali**
- CT / RMN pentru evidențierea tumorii primare, a ganglionilor și a eventualelor metastaze
- în cancerul rectal, excizia totală de mezorect este considerată esențială
- limitele de siguranță: 2 – 5 cm

Tratamentul sistemic in cancerul colorectal

Polichimioterapia

• Stadii II, III si IV

- Fluoropirimidine→FUFOFOL
(5 FU, calcium Folinat)
- Oxaliplatin→FOLFOX
(calcium Folinat, 5 Fu, Oxaliplatin)
- Irinotecan→FOLFIRI
(calcium Folinat, 5 Fu, Irinotecan)
- Capecitabina (Xeloda) și combinațiile cu:
Oxaliplatină (XELOX)
Irinotecan (XELIRI)

Terapia tinta molecular

Stadiul IV

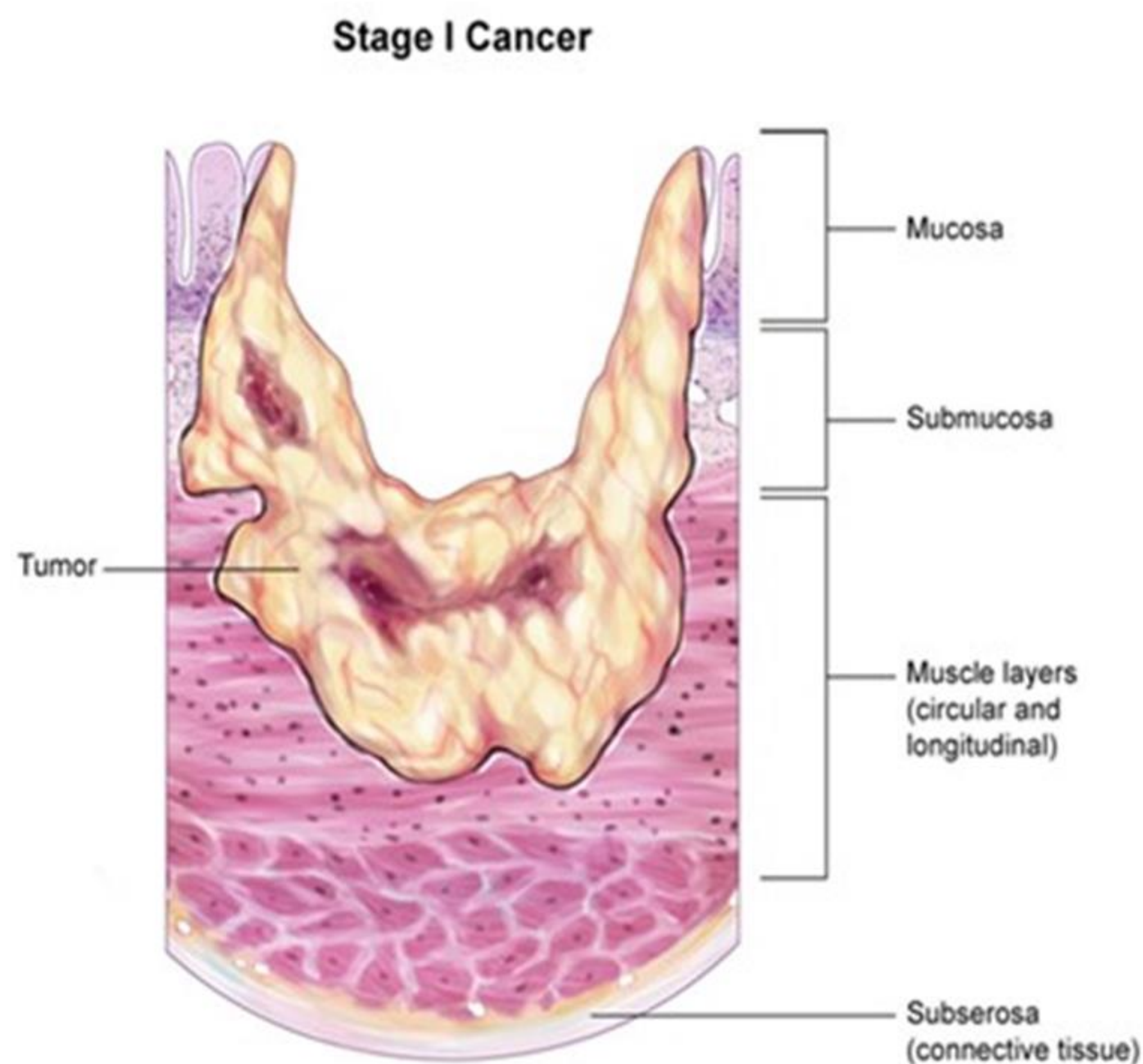
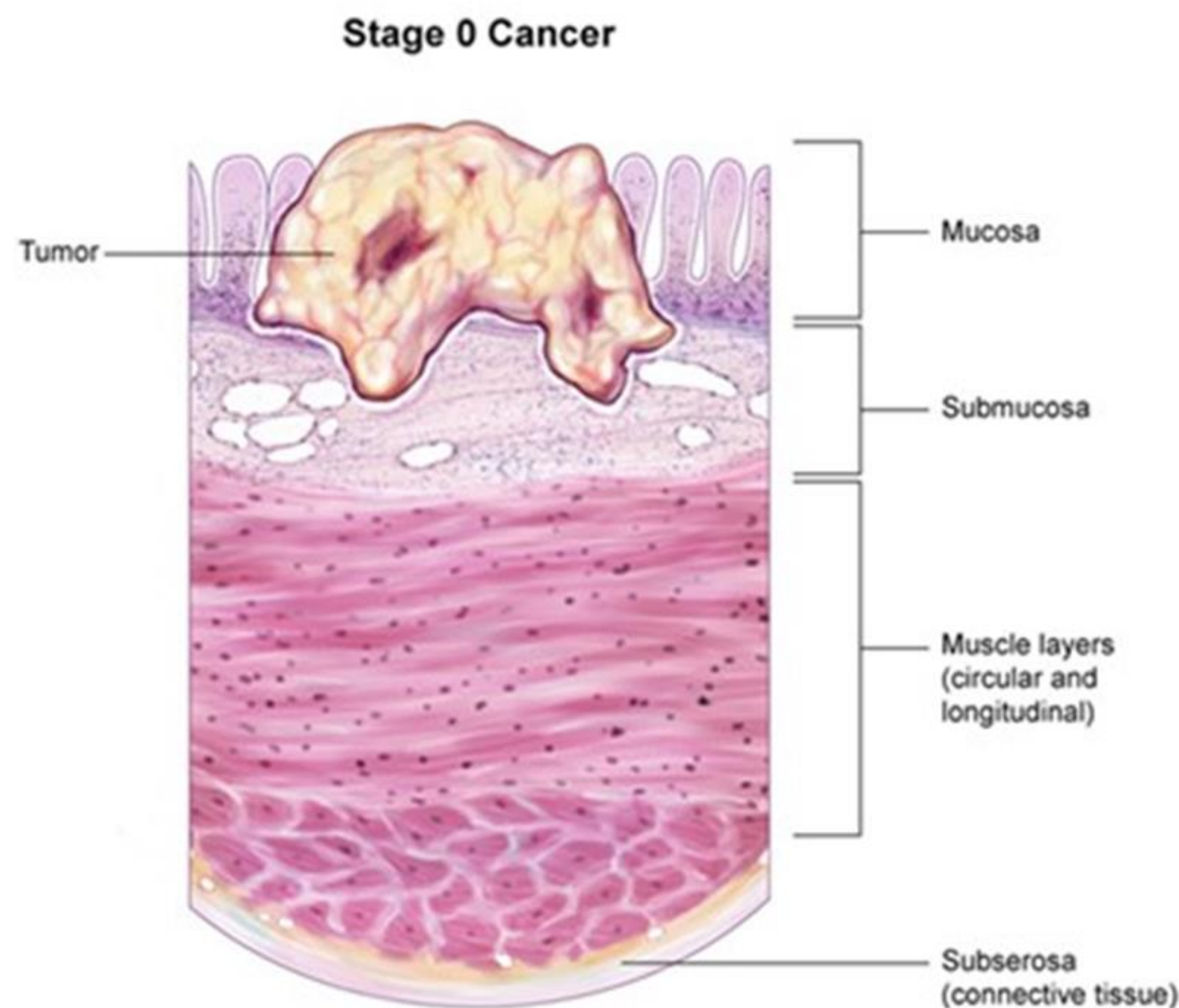
Bevacizumab (Avastin): MoAB antiangiogenetic

