



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA **80** let  
years

KATEDRA  
ZA  
ONKOLOGIJO



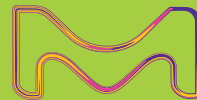
Slovensko  
Zdravniško  
Društvo

**10.**

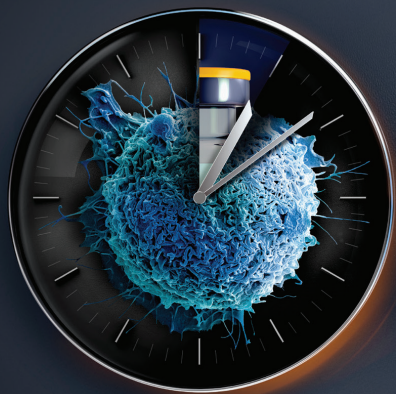
**ŠOLA TUMORJEV/PREBAVIL**

LJUBLJANA

12-13. november 2020



Pravi čas



Izbrani bolnik



Najboljši odziv



Naše poslanstvo se nadaljuje

**ERBITUX**  
CETUXIMAB

**MERCK**

#### Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

**Sestava:** En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG protitelo.

**Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Začetni odmerek je 400 mg cetuksimaba na m<sup>2</sup> telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m<sup>2</sup>. **Kontraindikacije:** Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitve terapije s cetuksimabom. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB), med katerimi so bili tudi smrtni primeri. Take bolnike je treba skrbno spremljati. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (≥ 3. stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, obstaja večje tveganje za pojav hude nevtropenije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotoksičnih učinkovin kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan. **Interakcije:** Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevtropenije. V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hipomagneziemija, povečanje ravni jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerne reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): dehidracija, hipokalcemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzeja, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). **Pakiranje:** 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine. **Način in režim izdaje:** Izdaja zdravila je le na recept-H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** maj 2019.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.  
Samo za strokovno javnost.

**Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:**

Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3810, faks: 01 560 3830, el. pošta: info@merck.si



**Strokovni odbor:**

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.  
doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.  
izr. prof. dr. Irena Oblak, dr.med.  
dr. Tanja Mesti, dr.med.  
Marko Boc, dr.med.

**Organizacijski odbor:**

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.  
doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.  
izr. prof. dr. Irena Oblak, dr.med.  
dr. Tanja Mesti, dr.med.  
Marko Boc, dr.med.  
Lidija Kristan

**Uredniki zbornika:**

Marko Boc, dr.med.  
izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.  
doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.

**Organizator in izdajatelj (založnik):**

Onkološki inštitut Ljubljana  
Sekcija za internistično onkologijo  
Katedra za onkologijo

PROGRAM SREČANJA: ČETRTEK, 12.11.2020

08.00-09.00 **Satelitsko predavanje Bayer**  
*Hlebanja Z.:* Varnost in učinkovitost zdravila Vitrakvi pri tumorjih s fuzijo NTRK  
*Volk N.:* Zdravljenje tumorjev prebavil z zdravilom Stivarga in Vitrakvi

09.00-09.15 **Satelitsko predavanje Amgen**  
*M. Boc:* mRDČD 2020: Trenutna klinična praksa in prihodnost zdravljenja

**Moderator: prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.**

09.20-09.40 *Volk N.:* Zdravljenje RDČD med pandemijo COVID

09.40-10.10 *Hlebanja Z.:* NTRK genske fuzije pri bolnikih s kolorektalnim rakom

10.10-10.50 *Mesti T.:* Imunoterapija v zdravljenju RDČD

*Leskovšek K., Ocvirk J.:* Prikaz primera

10.50-11.10 *Hribernik N.:* Biomarkerji pri ezofago-gastro adenokarcinomih

11.10-11.30 **RAZPRAVA**

11.30.-11.45 **Satelitsko predavanje PharmaSwiss**

**Moderator: Marko Boc, dr.med.**

11.50-12.10 *Reberšek M.:* Vloga mikrobioma pri RDČD

12.10-12.40 *Reberšek M.:* Novosti v sistemskem zdravljenju adenokarcinomov tankega črevesa

*Erman A., Reberšek M.:* Prikaz primera

12.40-13.10 *Boc M.:* Pomanjkanje aktivnosti DPD encima in priporočila glede testiranja

*Arko R., Boc M.:* Prikaz primera

13.10-13.40 *Ignjatović M.:* Posodobljena ESMO priporočila za nevroendokrine tumorje prebavil

*Berlec K., Ignjatović M.:* Prikaz primera

13.40-14.00 **RAZPRAVA**

14.00-14.15 **Satelitsko predavanje Bristol-Myers Squibb**

*Mesti T.:* Imunoterapija v zdravljenju raka požiralnika

14.15-14.30 **ODMOR**

**Moderator: prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.**

14.30-15.30 **OKROGLA MIZA**

*Brecelj E., Velenik V., Boc N., Ocvirk J.:* Kompletno neo-adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom danke

15.30-15.15 **RAZPRAVA**

15.55-16.10 **Satelitsko predavanje Eli Lilly**

16.10-16.25 **Satelitsko predavanje Roche**

*Ignjatović M.:* Tecentriq (atezolizumab) in Avastin (bevacizumab) za daljše preživetje bolnikov s HCC



PROGRAM SREČANJA: **PETEK, 13.11.2020**

08.45-09.00 **Satelitsko predavanje Lek**  
*Renner K.:* Zdravljenje anemije pri onkoloških bolnikih

09.00-09.15 **Satelitsko predavanje Abbot**

**Moderator: izr. prof. dr. Irena Oblak, dr.med.**

09.20-09.50 *Velenik V.:* Zdravljenje oligometastatskega raka danke  
➤ Prikaz primera

09.50-10.20 *Šečerov-Ermenc A.:* Vloga SBRT pri oligometastatski bolezni tumorjev prebavil  
*Šečerov-Ermenc A.:* Prikaz primera

10.20-10.40 *Anderluh F.:* Sočasna kemoterapija pri obsevanju raka požiralnika: 5-FU cisplatin ali paklitaksel in karboplatin

10.40-10.55 *Oblak I.:* Radioterapija pri holangiokarcinomu

10.55-11.10 *Ocvirk J.:* Sistemska zdravljenje pri holangiokarcinomu

11.10-11.30 **RAZPRAVA**

11.30-11.45 **Satelitsko predavanje Servier**

**Moderator: dr. Erik Breclj, dr.med.**

11.50-12.10 *Breclj E.:* PIPAC  
*Hribernik N.:* Prikaz primera

12.10-12.40 *Edhemović I.:* Recidivni rak danke - kirurške opcije

12.40-13.10 *Petrič R., Pilko G.:* Citoreduktivna kirurgija in HIPEC  
*Pilko G.:* Prikaz primera

13.10-13.30 **RAZPRAVA**

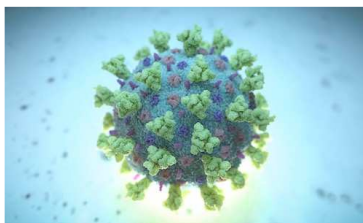
13.30-14.15 **SKLEPI IN ZAKLJUČEK SREČANJA**

## KAZALO

<b>Volk N.:</b> Zdravljenje RDČD med pandemijo COVID .....	8
<b>Hlebanja Z.:</b> NTRK genske fuzije pri bolnikih z kolorektalnim rakom .....	15
<b>Mesti T.:</b> Imunoterapija v zdravljenju RDČD .....	17
<b>Leskovšek K., Mesti T.:</b> Prikaz primera .....	30
<b>Hribernik N.:</b> Biomarkerji pri ezofago-gastro adenokarcinomih.....	37
<b>Reberšek M.:</b> Vloga mikrobioma pri RDČD.....	38
<b>Reberšek M.:</b> Novosti v sistemskem zdravljenju adenokarcinoma tankega črevesa .....	43
<b>Erman A., Reberšek M.:</b> Prikaz primera .....	46
<b>Boc M.:</b> Pomanjkanje aktivnosti DPD encima in priporočila glede testiranja .....	50
<b>Arko R., Boc M.:</b> Prikaz primera .....	60
<b>Ignjatović M.:</b> Posodobljena ESMO priporočila za nevroendokrine tumorje prebavil .....	71
<b>Berlec K., Ignjatović M.:</b> Prikaz primera .....	79
<b>OKROGLA MIZA (Kompletno neo-adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom danke):</b>	
<b>Brecelj E.:</b> .....	87
<b>Boc N.:</b> .....	97
<b>Velenik V.:</b> Zdravljenje oligometastatskega raka danke .....	105
Prikaz primera .....	110
<b>Šečerov-Ermenc A.:</b> Vloga SBRT pri oligometastatski bolezni tumorjev prebavil.....	119
<b>Anderluh F.:</b> Sočasna kemoterapija pri obsevanju raka požiralnika: 5-FU in cisplatin ali paklitaksel in karboplatin? .....	126
<b>Oblak I.:</b> Radioterapija pri holangiokarcinomu .....	147
<b>Ocvirk J.:</b> Sistemsko zdravljenje pri holangiokarcinomu.....	156



<b>Brecelj E.:</b>	
PIPAC .....	175
<b>Hribernik N.:</b>	
Prikaz primera .....	185
<b>Edhemović I.:</b>	
Recidivni rak danke - kirurške opcije .....	190
<b>Petrič R., Pilko G.:</b>	
Citoreduktivna kirurgija in HIPEC .....	198
<b>Pilko G.:</b>	
Prikaz primera .....	205



## Zdravljenje raka debelega črevesa in danke med pandemijo COVID-19

Dr. Neva Volk, dr.med.  
Onkološki inštitut  
Sektor za internistično onkologijo

Ljubljana, 12.11.2020

## Tveganje in prognoza Covid -19 pri bolnikih z rakom

Metaanaliza 22 raziskav (10153 bolnikov; 1018 bolnikov z rakom):

- bolniki z rakom med vsemi COVID-19 bolniki: 2.1% (95% CI: 1.3–3)
- umrljivost **21.1%** (95% CI: 14.7–27.6)
- huda/ kritična bolezen 45.4% (95% CI: 37.4–53.3),
- EIT sprejem of 14.5% (95% CI: 8.5–20.4),
- mehanska ventilacija 11.7% (95% CI: 5.5–18).

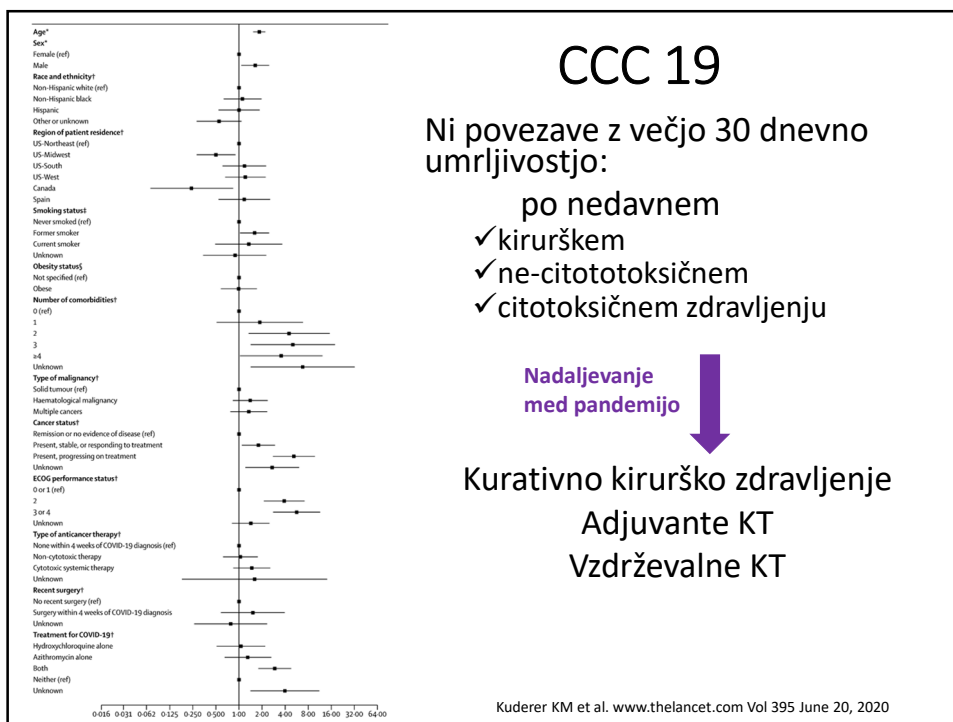
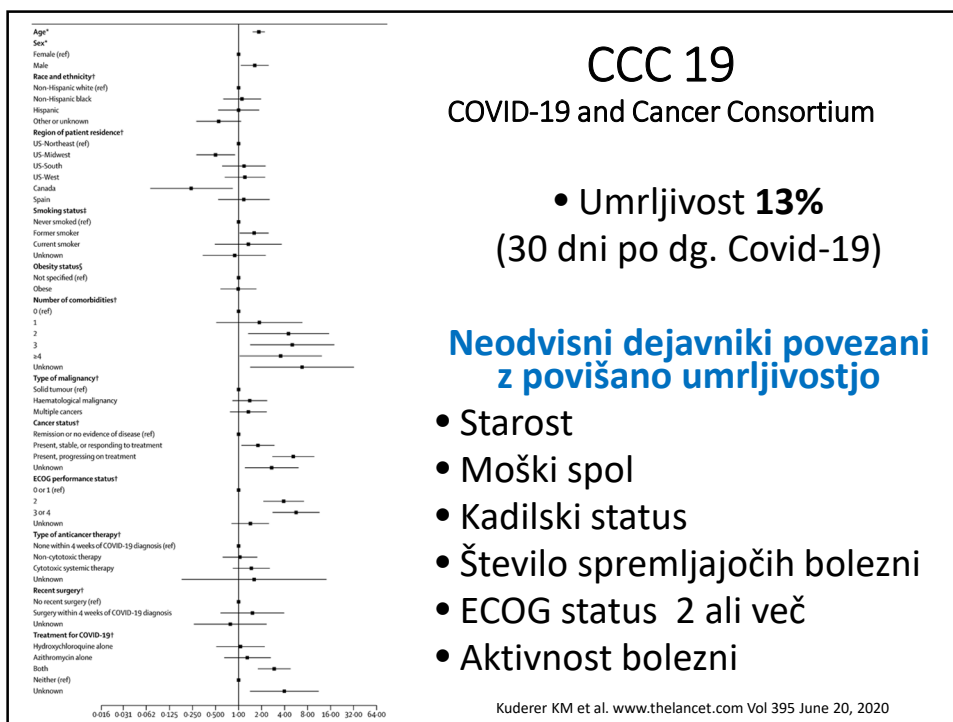
### **Bolniki z rakom imajo:**

- višje tveganje za smrt OR = 3.23, 95% CI: 1.71–6.13,
- hudo/kritično bolezen OR = 3.91, 95% CI: 2.70–5.67,
  - EIT sprejem OR = 3.10, 95% CI: 1.85–5.17
- mehansko ventilacijo OR = 4.86, 95% CI: 1.27–18.65

### **kot bolniki brez raka**

ElGohary GM et al. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2020;S1658-3876(20)30122-9. doi:10.1016/j.hemonc.2020.07.005





# ESMO RECOMMENDATIONS

## Cancer Patient Management During COVID-19 Pandemic

### Priorities for CRC Patients

**Open access** **Review**

**ESMO** **Open** **ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: colorectal cancer**

**Check for updates**

Loredana Vecchiarelli,<sup>1,2</sup> Sebastian Stenzing,<sup>3</sup> George Pantheroudakis,<sup>4</sup> Jean-Yves Douillard,<sup>1</sup> Florian Lordick<sup>5</sup>

**ABSTRACT**

COVID-19 pandemic challenges health system capacities in many countries. Several healthcare services have to be temporarily closed or reduced, resulting in a significant impact on patient care. In this context, it is essential to adapt the management of patients with cancer to the current situation. The aim of this review is to provide updated recommendations on the management of colorectal cancer patients during the COVID-19 pandemic, taking into account the impact of the pandemic on the availability of healthcare services and the need to adapt the management of patients with cancer to the current situation.



© 2020 ESMO. All rights reserved. [esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-cro-in-the-covid-19-era](https://esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-cro-in-the-covid-19-era)

### Cancer Patient Prioritisation

The tiered approach of ESMO in delivering a guidance during COVID-19 for cancer patients is designed across three levels of priorities, namely: tier 1 (high priority intervention), 2 (medium priority) and 3 (low priority) – defined with the criteria of the Ontario Health Cancer Care Ontario, Huntsman Cancer Institute and ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), incorporating the information on the value-based prioritisation and clinical cogency of the interventions.

#### High Priority

- Patient's condition is immediately life threatening, clinically unstable and/or the magnitude of benefit qualifies the intervention as high priority (e.g. significant overall survival [OS] gain and/or substantial improvement of the quality of life [QoL])

#### Medium Priority

- Patient's situation is noncritical but delay beyond 6 weeks could potentially impact overall outcome and/or the magnitude of benefit qualifies for intermediate priority

#### Low Priority

- Patient's condition is stable enough that services can be delayed for the duration of the COVID-19 pandemic and/or the intervention is non-priority based on the magnitude of benefit (e.g. no survival gain with no change nor reduced QoL)

# ESMO RECOMMENDATIONS

## Cancer Patient Management During COVID-19 Pandemic

### Priorities for CRC Patients

### Priorities for CRC: Surgical Oncology

#### High Priority

- Radiologically-confirmed intestinal occlusion in newly diagnosed patients
- Bowel perforation, peritonitis
- Massive gastrointestinal bleeding
- Post-surgical complications (perforation, anastomotic leak)
- Post-colonoscopy complications (perforation, bleeding)
- Post-interventional procedure such as liver and lung biopsies (perforation, organ damage, peritonitis, abscess, massive bleeding)
- Bone fractures with spinal cord compression due to metastasis

#### Medium Priority

- Clinical stage I, II and III colon cancer
- Clinical stage I rectal cancer
- Clinical stage II-III rectal cancer after neoadjuvant treatment
- Resection of metastasis in oligometastatic patients with curative intent as front line or after neoadjuvant treatment

#### Low Priority

- Early stage rectal cancer after complete radiological response following radiotherapy (watch-and-wait strategy)
- Prophylactic surgery – for familial cases of CRC
- Biopsy of metastatic lesions for molecular analysis for late-line treatments. Start last-line options and wait until the end of the COVID-19 pandemic for such evaluation. When possible, use liquid biopsies for such analyses rather than biopsies



© 2020 ESMO. All rights reserved. [esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-cro-in-the-covid-19-era](https://esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-cro-in-the-covid-19-era)



## ESMO RECOMMENDATIONS

### Cancer Patient Management During COVID-19 Pandemic

#### Priorities for CRC Patients

#### Priorities for Colon Cancer: Medical Oncology – Early Colon Cancer

##### High Priority

- Severe complications due to the treatment (surgery, radiation, chemotherapy) that require hospitalisation. Avoid outpatient visit appointments and plan with the medical staff, after triage, admission to the ward

##### Medium Priority

- Adjuvant treatment for high-risk stage II patients
- For stage II patients, molecular testing for MSI and DPD are suggested for treatment decisions
- Adjuvant treatment for low- and high-risk stage III patients. Consider applying capecitabine in combination with oxaliplatin in place of infusional 5-FU. Moreover consider, based on the IDEA trial recommendations and based on oxaliplatin-related side effects, administration of treatment for 3 instead of 6 months

##### Low Priority

- Weekly blood tests unless clinical conditions and symptoms require them
- Radiological evaluation by considering the patient's risk/benefit ratio



© 2020 ESMO. All rights reserved. [esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era](https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era)

## ESMO RECOMMENDATIONS

### Cancer Patient Management During COVID-19 Pandemic

#### Priorities for CRC Patients

#### Priorities for Rectal Cancer: Medical Oncology – Early Rectal Cancer

##### High Priority

- Severe complications due to the treatment (surgery, radiation, chemotherapy) that require hospitalisation. Avoid outpatient visit appointments and plan with the medical staff, after triage, admission to the ward

##### Medium Priority

- Neoadjuvant/adjuvant treatment for stage II and III patients
- Continuation of a treatment in the context of a clinical trial

##### Low Priority

- Weekly blood tests unless clinical conditions and symptoms require them
- Radiological evaluation by considering the patient's risk/benefit ratio



© 2020 ESMO. All rights reserved. [esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era](https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era)

## ESMO RECOMMENDATIONS

### Cancer Patient Management During COVID-19 Pandemic

#### Priorities for CRC Patients

#### Priorities for Colon Cancer: Medical Oncology – Advanced CRC

##### High Priority

- Severe complications due to the treatment (surgery, radiation, chemotherapy) that require hospitalisation. Avoid outpatient visit appointments and plan with the medical staff, after triage, admission to the ward

##### Medium Priority

- First-line treatment for patients with PS 0-2 (ECOG scale) with the goal of reducing symptoms
- First-line treatment for patients with PS 0-2 (ECOG scale) with the goal of reducing the tumour bulk and performing curative surgery
- First-line treatment for patients with PS 0-2 (ECOG scale) who quickly relapsed after adjuvant treatment
- Second-line treatment for patients with PS 0-2 (ECOG scale) after short PFS1
- Second-line treatment with immunotherapy for MSI-H mCRC patients
- Continuation of treatment in the context of a clinical trial

##### Low Priority

- Delay all treatments with modest benefit expected, maintenance therapy and treatments in patients with low disease burden and slow progression
- Delay all treatment including first line for patients with PS 3 and heavy comorbidities
- Delay all treatments for those patients who had severe complications also during the adjuvant therapy
- Delay all treatment for symptomatic slowly growing recurrent disease



© 2020 ESMO. All rights reserved. [esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era](https://esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era)

## ESMO RECOMMENDATIONS

### Cancer Patient Management During COVID-19 Pandemic

#### Priorities for CRC Patients

#### Priorities for CRC: Radiation Oncology

##### High Priority

- Severe complications due to the disease progression (compression with organ failure, bleeding, pain, fractures, mediastinal mass with symptoms of compression, symptomatic brain metastases). Avoid outpatient visit appointments and plan with the medical staff, after triage, admission to the ward

##### Medium Priority

- Neoadjuvant/adjuvant treatment for stage I/II rectal cancer
- SIRT for patients with oligometastatic disease for which systemic treatment is contraindicated

##### Low Priority

- Delay all treatments with modest benefit expected, for symptomatic slowly growing recurrent disease and for patients with low disease burden and slow progression



© 2020 ESMO. All rights reserved. [esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era](https://esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era)

## ESMO RECOMMENDATIONS

### Cancer Patient Management During COVID-19 Pandemic

Priorities for CRC Patients

#### Chemotherapy in Early Stage (II, III) Colon Cancer

##### Specific Recommendations

- Test for MSI—especially for stage II patients for treatment decisions
- If possible, we recommend clarifying the DPD status in order to adapt the doses of capecitabine
- Prefer the use of capecitabine over infusional 5-FU
- Based on the IDEA trial recommendation, assess whether 3 months of adjuvant treatment will be non-inferior to 6 months of treatment (patient risk and clinical conditions-adapted strategy)
- Avoid weekly blood tests, unless signs of infection and complications are present
- Consider using telemedicine for weekly monitoring of the side effects and dose adaptations
- Before admitting the patient for the next infusion of oxalipatin, consider performing blood testing near home and use telemedicine to evaluate if a delay in the cycle administration needs to be applied
- For patients with recurrent neutropaenia, consider the use of G-CSF to reduce the risk of febrile neutropaenia and hospitalisation



© 2020 ESMO. All rights reserved. [esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era](https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era)

## ESMO RECOMMENDATIONS

### Cancer Patient Management During COVID-19 Pandemic

Priorities for CRC Patients

#### Chemotherapy in Advanced Stage (IV) CRC

##### 1. First-line treatment

- FOLFOX/IRI +/- anti-VEGF or anti-EGFR: consider administering the treatment in the outpatient clinic and provide the maximum support to prevent side effects; consider the application of pegfilgrastim in higher-risk patients to prevent febrile neutropaenia and hospitalisation
- FOLFIRI or FOLFOX +/- anti-VEGF or anti-EGFR: consider administering the treatment in the outpatient clinic and the application of pegfilgrastim in higher-risk patients to prevent febrile neutropaenia and hospitalisation, in particular for patients with comorbidities and history of chemotherapy-induced neutropaenia
- Anti-EGFR in combination with either FOLFIRI or FOLFOX: consider administering the treatment in the outpatient clinic in a 2-week interval rather than 1-week interval for cetuximab. Alternatively, discuss the use of panitumumab

##### 2. Second-line treatment

- For patients with slow progression/growth consider administering the treatment every 2 weeks. If not possible due to toxicity and slow recovery, consider administering the treatment every 3 weeks

##### 3. Maintenance therapy

- When indicated, a 3-week interval should be considered. Consider administration of capecitabine instead of infusional 5-FU

##### 4. Third-line treatment with regorafenib and TAS-102

- Consider the use of telemedicine for weekly control of the side effects. Blood tests may be performed close to home



© 2020 ESMO. All rights reserved. [esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era](https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era)

**Cancer Patient  
Management During  
COVID-19 Pandemic**

Priorities for CRC Patients

**Radiotherapy for Early Stage Rectal Cancer**

Specific Recommendations

- Consider administering short course radiotherapy (5 x 5) +/- capecitabine instead of long course radiotherapy
- When a combinational chemotherapy with oxaliplatin is planned, consider administering capecitabine instead of infusional 5-FU

## Druge dolgoročne posledice?

- Onkogeni potencial virusa?
- Vpliv na presejanje
- Zmanjšan obseg kirurškega zdravljenja

**... več na predavanju...**



# NTRK GENSKA FUZIJE PRI BOLNIKIH S KOLOREKTALNIM RAKOM

asist. mag. Zvezdana Hlebanja, dr. med.  
spec. internistične onkologije  
Onkološki inštitut Ljubljana

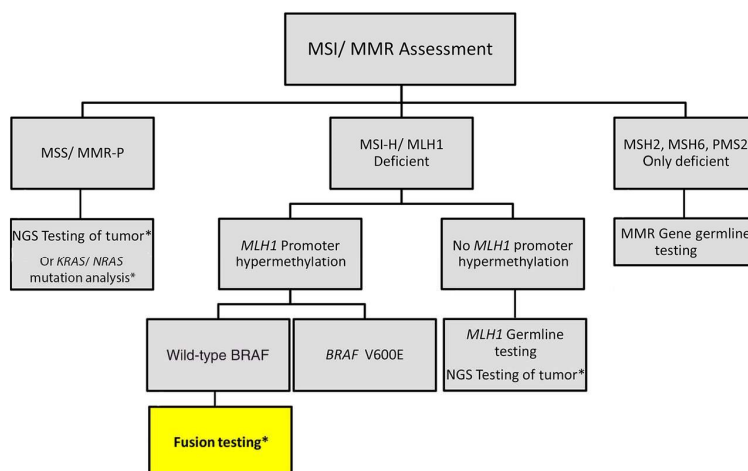
## POVZETEK 1

- ❖ Tropomiozinske receptorske kinaze (TRK) so proteini vpleteni v delovanje živčnega sistema
- ❖ NTRK1, NTRK2 in NTRK3 geni nosijo zapis za TRKA, TRKB in TRKC
- ❖ NTRK genske fuzije so mutacije, ki vodijo v nastanek raka
- ❖ NTRK genske fuzije so pogoste pri redkih rakih in redke pri pogostih rakih
- ❖ TRK inhibitorji so peroralna zdravila za zdravljenje solidnih rakov z NTRK gensko fuzijo neglede na histologijo
- ❖ Za iskanje NTRK fuzij je na voljo več diagnostičnih metod, zlasti IHC in NGS

## POVZETEK 2

- ❖ NTRK fuzije pri kolorektalnih rakih so redke
- ❖ Povezane so z mikrosatelitskim statusom tumorja
- ❖ Fuzije NTRK so pogostejše pri MSI-H kolorektalnih karcinomih, večina ima izgubljeno ekspresijo MMR- MLH1 in PMS2
- ❖ Fuzije NTRK se medsebojno izključujejo z drugimi genskimi spremembami (KRAS, NRAS, BRAF600E,..)
- ❖ NTRK fuzije so pogostejše pri desno ležečih, slabo diferenciranih tumorjih
- ❖ Kandidati pri katerih bomo aktivno iskali NTRK gensko fuzijo so bolniki z MSI-H statusom in so KRAS, NRAS in BRAF nemutirani
- ❖ Presejalna metoda za določanje teh mutacij je imunohistokemična (IHC), v kolikor je ta pozitivna pa še NGS
- ❖ Ob dokazani NTRK fuziji so bolniki kandidati za zdravljenje z TRK inhibitorji

## ALGORITEM MOLEKULARNEGA TESTIRANJA PRI KOLOREKTALNEM RAKU



\*For colorectal carcinoma with distant metastases



# IMUNOTERAPIJA V ZDRAVLJENJU RDČD

Doc.dr.Tanja Mesti, dr.med.

10 šola prebavil

12 November 2020

## BIOMARKERJI

MSI-H/dMMR Phenotype

### Exploring Personalized Immuno-Oncology

Tumor and Immune Biomarkers Under Investigation to Better Predict Potential Responses to I-O Therapy<sup>1-3</sup>

**Tumor antigens**  
Antigens produced by the tumor that are recognized as foreign by the host immune system and prime the immune system for tumor destruction<sup>1,2</sup>  
TMB | MSI-H/dMMR | Neoantigens

**Inflamed tumors**  
A subset of tumors that show evidence of immune cell infiltration and activation in the tumor microenvironment<sup>3</sup>  
PD-L1 | PD-L2 | TILs | Inflammation gene signatures

**Immune suppression**  
Mechanisms to dampen the immune response by suppressing T-cell activation, promoting T-cell exhaustion, or activating regulatory T cells<sup>1,4,5</sup>  
LAG-3 | Tregs | MDSCs | IDO

**Host environment**  
Distinct factors to the individual that have the ability to influence cancer initiation, progression, and/or response to anticancer treatment<sup>5,6</sup>  
Microbiome | Germline mutations

- PD-L1 has been studied extensively to evaluate its potential correlation with outcomes to checkpoint inhibitors<sup>7</sup>  
— Its predictive value depends on the treatment and tumor type
- Biomarkers are not necessarily mutually exclusive entities (eg, patients who are MSI-H may also have BRAF mutations)<sup>8</sup>

\*Effector T cell or NK cell.  
1. Ma W, et al. *J Hematol Oncol*. 2016;9:47. 2. Gibney GT, et al. *Lancet Oncol*. 2016;16:e542–e551. 3. Spranger S. *Int Immunol*. 2016;28(8):383–391. 4. Yuan J, et al. *J Immunother Cancer*. 2016;4:3. 5. Sharma P, Allison JP. *Science*. 2015;348(6230):56–61. 6. Goodwin PJ, et al. *J Clin Oncol*. 2010;28(26):4019–4021. 7. Meng X, et al. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(10):868–876.

## Colorectal Cancer: Two Different Diseases

CIN+ (85%) Chromosomal Instability	MSI-H (15%) Genetic (Microsatellite) Instability
Aneuploidy, loss of heterozygosity/loss of genetic material	Diploidy, no loss of heterozygosity
Proficient Mismatch Repair system Microsatellite stable (MSS)	Deficient Mismatch repair system Microsatellite instability (MSI)
Sporadic or Familial Adenomatous Polyposis (FAP)	Sporadic or Lynch syndrome
95% of metastatic colorectal cancer	5% of metastatic colorectal cancer Prognosis and chemosensitivity of MSI seems worse vs MSS <sup>1-3</sup>
More prevalent in distal location	More prevalent in proximal location
Frequent mutation of KRAS	Frequent mutation of BRAF <sup>V600E</sup>
Tumor mutation burden low	Tumor mutation burden high Increased immune infiltration, higher tumour neo-antigens
No clear efficacy of immune check point inhibitor <sup>4</sup>	Efficacy of immune check point inhibitor in phase I and II <sup>4-7</sup>

1. Venderbosch S et al. Clin Canc Res 2014;20:5322-30; 2. Innocenti F et al. J Clin Oncol 2019;37:1217-1227; 3. Tougeron D et al. Int J Cancer 2020;Epub; 4. Le DT et al. N Engl J Med 2015;372:2509-20; 5. Le D et al. J Clin Oncol 2020;38:11-19; 6. Overman M et al. Lancet Oncol 2017;18:1162-91; 7. Overman M et al. J Clin Oncol 2018;36:173-79

PRESENTED AT: **2020 ASCO ANNUAL MEETING** #ASCO20 Order of the program of the author, alphabetical by first name PRESENTED BY: Thierry Andre, MD

## Tumors Use Complex, Overlapping Mechanisms to Evade and Suppress the Immune System<sup>1,2</sup>

MSI-H/dMMR Phenotype

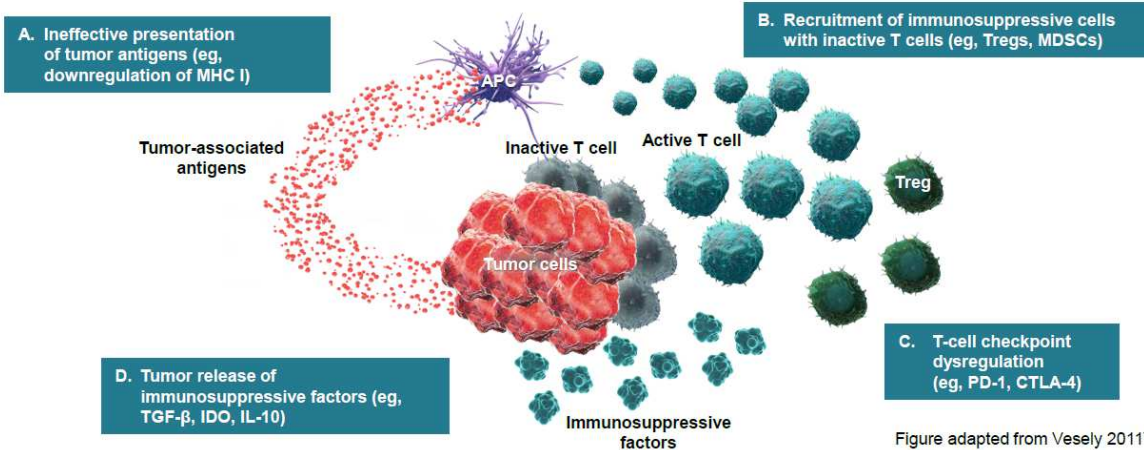
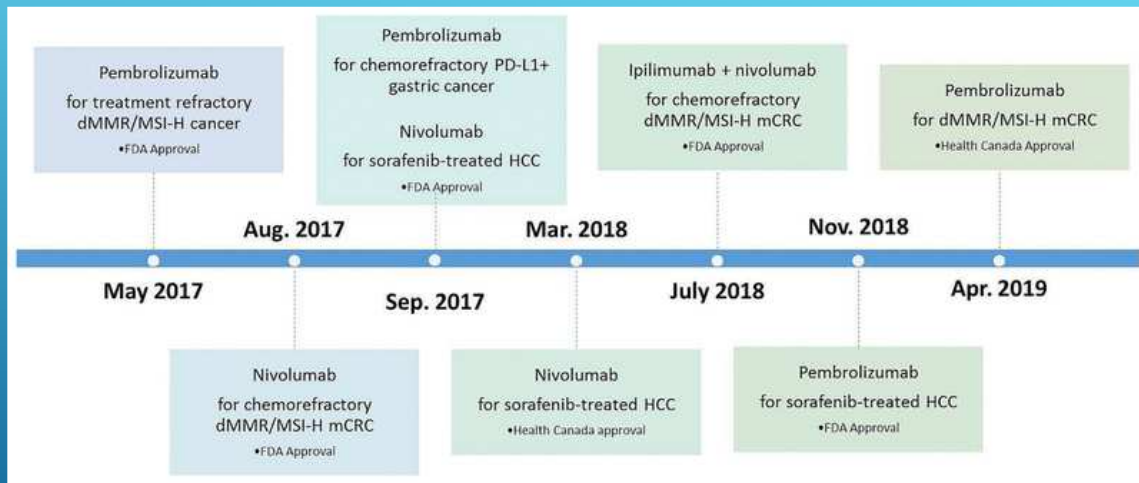


Figure adapted from Vesely 2011<sup>1</sup>

1. Vesely MD, et al. Ann Rev Immunol. 2011;29:235-271; 2. Sharma P, Allison JP. Science. 2015;348(6230):56-61.



U.S. Food and Drug Administration (FDA) and Health Canada approvals for checkpoint inhibitors in gastrointestinal cancers up to 30 June 2019. It should be noted that, in Canada, Health Canada approval does not necessarily imply drug access on a provincial formulary. dMMR/MSI-H = deficient mismatch repair/high microsatellite instability; mCRC = metastatic colorectal cancer; HCC = hepatocellular carcinoma.

## Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase 3 KEYNOTE-177 Study

Thierry André,<sup>1</sup> Kai-Keen Shiu,<sup>2</sup> Tae Won Kim,<sup>3</sup> Benny Vittrup Jensen,<sup>4</sup> Lars Henrik Jensen,<sup>5</sup> Cornelis Punt,<sup>6</sup> Denis Smith,<sup>7</sup> Rocio Garcia-Carbonero,<sup>8</sup> Manuel Benavides,<sup>9</sup> Peter Gibbs,<sup>10</sup> Christelle de la Fouchardiere,<sup>11</sup> Fernando Rivera,<sup>12</sup> Elena Elez,<sup>13</sup> Johanna Bendell,<sup>14</sup> Dung T. Le,<sup>15</sup> Takayuki Yoshino,<sup>16</sup> Ping Yang,<sup>17</sup> Mohammed Farooqui,<sup>18</sup> Patricia Marinello,<sup>18</sup> and Luis A. Diaz Jr<sup>19</sup>

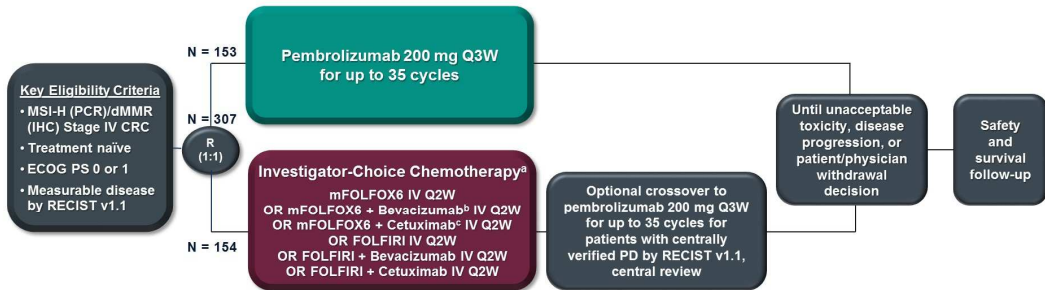
<sup>1</sup>Sorbonne Université and Hôpital Saint Antoine, Paris, France; <sup>2</sup>University College Hospital, NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; <sup>3</sup>Asan Medical Center, University of Ulsan, Seoul, Republic of Korea; <sup>4</sup>Herlev and Gentofte Hospital, Herlev, Denmark; <sup>5</sup>University Hospital of Southern Denmark, Vejle, Denmark; <sup>6</sup>Amsterdam University Medical Centers, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands; <sup>7</sup>Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France; <sup>8</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Ima12, CNIO, UCM, Madrid, Spain; <sup>9</sup>Hospital Regional Universitario de Malaga, Malaga, Spain; <sup>10</sup>Western Health, St Albans, Australia; <sup>11</sup>Léon Bérard Center, Lyon, France; <sup>12</sup>Hospital Universitario Marques de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Spain; <sup>13</sup>Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain; <sup>14</sup>Sarah Cannon Research Institute/Tennessee Oncology, Nashville, TN, USA; <sup>15</sup>Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, Baltimore, MD, USA; <sup>16</sup>National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan; <sup>17</sup>MSD China, Beijing, China; <sup>18</sup>Merck & Co., Inc. Kenilworth, NJ, USA; <sup>19</sup>Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

PRESENTED AT: **2020 ASCO ANNUAL MEETING**

#ASCO20  
Slides are the property of the author. permission required for reuse.

PRESENTED BY: Thierry Andre, MD

# KEYNOTE-177 Study Design (NCT02563002)



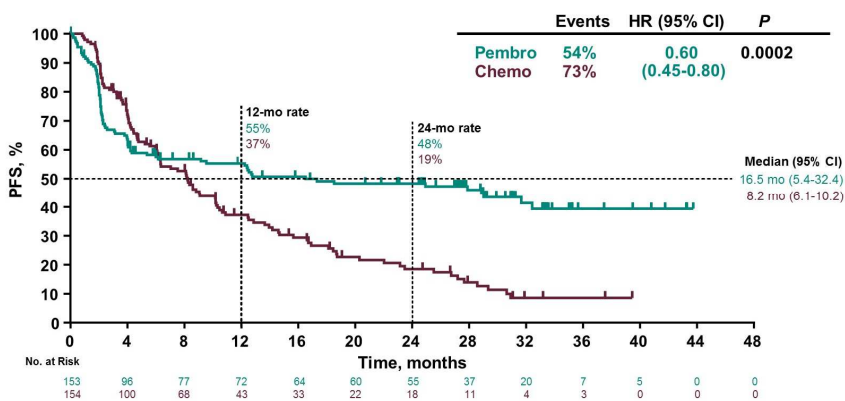
- Dual-Primary endpoints: PFS per RECIST v1.1 per blinded independent central review (BICR) and OS
- Secondary endpoints: ORR per RECIST v1.1 by BICR, safety
- Tumor response assessed at week 9 and Q9W thereafter per RECIST v1.1 by BICR

<sup>a</sup>Chosen before randomization; <sup>b</sup>Bevacizumab 5 mg/kg IV; <sup>c</sup>Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> over 2 hours then 250 mg/m<sup>2</sup> IV over 1 hour weekly. IHC, immunohistochemistry with IMLH1, MSH2, MSH6, PMS2; PCR, polymerase chain reaction; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; ORR, overall response rate; Q9W, every 9 weeks.

PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO20 PRESENTED BY: Thierry Andre, MD

## ČAS DO PROGRESA

### Progression-Free Survival



Median study follow-up: 32.4 months (range, 24.0 – 48.3); PFS (time from randomization to first documented disease progression or death) assessed per RECIST v1.1 by BICR. Superiority of pembrolizumab vs chemotherapy for PFS was demonstrated at the pre-specified one-sided  $\alpha = 0.0117$ . Data cut-off: 19Feb2020.

PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO20 PRESENTED BY: Thierry Andre, MD

## Antitumor Response

	Pembrolizumab N = 153	Chemotherapy N = 154
<b>ORR, n (%)</b>	<b>67 (43.8)</b>	<b>51 (33.1)</b>
Difference, estimate (95% CI)	10.7 (-0.2-21.3)	
P-value	0.0275	
<b>Best Overall Response, n (%)</b>		
Complete response	17 (11.1)	6 (3.9)
Partial response	50 (32.7)	45 (29.2)
Stable disease	32 (20.9)	65 (42.2)
Disease control rate (CR+PR+SD)	99 (64.7)	116 (75.3)
Progressive disease	45 (29.4)	19 (12.3)
Not evaluable	3 (2.0)	2 (1.3)
No assessment	6 (3.9)	17 (11.0)
<b>Median time to response (range), mo</b>	<b>2.2 (1.8-18.8)</b>	<b>2.1 (1.7-24.9)</b>

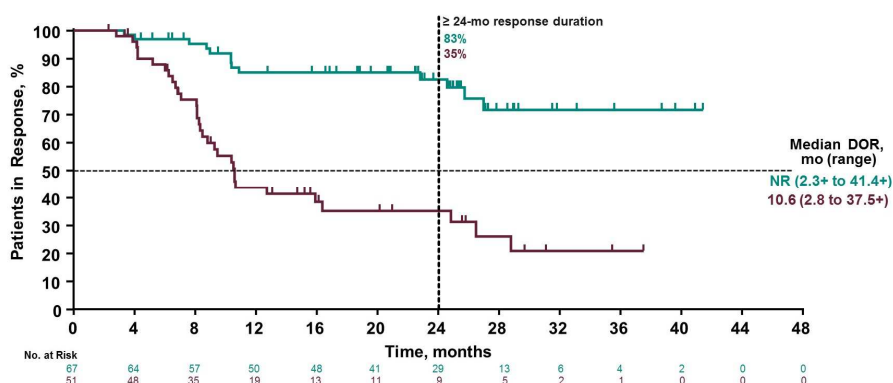
Data cut-off: 19Feb2020; Response assessed per RECIST v1.1 by BICR.

PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO20  
Slides are the property of the author; permission required for reuse.

PRESENTED BY: Thierry Andre, MD

## Duration of Response



Duration of Response assessed per RECIST v1.1 by BICR; Data cut-off: 19Feb2020.

PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO20  
Slides are the property of the author; permission required for reuse.

PRESENTED BY: Thierry Andre, MD



# VARNOSTNI PROFIL

## Immune-Mediated AEs and Infusion Reactions

	Pembrolizumab N = 153		Chemotherapy N = 143	
All	31%		13%	
Grade ≥3	9%		2%	
Discontinued	7%		0	
Died	0		0	
<b>Incidence &gt;0%</b>	<b>All</b>	<b>Grade ≥3</b>	<b>All</b>	<b>Grade ≥3</b>
Hypothyroidism	12%	0	2%	0
Colitis	7%	3%	0	0
Hyperthyroidism	4%	0	0	0
Pneumonitis	4%	0	1%	0
Adrenal insufficiency	3%	1%	0	0
Hepatitis	3%	3%	0	0
Infusion reactions	2%	0	8%	1%
Hypophysitis	1%	0	0	0
Myocarditis	0	0	1%	0
Myositis	1%	0	0	0
Nephritis	1%	0	0	0
Pancreatitis	1%	1%	0	0
Severe skin reactions	1%	1%	1%	1%
Thyroiditis	1%	0	0	0
Type 1 Diabetes Mellitus	1%	1%	0	0

Based on a list of terms specified by the sponsor and included by the investigator regardless of attribution to study treatment or immune relatedness; Data cutoff: 19Feb2020.

PRESENTED AT: **2020 ASCO**  
ANNUAL MEETING

#ASCO20  
Slides are the property of the author; permission required for reuse.

