

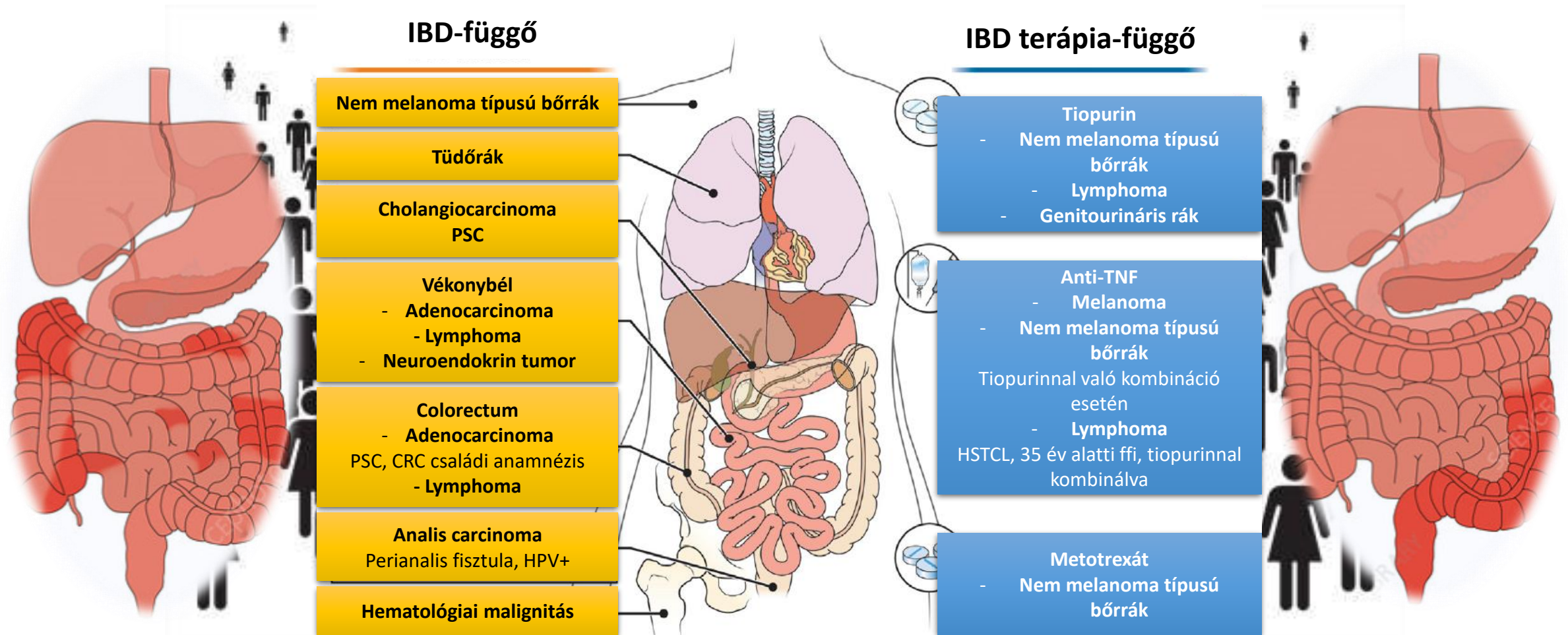
IBD asszociált malignitások fiatal felnőttkorban

Dr. Farkas Klaudia





Gyulladásos bélbetegség (IBD) és a daganatos betegségek

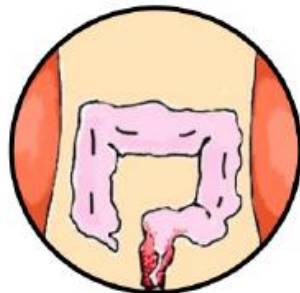




A malignus betegségek kockázata fokozott IBD-ben



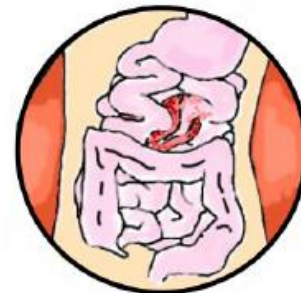
Colorectalis rák



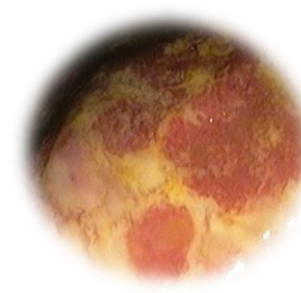
Analís carcinoma



Lymphoma



Vékonybél adenocarcinoma



Pouch cc



Cholangio cc

Abszolút rizikó 20 év alatt	1,1-5,4%	0,04%	0,006%	0,0005%	4,2%	0,24%
	↑rizikó ↑betegségfennállás	↑rizikó perianalis CD-ben	nem IBD asszociált	↑rizikó CD-ben	↑rizikó UC-ben, preoperatív dysplasia esetén	↑rizikó PSC-ben
	korai p53 mutáció	HPV szerepe	gyógyszeres kezeléssel összefüggő	előrehaladott a diagnózis idejében		
	↑surveillance – korai felismerés	előrehaladott a diagnózis idejében	kombinált immunszupresszió			

Mérsékelten fokozott rizikó áll fenn az IBD mindkét formájában egyéb extraintesztinális szolid tumorokra. Emiatt minden, az általános populációban alkalmazott szűrővizsgálat különösen ajánlott a gyulladásos bélbetegeknek is.