Cetuximab (Erbix): MoAB anti factori crestere

Panitumumab; MoAB anti factori crestere

Lapatinib; MoAB anti factori crestere

	RR	Trial referinta
FOLFOX	43%	TREE-1
FOLFOX + Bevaciz	53%	TREE-2
FOLFOX + Cetuxim	60%	CALGB 80203
FOLFIRI	46.3%	BICC-C
FOLFIRI + Bevaciz	54.4%	BICC-C
FOLFIRI + Cetuxim	44%	CALGB 80203



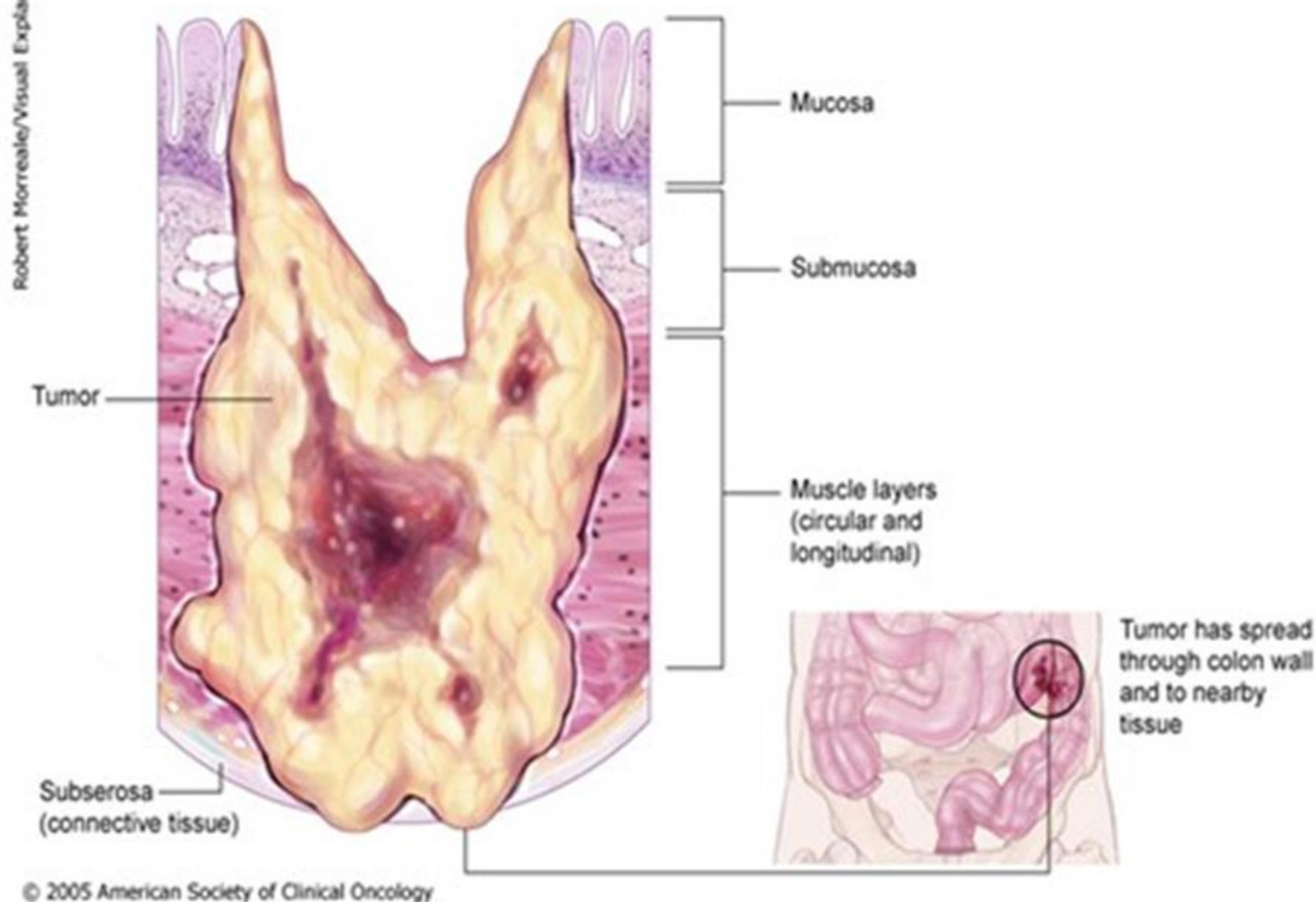
stadiul 0

- Tumora localizata in mucoasa, fara a o depasi
- Inlaturarea endoscopica a polipului "malignizat"

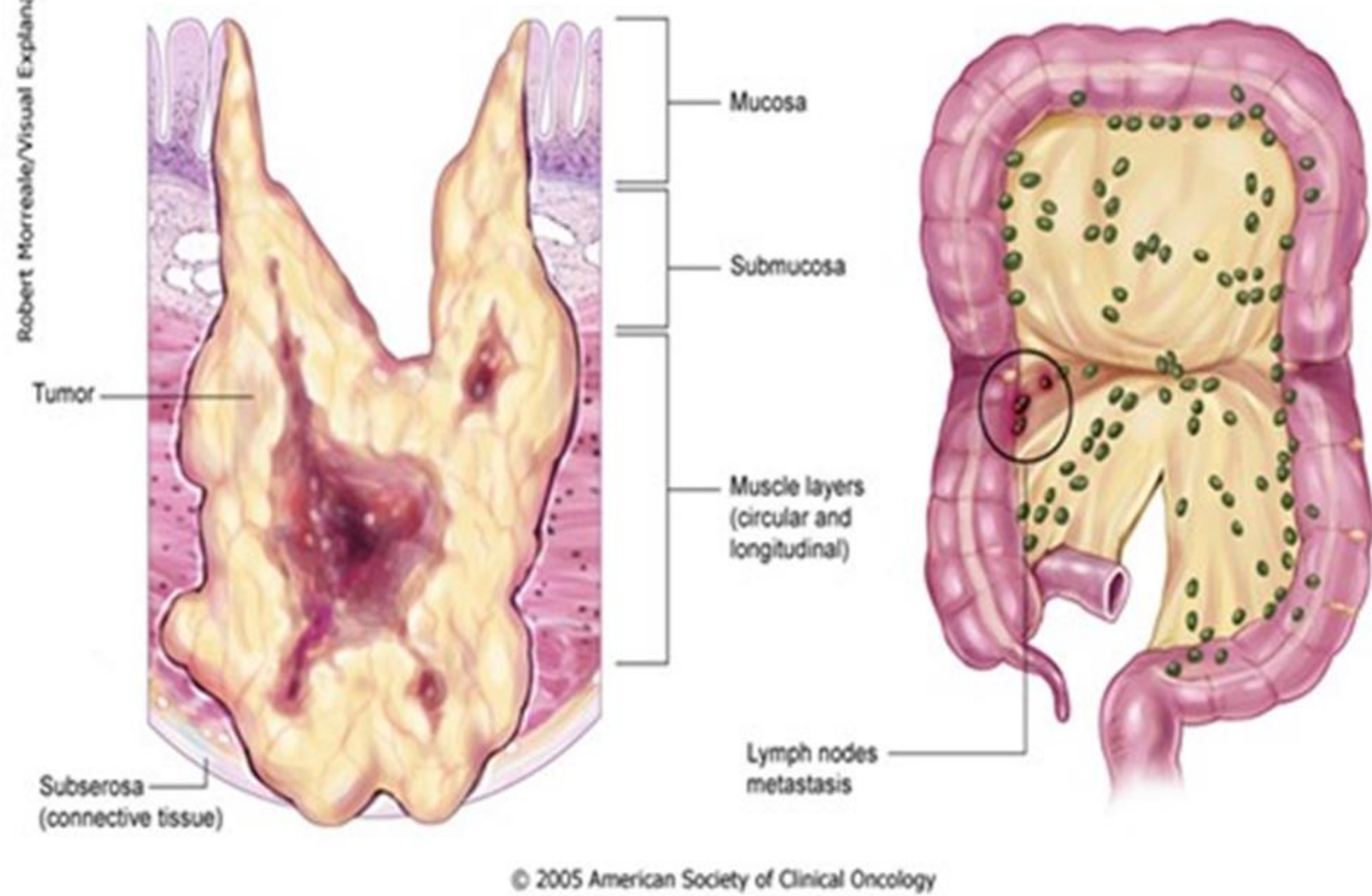
stadiul I

- Tumora a depasit mucoasa si invadeaza tunica musculara
- Interventie chirurgicala (hemicolectomie limitata si limfadenectomie)