PRESENTED BY: Thierry Andre, MD

## Summary and Conclusions

- Pembrolizumab provided a clinically meaningful and statistically significant improvement in PFS versus chemotherapy in patients with MSI-H mCRC
  - Median PFS: 16.5 vs 8.2 months
  - HR 0.60, 95% CI 0.45-0.80;  $P = 0.0002$
  - 24-month PFS rates: 48.3% vs 18.6%
- Responses were more durable with pembrolizumab versus chemotherapy
  - Overall response rate: 43.8% vs 33.1% ( $P = 0.0275$ )
  - Median duration of response: not reached vs 10.6 months
- Improved safety profile with pembrolizumab versus chemotherapy
  - Lower incidence of grade ≥3 treatment-related events (22% vs 66%)
- Pembrolizumab should be new standard-of-care as first-line therapy in patients with MSI-H mCRC

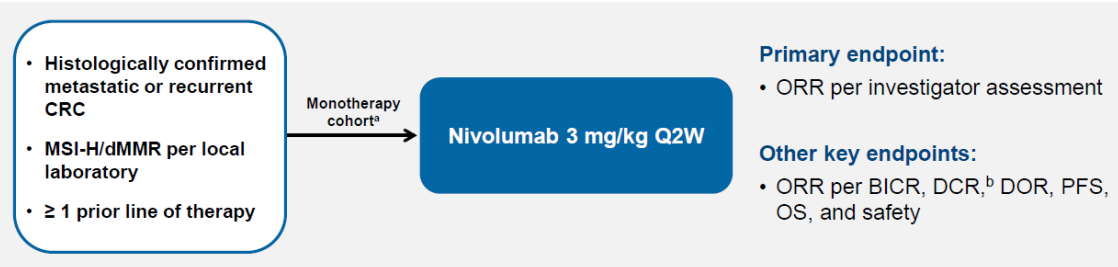
PRESENTED AT: **2020 ASCO**  
ANNUAL MEETING

#ASCO20  
Slides are the property of the author; permission required for reuse.

PRESENTED BY: Thierry Andre, MD



## CheckMate 142 Monotherapy Cohort Study Design<sup>1,2</sup>



**Primary analysis (N = 74):** efficacy per BICR and safety; median follow-up, 12 months (0.3–31.7),<sup>c</sup> 13.4 months (range, 10–32),<sup>d</sup> and 21 months (range, 17–40)<sup>d</sup>

### Subset analysis<sup>1</sup>:

- Group A (n = 53): received ≥ 3 prior chemotherapies, including a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan
- Group B (n = 21): did not receive prior treatment with all 3 of these chemotherapies (fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan)

<sup>a</sup>Enrollment was staggered with additional patients being enrolled if ≥ 7 of the first 19 centrally confirmed MSI-H patients had a confirmed response (CR or PR). <sup>b</sup>Patients with a CR, PR, or SD for ≥ 12 weeks. <sup>c</sup>Time between first dose date and last known date alive. <sup>d</sup>Time from first dose to database cutoff.

1. Overman MJ, et al. Oral presentation at ASCO-GI 2018; 2. Overman MJ, et al. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1182–1191.

## ODGOVOR

### Efficacy in Patients With MSI-H/dMMR mCRC

	All patients <sup>a</sup> N = 74	Group A <sup>a,b</sup> n = 53	Group B <sup>a,c</sup> n = 21
<b>ORR, n (%)</b> [95% CI]	25 (34) [23.2, 45.7]	14 (26) [15.3, 40.3]	11 (52) [29.8, 74.3]
<b>Best overall response, n (%)</b>			
CR	7 (9)	4 (8)	3 (14)
PR	18 (24)	10 (19)	8 (38)
SD	23 (31)	16 (30)	7 (33)
PD	22 (30)	19 (36)	3 (14)
Unable to determine	4 (5)	4 (8)	0
<b>Disease control, n (%)<sup>d</sup></b> [95% CI]	46 (62) [50.1, 73.2]	29 (55) [40.4, 68.4]	17 (81) [58.1, 94.6]
<b>Median DOR (range), months</b>	NR (1.4+ to 31.6+)	NR (4.6+ to 27.2+)	NR (1.4+ to 31.6+)
<b>Median duration of SD (range), months</b>	8.3 (4.2, NE)	8.5 (4.1, NE)	5.3 (2.6, NE)

- July 31, 2017: Nivolumab received accelerated approval from the US FDA for patients with MSI-H/dMMR mCRC that progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan based on overall response rate and duration of response from an earlier median follow-up of 12 months<sup>2</sup>

<sup>a</sup>BICR data with a median follow-up of 21 months (range, 17–40), defined as time from first dose to data cut-off. <sup>b</sup>Group A patients received ≥ 3 prior chemotherapies including a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan. <sup>c</sup>Group B patients did not receive prior treatment with all 3 of these chemotherapies (fluoropyrimidine, oxaliplatin and irinotecan). <sup>d</sup>Patients with a CR, PR, or SD for ≥ 12 weeks.

1. Overman MJ, et al. Oral presentation at ASCO-GI 2018. 2. OPDIVO® [Prescribing Information]. (Lanugon) 2017.

# ODGOVOR

## Deepening of Response With Longer Follow-Up<sup>1</sup>

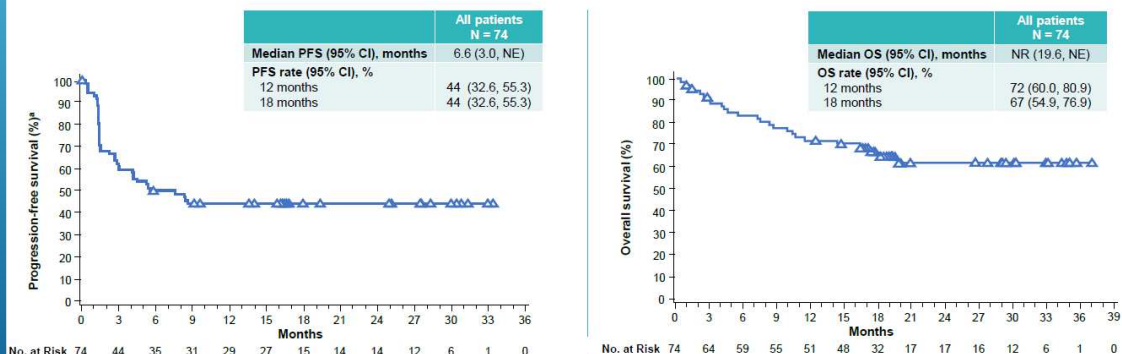
	All patients N = 74 <sup>a</sup>	
	13-Month follow-up <sup>b,2</sup>	21-Month follow-up <sup>b</sup>
<b>ORR, n (%)</b> [95% CI]	24 (32) [22.0, 44.3]	25 (34) [23.2, 45.7]
<b>Best overall response, n (%)</b>		
CR	2 (3)	7 (9)
PR	22 (30)	18 (24)
SD	25 (34)	23 (31)
PD	21 (28)	22 (30)
Not determined	4 (5)	4 (5)
<b>Disease control, n (%)<sup>c</sup></b>	47 (64)	46 (62)

- CR rates increased in all patients with longer follow-up
- Similar trends in CR were observed in groups A and B<sup>d</sup>

<sup>a</sup>BICR data; <sup>b</sup>Defined here as the time from first dose to data cutoff; <sup>c</sup>Patients with a CR, PR, or SD for  $\geq 12$  weeks; <sup>d</sup>Group A patients received  $\geq 3$  prior chemotherapies, including a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan. Group B patients did not receive treatment with all 3 of these chemotherapies (fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan).  
1. Overman MJ, et al. Oral presentation at ASCO-GI 2018; 2. Overman MJ, et al. *Lancet Oncol* 2017;18:1182-1191.

# ČAS DO PROGRESA IN CELOKUPNO PREŽIVETJE

## Progression-Free Survival and Overall Survival: All Patients



Overman MJ, et al. Oral presentation at ASCO-GI 2018.

# VARNOSTNI PROFIL

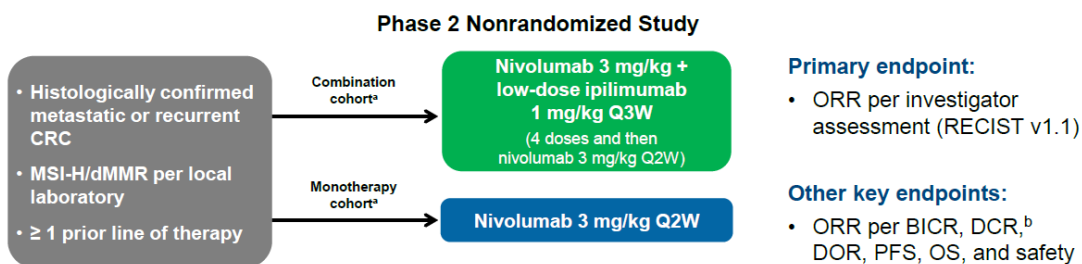
## Safety Summary

Patients, n (%)	All patients <sup>a</sup> N = 74	
	Any grade	Grade 3–4
Any TRAE	54 (73)	15 (20)
Any serious TRAE	10 (14) <sup>a</sup>	9 (12)
Any TRAE leading to discontinuation <sup>b</sup>	6 (8)	5 (7)
<b>TRAEs reported in &gt; 10% of patients<sup>c</sup></b>		
Fatigue	17 (23)	1 (1)
Diarrhea	16 (22)	1 (1)
Pruritus	12 (16)	0
Lipase increased	9 (12)	6 (8)
Rash	8 (11)	0

- No new safety signals were reported in 21 month follow-up
- Safety was consistent across subgroups evaluated

<sup>a</sup>One patient had a grade 5 event of sudden death; <sup>b</sup>Reasons for discontinuation included acute kidney injury (n = 1), alanine aminotransferase increased (n = 1), autoimmune disease (n = 1), colitis (n = 1), duodenal ulcer (n = 1), and stomatitis (n = 1); <sup>c</sup>Hypothyroidism (grade 1-2) was reported in 7 (9%) patients and no grade 3-4 events were observed.  
Overman MJ, et al. Oral presentation at ASCO-GI 2018.

## CheckMate 142 Study Design (nivolumab + low-dose ipilimumab; 2L+)<sup>1-4</sup>



- Results of the monotherapy cohort (N = 74) with a median follow-up of 13.4 months (range, 10–32) are presented<sup>1,2,c</sup>
- Results from the combination cohort (N = 119), after median follow-up of 13.4 months (range, 9–25) and 25.4 months (range, 21.4–37.2) are presented<sup>3,4,c</sup>

<sup>a</sup>Enrollment was staggered with additional patients being enrolled if ≥7 of the first 19 centrally confirmed MSI-H patients had a confirmed response (CR or PR). CheckMate 142 monotherapy and combination therapy cohorts were not randomized or designed for a formal comparison; <sup>b</sup>Patients with a CR, PR, or SD for ≥12 weeks; <sup>c</sup>Defined here as the time from first dose to data cutoff.  
1. André T, et al. Oral presentation at ASCO-GI 2018. 2. Overman MJ, et al. *Lancet Oncol* 2017;18:1182–1191; 3. Overman MJ, et al. *J Clin Oncol* 2018;8:773–779. 4. Overman MJ, et al. Poster presentation at ASCO-GI 2019.

## Investigator-Assessed Response and Disease Control (nivolumab + low-dose ipilimumab; 2L+)<sup>1,2,3</sup>

	Median FU 13.4 months <sup>1,2</sup> Investigator assessment (N = 119)	Median FU 13.4 months <sup>1,2</sup> BICR assessment (N = 119)	Median FU 25.4 months <sup>3</sup> Investigator assessment (N = 119)
<b>ORR, n (%)</b>	65 (55)	58 (49)	69 (58)
[95% CI]	[45–64]	[40–58]	[49–67]
Complete response	4 (3)	5 (4)	7 (6)
Partial response	61 (51)	53 (45)	62 (52)
Stable disease	37 (31)	39 (33)	33 (28)
Progressive disease	14 (12)	17 (14)	14 (12)
Not determined	3 (3)	4 (3)	3 (3)
Not reported	0	1 (1)	0
<b>Disease control for ≥12 weeks,<sup>a</sup> n (%)</b>	95 (80)	94 (79)	96 (81)
[95% CI]	[72–87]	[71–86]	[72–87]

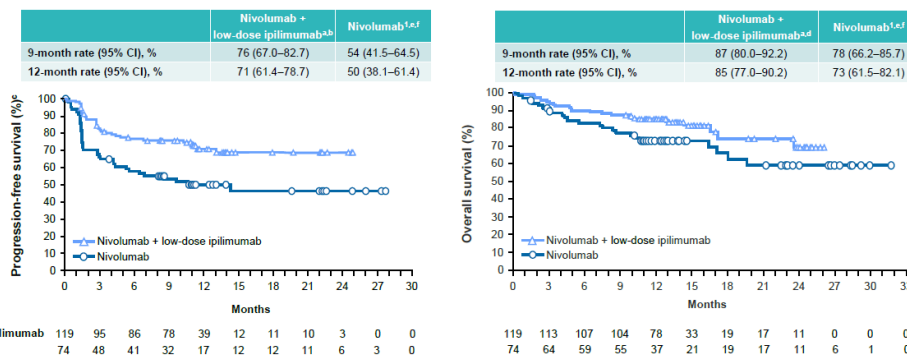
- July 11, 2018: Nivolumab plus low-dose ipilimumab received accelerated approval from the US FDA for adult and pediatric (12 years and older) patients with MSI-H/dMMR mCRC that progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan,<sup>4</sup> based on overall response rate and duration of response from a median follow-up of 13.4 months<sup>1</sup>

<sup>a</sup>Disease control was defined as patients with a CR, PR, or SD for ≥ 12 weeks.

1. Overman MJ, et al. *J Clin Oncol* 2018;36:773–779; 2. André T, et al. Oral presentation at ASCO-GI 2018; 3. Overman MJ, et al. Poster presentation at ASCO-GI 2019; 4. OPDIVO® [prescribing information]. July 2018.

# ČAS DO PROGRESA IN CELOKUPNO PREŽIVETJE

## Progression-Free and Overall Survival (nivolumab + low-dose ipilimumab; 2L+)<sup>1–3</sup>



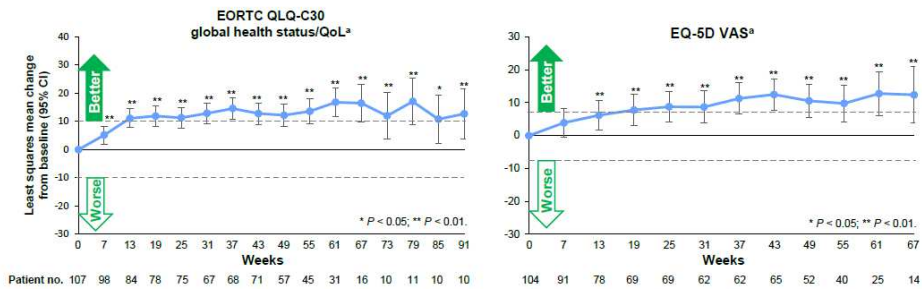
- With similar follow-up (13.4 months), combination therapy provided improved PFS and OS relative to monotherapy<sup>a,e,f</sup>

<sup>a</sup>Median follow-up was 13.4 months (range, 9–25); <sup>b</sup>Median PFS was not reached (95% CI, not estimable); <sup>c</sup>PFS per investigator assessment; <sup>d</sup>Median OS was not reached (95% CI, 18.0–not estimable); <sup>e</sup>Median follow-up was 13.4 months (range, 10–32); <sup>f</sup>CheckMate 142 monotherapy and combination therapy cohorts were not randomized or designed for a formal comparison.

1. Overman MJ, et al. *J Clin Oncol* 2018;36:773–779; 2. André T, et al. Oral presentation at ASCO-GI 2018; 3. Overman MJ, et al. *Lancet Oncol* 2017;18:1182–1191.

# KVALITETA ŽIVLJENJA

## Quality of Life (nivolumab + low-dose ipilimumab; 2L+) <sup>1,2</sup>

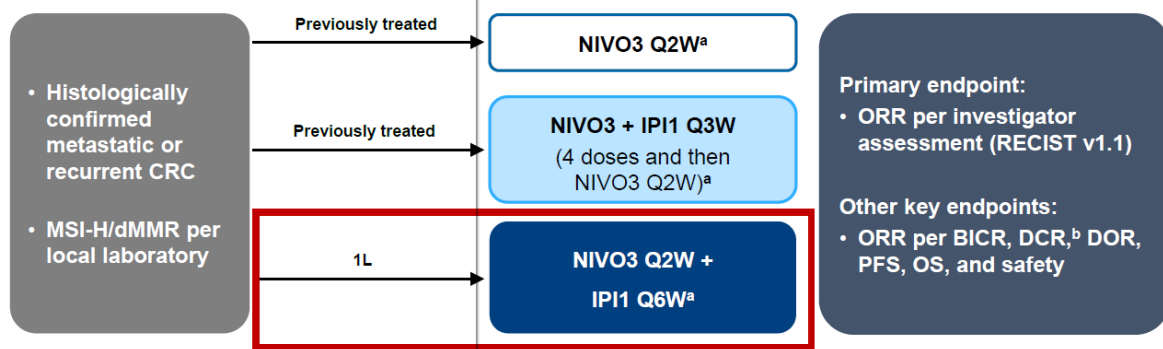


- Statistically significant and clinically meaningful improvements were achieved in key quality of life measures, with improvements maintained for extended periods while on treatment
- Median follow-up was 13.4 months (range, 9–25)

<sup>a</sup>Changes in mean scores over time were analyzed using linear mixed models adjusted for baseline score. Changes from baseline of  $\geq 10$  points (EORTC QLQ-C30) and  $\geq 7$  points (EQ-5D VAS) were regarded as clinically meaningful.<sup>3,4</sup>

1. Overman MJ, et al. *J Clin Oncol* 2018;36:773–779. 2. André T, et al. Oral presentation at ASCO-GI 2018. 3. Osoba D, et al. *J Clin Oncol* 1998;16:139–144. 4. Pickard AS, et al. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:70.

## CheckMate 142 1L Cohort C3 Study Design<sup>1–3</sup>



- Median follow-up for the 1L nivolumab plus low-dose ipilimumab cohort was 19.9 months (range, 15.4–24.6)<sup>c,4</sup>

<sup>a</sup>Until disease progression or discontinuation in patients receiving study therapy beyond progression, discontinuation due to toxicity, withdrawal of consent, or the study end; <sup>b</sup>Patients with a CR, PR, or SD for  $\geq 12$  weeks divided by the number of treated patients; <sup>c</sup>Time from first dose to data cutoff

1. Overman MJ, et al. *Lancet Oncol* 2017;18:1182–1191; 2. Overman MJ, et al. *J Clin Oncol* 2018;36:773–779; 3. Lenz HJ, et al. Oral presentation at ESMO 2018; 4. Lenz HJ, et al. Poster presentation at ASCO 2019. 3521.

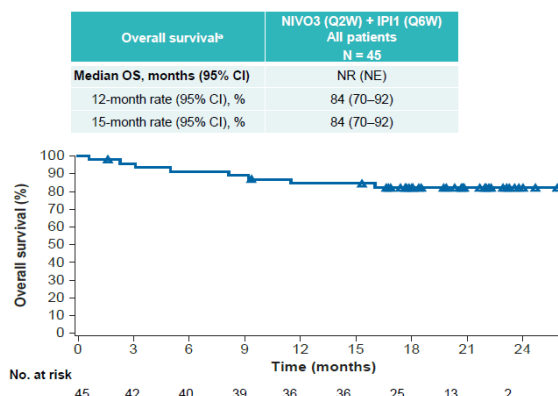
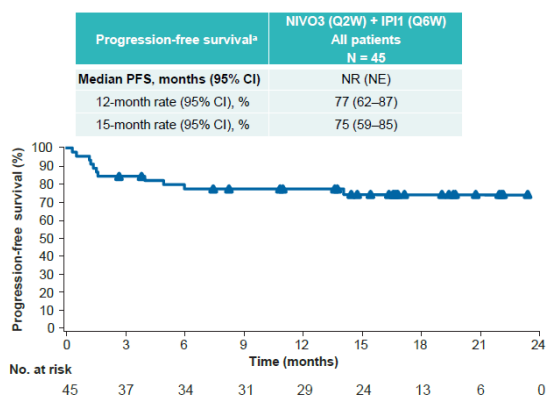
## Response, Disease Control, and Durability<sup>a</sup>

	NIVO3 (Q2W) + IPI1 (Q6W) N = 45	
	BICR assessed	Investigator assessed
<b>ORR<sup>b</sup>, n (%)</b> [95% CI]	26 (58) [42–72]	29 (64) [49–78]
<b>Best overall response, n (%)<sup>c</sup></b>		
Complete response	8 (18)	4 <sup>c</sup> (9)
Partial response	18 (40)	25 (56)
Stable disease	10 (22)	9 (20)
Progressive disease	7 (16)	6 (13)
Not determined	2 (4)	1 (2)
<b>DCR<sup>d</sup>, n (%)</b> [95% CI]	35 (78) [63–89]	38 (84) [71–94]
<b>Median TTR (range), months</b>	1.6 (1.2–16.3)	2.6 (1.2–13.8)
<b>Median DOR (range), months</b>	NR (3.3+ to 20.8+)	NR (1.4+ to 20.8+)

<sup>a</sup>Median follow-up of 19.9 months; <sup>b</sup>Patients with CR or PR divided by the number of treated patients; <sup>c</sup>One patient was incorrectly reported as CR instead of PR. CR was based on surgical pathology and not RECIST v1.1; <sup>d</sup>Patients with a CR, PR, or SD for ≥ 12 weeks divided by the number of treated patients.  
Lenz HJ, et al. Poster presentation at ASCO 2019. 3521.

# ČAS DO PROGRESA IN CELOKUPNO PREŽIVETJE

## Progression-Free and Overall Survival



<sup>a</sup>Per investigator assessment.  
Lenz HJ, et al. Poster presentation at ASCO 2019. 3521.



# VARNOSTNI PROFIL

## Safety Summary

Patients, n (%)	NIVO3 (Q2W) + IPI1 (Q6W) (N = 45) <sup>a</sup>	
	Any grade	Grade 3–4
<b>Any TRAE<sup>b</sup></b>	35 (78)	9 <sup>c</sup> (20)
<b>Any serious TRAE<sup>b</sup></b>	7 (16)	5 (11)
<b>Any TRAE leading to discontinuation</b>	5 <sup>d</sup> (11)	2 (4)
<b>TRAEs reported in &gt;15% of patients</b>		
Pruritus	15 (33)	0
Hypothyroidism	8 (18)	1 (2)
Arthralgia	8 (18)	0
Asthenia	7 (16)	1 (2)

- No new safety signals or treatment-related deaths were reported with longer follow-up
- Overall, 20% of patients had grade 3–4 TRAEs
- TRAEs of any grade led to discontinuation in 5 (11%) patients

<sup>a</sup>Median follow-up of 19.9 months; <sup>b</sup>A patient may have had more than one TRAE; <sup>c</sup>Included 1 case each (2%) of adrenal insufficiency, asthenia, congestive cardiomyopathy, hypothyroidism, increased blood creatinine, and respiratory failure; 2 cases (4%) of colitis; and 3 cases (7%) of increased transaminases. Respiratory failure (fatal, grade 4) was in the setting of septic shock and hyponatremia requiring aggressive hydration; <sup>d</sup>Included 1 case each (2%) of arthritis, congestive cardiomyopathy, encephalitis, increased blood creatinine, and respiratory failure. TRAEs assessed using MedDRA v21.1 and CTCAE v4.0.  
Lenz HJ, et al. Poster presentation at ASCO 2019. 3521.

## IMUNOTERAPIJA V ZDRAVLJENJU RDČD PRIKAZ PRIMERA

Katja Leskovšek, dr. med.  
Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

### DECEMBER 2019

- 33-letni bolnik.
- Stenozičen tumor hepatalne fleksure.
- CT prsnega koša in trebuha s KS: brez znakov za razsoj bolezni.
- Operacija v SB Izola (23.12.2019): razširjena desnostranska hemikolektomija z ileodescendo-anastomozo in D3 limfadenektomijo.

Histološki izvid:  
nediferenciran karcinom transverznega kolona, vraščanje v perikolično  
maščevje, perforacija visceralnega peritoneja, karcinomska limfangioza,  
resekcija v zdravo;  
**pT4aN0 (0/49), MSI-S.**

## FEBRUAR 2020 – I. PREGLED PRI INTERNISTU ONKOLOGU

### 33-letni bolnik

- Babica po očetovi strani – rak želodca,
- brez kroničnih bolezni, zdravljenje zaradi depresije (2019),
  - brez redne terapije,
  - kadilec (16 let),
- PS po WHO = 0.

### Karcinom DČ

- Stadij II,
- slabi prognostični dejavniki: pT4a nediferenciran karcinom, karcinomska limfangioza,
- MSI stabilen,
- Lab. izvidi: brez večjih odstopanj od normale.

## FEBRUAR – JUNIJ 2020 - ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

### KAPECITABIN MONOTERAPIJA

- Skupno 6 ciklov.
- Po 5. ciklu:
  - NU: utrujenost, tekoče odvajanje blata (do 4x dnevno),
  - **tipna zatrdlina v pooperativni brazgotini (5 x 5 cm),**
  - TM normalna,
  - napoten na UZ trebuha.
- 6. cikel predčasno zaključen zaradi poslabšanja splošnega stanja (utrujenost, izguba apetita, bolečina v hrbtenici).

JULIJ 2020

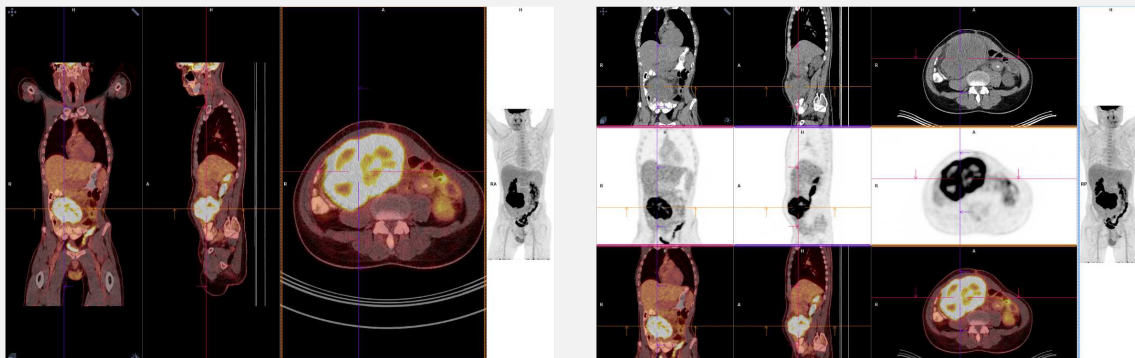
- Hospitalizacija v SB Izola:
  - inapetenca, hujšanje,
  - pekoča bolečina v področju ledvene hrbtenice, ki seva v trebuh,
  - tipna zatrdlina v poop. brazgotini, ki se veča,
  - nespečnost, ponovno jemanje antidepresivov.

- Porast TM Ca 19-9: 138.

- UZ in CT trebuha:

Metastaza parasagitalno desno ob brazgotini, 7,8 x 5,8 cm, več drobnih bezgavk v mezenteriju.

PET CT



Obsežen tumorski infiltrat v desnem hemiabdomnu

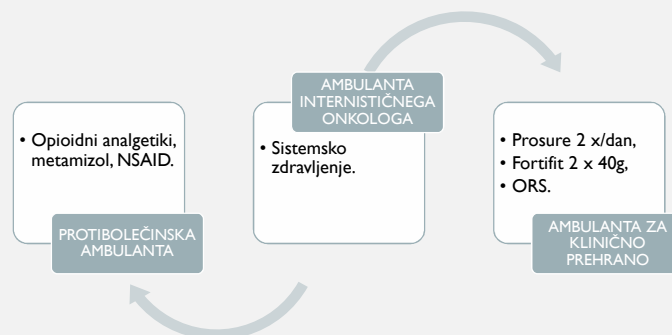
## MR PO PROTOKOLU ZA KARCINOZO PERITONEJEJA



Obsežen tumorski infiltrat v desnem hemiabdomnu

## AVGUST 2020

- Kirurg: klinično **inoperabilen** tumor.
- Konzilij za prebavila: glede na velikost lezije paliativno **obsevanje ni možno**.



## SEPTEMBER – OKTOBER 2020 – SISTEMSKO ZDRAVLJENJE I. REDA

FOLFOX

- Skupno 4 aplikacije.
- KRAS, NRAS, BRAF wildtype - ob 3. aplikaciji dodan PANITUMUMAB.
- NU: utrujenost, slabost, bruhanje po 1. aplikaciji, driska (7 x dnevno), hujšanje po 3. aplikaciji.
- Po 4. aplikacijah klinično in laboratorijsko: **REGRES BOLEZNI**
- **Napredovanje kaheksije – za uvedbo parenteralne prehrane.**

## NOVEMBER 2020

- Dokončen izvid molekularne diagnostike:

MSH2 mutacija razreda I

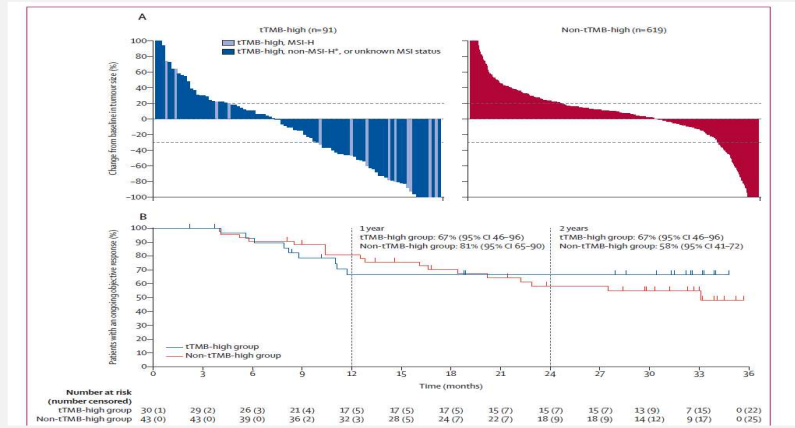
Visoko mutacijsko breme  
TMB 337 mutacij/Mb

- Konzilij za tumorje prebavil: prošnja ZZS za odobritev zdravljenja z imunoterapijo:

PEMBROLIZUMAB

Klinična raziskava:  
KEYNOTE 158

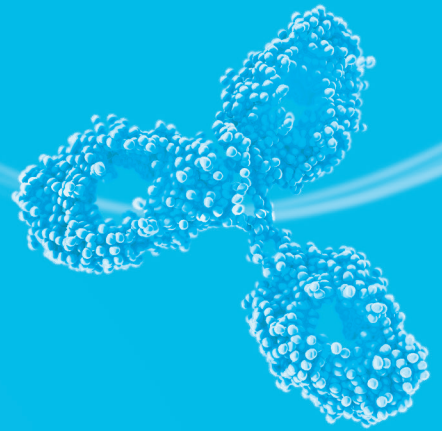
# KEYNOTE 158



Marabelle A, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020; **21**: 1353-65

HVALA ZA POZORNOST!





Emmanuel, 54  
Nigerija  
policist  
Crohnova bolezen

Peter, 42  
Slovenija  
električar  
rak

Bolniki morajo imeti  
dostop do zdravil,  
ki jih potrebujejo.

# podobna biološka zdravila brez meja

## SKRBIMO ZA VAS

Družba Mylan po celem svetu zdravnikom in bolnikom zagotavlja dostop do visokokakovostnih bioloških zdravil.

Slednjega zagotavljajo zavezanost h kontinuiranemu razvoju, kakovostnim raziskavam, nadzoru kakovosti in logistični odličnosti. To je naš svet.

Naš svet je svet, ki mu je mar za vas.

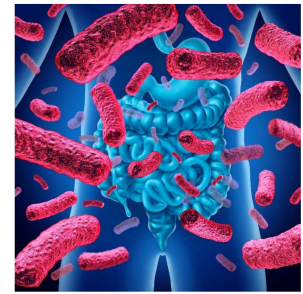
# PREDIKTIVNI BIOMARKERJI PRI ADENOKARCINOMU ŽELODCA IN GEP



Nežka Hribernik, dr. med.  
Šola tumorjev prebavil 2020

## Zaključki

- Zdravljenje adenokarcinoma želodca/GEP se v zadnjih letih spreminja. Odkriva se vedno več molekularnih sprememb, ki bi lahko bile uspešne terapevtske tarče.
- Bolniki s HER2 + rakom želodca/GEP morajo biti prepoznani že ob začetku zdravljenja razsejane bolezni in biti zdravljeni s kombinacijo trastuzumaba/KT na bazi platine.
- V preizkušanju so nova zdravila in kombinacije zdravil za HER2+ tumorje (npr. T-durextecan).
- MSI je močno prediktiven za korist anti-PD-1 terapije. Vsi bolniki z razsejanim rakom želodca/GEP morajo biti testirani na MSI/MMR.
- Biomarker "CPS score" bo v prihodnosti verjetno biomarker, ki bo odločal o vrsti sistemske terapije prvega reda.
- Adenokarcinom želodca/GEP je zelo heterogen rak, kar ovira zdravljenje po principi precizne medicine.



## Vloga mikrobioma pri raku debelega črevesa in danke

10.ŠOLA TUMORJEV PREBAVIL,  
12.11. in 13.11.2020

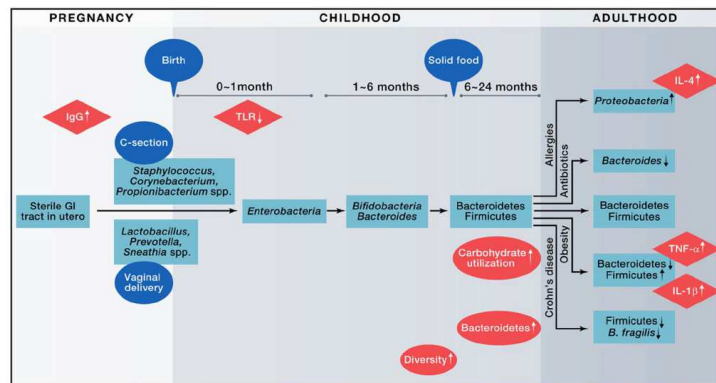
Doc.dr.Martina Reberšek, dr.med., spec.internistične onkologije

SEKTOR INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE,  
OIL

### Definicije

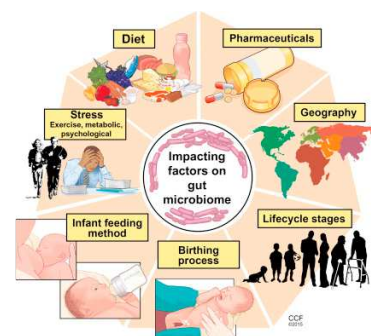
- **mikrobiota:** vsi mikroorganizmi, ki živijo v debelem črevesu-bakterije, virusi, glive, protozoa
- **mikrobiom:** mikroorganizmi in celoten genom
- **eubioza:** mikrobiom v ravnovesju
- **disbioza:** porušeno ravnovesje mikrobioma

## Razvoj mikrobiote

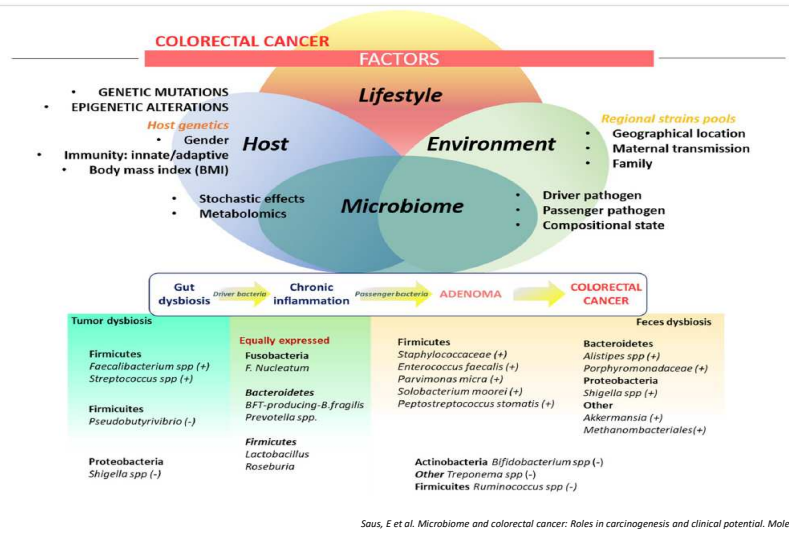


## Vpliv na črevesni mikrobiom

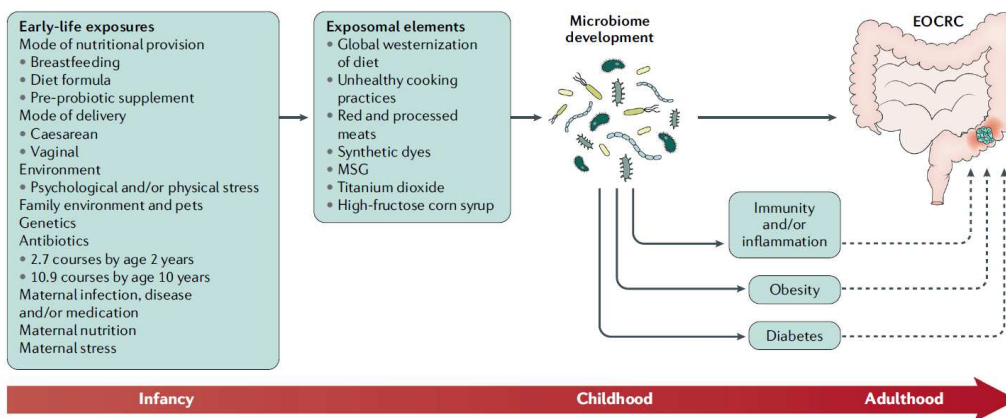
- Geografsko poreklo
- Etična pripadnost
- Nosečnost, potek poroda, poporodno obdobje
- Življenski stil (tel.aktivnost, stres, razvade....)
- Prehrana (sestava, način priprave, način prehranjevanja- čas obrokov,...)
- Zunanji dejavniki- onesnaženost okolja, aditivi v hrani, zdravila,...



# Disbioza mikrobioma v RDČD



# Vpliv zunanjih dejavnikov na razvoj črevesnega mikrobioma



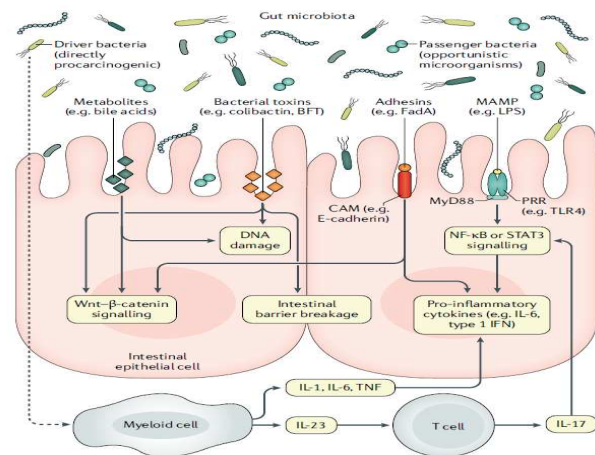
Holsef LJ, et al. Early-onset colorectal cancer: initial clues and current views. Volume 17, June 2020



## Z mikrobioto povezani mehanizmi, ki so vključeni v patogenezo raka debelega črevesa in danke

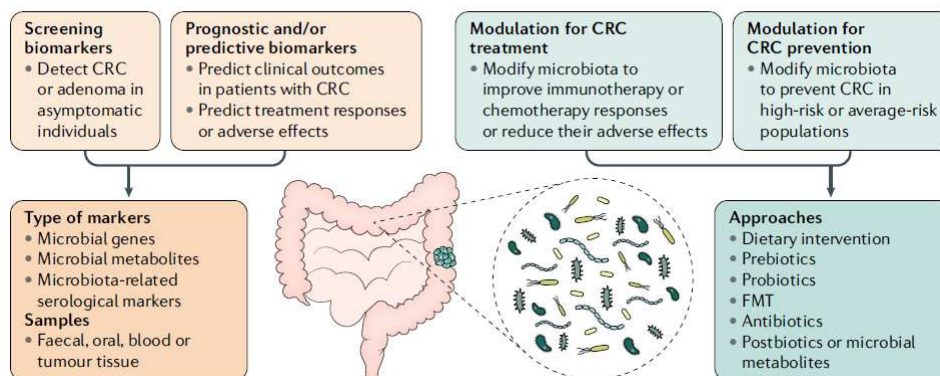
### Prokarcinogeno delovanje:

- inhibicija apoptoze
- metaboliti, ki povzročijo kislo in bolj hipoksično tumorsko mikrookolje
- genotoksini- poškodba citoskeleta, poškodba DNA, blokada mitoze, poškodba epitelijskih celic



Wong SH, et al. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. NATURE REVIEWS | GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY, Volume 16, November 2019

## Črevesna mikrobiota pri raku debelega črevesa in danke - klinična uporaba



Wong SH, et al. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. Nature reviews, Volume 16, November 2019



## Modulacija mikrobioma (1)

### Prehrana

- prebiotiki kot prehranske vlaknine, vnos maščob, rastlinska prehrana, nizek vnos, če sploh, predelanega in rdečega mesa, probiotiki in postbiotiki kot mikrobni presnovki



v kombinaciji z **vzdrževanjem primerne telesne teže** in



s **telesno aktivnostjo**

## Modulacija mikrobioma (2)

- **Probiotiki**- živi bakterijski sevi
- **Prebiotiki**- vlaknine za prehrano bakterij
- **Postbiotiki**- mikrobni metaboliti
- **Selektivni antibiotiki**
- **Fekalna transplantacija** ("presaditev mikrobiote v blatu")
- **Sinteza in vnos gensko spremenjenih probiotikov, bakteriocinov ali bakteriofagov za spreminjanje črevesne mikrobiote**

# Priporočila za sistemsko zdravljenje adenokarcinomov tankega črevesa

- 10.šola tumorjev prebavil  
12.11. in 13.11.2020

Doc.dr.Martina Reberšek, dr.med., spec.internistične onkologije,  
OIL

National Cancer Database- **NCDB** in Surveillance, Epidemiology and End Results  
Registry- **SEER**

NCDB,1985-1995: 4995 primerov adenokarcinoma t.črevesa

- **5-letno preživetje po stadijih:**

- stadij I- 65%
- stadij II- 48%
- stadij III- 35%
- stadij IV- 4%

**Slabi prognostični napovedni dejavniki: T4, R1, N+, limfovaskularna invazija, G3**

**N+: najpomembnejši prognostični dejavnik 5-let.preživetja:**

- N+ vs. N-: 21% vs. 65%

Sistemski razsoj v 2 letih pri 50% bolnikov po op.

Lokalni recidiv pri – duodenuma 41%- 50% bolnikov po op.

# Nova priporočila- prva NCCN 2020



NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

## Small Bowel Adenocarcinoma

Version 2.2020 — May 6, 2020

NCCN.org

Continue

Version 2.2020, 05/06/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

## Adjuvantno sistemsko zdravljenje- povzetek

- **Stadij I** in **stadij II-MSI-H oz.dMMR** → sledenje po op.
- **Stadij IIA (T3N0M0) MSS oz.pMMR, brez slabih prog.dejavnikov** → sledenje ali 6 mesecev KT: kapecitabin ali 5-FU/LV
- **Stadij II MSS ali pMMR s slabimi prog.dejavniki** (T4, R1, perforacija, <5 reg.bezrg pri- duodenuma, ali <8 reg.bezrg pri - jejunuma/ileuma) → sledenje ali 6 mesecev KT: FOLFOX ali XELOX ali kapecitabin ali 5-FU/LV, v primeru R1- duodenuma: kapecitabin/5-FU/LV+RT
- **Stadij III** → 6 mesecev FOLFOX ali XELOX ali kapecitabin ali 5-FU/LV, v primeru R1- duodenuma: kapecitabin/5-FU/LV+RT

**Ekstrapolacija iz klin.raziskave IDEA za st.III 3 ali 6 mesecev sistemske adj.KT se ne priporoča, ker ti bolniki niso bili vključeni v IDEA raziskavo!**

## Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni- povzetek

- **1.linija:**

- v primeru PS 0-1, in brez rezistence na platino/oksaliplatina v adj.KT: FOLFOX, XELOX, FOLFOXIRI +/- bevacizumab
- bolnik ni za intenzivno Th: kapecitabin ali 5-FU/LV +/- bevacizumab
- v primeru adj.KT z oksaliplatinom ali kontraindikacije:
  - v primeru MSI-H oz. dMMR anti- PD-1 mono ali v kombinaciji z anti CTLA- 4
  - v primeru MSS oz. pMMR: FOLFIRI ali taksani

- **2.linija**

- anti- PD-1 mono ali v kombinaciji z anti CTLA- 4 v primeru MSI-H oz. dMMR
- FOLFIRI
- taksani
- NTRK inhibitor v primeru *NTRK* genskih fuzij

Ne priporoča se anti-EGFR inhibitorjev zaradi neučinkovitosti zdravljenja iz retrospektivnih analiz, regorafeniba in trifluridin/tipiricila se ne priporoča, ker ni kliničnih podatkov o zdravljenju teh bolnikov.

# Sistemsko zdravljenje adenokarcinoma tankega črevesa

## Prikaz primera

Ana Erman, dr. med.

doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.

## Bolnica VJ, letnik 1972

- **Družinska anamneza:** številni sorodniki po očetovi strani: dedek pljučni rak, več stricev in tet raka na prostati, želodcu, debelem črevesu. Po materini strani rakavih bolezni ni.
  - **Dosedanje bolezni:** st po op. obeh kolen zaradi izpahovanja pogačice, ev. op levega kolka zaradi displazije. Pred cca 8 meseci pričetek zdravljenja zaradi depresije.
  - **Socialna anamneza:** končana OŠ, nezaposlena, živi s starši, nima partnerja ali otrok.
  - **Razvade:** nekadilka, alkohola ne pije.
  - **Redna terapija:** Yarina tbl.
  - **Alergije:** zanika.
- Sedanja bolezen: decembra 2015 opazila **upad apetita**, v 3 mesecih tudi namerno **shujšala** 15 kg. Januarja 2016 močne **bolečine** v trebuhu, pričela je **bruhati** zelenkasto vsebino, **blata ni** odvajala.

## Diagnostični postopki

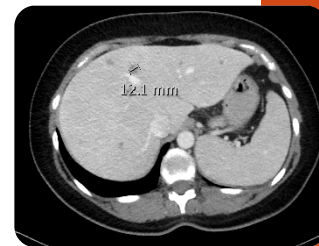
- **Urgentni UZ trebuha** (20.1.2016): ileus TČ.
- **Pasaža** (22.1.2016): ovira v prehodu KS v segmentu jejunuma, KS se vrača v dvanajstnik in želodec.
- **CT abdomna** (26.1.2016): prekomerno dilatiran začetni del jejunuma, zatem pa vijuge jejunuma norm. široke, vzroka za pasažno oviro ni videti, brez druge patologije.
- 28.1.2016: resekcija segmenta jejunuma, limfadenektomija.
- **Histologija**: dobro dif. adenoca., stadij **pT4a N1 (2/32) M0**, R0 resekcija, prisotna karcinomska limfangioza in perinevralna invazija.