A daganatos betegek megoszlása IBD-ben – magyarországi adatok

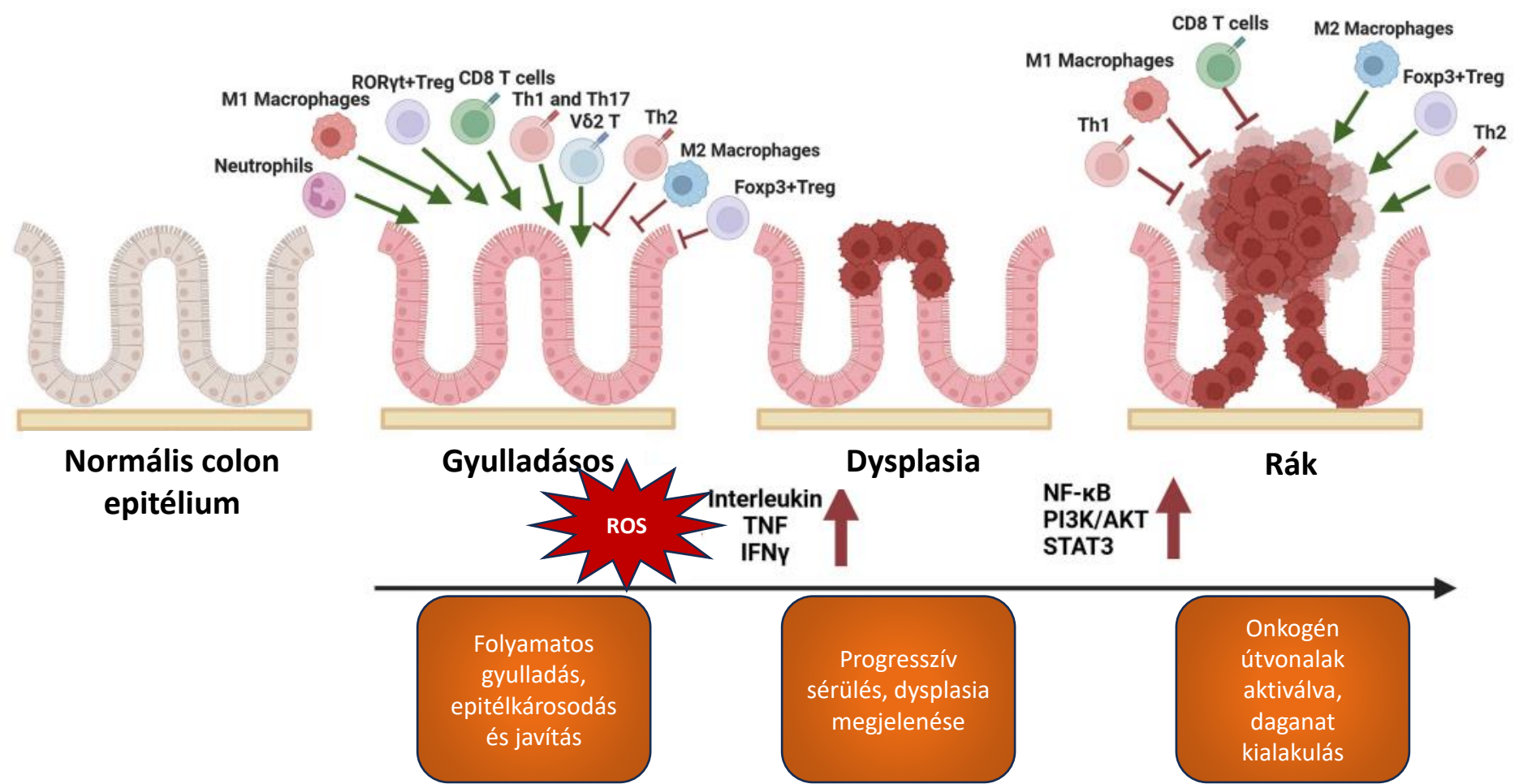
	CRC betegek (n=70)	non-CRC-s daganatos betegek (n=71)	p value
IBD típusa (n, %) <ul style="list-style-type: none">• Colitis ulcerosa• Crohn betegség• Indeterminate colitis	51 (72.9%) 18 (25.7%) 1 (1.4%)	35 (49.3 %) 33 (46.5%) 3 (4.2%)	0.015*
Nem (n, %) <ul style="list-style-type: none">• férfi• Nő	50 (71.4%) 20 (28.6%)	30 (42.3%) 41 (57.7%)	0.090
Életkor a diagnózis idején (mean±SD, évek)	33.9±16.7	42.2±18.4	0.010*
Életkor a daganat felfedezésének idejében (mean±SD, évek)	49.3±9.4	54.8± 5.8	0.274
Betegség fennállás a daganat felfedezésének idejében (mean±SD, évek)	17.9±10.7	12.6±9.7	0.001*
Életkor a halál idejében (mean±SD, évek)	51.4±13.7 ⁺	64.25±16.4 ⁺⁺	0.011*
Túlélés a daganat diagnózisát követően (mean±SE, évek)	0.73±1.01 ⁺	1.19±0.83 ⁺⁺	0.208

Milassin A. IBD-related malignancies observed in 2015-2019 – 4 years' results from the prospective, nationwide Hungarian registry . CEUJGH 2020.





Colitis asszociált daganat progresszió





Daganatrizikó gyermekkorban kezdődő IBD esetében

- Az IBD-s esetek 25%-a érinti a gyermekeket
- A betegség kiterjedtebb, agresszívabb, hosszabb a fennállása, gyakoribb a korai immunszupressziós igény

Fokozottabb-e a daganatképződés rizikója?

Summary of the main studies included in the review.

