



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

KATEDRA
ZA
ONKOLOGIJO

 Slovensko
Zdravniško
Društvo



11. ŠOLA TUMORJEV PREBAVIL

Izbrana
predavanja

LJUBLJANA
02.&03. december 2021

Strokovni odbor:

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

Uredniki zbornika:

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

Recezena:

doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.
doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.

Organizator in izdajatelj (založnik):

Onkološki inštitut Ljubljana
Sekcija za internistično onkologijo
Katedra za onkologijo

Zborniki šol o melanoma in ostale publikacije s strokovnih dogodkov so dosegljivi na spletnih straneh OI:
www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi



SODELUJOČI NA 11. ŠOLI TUMORJEV PREBAVIL:

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

prof. dr. Stojan Potrč, dr.med., specialist kirurgije

Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor

doc. dr. Martina Reberšek, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Tanja Mesti, dr.med., specialistka internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Neva Volk, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Marko Boc, dr.med., specialist internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Marija Ignjatović, dr.med., specialistka internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Nežka Hribernik, dr.med., specialistka internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Gašper Pilko dr.med., specialist kirurg

Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

Nina Boc, dr.med., specialistka radiologije

Inštitut za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Gorana Gašljević, dr.med., specialist apatologije

Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

mag. Franc Anderluh, dr.med., specialist radioterapije

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Erik Breclj, dr.med., specialist kirurg

Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

izr. prof. dr. Irena Oblak, specialistka radioterapije

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

izr. prof. dr. Vaneja Velenik, dr.med., specialistka radioterapije

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

asist. mag. Ajra Šečerov-Ermenc, dr.med., specialistka radioterapije

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

Peter Korošec, dr.med., specialist radioterapije

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

prim. dr. Dejan Bratuš, dr.med., specialist urolog

Oddelek za urologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

asist. dr. Rok Petrič, dr.med., specialist kirurg

Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

mag. Sonja Kramer, dr.med., specialistka kirurgije
Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Jan Žmuc, dr.med., specialist kirurg
Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Ibrahim Edhemović, dr.med., specialist kirurg
Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Mateja Krajc, dr.med., specialistka klinične genetike in javnega zdravja
Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Ksenja Strojnik, dr.med., specialistka internistične onkologije in specializantka klinične genetike
Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana

Dimitar Stefanovski, dr.med., specializant internistične onkologije

Katja Leskovšek, dr.med., specializantka internistične onkologije

Ana Erman, dr.med., specializantka internistične onkologije

Rozala Arko, dr.med., specializantka internistične onkologije

Karla Berlec, dr.med., specializantka internistične onkologije

Jasna Knez-Arbeiter, dr.med., specializantka internistične onkologije

Mičo Božić, dr.med., specializant internistične onkologije

Alja Drobnič, dr.med., specializantka internistične onkologije

Lucija Bogdan dr.med., specializantka internistične onkologije

Luka Čavka, dr.med., specializant internistične onkologije

ČETRTEK, 2. 12. 2021

Moderator: doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.

9.00 – 9.15 Predstavitev Priporočil obravnave bolnikov z adenokarcinomom tankega črevesa

doc. dr. Gašper Pilko, dr. med.

Nina Boc, dr. med.

dr. Gorana Gašljević, dr. med.

mag. Franc Anderluh, dr. med.

doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.

9.15 – 9.40 HCC: novosti in standardi- 1. in nadaljnji redi

prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

Prikaz primera: Katja Leskovšek, dr. med., prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

9.40 – 10.10 Biomarkerji v sistemske zdravljenju karcinoma pankreasa

Marija Ignjatović, dr. med.

Analiza rezultatov: dr. Ksenja Strojnik, dr.med.

Prikaz primera: Ana Erman, dr. med., Marija Ignjatović, dr.med.

10.10 – 10.50 Novosti v imunoterapiji v zdravljenju rakov zgornjih prebavil

doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.

Prikaz primera: Mičo Božić, dr.med., Lucija Bogdan, dr.med., doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.

10.50 – 11.10 Obravnavna bolnikov z MSI/dMMR metastatskim kolorektalnim karcinomom

Nežka Hribernik, dr. med.

Prikaz primera: Karla Berlec, dr. med., Nežka Hribernik, dr. med.

11.10 – 11.30 Razprava

11.30 – 11.45 Satelitsko predavanje (Lilly)

11.45 – 12.10 Novosti v sistemske zdravljenju adenokarcinomov biliarnega trakta

doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.

Prikaz primera: Jasna Knez Arbeiter, dr. med., doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.

12.10 – 12.40 Kardiotoksičnost sistemske terapije pri tumorjih prebavil

Marko Boc, dr. med.

Prikaz primera: Rozala Arko, dr. med., Marko Boc, dr. med.

12.40 – 13.10 Sistemske zdravljenje HER2 pozitivnih rakov debelega črevesa in danke

dr. Neva Volk, dr. med.

Prikaz primera: Dimitar Stefanovski, dr.med., dr.Neva Volk, dr.med.

13.10 – 13.25 Razprava

13.25 – 13.40 Satelitsko predavanje (MSD)

13.40 – 14.00 Satelitsko predavanje (MSD)

14.00 – 14.15 Odmor

14.15 – 14.30 Satelitsko predavanje (Servier)

14.30 – 15.30 OKROGLA MIZA - Kakovost predavitve dokumentacije bolnikov na multidisciplinarnem konziliju

dr. Erik Brečelj, dr. med.

Nina Boc, dr. med.

izr. prof. dr. Irena Oblak, dr. med.

mag. Franc Anderluh, dr. med.

Marko Boc, dr. med.

15.30 – 15.50 Citološka ali histološka verifikacija zasevkov

Nina Boc, dr. med.

Prikaz primera: Alja Drobnič, dr. med., Nina Boc, dr. med.

15.55 – 16.10 Razprava

PETEK, 3. 12. 2021

Moderator: doc. dr. Martina Reberšek, dr. med., Marko Boc, dr. med.

08.45 – 09.00 Satelitsko predavanje (BMS)

09.00 – 09.15 Satelitsko predavanje (BMS)

09.20 – 09.50 Prednosti in pasti zdravljenja raka danke z namenom ohranitve organa

izr. prof. dr. Vaneja Velenik, dr. med., dr. Erik Brečelj, dr. med.

Prikaz primera: mag. Franc Anderluh, dr. med.

09.50- 10.20 Zdravljenja raka požiralnika z radiokemoterapijo s paklitakselom in karboplatinom

asist. mag. Ajra Šečerov Ermenc, dr. med.

Prikaz primera: Peter Korošec, dr. med.

10.20 – 10.40 Razprava

10.40 – 11.10 Satelitsko predavanje (Pharmaswiss)

Moderator: dr. Erik Brečelj, dr. med.

11.10 – 11.30 Poškodbe živcev pri operaciji raka danke

dr. Erik Brečelj, dr. med.

11.30 – 11.45 Zdravljenje erektilnih motenj po zdravljenju raka danke

mag. Dejan Bratuš, dr. med.

11.50 – 12.10 Peritonektomija in HIPEC pri karcinomu želodca

doc. dr. Rok Petrič, dr. med.

12.10 – 12.40 Vloga diagnostične laparoskopije pri določanju stadija raka želodca

mag. Sonja Kramer, dr. med.

12.40 – 13.10 Kirurško zdravljenje zasevkov raka želodca

dr. Jan Žmuc, dr. med.

Prikaz primera: Luka Čavka, dr. med., prof. dr. Stojan Potrč, dr. med.

13.10 – 13.30 Današnji standardi kirurškega zdravljenja raka širokega črevesja in danke

doc. dr. Ibrahim Edhemović, dr. med.

13.30 – 14.15 Novosti pri obravnavi posameznikov z dednimi sindromi, ki ogrožajo za rake prebavil

doc. dr. Mateja Krajc, dr. med.

14.15 – 14.45 Razprava

14.45 – 15.00 Sklepi in zaključek srečanja

KAZALO

OKROGLA MIZA:

• Predstavitve priporočil obravnave bolnikov z adenokarcinomom tankega črevesa (<i>doc. dr. Gašper Pilko, dr. med., Nina Boc, dr. med., dr. Gorana Gašljević, dr. med., mag. Franc Anderluh, dr. med., doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.</i>)	
<i>Anderluh F.:</i>	10
<i>Reberšek M.:</i>	14
<i>Pilko G.:</i>	18
<i>Nina B.:</i>	22
<i>Gašljević G.:</i>	26
• Kakovost predstavitve dokumentacije bolnikov na multidisciplinarnem konziliju (<i>dr. Erik Brečelj, dr. med., Nina Boc, dr. med., izr. prof. dr. Irena Oblak, dr. med., mag. Franc Anderluh, dr. med., Marko Boc, dr. med.</i>)	
<i>Anderluh F.:</i>	30
Ocvirk J.: HCC: novosti in standardi - 1. in nadaljni redi sistemske terapije	39
Leskovšek K., Ocvirk J.: Prikaz kliničnega primera	65
Ignjatović M.: Biomarkerji v sistemske zdravljenju karcinoma trebušne slinavke	71
Strojnik K.: Rezultati genetskih analiz za zarodne različice pri bolnikih s karcinomom trebušne slinavke - naše izkušnje.....	77
Erman A., Ocvirk J.: Prikaz kliničnega primera	82
Mesti T.: Novosti v imunoterapiji pri zdravljenju rakov zgornjih prebavil.....	87
Božić M., Mesti T.: Prikaz kliničnega primera	110
Hribernik N.: Obravnava bolnikov z MSI/dMMR metastatskim rakom debelega črevesa in danke	119
Berlec K., Hribernik N.: Prikaz kliničnega primera	127
Reberšek M.: Novosti v sistemske zdravljenju adenokarcinomov biliarnega trakta	139
Knez-Arbeiter J., Reberšek M.: Prikaz kliničnega primera	144
Boc M.: Kardiotoksičnost sistemske terapije pri tumorjih prebavil.....	153
Arko R., Boc M.: Prikaz kliničnega primera	163
Volk N.: Sistemske zdravljenje HER2 pozitivnih rakov debelega črevesa in danke	170
Stefanovski D., Ocvirk J.: Prikaz kliničnega primera	177

Boc N.:	
Citološka in histološka verifikacija zasevkov.....	184
Drobnič A., Boc N.:	
Prikaz kliničnega primera	195
Velenik V., Breclj E.:	
Prednosti in pasti zdravljenja raka danke z namenom ohranitve organa	199
Anderluh F.:	
Prikaz kliničnega primera	230
Šečerov-Ermenc A.:	
Zdravljenje raka požiralnika z radiokemoterapijo s paklitakselom in karboplatinom	251
Korošec P.:	
Prikaz kliničnega primera	267
Breclj E.:	
Poškodbe živcev pri operaciji raka danke	276
Bratuš D.:	
Zdravljenje erektilnih motenj po zdravljenju raka danke	285
Petrič R.:	
Cotoreduktivna kirurgija in HIPEC pri karcinomu želodca	292
Kramer S.:	
Vloga diagnostične laparoskopije pri določanju stadija raka želodca.....	309
Žmuc J.:	
Kirurško zdravljenje zasevkov raka želodca.....	313
Čavka L., Potrč S.:	
Prikaz kliničnega primera	320
Edhemović I.:	
Današnji standardi kirurškega zdravljenja raka širokega črevesja in danke.....	323
Krajc M.:	
Novosti pri obravnavi posameznikov z dednimi sindromi, ki ogrožajo za nastanek raka prebavil.....	345

Predstavitev priporočil za obravnavo bolnikov z adenokarcinomom tankega črevesa

Zdravljenje z obsevanjem
Sledenje radikalno zdravljenih bolnikov

Mag. Franc Anderluh, dr.med.

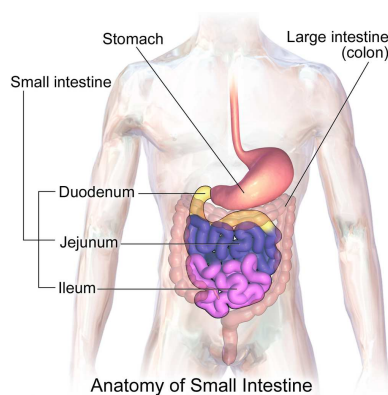
11. Šola tumorjev prebavil

Onkološki inštitut

2.-3.12.2021

ZDRAVLJENJE Z OBSEVANJEM

RADIKALNO ZDRAVLJENJE



JEJUNUM in ILEUM

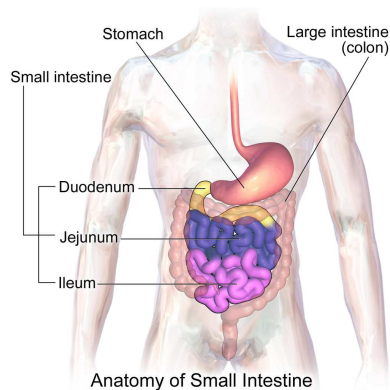
→ v sklopu radikalnih zdravljenj
zdravljenje z obsevanjem ni indicirano!!!