## Adjuvantno sistemsko zdravljenje

- **PRVI PREGLED NA OI (4.3.2016): pričetek adjuvantne KT po shemi XELOX.**
  - Oxaliplatin v DH, kapecitabin v odmerku 2000mg / 12h 14 dni, nato teden pavze.
  - 8 ciklov, zaključila avgusta 2016.
  - Zdravljenje dobro prenašala, od neželenih učinkov pojav mravljinčenja po podplatih in dlaneh.
  - Nadaljne kontrole pri kirurgu.

## Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni

- KONTROLA PRI KIRURGU: povišan Ca 19-9.
- KONTROLNI PREGLED NA OI (14.11.2016): Ca 19-9 1335.
- CT toraksa in abdomna (5.12.2016): difuzne, do 1cm velike metastaze v jetrih, karcinoza peritoneja, progres v področju ovarijev; huda hidronefroza desno.
- Klinična slika: močno depresivna, občasne bolečine v trebuhu.
- Hospitalizacija; UZ vidna hidronefroza levo – obojestranska nefrostoma, th. okužbe neznanega izvora.
- 20.12.2016: uvedena sistemska KT I.reda po shemi **XELIRI**.

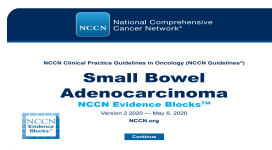


• • •

- 22.1.2017 **urgentno operirana** zaradi ileusa in grozeče perforacije: ileocekalna anastomoza, transversostoma; med eksploracijo najdenih več zasevkov, ki nekompletno obstruirajo lumen TČ.
- Po operaciji sprejeta v **EIT**: SIRS, sepsa, prehodna vazoaktivna podpora; delirij, pojav zgibkov (odteg. sindrom).
- 15.3.2017: hospitalizacija na **paliativnem oddelku**; obvladovanje depresivno – anksioznih simptomov, nemira, bolečin in slabosti.
- 27.3.2017: exitus.



# NCCN smernice 2020



## Stadij III: pT4a N1 (2/32) M0- adj.kemoterapija

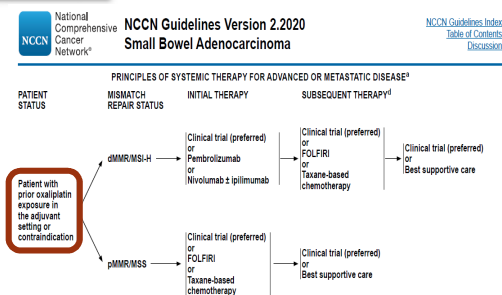
- 6 mesečno adjuvantno zdravljenje (FOLFOX, XELOX, 5-FU/LV ali kapecitabin).



## Metastatska bolezen- I.red (po oksaliplatinu v adj.KT)

- MMR/MSI status.
- dMMR/MSI-H: pembrolizumb ali nivolumab +/- ipilimumab
- pMMR/MSS: FOLFIRI ali taksani
- Testiranje na *NTRK* genske fuzije.

*Hvala za pozornost!*



# Pomanjkanje aktivnosti DPD encima in priporočila glede testiranja

Marko Boc, dr.med.

Ljubljana, 12. november 2020

- Fluropirimidini
  - 5-FU
  - Kapecitabin
  - S1
- Hrbtenica številnih shem pri zdravljenju raka:
  - rak debelega črevesja in danke,
  - rak želodca,
  - rak trebušne slinavke,
  - rak glave in vratu,
  - rak dojke.
- Spadajo med najbolj pogosto predpisane citostatike
  - 50-80% pri raku prebavil, dojke in glave in vratu

Ezzeldin H, Diasio R. Clin Colorectal Cancer 2004; 4(3): 181-189.  
Scrip's Cancer Chemotherapy Report. Scrip World Pharmaceutical News. London: PJB Publications Ltd 2002.

- Večino bolnikov lahko varno zdravimo z fluoropirimidini
- Ne tako majhen del bolnikov ob zdravljenju z fluoropirimidini doživi hujšo toksičnost
  - V raziskavah FIII pri mCRC je 30-50% bolnikov imelo toksičnost  $G \geq 3$ , ki je bila povezana z 5-FU ali kapecitabinom
- Akumulacija toksičnih produktov in prolongirana izpostavljenost le tem
  - Hud mukozitis
  - H-F Sy
  - Huda diareja
  - Nevtropenija oz. pancitopenija
  - Cerebelarna ataksija
  - Cerebelarna disfunkcija

Mikhail SE, et al. Expert Opin Drug Saf 2010; 9(5): 831–841.  
 Le'vy E et al. J Clin Oncol 1998; 16(11): 3537–3541.  
 Hany E et al., Clinical Colorectal Cancer 2004, Vol.4, No.3, 181-189.

- Večja toksičnost vodi v:
  - hospitalizacije,
  - prenehanje zdravljenja,
  - večje stroške zdravljenja,
  - itd.
- FP so odgovorni za:
  - $\approx 0.5-1\%$  smrtnost
  - 5% hudih (major) toksičnosti
  - 15-30% hudih (severe) toksičnosti (G3/4)
- Antidot (Uridin triacetate)
  - 50.000,00 €

MAGIC JCO 1998; Gremet al. Invest New Drug 2000.  
 Tsalic, et al. Am J Clin Oncol 2003.

Original Article

### Cost Implications of Reactive Versus Prospective Testing for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency in Patients With Colorectal Cancer: A Single-Institution Experience

Con Murphy<sup>1</sup>, Stephen Byrne<sup>2</sup>, Gul Ahmed<sup>3</sup>, Andrew Kenny<sup>4</sup>, James Gallagher<sup>2</sup>, Harry Harvey<sup>2</sup>, Eoin O'Farrell<sup>5</sup>, and Brian Bird<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** Severe toxicity is experienced by a substantial minority of patients receiving fluoropyrimidine-based chemotherapy, with approximately 20% of these severe toxicities attributable to polymorphisms in the *DPYD* gene. The *DPYD* codes for the enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) important in the metabolism of fluoropyrimidine-based chemotherapy. We questioned whether prospective *DPYD* mutation analysis in all patients commencing such therapy would prove more cost-effective than reactive testing of patients experiencing severe toxicity.

**Methods:** All patients experiencing severe toxicity from fluoropyrimidine-based chemotherapy for colorectal cancer in an Irish private hospital over a 3-year period were tested for 4 *DPYD* polymorphisms previously associated with toxicity. The costs associated with an index admission for toxicity in DPD-deficient patients were examined. A cost analysis was undertaken comparing the anticipated cost of implementing screening for *DPYD* mutations versus current usual care. One-way sensitivity analysis was conducted on known input variables. An alternative scenario analysis from the perspective of the Irish health-care payer (responsible for public hospitals) was also performed.

**Results:** Of 134 patients commencing first-line fluoropyrimidine chemotherapy over 3 years, 30 (23%) patients developed grade 3/4 toxicity. Of these, 17% revealed heterozygote *DPYD* mutations. The cost of hospitalization for the *DPYD*-mutated patients was €232 061, while prospectively testing all 134 patients would have cost €23 718. Prospective testing would result in cost savings across all scenarios.

**Conclusions:** The cost of hospital admission for severe chemotherapy-related toxicity is significantly higher than the cost of prospective *DPYD* testing of each patient commencing fluoropyrimidine chemotherapy.

Dose-Response:  
 An International Journal  
 October-December 2018:1-6  
 © The Author(s) 2018  
 Article reuse guidelines:  
 sagepub.com/journals-permissions  
 DOI: 10.1177/1559325818803042  
 journals.sagepub.com/home/dsr



Hoff PM, et al. J Clin Oncol 2001; 19(8): 2282–2292.  
 Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2001;19(21): 4097–4106.  
 Rosmarin D, et al. Gut 2015; 64(1): 111–120.  
 Saltz LB, et al. J Clin Oncol 2007; 25(23): 3456–3461.



## DPD deficienca (DPDd)

Avtosomno recesivno dedovanje

- Znanih preko 40 mutacij in polimorfizmov dihidropirimidin dehidrogenaznega gena (DPYD), ki vodijo v zmanjšano aktivnost DPD

Bolniki na 5-FU s hudo toksičnostjo: 30-57% zaradi DPDd<sup>2,3</sup>

N=0.182-0.688 nmol/min/mg proteina

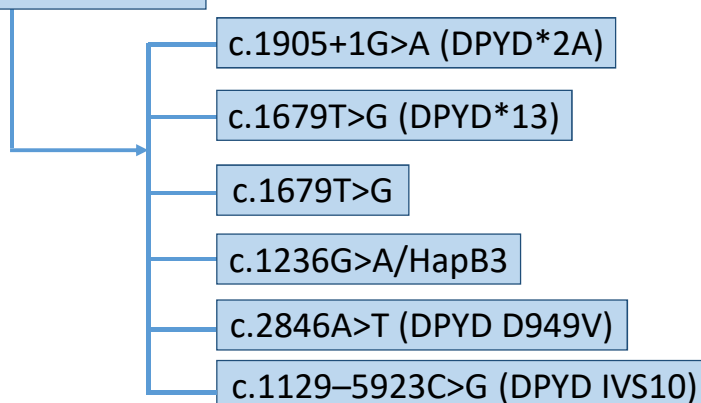
- Prevalenca<sup>1</sup>:
  - delno pomanjkanje z <50% aktivnostjo encima: 3 - 8% bolnikov z rakom
  - popolno pomanjkanje z 0% aktivnostjo encima: 0,1-0,5% bolnikov z rakom
  - pogojeno z raso in spolom,
    - najnižja incidenca pri belcih,
    - večja pri ženskah (2x)

Law I, et al. J Adv Pract Oncol. 2014 May-Jun; 5(3): 205–210.  
Morel A, et al. Cancer Therapeutics, 2006, 5 (11), 2895-2904.  
van Kullenburg AB, et al. International Journal of Cancer, 2002, 101 (3), 253-258.

Mattison LK, et al. Clin Cancer Res 2006; 12(18): 5491–5495.  
Lu Z, et al. Cancer Res 1993; 53(22): 5433–5438.  
Ogura K, et al. Clin Cancer Res 2005; 11(14): 5104–5111.

- DPD deficienca je najpogosteje vzrok genetskega polimorfizma v DPYD (gen ki kodira DPD encim)
- Visoko polimorfen gen z preko 35 genetskimi polimorfizmi, med katerimi jih je več takih ki vodijo v zmanjšano oz. neaktivnost encima
- >50% vseh primerov zmanjšane aktivnosti je posledica naslednjih

DPYD variant:



- Popolna deficienca encima:
  - zdravljenje je kontraindicirano
- Delna deficienca encima:
  - prilagoditev odmerka FP

Henricks LM, et al. 2017. Annals of Oncology 28: 2915–2922.

- Najpogostejši polimorfizem DPYD, prvi opisan kot funkcijsko relevanten
- 0.1-1.0% pri afriško-ameriški in kavkazijski populaciji
- 50% manjša aktivnost encima in močno zmanjšan klirens 5-FU in povečana izpostavljenost aktivnim metabolitom pri heterozigotni varianti
- 0% aktivnost encima pri homozigotni varianti

Henricks LM, et al. 2017. Annals of Oncology 28: 2915–2922.



### Upfront Genotyping of *DPYD*\*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis

Maarten J. Deenen, Didier Meulendijks, Annemieke Cats, Marjolijn K. Sechterberger, Johan L. Severens, Henk Boot, Paul H. Smits, Hilde Rosing, Caroline M.P.W. Mandigers, Marcel Soesan, Jos H. Beijnen, and Jan H.M. Schellens

See accompanying editorial on page 205

Maarten J. Deenen, Didier Meulendijks, Annemieke Cats, Marjolijn K. Sechterberger, Henk Boot, Hilde Rosing, Jos H. Beijnen, and Jan H.M. Schellens, Netherlands Cancer Institute; Paul H. Smits and Marcel Soesan, Slotervaart Hospital, Amsterdam; Johan L. Severens, Erasmus University Medical Center, Rotterdam; Caroline M.P.W. Mandigers, Cariscus Wilhelmina Hospital, Nijmegen; and Jos H. Beijnen and Jan H.M. Schellens, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands.

Published online ahead of print at [www.jco.org](http://www.jco.org) on November 16, 2015.

Supported by a grant from Fonds NutsOchra and the Netherlands Cancer Institute.

Presented in part at the 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, June 3-7, 2011.

The funding sources had no role in study design, data analysis, data interpretation, writing of manuscript, or decision to submit for publication.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found in the article online at

ABSTRACT

**Purpose**

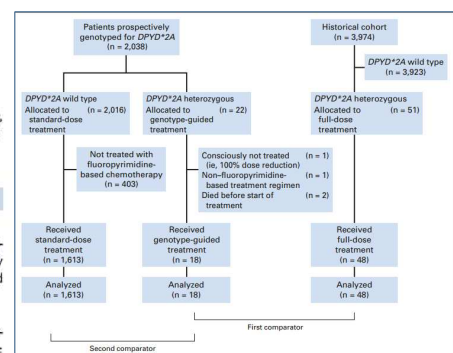
Fluoropyrimidines are frequently prescribed anticancer drugs. A polymorphism in the fluoropyrimidine metabolizing enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD; ie, *DPYD*\*2A) is strongly associated with fluoropyrimidine-induced severe and life-threatening toxicity. This study determined the feasibility, safety, and cost of *DPYD*\*2A genotype-guided dosing.

**Patients and Methods**

Patients intended to be treated with fluoropyrimidine-based chemotherapy were prospectively genotyped for *DPYD*\*2A before start of therapy. Variant allele carriers received an initial dose reduction of  $\geq 50\%$  followed by dose titration based on tolerance. Toxicity was the primary end point and was compared with historical controls (ie, *DPYD*\*2A variant allele carriers receiving standard dose described in literature) and with *DPYD*\*2A wild-type patients treated with the standard dose in this study. Secondary end points included a model-based cost analysis, as well as pharmacokinetic and DPD enzyme activity analyses.

**Results**

A total of 2,038 patients were prospectively screened for *DPYD*\*2A, of whom 22 (1.1%) were heterozygous polymorphic. *DPYD*\*2A variant allele carriers were treated with a median dose-intensity of 48% (range, 17% to 91%). The risk of grade  $\geq 3$  toxicity was thereby significantly reduced from 73% (95% CI, 58% to 85%) in historical controls (n = 48) to 28% (95% CI, 10% to 53%) by genotype-guided dosing ( $P < .001$ ); drug-induced death was reduced from 10% to 0%. Adequate treatment of genotype-guided dosing was further demonstrated by a similar incidence of grade  $\geq 3$  toxicity compared with wild-type patients receiving the standard dose (23%;  $P = .64$ ) and by similar systemic fluorouracil (active drug) exposure. Furthermore, average total treatment cost per patient was lower for screening (€2,772 [\$3,767]) than for nonscreening (€2,817 [\$3,828]), outweighing screening costs.



Z prilagoditvijo odmerka glede na prisotnost polimorfizma DPYD\*2A uspešno zaobidemo povečano toksičnost FP in s tem zagotovimo adekvatno izpostavljenost citostatiku.

## c.2846A>T, c.1679T>G, and c.1236G>A

### c.2846A>T

- 0.1-1.0% pri afriško-ameriški in kavkazijski populaciji
- ≈ 50% manjša aktivnost encima pri homozigotni varianti
- ≈ 25% manjša aktivnost encima pri heterozigotni variant
- Relativni riziko za toksičnost 3.02, 95% CI 2.22-4.10, P<0.0001

### c.1679T>G

- Redkejša, 0.07-0.1% v kavkazijski populaciji
- ≈ 75% manjša aktivnost encima pri homozigotni varianti
- ≈ 50% manjša aktivnost encima pri heterozigotni variant
- Relativni riziko za toksičnost 4.40, 95% CI 2.08-9.30, P<0.0001

### c.1236G>A/HapB3

- 2.6-6.3% v kavkazijski populaciji
- ≈ 25% manjša aktivnost encima pri heterozigotni variant
- Relativni riziko za toksičnost 1.59, 95% CI 1.29-1.97, P<0.0001

Henricks LM, et al. 2017. Annals of Oncology 28: 2915–2922.

## Priporočila za prilagajanje odmerkov

**Table 1. Initial dose recommendations for heterozygous *DPYD* variant allele carriers [29]**

<b><i>DPYD</i> variant</b>	<b>% of standard fluoropyrimidine dose<sup>a</sup></b>
<i>DPYD</i> *2A (rs3918290)	50
c.1679T>G (rs55886062)	50
c.2846A>T (rs67376798)	75
c.1236G>A/HapB3 (rs56038477)	75

<sup>a</sup>For patients with complete DPD deficiency (for example homozygous *DPYD* variant allele carriers) selection of alternative treatment is recommended.

Henricks LM, et al. 2017. Annals of Oncology 28: 2915–2922.



**Table 2. Summary of Select Representative DPD Deficiency Cases in the Capecitabine and 5-FU Settings**

Case	Regimen	Symptoms	Symptom onset	Outcome
55-year-old male with stage III colon cancer	CAPOX	Grade 3 mucositis Grade 4 neutropenic fever Grade 3 nausea/vomiting Diarrhea (and <i>C. difficile</i> infection)	Day 9	Heterozygous IVS14+IG>A mutation Full recovery
52-year-old male with metastatic hepatocellular carcinoma	CAPOX	Rectal hemorrhage Grade 4 esophagitis Grade 4 thrombocytopenia and neutropenia	Day 7	Heterozygous 1896C>T mutation Lethal outcome on day 21
70-year-old patient with rectal cancer	Capecitabine	Profuse diarrhea Nausea/vomiting Grade 4 mucositis Grade 4 neutropenic fever Streptococcus septicemia Left popliteal nerve palsy	Day 11	Heterozygous IVS14+IG>A mutation Hospitalized for 5 mo, developed liver metastases
75-year-old male with colon cancer	FOLFOX6	Stomatitis and odynophagia Diarrhea Neutropenia (WBC 500/ $\mu$ L) Thrombocytopenia (46,000/ $\mu$ L) Functional renal insufficiency	Day 2	Homozygous IVS14+IG>A mutation Homozygous TA7/7 mutation in UGT1A1 promoter Lethal outcome on day 10
65-year-old female with colon cancer	5-FU + leucovorin	Grade 4 mucositis Skin toxicity (hands, breast, face) Grade 4 neutropenia Grade 2 thrombocytopenia Grade 3 neurologic disorders (drowsiness, confusion, dysarthria)	Day 3	U/UH2 = 5.6 (4 $\times$ higher than mean) Specific allele not specified Full recovery except for persistent frontal lobe syndrome

Note. CAPOX = capecitabine + oxaliplatin; FOLFOX6 = 5-FU + leucovorin + oxaliplatin; WBC = white blood cell count; 5-FU = fluorouracil; U = uracil; UH2 = dihydrouracil. Information from Ezzeldin & Diasio (2004), Ciccolini et al. (2006), Mercier & Ciccolini (2006), Coursier et al. (2010), Mournier-Boutoille et al. (2010), Cordier et al. (2011).

Law L, et al. J Adv Pract Oncol. 2014 May-Jun; 5(3): 205–210.

## EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine

Press release 30/04/2020

EMA has recommended that patients should be tested for the lack of the enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) before starting cancer treatment with fluorouracil given by injection or infusion (drip) or with the related medicines, capecitabine and tegafur.

As treatment for severe fungal infections with flucytosine (another medicine related to fluorouracil) should not be delayed, testing patients for DPD deficiency before they start treatment is not required

Patient who completely lack DPD must not be given any fluorouracil medicines. For patients with partial deficiency, the doctor may consider starting cancer treatment at lower doses than normal or stopping flucytosine treatment if severe side effects occur.

These recommendations do not apply to fluorouracil medicines used on the skin for conditions such as actinic keratosis and warts, as only very low levels of the medicine are absorbed through the skin.

A significant proportion of the general population has a deficiency of DPD<sup>1</sup>, which is needed to break down fluorouracil and the related medicines capecitabine, tegafur and flucytosine. As a result, following treatment with these medicines, fluorouracil can build up in their blood, leading to severe and life-threatening side effects such as neutropenia (low levels of neutrophils, a type of white blood cells needed to fight infection), neurotoxicity (damage to the nervous system), severe diarrhoea and stomatitis (inflammation of the lining of the mouth).

Patients can be tested for DPD deficiency by measuring the level of uracil (a substance broken down by DPD) in the blood, or by checking for the presence of certain mutations (changes) in the gene for DPD. Relevant clinical guidelines should be taken into consideration.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine>

Ljubljana, 4. 6. 2020

### Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

**Zdravila, ki vsebujejo 5-fluorouracil (i.v.), kapecitabin in tegafur: testiranje pred uvedbo zdravljenja za prepoznavanje bolnikov s pomanjkanjem DPD, ki so izpostavljeni povečanemu tveganju za hudo toksičnost**

Spoštovani!

V dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas spodaj navedeni imetniki dovoljenj za promet obveščamo o naslednjem:

#### Povzetek

- Pri bolnikih z delnim ali popolnim pomanjkanjem encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) obstaja večje tveganje za hudo toksičnost pri zdravljenju s fluoropirimidini (5-fluorouracil (5-FU), kapecitabin in tegafur).
- **Pred uvedbo zdravljenja s fluoropirimidini je priporočljivo fenotipsko in/ali genotipsko testiranje.**
- **Pri bolnikih z znanim popolnim pomanjkanjem DPD je zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo 5-FU, kapecitabin ali tegafur, kontraindicirano.**
- **Pri bolnikih z ugotovljenim delnim pomanjkanjem DPD je treba upoštevati zmanjšanje začetnega odmerka zdravila.**
- Redno spremljanje ravni fluorouracila v krvi pri bolnikih, ki prejemajo 5-fluorouracil v kontinuirani infuziji, lahko izboljša klinične izide zdravljenja.



JAZMP Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

[https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteka/dokument/SFV/DHPC/\\_OBJAVLJENO-DHPC-5-FU%2C%20kapecitabin%2C%20tegafur.pdf](https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteka/dokument/SFV/DHPC/_OBJAVLJENO-DHPC-5-FU%2C%20kapecitabin%2C%20tegafur.pdf)

- možno že sedaj, čaka se še validacija testa
- na stroške ZZZS (na diagnozo)

## Testiranje na OI

<p>ONKOLOŠKI INŠTITUT INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA</p> <p>Oddelek za molekularno diagnostiko Department of Molecular Diagnostics</p> <p>Stran 1 od 2 Zaloška 2 SI-1000 Ljubljana Tel: 01 5879 546, 01 5879 367 Fax: 01 5879 410 E-naslov: molekularna@onko-i.si</p>	<p>ONKOLOŠKI INŠTITUT INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA</p> <p>Oddelek za molekularno diagnostiko Department of Molecular Diagnostics</p> <p>Stran 2 od 2 Zaloška 2 SI-1000 Ljubljana Tel: 01 5879 546, 01 5879 367 Fax: 01 5879 410 E-naslov: molekularna@onko-i.si</p>																		
<h3>IZVID GENOTIPIZACIJE SOMATSKIH MUTACIJ IZ TUMORSKEGA TKIVA</h3>	<h3>IZVID GENOTIPIZACIJE SOMATSKIH MUTACIJ IZ TUMORSKEGA TKIVA</h3>																		
<p><b>Primek in ime:</b> [redacted] <b>Identifikacijska št. izvida:</b> [redacted]</p> <p><b>Datum rojstva:</b> [redacted] <b>Datum izvida:</b> 28.10.2020</p> <p><b>Št. popisa:</b> [redacted]</p> <p><b>Spot:</b> [redacted]</p>	<p><b>Primek in ime:</b> [redacted] <b>Identifikacijska št. izvida:</b> [redacted]</p> <p><b>Datum rojstva:</b> [redacted] <b>Datum izvida:</b> 28.10.2020</p> <p><b>Št. popisa:</b> [redacted]</p> <p><b>Spot:</b> [redacted]</p>																		
<p><b>Podatki o napotitvi na preiskavo</b></p> <p>Datum prejema napotnice: 23.10.2020</p> <p>Napotni zdravnik: [redacted]</p> <p>Diagnoza: Oddelek za internistično onkologijo, OIL maligna neoplazma nadledvične žleze, neopredeljena</p> <p>Razlog napotitve: uvedba zdravljenja 5-FU</p>	<p><b>Preiskovani material</b></p> <p>Laboratorijska št. vzorca: [redacted]</p> <p>Prejeto iz: Oddelek za laboratorijsko dejavnost, OIL</p> <p>Datum odvzema vzorca: 23.10.2020</p> <p>Datum prejema vzorca: 23.10.2020</p> <p>Vrsta vzorca: kri</p>																		
<p><b>Pri analizi smo uporabili sledeče metode:</b></p> <p>Ekstrakcija nukleinskih kislin: QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen)</p> <p>RT PCR: TaqMan Drug Metabolism Genotyping Assay; TaqMan SNP Genotyping Assay</p>	<p><b>OPIS METODE</b></p> <p>Alelni specifičen PCR v realnem času Alelni specifičen PCR v realnem času test zazna štiri najbolj pogoste in klinično pomembne polimorfizme v genu DPYD: DPYD*2A (IVS14+1G&gt;A;c.1905+1G&gt;A;r.3918250), DPYD*13 (c.1679T&gt;G;r.5588062), DPYD D949V (c.2846A&gt;T,r.87376788) in DPYD IVS10 (c.1129-5923C&gt;G, r.75017182). Tabela 1 Ocejevanje primerosti zdravljenja s 5-fluorouracilom glede na prisotnost DPYD polimorfizmov (Anstutz et al., 2018; Lunenburg et al., 2020).</p>																		
<h3>REZULTATI:</h3>	<table border="1"><thead><tr><th>aktivnost presnavljanja 5-fluorouracila</th><th>DPYD število točk</th><th>prilagodila za doziranje 5-FU</th></tr></thead><tbody><tr><td>slaba</td><td>0</td><td>ni primeren za zdravljenje s 5-FU</td></tr><tr><td></td><td>0,5</td><td>ni primeren za zdravljenje s 5-FU</td></tr><tr><td>srednja</td><td>1</td><td>50% doza</td></tr><tr><td></td><td>1,5</td><td>80-75% doza</td></tr><tr><td>dobra</td><td>2</td><td>100% doza</td></tr></tbody></table>	aktivnost presnavljanja 5-fluorouracila	DPYD število točk	prilagodila za doziranje 5-FU	slaba	0	ni primeren za zdravljenje s 5-FU		0,5	ni primeren za zdravljenje s 5-FU	srednja	1	50% doza		1,5	80-75% doza	dobra	2	100% doza
aktivnost presnavljanja 5-fluorouracila	DPYD število točk	prilagodila za doziranje 5-FU																	
slaba	0	ni primeren za zdravljenje s 5-FU																	
	0,5	ni primeren za zdravljenje s 5-FU																	
srednja	1	50% doza																	
	1,5	80-75% doza																	
dobra	2	100% doza																	
<h3>KLINIČNO POMEMBNE RAZLIČICE</h3>	<p><b>OMEJITVE METODE</b></p> <p>Metoda ne zazna vseh polimorfizmov v genu DPYD, zazna le zgoraj navedene. Detekcija zgoraj navedenih različic je lahko zmanjšana, v primeru spremenjenega zapisa DNA na mestu kamor nalegajo oligonukleotidni začetniki. Detekcija je lahko zmanjšana, če oligonukleotidni začetniki nalegajo na GC-bogato regijo genoma.</p>																		
<p>Gen/Fuzija: Rezultat: Različica: Učinkovina: Prilagojen odgovor</p> <p>DPYD D949V wild type/normalen 5-fluorouracil dobro presnavlja</p> <p>DPYD*13 wild type/normalen 5-fluorouracil dobro presnavlja</p> <p>DPYD*2A wild type/normalen 5-fluorouracil dobro presnavlja</p> <p>DPYD IVS10 wild type/normalen 5-fluorouracil dobro presnavlja</p>	<p><b>DODATNE OPOMBE</b></p> <p>Za natančnejše in anotacije je uporabljen referenčni človeški genom hg19. Spremembe so opisane v skladu z nomenklaturo HGVS v19.01. S številko 1 je označen 1. nukleotid start kodona ATG cDNA.</p> <p><b>Literatura</b></p> <p>Anstutz, U. et al. (2018) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. Clinical pharmacology and therapeutics, 103(2), pp. 210-216. doi: 10.1002/cpt.911.</p> <p>Lunenburg, C. A. T. C. et al. (2020) Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. European Journal of Human Genetics, 28(4), pp. 508-517. doi: 10.1038/s41431-019-0540-0.</p>																		
<p><b>Analizo izvedel:</b> VITA ŠETRAČIČ DRAGOŠ, MSc, Kraljeva Svedska</p> <p><b>Izvid avtoriziral:</b> znan. svet., dr. SRDJAN NOVAKOVIĆ, univ. dipl. biol., spec. lab. med. gen.</p> <p><b>Vodja Oddeška za molekularno diagnostiko:</b> znan. svet., dr. SRDJAN NOVAKOVIĆ, univ. dipl. biol., spec. lab. med. gen.</p>																			

## Zaključki

- FP so pogosto uporabljena skupina citostatiko, ki se jih uporablja samostojno ali v kombiniranih shemah pri velikem številu različnih malignih bolezni
- DPD encim je pomemben za metabolizem FP, njegovo pomanjkanje lahko vodi v hudo toksičnost oz. celo smrt
- EMA in JAZMP sta pred kratkim izdali priporočilo za testiranje na pomanjkanje DPD encima pred vsakim zdravljenjem z FP
- Z testiranjem na DPD pomanjkanje se izgonemo hujši toksičnosti zaradi FP in s tem povezanimi stroški, hkrati lahko bolnikom v določenih primerih z ustrezno prilagoditvijo odmerkov omogočimo zdravljenje
- Kmalu testiranje standard tudi na OI





Klinični primer:  
**Izrazita toksičnost ob  
zdravljenju s kapecitabinom**

Rozala Arko, dr.med.

Marko Boc, dr.med.

Ljubljana, 12.11.2020

KLINIČNI PRIMER – Izrazita toksičnost ob zdravljenju s kapecitabinom 1/5

- 04/2013
- 63-letni bolnik, brez pridruženih obolenj, PS 0
- Stanje po R0 resekciji adenokarcinoma sigme
  - **pT3N0(0/25)M0 → stadij IIA**
  - **VI+**
- 26.04.2013
  - Začne dopolnilno terapijo s kapecitabinom
  - Odmerek 2000mg/12<sup>h</sup>

## KLINIČNI PRIMER – Izrazita toksičnost ob zdravljenju s kapecitabinom 2/5

**09.05.2013 (14 dni)**

- Sprejem v dežurstvu
- Kapecitabin je jemal 7 dni
  - Vnetje v ustih
  - Težave s hranjenjem in pitjem tekočin
  - Driska
  - Pekoče in pordele dlani in podplati
- Ob sprejemu
  - WHO 3
  - Mukozitis
  - Huda oslabeledost
  - HFsy 1.-2. stopnje

Laboratorijski izvidi ob sprejemu:

L 4,59  
N 3,26  
Hb 134  
TR 88  
CRP 22

## KLINIČNI PRIMER – Izrazita toksičnost ob zdravljenju s kapecitabinom 3/5

**10.-17.05.2013**

- Postane febrilen
- Prejme AB in AM
- Parenteralna prehrana
- Parenteralna hidracija
- Iz HK E. coli → G- sepsa
- Menjan AB po antibiogramu
- Transfuzija E in T

Laboratorijski izvidi 4. dan hospitalizacije:

L 0,23  
Hb 103  
TR 11  
CRP 126

**17.05.2014**

- pljučni edem

Laboratorijski izvidi 6. dan hospitalizacije:

L 0,27  
Hb 87  
TR 10  
CRP 221  
pCT 9,1

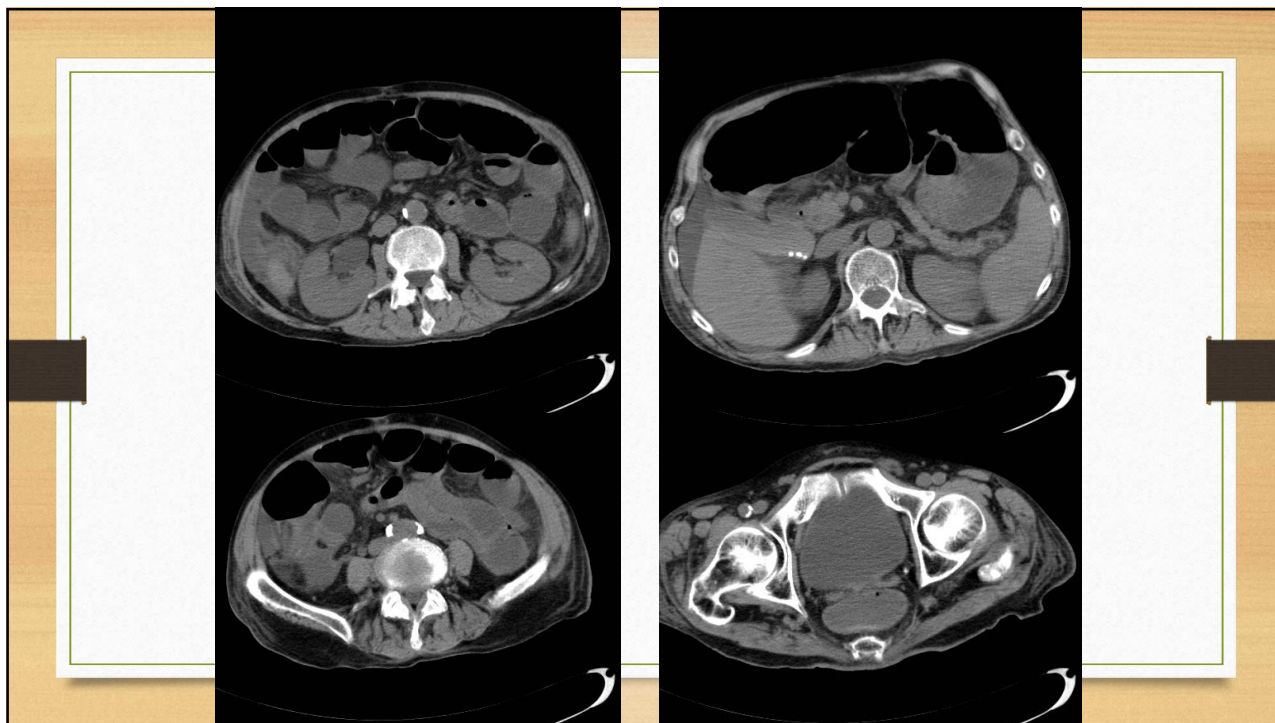
## KLINIČNI PRIMER – Izrazita toksičnost ob zdravljenju s kapecitabinom 4/5

20.05.2013 (11.dan)

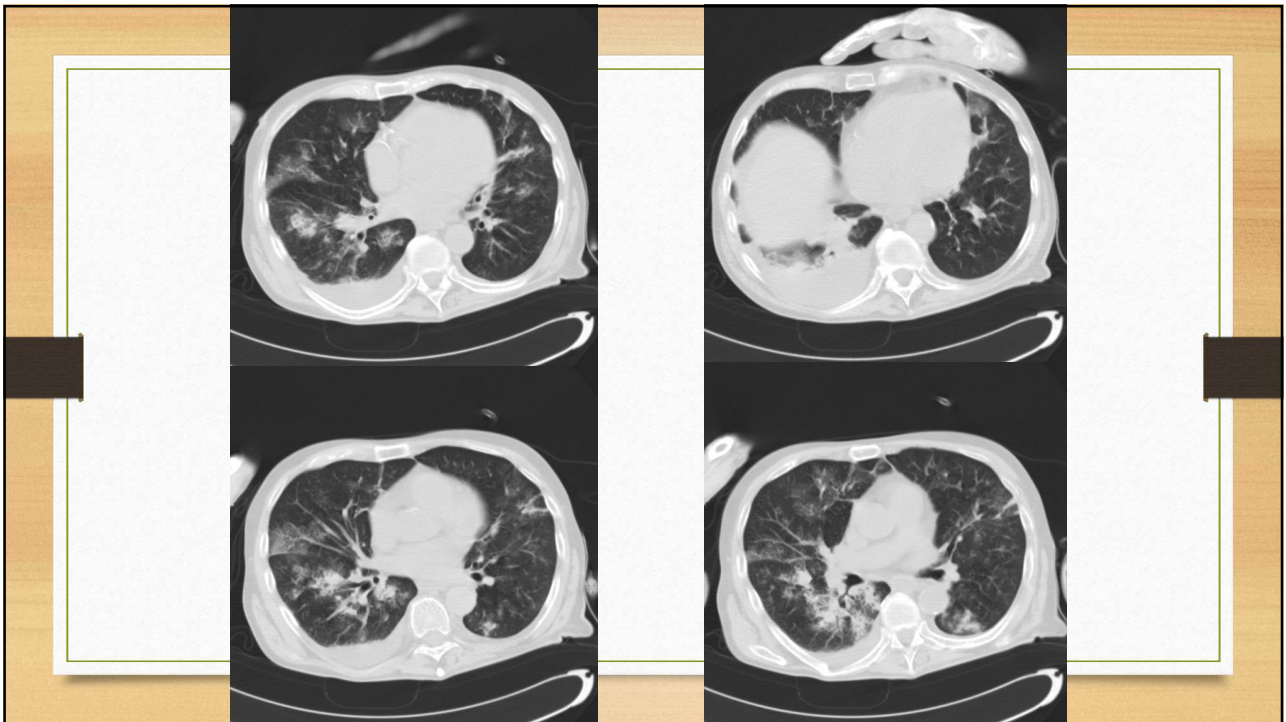
- Hemodinamsko nestabilen
- Premestitev na INT. ODD.
  - *Respiratorna insuficienca*
  - *ARDS – intubacija*
  - *Hidrokortizon*
  - *Hemodinamska podpora z NA*
- Poslabšanje enterokolitisa
  - *Paralitični ileus*
- Poslabšanje kožne toksičnosti
  - *epidermoliza*
- Maksimalna AB in AM th.
  - *Conet, Vankomicin, Anidulafungin, Tavanic*
- Krvavitev iz sluznic
  - *Transfuzije T in E*
- Prejme rastni dejavnik

Laboratorijski izvidi 11. dan ob premestitvi na INT. ODD.:

L 0,49  
Hb 81  
TR 7  
CRP 214  
pCT 32  
Bill 116/102  
AST 5,7  
ALT 1,58  
Kreatinin 122  
Sečnina 32  
PČ/INR 0,23/2,79







## KLINIČNI PRIMER – Izrazita toksičnost ob zdravljenju s kapecitabinom 5/5

- Dokazana invazivna okužba z *Aspergillus*-om
- Multiorganska odpoved

22.05.2013

- 13. dan po sprejemu bolnik umre kljub **MAKSIMALNI**  
**PODPORNI TERAPIJI**

Laboratorijski izvidi 13. dan hospitalizacije:

L 0,31  
Hb 69  
TR 7  
CRP 221  
pCT 9,1  
PČ/INR 0,18/3,96  
Kreatinin 210  
Sečnina 28,6  
D-dimer 10840  
Bill 161/138  
AST 19,4  
ALT 7,99  
LDH 30  
CRP 158  
PCT 30

## Klinični primer: **Bolnik s pomanjkanjem aktivnosti DPD encima**

Arko Rozala, dr.med.

Marko Boc, dr.med.

Ljubljana, 12.11.2020

## KLINIČNI PRIMER – Bolnik s pomanjkanjem aktivnosti DPD encima 1/5

**08/2016**

- 51-letni bolnik, AH, PS 0
- Stanje po R0 resekciji adenokarcinoma cekuma
  - *stadij pT3 pN0 (0/34) R0, limfovaskularna ter perinevralna invazija, st. II*

**09/2016**

- Začne dopolnilno terapijo s kapecitabinom
- Odmerek 2500mg/12<sup>h</sup>

## KLINIČNI PRIMER – Bolnik s pomanjkanjem aktivnosti DPD encima 2/5

- po štirih dneh jemanja pojav močnih abdominalnih bolečin, prejel spazmolitik in analgetik
- nato pojav razjed na notranji strani ustnic
- občutljiva, pekoča stopala
- drobni papulozni izpuščaji po trupu, rdečina pod pazduho
- jemal kapecitabin celokupno 10 dni
- isti dan opravljen telefonski klic, svetovana *predčasna prekinitev s kapecitabinom*



## KLINIČNI PRIMER – Bolnik s pomanjkanjem aktivnosti DPD encima 3/5

➤ **19.9.2016:** Predčasna kontrola na Onkološkem inštitutu zaradi stopnjevanja težav kljub prekinitvi več razjed po ustih, nezmožnost uživanja hrane, pogostejše odvajanje blata močno izražen sindrom roka-noga, hiperpigmentiranost kože

➤ **Hospitalizacija od 19.9. do 5.10.2016**

ob sprejemu uvedena parenteralna prehrana, odvzete kužnine (sterilne),

### Laboratorijske preiskave

**19.9.2016:** L 3.58, N 2.09, Hb 145, T 66

**23.9.2016:** L 2.21, N 1.46, Hb 123, **T 19**, CRP 11 → prejel trombocitno plazmo

**28.9.2016:** **L 0.40**, Hb 110, T 31, CRP 17 → ob tem febrilno stanje,

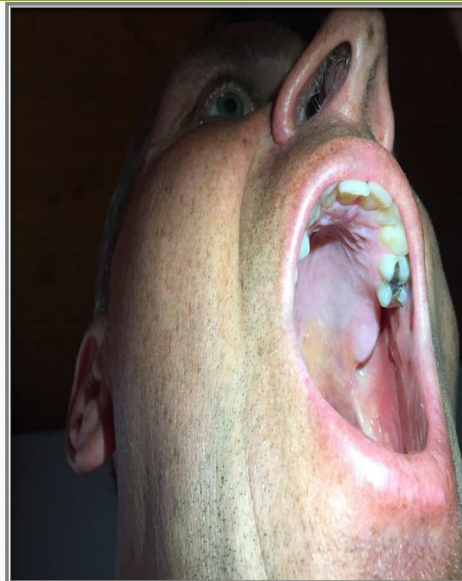
empirično uveden piperacilin s tazobaktamom,

febrilen nato ni bil več

**5.10.2016:** L 2.54, Ne 1.01, Hb 111, Tr 197, CRP 25

postopno tudi popravljanje stanja kože, sposoben enteralnega hranjenja

Prizadeta ustna sluznica po nekaj dneh kapecitabina



Ustne razjede



Z dovoljenjem bolnika JK

Sindrom roka-noga



Z dovoljenjem bolnika JK



Pordela koža trebuha



Z dovoljenjem bolnika JK

Krvave ustne razjede prve dni  
hospitalizacije



Z dovoljenjem bolnika JK

Oluščena koža tekom  
hospitalizacije



Z dovoljenjem bolnika JK

## KLINIČNI PRIMER – Bolnik s pomanjkanjem aktivnosti DPD encima 4/5

---

• **PHARMACOGENETIC ANALYSIS**

Aviano, 07/10/2016

**Analysis Result**

- **Polymorphism rs 3918290 (gene DPYD)** **IVS14+1GA [heterozygous]**
- **Polymorphism rs 67376798 (gene DPYD)** **2846 AA [wild type]**
- **Polymorphism rs 55886062 (gene DPYD)** **1679 TT [wild type]**

- **Comment:** according to the current pharmacogenetic guidelines ([www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)) a dose adjustment is suggested for fluoropyrimidines administration (50% dose reduction at first cycle). The drug dosage can be successively adjusted by the physician according to the common clinical practice.

- **POSEBNA ZAHVALA DR. VITI DOVŽAN TER CENTRO DI RIFERIMENTO ONCOLOGICO**
- **ISTITUTO NAZIONALE TUMORI – AVIANO!**



## KLINIČNI PRIMER – Bolnik s pomanjkanjem aktivnosti DPD encima 5/5

### ➤ Kontrolni pregled na Onkološkem inštitutu (25.10.2016):

- Vztrajanje utrujenosti, v splošnem boljše počutje
- Pridobivanje na kondiciji
- Dober apetit, brez težav pri prehranjevanju

#### Laboratorijski izvidi

- L 6.51
- N 4.2
- Hb 135
- T 162

### ➤ Na rednih kontrolah izmenično na 3 mesece na OI ter kirurgih 2 leti, nato na pol leta do 5 let po operaciji:

- v tem času slikovno, laboratorijsko ali klinično niso ugotavljali znakov za ponovitev bolezni
- V vmesem času ugotovljena blaga trombocitopenija (110) ter nevtropenija (0,94), ki je vztrajala pol leta.
- Kontrola pri hematologib: blaga trombocitopenija, za spremljanje.

### ➤ **Zaključni kontrole na OI 9.7.2019:** Brez težav in znakov za ponovitev bolezni.

### ➤ **Zadnja kontrola pri kirurgih 4.12.2019:** Brez znakov za ponovitev bolezni.

L 3,65  
T 137

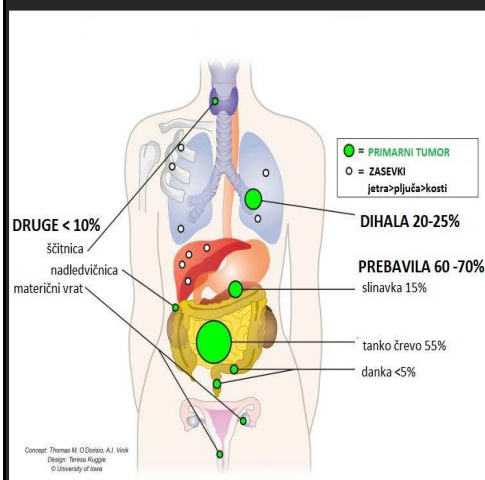
# PREDSTAVITEV POSODOBLJENIH ESMO SMERNIC ZA ZDRAVLJENJE NEN PREBAVIL

MARIJA IGNJATOVIĆ, DR. MED.