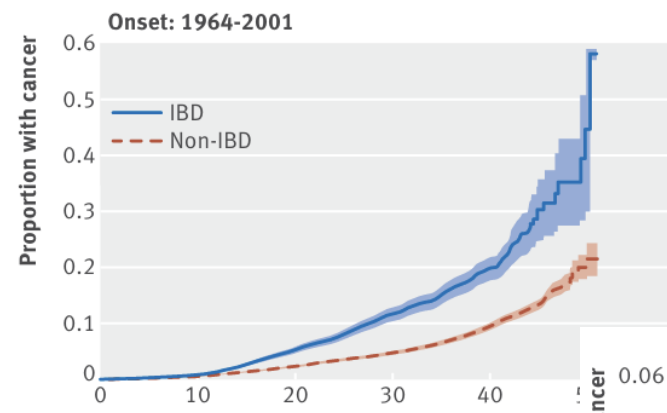
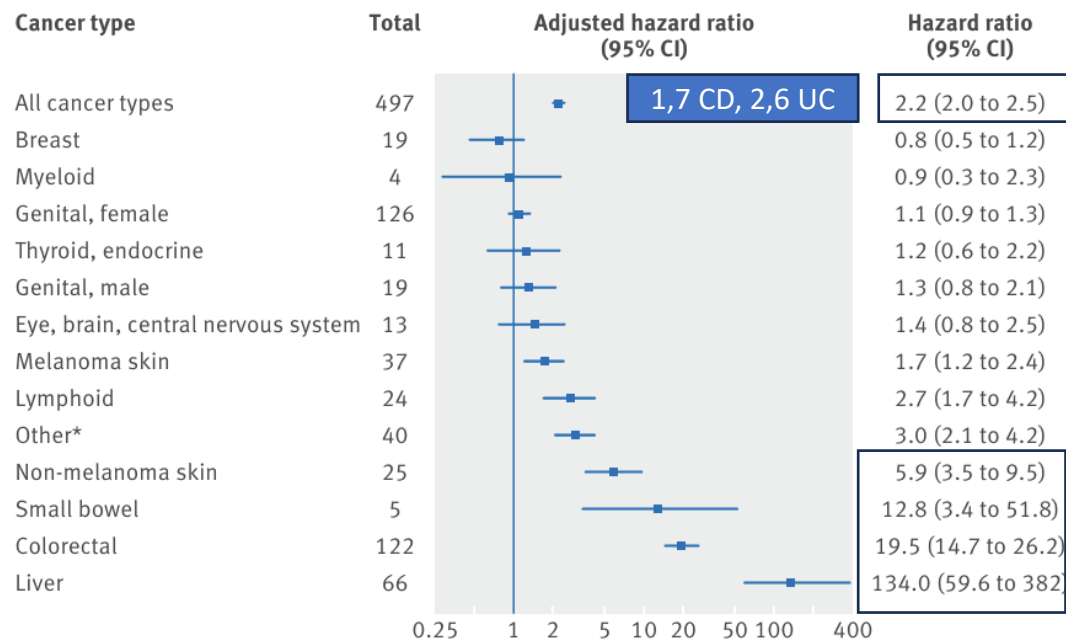
Study	Location	Setting-design	Follow-up period	Main findings
El-Matary (4)	Canada	Population-based with age, sex and location matched controls reporting any cancer	Persons with IBD and their controls were followed for 14,938 and 132,202 person-years, respectively	1.7% of childhood-onset IBD developed cancer, as compared with 0.8% of controls HR = 2.00, (95% CI 1.16–3.43), with cancer rates of 114 and 57 per 100,000 person-years, respectively
El-Matary (20)	International (54 centers)	Retrospective hospital-based reporting CRC in children with PSC-UC	Median duration of follow up of 5 years	The incidence of colorectal dysplasia/cancer in pediatric PSC-UC was 2.8 cases per 1,000 person-years
Olen (21, 22)	Scandinavia	Population-based with age, sex, calendar year, and location matched controls reporting CRC in all age groups including pediatric onset IBD	The study period was from 1969 to 2017	CRC deaths in those diagnosed with UC before the age of 18 y to be 34.2 (95% CI 18.8–62.2). The risk was also elevated among those with CD
Olen (23)	Sweden	Cohort [national patient registry (excluding primary outpatient care)] with age, sex, and location matched controls reporting any cancer including CRC in pediatric-onset IBD	148,682 patient-years	HR for any cancer: UC: 2.6 (2.3–3.0) CD: 1.7 (1.5–2.1) HR for CRC UC: 33 (23–49) CD: 5.8 (3.2–10)
Joosse (24)	European multi-center	Retrospective hospital-based reporting any cancer in pediatric-onset IBD	Estimated 192,625 patient-years	Estimated cancer (any type) incidence of 171 per 1,000,000
Hyams (25)	North American multi-center	Prospective hospital-based reporting any cancer in pediatric-onset IBD	24,543 patient-years. A total follow up period of 9 year	15 cancers, eight of which were lymphoma and leukemia, and five hemophagocytic syndrome. Thiopurine exposure: 1.3
Kappelman (26)	Denmark	Cohort using the Danish health...		2.0 for UC

- A CRC rizikója szignifikánsan magasabb a gyermekkori kiindulású IBD-s betegek között a kontrollhoz képest (1,7 vs. 0,8%; 114 vs. 57/100.000 betegév)
- UC-ban a minél fiatalabb életkorban kezdődő betegség volt a független prediktor a CRC kialakulására
- A CRC kialakulásának kumulatív valószínűsége 10, 20 és 30 éves betegségfennállásnál 5,5; 10,8 és 15,7%
- A CRC kialakulásának abszolút rizikója 35 évvel a diagnózist követően 40% volt azokban, akiknél 15 éves kor előtt kezdődött a betegség



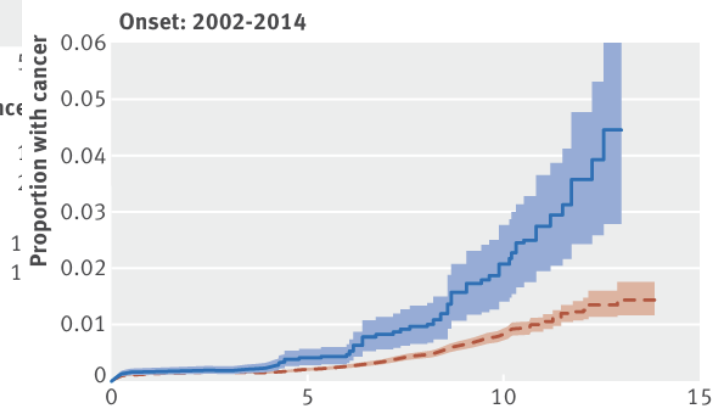


Fokozott daganatrizikó gyermekkorban kezdődő IBD-ben gyermek és felnőttkorban egyaránt



4648 UC
3768 CD
989 u-IBD

	0	10	20	30	40	50
IBD	4763	4669	2896	1437	401	1
Non-IBD	47 097	46 091	29 041	14 997	4336	1
	0	292	713	512	388	1



	0	5	10	15
IBD	4642	2961	1012	0
Non-IBD	45 773	29 429	10 201	0
	0	49	126	29

Utánkövetés végének időpontjában (medián 27 éves kor) 497 daganat GI tumorok a leggyakoribbak
18. életév előtt is fokozott daganatrizikó





CRC rizikó IBD-ben - tények

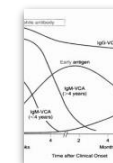
- A vastagbél érintettségű gyulladós bélbetegek fokozottabb rizikónak vannak kitéve a CRC szempontjából - az össz CRC mortalitás 2%-ért felelős, valamint 10-15%-ban az IBD-s betegek halálának az oka
- Az 50 év alatt betegek 5 éves túlélése rosszabb, mint a sporadikus CRC esetén
- A CRC rizikója legmagasabb **colitis ulcerosában, kiterjedt** betegségben, valamint szignifikánsan fokozódik a rizikója **8-10 éves betegségfennállás** esetén vagy ha **diszplázia** igazolódik a szövettani mintában (főleg ha high-grade) – gyulladós terhelés!



