

## 16. svetovni kongres o raku prebavil

Irena Oblak, Jernej Benedik



V Barceloni je od 25. do 28. junija 2014 potekal 16. svetovni kongres o raku prebavil. Kongresa so se udeležili osebni zdravniki, gastroenterologi, hepatologi, internisti onkologi, radioterapevti onkologi, kirurgi in različni raziskovalci, ki želijo osvežiti ter nadgraditi svoje znanje, ki ga potrebujejo pri obravnavi bolnikov z raki prebavil. Na kongresu so predstavili pomen presejanja, diagnostiko ter zadnja dognanja glede klinične obravnave bolnikov s pogostimi in manj pogostimi raki prebavil. Poudarjali so individualno obravnavo bolnika in pomen multidisciplinarnega pristopa ter najnovejše znane molekularnemehanizme. Preko 70 ekspertov – svetovno znanih predavateljev – je predstavilo najnovejša dognanja in priporočila ali pa so vodili manjše, ciljne skupine zdravnikov, kjer so obravnavali posamezne, za njih zanimive problematike. Na kongresu smo imeli udeleženci tudi možnost predstavitve izsledkov svojih raziskav, katerih povzetki so objavljeni v reviji *Annals of Oncology*. Iz Slovenije smo se kongresa udeležili trije specialisti: gastroenterolog, internist onkolog in radioterapevt onkolog, s svojimi prispevki. V nadaljevanju bova predstavila le nekatere novosti in poudarke, ki so bili predstavljeni na kongresu.

### Skrben izbor bolnikov za operacijo raka požiralnika in gastroesofagealnega stika

Poudarili so pomen skrbne izbire bolnikov za radikalno operacijo. Kot absolutne kontraindikacije so navajali: več kot 20-odstotna izguba telesne teže navkljub prehrabeni podpori, splošno stanje bolnika, ocenjeno po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije na 3–4, hujša respiratorna, kardialna in ledvična insuficienca, portalna hipertenzija ter dekompenzirana jetrna ciroza. Starost po novem ni več omejitev za radikalno operacijo. Pred operacijo svetujejo ustrezno prehrabeno podporo, in sicer v primeru manj kot 10-odstotne izgube telesne teže uporabo peroralnih dopolnil, po neoadjuvantnem zdravljenju ali pri izgubi telesne teže nad 10 % pa enteralno prehrano. To je pomembno tudi za ustrezno imunsko podporo operiranega bolnika. Centralizacija zahtevne kirurgije, kar operacija raka požiralnika zagotovo je, doprinese k boljšemu preživetju in manjši morbiditeti operiranih bolnikov.

### Preoperativna radiokemoterapija pri raku gastroesofagealnega stika

Na kongresu so poudarili pomen predoperativnega zdravljenja pri raku gastroesofagealnega stika. Glede vrste predoperativnega zdravljenja so bili predstavljeni različni argumenti za in proti predoperativni kemoterapiji ter predoperativni radiokemoterapiji. Prevladalo je mnenje, da ima predoperativna radio-kemoterapija prednost pred predoperativno kemoterapijo. Ronnellenfitchova je namreč lani objavila rezultate metaanalize, kamor je bilo vključenih 2.422 bolnikov z rakom gastroesofagealnega stika, ki so bili zdravljeni z operacijo ali pa kombinirano, s predoperativno kemoterapijo ali radiokemoterapijo. Pokazalo se je, da imajo bolniki, ki so zdravljeni kombinirano, boljši izid zdravljenja, kot le operirani bolniki. Pri primerjavi vrste predoperativnega zdravljenja ima prednost predoperativna radiokemoterapija. Podobne rezultate je pokazala tudi raziskava POET, kjer so dokazali, da ima predoperativna radiokemoterapija boljše rezultate v primerjavi s predoperativno kemoterapijo v smislu povečanja R0-resekcij, večjega tumorskega odgovora in večjega števila yN0-stadija.