10. ŠOLA TUMORJEV PREBAVIL

12.11.2020

## NEUROENDOKRINE NEOPLAZME (NEN)



- zelo heterogena skupina malignomov ► **razvijejo se iz celic neuroendokrinega sistema** ► izločajo kateholamine in hormone

- **redke**

- le 0.5% vseh malignomov, 1%-2% malignomov prebavil
- so redke, vendar **incidenca raste v zadnjih letih**, posebej lokaliziranih
- **EUR 1.33 – 2.33/100.000**; USA: 3.56/100.00
- **moški > ženske**, moški imajo slabšo prognozo

- **sporadične/hereditarne**

- < 40 let z diagnozo gastrinoma
- več malignomov
- pozitivna družinska anamneza



KLASIFIKACIJA  
GASTROENTEROPANKREATIČNIH  
NEOPLAZM  
(GEP-NEN)

**PRVO**  
MORFOLOGIJA  
Dobro/slabo  
diferencirani



**POTEM**  
KI67  
Gradus 1/2/3

SZO 2019				
MORFOLOGIJA	GRADUS	MITOTSKI INDEKS (2 mm <sup>2</sup> )	KI 67 (%)	
<b>DOBRO DIFERENCIRANI</b>	G1	<2	<3	<b>Neuroendokrini tumorji (NET)</b>
	G2	2-20	3-30	
	G3	>20	>20	
<b>SLABO DIFERENCIRANI</b>	G3	>20	>20	<b>Neuroendokrini karcinomi (NEC)</b>
MEŠANI				

GASTROENTEROPANKREATIČNE  
NEOPLAZME  
(GEP-NEN)

GEP-NET ► 80% - 90%


GEP-NEC ► 10% - 20%

Easy to diagnose and treat -- if you think of it.

The flushing can look like "allergy" or "rash".


The wheezing can simulate "asthma".

The diarrhea can mimic "spastic colon".



It would be better to have the correct diagnosis before the right side of the heart has inner scarring

Even when it's metastatic in the liver, debriding the tumor can often give many good years.



LOKALIZACIJA	FREKVENCA	SIMPTOMI	IZLOČENA SUBSTANCA
<b>TANKO ČREVO</b>	<b>50%</b>		
s karcinoidnim sindromom	20%	sopenje zardevanje driska endokardijalna fibroza	prostaglandini serotonin ChA histamin
brez karcinoidnega sindroma	80%	nespecifična bolečina v trebuhu	ChA
<b>SLINAVKA</b>	<b>30%</b>		
funkcionalni	10%-30%	Zollinger-Elisonov sindrom hipoglikemija hiperglikemija ...	gastrin inzulin glukagon ...
nefunkcionalni	70%-90%	nespecifična bolečina v trebuhu	ChA

## DIAGNOZA

### HISTOPATOLOŠKA

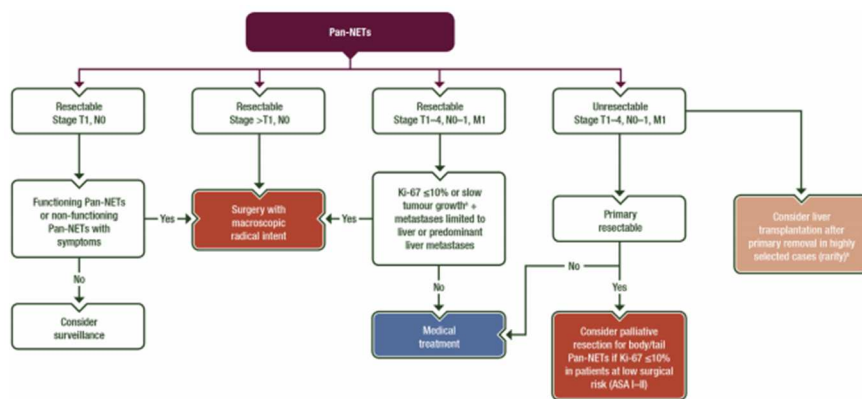
- Morfologija
- Gradus
- IHK
- Molekularni markerji

## ZAMEJITVENE PREISKAVE

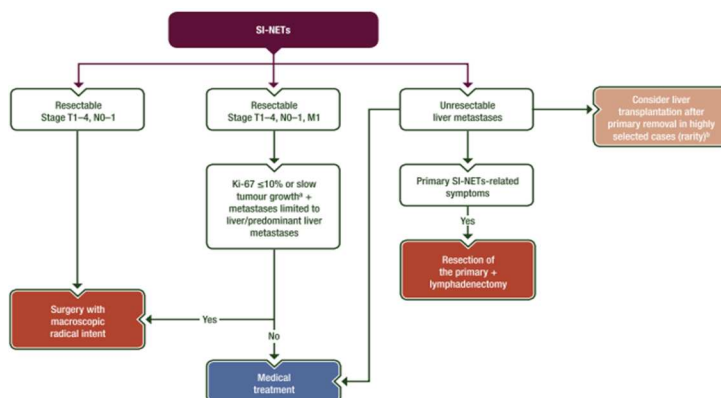
CT  
MRI  
PET CT Z GALIJEM/oktreoskan  
FDE-PETCT

# ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z LOKALIZIRANIM IN LOKOREGIONALNO NAPREDOVALIM GEP NET

KIRURGIJA



ESMO SMERNICE  
(april 2020)



**ESMO SMERNICE**  
(april 2020)

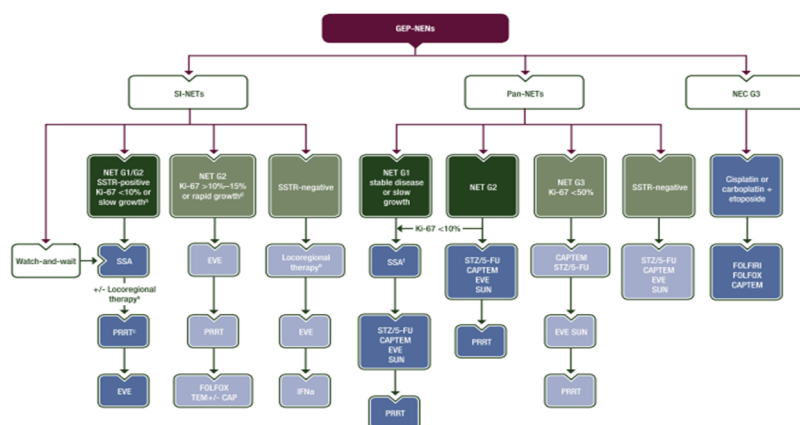
ZDRAVLJNJE BOLNIKOV Z  
METASTASKIM GEP NET

KIRURGIJA  
SISTEMSKA TERAPIJA

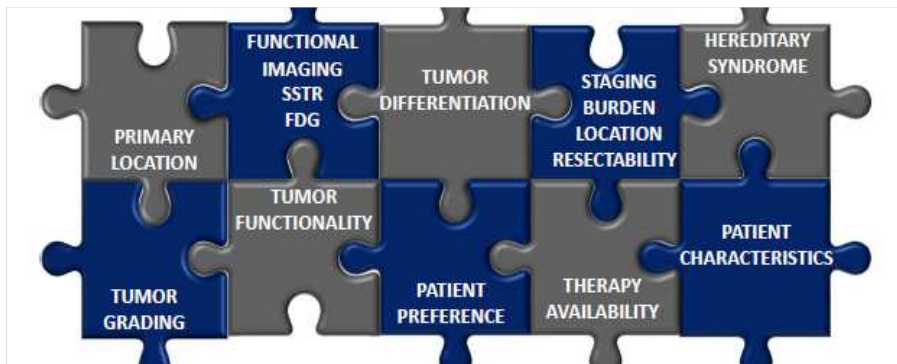


# ZDRAVLJNJE BOLNIKOV Z METASTASKIM GEP NEC

SISTEMSKA TERAPIJA



ESMO SMERNICE  
(april 2020)



# Nevroendokrini karcinom prebavil - prikaz primera

---

KARLA BERLEC, DR.MED

MARIJA IGNJATOVIĆ, DR.MED

## Klinični primer 66 letne bolnice TM

---

**Družinska anamneza:** negativna

**Pretekla anamneza:**

- St. po operaciji hormonsko odvisnega karcinoma desne dojke (2007) ter dopolnilni RT in hormonski terapiji (Anastrozol 5 let)
- St. po tonzilektomiji
- St. po op. ledvičnih kamnov
- Luskavica
- Hashimoto tiroiditis z nodozno golšo (2018)

## Diagnostični postopki

### Februar 2019

Program SVIT pozitiven hematest blata

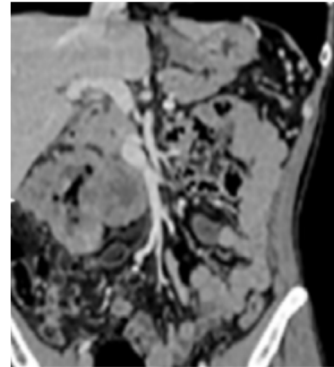
Kolonoskopija : Suspektna raščica v predelu ascendentnega kolona

Histološki izvid odvzetih biopsij:

*adenokarcinom ascendentnega kolona*

### **12.3.2019 CT trebuha in prsnega koša s KS:**

Znan tumor ascendensa z lokalno povečano bezgavko, brez oddaljenih zasevkov?

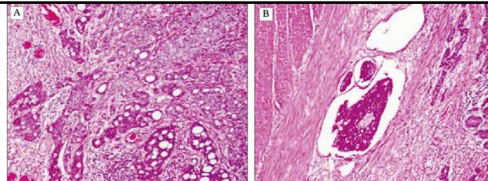


Hospitalizacija na KO za abdominalno kirurgijo

27.3.2019: laparoskopsko asistirana desna hemikolektomija, z apendektomijo in resekcijo dela omentuma

Kirurško onkološko zdravljenje

## Patohistološki izvid:



**MANEC- mešano adenonevroendokrini karcinom**, amfikrinega tipa (iste celice kažejo neuroendokrino in žlezno diferenciacijo)

Nevroendokrina komponenta – velikocelični neuroendokrini karcinom, slabo diferenciran, z izrazito visoko proliferacijsko aktivnostjo (>100mitoz)

Žlezno diferenciran del ustreza mucinoznemu karcinomu

Prisotna limfangioza, perinervalna invazija, invazija v ektramuralne vene, blaga tumorska limfoidna infiltracija

V perikoličnem maščevju in priraščenem delu omentuma številni (več kot 20) dislocirani satelitski karcinomski infiltrati, v omentumu najverjetneje zasevki

Status bezgavk 11/15

**Stadij pT4b N2a M1c?, R0 – stadij IV C**

## Konzilij za gastrointestinalne tumorje:

- Dopolnilno sistemsko zdravljenje, v kolikor bolničino stanje to dopušča

#### 30.4. 2019 prvi pregled

Klinično P.S po WHO 0, odlična fizična kondicija,  
CEA 5,3; Ca19-9 33;

Histološko neugoden tip karcinoma kolona,  
porast tumorskih markerjev (CEA 7, Ca19-9 47)

Oddelčni konzilij

Napotitev na PET/CT za potrditev/izključitev  
oddaljenih zasevkov

Sistemska  
onkološko  
zdravljenje

## Sistemska onkološko zdravljenje

#### **17.5.2019 izvid PET/CT 18-F-FDG:**

razsoj malignega procesa, zasevki v jetrih, verjetno difuzna karcinoza kapsule jeter, dve patološki bezgavki v plevralnem prostoru desno posteriorno, več zasevkov v črevesju, in/ali rodilih, sumljivo za zasevek v sprednji trebušni steni nizko mediano.

#### **21.5.2020**

Metastatski visoko maligni nevroendokrini karcinom

Neozdravljiva bolezen

**Uvedba paliativne sistemske terapije I reda: etopozid – karboplatin**

## Sistemsko onkološko zdravljenje

Po 3 ciklih

**29.7 PET/CT** - gre za stabilno bolezen (stagnacija bolezni)

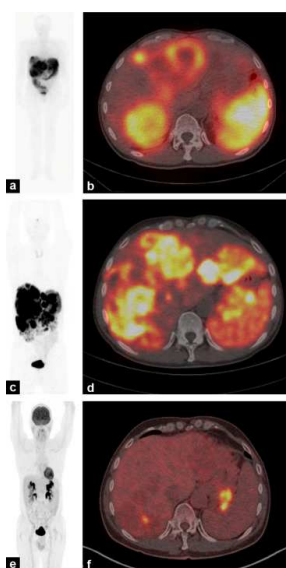
Odlog 5 cikla zaradi febrilne nevtropenije gradusa III

odlog 6 cikla zaradi nevtropenije gradusa II

Po 6 ciklih

Citološka punkcija spremembe na trebuhu – zasevek slabo diferenciranega karcinoma, deloma mucinoznega

Kontrolni PET/CT



## Sistemsko onkološko zdravljenje

**21.10.2019 PET/CT 18-F-FDG** – v primerjavi s predhodno preiskavo v juliju progres zasevkov v pljučih, v jetrih, v bezgavkah mediastinuma in abdominalnih bezgavkah in peritoneju.

**25.10.2019 P.S WHO 0**

**uvredena terapija II. reda po shemi FOLFIRI**



## Sistemsko onkološko zdravljenje



### 11.2.2020 PET/CT z 18-F-FDG

progres zasevkov v pljučih, v jetrih, v bezgavkah retrokruralno, v zg.delu abdomna, retroperitoneju ter na peritoneju, dva nova zasevka na vratu

Porast tumorskih markerjev ( CEA 143, Ca19-9 552)

### 18.2.2020 uvedba sistemske terapije III.reda po shemi FOLFOX

### 27.2 2020 paliativno obsevanje spremembe na trebušni steni 2x6Gy

Fistula? Secerniranje iz rane, izvid brisa številne bakterije, ki bi lahko izvirale iz prebavnega trakta

## Sistemsko onkološko zdravljenje

### 22.4.2020 PET/CT – 18-FDG

Številni novi hipermetabolni zasevki obojestransko na vratu, v mediastinumu, pljučih, plevri, obsežnejši patološki infiltrati v jetrih, retroperitoneju, mezenteriju

Izrazit progres bolezni, številne nove patološke spremembe po celem telesu

### 28.4.2020 P.S WHO 0

### uvedba sistemske terapije IV.reda kombinacija Kapecitabina in Temozolomida

CEA 4555, Ca19-9 1788

## Sistemska onkološko zdravljenje

Sistemska terapija I. reda po shemi etopozid + karboplatin, 6 ciklusov (maj do september 2019)

Sistemska terapija II. reda po shemi FOLFIRI, 3 cikluse (oktober 2019-januar 2020)

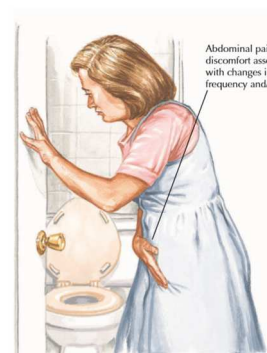
Sistemska terapija III. reda po shemi FOLFOX, 3 cikluse (februar-april 2020)

Sistemska terapija IV. reda po shemi Kapecitabin in Temozolomid

12.5.2020 poslabšanje stanja, hujšanje, bruhanje, driska, napredovanje bolezni

Hospitalizacija za podporno simptomatsko zdravljenje

21.5.2020 umrla na oddelku za akutno paliativno oskrbo



## MANEC oz MiNEN

---

**Redke neoplazme GIT sestavljene sočasno iz adenokarcinomatозne in neuroendokrine diferenciacije, kjer vsaka komponenta predstavlja vsaj 30% lezije**

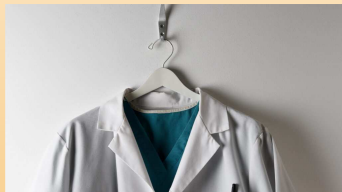
- Zadnja WHO klasifikacija tumorjev prebavil ( GEP-NEN 2019): mešane neuroendokrine– neneuroendokrine neoplazme - **MiNEN**
- V preteklih klasifikacijah – **MANEC (mixed adenoneuroendocrine carcinoma)**
  
- Ne kažejo specifičnih simptomov, specifične radiološke ali laboratorijske slike, diagnoza postavljena na podlagi postoperativnih patohistoloških in imunokemičnih študij
- Glede na zadnje dokaze – zdravi se najbolj agresivno histološko komponento.

Hvala za pozornost!

**KOMPLETNO NEOADJUVANTNO ZDRAVLJENJE  
BOLNIKOV Z RAKOM DANKE  
(IN SAMO TO!)**

Erik Brecelj  
Oddelek za onkološko kirurgijo OI

**SPREMLJANJE BOLNIKOV PO NEOADJUVANTNI  
RADIOKEMOTERAPIJI RAKA DANKE S POPOLNIM  
ODGOVOROM  
(t.i. WATCH AND WAIT PROTOKOL)**



**“WATCH AND WAIT” PROTOKOL**

**PREDOPERATIVNO ZDRAVLJENJE**

- zmanjšanje tumorja
- več R0 resekcij
- manj recidivov
- več ohranitvenih operacij

**KOMPLETEN ODGOVOR NA NEOADJUVANTNO ZDRAVLJENJE**

- klinični odgovor do 67%
- patološki odgovor od 15-40 %

**Zakaj operacija ?**

**“WATCH AND WAIT” PROTOKOL**

**POPOLNI patološki odgovor pomeni odlično prognozo;**

- recidiv blizu 0%
- 5 letno preživetje preko 90%

**Zakaj spreminjati terapijo, ki je uspešna ?**

## “WATCH AND WAIT” PROTOKOL

### POSLEDICE KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA RAKA DANKE

- sindrom nizke sprednje resekcije; inkontinenca, pogosto odvajanje blata, občutek „neizpraznjenja“, odvajanje plinov...
- motnje spolne funkcije, urinska inkontinenca
- trajna stoma

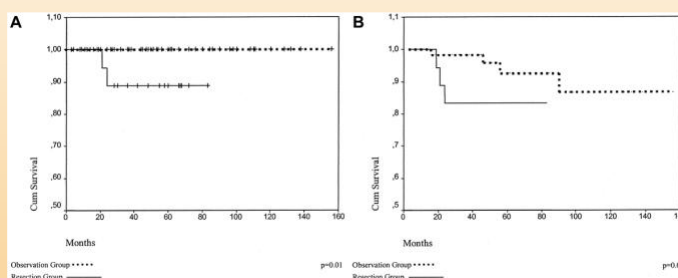
### SLABA KVALITETA ŽIVLJENJA PO OPERACIJI

- pooperativna smrtnost ?

## WATCH AND WAIT PROTOKOL

### BOLNIKI Z NIZKIM RAKOM DANKE PO RADIOKEMOTERAPIJI STADIJA 0;

Samo observacija (71bol. ) proti kirurški terapiji (22 bol.)



1. Celotno preživetje

2. Preživetje brez bolezní

[Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results.](#) Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Ann Surg. 2004 Oct;240(4):711-7; discussion 717-8.

#### “WATCH AND WAIT” PROTOKOL

##### **BOLNIKI Z NIZKIM RAKOM DANKE PO RADIOKEMOTERAPIJI STADIJA 0;**

- ni razlike v dolgoročnih rezultatih zdravljenja med operiranimi in neoperiranimi bolniki
- kirurško zdravljenje ne izboljša rezultatov preživetja, ki so odlični
- dolgoročne posledice kirurškega zdravljenja !

[Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results.](#) Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Ann Surg. 2004 Oct;240(4):711-7; discussion 717-8.

#### “WATCH AND WAIT” PROTOKOL

- **najboljši rezultati neoadjuvantne terapije so pri začetnih karcinomih**
- **do 78% kompleten odgovor pri T2 karcinomih**
- **ostale zdravimo z radiokemoterapijo brez učinka; stranski učinki ?**
- **z neoadjuvantno terapijo zdravimo lokalno napredovale kacinome**



### “WATCH AND WAIT” PROTOKOL

- 91 bolnikov T2-T4 N0-2 M0, 54 Gy plus 5-FU
- 67% popolni odgovor

#### POPOLNI ODGOVOR

T2-72%

T3/T4-63%

#### PONOVITEV

3%

30%

[Base line T Classification Predicts Early Tumor Regrowth After Nonoperative Management in Distal Rectal Cancer After Extended Neoadjuvant Chemoradiation and Initial Complete Clinical Response.](#) Habr-Gama A, São Julião GP, Gama-Rodrigues J, Vailati BB, Ortega C, Fernandez LM, Araújo SEA, Perez RO.

### “WATCH AND WAIT” PROTOKOL

## KAKO DOKAZATI POPOLNI ODGOVOR NA ZDRAVLJENJE

#### DIGITOREKTALNI PREGLED

- tumor ni tipen
- gladka sluznica
- ni ulkusa
- višje ležeči tumorji ?

“WATCH AND WAIT” PROTOKOL

**KAKO DOKAZATI POPOLNI ODGOVOR NA ZDRAVLJENJE**

**REKTOSKOPIJA**

- ni rezidualnega tumorja,
- lahko le brazgotina (belkasta, teleangiektazije),
- rutinsko se ne opravlja biopsij (nizka senzitivnost)



“WATCH AND WAIT” PROTOKOL

**KAKO DOKAZATI POPOLNI ODGOVOR NA ZDRAVLJENJE**

**MAGNETNA REZONANCA DANKE**

- brez rezidualnega tumorja
- ali fibroza po obsevanju
- ali zadebelitev stene zaradi edema in fibroze
  
- brez patoloških bezgavk
  
- PET-CT
- CT- oddaljene metataze
- tumorski marker

“WATCH AND WAIT” PROTOKOL

PRVA OCENA UČINKA NEOADJUVANTNE TERAPIJE;

- 8 tednov po zaključenem obsevanju; popolni odgovor ?

Kaj pa če gre za skoraj popolni odgovor ?

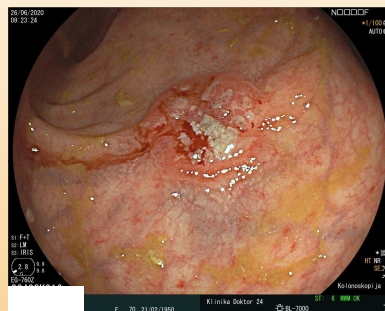


Druga ocene učinka neoadjuvantne terapije; 12 tednov po obsevanju;

Če je še minimalen ostanek ?



“WATCH AND WAIT” PROTOKOL



Ponovitev 1 leto po obsevanju, pT1N0, R0

“WATCH AND WAIT” PROTOKOL

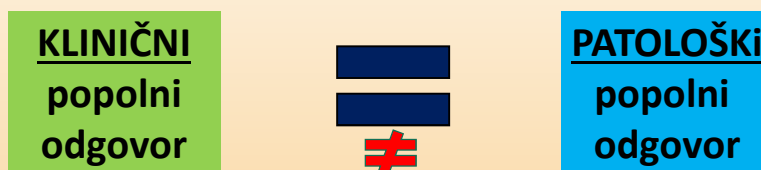
**NAPOVEDNIKI ZA POPOLNI ODGOVOR NA NAT**

- starejši bolniki
- manjši tumor
- bližina anokutane linije
- negativne bezgavke
- nižji CEA
- odsotnost mutacij na p53 in KRAS

**Ni jasnega napovednega testa za popolni odgovor**

- popolni odgovor v literaturi v 20-78%

“WATCH AND WAIT” PROTOKOL

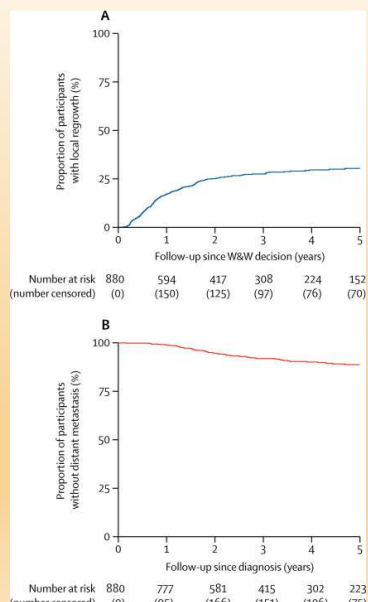


- 8%-15% bolnikov z nepopolnim kliničnim odgovorom ima popoln patološki odgovor
- 15%-25% bolnikov s popolnim kliničnim odgovorom doživi ponovno rast tumorja
- večina ponovitev je prvi dve leti

### “WATCH AND WAIT” PROTOKOL

Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study (880 bolnikov po predoperativni radiokemoterapiji)

- lokalna ponovitev 213/880 bolnikov (25,2%)
- lokalna ponovitev-88% v prvih dveh letih
- v 97% intraluminalna
- pri 11 bolnikih ponovitev v bezgavkah
- pri 7 (3%) samo v bezgavkah



### “WATCH AND WAIT” PROTOKOL

ČAS OD KONCA OBSEVANJA	Digito-rektalni pregled	CEA, CA 19-9	SLIKOVNE PREISKAVE	ENDOSKOPIJA
3 mesece	+	+	MRI	rektoskopija
6 mesecev	+	+	MRI, PET-CT	rektoskopija
9 mesecev	+	+	MRI	rektoskopija
12 mesecev (1 l.)	+	+	MRI, CT	kolonoskopija
15 mesecev	+	+		
18 mesecev	+	+	CT, MRI	rektoskopija
21 mesecev	+	+		
24 mesecev (2 l.)	+	+	CT, MRI	rektoskopija
30 mesecev	+	+	MRI	rektoskopija
36 mesecev (3 l.)	+	+	CT, MRI	rektoskopija
42 mesecev	+	+	MRI	
48 mesecev (4 l.)	+	+	CT, MRI	rektoskopija
54 mesecev	+	+	MRI	
60 mesecev (5 l.)	+	+	CT, MRI	kolonoskopija
72 mesecev (6 l.)	+	+	MRI	rektoskopija
84 mesecev (7 l.)	+	+	MRI	rektoskopija
96 mesecev (8 l.)	+	+		rektoskopija
108 mesecev (9 l.)	+	+		rektoskopija
120 mesecev (10 l.)	+	+		kolonoskopija

## “WATCH AND WAIT” PROTOKOL

### ZAKLJUČEK

- izbira bolnikov za W&W protokol je velik izziv
- potrebno je zelo natančno spremljanje
- klinični popolni odgovor ni vedno tudi patološki
- operirani bolniki ob porastu tumorja nimajo slabše prognoze
- ni enotnih smernic
  
- veliko vprašanj še nima odgovora
- podatki temeljijo na retrospektivnih analizah

# Kompletno neo-adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom danke

RADIOLOGIJA

Nina Boc, dr.med.

## PRIMARNA DIAGNOSTIKA RAKA DANKE

- V primeru, da totalna kolonoskopija ni mogoča, se naredi CT ali MR kolonografija;
- rektoskopijo, če totalna kolonoskopija ni izvedljiva;
- magnetno resonanco (MR) medenice. V kolikor ta iz kakršnegakoli razloga ni izvedljiva, mora bolnik opraviti EUZ;
- endoluminalni ultrazvok (EUZ) danke zadošča le za tumorje stadija T1 N0;
- pri tumorskem vraščanju v sosednje organe (prostata, uterus, sečevoda, mehur, itd.) so potrebne dodatne preiskave - cistoskopija, CT urografija (ev i.v. urografija), endovaginalni UZ, itd.;
- zaželjena je manometrija analnega sfinktra pred nizko sprednjo ali intersfinkterno resekcijo;
- \* CT medenice ni metoda izbora za oceno lokalne razširjenosti tumorja ali prizadetih področnih bezgavk in se je ne priporoča.



## Slikovna diagnostika - zamejitvene preiskave

- Pri bolnikih s histološko potrjenim rakom danke mora biti za *lokalno* zamejitev bolezni opravljena MR preiskava medenice. Za *oceno razširjenosti* mora biti opravljena CT preiskava prsnega koša in trebuha z i.v. KS.
- V primeru, da so vidni samo jetrni zasevki, se o dodatnih preiskavah potrebnih za načrtovanje zdravljenja odloča onkolog skupaj z radiologom in kirurgom. CT/MR kolonografija, s katero ocenimo preostanek črevesa, je primerna alternativna metoda kolonoskopiji, kadar le ta ni bila opravljena v celoti.

## TNM

### TNM klasifikacija

Za določitev stadija raka debelega črevesa in danke uporabljamo TNM klasifikacijo bolezni (8. revizija, 2017), ki je za obe vrsti raka enaka.

#### T; primarni tumor:

- Tx primarnega tumorja ni možno oceniti
- T0 Tumorja ne odkrijemo
- Tis Karcinom in situ – intramukozni tumor
- T1 tumor vrašča v submukozo
- T2 tumor vrašča v muskularis proprio
- T3 tumor preko muskularis proprie vrašča v serozo ali v neperitonealizirano perikolično ali perirektalno tkivo
- T4 tumor vrašča v sosednje organe ali strukture in/ali prerašča visceralni peritonej
  - T4a tumor prerašča visceralni peritonej
  - T4b tumor vrašča v sosednje organe in strukture

#### N; področne bezgavke:

- Nx regionalnih bezgavk ne moremo oceniti
- N0 ni zasevkov v področnih bezgavkah
- N1 zasevki v 1-3 področnih bezgavkah
  - N1a zasevki v 1 področni bezgavki
  - N1b zasevki v 2-3 področnih bezgavkah
- N1c tumorski depozit (sateltni nodus\*) v neperitonealiziranem perikoličnem ali perirektalnem masčevju brez zasevkov v področnih bezgavkah
- N2 zasevki v 4 ali več področnih bezgavk
- N2a zasevki v 4-6 področnih bezgavkah
- N2b zasevki v 7 ali več področnih bezgavkah

\*sateltni nodus: *diskretni makroskopski ali mikroskopski noduli karcinoma v perikoličnem/perirektalnem masčevju, v področju limfne drenaže primarnega tumorja, ki so diskontinuirani (od primarnega tumorja) in, v področju katerih histološko ni prepoznavnih rezidualnih elementov bezgavke, krvne žile ali žilca.*

#### M; oddaljeni zasevki:

- M0 ni oddaljenih zasevkov
- M1 oddaljeni zasevki
  - M1a zasevki v enem organu (jetra, pljuča, ovarij, nepodročne bezgavke, brez peritonealnih zasevkov)
  - M1b zasevki v več kot enem organu
  - M1c zasevki peritoneja z/brez ostalih organov

### Stadij

Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij I	T1-2	N0	M0
Stadij II A	T3	N0	M0
Stadij II B	T4a	N0	M0
Stadij II C	T4b	N0	M0
Stadij III A	T1-2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stadij III B	T3-4a	N1	M0
	T2-3	N2a	M0
	T1-2	N2b	M0
Stadij III C	T4a	N2a	M0
	T3-4a	N2b	M0
	T4b	N1-2	M0
Stadij IVA	Tx	Nx	M1a
Stadij IVB	Tx	Nx	M1b
Stadij IVC	Tx	Nx	M1c

## Tehnična izvedba MR preiskave:

- Za preiskavo uporabljamo MR aparat z močjo najmanj 1,5T, s površinsko tuljavo, uporaba endorektalnega polnila (gela) ni potrebna. Prav tako ni potrebno aplicirati i.v. KS. Pred MR preiskavo je priporočljivo, da i.m. apliciramo spazmolitik, da preprečimo artefakte zaradi peristaltike črevesja. Za preiskavo uporabljamo večinoma T2 poudarjene sekvence, uporaba tehnik za izničenje maščob ni priporočljiva. Uporaba DWI je priporočljiva pri zamejitveni preiskavi; pri ponovni preiskavi za oceno učinka zdravljenja je uporaba difuzije obvezna. Preiskavo začnemo s sagitalno T2 poudarjeno TE sekvenco, na kateri poiščemo tumor. Nadaljujemo s T2 poudarjeno aksialno sekvenco, na kateri mora biti prikazana celotna medenica (za oceno bezgavk, ki ležijo izven MRF). Nato nadaljujemo aksialno s T2 poudarjeno sekvenco, s tankimi rezi (1- 3mm, < 4 mm), ki potekajo pravokotno na vzdolžno os rektuma na mestu tumorja, da lažje ocenimo infiltracijo v maščevje in oddaljenost od MRF. Preiskava mora zajemati vsaj 5 cm področje nad tumorjem
- Pri nizko ležečih tumorjih moramo za prikaz sfinktrov prav tako paziti, da so prečni rezi pravokotni na os analnega kanala. Naredimo tudi koronarne reze za natančno oceno infiltracije v analni kompleks in puborektalne mišice.
- Pri preiskavi z MR je razlikovanje med T2 in začetnimi T3 tumorji težje; spikula v perirektalno maščevje lahko predstavljajo dezmozoplastično reakcijo ali začetno maligno infiltracijo.
- Preiskava z MR medenice s površinsko tuljavo je na splošno zelo zanesljiva pri ločevanju med T2 in T3 tumorji, med T3 in T4 tumorji, oceni oddaljenosti tumorja do mezorektalne fascije (MRF), oceni prostih kirurških robov (CRM), oddaljenosti od anokutane črte, kraniokavdalni zamejitvi, prizadetosti bezgavk in prisotnosti ekstra muralne vaskularne invazije (EMVI).

## Strukturiran izvid MR preiskave raka danke:

Strukturiran izvid MR preiskave danke:

**DIS:** oddaljenost spodnjega dela tumorja od anokutane črte ..... cm  
dolžina tumorja v ..... cm  
izgled:  polipoiden  
 soliden od ..... ure do ..... ure  
 mucinozen od ..... ure do ..... ure

**T - T stadij:** ocena globine invazije tumorja

T1-2  
 T3 a,b (≤ 5 mm invazije v perirektalno maščevje)  
 T3 c,d (> 5 mm invazije v perirektalno maščevje)  
 T4 vraščanje v okolne organe.....

**A:** infiltracija v analni kompleks in puborektalne mišice.

**N - bezgavke (»nodes«):**

N0: ni vidnih patološko spremenjenih bezgavk  
 N+ (premer > 9 mm)  
 N+ (premer bezgavk 5-9 mm IN najmanj 2 dodatna kriterija (okrogla bezgavka, neostro razmejeni robovi, heterogen signal znotraj bezgavke)  
 N+ (premer bezgavk < 5 mm IN okrogla bezgavka IN neostro razmejeni robovi IN heterogen signal znotraj bezgavke)  
 Nx (ostalo)

število prizadetih bezgavk .....

število bezgavk izven MRF .....

**C:** CRM, najmanjša oddaljenost do MRF ... v mm

Mesto najmanjše oddaljenosti od MRF .... ura

**E:** EMVI  da  ne

Izvid MR preiskave mora vsebovati naslednje podatke:

Pomagamo si z opomnikom DISTANCE:

**DIS:** oddaljenost tumorja od anokutane črte. Oddaljenost merimo z ravno linijo, ki je najbolj podobna oceni z rigidnim rektoskopom. Ocenjujemo distalni rob tumorja: 0-5 cm od anokutane črte: nizko ležeč tumor, 5-10 cm: tumor v srednjem delu rektuma in nad 10 cm: tumor v zgornji tretjini rektuma.

**T - T stadij:** ocena globine invazije tumorja po TNM klasifikaciji.

**A:** infiltracija v analni kompleks in puborektalne mišice.

**N - bezgavke (»nodes«):** Preiskava z MR medenice s površinsko tuljavo je tudi zelo zanesljiva za prikaz bezgavk v perirektalnem maščevju in bezgavk izven MRF. Pri oceni prizadetosti bezgavk upoštevamo velikost bezgavk, njihovo razmejitvev od okolice, intenziteto signala znotraj bezgavke. Velikost igra pomembno vlogo pri oceni maligne infiltracije, vendar ni določene mejne vrednosti velikosti bezgavke. Patološko spremenjene bezgavke se najpogosteje nahajajo znotraj MRF v višini tumorja ali proksimalno, pri napredovalih tumorjih so izven MRF. MR preiskava je zelo zanesljiva pri oceni prizadetosti bezgavk ob medenični steni (obturatorne in bezgavke ob arteriji iliaki interni). V primeru, da so prizadete bezgavke izven MRF, je to potrebno opisati posebej.

**C: CRM (»circumferential resection margin«)** pomeni infiltracijo v kirurški reseksijski rob. mrCRM je razdalja izmerjena na MR preiskavi od najbolj invazivnega dela tumorja do MRF. Kadar je izmerjena razdalja < 1 mm ocenjujemo da tumor vrašča v MRF. Pri oddaljenosti < 2 mm, ocenjujemo, da je sumljivo za vraščanje. Ocena oddaljenosti od MRF je pri nizko ležečih tumorjih zelo težka, saj anatomske strukture ležijo neposredno druga ob drugi.

**E: EMVI (ekstramuralna vaskularna invazija)** je neodvisni napovedni dejavnik za nastanek oddaljenih zasevkov. Na MR preiskavi vidimo razširjene perirektalne žile, signal znotraj žil je spremenjen.

## Sledenje po neoadjuvantni radio+/-kemoterapiji:

Strukturiran izvid MR preiskave danke po neoadjuvantni terapiji:

DIS: - oddaljenost spodnjega dela tumorja od anokutane črte .....cm  
Dolžina tumorja v ..... cm

yT stadij: - popolnoma normalna stena rektuma – popoln regres

- zadebeljena stena rektuma – delni regres

- ostanek tumorja (glede na DWI signal)

yT 1-2

yT3 a,b (< 5 mm invazije v perirektalno maščevje)

yT3 c,d (> 5 mm invazije v perirektalno maščevje)

yT4 vraščanje v okolne organe.....

A: infiltracija v analni kompleks in puborektalne mišice.

yN - bezgavke (nodese)

yN0: ni vidnih patološko spremenjenih bezgavk

yN+: (premer ≥ 5 mm)

število prizadetih bezgavk .....

število bezgavk izven MRF .....

C: CRM, najmanjša oddaljenost do MRF ... v mm

Mesto najmanjše oddaljenosti od MRF ... ura

E: EMVI L1da L1ne

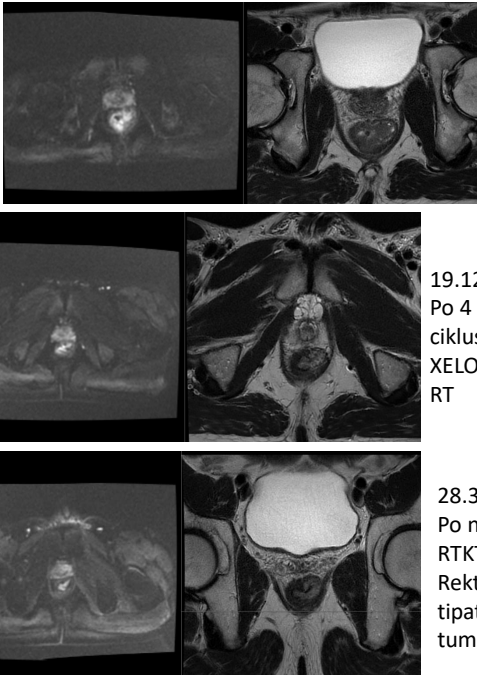
- EUZ, CT in MR precej zanesljivo ocenijo zmanjšanje tumorja po terapiji. Problem predstavljajo fibrozne spremembe, ki jih s slikovnimi metodami ne moremo razlikovati od ostanka tumorja, zato največkrat pride do precenjenega stadija (»overstaging«). Najbolj zanesljiva preiskava je MR preiskava. V izvidu moramo opisati prisotnost ostanka tumorja in/ali fibroze, oddaljenost spodnjega dela ostanka tumorja od ano-kutane (tudi zobate) linije, velikost tumorja in ostankov znotraj MRF, velikost in število sumljivih bezgavk znotraj in izven MRF (yN), vraščanje oz. oddaljenost do MRF in mesto.
- Ocena recidiva v mali medenici: preiskava z MR - pomembne so zlasti T2 obtežene sekvence v različnih ravninah in difuzija.

## SPREMLJANJE BOLNIKOV PO NEOADJUVANTNI RADIOKEMOTERAPIJI RAKA DANKE S KOMPLETNIM ODGOVOROM (t.i. WATCH AND WAIT PROTOKOL)

ČAS OD KONCA OBSEVANJA	Digito-rectalni pregled	CEA	SLIKOVNE PREISKAVE	ENDOSKOPIJA
6-8 tednov	+	+	MRI	rektoskopija
12 tednov	+	+	MRI	rektoskopija
16 tednov	+	+	MRI, PET-CT	rektoskopija
6 mesecev	+	+	CT, MRI	rektoskopija
9 mesecev	+	+	MRI	rektoskopija
12 mesecev (1 L)	+	+	CT, MRI	kolonoskopija
15 mesecev	+	+		
18 mesecev	+	+	CT, MRI	rektoskopija
21 mesecev	+	+		
24 mesecev (2 L)	+	+	CT, MRI	rektoskopija
30 mesecev	+	+		rektoskopija
36 mesecev (3 L)	+	+	CT, MRI	rektoskopija
42 mesecev	+	+		
48 mesecev (4 L)	+	+	CT, MRI	rektoskopija
54 mesecev	+	+		
60 mesecev (5 L)	+	+	CT, MRI	kolonoskopija
72 mesecev (6 L)	+	+	MRI	rektoskopija
84 mesecev (7 L)	+	+	MRI	rektoskopija
96 mesecev (8 L)	+	+		
108 mesecev (9 L)	+	+		
120 mesecev (10 L)	+	+		kolonoskopija

PET-CT 6 mes

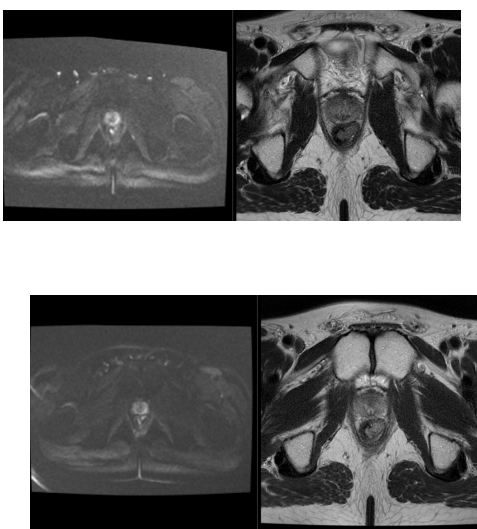
**1.**



11.9.2017  
staging

19.12.2017  
Po 4  
ciklusih  
XELOX pred  
RT

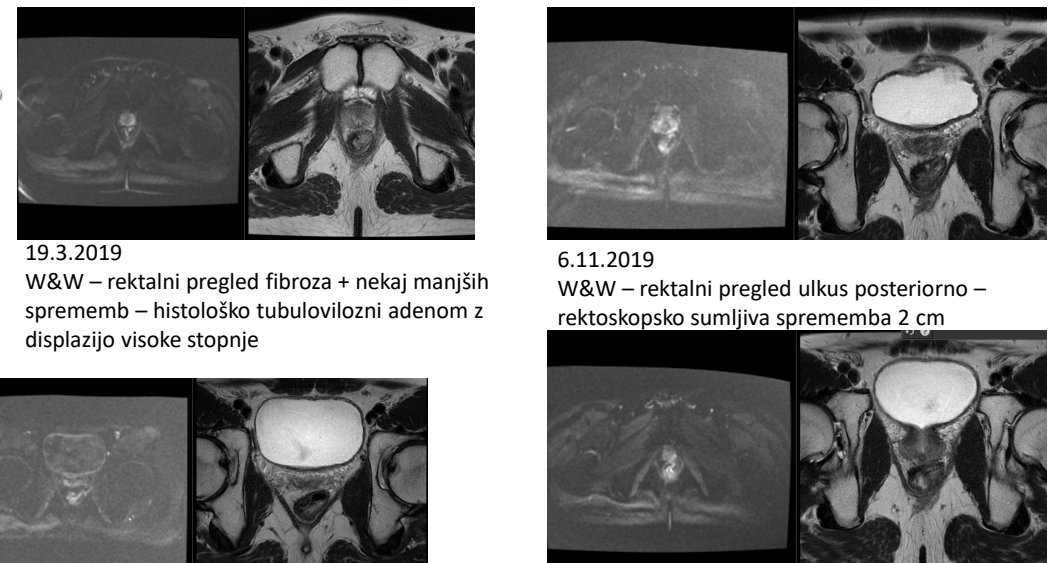
28.3.2018  
Po neoadj  
RTKT  
Rektalno ni  
tipati  
tumorja



6.11.2018  
W&W –  
rektalni  
pregled  
fibroza  
Vmes MRI v  
tujini T2 in  
kolono brez  
ostanka

19.3.2019  
W&W – rektalni pregled fibroza + nekaj manjših  
sprememb – histološko tubulovilozni adenom z  
displazijo visoke stopnje

**1.**



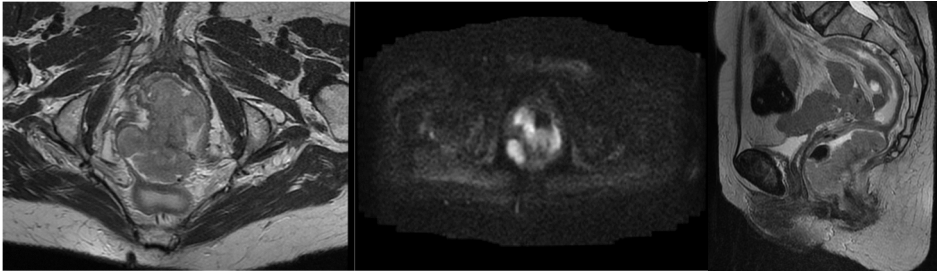
19.3.2019  
W&W – rektalni pregled fibroza + nekaj manjših  
sprememb – histološko tubulovilozni adenom z  
displazijo visoke stopnje

20.8.2019  
W&W – rektalni pregled ulkus posteriorno – se  
ne odloči za op.

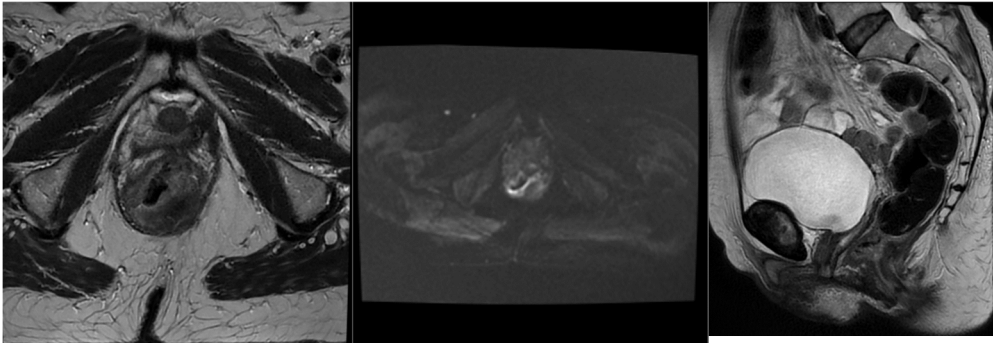
6.11.2019  
W&W – rektalni pregled ulkus posteriorno –  
rektoskopsko sumljiva sprememba 2 cm

20.1.2020  
W&W – rektalni pregled ulkus posteriorno – op.14.3.2020 –  
infiltriran rob, ki sega do analnega kanala – pT2N0,EMVI-,st.  
Regresiji 3 (minimalen odgovor)

2.