Rizikófaktorok



Férfi nem



Fiatal életkor



CRC családi előfordulás



Colon striktúra jelenléte



PSC





Endoszkópos szűrés és CRC surveillance IBD-ben

Az IBD-hez köthető CRC rosszabb kimenetű, gyakrabban halálos, mint a sporadikus forma

A szűrő colonoscopiát minden esetben fel kell ajánlani azon betegeknek, akiknél legalább 8 év eltelt a tünetek megjelenése óta*

Alacsonyabb kockázat

A vastagbél <50%-át érintő vastagbélgyulladás

Kiterjedt colitis minimális endoszkópos vagy szövettani gyulladással.

Közepes kockázat

Kiterjedt vastagbélgyulladás enyhe vagy közepesen súlyos endoszkópos és/vagy szövettani gyulladással.

CRC első fokú családtagban >50 éves korban

Magas kockázat

Kiterjedt vastagbélgyulladás súlyos endoszkópos és/vagy szövettani gyulladással.

CRC első fokú családtagban < 50 éves korban
PSC**

Striktúra az elmúlt 5 évben

Dysplasia az elmúlt 5 évben***

Vegyük figyelembe a további kockázati tényezőket, például a diagnózis felállításkor betöltött életkort és a férfi nemet. Ha lehetséges, a remisszió ideje alatt kontroll kolonoszkópiát kell végezni.

Kontroll kolonoszkópia 5 évente

Kontroll kolonoszkópia 2-3 évente

Kontroll kolonoszkópia évente

Az egyetlen szűréssel megelőzhető IBD-hez köthető daganat

*Azoknál a betegeknél, akiknél a vastagbél nem érintett, vagy a betegség a végbélre korlátozódik, nincs szükség további IBD-specifikus felügyeletre.

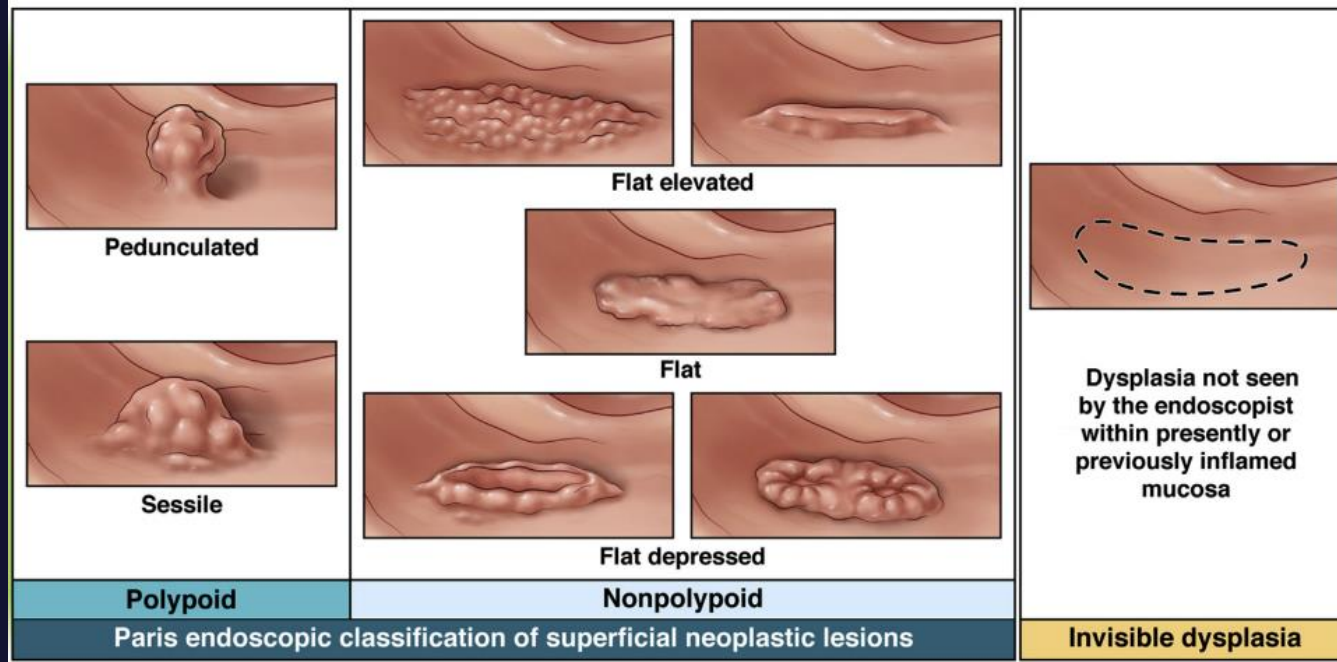
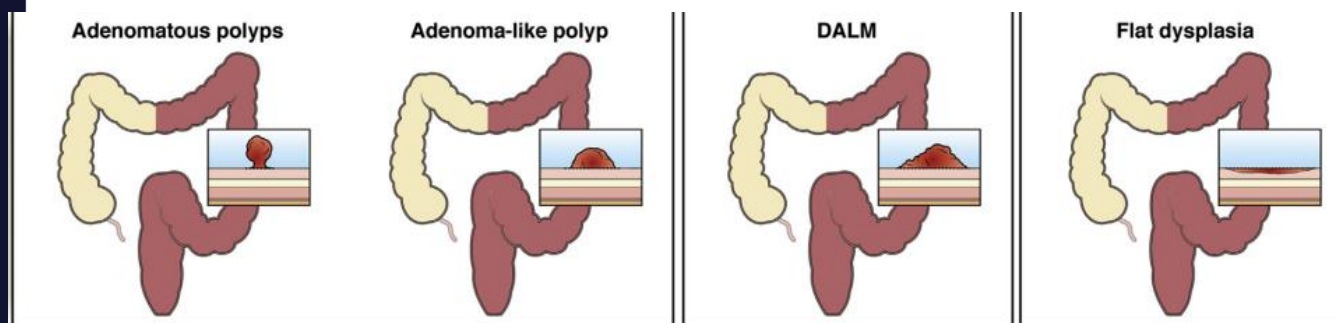
** Beleértve a májátültetés utáni állapotot is