### Slabih 10 % bolnikov ima družinsko obliko raka želodca

Kriteriji za identifikacijo družinske oblike raka želodca so:

1. Dva ali več dokazana difuzna raka želodca v I./II. liniji sorodstva, ob tem, da je eden bolnik mlajši od 50 let.
2. Tri ali več dokazanih difuznih rakov želodca v I./II. liniji sorodstva, neodvisno pri kateri starosti so zboleli.

Predstavljeni so bili tudi kriteriji za genetsko testiranje, ki naj se izvede v primeru navedenih primerov in v primeru, če v družini zbolijo oseba, mlajša od 40 let, oziroma, ko se v družini pojavi difuzni rak želodca in lobularni rak dojke ter je od tega eden mlajši od 50 let. V primeru potrjene družinske oblike raka želodca lahko bolnikom svetujemo intenzivno sledenje ali preventivno gastrektomijo.

### Ponovno poudarjen pomen dobrega kirurškega zdravljenja raka želodca

Cilj operacije je vedno R<sub>0</sub>-resekcija. Trans-abdominalni pristop ima prednost pred levim torako-abdominalnim pristopom. Za ustrezno D<sub>2</sub>-limfadenektomijo se šteje, če je odstranjenih več

kot 25 bezgavk. Razširjena D<sub>2</sub>- ali D<sub>3</sub>-resekcija verjetno nista potrebni. Operater naj bo izkušen kirurg (merilo izkušenosti je 60 operacij letno).

### Incidenca raka trebušne slinavke narašča

Karcinom raka trebušne slinavke je edini od petih morilcev (rak pljuč, CRC, rak dojke, rak prostate), kjer umrljivost narašča.

Predvideva se, da bo v prihodnosti presešel rak dojke in rak debelega črevesa ter danke in postal drugi vodilni vzrok smrti zaradi raka, poleg raka pljuč. Še vedno velja, da ima preko 80 % bolnikov ob postavitvi diagnoze napredovalo neresektabilno bolezen, da se bolnikom po kirurški resekciji tumorja bolezen ponovi v kar 80 % in več, da ozdravitev dosežemo le pri približno 5 % bolnikov in da je mediano preživetje nezdravljenih bolnikov z oddaljenimi zasevki približno le 3 mesece. Dokazani rizični dejavniki so kajenje, uživanje alkohola, 10 let in več trajajoča sladkorna bolezen, povišan indeks telesne teže, alergije in kronični pankreatitis. Le 5 do 10 % raka trebušne slinavke ima genetske vzroke. Pri diagnostiki pa so pomembni EUZ, ERCP, CT in magnetno resonančna holangiopankreatografija (MRCP). Za presejanje so omenjene preiskave preinvazivne in predrage. Potrebovali bi cenovno ugodno strategijo, da bi izločili 25 % najbolj rizične populacije, ki bi jo nadalje lahko intenzivno spremljali.

### Kirurška resekcija raka trebušne slinavke ostaja temeljna metoda zdravljenja, ki se ji priključuje ostalo onkološko zdravljenje.

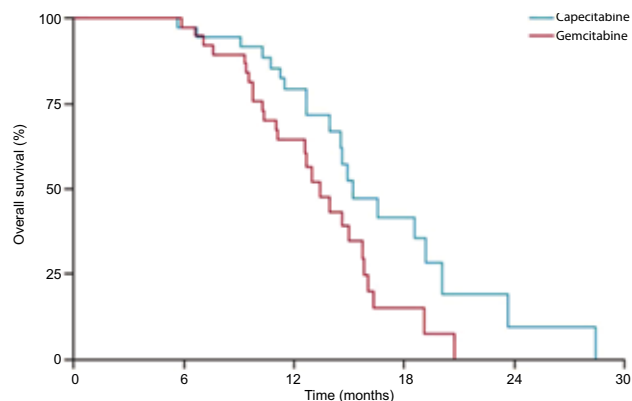
Poudarili so, da je ob radikalni kirurški resekciji treba odstraniti vsaj 24 ali več področnih bezgavk. Razširjena limfadenektomija pa ne prinaša dobrobiti. Bolniki s pN0-stadijem ali z eno maligno infiltrirano bezgavko imajo statistično pomembno boljše preživetje kot bolniki, ki imajo pozitivnih več področnih bezgavk. Če ima bolnik solitarno jetrno metastazo, je smiselna kirurška resekcija omenjenega zasevka. Preživetje bolnikov po radikalni resekciji solitarnega zasevka v jetrih imajo namreč boljše preživetje kot bolniki, pri katerih zasevek ni odstranjen. V primeru neresektabilnega raka trebušne slinavke lahko predoperativno zdravljenje v 30 % omogoči radikalno resekcijo. Poudarili so tudi, da se je izkazalo, da je pri bolnikih s podaljšano dobo okrevanja po operaciji smiselna uvedba adjuvantnega zdravljenja tudi po 12 tednih po operaciji. Trenutno velja, da se adjuvantno zdravljenje mora pričeti v šestih tednih po operaciji, do maksimalno dveh mesecih po operaciji. Smiselna je operacija lokalnega recidiva, saj se je izkazalo, da to izboljša preživetje bolnikov, celo na 24 mesecev. Poudarili so tudi, da je rak trebušne slinavke kompleksna in heterogena bolezen. Zaradi genske kompleksnosti biomarkerjev, ki bi nam pomagali k individualizaciji zdravljenja posameznega bolnika, še ne poznamo.