DUODENUM

→ pri izbranih bolnikih in vedno le po sklepu konzilija!
→ predoperativna radiokemoterapija pri primarno
neresektabilnih tumorjih, ki dobro odgovorijo na
uvodno kemoterapijo
→ po neradikalni primarni resekciji pooperativna kemoterapija
± obsevanje
→ v obeh primerih 25x1,8 Gy (45 Gy) ob radiosenzibilizaciji
s kapecitabinom

ZDRAVLJENJE Z OBSEVANJEM

PALIATIVNO ZDRAVLJENJE



VSE LOKALIZACIJE

- paliativno obsevanje primarnega tumorja in/ali oddaljenih zasevkov
- različne frakcionacije in celokupne doze, odvisno od klinične situacije

SLEDENJE PRI RADIKALNO ZDRAVLJENIH BOLNIKOV

→ namen sledenja:

1. zgodnje odkrivanje bolezni
2. odkrivanje prekancerov in metahronih tumorjev, ki jih v zgodnji obliki lahko zdravimo uspešno
3. pravočasno odkrivanje in zdravljenje kasnih zapletov zdravljenja
4. bolniku omogoča ustrezno psihološko podporo
5. ustrezno sledenje in vrednotenje uspešnosti zdravljenja

→ **standardnih priporočil ni!**

→ priporočen podoben pristop kot pri bolnikih z adenokarcinomom debelega črevesa in danke

SLEDENJE PRI RADIKALNO ZDRAVLJENIH BOLNIKOV

→ prvi dve leti na 3 mesece, od 2. do 5. leta po zaključenem zdravljenju na 6 mesecev

	Sledenje (mesece)													
Vrsta preiskav	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamneza, klinični pregled	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CEA, CA 19-9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Slikovna diag (CT, UZ, RTG)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Endoskopija*	+			+								+		

Slika 1: Shema sledenja za bolnike brez ostanka bolezni (* pri izbranih bolnikih)

→ CT prsnega koša in trebuha predvsem za visokorizične bolnike

→ zaradi doznih obremenitev ob CT slikanju se dopušča tudi UZ trebuha + RTG pljuč in po potrebi UZ jeter s kontrastom
- enako velja za bolnike z znano alergijo na CT kontrastna sredstva

SLEDENJE PRI RADIKALNO ZDRAVLJENIH BOLNIKOV

→ prvi dve leti na 3 mesece, od 2. do 5. leta po zaključenem zdravljenju na 6 mesecev

	Sledenje (mesece)													
Vrsta preiskav	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamneza, klinični pregled	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CEA, CA 19-9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Slikovna diag (CT, UZ, RTG)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Endoskopija*	+			+								+		

Slika 1: Shema sledenja za bolnike brez ostanka bolezni (* pri izbranih bolnikih)

→ PET-CT se rutinsko ne priporoča

→ kapsulna endoskopija se rutinsko ne priporoča

→ pri bolnikih z genetsko predispozicijo in tistih s kronično vnetno boleznijo so smiselne pogostejše endoskopije

SLEDENJE PRI RADIKALNO ZDRAVLJENIH BOLNIKOV

→ prvi dve leti na 3 mesece, od 2. do 5. leta po zaključenem zdravljenju na 6 mesecev

Vrsta preiskav	Sledenje (mesece)													
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamneza, klinični pregled	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CEA, CA 19-9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Slikovna diag (CT, UZ, RTG)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Endoskopija*	+			+								+		

Slika 1: Shema sledenja za bolnike brez ostanka bolezni (* pri izbranih bolnikih)

→ **prehransko svetovanje** in spremljanje predvsem po duodenopankreatektomiji ali obsežnejših resekcijah tankega črevesja zaradi možnosti razvoja sindroma kratkega črevesja

SLEDENJE PRI RADIKALNO ZDRAVLJENIH BOLNIKOV

→ povišani tumorski markerji v sklopu sledenja:

- CT prsnega koša in trebuha
- MR trebuha s KS in DWI
- PET-CT v primeru, da na CT in MR ni jasnega vzroka za povišane markerje
- če z zgornjimi preiskavami vzroka za povišane tumorske markerje ne odkrijemo, ponovna kontrola krvi in CT čez 3 mesece



Priporočila za obravnavo bolnikov z adenokarcinomi tankega črevesa Sistemsko zdravljenje

11.šola tumorjev prebavil
- IZBRANA PREDAVANJA

2. in 3.December 2021

doc.dr.Martina Reberšek, dr.med.
Sektor internistične onkologije
Onkološki inštitut Ljubljana

Adjuvantno sistemsko zdravljenje

- Podatki iz retrospektivnih analiz
- Odločitev o adj.kemoterapiji na podlagi verjetnosti in načina ponovitve bolezni in ekstrapolacije podatkov o preživetju iz klin.raziskav adjuvantne kemoterapije stadija III (N+) adenokarcinoma DČD
- **NCDB analiza zdravljenja 4746 bolnikov v obdobju 1998-2011:**
 - ❖ Adj.KT (n = 1142) vs. samo KRG (n = 1155): mOS: KT 63 mesecev vs. samo KRG 45 mesecev (p<0.001).
 - ❖ Glede na stadij: mOS N+ KT 42 mesecev vs. mOS N+ samo KRG 26 mesecev, 3-letno OS 55% KT vs 41% samo KRG
 - ❖ - duodenuma: mOS KT 34 mesecev vs. mOS samo KRG 24 mesecev (p = 0.002), - jejunuma/ileum: mOS KT 53 mesecev vs. mOS samo KRG 30 mesecev (p = 0.003).
 - ❖ Stadij I in II ni bilo doprinosa adj.KT, ne glede na lokalizacijo tumorja

ADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

- **Stadij I in stadij II**- v primeru visoke mikrosatelitne nestabilnosti- MSI-H oz. v primeru defekta v izražanju proteinov za popravljanje neujemanja DNK («mismatch repair«- MMR)- dMMR → sledenje po operaciji
- **Stadij IIA (T3N0M0)**- v primeru mikrosatelitne stabilnosti- MSS oz. brez defekta v izražanju proteinov za popravljanje neujemanja DNK («mismatch repair«- MMR)- pMMR, brez slabih prognostičnih dejavnikov → sledenje ali 6 mesecev kemoterapija: kapecitabin ali 5-FU/LV
- **Stadij II, MSS ali pMMR**, s slabimi prognostičnimi dejavniki (T4, R1, perforacija, <5 regionalnih bezgavk pri adenokarcinomu duodenuma, ali <8 regionalnih bezgavk pri adenokarcinomu jejunuma ali adenokarcinoma ileuma) → sledenje ali 6 mesecev kemoterapija: FOLFOX ali XELOX ali kapecitabin ali 5-FU/LV, v primeru R1 resekciji adenokarcinoma duodenuma: kapecitabin ali 5-FU/LV+RT
- **Stadij III** → 6 mesecev FOLFOX ali XELOX ali kapecitabin ali 5-FU/LV, v primeru R1 resekciji adenokarcinoma duodenuma: kapecitabin ali 5-FU/LV+RT

Sheme adjuvantnega sistemskega zdravljenja: FOLFOX, XELOX, kapecitabin , infuzijski 5-FU

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NEOPERABILNE IN METASTATSKE BOLEZNI

1.linija:

- v primeru PS ECOG 0-1, in brez rezistence na platino oziroma oksaliplatin v adjuvantni kemoterapiji: FOLFOX ali XELOX (ali FOLFOXIRI) +/- bevacizumab ali v primeru MSI-H oz. dMMR antiPD-1 monoterapija ali v kombinaciji z anti- CTLA- 4
- bolnik ni za intenzivno sistemsko terapijo: kapecitabin ali 5-FU/LV +/- bevacizumab ali v primeru MSI-H oz. dMMR anti- PD-1 monoterapija ali v kombinaciji z anti- CTLA- 4 - v primeru adjuvantne kemoterapije z oksaliplatinom ali kontraindikacije za oksaliplatin: → v primeru MSI-H oz. dMMR anti- PD-1 monoterapija ali v kombinaciji z anti- CTLA- 4 → v primeru MSS oz. pMMR: FOLFIRI ali taksani

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NEOPERABILNE IN METASTATSKE BOLEZNI

2.linija (glede na kemoterapijo z oksaliplatinom v 1.redu):

- anti- PD-1 monoterapija ali v kombinaciji z anti- CTLA- 4 v primeru MSI-H oz. dMMR
- FOLFIRI v primeru MSS oz. pMMR
- taksani v primeru MSS oz. pMMR ali - NTRK zaviralec v primeru NTRK genskih fuzij

Sheme sistemskega zdravljenja neoperabilne in metastatske bolezni - SISTEMSKA TERAPIJA

- FOLFOX +/- bevacizumab
- XELOX +/- bevacizumab
- FOLFOXIRI +/- bevacizumab
- FOLFIRI
- kapecitabin
- infuzijski 5-FU
- irinotekan v monoterapiji
- nab- paklitaksel
- docetaksel
- paklitaksel
- gemcitabin+nab- paklitaksel ali docetaksel ali paklitaksel - karboplatin+paklitaksel

Sheme sistemskega zdravljenja neoperabilne in metastatske bolezni

IMUNOTERAPIJA Z ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK v primeru MSI-H oz. dMMR:

- anti- PD-1: nivolumab, pembrolizumab
- anti- PD-1: nivolumab+ anti- CTLA- 4 ipilimumab

NTRK ZAVIRALCI v primeru NTRK genskih fuzij:

- larotrektinib
- entrektinib

Prehranska podpora Paliativna oskrba

PREHRANSKA PODPORA:

Prehranska podpora pri zdravljenju ATČ je zelo pomembna, tako pred, med in po zdravljenju. Svetujemo upoštevanje prehranskih smernic objavljenih v »Priporočilih za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke« (avtor Rotovnik-Kozjek N) in po potrebi pri bolnikih s kronično odpovedjo prebavil v »Slovenskih priporočilih za obravnavo odraslih bolnikov s kronično odpovedjo prebavil«.

PALIATIVNA OSKRBA:

Svetujemo upoštevanje paliativnih smernic, objavljenih v »Priporočilih za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke«(avtorja Ebert Moltara M in Benedik J)

Priporočila za obravnavo bolnikov z adenokarcinomom tankega črevesa

11. Šola tumorjev prebavil

Doc.dr. Gašper Pilko, dr.med.

Onkološki inštitut Ljubljana

UVOD

- 2,5 % vseh rakov prebavne cevi
- malo študij
- prve smernice 2018, NCCN smernice od 2020
- smernice OI

EPIDEMIOLOGIJA

- 2,5 % vseh rakov prebavne cevi
- 40 bolnikov letno
- 2/3 adenoca. (27 bolnikov, 16 M : 11 Ž)
- najpogostejši pred 80 letom
- 1/2 ileum, 1/3 dvanajstnik
- 21 % stadij I in II, 45 % stadij III, 33 % stadij IV
- 55 % 5-letno preživetje

PREVENTIVA

- dejavniki tveganja slabo raziskani
- energijsko bogata hrana, alkohol, kajenje
- adenom
- KVČB
- FAP, Peutz Jeghers Sy., Sy. Lynch
- 5-10 % Sy. Lynch (MMR)

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

LOKOREGIONALNA BOLEZEN

- odstranitev tumorja s področnimi bezgavkami (> 8 bezgavk):
 - segmentna resekcija z visoko ligaturo žil
 - desna hemikolektomija
 - duodenopankreatektomija
- adjuvantna (RT)KT (MTD)

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

METASTATSKA BOLEZEN

- 33 %
- slabo preživetje
- resektabilna oligometastatska bolezen (21-49 % 5-letno preživetje)
- pri omejeni karcinozi peritoneja- citoredukcija ob odstranitvi primarnega tumorja
- vedno predstavitev na MTD

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

PALIATIVNI POSEGI

- ob simptomih (krvavitev, bolečina, ileus)
- resekcija
- stoma
- obvod
- stent
- hemostiptično obsevanje
- PIPAC

**PRIPOROČILA ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA ZA OBRAVNAVO
BOLNIKOV Z ADENOKARCINOMOM TANKEGA ČREVEVA**

Uredniki (po poglavjih)

Dr. Erik Brečelj, [dr.med.](#), specialist splošne in abdominalne kirurgije
Prof.dr. Vesna Zadnik, [dr.med.](#), specialistka javnega zdravja
Dr. Ksenija Strojnik, [dr.med.](#), specialistka internistične onkologije in specializantka klinične genetike
Nina Boc, [dr.med.](#), specialistka radiologije
Dr. Gorana Gašperič, [dr.med.](#), specialistka anatomske patologije
Doc.dr. Jera Iglic, [dr.med.](#), specialistka anatomske patologije
Doc. dr. Gašper Pilko, [dr.med.](#), specialist splošne kirurgije
Doc.dr. Martina Reberšek, [dr.med.](#), specialistka internistične onkologije
Mag. Franc Anderluh, [dr.med.](#), specialist onkologije z radioterapijo

Tim za zdravljenje tumorjev prebavil Onkološkega inštituta (po abecedni)

Mag. Franc Anderluh, [dr.med.](#), specialist onkologije z radioterapijo
Jernej Benedik, [dr.med.](#), specialist internistične onkologije
Marko Boc, [dr.med.](#), specialist internistične onkologije
Dr. Erik Brečelj, [dr.med.](#), specialist splošne in abdominalne kirurgije
Dr. Maja Ebert Molčar, [dr.med.](#), specialistka internistične onkologije
Doc. dr. Ibrahīm Eghemovs, [dr.med.](#), specialist splošne in abdominalne kirurgije
Mag. Zvezdana Hlebanja, [dr.med.](#), specialistka internistične onkologije
Nežka Hribernik, [dr.med.](#), specialistka internistične onkologije
Marianna Yasmin Hunt, [dr.med.](#), specialistka splošne kirurgije
Marija Igrjavič, [dr.med.](#), specialistka internistične onkologije
Ana Jeromeu, [dr.med.](#), specialistka onkologije z radioterapijo
Peter Korošec, [dr.med.](#), specialist onkologije z radioterapijo
Mag. Sonja Kramer, [dr.med.](#), specialistka splošne kirurgije
Dr. Tanja Mesti, [dr.med.](#), specialistka internistične onkologije
Prof.dr. Irena Ožlak, [dr.med.](#), specialistka onkologije in radioterapije
Prof. dr. Janja Ovir, [dr.med.](#), specialistka internistične onkologije
Doc. dr. Rok Petrič, [dr.med.](#), specialist splošne kirurgije
Doc. dr. Gašper Pilko, [dr.med.](#), specialist splošne kirurgije
Doc.dr. Martina Reberšek, [dr.med.](#), specialistka internistične onkologije
Mag. Ajla Sečurov Ermen, [dr.med.](#), specialistka onkologije z radioterapijo
Prof.dr. Vaneja Velenik, [dr.med.](#), specialistka onkologije in radioterapije
Dr. Neva Volk, [dr.med.](#), specialistka internistične onkologije

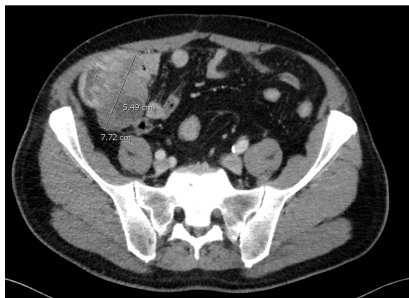
DIAGNOSTIKA

1. ANAMNEZA + STATUS



Klinično vprašanje!