Stage IIa and b Cancer



Stage IIIb Cancer



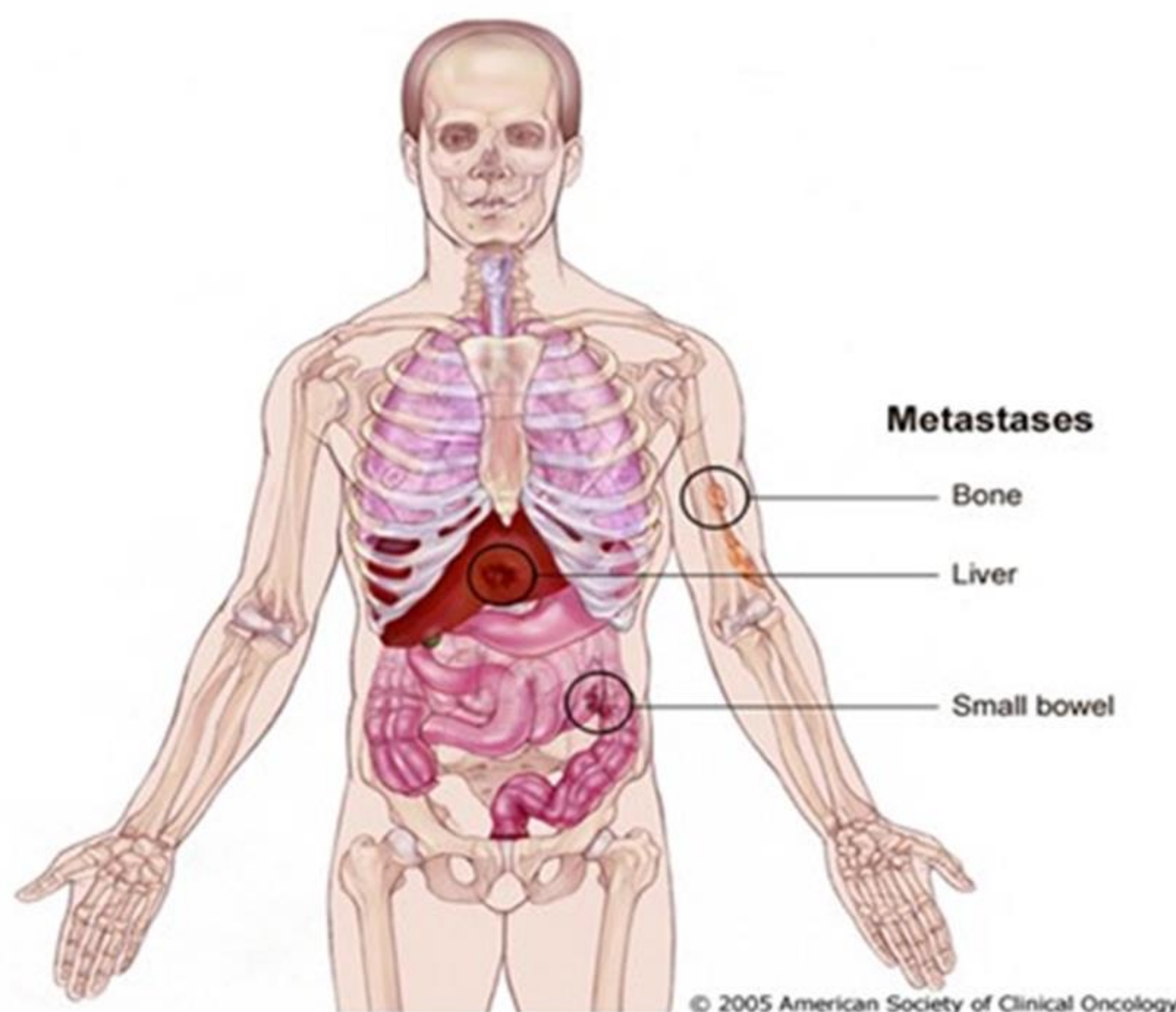
stadiul II

- Tumora a depasit tunica musculara, putind invada inclusiv seroasa (T4), insa nu exista invazie la nivelul ganglionilor limfatici
- Interventie chirurgicala (hemicolectomie si limfadenectomie) urmata de tratament adjuvant polichimioterapic

stadiul III

- Exista invazie la nivelul ganglionilor limfatici regionali
- Interventie chirurgicala (hemicolectomie si limfadenectomie), urmata de tratament adjuvant polichimioterapic

Stage IV Cancer



stadiul IV

- M1 **HEP, OSS**
- Tratament paleativ
- Polichimioterapie asociata sau nu cu terapie tinta molecular
- Excizia tumorii primare
- Chirurgia metastazelor

Directii actuale de cercetare

- Cetuximab in prima linie de tratament combinat
- Polichimioterapie secventiala
- Polichimioterapie intermitenta
- Cetuximab, Bevacizumab in tratamentul adjuvant – stadiul III
- Imunoterapia
- Noi terapii tintite
- Alte asocieri