### Priključitev radiokemoterapije po indukcijskem sistemskem zdravljenju napredovalega raka trebušne slinavke

Pri lokalno napredovalih tumorjih trebušne slinavke, brez oddaljenih zasevkov, je smiselno intenzivnejše onkološko zdravljenje. Izkazalo se je, da v kolikor se po 3-mesečni indukcijski kemoterapiji priključi obsevanje s konkomitantno KT, imajo ti bolniki boljše izide zdravljenja, kot bolniki, zdravljeni le s kemoterapijo. Poleg tega so Mukherjee *in sod.*

v Lancet Oncolu leta 2013 objavili rezultate svoje raziskave faze II, da ima konkomitantna KT s kapecitabinom boljše rezultate, kot konkomitantna KT z gemcitabinom (Slika 1). Bolniki so pred pričetkom obsevanja prejeli 3 kroge sistemske terapije z gemcitabinom oz. kapecitabinom.

Slika 1. Radiokemoterapija s kapecitabinom ali gemcitabinom



Poudarili so, da je treba izboljšati sistemsko zdravljenje, uporabljati intenzivno modulatorjo radioterapijo (IMRT), ki nam omogoči uporabo višje skupne doze obsevanja na tumor in boljšo zaščito okoljnih zdravih struktur. Svetuje se uporaba metod za kontrolo dihanja, uporaba boljših radiosenzibilizatorjev, pa tudi, da se je treba bolj posvetiti individualni obravnavi bolnika.

### Zdravljenje holangiokarcinoma (HCC)

Raziskava STORM, kjer so preučevali vpliv pooperativnega zdravljenja s sorafenibom, ni dokazala koristi v izboljšanju preživetja brez ponovitve bolezni v primerjavi s prejemanjem placeba. Poudarili so, da je pri bolnikih, ki dolgo čakajo na transplantacijo jeter, smiselno uvesti premostitveno sistemsko zdravljenje, z namenom preprečitve progressa bolezni.

### Presejanje in ostala preventiva raka debelega črevesa in danke

Presejanje se je izkazalo za zelo učinkovito in cenovno ugodno. Na žalost se nanj še vedno odziva premajhen delež ciljne populacije, saj v najboljših primerih doseže 40 do 60 % ciljne populacije. Angleška raziskava pa je pokazala, da imajo ljudje, ki so opravili sigmoidoskopijo, za 43 do 50 % manjšo smrtnost zaradi raka kot tisti, ki preiskave niso opravili. Na splošno velja, da 10-letno presejanje zmanjša smrtnost zaradi raka debelega črevesa in danke za dobrih 15 %. Poleg presejanja se je izkazalo, da ustrezná prehrana, z manj rdečega mesa in z veliko sadja, zelenjave ter ostale hrane, ki vsebuje veliko vlaknin, ugodno vpliva na zmanjšanje incidence raka debelega črevesa in danke. Priporočila se tudi od 30 do 45 minut intenzivne vadbe, vsaj 3- do 5-krat tedensko. Uživanje aspirina dokazano zmanjšuje incidenco tovrstnega raka in umrljivost zaradi tega. Priporočajo ga ljudem, starim od 50 do 65 let, če za to ni znanih kontraindikacij. Natančna doza ni jasna, vendar je ≤ 100 mg/ dan varno in učinkovito.