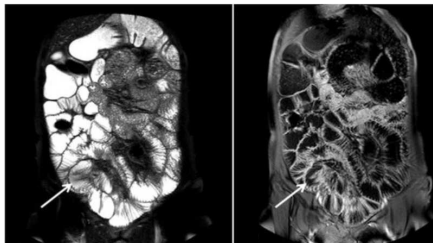
- računalniška tomografija (CT) prsnega koša in trebuha z intravensko aplikacijo kontrasta in oralno aplikacijo kontrastnega sredstva za oceno lokalne razširjenosti tumorja in morebitnih oddaljenih metastaz
- Endoskopija zgornjega prebavnega trakta/endoskopski UZ pri tumorjih ležečih v proksimalnem delu tankega črevesa – biopsija sumljivih lezij ter ocena lokalne razširjenosti z endo UZ



- v primeru slabo vidnih tumorjev eventuelno opravimo CT enterografijo ali MR enterografijo ter MRCP pri sumu na malignom v duodenumu ali v primeru obstrukcije žolčnih vodov



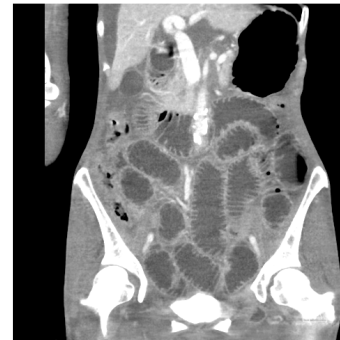
CT enterografija



MR enterografija

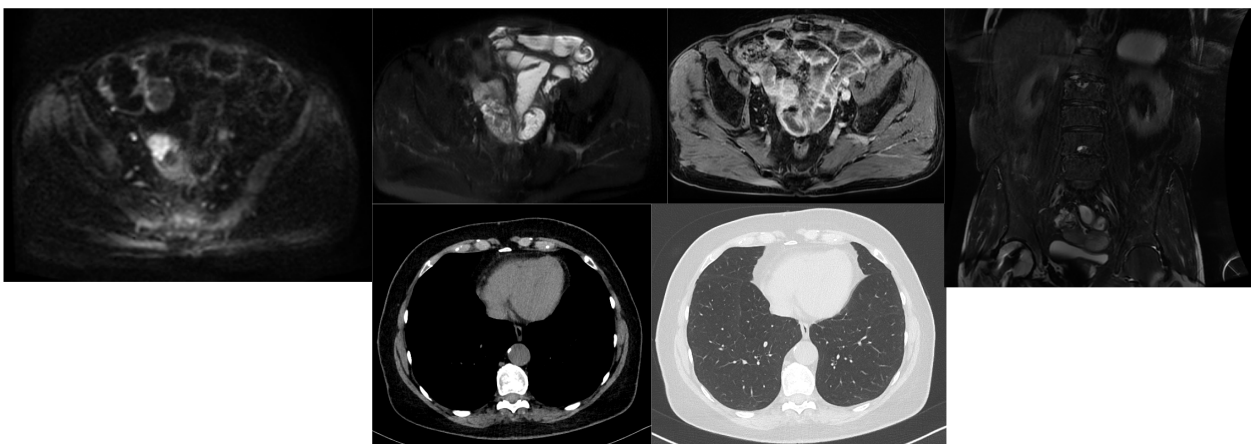


MRCP

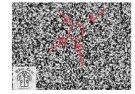


Ileus

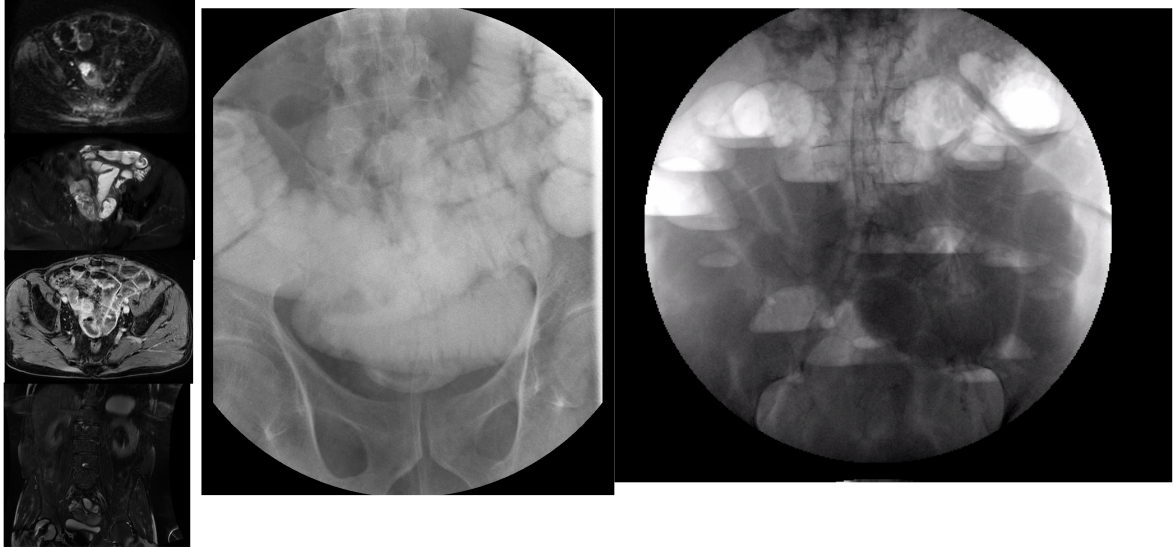
- v primeru alergije na jedno kontrastno sredstvo lahko opravimo MR abdomna z uporabo DWI in CT prsnega koša brez aplikacije KS;



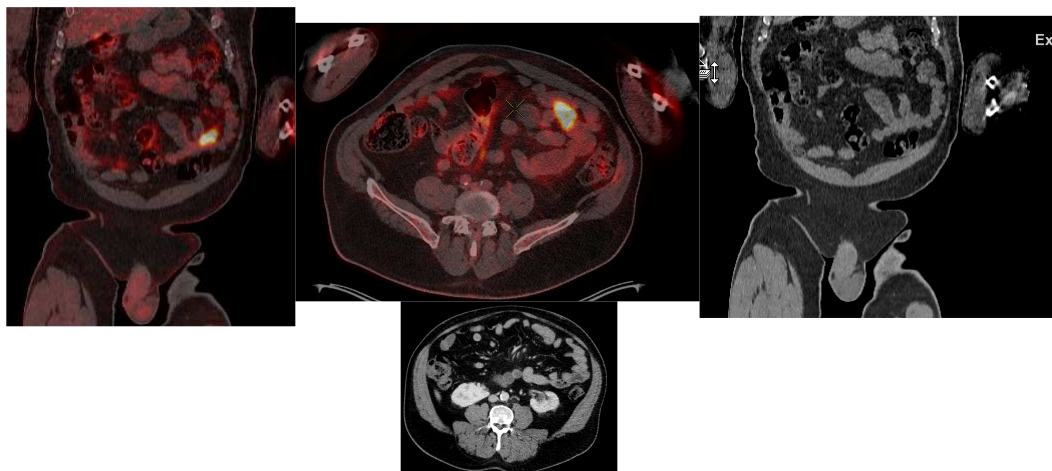
Radiologists are like "Look,
it's right here clearly"



- Rtg enterografija in kapsulna endoskopija (KI pri stenozi) pridejo le izjemoma v poštev, v kolikor druge radiološke metode niso na voljo ali niso odkrile sumljivega primarnega malignoma.



- scintigrafijo okostja (samo pri bolnikih s kliničnim sumom na prisotnost kostnih zasevkov);
- PET-CT ni indiciran v rutinski predoperativni diagnostiki raka tankega črevesja. Uporaben je pri neopredeljenih lezijah za potrditev oziroma izključitev prisotnosti zasevkov.



TNM KLASIFIKACIJA

Za določitev stadija adenokarcinomov tankega črevesa uporabljamo TNM klasifikacijo bolezni (8. revizija, 2017).

T; primarni tumor:

T x tumorja ne moremo oceniti

T 0 ni znakov tumorja

Tis displazija visoke stopnje/ karcinom »in situ«

T 1 tumor vrašča v lamino proprijo ali submukozo

T1a tumor vrašča v lamino proprijo

T1b tumor vrašča v submukozo

T 2 tumor vrašča v muskularis proprijo

T 3 tumor vrašča skozi muskularis proprijo v subserozo ali se širi v mezenterij ali v retroperitonej brez preraščanja seroze

T 4 tumor prerašča visceralni peritonej ali vrašča direktno v sosednje organe ali tkiva (druge vijuge tankega črevesa, mezenterij sosednjih vijug črevesa in abdominalne stene preko seroze, v primeru dvanajstnika invazija v trebušno slinavko ali žolčni vod)

N; področne bezgavke:

N x področnih bezgavk ne moremo oceniti

N 0 ni zasevkov v področnih bezgavkah

N 1 zasevki v 1 ali 2 regionalnih bezgavčnih ložah

N 2 zasevki v 3 ali več regionalnih bezgavčnih ložah

M; oddaljeni zasevki:

M 0 ni oddaljenih zasevkov

M 1 oddaljeni zasevki

Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij I	T1-2	N0	M0
Stadij II A	T3	N0	M0
Stadij II B	T4	N0	M0
Stadij III A	Tx	N1	M0
Stadij III B	Tx	N2	M0
Stadij IV	Tx	Nx	M1



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

SMERNICE ZA PATOLOŠKO OBDELAVO RESEKTATOV TANKEGA ČREVESA

*Gorana Gašljević
Oddelek za patologijo*

11. ŠOLA TUMORJEV PREBAVIL
Ljubljana, 02.12.2021

PATOLOŠKI PROTOKOL JE NAMENJEN ZA:

ZA: resektate karcinomov dvanajstnika, jejunuma in ileuma

NE:

Glede postopkov:

- biopsija
- rekurentni tumor
- citološki vzorec

Glede na tip tumorja:

- karcinom ampule dvanajstnika
- dobro diferencirani neuroendokrini tumor (NET) dvanajstnika
- dobro diferencirani neuroendokrini tumor (NET) jejunuma in ileuma
- limfom
- GIST
- non-GIST sarkomi



MINIMALNI PODATKI, KI JIH MORA VSEBOVATI KIRURGOVA NAPOTNICA:

- tip operacije
- lokacija tumorja pri inicialni diagnozi
- podatek o predhodnih patohistoloških preiskavah (izvidi) in laboratoriju, v katerem so bile opravljene
- predoperativni stadij tumorja
- predoperativna terapija
- informacija o vključenosti pacienta v klinično študijo (zaradi upoštevanja posebnih procedur, ki jih narekujejo študije)



SPREJEM VZORCA

- svež, čim prej po operaciji na patologijo
- če ni možno: kirurg delno odpre resektat, izprazni črevesno vsebino in ga potopi v večjo posodo z zadostno količino formalina
- odpiramo ob poteku mezenterija
- izogibamo se rezanju skozi tumor (ocena seroznega preraščanja!)



MAKROSKOPSKI PODATKI, KI JIH MORA PODATI PATOLOG

- Tip operacije
- Dimenzije resektata v mm (dolžina tankega črevesa, drugih organov npr. vranice, trebušne slinavke...)
- Lokacija tumorja: dvanajstnik, jejunum, ileum (če je le razvidno iz napotnice)
- Velikost (največji premer) tumorja
- Razdalja do bližjega intestinalnega in radialnega kirurškega roba



MIKROSKOPSKI PODATKI, KI JIH MORA PODATI PATOLOG

- Histološki tip tumorja
- Stopnja diferenciacije (gradus)
- Obseg lokalne invazije (pT – po TNM 8)
- Status bezgavk (pN – po TNM 8)
- Radikalnost posega (status robov)
- Določitev patološkega stadija
- Ocena regresije tumorja (v primeru neoadjuvantne terapije)
- Druge spremembe
- Histološko potrjene oddaljene metastaze
- Opredelitev MSI statusa



OBRAZEC ZA SINOPTIČNO POROČANJE RESEKTATA PRI ADENOKARCINOMU TANKEGA ČREVESA

Obrazec za sinoptično poročanje patološkega pregleda resektata pri karcinomu tankega črevesa

Priimek in ime bolnika Datum rojstva

Datum operacije..... Napotna ustanova / oddelek.....Kirurg.....

Naziv laboratorija za patologijo Številka biopsije

Datum sprejema vzorca.....Datum avtorizacije izvidaPatolog.....