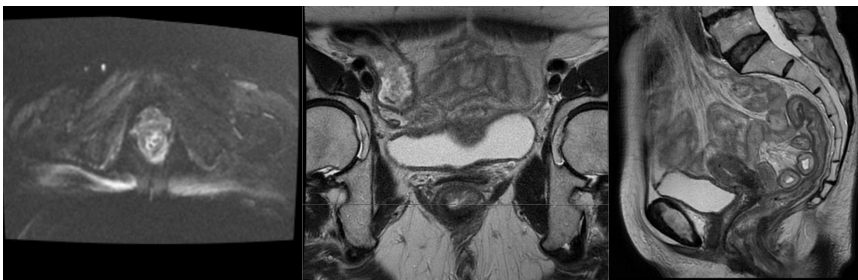


9.10.2019  
staging



7.2.2020  
Pred RT  
Po 4  
ciklusih  
XELOX

2.



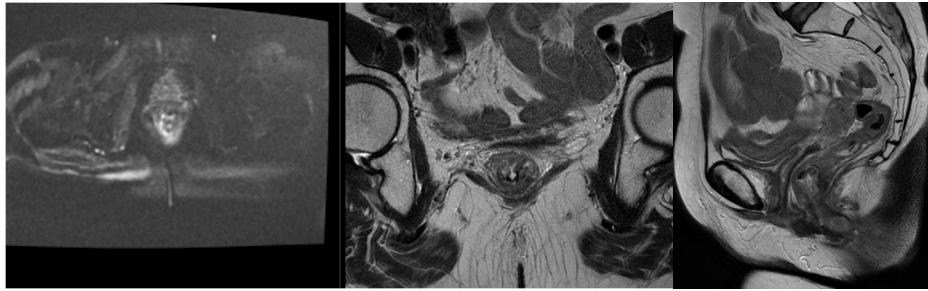
11.5.2020  
2 mes po KTRT  
Rektalno popoln odgovor



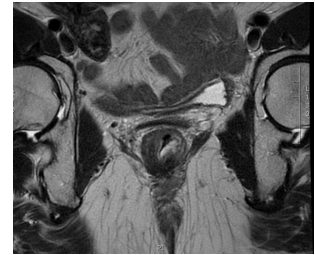
17.6.2020  
3 mes po KTRT  
Rektalno popoln odgovor



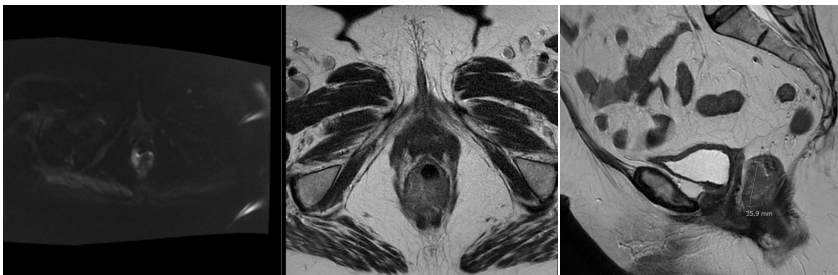
2.



16.10.2020  
7 mes po KTRT  
Rektalno  
posterolateralno ulkus



3.

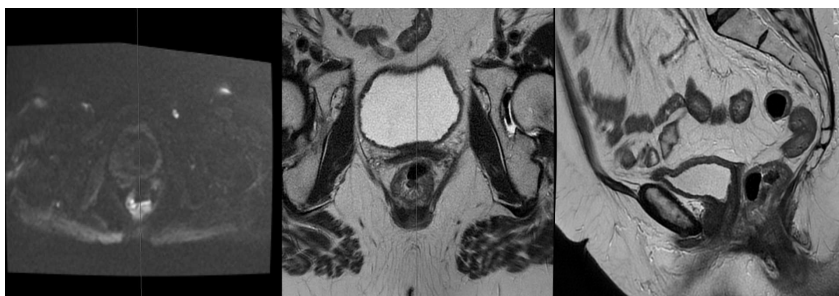


05.04.2019  
staging

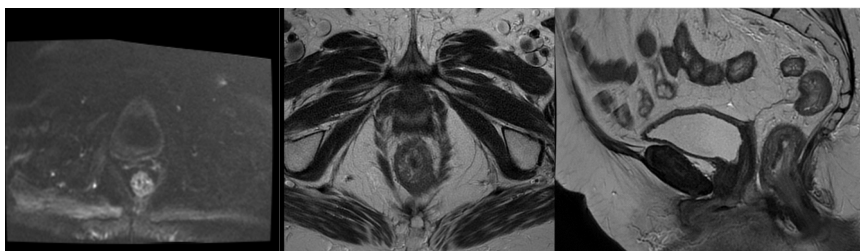


31.05.2019  
Pred RT  
4xXELOX

3.



4.9.2019  
2 mes po RTKT  
Rektalno popoln  
odgovor

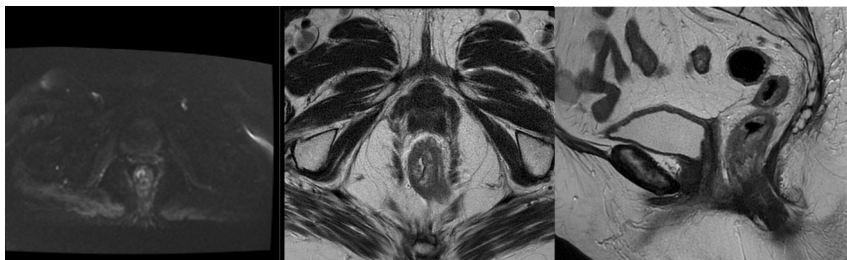


9.10.2019  
3 mes po RTKT  
Rektalno popoln  
odgovor

3.



8.1.2020  
6 mes po RTKT  
Rektalno popoln  
odgovor



21.5.2020  
10 mes po RTKT  
Rektalno popoln odgovor  
Rektoskopija 12 mm  
sprememba

Po op. 7 mm, ypT1N0, st. regresije gr.2



# Zdravljenje primarno oligometastatskega raka danke

Vaneja Velenik

## Metastatski RD $\neq$ metastatski RDČD

- Različno predop lokalno zdravljenje:
  - RD: kombinacija RT(+/-KT) + krg
    - RTKT odloži sistemsko th  $\rightarrow$  progres oddaljenih zasevkov (tudi če so bili v začetku resektabilni)  $\rightarrow$  ni več možna R0 resekcija
  - RDČ: le krg

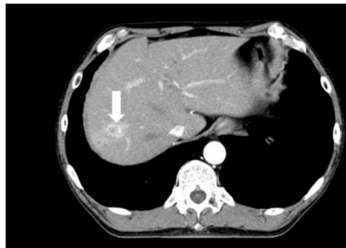
## Metastatski RD ≠ metastatski RDČD

- Različno predop lokalno zdravljenje:
  - RD: kombinacija RT(+/-KT) + krg
    - RTKT odloži sistemske th →progress oddaljenih zasevkov (tudi če so bili v začetku resektabilni) →ni več možna R0 resekcija
  - RDČ: le krg

**Katere so torej možne strategije zdravljenja bolnikov z LNRD s sinhronimi resektabilnimi jetrnimi zasevki?**

## Sinhrona metastatska bolezen RD

- 25-30% RDČD je RD
- 25% bolnikov z RD ima sinhrono metastatsko bolezen
  - V 40% so zasevki omejeni na jetra, le v 10-20% so resektabilni
  - Po predop zdravljenju inoperabilnih zasevkov je v 15-30% možna krg
  - 5-letno preživetje je 30-58% (povpr.40%) po uspešni krg resekciji in 0% brez krg



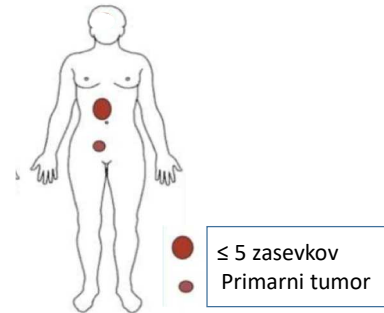
Yang AD et al. J Surg Oncol 2010;102:996-1001

## Sinhrona oligometastatska bolezen RD

### DEFINITION ACCORDING TO THE CONTROL OF PRIMARY



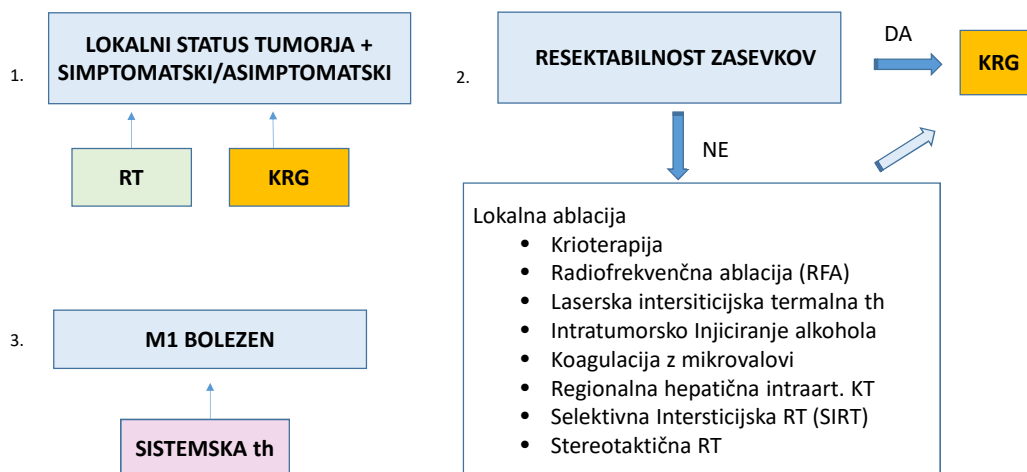
Concepts	Definition
Oligorecurrence	Limited metastases in the presence of a treated (controlled) primary lesion
Sync-oligometastases	≤5 metastatic or recurrent lesions in the presence of untreated (uncontrolled) primary tumour
Synchronous oligometastasis	Oligometastatic disease is detected at the time of diagnosis of the primary tumour, therefore there is an untreated (uncontrolled) primary tumour
Metachronous oligometastasis	Development of oligometastatic disease after treatment of the primary tumour; interval for classification of metachronous versus synchronous is not standardised; between controlled primary lesion except for concomitant primary and distant recurrence



## Sinhrona oligometastatska bolezen RD

- Optimalno zdravljenje še vedno ni dorečeno!
- Trenutna klinična praksa temelji na:
  - Študijah, ki preizkušajo vpliv različnih KT shem na metastaze pretežno pri RDČ
  - Radioterapevtskih študijah na nemetastatskih RD
  - Dokazani vlogi hepaticne resekcije pretežno pri metahroni bolezn

## Možnosti zdravljenja

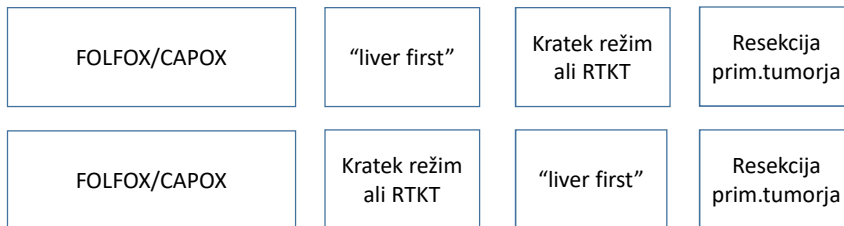


## Možnosti zdravljenja

	RD s sinhronimi resektabilnimi zasevki
NCCN smernice	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Uvodna KT</b> (dvojček FOLFIRI, FOLFOX ali CAPOX) 2-3 mes → <b>KRG</b> (zaporedna ali simultana) → <b>adjuvantna RTKT</b></li> <li>• <b>Uvodna KT</b> (dvojček FOLFIRI, FOLFOX ali CAPOX) 2-3mes → <b>RTKT</b> (ni priporočila za kratko RT pri T4 tumorjih) → <b>KRG</b> (zaporedna ali simultana) → <b>adjuvantna KT</b></li> <li>• <b>RTKT</b> (ni priporočila za kratko RT pri T4 tumorjih) → <b>KRG</b> (zaporedna ali simultana) → <b>adjuvantna KT</b> (FOLFOX ali CAPOX)</li> </ul>
ESMO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ni specifičnih priporočil za RD</li> <li>• Perioperativna KT se priporoča za RDČD s sinhronimi jeternimi zasevki</li> </ul>
2.St.Gallen EORTC konferenca 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sistemska KT</b> (FOLFOX,CAPOX) + <b>kratka RT</b> z odlogom do <b>KRG</b></li> </ul>

## Možnosti zdravljenja

- **Asimptomatski primarni tumor + resektabilni zasevki**



5-letno preživetje brez bolezni in celokupno preživetje:  
21.5-50.9%

jiele Li et al.J Coloproct 2019

Kako so bolniki zdravljeni v Slo?

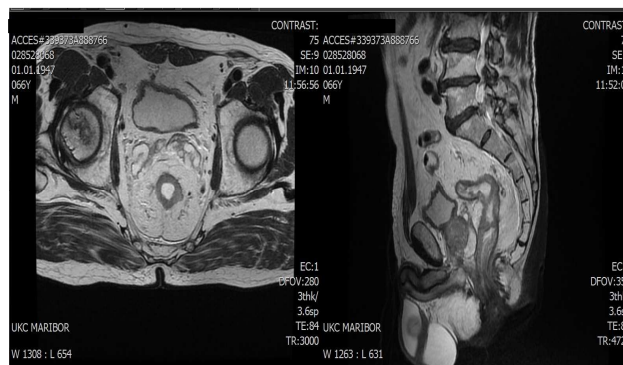
## Prikaz primera

PA, 1947

- 3m kri na blatu
- Krčevite bolečine v trebuhu
- Shujšal 10 kg
- **Kolonoskopija:** tumor na višini 10 cm, neprehoden za inštrument, odvzete biosije→adenokarcinom (UKC Mb l.2013)
- **LAB:** CEA 4, Ca 19-9 74
- **UZ trebuha:** solitarna lezija 2,98 x 2,87 x 2,91 cm v VI segmentu jeter

## MRI medenice, april 2013

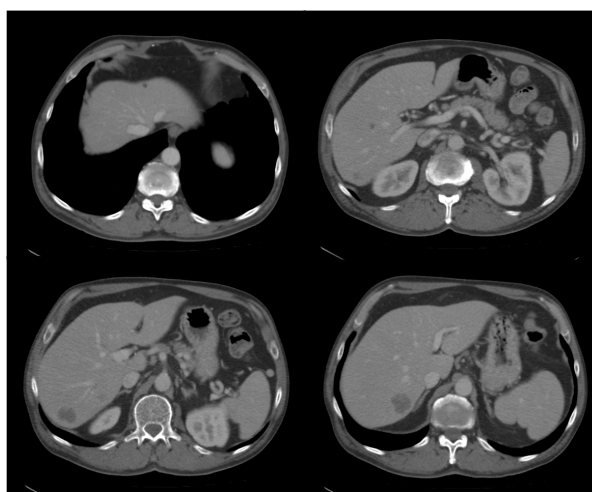
- na 6 cm tumor, koncentrično zožuje lumen v dolžini 2 cm.
- V prox. delu infiltrira perirektalno maščevje, oddaljen od MRF 22mm.
- Perirektalno 5 sumljivih bezgavk.
- Posterioarno sumljiva perivaskularna infiltracija.



## CT trebuha, april 2013

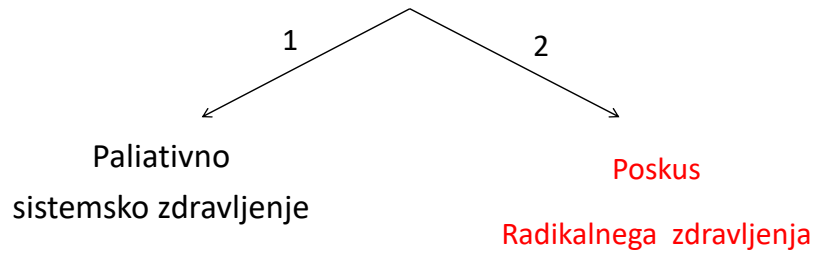
Bilobarna oligometastatska bolezen

- 1 sprememba v II segmentu
- 2 večji meta v VII
- in 1 na meji med V in VI segmentom





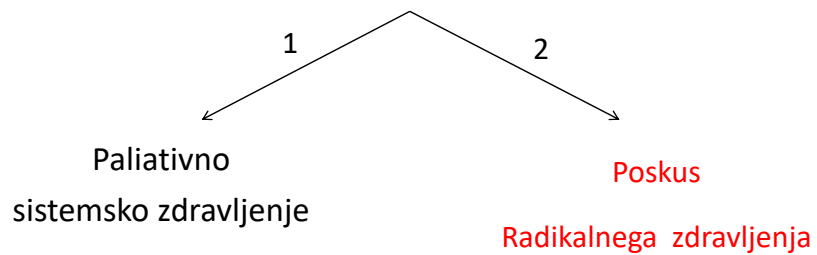
### T3N2M1 (bilobarni jetrni zasevki)



Kontraindikacije za resekcijo jeter:

- > 4 jetrne metastaze
- bilobarna bolezen...

### T3N2M1 (bilobarni jetrni zasevki)



- Izboljšanje kirurških tehnik –dvostopenjska resekcija jeter
- Izboljšanje sistemskega zdravljenja – “konverzija” jetrnih zasevkov

## OI april – načrt zdravljenja

- Sistemska terapija
- Predop RT 5x5 Gy
- Sistemska terapija
- Evaluacija bolezni
- Ev. Resekcija primarnega tumorja in jeter (večstopenjska?)

## OI april - september

CEA 10,9 Ca 19-9 113

- 2 ciklusa XELIRI + bevacizumab;



- UKC MB – driska (AB)



- Ileus – transverzostoma

5 tedenska pavza med zdravljenjem

OI april - september

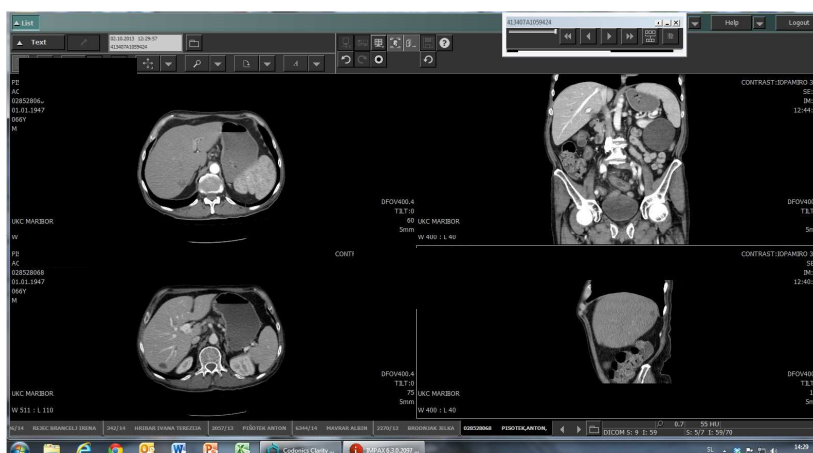
- Obsevanje s 5 x 5 Gy
- 4 cikle Xeliri + bevacuzumab
- UKC MB - pljučna trombembolija – uveden NMH
- CT trebuha

CEA 2,2 Ca 19-9 34

CT september

Za 25% ↓ zasevki

stagnacija



UKC MB 11.11.2013

- NSR
- Metastazektomija iz IV segmenta jeter
- Ligatura desne vene porte

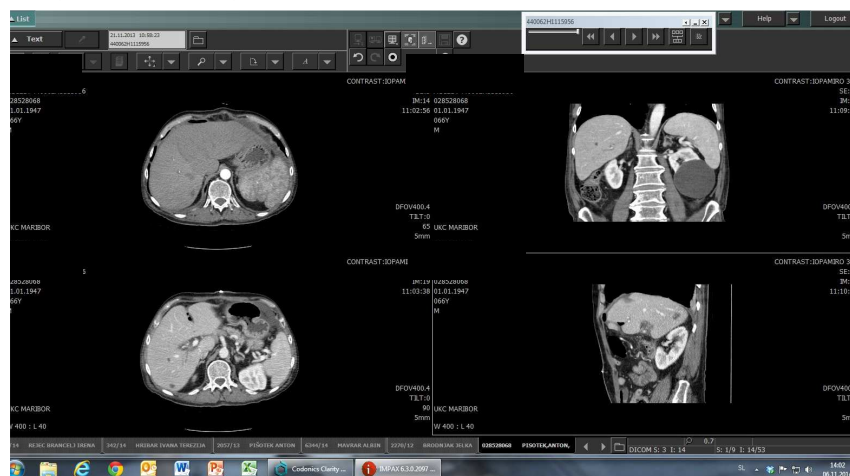
**Patohistologija:**

pT0 N0 primarnega tumorja in pCR metastaze v jetrnih, R0  
Medikamentozni hepatitis

Čas od RT do OP = 17 tednov

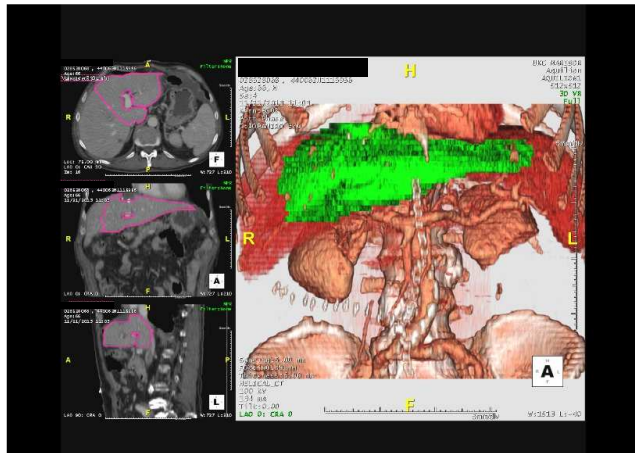
CT trebuha 21.11.2013

- 10 dni po ligaturi vene porte



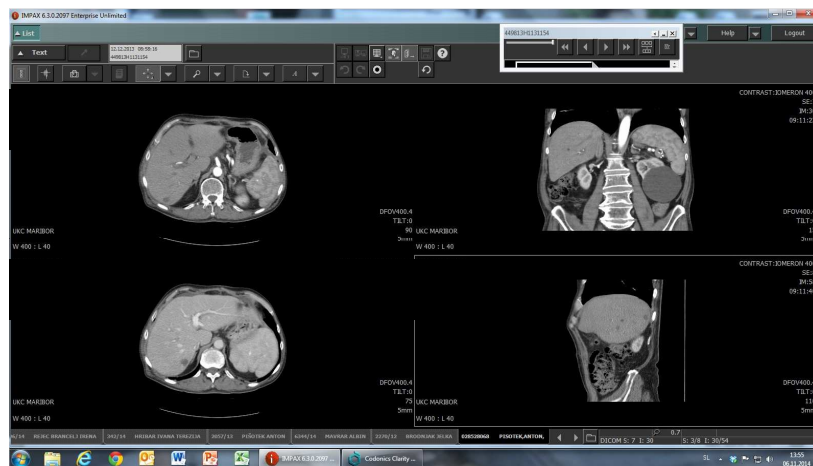
## CT trebuha 21.11.2013

- Volumen L jeter 716ccm



## CT trebuha 12.12.2013

- stagnacija



UKC MB 6.2.2014

- D hemihepatektomija
- Brez zapletov

**Patohistologija:**

Metastazi žleznega karcinoma 2,5cm in 1,5 cm, R0

Limfocitni infiltrat po predhodnem medikamentoznem hepatitisu

September 2020

- Bolnik brez znakov za ponovitev bolezni RD
- Sedaj se zdravi na OI zaradi limfoma plaščnih celic

## Prognoza sinhronega metastatskega raka danke

- Slabša kot pri metahroni bolezni
- Sinhroni M1 je tudi lokalno visoko agresiven tumor

TNM stadij	Predoperativna CRT	Postoperativna CRT
	LR po 10 letih	LR po 10 letih
I	3.4	50
II	4.2	3.6
III	11	12
IV	45	16.7

Sauer et al, JCO 2012

- Multimodalno zdravljenje – R0 resekcija : 5-let CP 50%

Fong Y et al: *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases.* Ann Surg. 1999

Tomlinson JS et al: *Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure.* J Clin Oncol. 2007

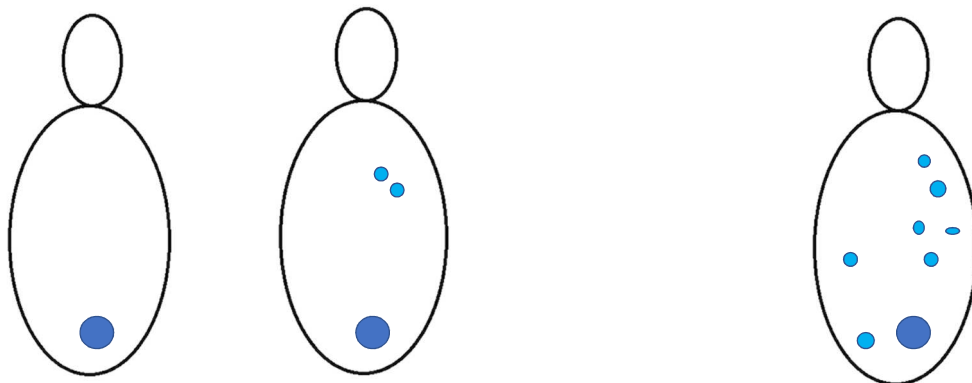
**Hvala za pozornost**



# SBRT in oligometastatska bolezen tumorjev prebavil

Ajra Šečerov Ermenc

## Oligometastatska bolezen



## Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history

J Scheele <sup>1</sup>, R Stangl, A Altendorf-Hofmann

Jetrni zasevki	Število	Mediano preživetje (meseci)	5-letno preživetje (%)
Neresektabilni	921	6.9	0
Resektabilni, NE operirani	62	14.2	0
Resektabilni, robovi v zdravo	183	30.0	38

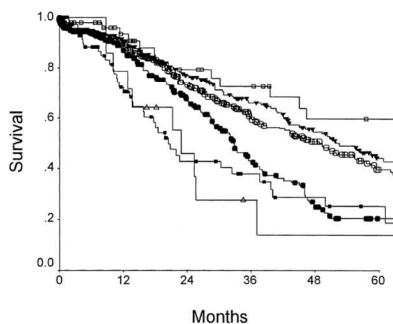
## Preživetje po operaciji jetrnih zasevkov RDČD

Raziskava	Število	5-letno preživetje (%)
Gayowski, 1994	204	32
Rosen, 1992	280	25
Hughes, 1988	607	33
Nordlinger, 1996	1568	28

### Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer

Analysis of 1001 Consecutive Cases

Yuman Fong, MD,\*† Joseph Fortner, MD,† Ruth L. Sun, BA,\*† Murray F. Brennan, MD,† and Leslie H. Blumgart, MD, FRCS\*†



**Figure 3.** Survival after hepatic resection as related to clinical risk score. Open box: score = 0 (n = 52); filled triangle: score = 1 (n = 262); open circle: score = 2 (n = 350); filled circle: score = 3 (n = 243); filled box: score = 4 (n = 80); open triangle: score = 5 (n = 14), p < 0.00001.

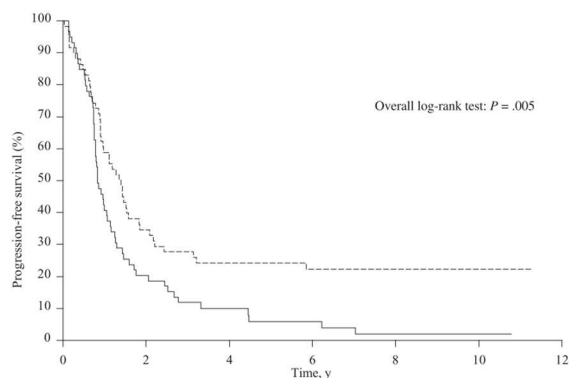
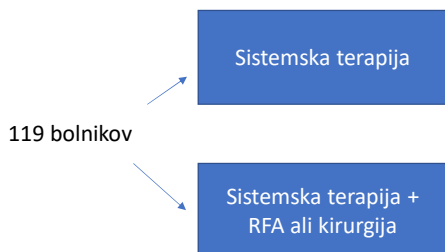
**Table 5. CLINICAL RISK SCORE FOR TUMOR RECURRENCE**

Score	Survival (%)					Median (mo)
	1-yr	2-yr	3-yr	4-yr	5-yr	
0	93	79	72	60	60	74
1	91	76	66	54	44	51
2	89	73	60	51	40	47
3	86	67	42	25	20	33
4	70	45	38	29	25	20
5	71	45	27	14	14	22

Each risk factor is one point: node-positive primary, disease-free interval <12 months, >1 tumor, Size >5 cm, CEA >200 ng/ml.

## Vpliv lokalnega zdravljenja na preživetje pri metastatskem RDČD

Prospektivna raziskava



8 letno CP  
 36% vs. 9%

# Stereotaktično obsevanje?

Predoperativno obsevanje karcinoma danke

$$G = J/kg$$



2,1 – 2,2 Gy – tumor

TD 46,4 – 48,4 Gy

**BED 59 Gy**

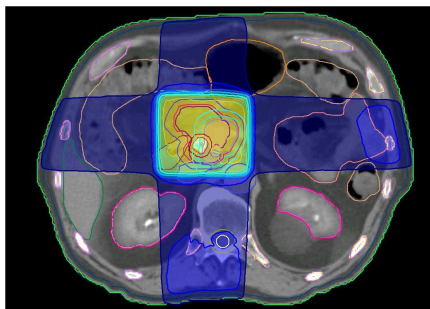
Stereotaktično obsevanje metastaz v jetrih



18 – 20 Gy – tumor

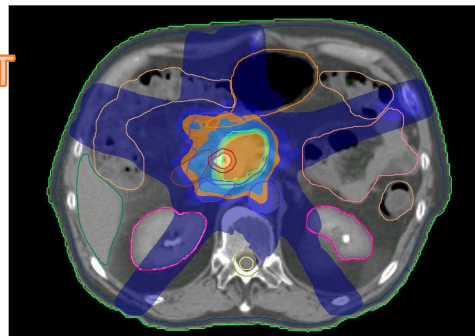
TD 54 – 60 Gy

**BED 180 Gy**

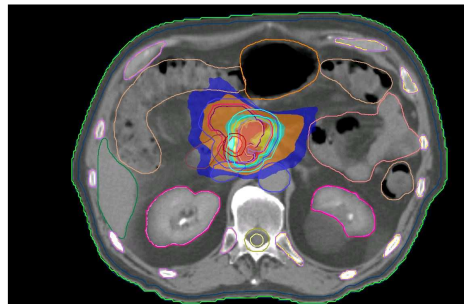


**3D**

**IMRT**



**SBRT**



# SBRT jetrnih zasevkov

**Table 2**  
Outcomes with SBRT for liver metastases.

Author/year	Median OS (months)	1y OS (%)	2y OS (%)	1y LC (%)	2y LC (%)	Median PFS (months)	Liver or GI toxicity (%)	NOS scale
Scorsetti/2015	29	-	65	95	91	12	G2 liver toxicity (25)	-
Stintzing/2013	34.4	-	-	85	80	-	Bleeding and rising bilirubin (3)	8
van de Voorde/2015	25	-	-	-	-	-	-	6
van der Pool/2010	34	100	83	-	74	11	Liver toxicity: G3 (10), G2 (90),	7
Vautravers-Dewas/2011	-	-	58	-	86	-	-	6
Ahmed/2016	-	100	73	79	59	-	-	7
Ambrosino/2009	-	-	-	-	-	-	G1-2 liver toxicity (36.4)	6
Berber/2013	-	56	-	60	-	-	G1 fatigue and nausea (21); death n = 1	7
Chang/2011	-	72	38	62	45	-	G1-G2 & G3 acute GI toxicity 17 & 3	7
Mendez Romero/2016	43 & 35*	94 & 95*	81 & 69*	90 & 96	90 & 74	-	G1-2 liver toxicity (97.5), G3 liver toxicity (7.5)	8
Doi/2017	45	82.3	67.1	67.2	35.9	16 (LC time)	G1-2 liver toxicity (16), duodenal ulcer (4)	6
Goodman/2016	38	95	78	93	88	10	Death n = 1	7
Hoyer/2006	19.2	-	38	-	78	6.5 (TTP)	G3 intestinal toxicity (5), liver failure (2), nausea & diarrhea G1-2 (34 & 23), G3 (3); death n = 1	-
Joo/2017	-	-	75	-	-	-	G1-2 nausea (34), G1-2 liver toxicity (15)	8
Kim/2009	25	53	40	80	60	-	G1 nausea and musculoskeletal discomfort (40)	7
Lee/2009	15	63	-	-	-	3.9	-	-
Liu/2013	25.2	-	-	86	67	-	-	7
McPartlin/2017	16	63	26	50	32	-	G3 nausea (2)	-

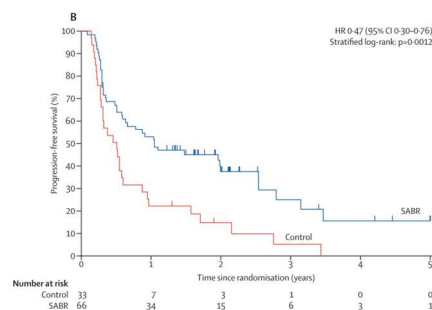
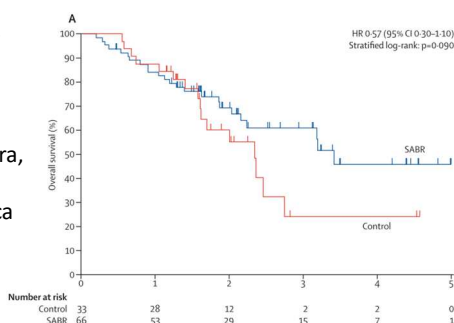
OS, overall survival; LC, local control; PFS, progression-free survival; G, grade.  
\* It represents two different dose level.

## Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial

David A Palma, Robert Olson, Stephen Harrow, Stewart Gaede, Alexander V Louie, Cornelis Haasbeek, Liam Mulroy, Michael Lock, George B Rodrigues, Brian P Yaremko, Devin Schellenberg, Belal Ahmad, Gwendolyn Griffioen, Sashendra Senthil, Anand Swaminath, Neil Kopeck, Mitchell Liu, Karen Moore, Suzanne Currie, Glenn S Bauman, Andrew Warner, Suresh Senan

Ca dojke,  
prostate,  
kolorektalni,  
pljučni Ca

RT: kosti, jetra,  
pljuča,  
nadledvičnica

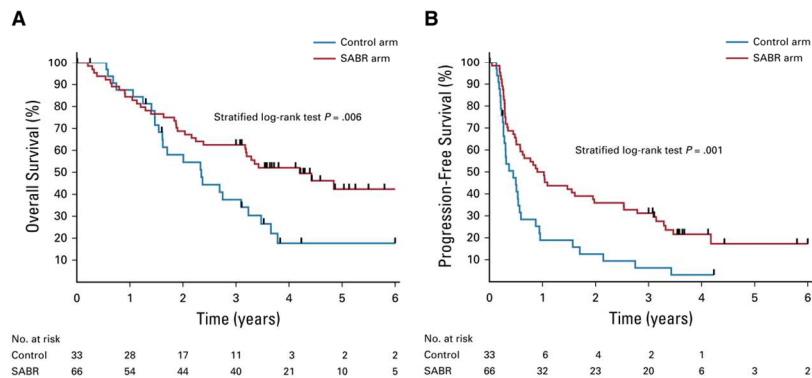


Palma, Lancet 2019

## Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial



David A. Palma, MD, PhD<sup>1</sup>; Robert Olson, MD, MSc<sup>2</sup>; Stephen Harrow, MBChB, PhD<sup>3</sup>; Stewart Gaede, PhD<sup>4</sup>; Alexander V. Louie, MD, PhD<sup>5</sup>; Cornelis Haasbeek, MD, PhD<sup>6</sup>; Liam Mulroy, MD<sup>7</sup>; Michael Lock, MD<sup>8</sup>; George B. Rodrigues, MD, PhD<sup>1</sup>; Brian P. Varemko, MD, FEng<sup>9</sup>; Devin Schellenberg, MD<sup>10</sup>; Belal Ahmad, MD<sup>11</sup>; Sashendra Senthil, MD, PhD<sup>12</sup>; Anand Swaminath, MD<sup>13</sup>; Neil Kopeck, MD<sup>14</sup>; Mitchell Liu, MD<sup>15</sup>; Karen Moore, MSc<sup>16</sup>; Suzanne Currie, MSc<sup>17</sup>; Roel Schlijper, MD<sup>18</sup>; Glenn S. Bauman, MD<sup>19</sup>; Joanna Laba, MD<sup>20</sup>; X. Melody Qu, MD, MPH<sup>21</sup>; Andrew Warner, MSc<sup>22</sup>; and Suresh Senani, MBBS, PhD<sup>23</sup>



Palma, JCO 2020

## Oligometastatska bolezen z vidika radioterapije – ASTRO-ESTRO soglasje

- Oligometastatska bolezen je neodvisna od histologije primarnega tumorja ali področja zasevkov
- Ni uveljavljenega označevalca, ki omogoča razlikovanje med oligo in polimetastatsko boleznijo
- Ni najbolj primerne slikovne diagnostike
- Ni zgornje meje števila zasevkov
- Ni zgornje meje velikosti zasevka
- Sinhrona/metahrona bolezen
- Polimetastatska bolezen → oligometastatska bolezen

Lievens, R&O 2020

## V prihodnosti... raziskave faze III v teku

- SABR COMET 3
- SABR COMET 10



# Sočasna kemoterapija pri obsevanju raka požiralnika:

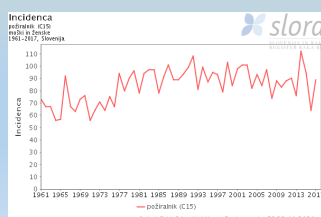
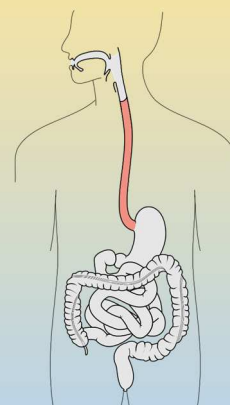
## 5-FU in cisplatin ali paklitaksel in karboplatin?

mag. Franc Anderluh, dr.med.

10. šola tumorjev prebavil  
Onkološki inštitut Ljubljana  
12.-13.11.2020

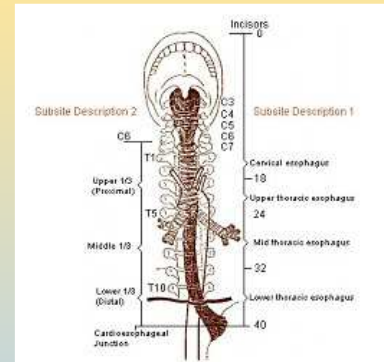
## KARCINOM POŽIRALNIKA

- relativno redka bolezen
- zaradi sprememb življenjskega stila s posledičnim višanjem deleža debelosti, GERB in Barret-ovega požiralnika, se v zahodnem svetu povečuje predvsem pogostnost adenokarcinomov spodnje tretjine požiralnika in EG stika
- v Sloveniji v zadnjih letih obravnavamo 80-100 novih bolnikov letno

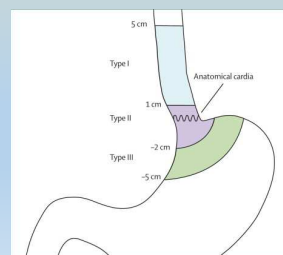


## KARCINOM POŽIRALNIKA

- v klinični praksi najpogosteje uporabljamo delitvi na zgornjo, srednjo in spodnjo tretjino, oz. cervikalni, torakalni in intraabdominalni del



- za tumorje distalnega požiralnika in EG stika  
**klasifikacija po Siewert-u**  
→ Siewert I in II – obravnavamo kot rak požiralnika  
→ Siewert III – obravnavamo kot rak želodca



## KARCINOM POŽIRALNIKA

### TNM KLASIFIKACIJA (8th ed. – 2017)

- spremembe glede na 7. verzijo (2010):
  - ločeni sistemi za klinično (c), patološko (p) in postterapevtsko (yp) klasifikacijo
  - natančnejša razdelitev znotraj T stadija (T1 → T1a in T1b)
  - natančnejše definicije posameznih stopenj diferenciacije znotraj posameznih histoloških podtipov
  - natančnejše definicije anatomskih lokalizacij
    - tumorji Siewert tipa III se obravnavajo in zdravijo kot raki želodca
  - spremembe v klasifikaciji celokupnih stadijev bolezni



American Joint Committee on Cancer (AJCC)  
**TNM Staging Classification for Carcinoma of the Esophagus and Esophagogastric Junction (8th ed., 2017)**  
**Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma**

**Table 1. Definitions for T, N, M**

<b>T</b>	<b>Primary Tumor</b>	<b>M</b>	<b>Distant Metastasis</b>
<b>TX</b>	Primary tumor cannot be assessed	<b>M0</b>	No distant metastasis
<b>T0</b>	No evidence of primary tumor	<b>M1</b>	Distant metastasis
<b>Tis</b>	High-grade dysplasia, defined as malignant cells confined to the epithelium by the basement membrane	<b>G</b>	<b>Histologic Grade</b>
<b>T1</b>	Tumor invades the lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa	<b>GX</b>	Grade cannot be assessed
T1a	Tumor invades the lamina propria or muscularis mucosae	<b>G1</b>	Well differentiated
T1b	Tumor invades the submucosa	<b>G2</b>	Moderately differentiated
<b>T2</b>	Tumor invades the muscularis propria	<b>G3</b>	Poorly differentiated, undifferentiated
<b>T3</b>	Tumor invades adventitia		
<b>T4</b>	Tumor invades adjacent structures		
T4a	Tumor invades the pleura, pericardium, azygos vein, diaphragm, or peritoneum		
T4b	Tumor invades other adjacent structures, such as the aorta, vertebral body, or airway		
<b>N</b>	<b>Regional Lymph Nodes</b>		
<b>NX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed		
<b>N0</b>	No regional lymph node metastasis		
<b>N1</b>	Metastasis in one or two regional lymph nodes		
<b>N2</b>	Metastasis in three to six regional lymph nodes		
<b>N3</b>	Metastasis in seven or more regional lymph nodes		

**Squamous Cell Carcinoma**

Location	Location Criteria
<b>X</b>	Location unknown
<b>Upper</b>	Cervical esophagus to lower border of azygos vein
<b>Middle</b>	Lower border of azygos vein to lower border of inferior pulmonary vein
<b>Lower</b>	Lower border of inferior pulmonary vein to stomach, including gastroesophageal junction

Note: Location is defined by the position of the epicenter of the tumor in the esophagus.

## KARCINOM POŽIRALNIKA

### DIAGNOSTIKA:

- **EGDS** z biopsijo sumljivih sprememb → histološka potrditev bolezni
- **CT prsnega koša in trebuha** → T in N (in M) stadij
- **PET-CT** za izključitev metastatske bolezni
- **krvne preiskave:** hemogram in biokemija, tumorski markerji CEA, Ca 19-9 in Ca 72-4 pri adeno Ca
- **traheo- oz. bronhoskopija** pri tumorjih v ali nad nivojem karine!

(- citologija/histologija dostopnih lezij pri sumu na razsoj bolezni)

(- EUZ za določitev stadija T in N)

(- staging laparoskopija pri karcinomih EG prehoda za izključitev razsoja v trebuhu)

## KARCINOM POŽIRALNIKA

### ZDRAVLJENJE NEMETASTATSKE BOLEZNI:

- **vedno multidisciplinarna obravnava** s predstavitvijo bolnika na enem od konzilijev za tumorje požiralnika oz. prebavil (UKC Lj in Mb, OIL)
- **vzpostavitev prehranske poti** (vstavitev opornice ali hranilna stoma) in prehransko svetovanje!
- **Možnosti zdravljenja:** → **operacija**
  - **predoperativna RTKT** → **OP** (± pooperativna KT)
  - **radikalna (=definitivna) RTKT**
  - **perioperativna KT:** predoperativna KT → OP → pooperativna KT
  - **pooperativna RTKT**
  
  - **paliativno in podporno zdravljenje**

## KARCINOM POŽIRALNIKA

### ZDRAVLJENJE NEMETASTATSKE BOLEZNI:

- **do druge polovice devetdesetih:** kombinirano zdravljenje nima bistvene prednosti pred zdravljenjem samo z operacijo
- **operacija**
- **radikalna (=definitivna) RTKT** pri neresektibilnih rakih ali v primeru, ko bolnik iz kakršnegakoli razloga ni kandidat za operacijo
- **paliativno in podporno zdravljenje**
  - (→ predoperativna RTKT → OP (± pooperativna KT))
  - (→ pooperativna RTKT)
  - (→ perioperativna KT)

## **KARCINOM POŽIRALNIKA**

### **ZDRAVLJENJE NEMETASTATSKE BOLEZNI:**

→ od preloma tisočletja dalje (trenutno veljavne nacionalne smernice iz 2016):

### **PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM:**

→ **primarna resekcija** (Tis, T1a N0, izbrani T1b-2 N0)

→ **predoperativna RTKT** → **OP** (T1b-4a N0 ali TX N+ v srednji in spodnji 1/3)

→ **definitivna RTKT** (tumorji vratnega dela požiralnika, pri ostalih lokalizacijah ko operacija ni indicirana ali jo bolnik zavrača)

→ **paliativno in podporno zdravljenje**

## **KARCINOM POŽIRALNIKA**

### **ZDRAVLJENJE NEMETASTATSKE BOLEZNI:**

→ od preloma tisočletja dalje (trenutno veljavne nacionalne smernice iz 2016):

### **PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM:**

→ **R0 resekcija:** sledenje

→ **R1/2 resekcija:** - reresekcija?