Cancerul rectal – Principii terapeutice

- Tratament chirurgical (singurul potential curativ)
- Radioterapia - esentiala
- Polichimioterapia
- Terapia tintita molecular
- Tratamentul este multimodal

Cancerul rectal – Tratamentul chirurgical - principii

- **Singura modalitate terapeutică în stadiile 0 și I** (polipectomie, excizie locală, rezecție transanală)
- Este precedat în stadiile **II și III** de chimio-radioterapie cu scopul reconvertirii la operabilitate
- **Rezecție abdominală joasă** pentru tumorile situate la jonctiunea recto-sigmoidiană sau la nivelul rectului superior (>12 cm de orificiul anal)
- **Rezecție abdomino-perineală** cu colostoma definitivă pentru tumorile localizate la nivelul rectului inferior (<8 cm de orificiul anal)
- TRAM – tratament chirurgical conservator
- Este obligatorie **limfadenectomia**
- Poate fi efectuat și în stadiul **IV**

Cancerul rectal – Radioterapia, Polichimioterapia

Radioterapia

Preoperator: conservare sfincter anal

Postoperator:

pT3,4N2,3, G3, MR - pozitive

Radiochimioterapie concomitenta

45 Gy/25 fr/33 zile, 1,8 Gy/fr +

2x FUFOL: 5FU 400 + Acid folinic 20 mg/mg,
Z1-4, 33-35 sau

capecitabina 625 mg/mp po

Polichimioterapia

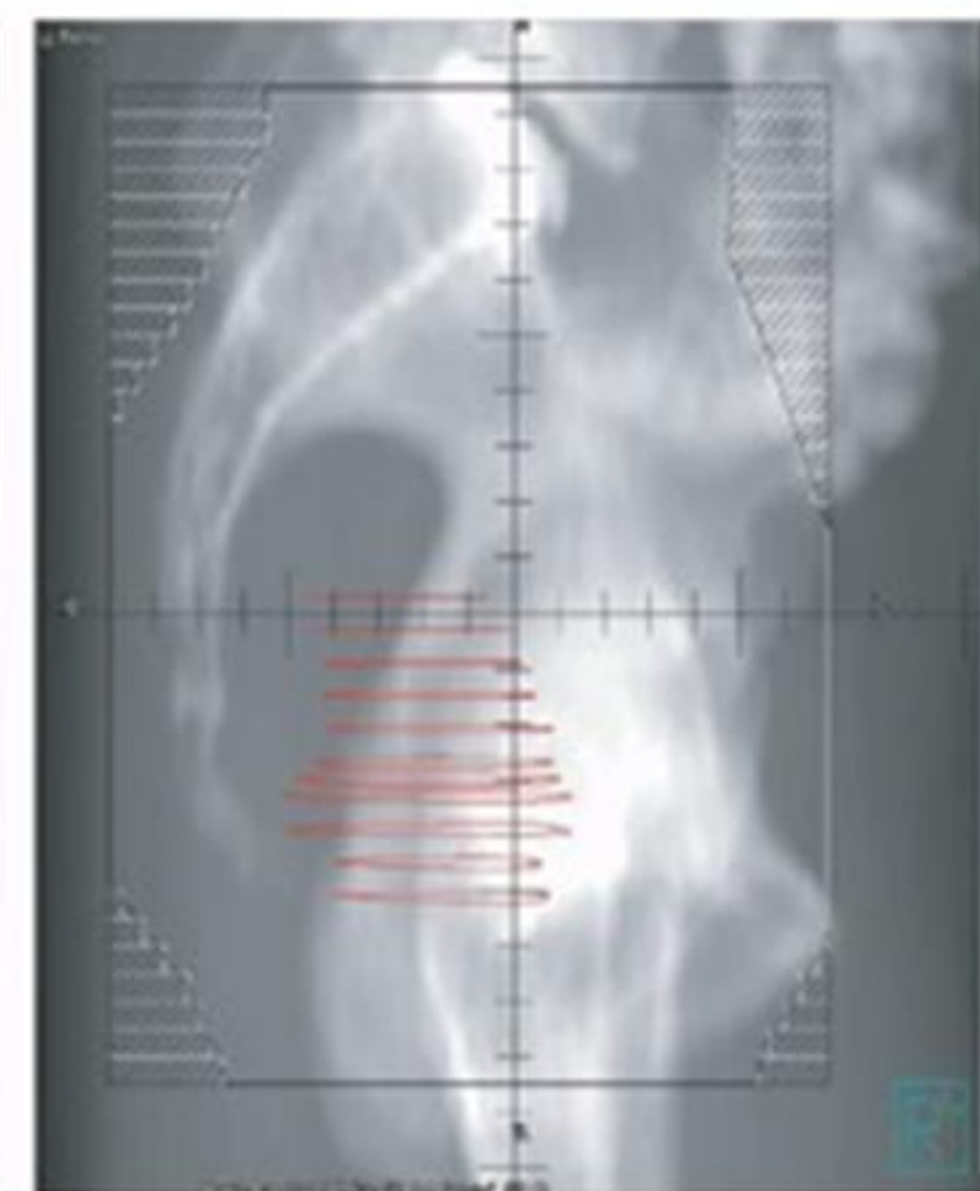
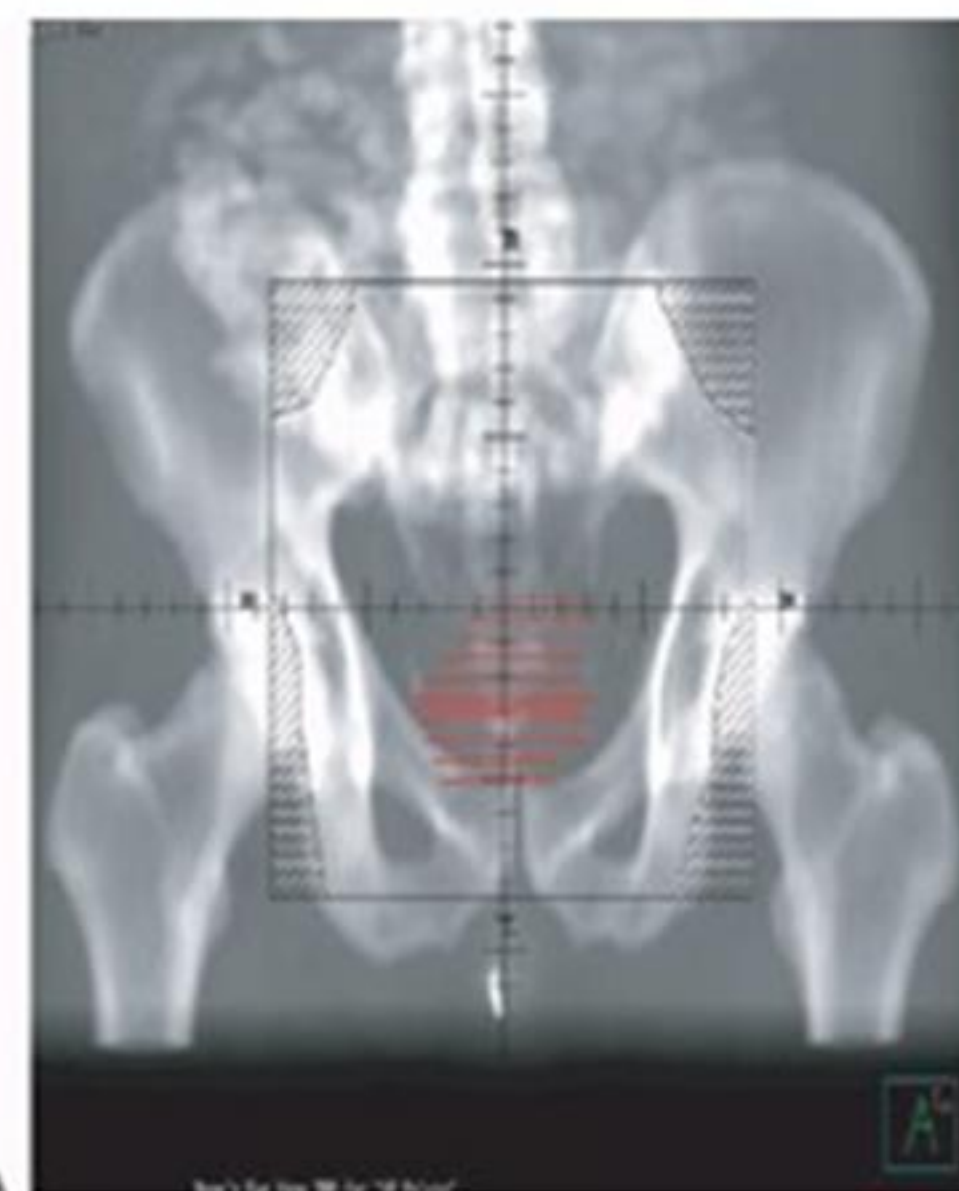
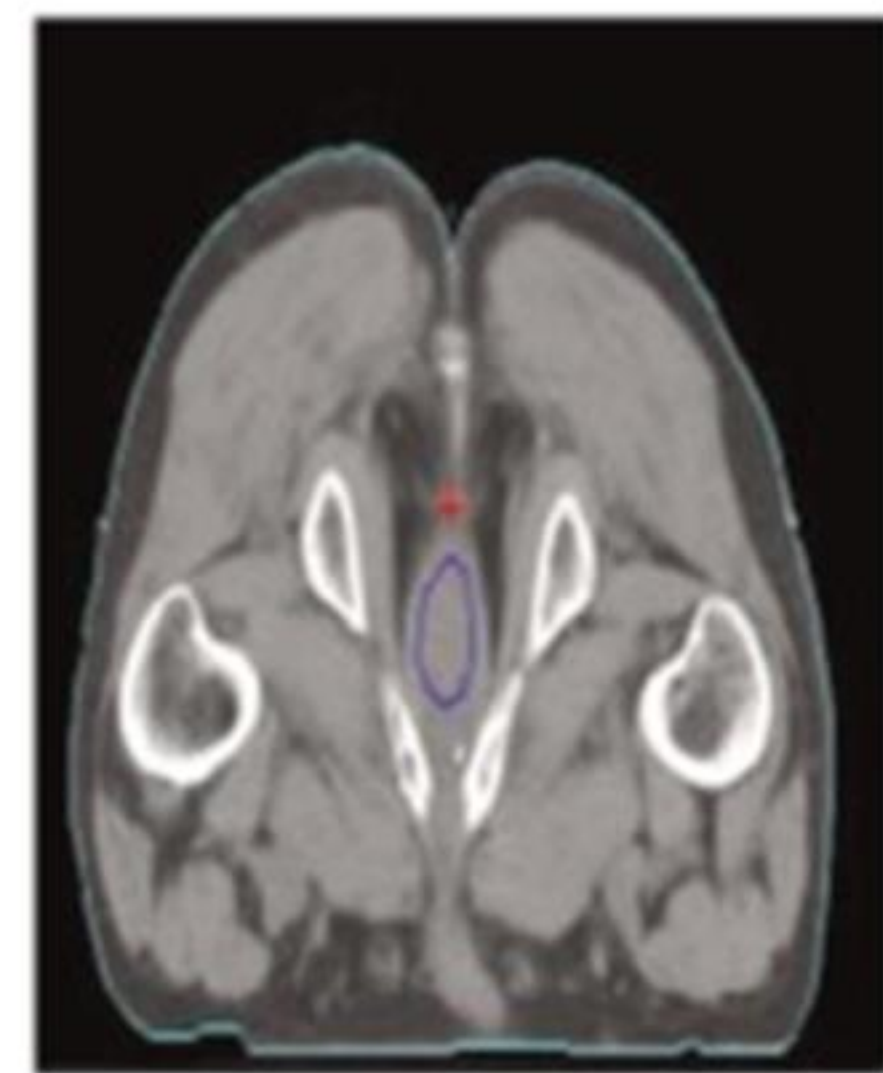
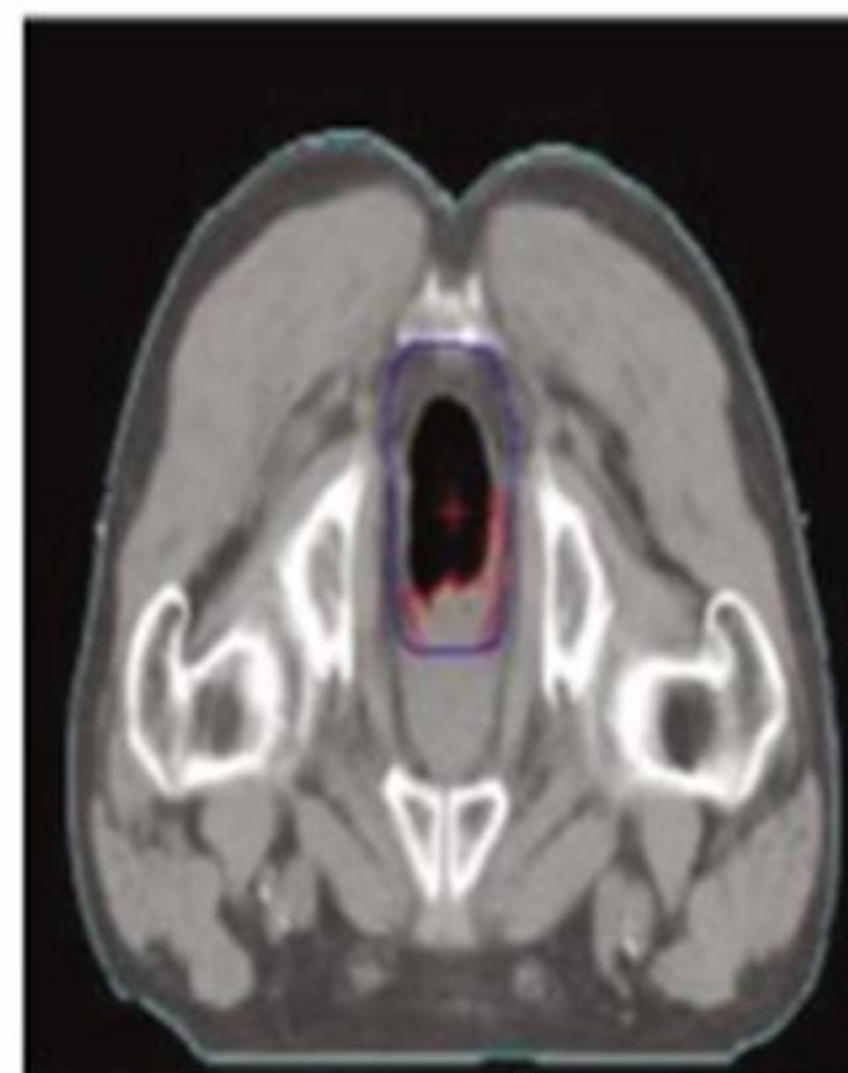
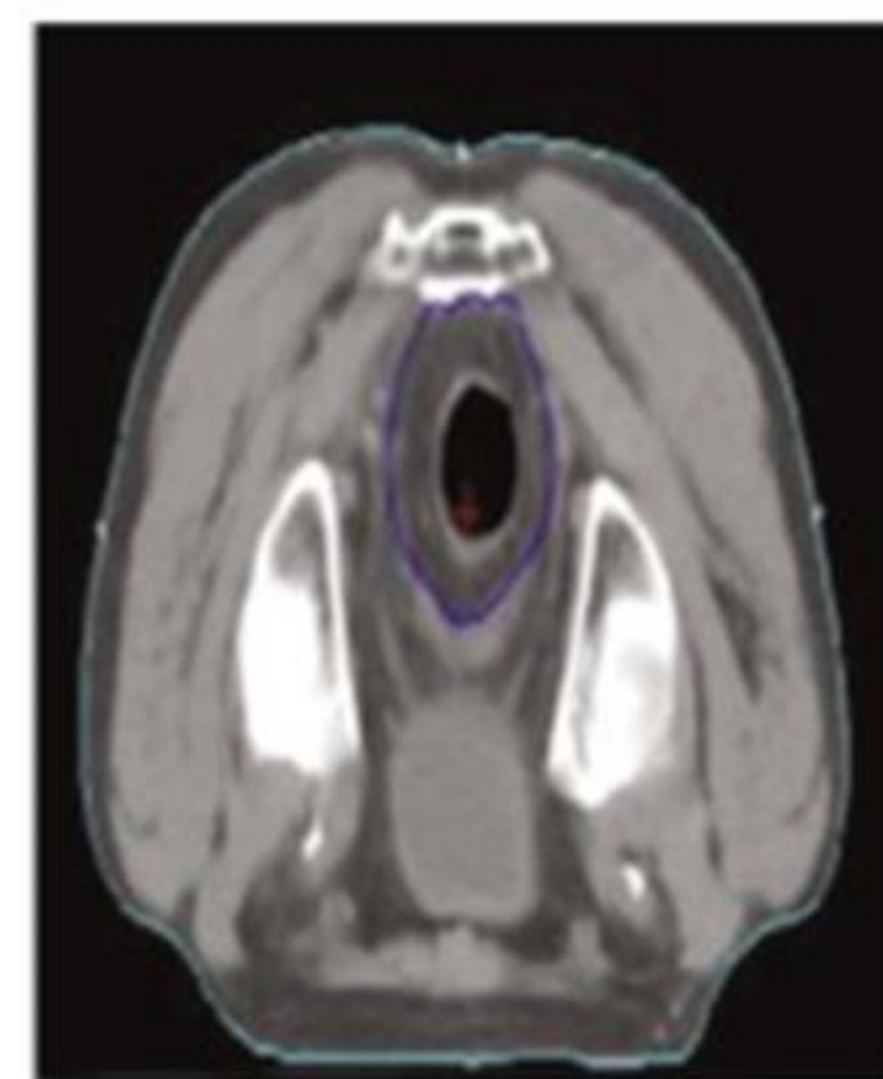
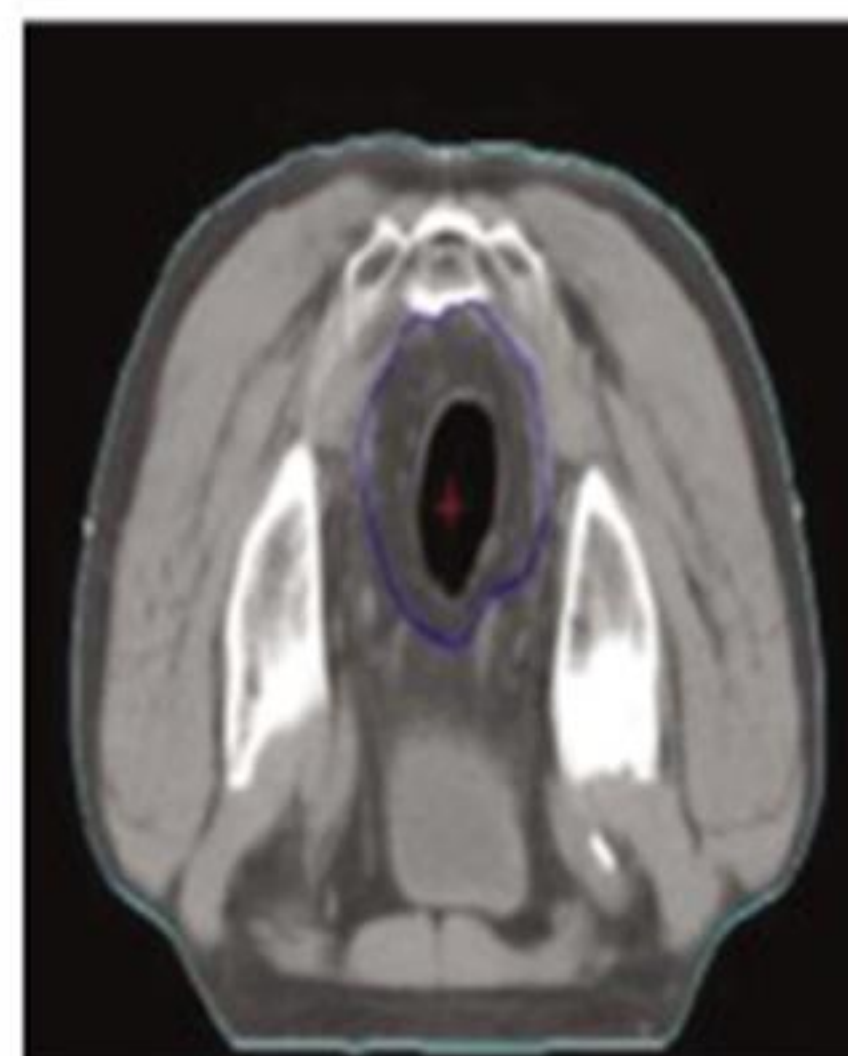
- Tratament identic precum cc colonului

Terapia tintita molecular

std IV (M1PUL)

recidivele loco-regionale inoperabile sau la
distanta

- Bevacizumab (MoAB anti-angiogenetic)
- Cetuximab (MoAB anti factori crestere)



Supraveghere post-terapeutică

- Examen clinic: la 3 luni in primii 2 ani si la 6 luni ulterior
- Colonoscopie/Rectoscopie: anual
la 3 ani dupa 2 ex. normale la 1 an interval
- ACE : la 3 luni in primii 2 ani si ulterior la 6 luni
- Ecografie/ex CT abdominopelvin: la 6 luni in primii 3 ani si ulterior anual
- Endoscopie rectala: la 6 luni in primii 3 ani si ulterior anual
- Rgr pulmonara-anual