Vrsta operacije:

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Segmentalna resekcija | <input type="checkbox"/> Drobncelični |
| <input type="checkbox"/> Ileokolična resekcija | <input type="checkbox"/> Velikocelični |
| <input type="checkbox"/> Pankreatikoduodenektomija (Whippleva resekcija) | <input type="checkbox"/> Slabo diferenciran (le, ko ni možno določiti ali gre za drobno oz velikocelični neuroendokrini ca) |
| <input type="checkbox"/> Drugo (navedi):
_____ | <input type="checkbox"/> Mešani nevroendokrini-ne-nevroendokrini tumor (MiNEM) |
| <input type="checkbox"/> Nespecificirano/nedoločljivo
_____ | <input type="checkbox"/> Nediferencirani karcinom |
| | <input type="checkbox"/> Drugi histološki tip (navedi):
_____ |

Velikost tumorja

- | | |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Največji premer: ____ cm | Histološki gradus |
| Dodatne dimenzije: ____ cm x ____ cm | <input type="checkbox"/> G1: dobro diferenciran |
| <input type="checkbox"/> Velikost ni možno določiti | <input type="checkbox"/> G2: zmerno diferenciran |

KAKOVOST PREDSTAVITVE DOKUMENTACIJE BOLNIKOV NA MULTIDISCIPLINARNEM KONZILIJU

Okrogla miza
11. šola tumorjev prebavil
2.-3.12.2021
Onkološki inštitut Ljubljana



SPLOŠNI ALGORITEM OBRAVNAVE BOLNIKA S SUMOM NA RAKAVO BOLEZEN

1. postavitve diagnoze
2. zamejitvene preiskave - TNM
- 3. multidisciplinarni konzilij!!!**
4. specifično onkološko zdravljenje



455. Zakon o pacientovih pravicah (ZPacP)

Na podlagi druge alineje prvega odstavka 107. člena in prvega odstavka 91. člena Ustave Republike Slovenije izdajam

**U K A Z
o razglasitvi Zakona o pacientovih pravicah (ZPacP)**

Razglasjam Zakon o pacientovih pravicah (ZPacP), ki ga je sprejel Državni zbor Republike Slovenije na seji 29. januarja 2008.

Št. 003-02-2/2008-2
Ljubljana, dne 6. februarja 2008

dr. Danilo Türk l.r.
Predsednik
Republike Slovenije

**Z A K O N
O PACIENTOVIH PRAVICAH (ZPacP)**

I. SPLOŠNE DOLOČBE

1. člen

(predmet in namen zakona)

(1) Ta zakon določa pravice, ki jih ima pacient oziroma pacientka (v nadaljnjem besedilu: pacient) kot uporabnik oziroma uporabnica (v nadaljnjem besedilu: uporabnik) zdravstvenih storitev pri vseh izvajalcih oziroma izvajalkah (v nadaljnjem besedilu: izvajalci) zdravstvenih storitev, postopke uveljavljanja teh pravic, kadar so te kršene, in s temi pravicami povezane dolžnosti.

(2) Namen tega zakona je omogočiti enakopravno, primerno, kakovostno in varno zdravstveno oskrbo, ki temelji na zaupanju in spoštovanju med pacientom in zdravnikom oziroma zdravico (v nadaljnjem besedilu: zdravnik) ali drugim zdravstvenim delavcem oziroma delavko (v nadaljnjem besedilu: zdravstveni delavec) ter zdravstvenim sodelavcem oziroma sodelavko (v nadaljnjem besedilu: zdravstveni sodelavec).

(3) Pravice iz zdravstvenega zavarovanja in način njihovega uveljavljanja določa poseben zakon.

2. člen

(pomen izrazov)

Posamezni izrazi, uporabljeni v tem zakonu, imajo naslednji pomen:

1. **Bliznje osebe** so druge osebe zunaj kroga ožjih družinskih članov, ki so s pacientom v zaupnem razmerju in to lastnost vsaj verjetno izkažejo.

2. **Čakalna doba** je pričakovano obdobje od vpisa v čakalni seznam do dejanskega začetka zdravljenja, izražena v dnevih ali mesecih.

3. **Čakalni čas** je razlika med vnaprej dogovorjenim časom začetka izvedbe zdravstvene storitve in njenim dejanskim začetkom, izražena v minutah.

4. **Čakalni seznam** je elektronsko ali ročno vodena zbirka podatkov o vrstnem redu zaporedno vpisanih pacientov, ki čakajo na zdravljenje oziroma uveljavitev pravice do zdravstvene storitve, za katere se pojavi čakalna doba.

5. **Druge mnenje** je mnenje za oceno istega zdravstvenega stanja in predvidenih postopkov zdravstvene oskrbe pacienta, ki ga da zdravnik ustrezne specialnosti ali konzilij istega ali drugega izvajalca zdravstvenih storitev. Zdravnik ali član oziroma članica konzilija, ki da drugo mnenje, ne sme biti oseba, ki je bila ali bo neposredno udeležena v procesu zdravljenja.

6. **Izvajalci zdravstvenih storitev** so fizične ali pravne osebe javnega ali zasebnega prava, ki opravljajo zdravstvene storitve.

7. **Javni zdravstveni zavod** je zdravstveni dom, lekarna, bolnišnica in druga oblika zdravstvene organizacije v skladu z zakonom, ki urejata zdravstveno in lekarniško dejavnost.

8. **Konzilij** je posvet dveh ali več zdravnikov, pri istem ali drugem izvajalcu zdravstvenih storitev, glede diagnoze in drugih vidikov zdravljenja oziroma zdravstvene oskrbe posameznega pacienta.

9. **Mediacija** je oblika alternativnega reševanja sporov s pomočjo ene ali dveh neodvisnih in nepristranskih strokovnih oseb, ki ne moreta izdati zavezujoče odločbe, ampak s svojim delovanjem v neformalnem postopku udeležencem pomagata doseči sporazum, ki spor razrešuje oziroma na novo ureja medsebojna razmerja.

10. **Medicinski poseg** je vsako ravnanje, ki ima preventivni, diagnostični, terapevtski ali rehabilitacijski namen in ki ga opravi zdravnik, drug zdravstveni delavec ali zdravstveni sodelavec.

11. **Mreža izvajalcev javne zdravstvene službe** so vsi javni in zasebni izvajalci zdravstvenih storitev, ki na podlagi akta o ustanovitvi ali koncesije in pogodbe z Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije opravljajo zdravstvene programe v breme javnih sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja.



Konziliji v konziliarni sobi OI

PONEDELJEK	TOREK	SREDA	ČETRTEK	PETEK
ŠČITNIČNI KONZILIJ 8.30 – 10h na E4 K0205	MELANOMSKI KONZILIJ 9-10h K0218	PULMOLOŠKI KONZILIJ 8.30-11.30 K0214	KONZILIJ ZA NETIPLJIVE LEZIJE V DOJKAH od 8.30 K0215	PREDOPERATIVNI MAMARNI KONZILIJ 7.45-9h K0237
UROLOŠKI KONZILIJ-TESTISI 13-15h K0200	KONZILIJ ZA MOŽGANSKE TUMORJE 10.30-12h K0222	GASTRO KONZILIJ 13-15h K0200	KONZILIJ RAK PROSTATE 8.30-10.30 na 2 tedna K0248	MAMARNI KONZILIJ 9h K0206
LIMFOMSKI KONZILIJ	UROLOŠKI KONZILIJ-MEHUR	KONZILIJ ZA KARCINOME REKTUMA 14-15h	MEZENHIMSKI KONZILIJ	MAMARNI RT KONZILIJ

Videokonference na oddelku E4

PONEDELJEK	TOREK	SREDA	CETRTEK	PETEK
SCITNICNI KONZILIJ 8.30h – 10h K0205	PLASTICNO ONKOLOSKI KONZILIJ 9h-11h K0216	UKC MARIBOR – ABDOMINALNI KONZILIJ 9h – 11h (vključitev onkologa ob 10h)	PLJUCNI KONZILIJ MARIBOR 12h – 14.30h (MNENJA shrani v fascikel) 1x na 2 tedna K0236	UKC LJ PULMOLOSKI KONZILIJ – TORAKALNI 11h – 13h (MNENJA shrani v fascikel) K0241
GINEKOLOSKI KONZILIJ 10.30 – K0211	UKC LJ TORAKALNI KONZILIJ ZA PREBAVILA 12.30h – 13h K0230	PLJUCNI KONZILIJ TOPOLSICA 12h – 13h (MNENJA shrani v fascikel) K0240		
UKC MARIBOR DOJKA KONZILIJ 13h-15h 1x na mesec K0244	UKC LJ ABDOMINALNI KONZILIJ 13h – 14.30 K0229	PLJUCNI KONZILIJ GOLNIK 13h – 15h (MNENJA shrani v fascikel)		

MULTIDISCIPLINARNI TIM ZA ZDRAVLJENJE TUMORJEV PREBAVIL NA OIL

KIRURGIJA:

Edhemović Ibrahim
Brecelj Erik
Pilko Gašper
Petrič Rok
Hunt Marianna Yasmin
Kramer Sonja
Žmuc Jan

INTERNISTIČNA

ONKOLOGIJA:
Ocvirk Janja
Volk Neva
Reberšek Martina
Boc Marko
Mesti Tanja
Ignjatović Marija
Hribernik Nežka

RADIOTERAPIJA:

Velenik Vaneja
Oblak Irena
Anderluh Franc
Šečerov Ermenc Ajra
Jeromen-Peressutti Ana
Korošec Peter

RADIOLOGIJA:

Boc Nina

KLINIČNA PREHRANA IN DIETOTERAPIJA:

Kozjek Rotovnik Nada, Puzić Ravnjak Nataša, Kogovšek Katja

MULTIDISCIPLINARNI TIM ZA ZDRAVLJENJE TUMORJEV PREBAVIL NA OIL

Konziliji, ki se jih udeležujemo zdravniki multidisciplinarnega tima

- videokonferenca torakalna kirurgija UKC Lj: torek, vsak teden, OIL
- videokonferenca abdominalna kirurgija UKC Lj: torek, vsak teden, OIL
- konzilij za tumorje hepatobiliarnega trakta (HPB): sreda, vsak teden, UKC Lj
- videokonferenca z UKC MB: sreda, 1x/14 dni, OIL
- **konzilij za tumorje prebavil OIL = gastro konzilij: sreda, vsak teden**
- videokonferenca s SB Jesenice: sreda, 1x/14 dni, OIL
- videokonferenca s SB Celje: sreda, 1x/14 dni, OIL
- konzilij za karcinome rektuma: sreda, vsak teden, OIL
- kirurško-radiološki konzilij in konzilij za razširjene pelvične resekcije – po potrebi, OIL

- SVIT konzilij
- NEXT generation konzilij, konzilij za tumorje neznanega izvora,...

GASTRO KONZILIJ OIL

- vsako sredo, formalni pričetek ob 12h

- običajno se prične z videokonferenco s SB Jesenice ali SB Celje (izmenjaje)

- predstavitev bolnikov, ki so že v obravnavi na OIL, običajno predstavi lečeči onkolog

- podajanje konziliarnih mnenj na osnovi dokumentacij posredovanih iz zunanjih ustanov (Izola, Nova Gorica, Novo Mesto, Murska Sobota, Slovenj Gradec, Ptuj, Brežice, Trbovlje, center IATROS, kirurgija Bitenc, DC Bled...)

- predstavitev dokumentacij iz klinik UKC Lj (GEIK)

- konzilij za karcinom rektuma

GASTRO KONZILIJ OIL

Kdo lahko dokumentacijo napoti za obravnavo na konziliju?

- specialisti OIL za bolnike, ki so že v obravnavi pri nas - osebna predstavitev
- specialisti iz zunanjih ustanov (abdominalni kirurgi, internisti,..) za bolnike, ki še niso v obravnavi na OIL – osebna predstavitev
- ZZZS (za podajo mnenj o upravičenosti do povračila stroškov zdravljenja v tujini)
- izbrani družinski zdravnik?
- **bolnik oz. njegovi svojci se za obravnavo na konziliju ne morejo naročiti sami!**

GASTRO KONZILIJ OIL

1.6. – 1.12.2021

Gastro konzilij (26)		Konzilij za karcinome rektuma (26)	Jesenice (12)	Celje (10)
Pregledanih	Naročenih			
687	706	56	52	39
povp. 26.4	povp. 27.1	povp. 2.1	povp. 4.3	povp. 3.9



Povprečno na vsakem konziliju izdanih ~ 32 konziliarnih mnenj

KAJ LAHKO ZA SABO POTEGNEJO NEZADOSTNE INFORMACIJE OB PODAJANJU KONZILIARNEGA MNENJA?

Karcinom želodca – podatek o obsegu opravljene limfadenektomije (D1 ali D2?)

→ izvlečki iz poglavja o perioperativnem zdravljenju v trenutno veljavnih priporočilih za zdravljenje adenokarcinoma želodca (april 2021):

- Pri bolnikih z nemetastatsko obliko bolezni brez predoperativnega zdravljenja se po primarni R0 resekciji stadija pT2 N0 priporoča spremljanje. Ob prisotnosti neugodnih napovednih dejavnikov (slabo diferencirani tumorji ali prisotna limfovaskularna ali perinevralna invazija ali so mlajši od 50 let in je bila napravljena < D2 limfadenektomija), se po presoji multidisciplinarnega konzilija lahko odločamo tudi za pooperativno (dopolnilno) kemoradioterapijo (glej točko 3). Če bolnik obsevanje zavrača, multidisciplinarni konzilij odloča o dobroti le pooperativne (dopolnilne) kemoterapije (glej točko 4).
- Pri bolnikih z nemetastatsko obliko bolezni po primarni R0 resekciji stadija pT3-4 N0 ali pTx N+, pri katerih je bila napravljena ≥ D2 limfadenektomija, se priporoča pooperativna (dopolnilna) kemoterapija (glej točko 4).
- Pri bolnikih z nemetastatsko obliko bolezni po primarni R0 resekciji stadija > pT2 Nx, pri katerih je bila napravljena < kot D2 limfadenektomija, se priporoča pooperativna (dopolnilna) kemoradioterapijo (glej točko 3).

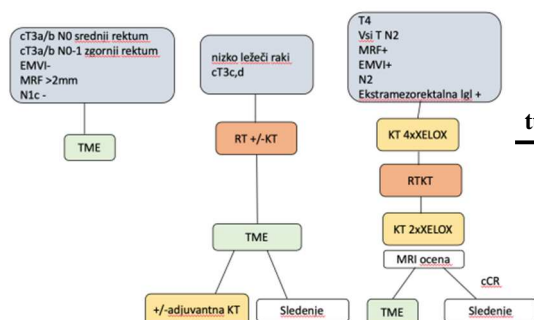
≥ D2
→ samo sledenje RTKT

→ KT RTKT

KAJ LAHKO ZA SABO POTEGNEJO NEZADOSTNE INFORMACIJE OB PODAJANJU KONZILIARNEGA MNENJA?