- pooperativna RT in/ali KT

- paliativno in podporno zdravljenje

## KARCINOM POŽIRALNIKA

### ZDRAVLJENJE NEMETASTATSKE BOLEZNI:

→ od preloma tisočletja dalje (trenutno veljavne nacionalne smernice iz 2016):

#### ADENOKARCINOM:

→ primarna resekcija (Tis, T1a N0, izbrani T1b-2 N0)

→ predoperativna RTKT → OP (T1b-4a N0 ali TX N+)

→ perioperativna KT + OP (obsevanje bolniki zavračajo ali je to kontraindicirano)

→ definitivna RTKT (resektabilni tumorji, vendar operacija ni indicirana ali jo bolnik zavrača)

→ paliativno in podporno zdravljenje

## KARCINOM POŽIRALNIKA

### ZDRAVLJENJE NEMETASTATSKE BOLEZNI:

→ od preloma tisočletja dalje (trenutno veljavne nacionalne smernice iz 2016):

#### ADENOKARCINOM:

→ **R0 resekcija:** - po primarni OP → sledenje (pri pTis-2 N0)

→ pooperativna RTKT (pri pT3-4 N0 in pTX N+)

- po predoperativni KT (v sklopu perioperativne KT) → pooperativna KT (razen pri pCR)

- po predoperativni RTKT → pooperativna KT (pri pT3-4 N0 ali pTX N+)

→ **R1/2 resekcija:** - reresekcija?

- pooperativna RT in/ali KT

- paliativno in podporno zdravljenje

## KARCINOM POŽIRALNIKA

### SHEME ZDRAVLJENJA NA OIL

#### PREDOPERATIVNA RADIOKEMOTERAPIJA:

(1 x KT →) RT 45 Gy (25x1,8 Gy) + 2 cikla sočasne KT s 5-FU v 96h infuziji in cisplatinom (1. in 5. teden) → OP (→ KT 3-4 cikle)

(1 x KT →) RT 45 Gy (25x1,8 Gy) + sočasna KT s kapecitabinom na obsevalne dni in cisplatinom 1x tedensko → OP (→ KT 3-4 cikle)

#### DEFINITIVNA RADIOKEMOTERAPIJA:

(1 x KT →) RT 54-57 Gy (30x1,8/1,9 Gy)+2 cikla sočasne KT s 5-FU v 96h infuziji in cisplatinom (1. in 5. teden) za tumorje spodnjih 2/3  
RT 70 Gy (35x2 Gy) + 2 cikla sočasne KT s 5-FU v 96h infuziji in cisplatinom (1. in 5. teden) za cervikalne tumorje

(1 x KT →) RT 54-57 Gy (30x1,8/1,9 Gy) + sočasna KT s kapecitabinom na RT dni in cisplatinom (1x tedensko) za tumorje spodnjih 2/3  
RT 70 Gy (35x2 Gy) + sočasna KT s kapecitabinom na RT dni in cisplatinom (1x tedensko) za cervikalne tumorje

## KARCINOM POŽIRALNIKA

### PREDOPERATIVNA RADIOKEMOTERAPIJA:

→ več randomiziranih raziskav in metaanaliz v katerih je dokazano, da so pri resektabilnem raku požiralnika (velja tako za PCC kot AC) rezultati zdravljenja s predoperativno radiokemoterapijo, ki ji sledi operacija boljši v primerjavi samo z operacijo

→ režimi obsevanja (TD, frakcionacija) in kombinacije citostatikov različni

→ v večini raziskav uporabljene kombinacije fluoropirimidinov in derivatov platine, ki so bili kot zdravila izbora tudi priporočeni v večih mednarodnih smernicah/priporočilih za zdravljenje raka požiralnika



## **KARCINOM POŽIRALNIKA**

### **SOČASNA RADIOKEMOTERAPIJA S FLUOROPIRIMIDINI IN DERIVATI PLATINE:**

- **fluoropirimidini:** → 5-fluorouracil (5-FU) v bolusu ali kontinuirani infuziji  
→ kapecitabin
  
- **derivati platine:** → cisplatin  
→ karboplatin  
→ oksaliplatin

## **KARCINOM POŽIRALNIKA**

### **SOČASNA RADIOKEMOTERAPIJA S FLUOROPIRIMIDINI IN DERIVATI PLATINE:**

- **predvsem v drugi polovici zdravljenja (tako pri predoperativni kot tudi definitivni radio-**  
**kemoterapiji) običajno precej stranskih učinkov tako na račun obsevanja kot sočasne kemoterapije**
    - hematotoksičnost (mono-, bi-, pancitopenija)
    - slabost, bruhanje, izguba teže
    - driska
    - ledvična insuficienca
    - hepatotoksičnost
    - ezofagitis
    - elektrolitske motnje
- redno spremljanje in ustrezna  
prehranska in podporna terapija!!!**

## KARCINOM POŽIRALNIKA - OIL

	<b>Incidenca v Sloveniji</b> N (M+Ž)	<b>Obravnavanih na OIL</b> N (M+Ž)
<b>2010</b>	<b>83</b> (63+20)	<b>36</b> (34+2) – <b>43.4%</b>
<b>2011</b>	<b>88</b> (70+18)	<b>49</b> (35+14) – <b>55.7%</b>
<b>2012</b>	<b>90</b> (75+15)	<b>59</b> (48+11) – <b>65.6%</b>
<b>2013</b>	<b>77</b> (65+12)	<b>44</b> (37+7) – <b>57.1%</b>
<b>2014</b>	<b>112</b> (100+12)	<b>63</b> (57+6) – <b>56.2%</b>
<b>2015</b>	<b>93</b> (70+23)	<b>69</b> (52+17) – <b>74.2%</b>
<b>2016</b>	<b>64</b> (50+14)	<b>47</b> (38+9) – <b>73.4 %</b>
<b>2017</b>	<b>88</b> (66+22)	<b>45</b> (34+13) – <b>51.1%</b>

## KARCINOM POŽIRALNIKA - OIL

	<b>Incidenca v Sloveniji</b>	<b>Obravnavanih na OIL</b>	<b>Predoperativna RTKT</b>	<b>Definitivna RTKT</b>
<b>2010</b>	<b>83</b>	<b>36</b> (43.4%)	<b>3</b>	<b>6</b>
<b>2011</b>	<b>88</b>	<b>49</b> (55.7%)	<b>7</b>	<b>3</b>
<b>2012</b>	<b>90</b>	<b>59</b> (65.5%)	<b>12</b>	<b>7</b>
<b>2013</b>	<b>77</b>	<b>44</b> (57.1%)	<b>9</b>	<b>5</b>
<b>2014</b>	<b>112</b>	<b>63</b> (56.2%)	<b>9</b>	<b>15</b>
<b>2015</b>	<b>93</b>	<b>69</b> (74.2%)	<b>14</b>	<b>13</b>
<b>2016</b>	<b>64</b>	<b>47</b> (73.4%)	<b>19</b>	<b>9</b>
<b>2017</b>	<b>88</b>	<b>45</b> (51.1%)	<b>17</b>	<b>14</b>
<b>2018</b>			<b>12</b>	<b>13</b>
<b>2019</b>			<b>16</b>	<b>13</b>
<b>2020 (do 1.10.)</b>			<b>14</b>	<b>8</b>

## DEFINITIVNA RADIOKEMOTERAPIJA – NAŠE IZKUŠNJE

### Definitivna radiokemoterapija na OIL 2010-2017:

→ 55 bolnikov zajetih v analizo

(13.3% vseh, ki smo jih z rakom požiralnika na novo obravnavali na OI)

Moški 45 (81.8)

Ženske 10 (18.2)

Povprečna starost ob diagnozi: 62 let (29.2 – 80.8)

### PS (WHO):

0 24 (43.6)

1 26 (47.3)

2 5 (9.1)

## DEFINITIVNA RTKTK OIL 2010-2017

### Vrsta kemoterapije:

brez	1 (1.8)
<b>5-FU v 96h infuziji + cisplatin</b>	<b>41 (74.5)</b>
5-FU + karboplatin	2 (3.6)
tedenski cisplatin	3 (5.5)
paklitaksel + karboplatin	2 (3.6)
uvodni TCF → tedenski cisplatin med RT	1 (1.8)
5-FU + cisplatin → tedenski karboplatin med RT	1 (1.8)
paklitaksel + karboplatin → tedenski karboplatin med RT	1 (1.8)
tedenski cisplatin → tedenski karboplatin med RT	1 (1.8)
paklitaksel + karboplatin → 5-FU + cisplatin med RT	1 (1.8)
kapecitabin + cisplatin → tedenski cisplatin med RT	1 (1.8)

8 bolnikov s sočasnim karcinomom požiralnika in ORL področja in 1 s sočasnim operabilnim karcinomom cekuma



## DEFINITIVNA RTKT OIL 2010-2017

### Stranski učinki:

	0	G1	G2	G3	Neznano
<b>Ezofagitis</b>	6 (10.9)	21 (38.2)	17 (30.9)	<b>10 (18.2)</b>	1 (1.8)
<b>Radiodermatitis</b>	35 (63.3)	8 (14.5)	7 (12.7)	<b>4 (7.3)</b>	1 (1.8)
<b>Nauzea</b>	40 (72.7)	9 (16.4)	4 (7.3)	<b>1 (1.8)</b>	1 (1.8)
<b>Bruhanje</b>	50 (90.9)	1 (1.8)	3 (5.5)	<b>0</b>	1 (1.8)
<b>Nevtropenija</b>	25 (45.5)	8 (14.5)	10 (18.2)	<b>12 (21.8)</b>	
<b>Trombocitopenija</b>	20 (36.4)	21 (38.2)	8 (14.5)	<b>6 (10.9)</b>	
<b>Anemija</b>	6 (10.9)	27 (49.1)	21 (38.2)	<b>1 (1.8)</b>	

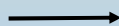
**22 (40%) bolnikov z vsaj enim stranskim učinkom G3!!!**

## DEFINITIVNA RTKT OIL 2010-2017

### Pomen ustreznega podpornega zdravljenja:

#### Izguba teže pred pričetkom zdravljenja:

brez	6 (10.9)
≤ 5%	11 (20)
<b>5-10%</b>	<b>8 (14.5)</b>
<b>&gt; 10%</b>	<b>24 (34.6)</b>
neznano	6 (10.9)



#### Kirurška intervencija pred pričetkom zdravljenja:

brez	22 (40)
bužiranje	1 (1.8)
<b>vstavev stenta</b>	<b>6 (10.9)</b>
<b>hranilna stoma</b>	<b>26 (47.3)</b>

## DEFINITIVNA RTKT OIL 2010-2017

### Pomen ustreznega podpornega zdravljenja:

#### Izguba teže od začetka do konca zdravljenja:

brez	18 (32.7)
≤ 5%	17 (30.9)
<b>5-10%</b>	<b>7 (12.7)</b>
> 10%	<b>9 (16.4)</b>
neznano	4 (7.3)

#### Potrebna hospitalizacija med zdravljenjem:

ne	22 (40)
<b>da</b>	<b>33 (60)</b>

#### Prehranska podpora med zdravljenjem:

ne	1 (1.8)
<b>peroralni preparati</b>	<b>25 (45.5)</b>
<b>parenteralna podpora</b>	<b>29 (52.7)</b>

## DEFINITIVNA RTKT OIL 2010-2017

### Pomen ustreznega podpornega zdravljenja:

Mediano skupno število prejetih aplikacij KT: 3 (0-8)

#### Reducirana intenziteta KT:

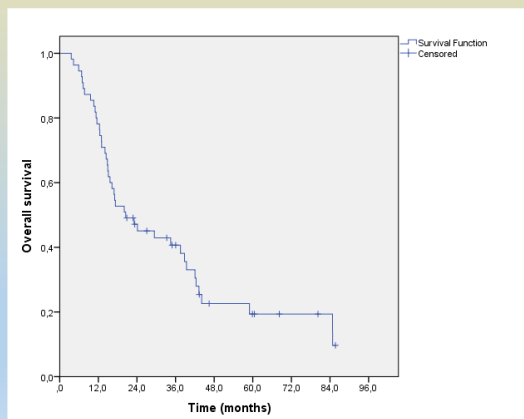
brez KT	1 (1.8)
<b>ne</b>	<b>45 (81.8)</b>
da (ledvična insuficienca, nevtro- in/ali trombocitopenija)	9 (16.4)

#### Korekcija TD zaradi stranskih učinkov:

ne	55 (100)
----	----------

## DEFINITIVNA RTKT OIL 2010-2017

### CELOKUPNO PREŽIVETJE (OS):



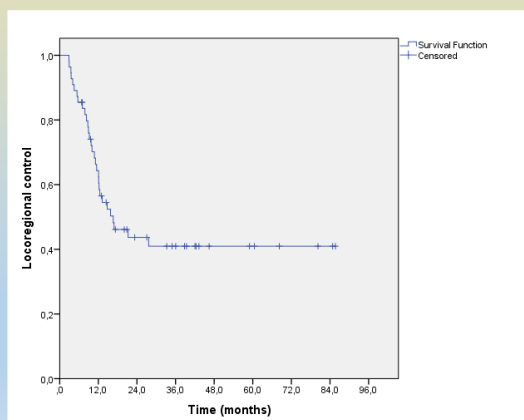
**Mediano CP:**  
**20.5 meseca**  
**(SD 6.3, 95% CI 8.2-32.8)**

**2-letno CP: 47%**

**5-letno CP: 19.4%**

## DEFINITIVNA RTKT OIL 2010-2017

### LOKOREGIONALNA KONTROLA (LRC):



**Mediana LRK:**  
**16.6 meseca**  
**(SD 4.8, 95% CI 7.3-26)**

**2-letna LRK: 43.7%**

**5-letna LRK: 41%**

# KARCINOM POŽIRALNIKA

## Študija CROSS:

Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Neoadjuvant radiochemotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2015; 16: 1090-98.

- Nizozemska, 8 centrov

- 366 bolnikov z nemetastatskim karcinomom požiralnika ali EG stika v stadiju T1 N1 ali T2-3 N0-1



# KARCINOM POŽIRALNIKA - CROSS

	RTKT → OP	OP
<b>Starost (leta)</b>	60 (55-67)	60 (53-66)
<b>Spol</b>		
ženski	44 (25)	36 (19)
moški	134 (75)	152 (82)
<b>Histologija</b>		
ploščatočelični karcinom	41 (23)	43 (23)
adenokarcinom	134 (75)	141 (75)
<b>Stadij cT</b>		
T 1	1 (1)	1 (1)
T 2	26 (15)	35 (19)
T 3	150 (84)	147 (78)
T 4	0	1 (1)
<b>Stadij cN</b>		
N 0	59 (33)	58 (31)
N 1	116 (65)	120 (64)
<b>WHO</b>		
0	144 (81)	163 (87)
1	34 (19)	25 (13)

# KARCINOM POŽIRALNIKA - CROSS

## Stranski učinki:

**Table 2. Adverse Events during Neoadjuvant Chemoradiotherapy and after Surgery.\***

Event	Chemoradiotherapy and Surgery (N=171)	Surgery Alone (N=186)
Postoperative events — no. of patients/total no. (%) †		
Pulmonary complications‡	78/168 (46)	82/186 (44)
Cardiac complications§	36/168 (21)	31/186 (17)
Chylothorax¶	17/168 (10)	11/186 (6)
Mediastinitis	5/168 (3)	12/186 (6)
Anastomotic leakage**	36/161 (22)	48/161 (30)
Death		
In hospital	6/168 (4)	8/186 (4)
After 30 days	4/168 (2)	5/186 (3)
Events of any grade during chemoradiotherapy — no. of patients (%)		
Anorexia	51 (30)	
Alopecia	25 (15)	
Constipation	47 (27)	
Diarrhea	30 (18)	
Esophageal perforation	1 (1)	
Esophagitis	32 (19)	
Fatigue	115 (67)	
Nausea	91 (53)	
Neurotoxic effects	25 (15)	
Vomiting	43 (25)	
Leukopenia	103 (60)	
Neutropenia	16 (9)	
Thrombocytopenia	92 (54)	

**Table 2. (Continued.)**

Event	Chemoradiotherapy and Surgery (N=171)	Surgery Alone (N=186)
Events of grade ≥3 during chemoradiotherapy — no. of patients (%)		
Anorexia	9 (5)	
Constipation	1 (1)	
Diarrhea	2 (1)	
Esophageal perforation	1 (1)	
Esophagitis	2 (1)	
Fatigue	5 (3)	
Nausea	2 (1)	
Vomiting	1 (1)	
Leukopenia	11 (6)	
Neutropenia	4 (2)	
Thrombocytopenia	1 (1)	

# KARCINOM POŽIRALNIKA - CROSS

## Stranski učinki:

### → v kombinirani roki:

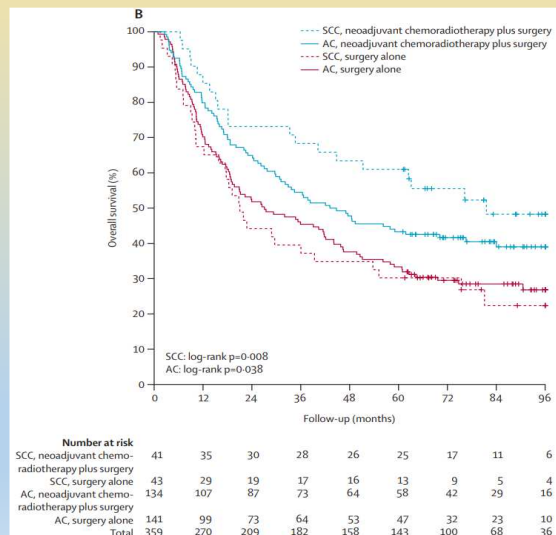
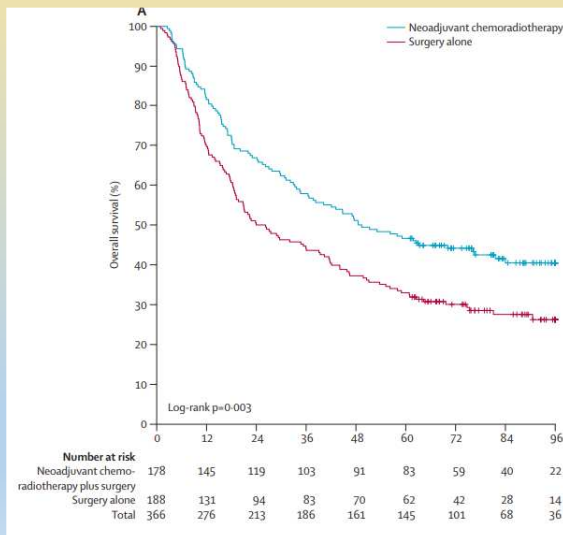
- hematotoksični stranski učinki G3 pri 12 (7%) bolnikov
- hematotoksični stranski učinki G4 s febrilno nevtropenijo pri 1 bolniku
- 1 bolnik umrl po zaključeni RTKT zaradi perforacije požiralnika in masivne krvavitve brez sočasne trombopenije
- vsi ostali nehematotoksični stranski učinki G≥3 pri 13% bolnikov

→ **162 (91%) bolnikov** prejelo kompletno predvideno KT

→ **164 (92%) bolnikov** prejelo kompletno predvideno dozo RT



## KARCINOM POŽIRALNIKA - CROSS



## KARCINOM POŽIRALNIKA - CROSS

	Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery (n=178)	Surgery alone (n=188)	HR (95% CI)	p value
Locoregional progression	39 (22%)	72 (38%)	0.45 (0.30-0.66)	<0.0001
Distant progression	70 (39%)	90 (48%)	0.63 (0.46-0.87)	0.0040
Overall progression	87 (49%)	124 (66%)	0.58 (0.44-0.76)	<0.0001

Data are n (%), unless otherwise indicated. Comparison between treatment groups was based on univariable cause-specific Cox regression modelling of progression-free intervals. Deaths from non-disease-related causes were censored. Overall progression was defined as either locoregional progression or distant progression. Patients with both locoregional disease progression and distant disease progression (22 patients in the neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery group and 38 in the surgery alone group) were counted in both locoregional progression and distant progression categories. HR=hazard ratio.

Table 3: Patients with locoregional or distant progression in the two treatment groups

→ **R0 resekcija: 92% vs. 69% (p<0.001)**

→ **pCR v kombinirani roki: - 29%**

- 23% adenokarcinom vs. 49% ploščatocelični karcinom (p=0.008)

# KARCINOM POŽIRALNIKA - NCCN



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2020

Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

## PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

**Preoperative Chemoradiation**  
(Infusional fluorouracil<sup>b</sup> can be replaced with capecitabine)

**Preferred Regimens**

- Paclitaxel and carboplatin (category 1)<sup>1</sup>
- Fluorouracil<sup>b</sup> and oxaliplatin (category 1)<sup>2,3</sup>

**Other Recommended Regimens**

- Fluorouracil and cisplatin (category 1)<sup>4,5</sup>
- Irinotecan and cisplatin (category 2B)<sup>6</sup>
- Paclitaxel and fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine) (category 2B)<sup>7</sup>

**Perioperative Chemotherapy**  
(Only for adenocarcinoma of the thoracic esophagus or EGJ)

**Preferred Regimens**

- Fluoropyrimidine and oxaliplatin<sup>b,c</sup>
- Fluorouracil,<sup>b</sup> leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT)<sup>8</sup> (category 1)<sup>d</sup>

**Other Recommended Regimens**

- Fluorouracil and cisplatin (category 1)<sup>9</sup>

**Preoperative Chemotherapy**  
(Only for adenocarcinoma of the thoracic esophagus or EGJ)

- Fluorouracil and cisplatin (category 2B)<sup>10</sup>

**Definitive Chemoradiation**  
(Infusional fluorouracil can be replaced with capecitabine)

**Preferred Regimens**

- Paclitaxel and carboplatin<sup>1</sup>
- Fluorouracil<sup>b</sup> and oxaliplatin (category 1)<sup>2,3</sup>
- Fluorouracil and cisplatin (category 1)<sup>11</sup>

**Other Recommended Regimens**

- Cisplatin with docetaxel or paclitaxel<sup>12-14</sup>
- Irinotecan and cisplatin (category 2B)<sup>6</sup>
- Paclitaxel and fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine) (category 2B)<sup>7</sup>

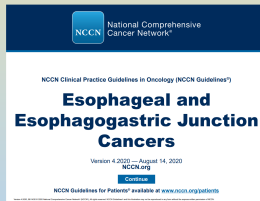
**Postoperative Chemoradiation**

- Fluoropyrimidine (infusional fluorouracil<sup>b</sup> or capecitabine) before and after fluoropyrimidine-based chemoradiation<sup>15</sup>

**Postoperative Chemotherapy**

**Preferred Regimens**

- Capecitabine and oxaliplatin<sup>e,16</sup>
- Fluorouracil<sup>b</sup> and oxaliplatin<sup>e</sup>



# KARCINOM POŽIRALNIKA - ESMO

clinical practice guidelines

Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v50–v57, 2016  
doi:10.1093/annonc/mdw329

## Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>†</sup>

F. Lordick<sup>1</sup>, C. Mariette<sup>2</sup>, K. Haustermans<sup>3</sup>, R. Obermannová<sup>4</sup> & D. Arnold<sup>5</sup> on behalf of the ESMO Guidelines Committee<sup>\*</sup>

<sup>1</sup>University Cancer Centre Leipzig, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany; <sup>2</sup>Department of Digestive and Oncological Surgery, University Hospital Claude Huriez, Lille, France; <sup>3</sup>Department of Radiation Oncology, Leuven Cancer Institute, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; <sup>4</sup>Clinic of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic; <sup>5</sup>Instituto CLUF de Oncologia, Lisbon, Portugal

# KARCINOM POŽIRALNIKA- ESMO

Annals of Oncology

clinical practice guidelines

Table 3. Continued

In locally advanced (T3/T4) ACs of the OGI infiltrating the anatomic cardia, laparoscopy can be done [IV, C].  
The nutritional status and history of weight loss should be assessed according to the ESPEN guidelines [III, A].  
Nutritional support according to the ESPEN guidelines is an integral part of the medical care for patients with oesophageal cancer in the curative and in the palliative setting [II, A].

#### Management of local/locoregional disease

Upfront interdisciplinary planning of the treatment is mandatory [III, A].  
Nutritional status matters and should be corrected. Endoscopic stenting should not be used in locoregional disease in operable patients and alternative routes of feeding, e.g. with needle catheter jejunostomy, should be preferred [II, A].

Surgery is the treatment of choice in limited disease. In patients with T1a AC, endoscopic therapy is the preferred therapeutic approach, being both effective and well tolerated [II, A].

In patients with superficial submucosal infiltration of an AC without further risk criteria (pT1a/m1: <500 µm invasion, I0, V0, G1/2, <20 mm diameter, no ulceration), endoscopic resection can be considered as an alternative to oesophagectomy [IV, B].

In the case of a high-grade intraepithelial neoplasia or a mucosal carcinoma (I0, V0, no ulceration, grading G1/G2, infiltration grade m1/m2) in the squamous epithelium, an endoscopic en bloc resection should be carried out [III, A].

ESD should be preferred over endoscopic mucosa resection, especially in lesions >15 mm [II, B].

In T1/T2 N0 oesophageal cancer, radical and transthoracic oesophagectomy (Ivor-Lewis procedure) should be the surgical technique of choice [I, B].

Oesophagectomy should be done in high volume centres, with a lower rate of morbidity and better infrastructure to deal with complications following major surgery, thereby preventing further mortality [I, A].

Surgery alone (without neoadjuvant treatment) should be recommended as the primary treatment approach for cT2N0 oesophageal cancer [II, B].

For patients unable or unwilling to undergo surgery, combined CRT is superior to RT alone [III, A].

Four courses of cisplatin/5-FU combined with radiation doses of 50.4 Gy in fractions of 1.8 Gy are regarded as standard for definitive CRT. Alternatively six cycles of FOLFOX can be given [I, C].

Preoperative treatment is indicated in operable patients with locally advanced oesophageal cancer (cT3-4 or cN1-3 M0) [I, A].

Patients with locally advanced SCC benefit from preoperative chemotherapy or, most likely to a greater extent, from preoperative CRT, with higher rates of complete tumour resection and better local tumour control and survival [I, A].

For patients with squamous cell oesophageal cancer, weekly administration of carboplatin (area under the curve of 2 mg/ml/min) and paclitaxel (50 mg/m<sup>2</sup>) for 5 weeks and concurrent RT (41.4 Gy in 23 fractions, 5 days/week), followed by surgery, can be recommended as a contemporary standard of care [I, A].

Neoadjuvant CRT with planned surgery or definitive CRT with close surveillance and salvage surgery for local tumour persistence or progression can be considered as a recommended definitive treatment for locally advanced squamous cell cancer of the oesophagus [II, B].

Definitive CRT is recommended for cervically localised tumours [III, B].

For patients with oesophageal AC, perioperative chemotherapy with regimens containing a platinum and a fluoropyrimidine for a duration of 8-9 weeks in the preoperative phase (as well as 8-9 weeks in the postoperative phase, if feasible) or preoperative chemoradiotherapy (41.4-50.5 Gy) should be considered standard in locally advanced AC of the oesophagus, including OGI cancers [I, A].

Even after complete tumour response to preoperative chemo(radio)therapy operable patients with AC should proceed to surgery [IV, C].

## KT na osnovi taksanov vs. KT s fluoropirimidini+derivati platine

### Metaanaliza

Wang T, Yu L, Liu M, et al. The benefit of taxane-based therapies over fluoropyrimidine plus platinum (FP) in the treatment of esophageal cancer: a meta-analysis of clinical studies. Drug design, development and therapy 2019; 13: 539-553.

→ 31 kliničnih raziskav, 3.912 vključenih bolnikov

→ primerjava KT režimov na osnovi taksanov vs. fluoropirimidini+derivati platine

- učinkovitost in toksični sopojavi G3-4 pri predoperativni KT, predoperativni RTKT in definitivni RTKT

→ vključenih 7 randomiziranih kliničnih raziskav in 24 kohortnih raziskav iz Azije, ZDA in Evrope

→ primerjani različni režimi KT in različne frakcionacije obsevanja (36-70 Gy za definitivno RTKT in 36-69 Gy za predoperativno RTKT)

## KT na osnovi taksanov vs. KT s fluoropirimidini+derivati platine

### Glavni zaključki:

- 1. predoperativna kemoterapija:** pri režimih s taksani višji PFS ( $p=0.0008$ ) in OS ( $p\leq 0.00001$ )
- 2. definitivna radiokemoterapija:** pri režimih s taksani višji PFS ( $p\leq 0.0001$ )
- 3. predoperativna radiokemoterapija:** učinkovitost zdravljenja je pri obeh režimih primerljiva
- 4. ploščatocelični karcinom:** OS je pri režimih s taksani višje
  - predoperativna kemoterapija;  $p=0.02$
  - predoperativna radiokemoterapija;  $p=0.03$
  - definitivna radiokemoterapija;  $p<0.001$
- 5. pri režimih s taksani višji tudi delež bolnikov z boljšimi zgodnjimi odgovori (cCR in pCR)**
- 6. pri režimih s taksani statistično značilno več stranskih učinkov G3-4 (levkopenija, nevtropenija in driska)**

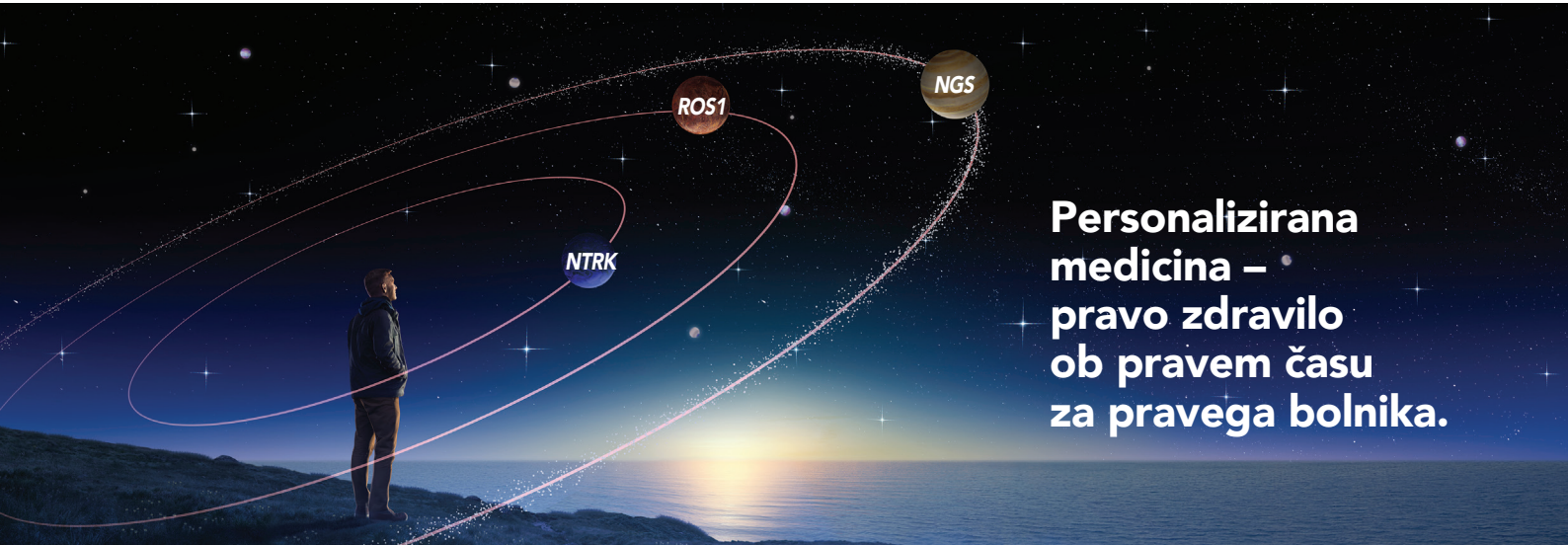
## KARCINOM POŽIRALNIKA - OIL

	Predoperativna RTKT	Vrsta sočasne KT		
		5-FU + cisplatin	kapecitabin+cisplatin	paklitaksel+karboplatin
2015	14	9	4	1
2016	19	11	6	2
2017	17	12	4	1
2018	12	9	2	1
2019	16	3	5	8
2020 (do 1.10.)	12	0	0	12

**Sočasna kemoterapija pri obsevanju raka požiralnika:**

**5-FU in cisplatin ali paklitaksel in karboplatin?**

**Hvala za pozornost.**



**Personalizirana medicina – pravo zdravilo ob pravem času za pravega bolnika.**

**ROZLYTREK® (entrectinib) je prvo odobreno tumor agnostično zdravilo podjetja Roche za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 12 let ali več, s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena *NTRK* ter za zdravljenje odraslih bolnikov z *ROS1*-pozitivnim napredovalim NDRP.<sup>1</sup>**



NGS = next-generation sequencing, sekvenciranje naslednje generacije

## Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Rozlytrek

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Kako poročati o neželenih učinkih, si pogledajte skrajšani povzetek glavnih značilnosti zdravila pod "Poročanje o domnevnih neželenih učinkih".

**Ime zdravila:** Rozlytrek 100 mg/200 mg trde kapsule. **Kakovostna in količinska sestava:** Rozlytrek 100 mg trde kapsule: Ena trda kapsula vsebuje 100 mg entrectiniba. Rozlytrek 200 mg trde kapsule: Ena trda kapsula vsebuje 200 mg entrectiniba. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Rozlytrek je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 12 let ali več, s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena *NTRK*, pri katerih je bolezen lokalno napredovala, je razsejana ali kjer bi kirurška odstranitev povzročila hudo obolenost in ki predhodno niso prešli zaviralca *NTRK* in nimajo drugih dovoljvarnih možnosti zdravljenja. Zdravilo Rozlytrek je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z *ROS1*-pozitivnim napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP), ki predhodno niso bili zdravljeni z zaviralci *ROS-1*. **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočeni odmerek za odrasle je 600 mg entrectiniba enkrat na dan. Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike, stare 12 let ali več, je 300 mg/m<sup>2</sup> telesne površine entrectiniba enkrat na dan. Zdravilo Rozlytrek je za peroralno uporabo. Trde kapsule je treba pogoltniti cele in se jih ne sme odpirati ali raztapljati, ker je vsebina kapsule zelo grenka. Zdravilo Rozlytrek se lahko jemlje s hrano ali brez nje, ne sme pa se ga jemati z grenkivo ali grenikavim sokom. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Učinkovitost med tumorskimi tipi:** Korist zdravila Rozlytrek so ugotovili v študijah z eno skupino, ki so vključevale relativno majhen vzorec bolnikov, katerih tumorji izražajo fuzijo gena *NTRK*. Pozitivni učinki zdravila Rozlytrek so se pokazali preko celokupnega odgovora in trajanja odgovora pri omejenem številu tumorskih tipov. Učinek je lahko pri različnih tumorskih tipih kvantitativno različen, vplivajo pa tudi sočasne genomske spremembe. Zato se sme zdravilo Rozlytrek uporabljati le v primerih, če ni na voljo drugega zadovoljivega zdravljenja. **Kognitivne motnje:** V kliničnih preskušanih zdravila Rozlytrek so poročali o kognitivnih motnjah. Pri bolnikih je treba biti pozoren na znake kognitivnih sprememb. Glede na resnost kognitivnih motenj, je zdravljenje z zdravilom Rozlytrek treba prilagoditi. Bolnike je treba seznaniti z možnimi kognitivnimi spremembami med zdravljenjem z zdravilom Rozlytrek. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru simptomov kognitivnih motenj ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler simptomi ne minejo. **Zlomi:** O zlomih kosti so poročali pri bolnikih, mlajših od 12 let, zlomi so bili lokalizirani v spodnjih okončinah. Zlomi kosti so se pri pediatričnih bolnikih večinoma pojavili brez ali z majhno poškodbo. Vsi bolniki so nadaljevali zdravljenje z zdravilom Rozlytrek, pri vseh razen v enem primeru so se zlomi zacelili. Bolnike z znaki ali simptomi zloma je treba nemudoma oceniti. **Hiperurikemija:** Pri zdravljenju bolnikov z entrectinibom so opazili hiperurikemijo. Koncentracijo sečne kisline v serumu je treba preveriti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rozlytrek in periodično med samim zdravljenjem. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hiperurikemije. Pri znakah in simptomih hiperurikemije je treba uvesti zdravljenje z zdravili, ki znižajo koncentracijo sečne kisline, če je klinično indicirano, in zdravljenje z zdravilom Rozlytrek odložiti. Odmerek zdravila Rozlytrek je treba prilagoditi glede na izrazitost. **Kongestivno srčno popuščanje:** V kliničnih preskušanih zdravila Rozlytrek so poročali o kongestivnem srčnem popuščanju. Opažali so ga tako pri bolnikih z anamnezo srčne bolezni kot pri bolnikih brez nje. Po zdravljenju z diuretiki in/ali zmanjšanju odmerka oziroma prekinitvi uporabe zdravila Rozlytrek je izzvenelo. Bolnikom s simptomi ali znanimi dejavniki tveganja za kongestivno srčno popuščanje je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rozlytrek treba preveriti iztisni delež levega prekata. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Rozlytrek, je treba skrbno nadzorovati. Bolnike, pri katerih se pojavijo klinični znaki in simptomi kongestivnega srčnega popuščanja, je treba ovrednotiti in zdraviti, kot je klinično ustrezno. Glede na izrazitost kongestivnega srčnega popuščanja je treba zdravljenje z zdravilom Rozlytrek prilagoditi. **Podaljšanje intervala QTc:** V kliničnih preskušanih so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rozlytrek, opazili podaljšanje intervala QTc. Uporabi zdravila Rozlytrek se je treba izogibati pri bolnikih, ki imajo pred začetkom zdravljenja QTc interval daljši od 450 ms, pri bolnikih s sindromom prirojenega dolgega QTc in pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc. Zdravilo Rozlytrek se je treba izogibati pri bolnikih z motenim ravnovesjem elektrolitov ali hujšo srčno boleznijo. Če lečeči zdravnik meni, da možne koristi zdravila Rozlytrek pri bolniku s katerikoli od teh stanj pretežajo možna tveganja, je potrebno dodatno spremljanje in razmislek o posvetu s specialistom. Priporočila se ocena EKG in elektrolitov pred začetkom zdravljenja in po 1 mesecu zdravljenja z zdravilom Rozlytrek. Periodično spremljanje EKG in elektrolitov med zdravljenjem je priporočljivo, če je klinično indicirano. Glede na izrazitost podaljšanja intervala QTc je treba zdravljenje z zdravilom Rozlytrek prilagoditi. **Ženske v rodni dobi:** Zdravilo Rozlytrek lahko škoduje plodu, če je uporabljeno med nosečnostjo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še do 5 tednov po zadnjem odmerku zdravila Rozlytrek uporabljati visokoučinkovito kontracepcijsko zaščito. Moški bolniki, ki imajo partnerke v rodni dobi, morajo med zdravljenjem z zdravilom Rozlytrek in 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila uporabljati visokoučinkovite kontracepcijske metode. **Intoleranca za laktozo:** Zdravilo Rozlytrek vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Oranžno FCF (E110):** Rozlytrek 200 mg trde kapsule vsebujejo oranžno FCF, ki lahko povzroči alergijske reakcije. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Interakcije med zdravili:** Sočasno jemanje zdravila Rozlytrek z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A zviša koncentracije entrectiniba v plazmi, to pa lahko poveča pogostnost ali resnost neželenih učinkov. Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 12 let ali več, se je sočasnemu jemanju zdravila Rozlytrek z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A treba izogibati. **Ce je pri odraslih bolnikih sočasno jemanje s temi zdravili nujno potrebno, je treba odmerek zdravila Rozlytrek znižati.** Med zdravljenjem z zdravilom Rozlytrek se je treba izogibati jemanju grenkive in izdelkov, ki vsebujejo grenkivo. Sočasno jemanje zdravila Rozlytrek z močnimi ali zmernimi spodbujevalci CYP3A ali P-gp zniža koncentracije entrectiniba v plazmi, kar lahko zmanjša učinkovitost zdravila Rozlytrek in temu se je treba izogibati. **Peroralni kontraceptivi:** Trenutno ni znano, če lahko entrectinib zmanjša učinkovitost hormonskih sistemskih kontraceptivov. Zato ženskam, ki uporabljajo hormonske sistemske kontraceptive, priporočamo, da dodatno uporabijo še pregradno metodo. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki (≥ 20 %) so bili utrujenost, zaprtost, dispepsija, edem, omotica, diareja, navzea, disestezijska, dispneja, anemija, povečana telesna masa, povišana vrednost kreatinina v krvi, bolečina, kognitivne motnje, bruhanje, kašelj in zvišana telesna temperatura. Najpogostejši resni neželeni učinki (≥ 2 %) so bili okužba pljuč (5,2 %), dispneja (4,6 %), kognitivne motnje (3,8 %) in pleuralni izliv (2,4 %). Ukinitve zdravljenja zaradi neželenega učinka je bila prisotna pri 4,4 % bolnikov. **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenceva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h.farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** Rp/Spec **Imetnik dovoljenja za promet:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. **Verzija:** 1.0/20

1. Glavni povzetek značilnosti zdravila Rozlytrek, dostopano na [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200731148534/anx\\_148534\\_sl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200731148534/anx_148534_sl.pdf) dne 3.11.2020.

Samo za strokovno javnost.

Zdravilo še ni krilo iz obveznega zdravstvenega zavarovanja. Datum priprave informacije: november 2020

146

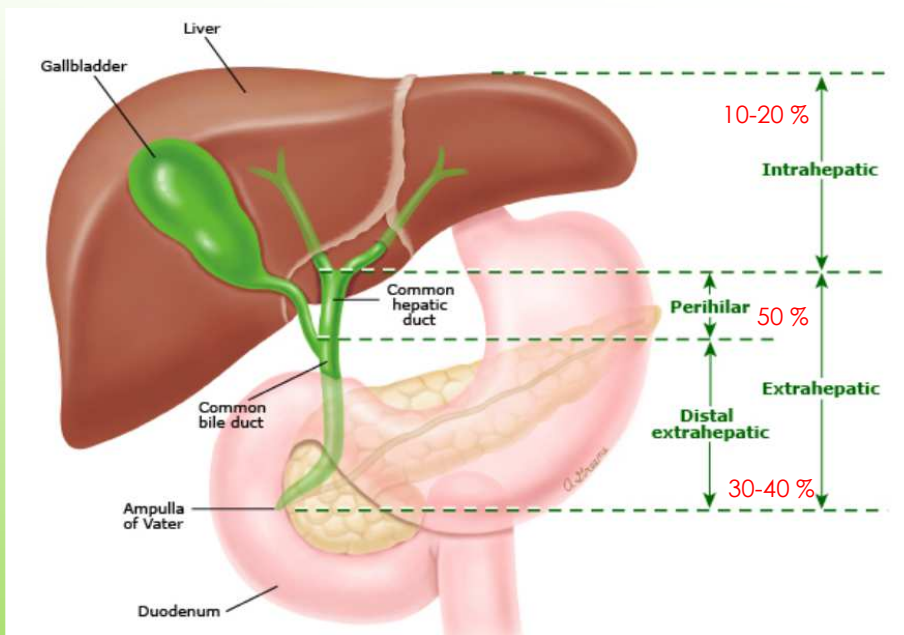
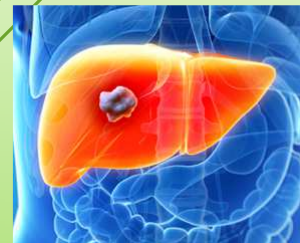
DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO PRI: Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13G, 1000 Ljubljana





# HOLANGIOKARCINOM-RADIOTERAPIJA

Irena Oblak



# HOLANGIOKARCINOM (CC)

- ▶ EHCC je pogostejši, vendar pa se incidence IHCC dramatično povečuje;
- ▶ Popolna kirurška resekcija je edina potencialna kurativna metoda zdravljenja, vendar je le 20%-30% bolnikov ob postavitvi DG primernih za OP;
- ▶ 5-letno preživetje po OP je za IHCC 17-40%, za hilarni CC 10-35%, za distalne EHCC 25-50%;
- ▶ Optimalno adjuvantno zdravljenje ? (omejeni podatki kliničnih raziskav);
- ▶ Za inOP bolnike je opsijsko zdravljenje: sistemska terapija, RT ali ev. druge metode: RFA, MVA, i.a TH,...

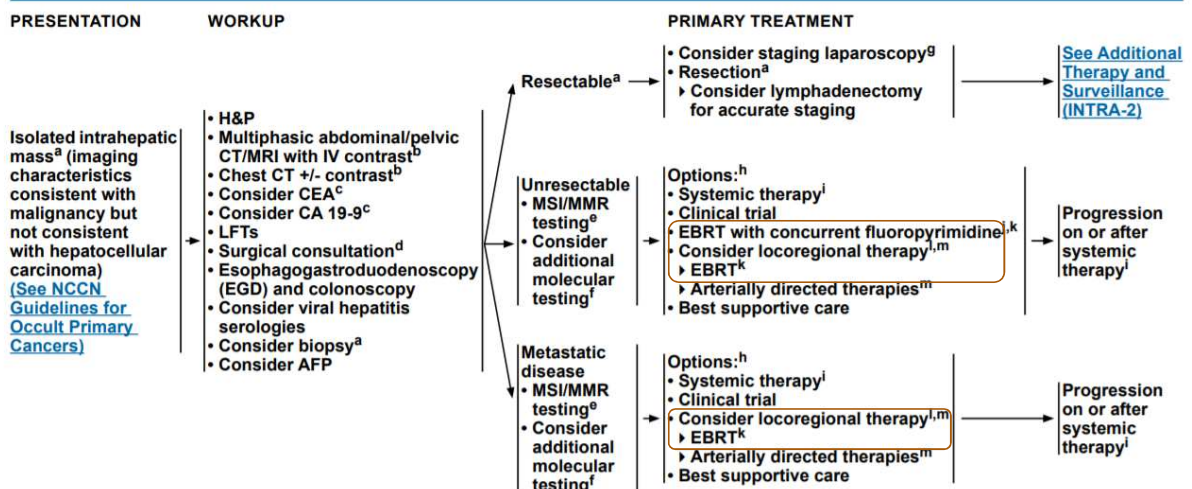
1. Lischalk JW, et al. Radiation therapy for hepatobiliary malignancies. *J Gastrointestinal Oncol* 2017;2:279-92  
 2. Venkat PS, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control* 2017; 24(3): 1-6  
 3. Kreidieh M, et al. The combination of stereotactic body radiation therapy and immunotherapy in primary liver tumors. *J Oncol* 2019; 2019:4304817.