***Olyan betegeknél, akik nem estek át műtéten





Diszplázia jellemzése régen és most



Látható vs. nem látható


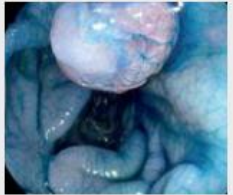
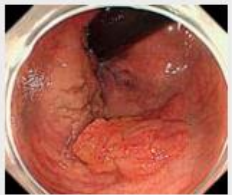

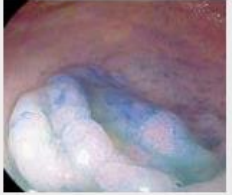

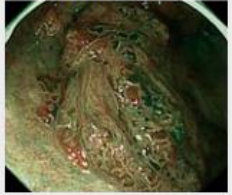









Oldal	
Méret	<2 cm az endoszkópos reszekciónak kedvez Nagyobb elváltozások esetén EMR vagy ESD szóba jön
Alak	Polipoid (Módosított Paris 1p vagy 1s) vs. nem polipoid (IIa, IIb, IIc) Határok (határozott vs. elmosódott)
Felszín	Kudo vagy FACILE (Frankfurt Advanced Chromoendoscopic IBD lesions)
Környezet	Nyálkahártya-aktivitás, egyéb elváltozások a környező területen, submucosalis fibrosis
HGD	Magas fokú diszplázia
LGD	Alacsony fokú diszplázia
Bizonytalan diszplázia	Nem osztályozott atípiá

Ha a biopsziák nem látható diszpláziát mutatnak ki, a beteget ismételt kolonoszkópiára kell utalni DCE-vel vagy VCE-vel és véletlenszerű biopsziákkal, az elváltozás lehetőség szerinti felfedezése céljából.





Frankfurt Advanced chromoendoscopic IBD lesions

Endoscopy findings	SSA/Ps	Inflammatory/ Pseudopolyps	Dysplasia (LGD/HGD)	Cancer
Morphology (mm) • Polypoid • Nonpolypoid (Ip, Is, IIa, IIb, IIc, III)	Is 	Ip 	IIa 	IIa+IIc 
Surface architecture • Roundish • Villous – regular • Villous – irregular • Irregular/Nonstructural	Roundish 	Roundish 	Villous irregular 	Irregular/Nonstructural 
Vessel architecture • Nonvisible • Regular • Irregular/Nonstructural	Nonvisible 	Regular 	Irregular 	Irregular/nonstructural 
Inflammation within the lesion • Yes • No	No 	Yes 	Yes 	Yes 

Cél: colitis asszociált neoplasia azonosítása, elkülönítése a nem neoplasztikus lézióktól



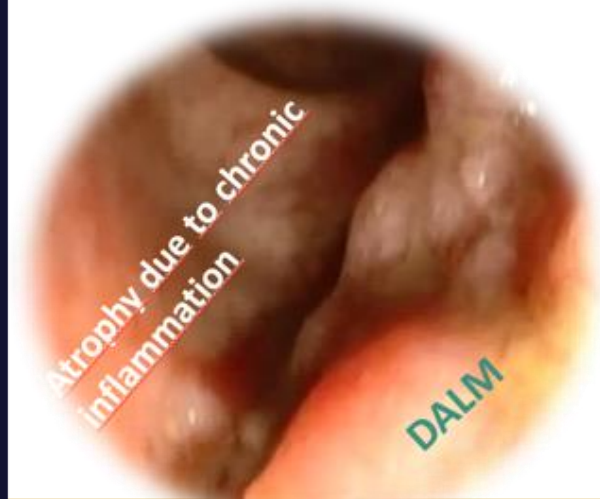
lapos elváltozás
irreguláris felszín
irreguláris vasculatura
gyulladásos jelek