Karcinom rektuma – natančni podatki o višini tumorja in T stadiju, številu in legi patoloških bezgavk, statusu zajetosti MRF in prisotnosti EMVI

→ algoritem zdravljenja lokalno napredovalega raka danke iz trenutno veljavnih priporočil za zdravljenje raka debelega črevesa in danke (september 2020):



srednja 1/3, T3a/b N0 EMVI-, MRF- → OP

zgornja 1/3, T3a/b N0-1 EMVI-, MRF- → OP

spodnja 1/3 ali T3c-d → RTKT → OP ± KT

katerikoli T3 in: N2 ali MRF+ ali EMVI+ ali pozitivne ekstramezorektalne bezgavke → **kompletna predoperativna RTKT** → OP

KAJ LAHKO ZA SABO POTEGNEJO NEZADOSTNE INFORMACIJE OB PODAJANJU KONZILIARNEGA MNENJA?

Tumor anorektuma – manjkajoč kompletan patohistološki izvid

- predstavljen na konziliju kot tumor anusa s širjenjem v rektum, po MR velikosti 6 cm, brez jasnega preraščanja v okolno maščevje, brez patoloških bezgavk
- originalen patohistološki izvid ni priložen, v povzetku zdravljenja piše le, da gre za karcinom:

Adenokarcinom

- stadij c T1-2 N0
- operacija

Ploščatocelični karcinom

- stadij cT3 N0
- radikalna radiokemoterapija

KAJ LAHKO ZA SABO POTEGNEJO NEZADOSTNE INFORMACIJE OB PODAJANJU KONZILIARNEGA MNENJA?

Manjkajoči laboratorijski izvidi in pomanjkljivi oz. zavajajoči podatki o splošnem stanju

- predstavitev na konziliju:

Po telefonu izvemo, da je bolnica v slabi psiho-fizični kondiciji. Izrazito patološki so tudi jetrni testi.

Kontaktiramo dr. Lopuhovo, ki bo bolnico prevzela v podporno simptomatsko zdravljenje, ki se bo izvajalo s pomočjo paliativnega tima SB Jesenice.

- ob prvem pregledu na OI:

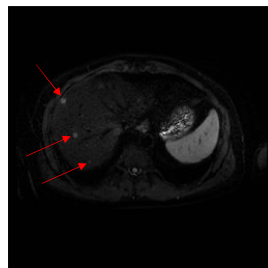
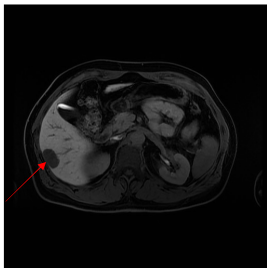
Status: performans status po WHO 1, v mirovanju je vpnoična, anikterična, acianotična, samostojno pokretna v času orientirana, pogovorljiva.

- tudi hepatogram in ostali krvni izvidi zadovoljivi → **bolnica prejme sistemsko zdravljenje**

KAJ LAHKO ZA SABO POTEGNEJO NEZADOSTNE INFORMACIJE OB PODAJANJU KONZILIARNEGA MNENJA?

Primarno generalizirana bolezen z zasevki na jetrih - manjkajoči podatki o številu in legi jetrnih zasevkov

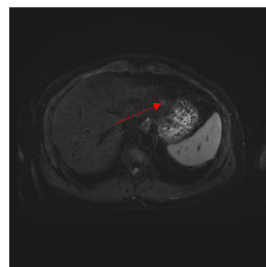
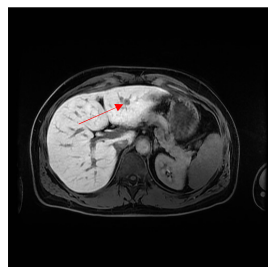
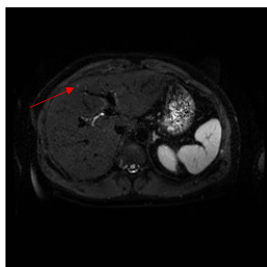
→ na konziliju predstavljeno kot številni zasevki po celih jetrih → indicirano le sistemsko zdravljenje



→ številne metastaze = 9

→ bolezen na jetrih je operabilna !

→ boljša prognoza!



KONZILIJ ZA TUMORJE PREBAVIL

Datum napotitve na konzilij:

Podatki o bolniku/bolnici:

Ime in priimek:

Datum rojstva:

Diagnoza in stadij bolezni:

Datum operacije:

Operater:

Vrsta operacije:

Patološki stadij in radikalnost:

Krajši povzetek dosedanjega zdravljenja rakave bolezni:

Spremljajoče bolezni:

- -

- -

Terapija, ki jo bolnik/bolnica trenutno prejema (zdravilo in doza):

- -

- -

Splošno stanje bolnika/bolnice (stanje zmogljivosti po WHO ali Karnofsky indeks):

Priloge:

Razlog napotitve na konzilij:

Napotni zdravnik (oziroma kontaktna oseba):

Telefonska številka kontaktne osebe:

Podpis:

Datum:

**Spremni list za obravnavo
na gastro konziliju, ki se
uporablja trenutno**

GASTRO KONZILIJ OIL

Kaj potrebujemo za ustrezno obravnavo in adekvatno podajanje konziliarnega mnenja?

1. urejena "papirologija"

- ustrezno izdana napotnica
- bolnikovi kontaktni podatki

2. krajši povzetek zdravljenja oz. dosedanje obravnave skupaj s:

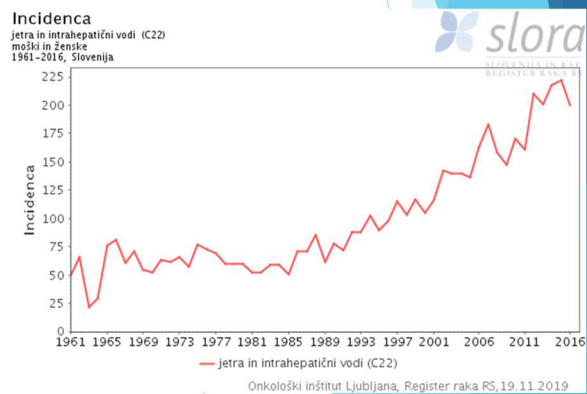
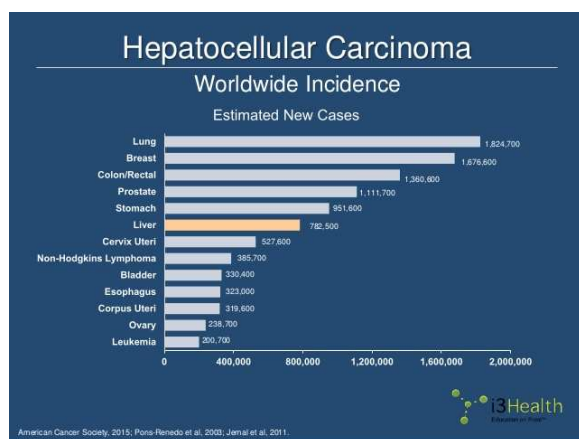
- podatki o bolnikovih spremljajočih boleznih in redni terapiji
- podatkom o bolnikovi trenutni kondiciji (PS po WHO/Karnofskem)
- jasno zastavljenim vprašanjem za konzilij
- kontaktnimi podatki napotnega zdravnika za konzultacijo v primeru kakršnihkoli nejasnosti (telefon in e-mail)

3. izvide vseh opravljenih preiskav in urejen dostop do slikovnega materiala!

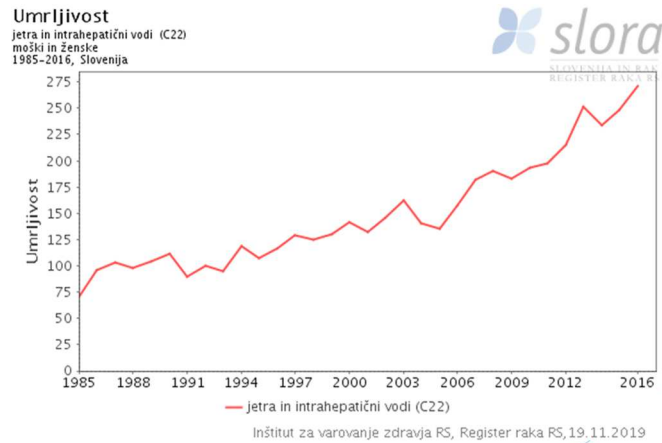
- kopijo originalnega histološkega izvida – samo povzetek ni več dovolj
- kopije pisnih izvidov opravljenih slikovnih preiskav (CT, MR, PET-CT) in urejen dostop do slik
- izvidi laboratorijskih preiskav (hemogram, biokemija, tumorski markerji)
- v primeru primarno operiranih bolnikov tudi zapisnik poteka operacije

HCC - novosti in standardi

Janja Ocvirk



umrljivost



HCC

The **fourth most common** cause of cancer-related death worldwide¹

HCC accounts for **>80% of primary liver cancers** worldwide¹

Chronic HBV and HCV infection are the most important causes of HCC and account for 80% of HCC cases globally¹

It is estimated that **72% of cases occur in Asia** (more than 50% in China)²

Staging of HCC is important to determine outcome and planning of optimal therapy. While there are a number staging systems used, the **BCLC is currently commonly used to compare clinical outcomes**.³

► BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; TACE, transarterial chemoembolisation
1. Yang JD, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16:589-604
2. Singal AG, et al. J Hepatol. 2020;72:250-61
3. Bruix J, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16:617-30

HCC

Je četrty najbolj pogost vzrok smrti zaradi raka v svetu¹

HCC zaejma >80% primarnih jetrnih malignih bolezni¹

Kronična okužba s HBV in HCV je napogostejši vzrok in zajema okoli 80% HCC globalno¹

72% vseh HCC predstavlja populacija Azije (vek kot 50% Kitajska)²

Staging HCC je pomemben za določitev izida in načrtovanje zdravljenja. Uporablja se več staging sistemov, vendar je **BCLC najbolj uporaben, saj omogoča tudi primerjevo kliničnih izidov**.³

► BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; TACE, transarterial chemoembolisation
 1. Yang JD, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16:589-604
 2. Singal AG, et al. J Hepatol. 2020;72:250-61
 3. Bruix J, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16:617-30

BCLC Staging sistem

BCLC Staging				
BCLC Stage	ECOG PS	Tumor Size/Number, Vascular Involvement, Etc	Child-Pugh Score	
0	Very early	0	Solitary <2 cm nodule	A
A	Early	0	Solitary <5 cm nodule or up to 3 nodules each ≤3 cm	A - B
B	Intermediate	0	Large/multinodular	A - B
C	Advanced	1-2	Portal venous invasion and/or extrahepatic spread (N+ or M+)	A - B
D	Terminal	>2	Any of the above	C

BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; Livert et al, 1999.

Table 2. Child Pugh-Turcotte (CTP) Score			
Parameters	Points		
	1	2	3
Serum Bilirubin(mg/dl)	2.0	2-3	>3.0
Serum Albumin(g/dl)	≥3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin Time (Prolongation (s))	1-4	5-6	>6
Hepatic encephalopathy	None	Minimal	Advanced
Ascites	None	Slight	Moderate
One and two year survival based on CTP Score			
Class	1 yr	2 yr	
A (5-6 points)	100 %	85 %	
B (7-9 points)	80%	60%	
C (10-15 points)	45%	35%	

Data from Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG. The liver and portal hypertension. Philadelphia: Saunders; 1964. p.50-64

HCC

	BCLC staging	Survival rate with current therapy	Standard of care treatment
Early and intermediate HCC	Stage 0-A	>5 years	Ablation, resection, transplantation
	Stage B	>2.5 years	Chemoembolisation (TACE)
Advanced HCC	Stage C	>1 year	Systemic therapy
	Stage D	3 months	Best supportive care

► BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; TACE, transarterial chemoembolisation
1. Yang JD, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16:589-604
2. Singal AG, et al. J Hepatol. 2020;72:250-61
3. Bruix J, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16:617-30

7

1L za napredovali HCC

Phase 3 SHARP trial of sorafenib vs placebo: study design¹

- Eligibility**
- Advanced HCC*
 - Child-Pugh A
 - ECOG PS 0-2
 - No prior systemic therapy
- Stratification**
- Geographic region
 - ECOG PS (0 vs 1-2)
 - MVI/EHS (present/absent)

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

Sorafenib
400 mg BID
(n=299)

Placebo
(n=303)

- Primary endpoints**
- OS
 - TTSP[†]
- Secondary endpoints**
- TTP
 - DCR
 - Safety[‡]

Note: same study design was used for SHARP-AP²

*Not eligible for, or had disease progression after surgical or locoregional therapies.
[†]Assessed by the Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary Symptom Index-8 (FSHI-8).
[‡]Assessed using version 3.0 of the USA National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE).
 BID, twice daily; DCR, disease control rate; EHS, extrahepatic spread; MVI, macroscopic vascular invasion; OS, overall survival; TTP, time to treatment progression; TTSP, time to symptomatic progression.
 1. Llovet JM et al. N Engl J Med. 2008;359(4):378-390;

SHARP: Karakteristike bolnikov

Characteristic	Sorafenib (n = 299)	Placebo (n = 303)
Median age, yrs	65	66
Male, %	87	87
Etiology, %		
▪ HBV	19	18
▪ HCV	29	27
▪ Alcohol only	26	26
▪ Other	9	10
Previous therapies, %		
▪ Surgical resection	19	21
▪ Locoregional therapies	29	30

BCLC stage (stage B: 18.1% vs. 16.8%; stage C: 81.6% vs. 83.2%; stage D: <1% vs. 0%) in sorafenib and placebo respective