## Agresivnejša obravnava karcinoze peritoneja pri raku debelega črevesa in danke

Poudarjeno je bilo, da je peritonej organ s histološko zgradbo, cirkulacijo in drenažo, ki s tega razloga potrebuje svoje specifično zdravljenje. Preživetje bolnikov s karcinomo peritoneja, zdravljenih v izkušnih centrih, ne zaostaja za preživetjem bolnikov z boleznijo, ki je omejena le na jetra.

Kirurško je treba najprej odstraniti vse vidne peritonealne zasevke (> 1 mm), t. i. kompletno citoredukcijsko operacijo, kasneje pa izvesti še hipertermično zdravljenje s citostatiki (HIPEC) za ostalo, nevidno bolezen. HIPEC pri R<sub>2</sub>-resekciji ni smiseln.

Tovrstno zdravljenje je standard pri peritonotonealnem pseu-domiksomu (izvor je v 90 % v slepiču), peritonealnem mezoteliomu in na novo pri peritonotonealni karcinomi, kot edini metastatski lokalizaciji raka debelega črevesa in danke. Tovrstno zdravljenje omogoča boljše preživetje (44-odstotno 5-letno preživetje brez ponovitve bolezni) kot zdravljenje s sistemsko terapijo. Pri izbiri bolnikov je potrebna natančna selekcija z izključitvijo oddaljenih zasevkov v drugih organih in opredelitev razširjenosti peritonealne bolezni z MRI; laparoskopijo ali eksplorativno laparatomijo. Obseg bolezni ocenjujemo z indeksom peritonealne karcinoze (PCI). Pri PCI < 5 je 5-letno preživetje 72-odstotno. Pomembna je tudi t. i. second-look laparatomija po enem letu pri visoko rizičnih bolnikih (po perforaciji tumorja, Krukenbergovih tumorjih in odstranitvi lokalne karcinoze).

## Ocena odgovora tumorja na radiokemoterapijo pri raku danke s pomočjo MRI

Regina Beets iz Nizozemske je predstavila najnovejše slikovne metode pri diagnostiki raka danke. Med drugim je pokazala tudi možnost opazovanja heterogenosti tumorja s perfuzijskim MRI in oceno regresa tumorja na radiokemoterapijo. Svetuje, da se kontrolni MRI opravi 6 do 8 tednov po zaključeni radiokemoterapiji. Pri 90 % bolnikov omenjena metoda dobro opredeli regres tumorja. Če se bolnik po radiokemoterapiji za operacijo ne odloči, svetuje kontrolni MRI in endoskopski pregled danke, v prvem letu na 3 mesece, nadaljnja leta, do vključno petega leta po zdravljenju, pa na 6 mesecev.

## Ohranitev danke z radiokemoterapijo in transanalno endoskopsko mikrokirurgijo pri nizko ležečih tumorjih danke stadija cT1–2

Izkazalo se je, da imajo bolniki z nizko ležečim karcinomom danke stadija cT1–2, zdravljeni s predoperativno radiokemoterapijo (TD: 25 x 2 Gy in kapecitabinom) ter lokalno ekscizijo, enako preživetje, kot bolniki po klasični totalni mezorektalni eksciziji (TME).

Svetujejo, da se transanalna endoskopska mikrokirurgija opravi v 8 do 10 tednih po zaključeni radiokemoterapiji, če gre klinično za odgovor tumorja na zdravljenje. V nasprotnem primeru se svetuje klasična operacija po principu TME. TME se opravi tudi, ko pri skrbnem sledenju najdemo lokalno ponovitev bolezni, ki je na takšen način rešljiva kar pri 90 % bolnikov. Tovrstno zdravljenje omogoča ohranitev organa pri bolnikih, katerih tumor je dobro občutljiv na radiokemoterapijo.