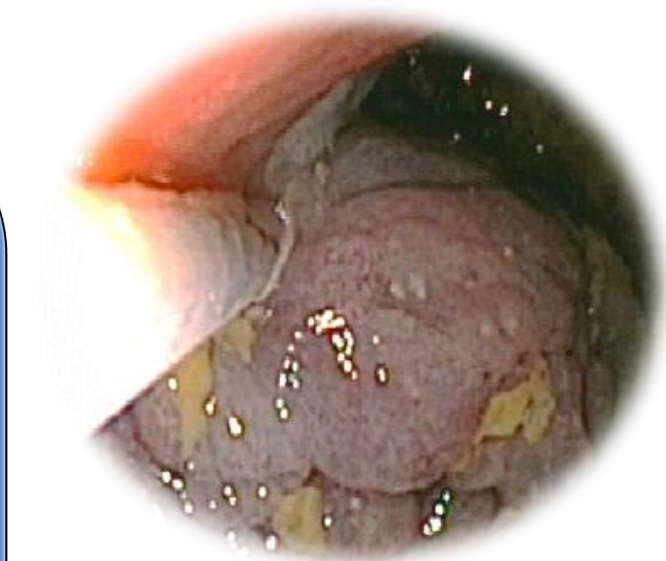
**Neoplasia
prediktorai**



A diszpláziás lézió terápiája



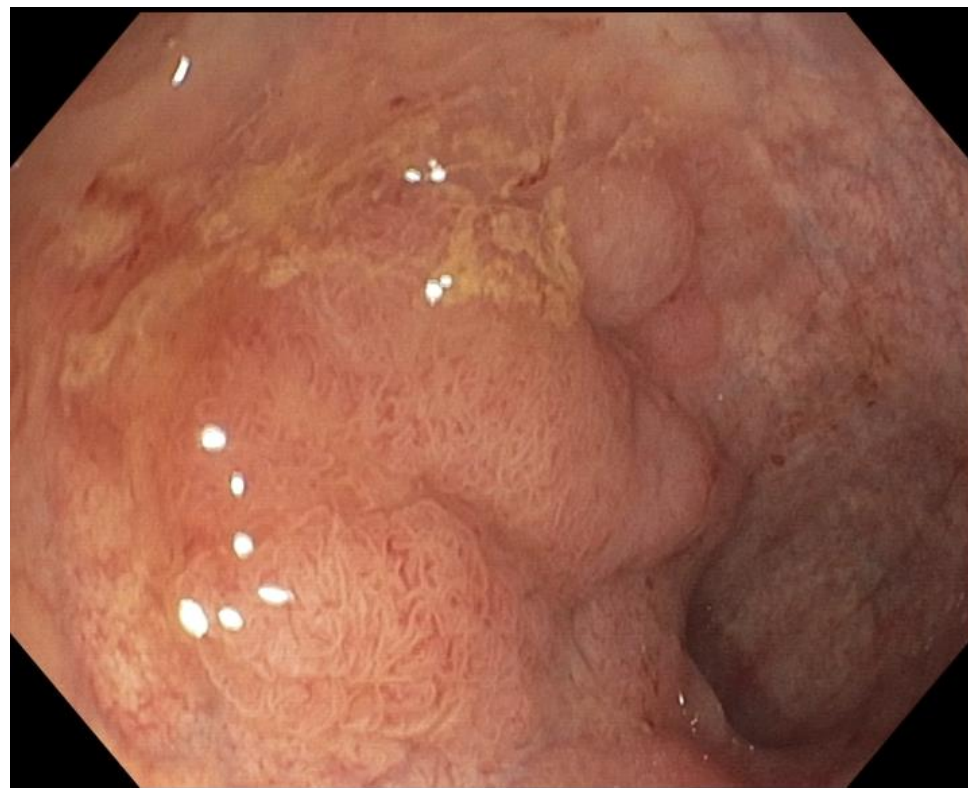
1. **Non-polypoid dysplasia:** colectomia a dysplasia fokától függetlenül (Második patológiai vélemény? Ismételt sorozatbiopszia?)
2. Amennyiben az elváltozás **kompletten rezekálható**, és másutt nincs non-polypoid vagy endoszkóposan nem azonosítható dysplasia, az endoszkópos követés ésszerű alternatíva
3. **Polyp dysplasiával a makroszkópos és/vagy hisztológiai határtól proximálisan:** sporadikus adenoma – kezelés is ennek megfelelően





Endoszkópos surveillance nyálkahártya gyógyulás mellett

Konvencionális- és non-konvencionális, high-grade dysplasia (IBD-asszociált dysplasia), tubulovillosus növekedési mintázattal. Invasív malignitás nem bizonyítható.





Hibák az IBD-s betegek colonoscopos surveillance-a során



Elfelejtjük, hogy az IBD-s betegek fokozott CRC rizikóval bírnak

Nem az IBD-s betegek részére íródott ajánlásokat követjük a CRC szűrés és az utánkövetés szempontjából

Nem expert végzik az endoszkópos surveillancet

Nem megfelelőek a körülmények a jó minőségű endoszkópos surveillance elvégzéséhez

Nem megfelelően részletezett endoszkópos lelet

Dysplasia esetén második pathológiai vélemény elmaradása

Azt hisszük, hogy az endoszkópos kezelés IBD-ben könnyű

A lézióra való összpontosítás mellett a beteg holisztikus menedzsmentje elveszik

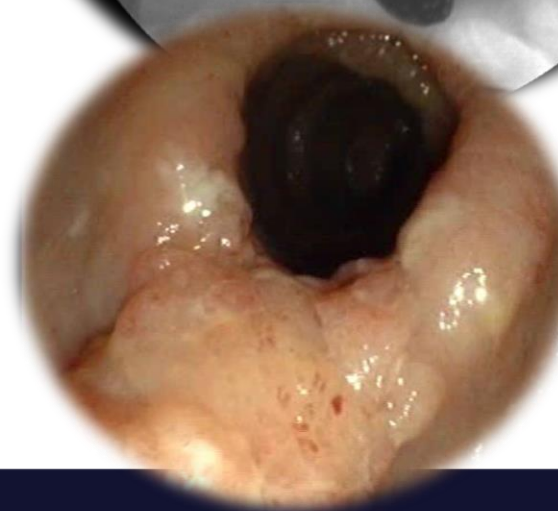
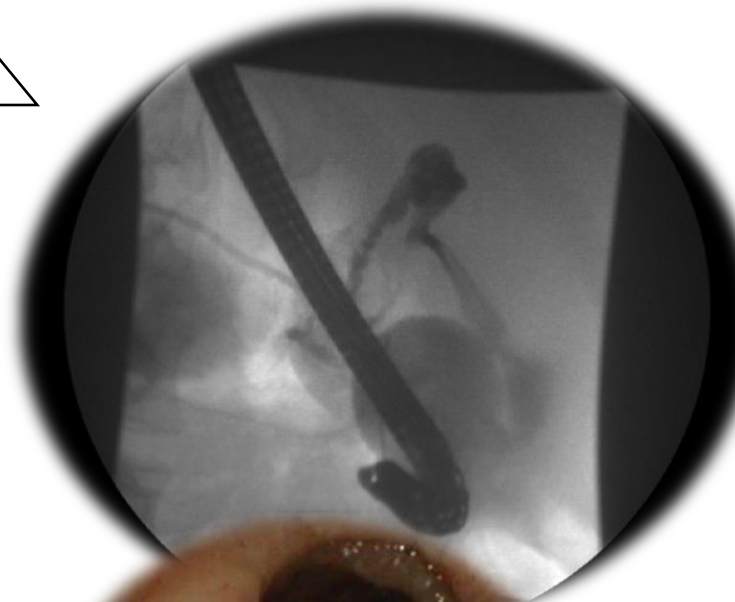




Cholangiocarcinoma IBD és PSC esetén - tények

- A cholangiocarcinoma incidencia 20X 60 év felett vs. 20 év alatt
- Nőkben ritkább (0.90 vs. 1.28 / 100 betegév)
- **Cholangiocc rizikó: PSC IBD nélkül < PSC CD < PSC UC**
- Cholangiocarcinomák 27-37%-a a PSC dg után egy éven belül – surveillance szerepe egy évnél!
- PSC >10%-ában cholangiocc 10 éven belül