SHARP - učinkovitost

Efficacy parameter	Sorafenib (n=299)	Placebo (n=303)	P-value	HR (95% CI)
Median OS, months (95% CI)	10.7 (9.4-13.3)	7.9 (6.8-9.1)	0.00058	0.69 (0.55-0.87)
Median TTP, months (95% CI)	5.5 (4.1-6.9)	2.8 (2.7-3.9)	0.000007	0.58 (0.45-0.74)

1. Llovet JM et al. N Engl J Med. 2008;359(4):378-390;

11

SHARP: sorafenib in prenosljivost pri HCC

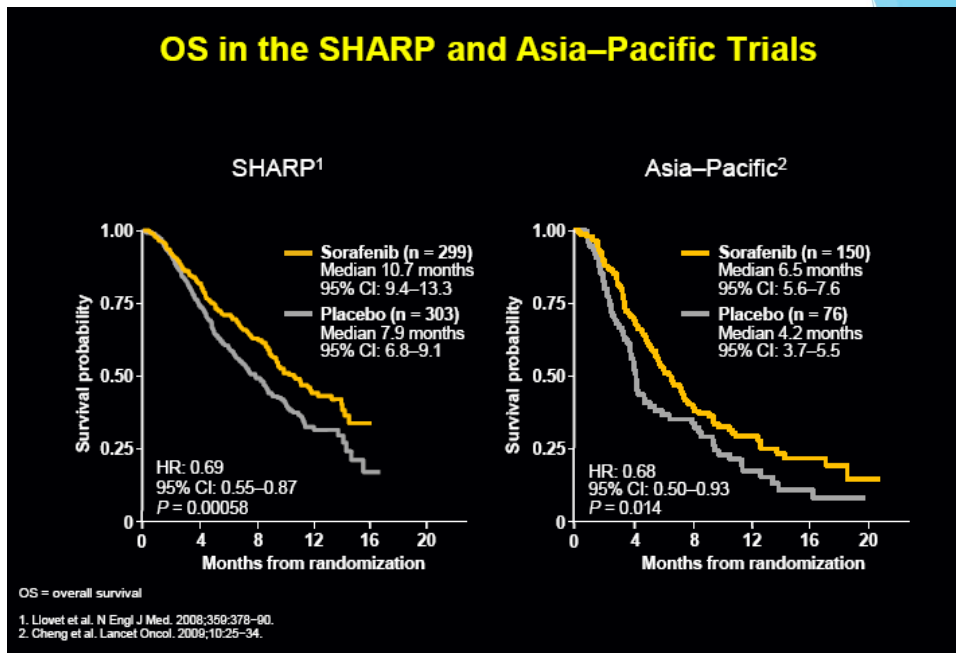
Adverse event*	Incidence by grade (%) (N=297)	
Diarrhoea	39	8 [†]
Fatigue	22	4
HFSR	21	8 [†]
Rash/desquamation	16	1 [†]
Anorexia	14	<1 [†]
Abdominal pain	8	2 [†]
Liver dysfunction	<1	<1 [†]
Nausea	11	<1 [†]
Vomiting	5	1 [†]
Weight loss	9	2 [†]
Hypertension	5	2 [†]

*Defined by NCI CTC (version 3.0) that occurred in at least 5% of patients; [†]No grade 4 events reported.

HFSR, hand-foot skin reaction.

Llovet JM et al. N Engl J Med 2008;359:378-90; EASL-EORTC Clinical Practice: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012;56:908-43; Verslype C et al. ESMO guidelines. Ann Oncol 2012;23(Suppl 7):vii41-8.

OS in the SHARP and Asia-Pacific Trials



Data from SHARP and real-world practice support use of sorafenib in intermediate HCC

SHARP¹ BCLC-B subgroup

- Increased OS and TTP with sorafenib (n=54) vs placebo (n=51)
 - Median OS: 14.5 vs 11.4 months (HR: 0.72; 95% CI: 0.38-1.38)
 - Median TTP: 6.9 vs 4.4 months (HR: 0.47; 95% CI: 0.23-0.96)

SHARP¹ previous TACE subgroup

- Increased OS and TTP with sorafenib (n=86) vs placebo (n=90)
 - Median OS: 11.9 vs 9.9 months (HR: 0.75; 95% CI: 0.49-1.14)
 - Median TTP: 5.8 vs 4.0 months (HR: 0.57; 95% CI: 0.36-0.91)

SOFA²

- Good efficacy demonstrated in BCLC-B HCC
 - Longer survival in BCLC-B vs BCLC-C patients: 20.6 vs 8.4 months

INSIGHT³

- Good efficacy demonstrated in BCLC-B HCC
 - Longer survival in BCLC-B vs BCLC-C patients: 19.6 vs 14.5 months

GIDEON interim analysis⁴

- Similar safety profile for sorafenib across BCLC stages

BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio; OS, overall survival; TTP, time to progression

1. Bruix J et al. J Hepatol. 2012;57:821-9; 2. Iavarone M et al. Hepatology 2011;54:2055-63; 3. Ganten TM et al. ESMO 2012; poster 77;

4. Lencioni R et al. Eur J Cancer 2011;47 (Suppl 1):abstract 6500

Lenvatinib - REFLECT

REFLECT (NCT01761266): mednarodna multicentrična, randomizirana odprta raziskava faze 3, ki je vključevala 954 bolnikov z napredovalim HCC

Ocena manjvrednosti of za lenvatinib v primerjavi s sorafenibom za celokupno preživetje OS

Primarni cilj: OS

Sekundarni cilji: PFS, ORR (mRECIST in RECIST v1.1)

Vključena populacija bolnikov: BCLC stage B: 20%; stage C: 80%

BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; CI, confidence interval; mRECIST, modified RECIST;
ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
Sources: lenvatinib summary of product characteristics dated June 2020; lenvatinib US prescribing information dated February 2020

15

Efficacy parameters	Lenvatinib	Sorafenib
	N=478	N=476
Overall survival		
Number of deaths (%)	351 (73)	350 (74)
Median OS in months (95% CI)	13.6 (12.1-14.9)	12.3 (10.4-13.9)
Hazard ratio (95% CI)	0.92 (0.79-1.06)	
Progression-free survival (mRECIST)		
Number of events (%)	311 (65)	323 (68)
Median PFS in months (95% CI)	7.3 (5.6-7.5)	3.6 (3.6-3.7)
Hazard ratio (95% CI) and P-value	0.64 (0.55-0.75); <0.001	
Objective response rate (mRECIST)		
Objective response rate	41%	12%
Complete responses, n (%)	10 (2.1)	4 (0.8)
Partial responses, n (%)	184 (38.5)	55 (11.6)
95% CI	(36-45)	(10-16)
P-value	<0.001	
Progression-free survival (RECIST 1.1)		
Number of events (%)	307 (64)	320 (67)
Median PFS in months (95% CI)	7.3 (5.6-7.5)	3.6 (3.6-3.9)
Hazard ratio (95% CI)	0.65 (0.56-0.77)	
Objective response rate (RECIST 1.1)		
Objective response rate	19%	7%
Complete responses, n (%)	2 (0.4)	1 (0.2)
Partial responses, n (%)	88 (18.4)	30 (6.3)
95% CI	(15-22)	(4-9)

▶ BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; CI, confidence interval; mRECIST, modified RECIST;
▶ ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
▶ Sources: lenvatinib summary of product characteristics dated June 2020; lenvatinib US prescribing information dated February 2020

16

Sorafenib in lenvatinib - varnost pri HCC pbolnikih

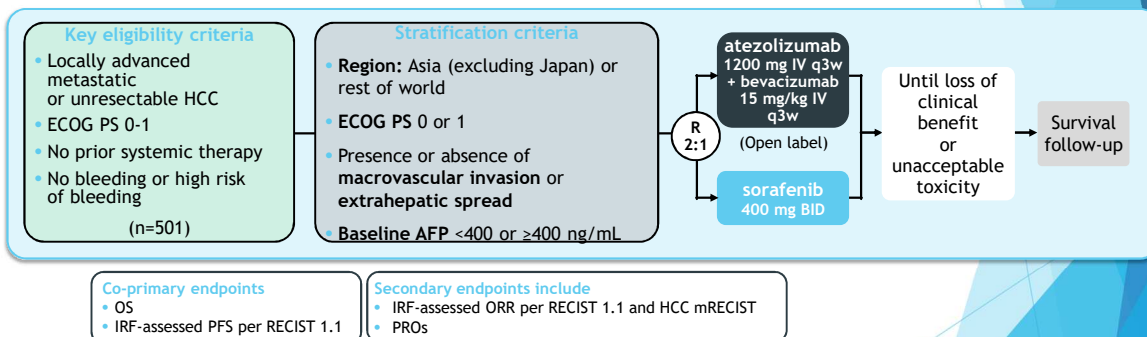
Most common adverse reactions (≥20%)

sorafenib-treated patients in SHARP trial	Diarrhoea - fatigue - hand-foot skin reaction - weight loss - anorexia - nausea - abdominal pain
lenvatinib-treated patients in REFLECT trial	Hypertension - fatigue - diarrhoea - decreased appetite - arthralgia/myalgia - decreased weight - abdominal pain - palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome - proteinuria - dysphonia - haemorrhagic events - hypothyroidism - nausea

Sources: sorafenib SmPC; lenvatinib SmPC

17

IMbrave150 klinična raziskava



AFP, alpha-fetoprotein; BID, twice a day; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HCC, hepatocellular carcinoma; IRF, independent review facility; IV, intravenous; mRECIST, modified RECIST; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PD-L1, programmed death-ligand 1; PFS, progression-free survival; PRO, patient-reported outcome; q3w, every 3 weeks; R, randomization; RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumours; VEGF, vascular endothelial growth factor

Finn RS, et al. N Engl J Med. 2020;382:1894-905

18

IMbrave150- rezultati učinkovitosti: primarni cilji raziskave

	atezolizumab + bevacizumab (n=336)	sorafenib (n=165)
Median OS (95% CI), months	NE	13.2 (10.4-NE)
OS, HR (95% CI)		0.58 (0.42-0.79)
P-value		<0.001
Median PFS (95% CI) per IRF RECIST v1.1, months	6.8 (5.7-8.3)	4.3 (4.0-5.6)
PFS, HR (95% CI)		0.59 (0.47-0.76)
P-value		<0.001

► Finn RS, et al. N Engl J Med. 2020;382:1894-905

19

IMbrave150 rezultati učinkovitosti: sekundarni cilji raziskave

	atezolizumab + bevacizumab (n=326)	sorafenib (n=159)
Confirmed ORR per IRF RECIST v1.1, % (95% CI)	27.3 (22.5-32.5)	11.9 (7.4-18.0)
P-value		<0.001

	atezolizumab + bevacizumab (n=325)	sorafenib (n=158)
Confirmed ORR per HCC specific mRECIST, % (95% CI)	33.2 (28.1-38.6)	13.3 (8.4-19.6)
P-value		<0.001

► Finn RS, et al. N Engl J Med. 2020;382:1894-905

20

IMbrave150 varnost

Variables, n (%)	atezolizumab + bevacizumab (n=329)	sorafenib (n=156)
Patients with an AE from any cause	323 (98.2)	154 (98.7)
Grade 3-4 AEs (numbers represents the highest grades assigned)	186 (56.5)	86 (55.1)
Grade 5 AEs	15* (4.6)	9** (5.8)
Serious adverse event	125 (38.0)	48 (30.8)
AEs leading to withdrawal from any trial drug	51 (15.5)	16 (10.3)
AEs leading to dose modification or interruption of any trial drug	163 (49.5)	95 (60.9)
Dose interruption of any trial treatment	163 (49.5)	64 (41.0)
Dose modification of sorafenib	-	58 (37.2)

*Grade 5 events in the atezolizumab–bevacizumab group: gastrointestinal haemorrhage (in 3 patients), pneumonia (in 2 patients), empyema, gastric ulcer perforation, abnormal hepatic function, liver injury, multiple-organ dysfunction syndrome, oesophageal varices haemorrhage, subarachnoid haemorrhage, respiratory distress, sepsis, and cardiac arrest (in 1 patient each)

**Grade 5 events in the sorafenib group: death (in 2 patients), hepatic cirrhosis (in 2 patients), cardiac arrest, cardiac failure, general physical health deterioration, hepatitis E, and peritoneal haemorrhage (in 1 patient each)

▶ AEs, adverse events
▶ Finn RS, et al. N Engl J Med. 2020;382:1894-905

21

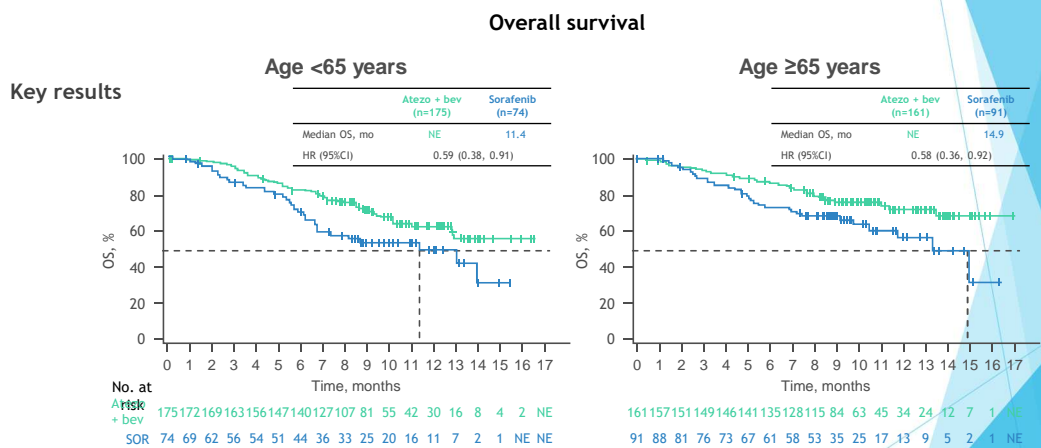
IMbrave150 - zaključki

- ▶ IMbrave150 demonstrated a **statistically significant improvement in OS and PFS with atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib** in the first-line setting in patients with advanced HCC
- ▶ Times to response were similar in the combination and sorafenib arms
- ▶ **Response rates were significantly higher** in the combination arm
- ▶ The trial was conducted in a patient population that had preserved liver function (Child-Pugh class A) and a decreased risk of variceal bleeding. **The safety** of the combination in a **broader population warrants further study**