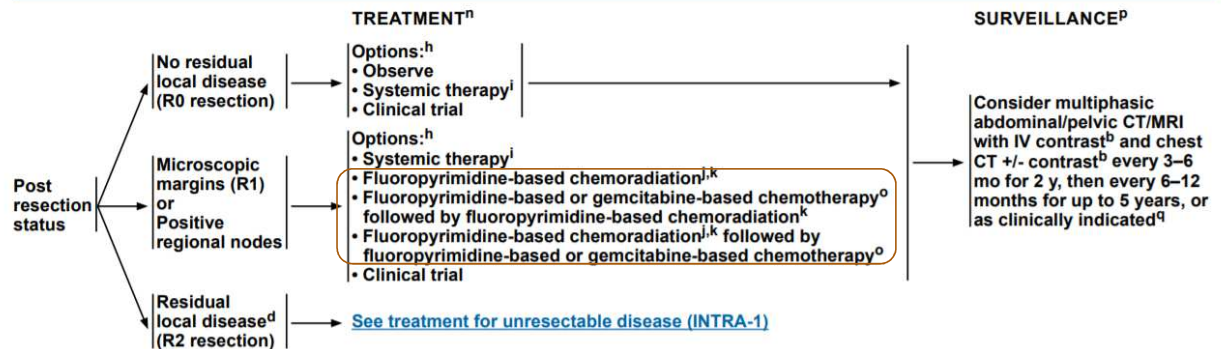
## NCCN Guidelines Version 5.2020

### Biliary Tract Cancers: Intrahepatic Cholangiocarcinoma

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)







#### PRESENTATION AND WORKUP

- Pain
  - Jaundice
  - Abnormal LFTs
  - Obstruction or abnormality on imaging
- H&P
  - Multiphasic abdominal/pelvic CT/MRI (assess for vascular invasion) with IV contrast<sup>a</sup>
  - Chest CT +/- contrast<sup>a</sup>
  - Cholangiography<sup>b</sup>
  - Consider CEA<sup>c</sup>
  - Consider CA 19-9<sup>c</sup>
  - LFTs
  - Consider endoscopic ultrasound (EUS) after surgical consultation
  - Consider serum IgG4 to rule out autoimmune cholangitis<sup>d</sup>

Resectable<sup>e</sup>

- Surgical exploration<sup>g</sup>
- Consider laparoscopic staging
- Consider preoperative biliary drainage
- Multidisciplinary review

Resectable<sup>e</sup> → Resection<sup>e</sup>

[See Adjuvant Treatment and Surveillance \(EXTRA-2\)](#)

Unresectable<sup>f</sup>

- Biliary drainage,<sup>h</sup> if indicated
- Biopsy<sup>i</sup> (only after determining transplant status)
- MSI/MMR testing<sup>i</sup>
- Consider additional molecular testing<sup>j</sup>
- Consider referral to transplant center

Unresectable, see below

- Options:<sup>k</sup>
- Systemic therapy<sup>l</sup>
  - Clinical trial
  - EBRT with concurrent fluoropyrimidine<sup>m,n</sup>
  - Palliative EBRT<sup>n</sup>
  - Best supportive care

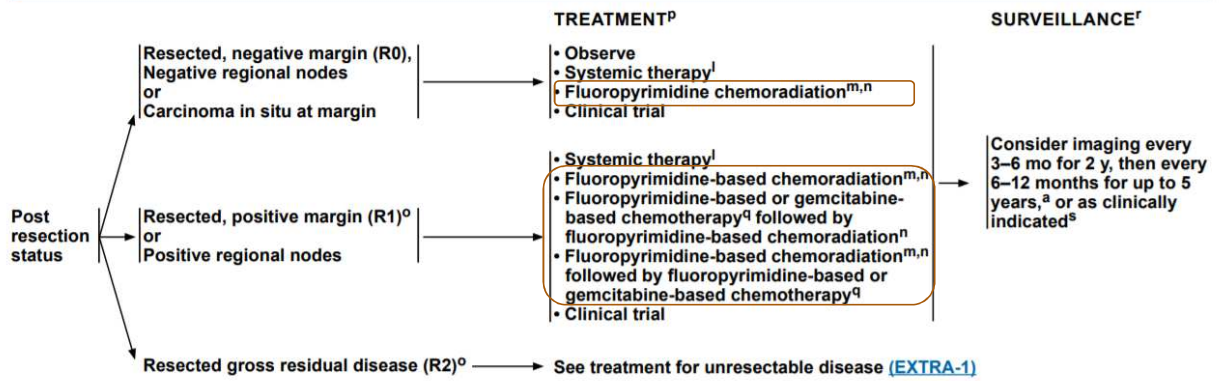
Progression on or after systemic therapy<sup>l</sup>

Metastatic disease

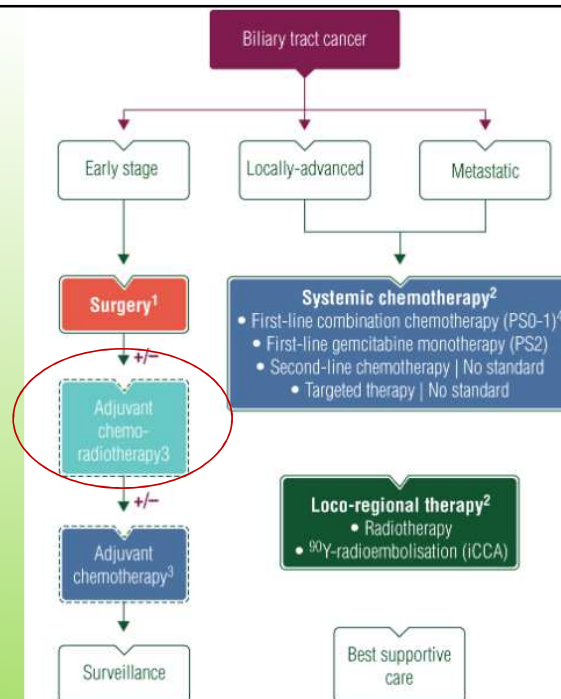
- Biliary drainage,<sup>h</sup> if indicated
- Biopsy
- MSI/MMR testing<sup>i</sup>
- Consider additional molecular testing<sup>j</sup>

- Options:<sup>k</sup>
- Systemic therapy<sup>l</sup>
  - Clinical trial
  - Best supportive care

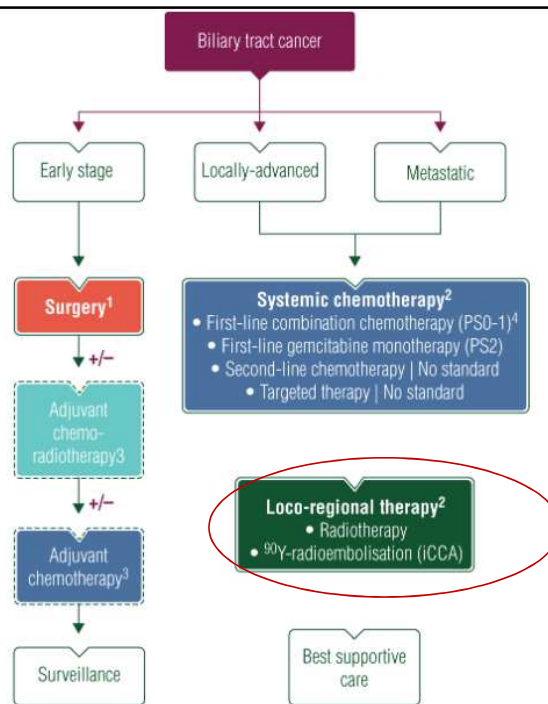
Progression on or after systemic therapy<sup>l</sup>



## ESMO GUIDELINES



## ESMO GUIDELINES



## ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE CC

- ▶ 85% hilarnih TU z R+ resekcijo;
- ▶ EHCC je predvsem lokalno agresivna bolezen z lokalno ponovitvijo v 39-69%, (na mestu odstranjenega TU ali v retroperitonealnih bezgavkah);
- ▶ Višji delež R0 resekcij pri IHCC, vendar so ponovitve bolezni lahko intrahepatične, v bezgavkah ali ekstrahepatične (intraperitonealne);
- ▶ Smernice priporočajo adjuvantno zdravljenje: radiokemoterapijo (R1 or N+) ali le kemoterapijo;
- ▶ Statistično pomembno boljše preživetje imajo operirani bolniki s kombiniranim zdravljenjem (RT+KT ali KT).

1. Ben-Josef E, et al. SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2617-22.

2. Horgan AM, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:1934-40.

3. Lischalk JW, et al. Radiation therapy for hepatobiliary malignancies. *J Gastrointestinal Oncol* 2017;2:279-92.

## REZULTATI METAANALIZE POOP TH

- ▶ 6712 bolnikov z IHCC ali EHCC ali Ca žolčnika;
- ▶ Po OP zdravili z KT ali RT ali kombinacijo;
- ▶ Trend boljšega OS pri adjuvantnem zdravljenju;
- ▶ Statistično pomembno boljše S pri adjuvantni RT+KT in adjuvantni KT;
- ▶ Največji benefit adjuvantne RT pri R1 in N+\*

*Horgan AM, et al. J Clin Oncol 2012  
Ren B, et al. Radiat Oncol 2020\**

## RT ZA PRIMARNE JETRNE TUMORJE

- ▶ V preteklosti konvencionalna RT omejena: posredovanje visokih terapevtskih doz na TU in ob tem varovanje sosednjih zdravih tkiv, ki imajo nizko toleranco na obsevanje (jetra, dvanajstnik in želodec);
- ▶ Dandanes moderne RT tehnike, kot so IMRT in SBRT ali protoni (napredna visoka precizna RT);
- ▶ SBRT pri IHCC omogoča odlično LC z minimalno toksičnostjo, čeprav optimalna TD in frakcionacija še nista določeni.

## ASCO JE LETA 2019 IZDAL KLINIČNE SMERNICE ZA CC

- ▶ Vsi resecirani bolniki z CC naj prejmejo 6 mesečno KT z kapecitabinom;
- ▶ Za bolnike z EHCC po neradikalni operaciji ali visokim tveganjem ponovitve je opcija pooperativna RT+KT.

*Shroff RT, et al. Adjuvant therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2019; 37:1015.*

## LOKALNO NAPREDOVALI NERESEKTABILNI ALI RECIDIVANTNI CC

- ▶ Optimalno zdravljenje ?;
- ▶ Priporoča se RT, RT+KT ali KT;
- ▶ Možni RT pristopi: IMRT, brahiterapija in SBRT;
- ▶ Pri IHCC: SBRT >RT+KT;
- ▶ Pri IHCC: BED >80,5 Gy;
- ▶ Višja RT doza je pomembo povezana z boljšim OS (73% vs. 38%) in 3-letnim LC (78% vs. 45%) (ne velja za EHCC).

*Tao R, et al. Ablative radiotherapy doses lead to a substantial prolongation of survival in patients with inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma: A retrospective dose response analysis. J Clin Oncol 2016; 34: 219-26*

## SBRT IN IHCC

**Table 2**

Cholangiocarcinoma SBRT and hypofractionated proton definitive experience

Reference	No. CC patients	Lesion type [number included]	Median GTV (cc)	Median total dose (Gy)	Median no. of fractions	Median BED <sub>10</sub> (Gy)	Median follow-up (months)	1-year local control (%)
Barney 2012 (52)	10	Unresectable [6] and recurrent [6]; IHCC [6] and EHCC [4]	79.1 (PTV)	55	5	115.5	14	100
Goodman 2010 (53)	5	IHCC	32.6	26	1	93.6	17	77
Hong 2016 (57)	37	IHCC	133.7	58 GyE	15	80.5	19.5	97
Ibarra 2012 (54)	11	IHCC	80.2	30	3	60	7.8	63
Jung 2013 (42)	58	Unresectable [28] and recurrent [30]; IHCC [33] and EHCC [25]	40	45*	3	112.5	10.0	85
Kopek 2010 (41)	27	Klatskin [26]; IHCC [1]	32 (CTV)	45	3	112.5	69.6	84
Mahadevan 2015 (40)	32	IHCC [31]; Klatskin [11]	63.8	30	3	60	38.0	88
Polistina 2011 (43)	10	Klatskin	NR	30	3	60	35.5	70
Tse 2008 (51)	10	IHCC	172	36	6	57.6	17.6	65**

Zdravljenje CC mora biti opredeljeno znotraj multidisciplinarnega konzilija.

## ZAKLJUČKI

- ▶ Adjuvantna RT+/-KT predvsem pri N+ in R+;
- ▶ SBRT pri neoperabilnih IHCC omogoča odlično LC.



# HOLANGIOKARCINOM – SISTEMSKO ZDARVLJENJE

PROF. DR. JANJA OCVIRK, DR. MED.

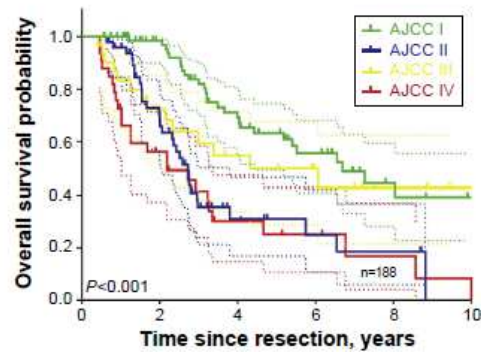


Figure 2 Overall survival in a large cohort of intrahepatic cholangiocarcinoma patients.

Note: Reprinted from *J Am Coll Surg*, 221(2), Dousset A, Groot-Koerkamp B, Wiggers JK, et al., Outcomes after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: external validation and comparison of prognostic models, 452–461, Copyright (2015), with permission from Elsevier.<sup>44</sup>

Abbreviation: AJCC, American Joint Committee on Cancer Staging.



## SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

- Adjuvantno sistemsko zdravljenje
- Sistemsko zdravljenje napredovale bolezni

## SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

### KEMOTERAPIJA:

- gemcitabin
- derivati platine
- fluoropirimidini

### Only Older Randomized Adjuvant Therapy Trial

- Japanese study, randomly assigned patients with: extrahepatic biliary cancer, gallbladder cancer, periampullary cancer or pancreas cancer to chemotherapy post-op vs surgery alone
  - Chemotherapy was 5FU and MMC x 1 dose then oral 5FU
  - Only gallbladder came out positive
  - Problem: were these 5 trials or 5 subset analyses?

## ADJUVANTNO SISTEMKO ZDARVLJENJE (2)

- **Adjuvantna kemoterapija:**
  - - BILCAP faza III: kapecitabin vs. kontrola
  - - Prodiges-12 faza III: GEMOX vs. kontrola
  - - ACTICCA-1 faza III: gem/cis vs. kontrola
- **Adjuvantna khemoradioterapija lahko izboljša preživetje v primerjavi z BSC** mOS 9m vs. 3 m
- Rezultati retrospektivnih analiz

1.Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2012; 30: 1934–1940.

# Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study



John N Primrose, Richard P Fox, Daniel H Palmer, Hassan Z Malik, Raj Prasad, Darius Mirza, Alan Anthony, Pippa Corrie, Stephen Falk, Meg Finch-Jones, Harpreet Wasan, Paul Ross, Lucy Wall, Jonathan Wadley, Jeff T R Evans, Deborah Stocker, Raaj Prasadom, Yuk Ting Ma, Brian Davidson, John P Neoptolemos, Tim Iveson, James Rajfer, Shihua Zhu, David Cunningham, O James Garden, Clive Stubbs, Juan W Valle, John Bridgewater, on behalf of the BILCAP study group

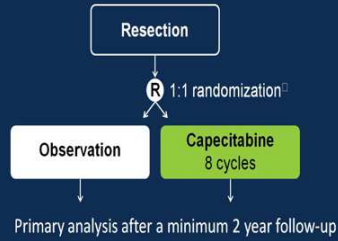
Two arm, open label, randomized, controlled clinical trial

**Interventions**

- Observation
- Capecitabine (1250mg/m<sup>2</sup>) twice a day on day 1 to 14 of a 3 weekly cycle for 24 weeks (8 cycles)

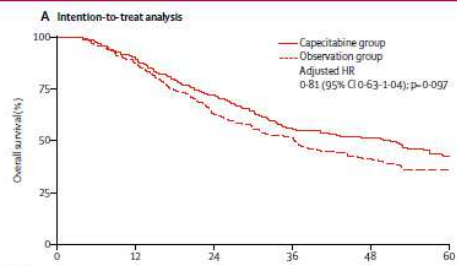
**Outcome measures**

- Primary; overall survival (OS)
- Secondary;
  - Relapse free survival (RFS)
  - Toxicity
  - Quality of life\*
  - Health economics



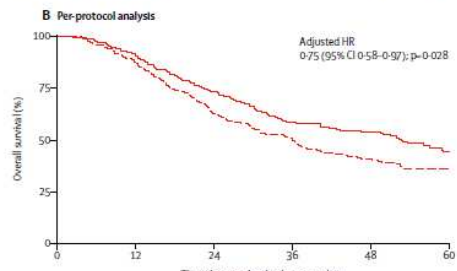
\*EORTC QLQ-C30 & LMC-21 (after for patients with colorectal liver metastasis)  
 †Minimized on surgical centre, tumour site, type of resection (RO/R1) & performance status (ECOG PS 0-2)

Lancet Oncol 2019; 20: 663-73



**Number at risk (number censored)**

Capecitabine group	223 (0)	195 (6)	155 (7)	105 (25)	83 (39)	56 (53)
Observation group	224 (0)	193 (3)	137 (5)	95 (23)	67 (34)	46 (47)

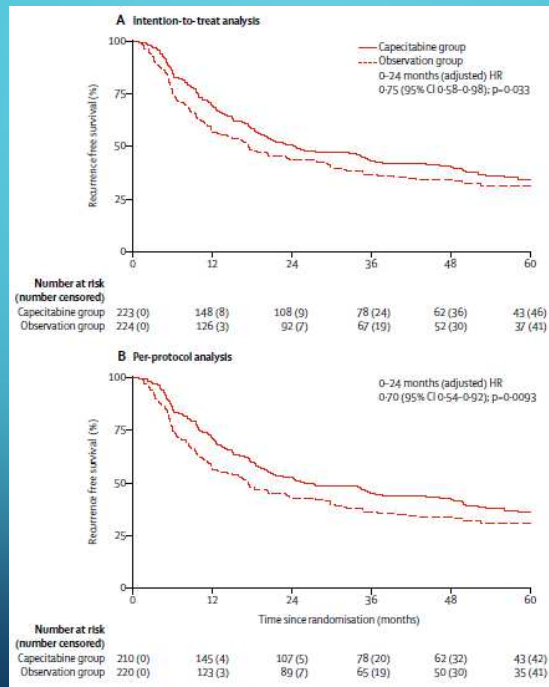


**Number at risk (number censored)**

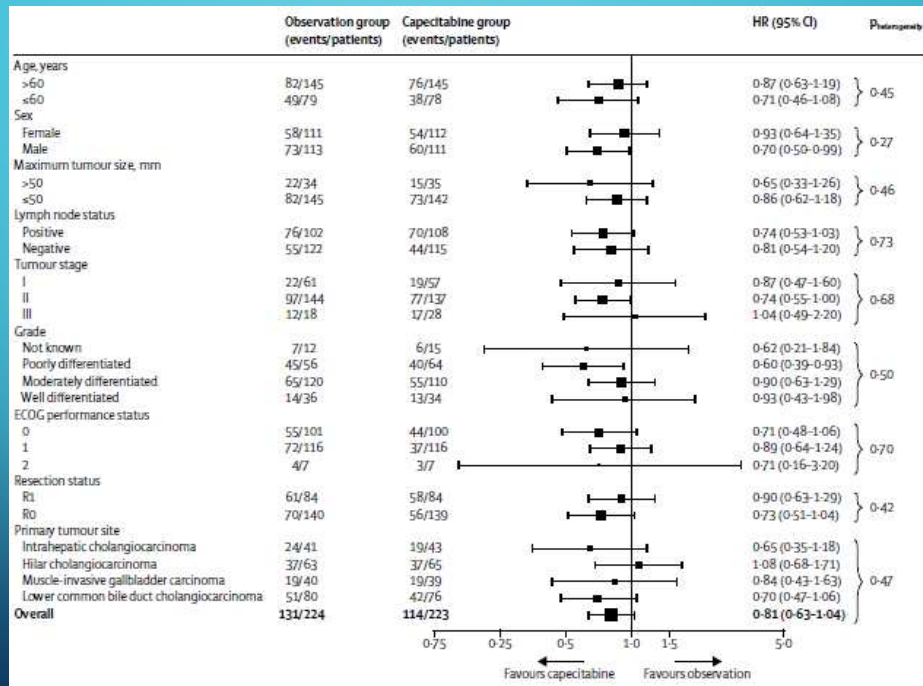
Capecitabine group	210 (0)	190 (2)	152 (3)	105 (21)	83 (35)	56 (49)
Observation group	220 (0)	190 (3)	134 (5)	92 (23)	64 (34)	44 (47)

Lancet Oncol 2019; 20: 663-73





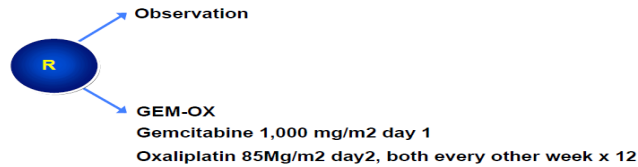
Lancet Oncol 2019; 20: 663-73



Lancet Oncol 2019; 20: 663-73

## Adjuvant GEMOX: Study Design

Prodige 12- Accord 18 (UNICANCER GI)



Randomized phase III design

Edeline, J, et al. ASCO GI, 2017, abstract 225

AIM: whether GEMOX would improve RFS vs surveillance while maintaining health-related quality of life.

One hundred and ninety-six patients were enrolled; median follow-up was 44.3 months. Relapse events occurred in 54 patients with GEMOX and in 64 patients under surveillance. Median RFS was 30.4 months with GEMOX vs 22 months with surveillance; 4-year RFS rates were 39.3% and 33.2%, respectively. The differences were not significant.

Edeline J, Bonnetain F, Phelip JM, et al. Gemox versus surveillance following surgery of localized biliary tract cancer: Results of the PRODIGE 12-ACCORD 18 (UNICANCER GI) phase III trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl):4S. Abstract 225.

## Outcomes

- Primary endpoint, RFS
  - HR 0.83,  $p = 0.31$
  - Median Gem-OX 30.4 months vs 22.0 Months for surveillance
  - 4-year RFS: 39.3% vs 33.2%
  - Forrest Plot
    - All subsets to left of 1 except Extrahepatic cholangiocarcinoma which was wildy to the right

Edeline, J, et al. ASCO GI, 2017, abstract 225

Vanderbilt-Ingram Cancer Center

- Health-related quality of life scores did not differ at 1-year and 2-year time points.
- Grade 4 adverse events occurred among 17% of patients receiving GEMOX and 9.1% of patients under surveillance. One patient died from each group.

Edeline J, Bonnetain F, Phelip JM, et al. Gemox versus surveillance following surgery of localized biliary tract cancer: Results of the PRODIGE 12-ACCORD 18 (UNICANCER GI) phase III trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl):4S. Abstract 225.

## SISTEMSKO ZDARVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI

### Gemcitabine

Reference	Schedule	# of patients	Response Rate	TTP	Overall Survival
Penz, et al	2200/m2 Q o week	32	22%	5.6 mos	11.5 mos
Valencak, et al	1200/m2 Qw x3	24	4%	3.5 mos	6.8 mos
Kubicka, et al	1000/m2 qw x3	23	30%	4.4 mos	N/A
Arroyo, et al	1000/m2 qw x3	39	36%	N/A	6.5 mos

These and other trials are all summarized in Scheitauer W. Semin Oncol 29:6 (suppl 20), 40-45, 2002

## SISTEMSKO ZDARVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI

### Gemcitabine + 5-FU

Reference	Gemcitabine + _____	# of pts	Response Rate	TTP or PFS	Overall Survival
Murad (Am J Clin Oncol 26: 151-4, 2003)	Bolus 5-FU	9 pts	33%	TTP	9 months
Jacobson D ASCO 2003	Bolus 5-FU with LV	42 pts	9.5%	3.8 months	6.8 months
Hsu C, et al ASCO 2003	Bolus 5-FU	26 pts	19%	4.2 months	7.3 months
Knox J, et al GI Symposium, 2004	Capecitabine	35 pts	26%	6.8 months	10.3 months

2<sup>nd</sup> study of gem-cape in 57 pts, RR18%, OS 7 months

Vanderbilt-Ingram Cancer Center



## SISTEMSKO ZDARVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI

### Gemcitabine + platinum

Reference	Type of platinum	# of pts	RR	Survival
Thengprasert, et al GI ASCO	Cisplatin	24	33%	13 mos
Reyes-Vidal, et al GI ASCO (GOCCHI trial)	Cisplatin	42	48%	7 mos
ASCO 2003	Carboplatin	13	30%	N/A
EORTC	Oxaliplatin	33 (1 <sup>st</sup> line)	36%	14.3 months

In a pooled analysis of RR clinical trials in biliary tract cancer, RR for gem was in the 20% range, but this doubled with the addition of Cisplatin (same occurred with S-210) Fabel, et al ASCO 2006

\*Yoshida Regimen (Gem + Cis)

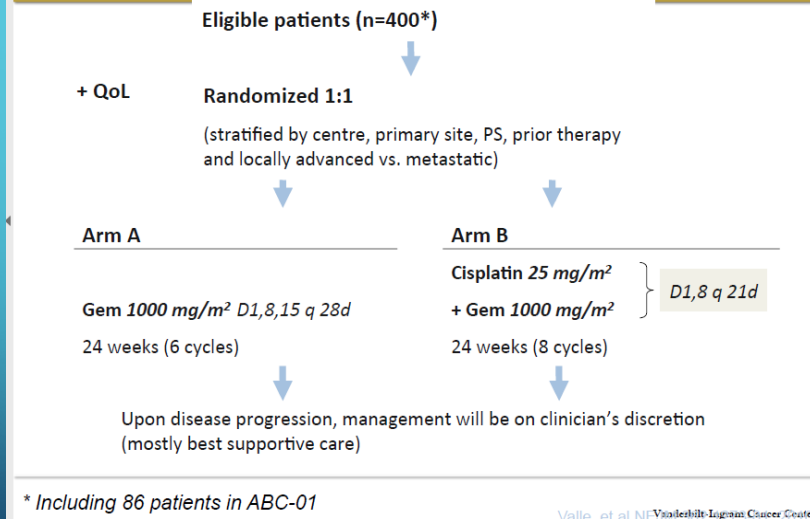
## SISTEMSKO ZDARVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI

### Sistemsko zdravljenje:

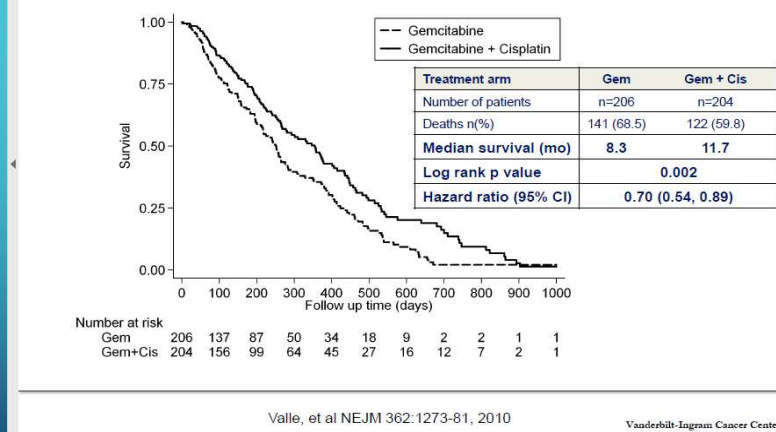
- Faza III UK ABC-02: cisplatin / gemcitabin vs. gemcitabin - mOS: 11.7 mesecev cisplatin+ gemcitabin vs. 8.1 mesecev gemcitabin (95% CI: 0.53-0.79; P<0.001)
- Meta-analiza: kombinirana kemoterapija je bolj učinkovita kot monoterapija neglede na starost (<65 vs ≥65 let), spol, primarno mestotumorja (intrahepatični vs ekstrahepatični karcinom vs karcinom žolčnika), stadij bolezni (lokoregionalen vs metastatski) in predhodno zdravljenje (kirurgija vs stent) razen v primeru PS ECOG 2 vs 0.1 → monoterapija z gemcitabinom; v primeru ledvične okvare oxaliplatin namesto cisplatin

Valle JW, Furuse J, Jital M et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. Ann Oncol 2014; 25: 391-398.

## ABC-02 - Study schema



## ABC-02 - Results: Overall Survival (ITT)





## NOVOSTI V SISTEMSKEM ZDARVLJENJU?

- Tarčna terapija ?
- Imunoterapija ?



## TARČNA ZDARVILA

- **Anti EGFR terapija:**

- cetuximab+ GEMOX → 63% ORR, v 30% op.
- random. BINGO faza II: cetuximab+ GEMOX vs GEMOX → neg.
- erlotinib+GEMOX, panitumumab+ GEMOX → neg.

- **Anti VEGF terapija:**

- sorafenib+ gemcitabin (faza II) → neg.
- cediranib+ gemcitabin+ cisplatin → neg.
- regorafenib → DCR 56%

**pemigatinib**, selektivni zaviralec receptorja rastnega faktorja fibroblastov (FGFR) 1,2,3, je v prospektivnem preskušanju faze II pri bolnikih z napredovalim FGFR2 fuzijsko pozitivnim holangiokarcinomom (CC) privedel do 35% ORR (1)

bolniki z MSI-H pozitivnimi tumorji so v študijah košaric imeli klinično pomembno korist od imunoterapije (3) – **pembrolizumab**

bolniki z fuzijsko pozitivnimi tumorji NTRK so v študijah košaric imeli klinično pomembno korist z zaviralci TRK (2) - **entrectinib, larotrectinib**

1. Vogel A, Sahai V, Hellebrague A, et al. LBA40 - FIGHT: 2021 A phase II study of pemigatinib in patients (pts) with previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CCA). *Ann Oncol*. 019;30:v876
2. Doebele RC, Dillon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2): 271e282.
3. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1e10.

hitro pospešeni fibrosarkom / mitogen aktivirani protein kinazni zaviralci kinaze so bili povezani z 42% OR pri bolnikih z napredovalo mutacijo CC in BRAFV600E

1. Weinberg ZA, Lassen UN, Elze E, et al. Efficacy and safety of dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E mutated biliary tract cancer (BTC): a cohort of the ROAR basket trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(4\_suppl):187.

- Zdi se, da je holangiokarcinom povezan z imunskim sistemom, karcinogeneza pa s kroničnimi parazitskimi okužbami in avtoimunskimi stanji, kot je primarni sklerozirajoči holangitis<sup>1-2</sup>
- Imunski regulatorni protein PD-1 je v intrahepatičnem tkivu holangiokarcinoma je bolj izražen v primerjavi s sosednjim tkivom<sup>3</sup>
- Bolniki z CD45RO + infiltrirajočimi se imunskimi celicami in zunajhepatičnem holangiokarcinomu so imeli daljše preživetje brez ponovitve bolezni in celotno preživetje kot ostali holangiokarcinomi<sup>4</sup>
- Klinična učinkovitost je bila dokazana s pembrolizumabom pri refraktornih BTC kot del raziskave KEYNOTE -28<sup>5</sup>

1. Sripa B et al. *PLoS Med* 2007 2. Tyson GL *Hepatology* 2011 3. Ye Y et al. *Journal of Surgical Oncology* 2009. 4. R.Kim et al. *Oncotarget* (in press) 2018 5. Bang et al ESMO 2015, Abstract 525

## PEMBROLIZUMAB (MK-3475, ANTI-PD-1) IN CHOLANGIOMKARCINOMA: KEYNOTE-028

### Screened 87 patients:

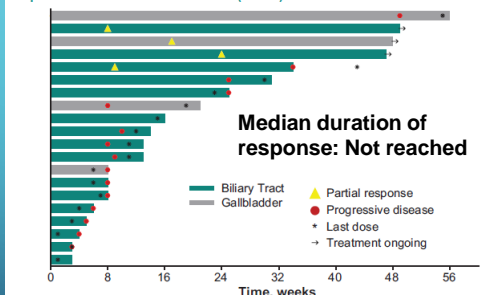
- 41% tumor PD-L1+
- Enrolled 24

– Gall bladder 17%

### Outcomes:

- Partial response 17%
- Stable disease 17%
- Treatment-related grade 3 AE: 17%

Figure 4. Duration of exposure to pembrolizumab and summary of best overall response assessed per RECIST v1.1 by investigator review in patients who had  $\geq 1$  postbaseline tumor assessment (n = 20).



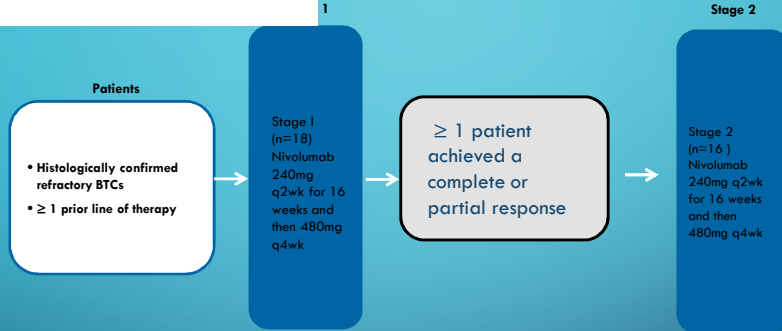
Bang et al ESMO 2015, Abstract 525



### A Phase 2 Multi-institutional Study of Nivolumab for Patients With Advanced Refractory Biliary Tract Cancer

Richard D. Kim, MD; Vincent Chung, MD; Clatunji B. Alesu, MD; Bassell F. El-Rayes, MD; Daneng Li, MD; Taymeah E. Al-Toubah, BS; Michael J. Schell, PhD; Jun-Min Zhou, BS; Amit Malhotra, MD; Baek-Hui Kim, MD; Dae-Won Kim, MD

34 patients were treated



- **Primary endpoint:** ORR per investigator assessment
- **Secondary endpoint:** PFS, OS and safety and tolerability
- **Other endpoints:** biomarkers

## MAXIMAL CHANGE IN TARGET LESIONS FROM BASELINE

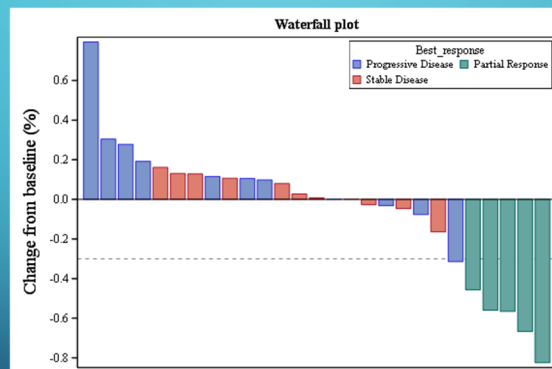
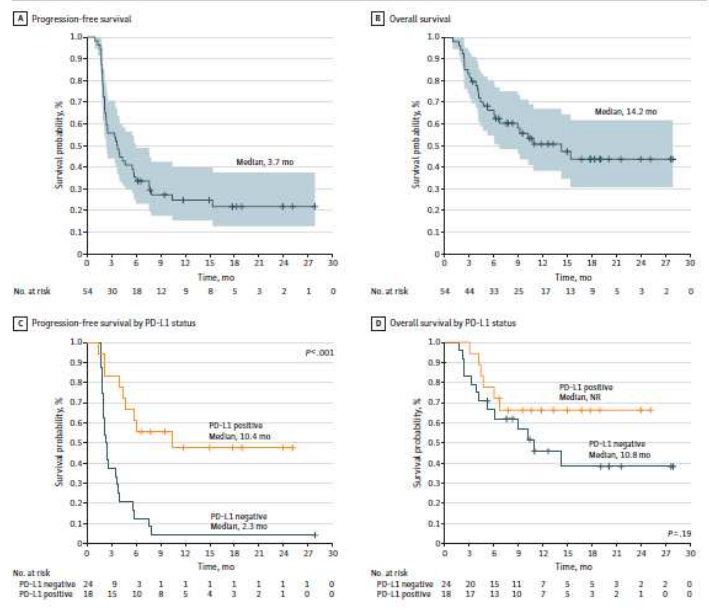


Figure 2. Kaplan-Meier Survival Curves



JAMA Oncol. 2020;6(6):888-894. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0930



REVIEW ARTICLE

Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group

F. Mosele<sup>1</sup>, J. Remon<sup>2</sup>, J. Mateo<sup>3</sup>, C. B. Westphalen<sup>4</sup>, F. Barlesi<sup>1</sup>, M. P. Lolkema<sup>5</sup>, N. Normanno<sup>6</sup>, A. Scarpa<sup>7</sup>, M. Robson<sup>8</sup>, F. Meric-Bernstam<sup>9</sup>, N. Wagle<sup>10</sup>, A. Stenzinger<sup>11</sup>, J. Bonastre<sup>12,13</sup>, A. Bayle<sup>1,12,13</sup>, S. Michiels<sup>12,13</sup>, I. Bièche<sup>14</sup>, E. Rouleau<sup>15</sup>, S. Jezdic<sup>16</sup>, J-Y. Douillard<sup>16</sup>, J. S. Reis-Filho<sup>17</sup>, R. Dienstmann<sup>18</sup> & F. André<sup>1,19,20\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, Gustave Roussy, Villejuif, France; <sup>2</sup>Department of Medical Oncology, Centro Integral Oncológico Clara Campal (HM-CIOCC), Hospital HM Delfos, HM Hospitales, Barcelona; <sup>3</sup>Clinical Research Program, Vall Hebron Institute of Oncology (VHIO) and Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; <sup>4</sup>Comprehensive Cancer Center Munich and Department of Medicine III, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany; <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, Erasmus MC Cancer Center, Rotterdam, the Netherlands; <sup>6</sup>Cell Biology and Biotherapy Unit, Istituto Nazionale Tumori, 'Fondazione G. Pavesi' - IRCCS, Naples; <sup>7</sup>ARC-Net Research Centre and Department of Diagnostics and Public Health - Section of Pathology, University of Verona, Verona, Italy; <sup>8</sup>Breast Medicine and Clinical Genetics Services, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York; <sup>9</sup>Department of Investigational Cancer Therapeutics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston; <sup>10</sup>Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston, USA; <sup>11</sup>Institute of Pathology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany; <sup>12</sup>Department of Biostatistics and Epidemiology, Gustave Roussy, University Paris-Saclay, Villejuif; <sup>13</sup>Oncostat U1018, Inserm, University Paris-Saclay, labeled Ligue Contre le Cancer, Villejuif; <sup>14</sup>Department of Genetics, Institut Curie, Paris Descartes University, Paris; <sup>15</sup>Cancer Genetic Laboratories, Department of Medical Biology and Pathology, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France; <sup>16</sup>Scientific and Medical Division, European Society for Medical Oncology, Lugano, Switzerland; <sup>17</sup>Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA; <sup>18</sup>Oncology Data Science Group, Molecular Prescreening Program, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain; <sup>19</sup>Inserm, Gustave Roussy Cancer Campus, UMR981, Villejuif; <sup>20</sup>Paris Saclay University, Orsay, France

## ESMO RECOMMENDATIONS

Next-generation sequencing (NGS) allows sequencing of a high number of nucleotides in a short time frame at an affordable cost. While this technology has been widely implemented, there are no recommendations from scientific societies about its use in oncology practice. The European Society for Medical Oncology (ESMO) is proposing three levels of recommendations for the use of NGS. **Based on the current evidence, ESMO recommends routine use of NGS on tumour samples in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC), prostate cancers, ovarian cancers and cholangiocarcinoma.** In these tumours, large multigene panels could be used if they add acceptable extra cost compared with small panels. In colon cancers, NGS could be an alternative to PCR. In addition, based on the KN158 trial and considering that patients with endometrial and small-cell lung cancers should have broad access to anti-programmed cell death 1 (anti-PD1) antibodies, it is recommended to test tumour mutational burden (TMB) in cervical cancers, well- and moderately-differentiated neuroendocrine tumours, salivary cancers, thyroid cancers and vulvar cancers, as TMB-high predicted response to pembrolizumab in these cancers.

**Table 10. List of genomic alterations level I/II/III according to ESCAT in advanced cholangiocarcinoma (CC)**

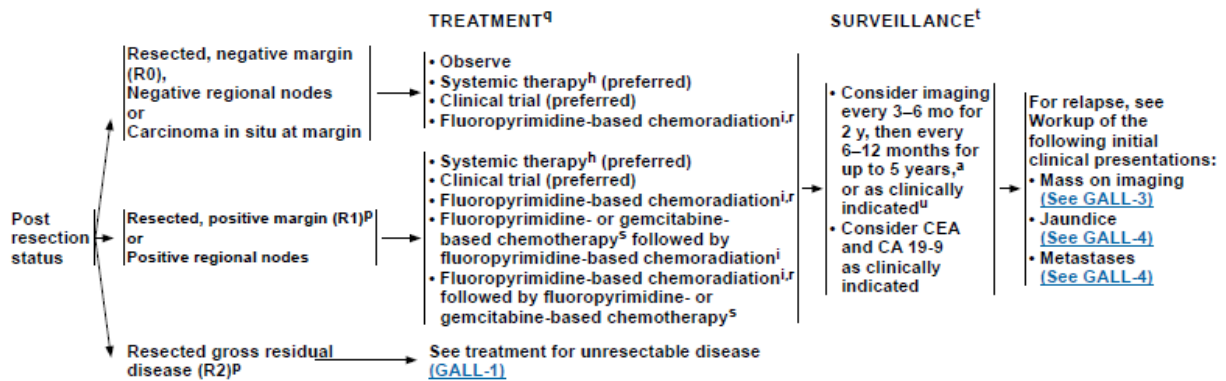
Gene	Alteration	Prevalence	ESCAT	References
IDH1	Mutations	20%	IA	Abou-Alfa G. K, et al. <i>Ann Oncol.</i> 2019 <sup>119</sup>
FGFR2	Fusions	15%	IB	Vogel A, et al. <i>Ann Oncol.</i> 2019 <sup>120</sup>
	MSI-H	2%	IC	Marabelle A, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2020 <sup>121</sup>
NTRK	Fusions	2%	IC	Doebele RC, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 <sup>120</sup>
BRAF <sup>V600E</sup>	Mutations	5%	IIB	Wainberg Z, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2019 <sup>122</sup>
ERBB2	Amplifications	10%	IIIA	Javle MM, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2017 <sup>123</sup>
	Mutations	2%		
PIK3CA	Hotspot mutations	7%	IIIA	André F, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2019 <sup>72</sup>
BRCA 1/2	Mutations	3%	IIIA	De Bono J, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2020 <sup>93</sup>
MET	Amplifications	2%	IIIA	Camidge D, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 <sup>124</sup>

ESCAT, European Society for Medical Oncology (ESMO) Scale for Clinical Actionability of molecular Targets.

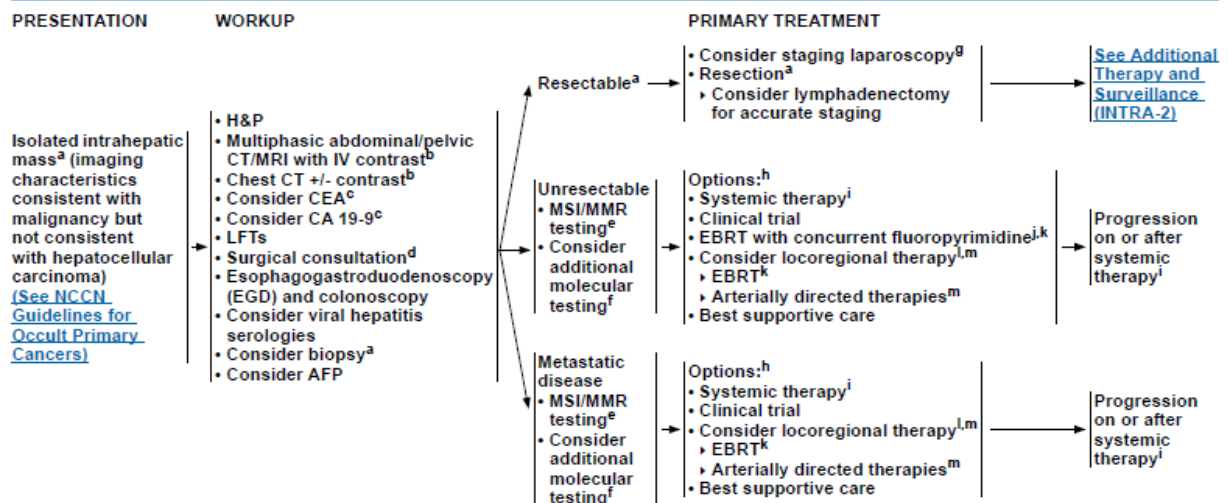




## NCCN Guidelines Version 5.2020 Biliary Tract Cancers: Gallbladder Cancer



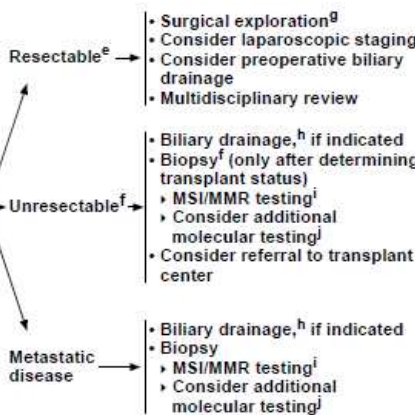
## NCCN Guidelines Version 5.2020 Biliary Tract Cancers: Intrahepatic Cholangiocarcinoma



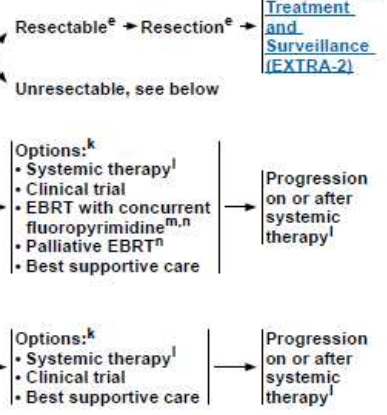


**PRESENTATION AND WORKUP**

- Pain
  - Jaundice
  - Abnormal LFTs
  - Obstruction or abnormality on imaging
- H&P
  - Multiphase abdominal/pelvic CT/MRI (assess for vascular invasion) with IV contrast<sup>a</sup>
  - Chest CT +/- contrast<sup>a</sup>
  - Cholangiography<sup>b</sup>
  - Consider CEA<sup>c</sup>
  - Consider CA 19-9<sup>c</sup>
  - LFTs
  - Consider endoscopic ultrasound (EUS) after surgical consultation
  - Consider serum IgG4 to rule out autoimmune cholangitis<sup>d</sup>



**PRIMARY TREATMENT**



<sup>a</sup> See Principles of Imaging (BIL-A).

**PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY**

**Neoadjuvant Therapy<sup>a</sup> (for gallbladder cancer only)**

Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
• None	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-fluorouracil + oxaliplatin</li> <li>• Capecitabine + oxaliplatin</li> <li>• Gemcitabine + capecitabine</li> <li>• Gemcitabine + cisplatin</li> <li>• 5-fluorouracil + cisplatin (category 2B)</li> <li>• Capecitabine + cisplatin (category 2B)</li> <li>• Gemcitabine + cisplatin + albumin-bound paclitaxel<sup>1</sup> (category 2B)</li> <li>• Gemcitabine + oxaliplatin (category 2B)</li> <li>• Single agents:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>› 5-fluorouracil</li> <li>› Capecitabine</li> <li>› Gemcitabine</li> </ul> </li> </ul>	• None

**Adjuvant Therapy<sup>b,2</sup>**

Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
• Capecitabine <sup>c,3</sup> (category 1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-fluorouracil + oxaliplatin</li> <li>• Capecitabine + oxaliplatin</li> <li>• Gemcitabine + capecitabine</li> <li>• Gemcitabine + cisplatin</li> <li>• 5-fluorouracil + cisplatin (category 3)</li> <li>• Capecitabine + cisplatin (category 3)</li> <li>• Single agents:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>› 5-fluorouracil</li> <li>› Gemcitabine (gallbladder and intrahepatic cholangiocarcinoma only)</li> </ul> </li> </ul>	• None

**Agents Used with Concurrent Radiation**

- 5-fluorouracil
- Capecitabine



PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

**Primary Treatment for Unresectable and Metastatic Disease**

Preferred Regimens

- Gemcitabine + cisplatin<sup>4</sup> (category 1)

Other Recommended Regimens

- 5-fluorouracil + oxaliplatin
- 5-fluorouracil + cisplatin
- Capecitabine + cisplatin
- Capecitabine + oxaliplatin
- Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel (cholangiocarcinoma only)
- Gemcitabine + capecitabine
- Gemcitabine + oxaliplatin
- Gemcitabine + cisplatin + albumin-bound paclitaxel<sup>1</sup> (category 2B)
- Single agents:
  - › 5-fluorouracil
  - › Capecitabine
  - › Gemcitabine

Useful in Certain Circumstances

- For *NTRK* gene fusion-positive tumors:
  - › Entrectinib<sup>5-7</sup>
  - › Larotrectinib<sup>8</sup>
- For MSI-H/dMMR tumors:
  - › Pembrolizumab<sup>9,3</sup>

**Subsequent-line Therapy for Biliary Tract Cancers if Disease Progression**

Preferred Regimens

- FOLFOX<sup>10</sup>

Other Recommended Regimens

- FOLFIRI<sup>11</sup> (category 2B)
- Regorafenib<sup>12</sup> (category 2B)
- See also: Preferred and Other Recommended Regimens for Unresectable and Metastatic Disease above<sup>1</sup>

Useful in Certain Circumstances<sup>1</sup>

- For *NTRK* gene fusion-positive tumors:
  - › Entrectinib<sup>5-7</sup>
  - › Larotrectinib<sup>8</sup>
- For MSI-H/dMMR tumors:
  - › Pembrolizumab<sup>9,3</sup>
- For cholangiocarcinoma with *FGFR2* fusions or rearrangements:
  - › Pemigatinib<sup>13</sup>
- For cholangiocarcinoma with *IDH1* mutations
  - › Ivosidenib<sup>14</sup>

## ZAKLJUČKI – SISTEMSKO ZDARVLJENJE

- **Neo- adjuvantno zdravljenje ( samo karcinom žolčnika):** fluoropirimidini, gemcitabin ali kombo z platina derivati
- **Adjuvantno zdravljenje:**
  - Kapecitabin monoterapija
  - Vloga radioterapije v kombinaciji s sistemskim zdravljenjem potrebuje zaključke prospektivnih randomiziranih kliničnih raziskav faze IIIs
- **Metastatska bolezen:**
  - 1<sup>st</sup> linija: gemcitabin + cisplatin (PS ECOG 0-1), gemcitabin mono (PS ECOG 2)
  - 2<sup>nd</sup> linija: folfox, ( tarčna terapija: regorafenib)
  - **Imunoterapija (nivolumab, pembrolizuamb): MSI- H**
  - **Entrectinib, larotrectinib pri z NTRK fuzijon pozitivnih tumorjih**

## BODOČNOST ?

A Global Phase III Study of Durvalumab or Placebo in Combination With Gemcitabine/Cisplatin in Patients With 1st Line Advanced Biliary Tract Cancer

Pembrolizumab (MK-3475) Plus Gemcitabine/Cisplatin Versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin for First-Line Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma (BTC) (MK-3475-966/KEYNOTE-966)

Hvala



## **Intraperitonealna aerosolna kemoterapija pod povišanim pritiskom**

### **PIPAC (Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy)**

Erik Brecelj

Oddelek za onkološko kirurgijo OI

## **PIPAC**

### **KARCINOZA PERITONEJA**

- zelo slab prognostičen dejavnik
- redko možno kirurško zdravljenje
- kemoterapija manj uspešna kot pri metastazah v druge organe
- številni simptomi

## PIPAC

### KARCINOZA PERITONEJA

- slabša vaskularizacija onemogoča distribucijo citostatika v metastaze po peritoneju
- slabši učinek sistemske kemoterapije

## PIPAC

### KARCINOZA PERITONEJA

**Regionalna intraperitonealna kemoterapija z aplikacijo citostatika v abdominalno votlino**

- lokalno višja koncentracija zdravila kot pri sistemski aplikaciji
- citostatik se počasneje izloča iz peritonealne votline kot iz sistemske cirkulacije
- podaljša izpostavljanje tumorja citostatiku
- sistemska toksičnost zdravila je nižja

## PIPAC

### KARCINOZA PERITONEJA

**Regionalna intraperitonealna kemoterapija** z aplikacijo citostatika v abdominalno votlino

- citostatik ima omejeno penetracijo v globino tumorskega tkiva, slabši učinek v glo
- zarastline onemogočajo izpostavljenost metastaz citostatiku

### RAZLIČNI NAČINI APLIKACIJE CITOSTATIKA

- HIPEC
- „ročno“
- PIPAC

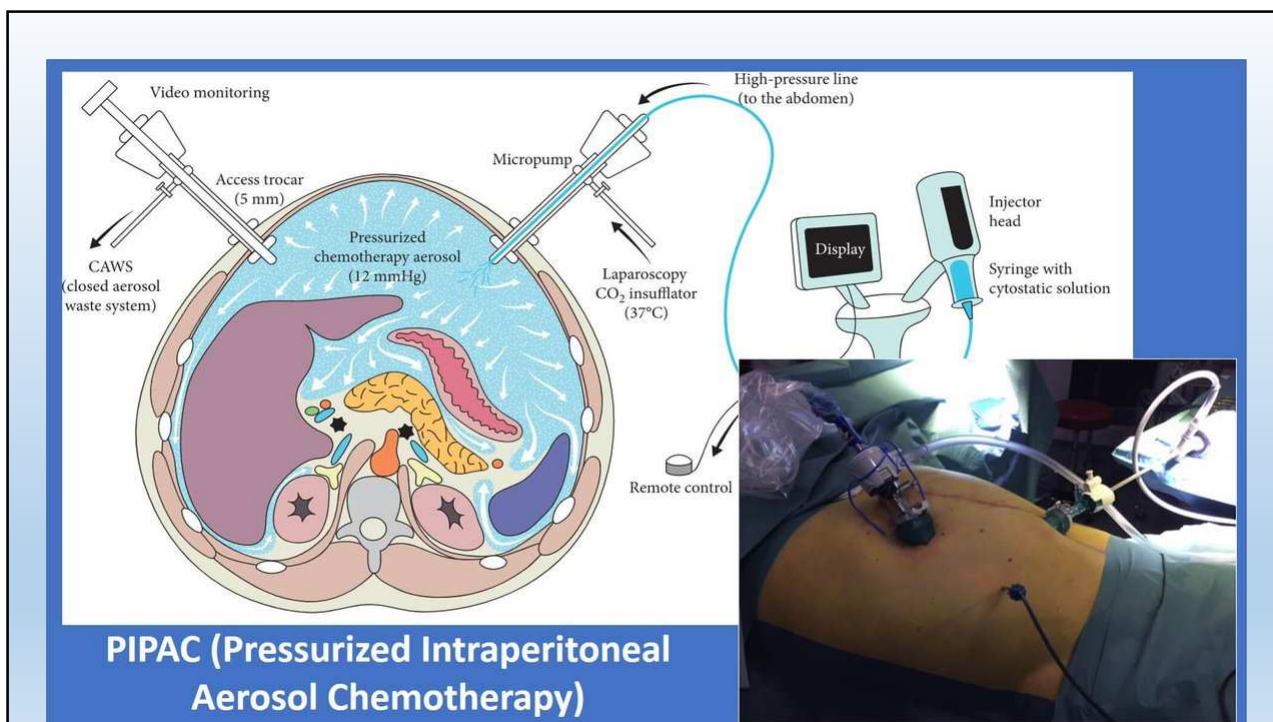
## PIPAC

**PIPAC (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy)**

- intraperitonealna aerosolna kemoterapija pod povišanim pritiskom
- aerosol, če je v obliki majhnih kapljic, se v abdomnu obnaša kot plin
- za aplikacijo uporabljamo poseben nebulizator







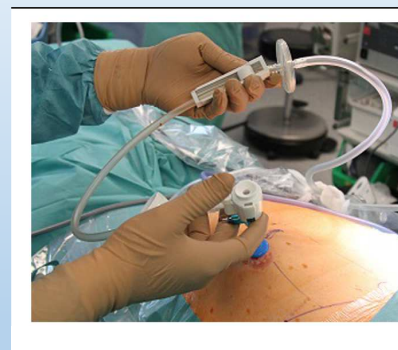
## PIPAC

### APLIKACIJA CITOSTATIKA

- prek avtomatskega injektorja
- s pretokom 0,7 ml/s
- pritiskom do 300 psi (ang. pounds per square inch.)
- po aplikaciji citostatika počakamo 30 minut
- plin iz abdomna evakuiramo preko posebnih filtrov v sistem za odpadne pline



## PIPAC



## PIPAC

### INDIKACIJE

- za **simptomatsko** zdravljenje
- ni zamenjava za sistemske terapije
- lahko skupaj s sistemske terapije
- prvič uporabljena pri ljudeh leta 2011

**PIPAC SE LAHKO IZVAJA PRI VSEH MALIGNOMIH S KARCINOZOPERITONEJA**

## PIPAC

### KONTRAINDIKACIJE ZA PIPAC

- bolniki z zelo slabo prognozo
- pleuralna karcinoza
- obstrukcijo prebavil
- ekstraperitonealne metastaze
- slaba splošna kondicija
- obsežen ascites
- PIPAC in citoreduktivno kirurgijo (peritonektomijo)-visok delež zapletov

## PIPAC

### PIPAC CITOSTATIKI

- Cisplatin 7,5 mg/m<sup>2</sup> telesne površine v 150 ml 0,9 % NaCl, Doxorubicin 1,5 mg/m<sup>2</sup> v 50 ml 0,9 % NaCl
- Oxaliplatin 92 mg/m<sup>2</sup> v 150 ml 0,9 % NaCl
- Mitomycin C 1,5 mg/m<sup>2</sup> v 50 ml 0,9 % NaCl

## PIPAC

### ZAPLETI

- krvavitev
  - poškodbe črevesja
  - hematom v steni
  - nekroza stene
  - alergija na citostatik
- 
- mortaliteta od 0% do 8,3 %
  - morbiditeto od 0% do 37 %

## PIPAC

### NEUPEŠNOST METODE

- v do 17 % ni možno vstaviti troakarja
- uporabljamo UZ trebušne stene



## **PIPAC**

### **OCENA UČINKA**

- težka
- laparoskopija
- MRI po protokolu za karcinozo
- PRGS (peritoneal regression grading score)

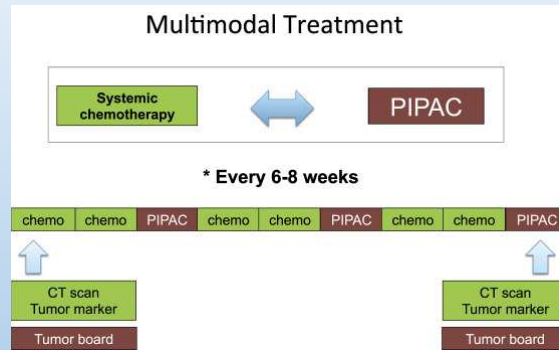
## **PIPAC**

### **HISTOLOŠKI ODGOVOR- ocena učinka**

- ovarijski karcinom v 62–88 %,
- kolorektalni 71–86 %
- karcinomu želodca v 70–100 %
- zmanjšanje malignega ascitesa neglede na histološki tip

**PIPAC-DOBRA METODA PALIATIVNEGA ZDRAVLJENJA**

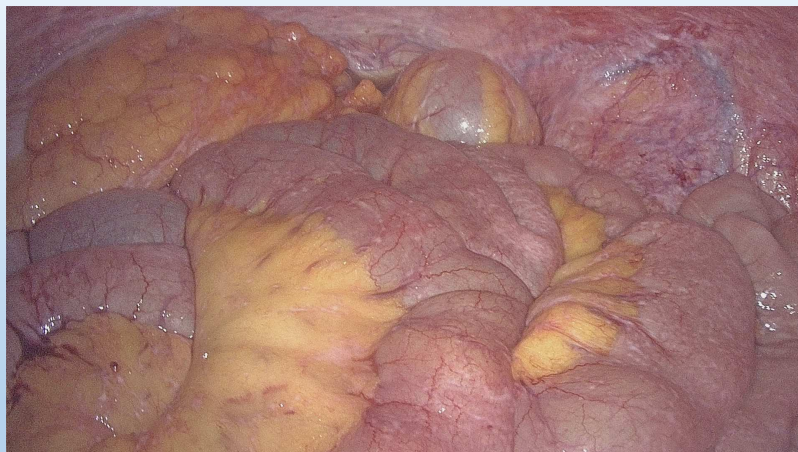
## PIPAC



### Terapevtska shema, ki vključuje PIPAC med cikli sistemi kemoterapije

Alyami M, Gagniere J, Sgarbura O, Cabelguenne D, Villeneuve L, Pezet D, Quenet F, Glehen O, Bakrin N, Passot G. **Multicentric initial experience with the use of the pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the management of unresectable peritoneal carcinomatosis.** Eur J Surg Oncol. 2017 Nov;43(11):2178-2183.

## PIPAC





## **PIPAC**

### **ZAKLJUČEK**

- **PIPAC je paliativna metoda zdravljenja**
- **je minimalno invazivna metoda**
- **uspešno zmanjšuje simptome karcinoze**
- **zapletov relativno malo**
  
- **redko se uporablja kot DODATEK kurabilnemu zdravljenju**
- **poveča možnost operabilnosti karcinoze ?**



ŠOLA TUMORJEV PREBAVIL  
PIPAC KOT DEL OBRAVNAVE BOLNIKA  
Z NAPREDOVALIM RAKOM ŽELODCA

Klinični primer

NEŽKA HRIBERNIK  
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA  
NOVEMBER 2020

58. LETNI BOLNIK

PB: AH, st po holecistektomiji l. 2006  
JANUAR 2019, SARAJEVO: diagnosticiran HER2 neg,  
mucinozni, lokalno napredoval ADENOKARCINOM KARDIJE  
ŽELODCA

- TOTALNA GASTREKTOMIJA, rekonstrukcija po Roux-u
- histologija: pT4a N2 (3/11) PNI, LVI, R1, M0
- pooperativna RT + nato 4x CapOx
- ob 4. ciklusu KT močno izražena neješčnost, slabost

Sledenje



marec 2020: prvič pregledovan na OI Lj pri abdominalnem kirurgu, ugotovljena izguba 30 kg na tt v času po radikalnem zdravljenju (zgodnja sitost, vračanje hrane, inapetenca)

CT preiskave: depoziti mezenterija, pod trebušno steno –  
**KARCINOZA PERITONEJA**

ezofago-duodenoskopij: brez lokalnega recidiva

PREHRANSKA AMBULANTA – OPD, navodila glede prehranjevanja

april 2020:  
pregled pri int. onkologu  
PS WHO 1

lab: sideropenična anemija (parenteralno železo), B12 in folat bp, jetrna in ledvična funkcija primerni, CEA povišan

maj 2020:  
vstavitev VAP-a  
pričetek 1. reda ST za metastatsko bolezen po shemi folfiri (HER-2 neg tumor\*)  
neželeni učinki: nevtropenija st. II (g-csf)

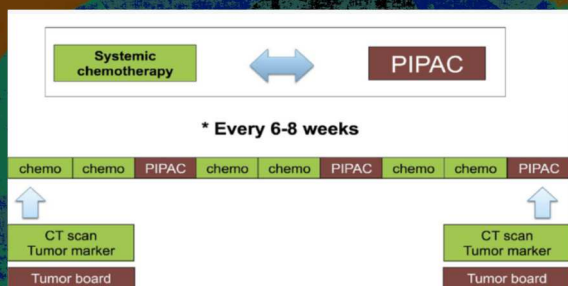


Radiološka evalvacija (po 4A folfiri): PR po RECIST kriterijih  
izboljšanje prehranskega statusa

## ODLOČITEV ZA BIMODALNO ZDRAVLJENJE KT + PIPAC

September 2020: PIPAC (cisplatin, doksorubicin), poseg  
brez zapletov, prisotna karcinoza PCI 11  
odvzeta bx: regresivne spremembe po KT – **popoln  
odgovor v pregledanem**

Po posegu nadaljuje s KT po shemi folfiri, brez dodatnih  
neželenih učinkov zaenkrat



**conclusions:** Our data show that PIPAC is safe and well tolerated, and that the production of ascites can be controlled by PIPAC in GC patients. Patients, who received 2 or more PIPAC procedures, reported a stable overall quality of life. Further studies are required to document the significance of PIPAC as a palliative multimodal therapy.

**PIPAC JE DODATEK K SISTEMSKI TERAPIJI, NI NJENO  
NADOMESTILO. PREDNOST IMA SISTEMSKA TERAPIJA.**

Gockel et al. JGC 2018



*Najlepša hvala za pozornost in  
še posebej hvala vsem, ki ste vključeni v obravnavo  
tega bolnika!*



# Vsak dan šteje\*1-9

## Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lonquex<sup>®</sup>

**Ime zdravila** Lonquex 6 mg raztopina za injiciranje **Kakovostna in količinska sestava** Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg lipegflgrastima\* v 0,6 ml raztopine. En mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 10 mg lipegflgrastima. Učinkovina je kovalentni konjugat filgrastima\*\* z metoksipoli(etil)englikolom (PEG) z veznim oglikovim hidratom. **Farmacevtska oblika** raztopina za injiciranje (injekcija), bistra, brezbarvna raztopina. **Terapevtske indikacije** Zdravilo Lonquex je indicirano pri odraslih za skrajšanje trajanja nevotropenije in incidence febrilne nevotropenije pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo za maligne tvorbe (z izjemo kronične mieločne levkemije in mielodisplastičnih sindromov). **Povzetek odmerjanja in načina uporabe** **Odmerjanje** Za vsak cikel kemoterapije se priporoča en 6 mg odmerek lipegflgrastima (ena napolnjena injekcijska brizga zdravila Lonquex), približno 24 ur po citotoksični kemoterapiji. **Način uporabe** Raztopina se injicira subkutano (s.c.). Injekcije je treba dajati v trebuh, nadlaket ali stegno. Prvo injiciranje zdravila Lonquex je treba izvesti pod neposrednim zdravniškim nadzorom. **Kontraindikacije** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril in previdnostnih ukrepov** **Stedljivost** Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba tržno ime in številko serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti v bolniško kartoteko. **Splošno** Varnosti in učinkovitosti zdravila Lonquex niso preučili pri bolnikih, ki prejemajo visokodmerno kemoterapijo. Zdravilo Lonquex ne smete uporabljati za povečanje odmerka citotoksične kemoterapije zunaj uveljavljenih shem odmerjanja. **Alergijske reakcije in imunogenost** Pri bolnikih, preobčutljivih na GCSF ali derivate, obstaja tudi tveganje za preobčutljivostne reakcije na lipegflgrastim zaradi možne navzkrižne reaktivnosti. Zaradi tveganja navzkrižne reakcije zdravljenja z lipegflgrastimom pri teh bolnikih ne smete uvesti. **Hematopoetski sistem** Zdravljenje z lipegflgrastimom ne prepreči z mielosupresivno kemoterapijo povzročene trombocitopenije in anemije. Lipegflgrastim lahko povzroči tudi reverzibilno trombocitopenijo. Priporoča se redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. Se posebej previdni moramo biti, kadar sta predpisana en sam kemoterapevtik ali kombinacija kemoterapevtikov, za katere se ve, da povzročajo hudo trombocitopenijo. Pojavi se lahko levkocitoza. O neželenih učinkih, ki jih je mogoče pripisati neposredno levkocitozi, niso poročali. Zvišanje belih krvnih celic je v skladu s farmakodinamičnimi učinki lipegflgrastima. Med zdravljenjem je treba v rednih presledkih spremljati število belih krvnih celic zaradi kliničnih učinkov lipegflgrastima in možnosti za levkocitozo. Če število belih krvnih celic preseže  $50 \times 10^9/l$  po pričakovani najnižji ravni, je treba z uporabo lipegflgrastima takoj prenehati. **Bolniki z mieločno levkemijo ali mielodisplastičnimi sindromi** Granulocitne kolonije stimulirajoči faktor lahko spodbudi rast mieločnih celic in nekaterih nemieločnih celic *in vitro*. Varnosti in učinkovitosti zdravila Lonquex niso preučili pri bolnikih s kronično mieločno levkemijo, mielodisplastičnimi sindromi ali sekundarno akutno mieločno levkemijo, zato zdravila pri teh bolnikih ni dovoljeno uporabiti. Posebno pozornost je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije kronične mieločne levkemije od akutne mieločne levkemije. **Neželeni učinki, povezani z vranico** Po uporabi lipegflgrastima so poročali o na splošno asimptomatskih primerih splenomegalije in po uporabi GCSF ali derivatov so poročali občasnih primerih ruptur vranice, vključno s smrtnimi primeri. **Neželeni učinki, povezani s pljuči** Po dajanju lipegflgrastima so poročali o neželenih učinkih na pljuča, še zlasti o intersticijski pljučnici. Pojav pljučnih simptomov kot so kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja v povezavi z radiološkimi znaki pljučnih infiltratov in poslabšanjem delovanja pljuč skupaj z zvišanjem števila nevtrofilcev so lahko predhodni znaki sindroma akutne dihalne stiske pri odraslih (Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS). **Neželeni učinki, povezani z žilem** Po uporabi GCSF ali derivatov so poročali o sindromu kapilarne prepustnosti, za katerega so značilni hipotenzija, hipalbuminemija, edemi in hemokoncentracija. **Bolniki s srpastocelično anemijo** Srpastocelična kriza je povezana z uporabo GCSF ali derivatov pri bolnikih s srpastocelično anemijo. Zdravniki morajo zato ravnati previdno, ko dajejo zdravilo Lonquex bolnikom s srpastocelično anemijo, spremljati ustrezne klinične parametre in laboratorijske rezultate ter pozorno spremljati možno povezavo lipegflgrastima s povečanjem vranice in vazookulturno krizo. **Hipokalemija** Pojavi se lahko hipokalemija. Za bolnike s povečanim tveganjem za hipokalemijo zaradi osnovne bolezni ali sočasnih zdravil se priporoča natančno spremljanje ravnih kalija v serumu in dodajanje kalija, če je potrebno. **Glomerulonefritis** Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, lenograstim ali lipegflgrastim, so poročali o glomerulonefritisu. **Pomožne snovi z znanim učinkom** To zdravilo vsebuje sorbitol. **Povzetek medsebojnega delovanja z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Zaradi možne občutljivosti mieločnih celic, ki se hitro delijo, na citotoksično kemoterapijo je treba zdravilo Lonquex dati približno 24 ur po uporabi citotoksične kemoterapije. Sočasne uporabe lipegflgrastima in katerega koli kemoterapevtika pri bolnikih niso ocenili. Varnosti in učinkovitosti zdravila Lonquex niso ocenili pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo, povezano z odloženo mielosupresijo, npr. nprivate nitrozosencine. Možnosti medsebojnega delovanja z litijem, ki prav tako spodbuja sproščanje nevrofilcev, niso posebej preučili. **Povzetek neželenih učinkov** Zelo pogosti neželeni učinki: navzea, mišično-skeletna bolečina. Pogosti neželeni učinki: trombocitopenija, hipokalemija, glavobol, hemoptiza, kožne reakcije in bolečina v prsnem košu. Občasni neželeni učinki: levkocitoza, splenomegalija, preobčutljivostne reakcije, neželeni učinki na pljuča, pljučna hemoragija, reakcije na mesto injiciranja, zvišanje alkalne fosfataze v krvi in zvišanje laktatdehidrogenaze v krvi. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom** Teva BV, Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Zvezemska **Način in režim izdaje zdravila:** H/Rp-Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjema se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpustu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. **Datum zadnje revizije zdravila** 25. 07. 2019

\* "Zdravilo Lonquex" je indicirano za skrajšanje trajanja nevotropenije in incidence febrilne nevotropenije pri odraslih bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo za maligne tvorbe (z izjemo kronične mieločne levkemije in mielodisplastičnih sindromov).

Reference: 1. Pettengell R, et al. Support Care Cancer 2008;16:1299-309. 2. daCosta DiBonaventura M, et al. Am Health Drug Benefits 2014;7:386-96. 3. Teuffel O, et al. Support Care Cancer 2012;20:2755-64. 4. Fortner BV, et al. J Support Oncol 2006;4:472-8. 5. Fortner BV, et al. Support Cancer Ther 2006;3:173-7. 6. Meza L, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:abstract 2640. 7. Crawford J. Chapter 9. From: Cancer and Drug Discovery Development: Supportive Care in Cancer Therapy DOI: 10.1007/978-1-59745-291-5\_9, Edited by: D.S. Ettinger ©Humana Press, Totowa, NJ. 8. Li Y, et al. Blood, 2014;124:abstract 4960. 9. Lonquex (lipegflgrastim) SmPC, maj 2016.

# Locally Recurrent Rectal Cancer: Surgeon's View

Ibrahim Edhemovic, MD, PhD, FEBS (hon.), FSSO  
Institute of Oncology Ljubljana, Slovenia

## Pathogenesis

The locoregional recurrence rates and the observed and cancer-related survival rates showed a considerable interinstitutional and intersurgeon variability.

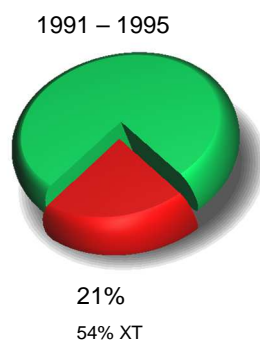
*Multivariate analysis confirmed the institution and the individual surgeon as significant independent factors influencing locoregional recurrence and survival.*

Hermanek P. Impact of surgeon's technique on outcome after treatment of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1999 May;42(5):559-62.

## The major breakthrough: TME

- Before TME: > 32% LR rate
- After TME: 2 – 10% LR rate

## Impact on local recurrence rates after introducing the TME (single institution experience)



Chi-Square test  $p < 0,05$

Edhemovic et al. Institute of Oncology Ljubljana

## Major diagnostic and therapeutic problem

- Diagnose
  - When to think about recurrent rectal cancer?
  - How to diagnose it?
  - How to exclude it?
- Surgical treatment (as a part of multimodal treatment)
  - Patient selection
  - Type of procedure

## Difficult clinical problem

- Operative notes
- Pathology report
- Laboratory tests
- History
- Digitorectal examination (if possible)
- MRI
- PET/CT
- Endo US
- Endoscopy (if possible)
- Cytology/Histology



## Classification

C	Rectum or neorectum, intraluminal recurrence, perirectal fat or mesorectum, extraluminal recurrence
PR	Rectovesical pouch or rectouterine pouch of Douglas
AA PR	Ureters and iliac vessels above the peritoneal reflection, sigmoid colon, small bowel, and lateral side wall fascia
AB PR	Genitourinary system
L	Ureters, external and internal iliac vessels, lateral pelvic lymph nodes, sciatic nerve, sciatic notch, S1 and S2 nerve roots, piriformis, or obturator internus muscle
P	Coccyx, presacral fascia, retrosacral space, sacrum up to the upper level of S1
I	Levator ani muscles, external sphincter complex, perineal scar (APER), ischioanal fossa

Royal Marsden Hospital

## Management of Recurrent Rectal Cancer

- Phase 1: General evaluation and risk assessment
- Phase 2: Preoperative therapy
- Phase 3: Surgical Resection ± IORT
- Phase 4: Postoperative therapy

Addapted from: J L Poggio, W D Wong. Introduction to reoperative pelvic surgery for rectal cancer. In: R P Billingham et al. Reoperative pelvic surgery, Springer 2009

## Contraindications

### Absolute:

- Patient preference to not proceed with surgery
- Inoperable metastatic disease
- Tumor involving bone above S1 surgical landmark
- Patient not medically fit enough to withstand the surgery

### Relative:

- Distant metastases
- Metastases to para-aortic lymph nodes
- Tumor fixed to multiple sites in the pelvis

## Phase 1: General evaluation

- General evaluation and risk assessment
  - Healthy (ASA I-III)
  - Initial staging
  - Exclude contraindications
  - Confirm local disease (histology)
  - Determine resectability (clinical, imaging)
    - Clinical
      - F0: not fixed
      - FR: fixed resectable
      - FNR: fixed nonresectable
    - Imaging
      - Spiral CT
      - MRI
      - PET/CT

Adapted from: J L Poggio, W D Wong. Introduction to reoperative pelvic surgery for rectal cancer. In: R P Billingham et al. Reoperative pelvic surgery, Springer 2009

## Phase 2: Preoperative therapy

- If no prior RT
  - Preop RT + chemotherapy
- If limited prior RT
  - Modified regimen
- If full dose prior RT
  - Consider reirradiation; possible chemotherapy
- Restage to R0 (interval distant metastases)

C G Willett et al. Treatment of locally advanced unresectable or recurrent rectal cancer. *Up to date*, 2009

## Phase 3: Surgical treatment

- Ureteral stents
- Laparotomy
- **M**ultidisciplinary team: surgeon, gynecologist, urologist, Orthopedic surgeon, plastic surgeon).
- Exenteration (anterior, posterior, or total – stomaless or non-stomaless) based on localisation of the recurrence:
  - Central recurrences
  - Anterior recurrences
  - Posterior compartment
  - Pelvic sidewall recurrences
- Intraoperative radiation therapy (IORT)
- Reconstruction (bladder, vagina, filling the gap)
  - Omentum
  - Rectus abdominis flap
  - Gracilis, others

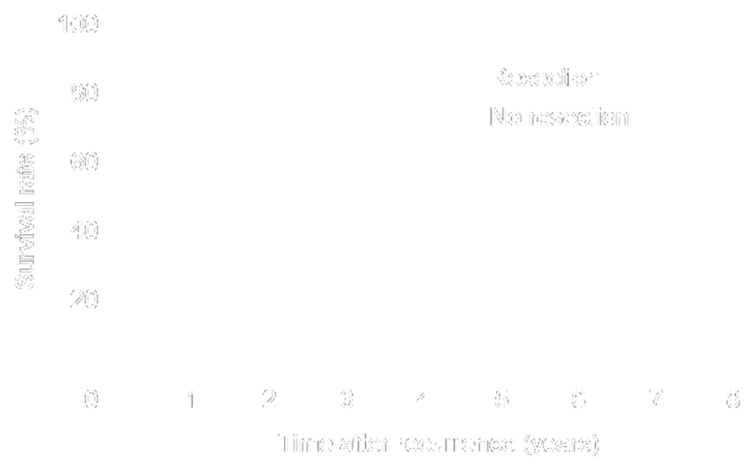
Adapted from: J L Poggio, W D Wong. Introduction to reoperative pelvic surgery for rectal cancer. In: R P Billingham et al. Reoperative pelvic surgery, Springer 2009

## Phase 4: Systemic treatment

- Standard protocols
  - 5-FU based
  - Irinotecan based
  - Oxaliplatin based
- Targeted drugs

Y Moriya. Treatment Strategy for Locally Recurrent Rectal Cancer. *JCO*, 2006

## Survival: resection vs. no resection



Yamada et al. Patterns of pelvic invasion are prognostic in the ...*Br J Surg*, 2001

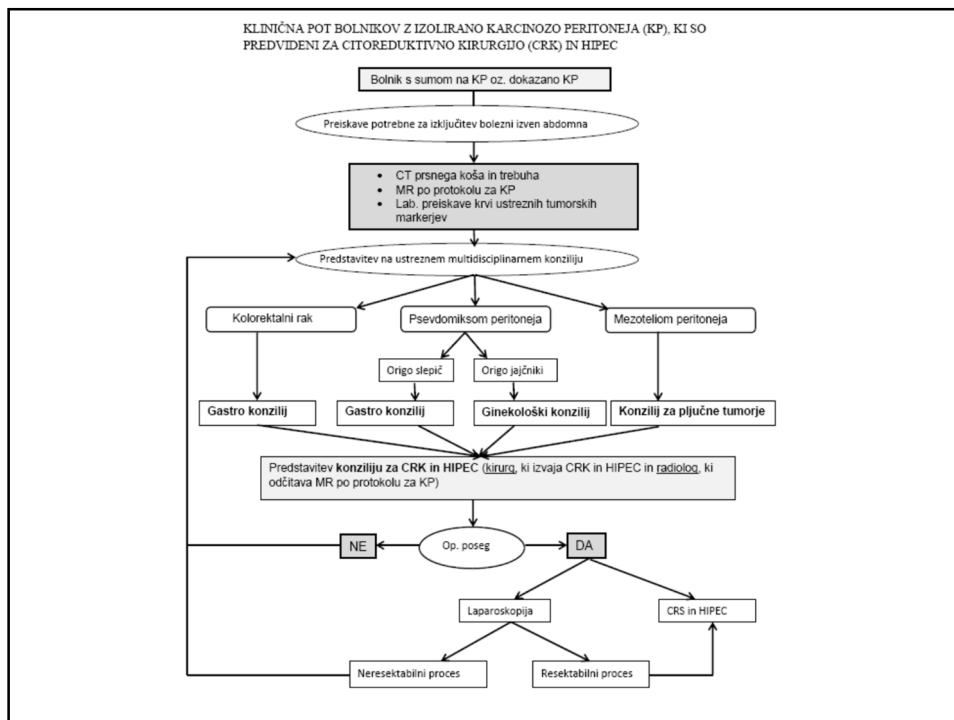
## Conclusion

- The best way to fight against local recurrences is to prevent them.
- The only way to do it is by improving the quality of surgery and multimodal approach.
- If, despite all our efforts, local recurrence occur, it should be treated in the institution where all treatment modalities are available

# CITOREDUKTIVNA KIRURGIJA IN HIPEC

Ljubljana, 13.11.2020

asist.dr. Rok Petrič, dr.med.  
doc.dr. Gašper Pilko, dr.med.





## Hipertermija in intraperiton. KT

- poveča prehod kemoterapevtika v celice
- poveča citotoksičnost kemoterapevtika
- anti tumorski učinek
- dosežemo večjo lokalno koncentracijo KT
- manjša sistemska toksičnost KT

## Posegi pri CRS

### Peritonektomija

- Anteriorna parietalna peritonektomija
- Peritonektomija L zg. kvadranta
- Peritonektomija D zg. kvadranta
- Pelvična peritonektomija
- Omentalna bursektomija

### Resekcije

- Kožna brazgotina, epigastrično maščevje
- Omentektomija in splenektomija
- Kapsulektomija jeter
- Histerektomija z ovariektomijo
- Resekcija rektosigmoidnega kolona
- Holecistektomija

## Indikacije

### standardno zdravljenje:

- peritonealni psevdomiksom
- peritonealni mezoteliom
- kolorektalni rak z omejeno karcinozo

### v fazi raziskovanja:

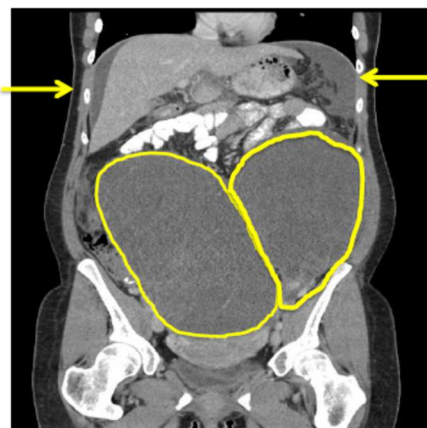
- ovarijski karcinom
- rak želodca
- drugo

Elias et al. EJC, 2014

Brandl et al, Annals of Medicine and Surgery, 2017

## Diagnostika

- CT trebuha
- CT toraksa
- PET-CT
- MR trebuha
- Lab. vrednosti tumorskih markerjev (CEA, Ca 19-9, Ca 125)



*Sugarbaker P et al. 2018 Guidelines for Treatment of Peritoneal Metastases. Cine-Med 2017*

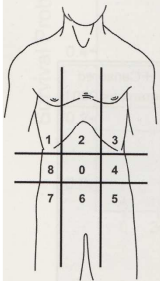
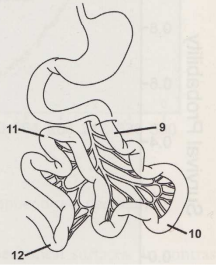
## Indeks peritonealne karcinomatoze (PCI)

**Peritoneal Cancer Index**

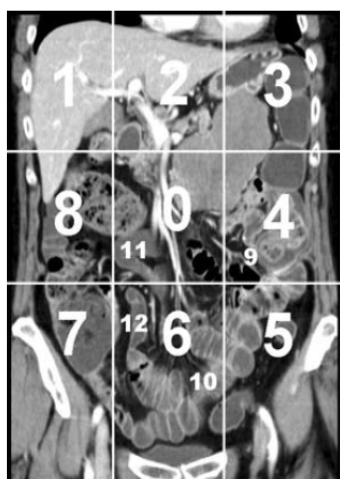
Regions	Lesion Size	Lesion Size Score
0 Central	_____	LS 0 No tumor seen
1 Right Upper	_____	LS 1 Tumor up to 0.5 cm
2 Epigastrium	_____	LS 2 Tumor up to 5.0 cm
3 Left Upper	_____	LS 3 Tumor >5.0 cm
4 Left Flank	_____	or confluence
5 Left Lower	_____	
6 Pelvis	_____	
7 Right Lower	_____	
8 Right Flank	_____	
9 Upper Jejunum	_____	
10 Lower Jejunum	_____	
11 Upper Ileum	_____	
12 Lower Ileum	_____	

**PCI**

max 39

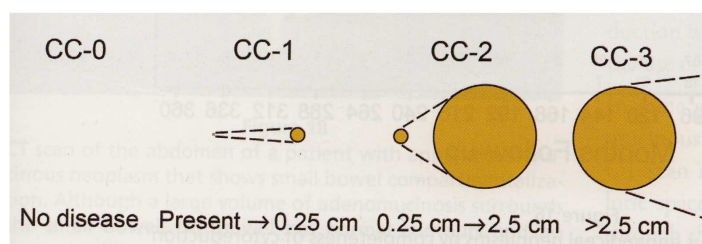
## Indeks peritonealne karcinomatoze (PCI)



- 0 – srednja linija mediane laparotomije, omentum major, kolon transversum
- 1 – površina jeter desno, pariet. peritonej desno, subhepatični predel
- 2 – epigastrično maščevje, lig.teres, površina jeter levo, omentum minus, lig. falciforme
- 3 – pariet. peritonej levo, vranica, rep pankreasa, želodec
- 4 – descendentni kolon, trebušna stena levo
- 5 – sigma, treb. stena spodaj levo
- 6 – jajčniki, maternica, jajcevodi, mehur, Douglasov prostor, rektosigma
- 7 – trebušna stena spodaj desno, cekum, slepič
- 8 – ascendentni kolon, trebušna stena desno
- 9 - 12 – tanko črevo

Pfannenbergl Ann Surg Oncol (2009)

## Completeness of Cytoreduction after surgery (CC Score)



Odstranitev vseh zasevkov > 2,5 mm (CC-0 ali 1)

## RAZISKAVE

### PRODIGE 7

Multicentrična, randomizirana raziskava faze III

Bolniki s histološko dokazano lokalizirano karcinozo, PCI < 25

265 b → 133 CRS + HIPEC (oxaliplatin) } + sistemska KT  
 → 132 CRS

Median FU 64m	Median OS	Median RFS	Zapleti g 3-5
* CRS + HIPEC	41.7 m	13.1	24.1%
* CRS	41.2 m	11.1	13.6%

Podskupina s PCI med 11 in 15 – median OS signifikantno boljši

Quenet et al. ASCO 2018

## RAZISKAVE

### PRODIGE 7

Multicentrična, randomizirana raziskava faze III

Bolniki s histološko dokazano lokalizirano karcinomo, PCI<25

265 b → 133 CRS + HIPEC (oxaliplatin) } + sistemska KT  
→ 132 CRS

Median FU 64m	Median OS	Median RFS	Zapleti g 3-5
* CRS + HIPEC	41.7 m	13.1	24.1%
* CRS	41.2 m	11.1	13.6%

**Pomembna kompletna citoredukcija, dodatek HIPEC—a ne izboljša celokupnega preživetja**

**Pariz 2018 (PSOGI): sprejet konsenz – potrebne so dodatne raziskave, HIPEC ostaja „IN“**

*Quenet et al. ASCO 2018*

## RAZISKAVE

### PROPHYLOCHIP (PRODIGE 15)

Multicentrična, randomizirana raziskava faze III

Bolniki z RDČD z visokim tveganjem za pojav karcinoma peritoneja

150 b → 75 b opazovanje

→ 75 b 2nd look operacija , CRS in HIPEC

	ponovitev	DFS 36m	PFS 36m
* opazovanje	48%	53%	61%
* 2nd look op	47%	44%	59%

Sistematična 2nd look op. Z dodatkom HIPECa ne izboljša preživetja bolnikov z visokim tveganjem za pojav KP v primerjavi z rednim sledenjem

*Goere et al. Lancet Oncol 2020*

## RAZISKAVE

### COLOPEC

Multicentrična, randomizirana raziskava

Bolniki z lokalno napredovalim RDČD (T4, perforiran tu)

202b → 102 b kontrola - op.

→ 100 b exp. - op + HIPEC

	PMFS (18m)		
* op	76%		
* op + HIPEC	81%		

Dodatek HIPECa ob primarnem operativnem posegu nima vpliva na pojav peritonealnih zasevkov po 18 mesecih

*Klaver et al. Lancet Gastr Hepat 2019*

# Klinični primer

Doc.dr. Gašper Pilko, dr.med.

Onkološki inštitut 13.11.2020

## **M.K. 4295/17**

- Moški
- 63 let
- Pridružene bolezni: 2008 rak želodca, brez znakov ponovitve bolezni, AH, protin
- Sedanja anamneza: v drugi ustanovi 27.09.2016 desna hemikolektomija, zmerno diferenciran adenokarcinom cekuma, T4bN0 (0/15), CT brez znakov razsoja, adjuvantno ni bil zdravljen, redno sleden pri operaterju, postopno višanje CEA
- Marec 2017: CEA 158, CA 19-9 58, CT abd: 16 mm spremembo v mediani liniji v mezenteriju ter 25 mm ob kapsuli jeter – sumljivo za karcinozo, PET CT: 18 mm sprememba v mezenteriju za abd. steno
- K-RAS mutiran



### **Julij 2017- avgust 2018**

- 10 ciklov KT FOLFIRI + Bevacuzimab
- MR po protokolu za karcinozo peritoneja (marec 2018):
  - med jetri in abd. steno 18 mm
  - v omentumu v mediani liniji 7 mm
  - na d. psoasu 8 mm
  - ob zg. robu krste iliake d. na omentumu 11 mm
  - na površini sigme?
  - na vranici ? PCI 12?
- CEA 42, CA 19-9 34
- CT toraksa: brez razsoja
- Gastro konzilij: citoredukcija + HIPEC

### **15.5.2018 operacija**

- zasevek pod abdominalno steno, na vijugi tankega črevesja, 3 cm ob anastomozi v ostanku omentuma, d. na psoasu, l. ob sigmi, trije 1 cm na d. diafragmi, mucinske mase po kapsuli vranice
- delna peritonektomija, segmentna resekcija tankega črevesa, resekcija anastomoze z ileo-transverzo anastomozo, omentektomija, splenektomija
- Hipertermična intraperitonealna kemoterapija
  - 5 FU i.v.
  - Leukovorin i.v.
  - Oxaliplatin intraperitonealno 42°C , 90 min
- 8 ur, izgube 700 ml
- PCI 12

### **Postoperativni potek**

- SIRS neposredno po posegu
- Po odpustu prolongirana slabost – Kytril
- Bolečine v trebuhu
- Shujšal 5 kg
- Depresija – Cipralax
- Glede na vse težave se z lečečo onkologinjo ne odločita za sistemsko zdravljenje
- CEA: 4, CA 19-9: 9
- November 2018 sprejet zaradi bolečin v trebuhu in bruhanja: akutni pankreatitis - prizna uživanje konopljne smole

### **November 2018 – november 2019**

- Po prenehanju uživanja smole ni več slabosti
- Apetit dober
- Pridobiva na telesni teži
- April 2019 CEA: 11, CA 19-9: 10
- MR in PET CT pokžeta recidiv karcinoze mediano za trebušno steno 21 mm – PCI 2
- Gastro konzilij: sistemska terapija, nato razmislek o ponovni citoredukciji + HIPEC
- 11 ciklov KT FOLFOX + Bevacuzimab
- CEA: 8, CA 19-9: 10
- CT abdomna + MR: stagnacija
- CT toraksa brez znakov razsoja

### **15.11.2019 operacija**

- dva zasevka pod abdominalno steno 4 in 2 cm, drugje tudi po obsežni adheziolizi ni bilo zasevkov
- odstranitev zasevkov, adhezioliza
- Hipertermična intraperitonealna kemoterapija  
5 FU i.v.  
Leukovorin i.v.  
Oxaliplatin intraperitonealno 42°C , 90 min
- 5 ur, izguba minimalna
- PCI 2
- postoperativni potek brez posebnosti

### **November 2019 – november 2020**

- Dodatne sistemske terapije ni prejel
- Počutje dobro
- Maj 2020 CT toraksa in abdomna brez znakov ponovitve

HVALA

**10. ŠOLO TUMORJEV PREBAVIL SO PODPRLE NASLEDNJE DRUŽBE:**

**MERCK**

**ELI LILLY**

**SERVIER**

**BAYER**

**ROCHE**

**LEK**

**BRISTOL-MYERS SQUIBB**

**AMGEN**

**PHARMASWISS**

**ABBOTT**

**MYLAN**

**MSD**

**PFIZER**

**SANOFI**

**NOVARTIS**

**TEVA**