A PSC 150x-re növeli a cholangiocc rizikóját



Évente elvégzett képalkotók 60%-kal csökkentik a cc miatti halálozást

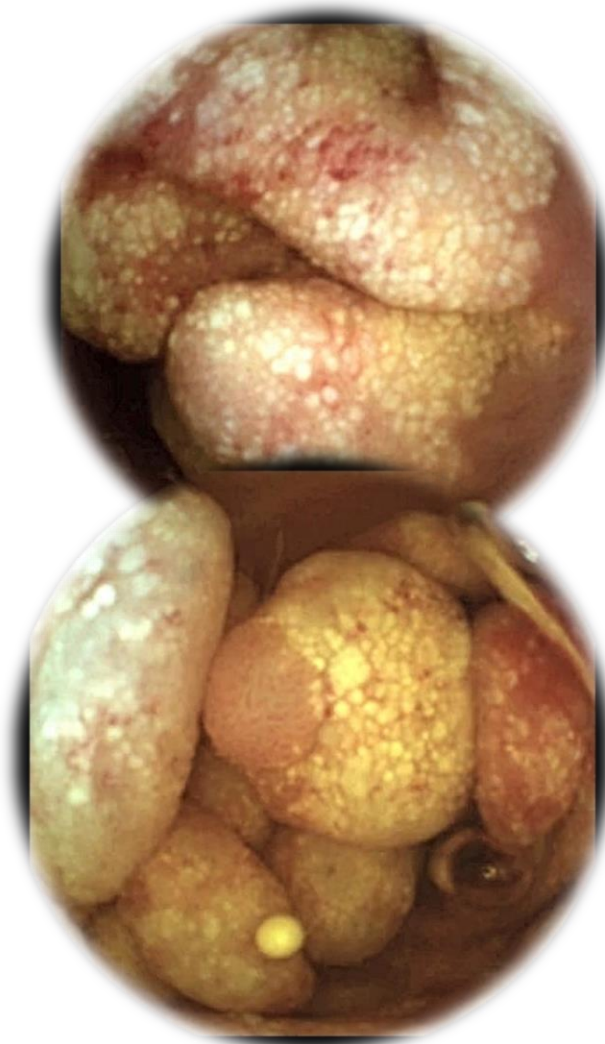




Vékonybél carcinoma és CD - tények

- Vékonybél cc az összes GI malignitás 5%-a
- 10X rizikó vékonybél CD-ben, de colon CD-ben is enyhén fokozott
- CD asszociált vékonybél cc lokalizációja: disztális jejunum és ileum (a gyulladt területen)
- **Rizikó:** stenotizáló, fisztulázó viselkedés, megelőző reszekció(k), gyermekkori kezdetű CD, dohányzás, férfi nem, hosszabb betegségfennállás
- A diagnózis főként posztoperatív (49,6%) vagy intraoperatív (35,6%)

Neuroendokrin tumorok rizikója 5-7x,
általában nem az érintett szegmensben



CT vagy MR enterographia vezethet preoperatív dg-hez.
Kapszula a legpontosabb, de retenció veszélye magas





Hematológiai malignitás és IBD - tények

- Lymphoma incidencia nem kezelt kohortban 0,34/1000 betegév
- Leukémia: CD 0,3/100.000 betegév, **UC: 13,0/100.000** betegév
- Gyermek IBD
- Hematológiai malignitás incidenciája: CD 0,0061, UC: 0,0045 – **lymphoma CD-ben gyakoribb**
- Nem egyértelmű, hogy a fokozott rizikó a kezeléstől vagy egyéb tényezőktől független-e – 2,4x rizikó

Leukémia incidenciája UC-ben meghaladja az átlagpopulációt



Gyermek IBD-ben a metanalízisek nem mutattak összefüggést a terápiával





Malignitási rizikó a különböző, IBD-ben alkalmazott kezelésekkel összefüggésben

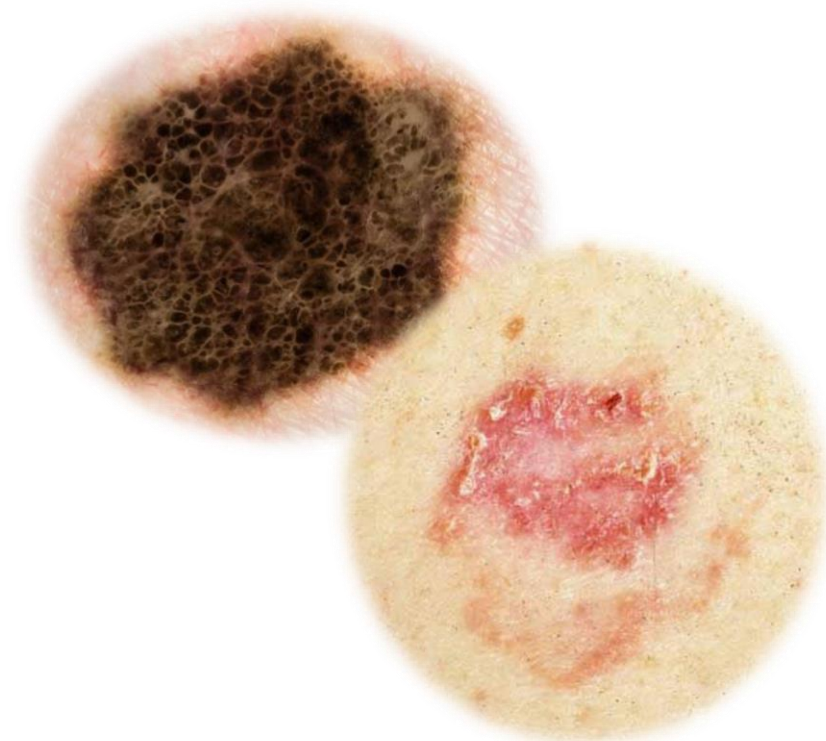


Gyógyszer	Rák	IR (95% CL)	Evidencia	További szempontok
Thiopurinok	Lymphoproliferatív Myeloproliferatív NMSC Méhnyakrák	2.23 (1.79-2.79) 2.32 (1.22-4.41) 1.88 (1.48-2.38) 1.34 (1.23-1.46)	EL1, EL3, EL2, EL4	EBV-expozíció Életkor Nem
Vedolizumab	Nincs		EL3	A nyomon követés korlátozott időtartama
Ustekinumab	Nincs		EL3	A nyomon követés korlátozott időtartama IBD-ben Nem IBD indikációkra vonatkozó adatok, alacsonyabb dózissal.
Anti-TNF alfa	Lymphoma Melanoma	1.52 (1.06-2.19) 1.88 (1.08-3.29)	EL2 EL2	A kockázat nem ismétlődött meg minden kohorszban
Anti-TNF alfa és thiopurin	Lymphoma	*6.11 (3.46-10.8) ** 2.35 (1.31-4.22)	EL2	* a nem exponáltakkal szemben **kontra tiopurin-monoterápia
Metotrexat	NMSC	8.55 (2.55-31.8)	EL5	Más kohorszokban nem ismételt kockázat
JAK-inhibitorok	Minden, kivéve NMSC	1.48 (1.04-2.09)	EL4	Kockázat a magas kockázatú RA-populációban Nem replikált az IBD-ben