Finn RS, et al. N Engl J Med. 2020;382:1894-905

22

Atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): Results from older adults enrolled in IMbrave150



Li D, et al. Ann Oncol 2020;31(suppl):abstr O-8

Atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib za HCC: Rezultati za starejšo populacijo bolnikov vključenih v IMbrave150

AEs occurring in ≥15% of patients treated with atezolizumab + bevacizumab, n (%)	<65 years (n=171)	≥65 years (n=158)
Hypertension	47 (27)	51 (32)
Fatigue	24 (14)	43 (27)
Diarrhoea	28 (16)	34 (22)
Appetite decreased	26 (15)	32 (20)
Pyrexia	29 (17)	30 (19)
Pruritus	35 (20)	29 (18)
Proteinuria	39 (23)	27 (17)
AST increased	39 (23)	25 (16)

- ▶ Pri starejši populaciji bolnikov (≥65 years) z napredovalim HCC, atezolizumab + bevacizumab ima dokazane klinično pomembne koristi brez dodatnih pomembnih neželenih učinkov

Li D, et al. Ann Oncol 2020;31(suppl):abstr O-8

CheckMate 459: long-term efficacy outcomes with nivolumab versus sorafenib as first-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma - Sangro B, et al

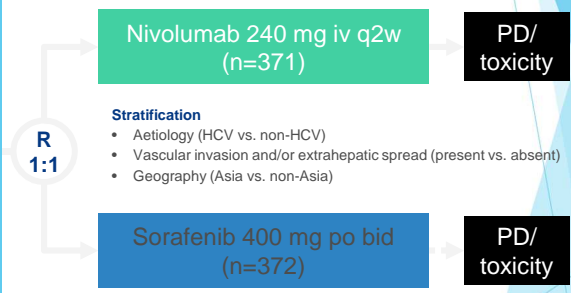
Study objective

- ▶ To evaluate the long-term efficacy and safety of nivolumab as a 1L treatment for patients with advanced HCC

Key patient inclusion criteria

- Advanced HCC
- Ineligible for surgery and/or loco-regional therapy or PD after surgery and/or loco-regional therapy
- Child-Pugh class A
- Systemic therapy naïve
- ECOG PS 0-1

(n=743)



PRIMARY ENDPOINT

- OS

SECONDARY ENDPOINTS

- ORR, PFS, efficacy by PD-L1 status, safety

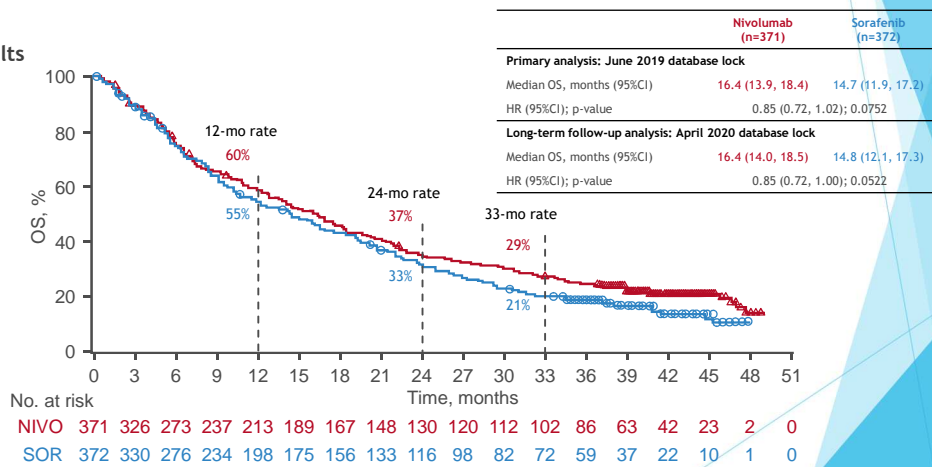
Sangro B, et al. Ann Oncol 2020;31(suppl):abstr LBA-3

This talk was presented at the 22nd ESMO WCGC on 1 July 2020 at 18:20

CheckMate 459: long-term efficacy outcomes with nivolumab versus sorafenib as first-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma - Sangro B, et al

Overall survival

Key results

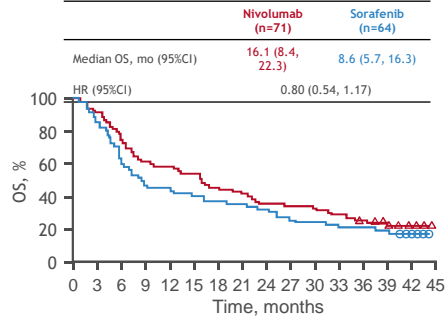


Sangro B, et al. Ann Oncol 2020;31(suppl):abstr LBA-3

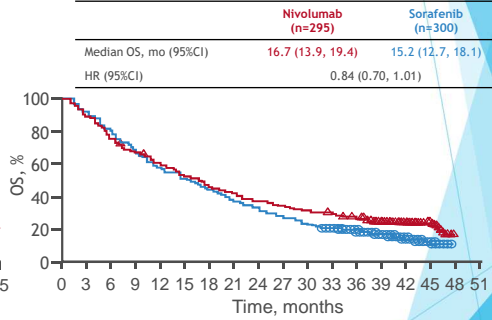
CheckMate 459: long-term efficacy outcomes with nivolumab versus sorafenib as first-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma - Sangro B, et al

Overall survival by PD-L1 expression

Key results (cont.) Tumour-cell PD-L1 expression ≥1%



Tumour-cell PD-L1 expression <1%



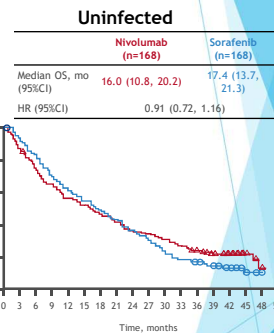
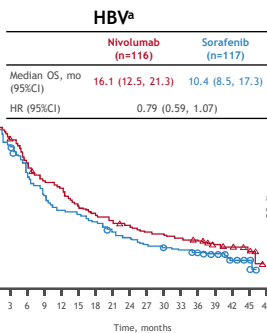
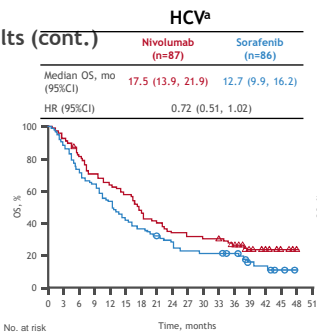
No. at risk	Tumour-cell PD-L1 expression ≥1%											Tumour-cell PD-L1 expression <1%																										
	NIVO	71	64	53	43	41	38	32	29	25	24	23	20	16	12	8	0	SOR	64	53	37	29	28	25	23	22	20	17	15	14	13	12	7	0				
		295	257	216	190	169	148	133	117	104	95	88	81	69	50	34	23	2	0		300	271	233	199	165	145	128	106	93	78	65	56	45	25	15	10	1	0

Sangro B, et al. Ann Oncol 2020;31(suppl):abstr LBA-3

CheckMate 459: long-term efficacy outcomes with nivolumab versus sorafenib as first-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma - Sangro B, et al

Overall survival by aetiology

Key results (cont.)



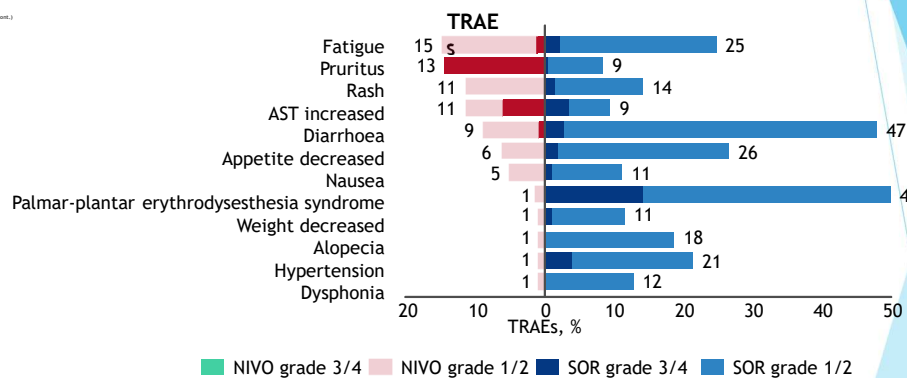
No. at risk	HCV ^a											HBV ^a											Uninfected															
	NIVO	87	77	67	58	53	48	40	34	29	27	26	25	20	13	8	4	1	0	SOR	87	74	61	54	43	34	30	25	22	18	17	14	7	5	2	0	0	
		116	106	86	72	68	56	51	46	42	37	36	33	31	21	14	9	0		117	101	77	63	53	50	45	37	33	29	27	24	21	17	8	4	0		
		168	143	120	107	92	85	76	68	59	56	50	44	35	29	20	10	1	0		168	154	137	116	101	90	80	70	60	50	37	30	23	13	9	4	1	0

^aPatients could have had active or resolved HBV or HCV infection as a risk factor for HCC

Sangro B, et al. Ann Oncol 2020;31(suppl):abstr LBA-3

CheckMate 459: long-term efficacy outcomes with nivolumab versus sorafenib as first-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma - Sangro B, et al

Key results (cont.)



Conclusions

- ▶ In patients with advanced HCC, 1L nivolumab continued to demonstrate improvements in OS regardless of PD-L1 status or viral aetiology and had a manageable safety profile

Sangro B, et al. Ann Oncol 2020;31(suppl):abstr LBA-3

2 linija sistemskega zdravljenja

2 linija sistemskega zdravljenja

Regorafenib

Nivolumab

Cabozantinib

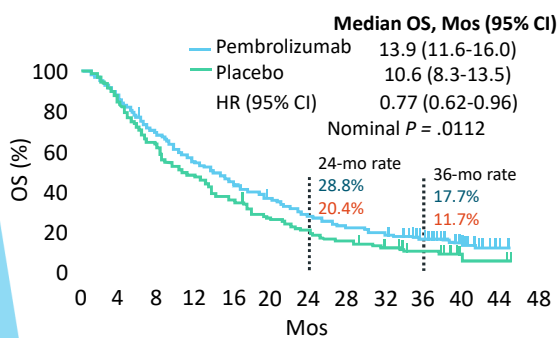
Pembrolizumab

Ramucirumab

Nivolumab
+ ipilimumab

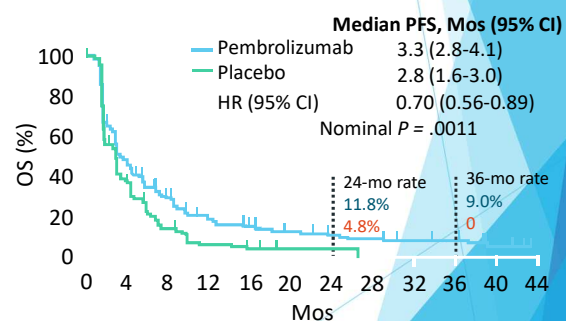
KEYNOTE-240: Pembrolizumab for Patients With Previously Treated HCC

- ▶ Randomized, double-blind phase III trial of pembrolizumab vs placebo (both with BSC) for pts with advanced HCC with intolerance to or PD on or after sorafenib; Child-Pugh A (N = 413)
- ▶ Failed to reach prespecified level of statistical significance for OS, PFS in primary analysis (prespecified $P = .0174$ [OS] and $P = .002$ [PFS] required) (median f/u 10.6-13.8 mos); updated analysis with additional 18 mos f/u



▪ ORR: pembrolizumab, 18.3%; placebo 4.4%

Finn. JCO. 2020;38:193. Merle. ASCO GI 2021. Abstr 268.



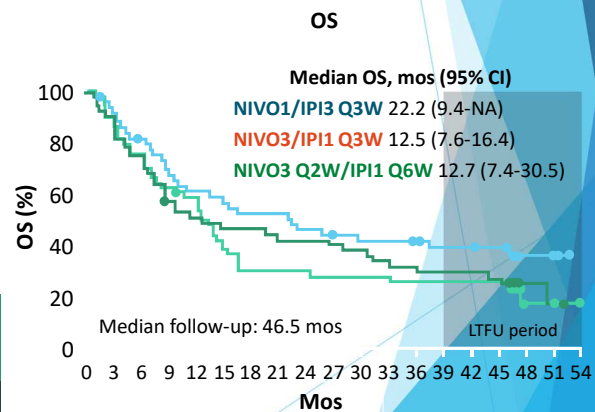
CheckMate 040: Nivolumab + Ipilimumab for Advanced HCC

▶ Open-label phase I/II trial of 3 different dosing schemes of **nivolumab + ipilimumab** for patients with advanced HCC and prior sorafenib treatment; Child-Pugh score A5-A6; ECOG PS 0/1

▶ Dosing:

- ▶ **NIVO1/IPI3 Q3W**: nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg Q3W (4 doses)
- ▶ **NIVO3/IPI1 Q3W**: nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg Q3W (4 doses), each followed by nivolumab 240 mg Q2W
- ▶ **NIVO3 Q2W/IPI1 Q6W**: nivolumab 3 mg/kg Q2W + ipilimumab 1 mg/kg Q6W

	NIVO1/IPI3 Q3W (n = 50)	NIVO3/IPI1 Q3W (n = 49)	NIVO3 Q2W/IPI1 Q6W (n = 49)
ORR, % (95% CI)	32 (20-47)	31 (18-45)	31 (18-45)



Yau. JAMA Oncol. 2020;6:e204564. El-Khoueiry. ASCO GI 2021. Abstr 269.