## Obravnava bolnikov z rakom analnega kanala

Rak analnega kanala je redka bolezen, vendar se njena incidenca zadnjih 25 let povečuje. Poleg znanih rizičnih dejavnikov za njen nastanek, kot so kajenje, imunska oslabelelost, prej znani malignomi (levkemije, limfomi in ginekološki malignomi) ter okuženost z virusom imunske pomanjkljivosti (HIV), se je kot rizični dejavnik izkazala tudi okužba s humanim papiloma virusom (HPV). Znano je, da je 90 % bolnikov z rakom analnega kanala okuženih s HPV, in sicer najpogosteje s sevom 16. Omenjeni bolniki imajo boljši izid zdravljenja kot bolniki, ki s HPV niso okuženi. Na izid zdravljenja poleg tega vplivajo še velikost tumorja, prizadetost področnih bezgavk, nedokončano ali prekinjeno zdravljenje z obsevanjem ter zgodnji tumorski odgovor. Dejstvo, da uporaba metode PET-CT v času diagnostike lahko spremeni stadij bolezni pri 42 % bolnikih, kaže, da je njegova uporaba resnično smiselna. Kontrola s PET-CT je smiselna tudi po zaključenem zdravljenju za oceno odgovora tumorja na zdravljenje.

Ponovno so poudarjali, da naj bo čas med radiokemoterapijo in dodatnim obsevanjem na tumor s tele- ali brahiterapijo čim krajši. Priporočajo, da je ta čas ≤ 2 tednov. Izkazalo se je namreč, da imajo bolniki, pri katerih je bil omenjen čas pod dvema tednoma statistično pomembno boljše lokalno kontrolo in preživetje, kot če je bil ta čas večji od dveh tednov. Bolniki, ki so bili dodatno obsevani na področje tumorja z brahiterapevtskim obsevanjem, imajo sicer boljše lokalno kontrolo in več kasnih neželenih učinkov, ne pa tudi boljše preživetje v primerjavi z bolniki, kjer je bilo uporabljeno teleradioterapevtsko dodatno obsevanje. Po zaključenem zdravljenju se rutinsko biopsija ne priporoča. Pri oceni učinka zdravljenja pri tovrstnih bolnikih se je treba zavedati, da je regres tumorja počasnejši kot pri ostalih malignomih. Dokazali so, da 72 % bolnikov ne doseže popolnega odgovora na zdravljenje že v 6 tednih po zdravljenju. Popoln odgovor je možen tudi po 4 mesecih po zdravljenju. Priporočajo, da po 4 do 5 mesecih, če ni dosežen popoln odgovor, opravimo biopsijo in ostale potrebne preiskave. V primeru dokazanega ostanka bolezni bolnika predstavimo kirurgu za reševalno operacijo.

Raziskave, ki so preučevale vpliv neoadjuvantne kemoterapije in vzdrževalnega zdravljenja s kemoterapijo po zaključku obsevanja, njune koristi niso potrdile.

## Novosti v sistemskem zdravljenju raka debelega črevesa in danke z oddaljenimi zasevki

Predstavljeni so bili izsledki raziskave CALGB/SWOG 80405, kjer so imeli bolniki, ki so prejeli v prvi liniji FOLFIRI z bevacizumabom, podaljšanje preživetja za 5,5 meseca, če so bili predhodno zdravljeni z oksaliplatinom.

Zdravljenje raka debelega črevesa in danke z oddaljenimi zasevki naj se ne začne brez znanega RAS-statusa. Poseben problem predstavljajo bolniki z mutacijo BRAF, kjer standardno zdravljenje ni tako učinkovito. Preizkušajo se kombinacije različnih tarčnih zdravil (npr. BRAF-inhibitor in cetuximab). Če je potrebno bolj agresivno zdravljenje (bolezen omejena na jetra), je primerna kombinacija FOFXIRI in bevacizumab. Pri bolnikih z izčrpanim sistemskim zdravljenjem prihaja v poštev zdravljenje z regorafinibom. Regorafinib je povezan s številnimi neželenimi učinki, zato je treba dozo postopoma zviševati.