Bőrdaganatok és IBD - tények

- Non melanotikus bőrdaganatok rizikója fokozottabb IBD-ben a nem IBD-s populációhoz képest 912 vs. 623/100.000
- Melanoma rizikója is magasabb, főleg CD-ben – rizikó 1,37x
- Tiopurin szedése fokozza a nem melanotikus bőrdaganatok rizikóját egy éves használatot követően - a kezelés leállítását követően sem csökken!
- Anti-TNF kezelés mellett a melanoma rizikója fokozódik
- Fehér bőr, családban előforduló bőrdaganat, megelőző tartós UV sugárzás





Megelőzési stratégiák IBD-asszociált daganatok esetén

Daganat	Rizikócsoport	Javasolt prevenciós stratégia
Colon és rectum adenocarcinoma	Rectosigmoidealis határt meghaladó kiterjedtségű, Krónikus colitis PSC Krónikus gyulladós terhelés CRC a családban Férfi nem Colon neoplasia anamnézisben	Gyulladás kontrollja Szűrő colonosopia, endoszkópos surveillance a diszplázia vagy korai rák kiszűrésére
Bőrdaganat	Tiopurin kezelés, egyéb IM (↑NMSC) CD, anti TNF kezelés (↑melanoma)	Napsugár elleni védelem Évente bőrgyógyászati szűrés
Lymphoma	CD Tiopurin kezelés Vsz anti-TNF kezelés EBV infekció tiopurin kezelés alatt	Tiopurin elkerülése javasolt a 21 év alatti, EBV negatív betegekben 60-65 év feletti betegeknél tiopurin leépítés
Méhnyakrák	HPV fertőzés Immunszupresszió	26 évnél fiatalabb férfiak és nők részére HPV oltás Évente szűrés
Analis carcinoma	HPV fertőzés Analis striktúra Perianalis fistula	26 évnél fiatalabb férfiak és nők részére HPV oltás RDV, perianalis vizsgálat





Hogyan változtassunk a kezelésen a daganat diagnózisát követően? Hematológiai daganatok

Lymphoma

Terápia	Mit tegyünk?	Megjegyzés
Tiopurin	Leáll	Csökken a rizikó a leállítással
Anti-TNF	Más th megfontolandó	Ellentmondó adatok
Anti-TNF+tiopurin	Tiopurin leáll, anti-TNF helyett más megfontolandó	Hepatosplenicus T sejtek lymphoma rizikó
Anti-integrin	Nincs változás	Korlátozott adatok
Anti-IL12/23, anti-IL23	Nincs változás	Korlátozott adatok
JAK-I	Nincs változás	Korlátozott adatok
S1P modulátor	Nincs változás	Korlátozott adatok

Egyéb hematológiai daganat

Terápia	Mit tegyünk?	Megjegyzés
Tiopurin	Más th megfontolandó	Korlátozott adatok
Anti-TNF	Nincs változás	
Anti-TNF+tiopurin	Nincs változás	
Anti-integrin	Nincs változás	Korlátozott adatok
Anti-IL12/23, anti-IL23	Nincs változás	Korlátozott adatok
JAK-I	Nincs változás	Korlátozott adatok
S1P modulátor	Nincs változás	Korlátozott adatok





Hogyan változtassunk a kezelésen a daganat diagnózisát követően? Bőrdaganatok

Melanoma

Terápia	Mit tegyünk?	Megjegyzés
Tiopurin	Nincs változás	
Anti-TNF	Leáll	Nem minden vizsgálat erősíti meg
Anti-TNF+tiopurin	Anti-TNF leáll	Nem minden vizsgálat erősíti meg
Anti-integrin	Nincs változás	Korlátozott adatok
Anti-IL12/23, anti-IL23	Nincs változás	Korlátozott adatok
JAK-I	Nincs változás	Korlátozott adatok
S1P modulátor	Nincs változás	Korlátozott adatok

Nem melanoma típusú bőrdaganat

Terápia	Mit tegyünk?	Megjegyzés
Tiopurin	Leáll	Visszatérő vagy a terápiára nehezen reagáló daganat esetén
Anti-TNF	Nincs változás	
Anti-TNF+tiopurin	Tiopurin leállítás	Visszatérő vagy a terápiára nehezen reagáló daganat esetén
Anti-integrin	Nincs változás	Korlátozott adatok
Anti-IL12/23, anti-IL23	Nincs változás	Korlátozott adatok
JAK-I	Nincs változás	Korlátozott adatok
S1P modulátor	Nincs változás	Korlátozott adatok





Hogyan változtassunk a kezelésen a daganat diagnózisát követően? Szolid daganatok

Terápia	Mit tegyünk?	Megjegyzés
Tiopurin	Terápia váltás megfontolandó	Cervix vagy húgyuti daganatok esetén leállítása javasolt Nem minden tanulmány erősíti meg
Anti-TNF	Nincs változás	
Anti-TNF+tiopurin	Nincs változás	Korlátozott adatok
Anti-integrin	Nincs változás	Korlátozott adatok
Anti-IL12/23, anti-IL23	Nincs változás	Korlátozott adatok
JAK-I	Nincs változás	Korlátozott adatok
S1P modulátor	Nincs változás	Korlátozott adatok





Összefoglalás

- Mind az IBD mind az IBD kezelésére alkalmazott kezelések malignus elváltozások kialakulásához vezethetnek
- Az IBD-ben szenvedő gyermekek is fokozott kockázatnak vannak kitéve a gasztrointesztinális és extraintesztinális tumorok kialakulása szempontjából, de az abszolút rizikó alacsony
- Mivel a colorectalis carcinoma kockázata a gyermekkorban kezdődő IBD esetén összehasonlíthatóan magas a felnőttkori kezdetű IBD-hez képest, a szűrő jellegű surveillance kolonoszkópiát valószínűleg korábban kellene megkezdeni
- A daganatok megelőzéséhez tisztában kell lennünk a fokozott rizikóval, illetve a megelőzési stratégiákkal, amit be kell építeni a mindennapi rutinba