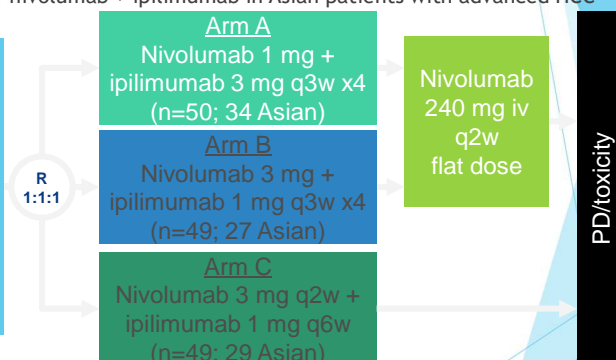
Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalysis of the CheckMate 040 study

Study objective

- ▶ To evaluate the efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab in Asian patients with advanced HCC

Key patient inclusion criteria

- Advanced HCC
 - Sorafenib naïve or progression after or intolerant to sorafenib
 - Child-Pugh A5 or A6
 - HBV, HCV or non-viral HCC
 - ECOG PS 0-1
- (n=71)



PRIMARY ENDPOINTS

- Safety, ORR (RECIST v1.1, investigator assessed), DoR

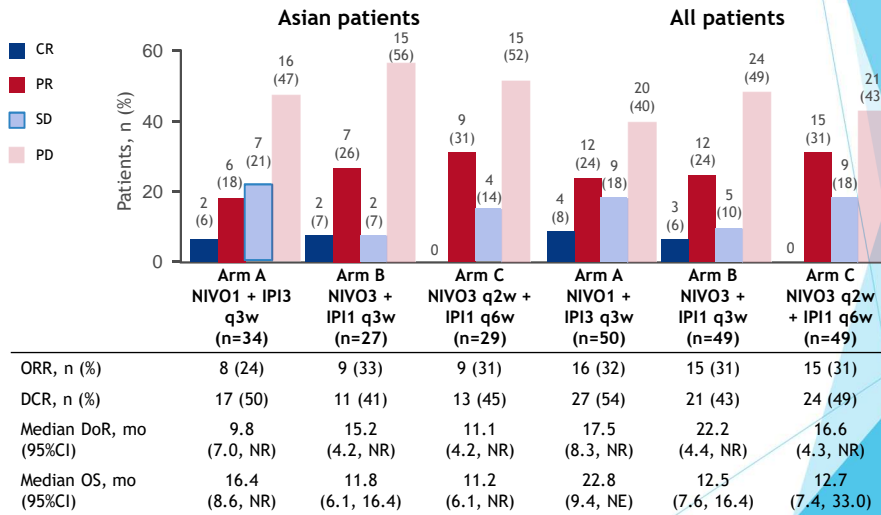
SECONDARY ENDPOINTS

- DCR, TTR, TTP, PFS, OS

Yao T, et al. Ann Oncol 2020;31(suppl):abstr O-5

This talk was presented at the 22nd ESMO WCGC on 1 July 2020 at 18:29

Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalysis of the CheckMate 040 study



Yao T, et al. Ann Oncol 2020;31(suppl):abstr O-5

Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalysis of the CheckMate 040 study

Key results (cont.)

Grade 3/4 TRAEs, n (%)	Asian patients			All patients		
	Arm A NIVO1 + IPI3 q3w (n=33)	Arm B NIVO3 + IPI1 q3w (n=27)	Arm C NIVO3 q2w + IPI1 q6w (n=29)	Arm A NIVO1 + IPI3 q3w (n=49)	Arm B NIVO3 + IPI1 q3w (n=49)	Arm C NIVO3 q2w + IPI1 q6w (n=48)
Any	17 (52)	7 (26)	8 (28)	26 (53)	14 (29)	15 (31)
Pruritus	1 (3)	0	0	2 (4)	0	0
Rash	1 (3)	1 (4)	0	2 (4)	2 (4)	0
Diarrhoea	1 (3)	0	0	2 (4)	1 (2)	1 (2)
AST increased	5 (15)	3 (11)	2 (7)	8 (16)	4 (8)	2 (4)
Fatigue	0	0	0	1 (2)	0	0
ALT increased	3 (9)	2 (7)	0	4 (8)	3 (6)	0

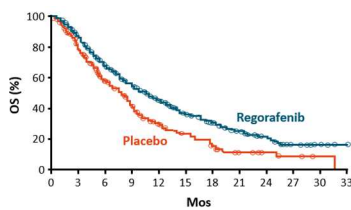
Conclusions

- ▶ In Asian patients with advanced HCC, nivolumab + ipilimumab demonstrated clinically meaningful responses, particularly in the nivolumab 1 + ipilimumab 3 arm
- ▶ The safety profile was manageable with no new safety signals observed

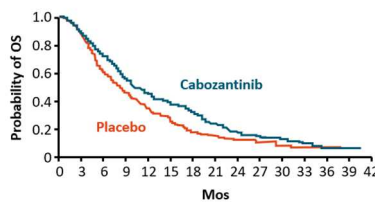
Yao T, et al. Ann Oncol 2020;31(suppl):abstr O-5

Multiple VEGF-Targeted Therapies Have Activity After Sorafenib: Phase III Data

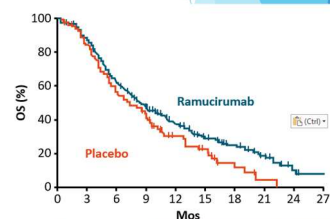
RESORCE	CELESTIAL	REACH-2
Regorafenib vs placebo	Cabozantinib vs placebo (N = 707)	Ramucirumab vs placebo
2L, sorafenib-tolerating pts only (N = 573)	2L or 3L (N = 707)	2L, AFP \geq 400 ng/mL (N = 292)
Median OS: 10.6 vs 8.0 mos	Median OS: 10.2 vs 8.0 mos	Median OS: 8.5 vs 7.3 mos
HR: 0.63 (P < .0001)	HR: 0.76 (P = .005)	HR: 0.71 (P = .0199)



Regorafenib: multitargeted TKI



Cabozantinib multitargeted TKI



Ramucirumab anti-VEGFR2 Ab

Bruix. Lancet. 2017;389:56. Abou-Alfa. NEJM. 2018;379:54. Zhu. Lancet Oncol. 2019;20:282.

RESORCE Trial Design

Clinicaltrials.gov NCT01774344

- HCC patients with documented radiological progression during sorafenib treatment

- Stratified by:
 - Geographic region (Asia vs ROW)
 - Macrovascular invasion
 - Extrahepatic disease
 - ECOG PS (0 vs 1)
 - AFP (<400 ng/mL vs \geq 400 ng/mL)

R
2:1

Regorafenib
160 mg po once daily
3 weeks on / 1 week off
(4-week cycle)
(n=379)

N= 573

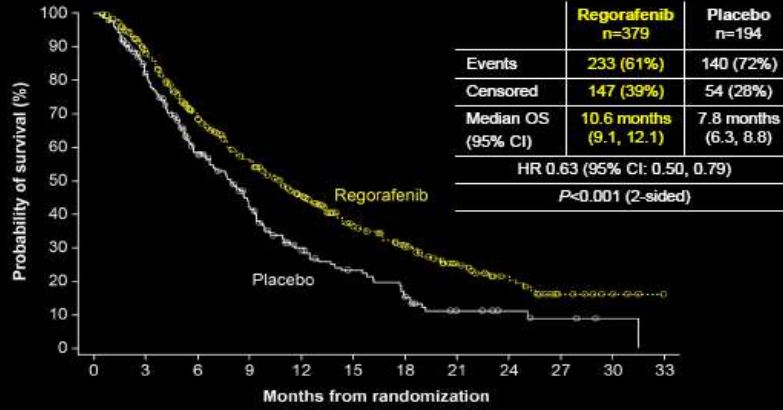
Placebo
(n=194)

- 152 centers in 21 countries in North and South America, Europe, Australia, Asia
- All patients received best supportive care
- Treat until progression, unacceptable toxicity, or withdrawal

ROW, rest of the world; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; AFP, alpha-fetoprotein

Presented at: 2016 World Congress on GI Cancer, June 28 - July 2, 2016; Barcelona, Spain. Abstracts LBA03.

Regorafenib vs Placebo in Second Line Overall Survival (OS)

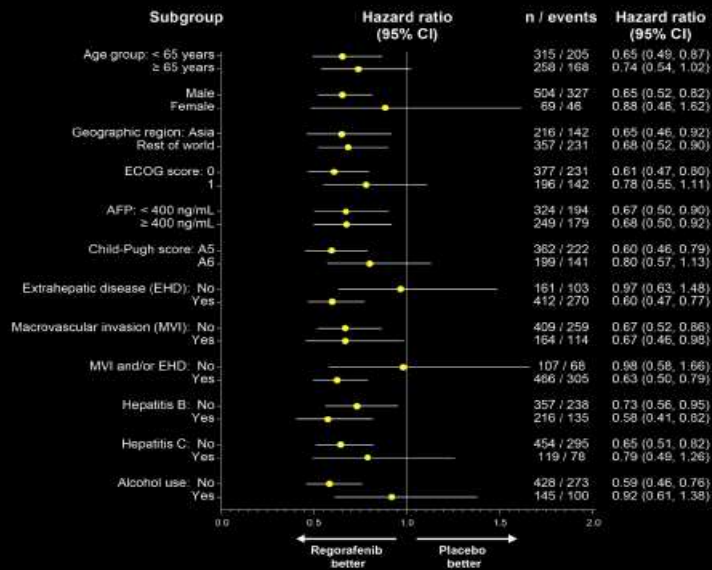


Number at risk

	379	316	224	170	122	78	54	34	21	10	4	0
Regorafenib	379	316	224	170	122	78	54	34	21	10	4	0
Placebo	194	149	95	62	37	26	16	8	5	3	1	0

Presented at: 2016 World Congress on GI Cancer, June 28 - July 2, 2016; Barcelona, Spain. Abstracts LBA03.

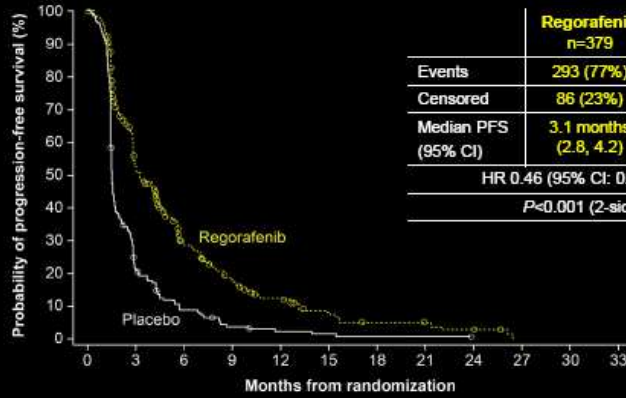
Subgroup Analysis of OS



AFP, alpha-fetoprotein.

Presented at: 2016 World Congress on GI Cancer, June 28 - July 2, 2016; Barcelona, Spain. Abstracts LBA03.

Progression-free Survival (PFS)



	Regorafenib n=379	Placebo n=194
Events	293 (77%)	181 (93%)
Censored	86 (23%)	13 (7%)
Median PFS (95% CI)	3.1 months (2.8, 4.2)	1.5 months (1.4, 1.6)
HR 0.46 (95% CI: 0.37, 0.56)		
P<0.001 (2-sided)		

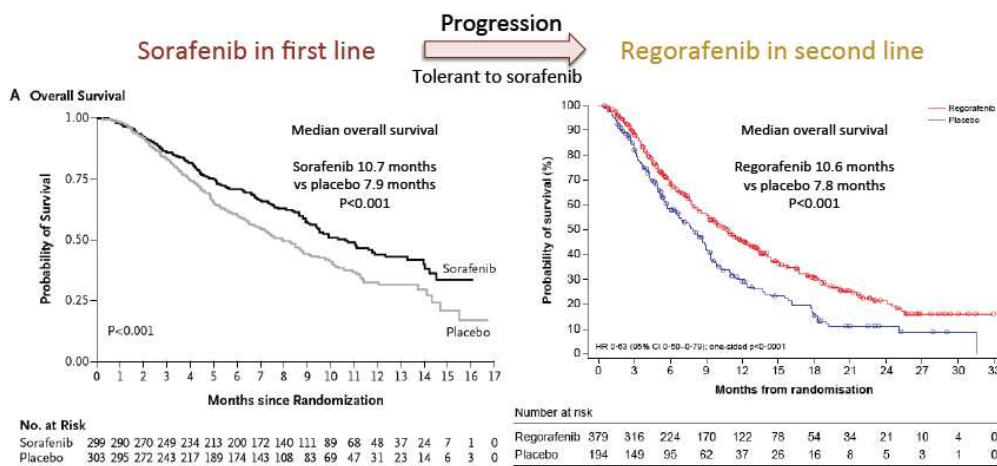
Number at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Regorafenib	379	166	76	43	27	14	8	7	4	0	0	0
Placebo	194	37	15	6	3	2	1	1	0	0	0	0

Based on mRECIST

Presented at: 2016 World Congress on GI Cancer; June 28 - July 2, 2016; Barcelona, Spain. Abstracts LBA03.

Sorafenib and regorafenib in advanced HCC



Llovet J, et al. NEJM 2008

Bruix J, et al. Lancet 2016

Nivolumab in sorafenib-experienced patients with advanced hepatocellular carcinoma with or without chronic hepatitis: CheckMate 040 study

- Phase 1 / 2 using nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks in patients with advanced HCC progressor or intolerant to sorafenib
- Primary endpoint: objective response rate

Inclusion criteria

Child Pugh A patient
Advanced HCC
Progression after 1 prior line of systemic therapy or intolerant to sorafenib

Exclusion criteria

Any history of hepatic encephalopathy
Prior or current clinically significant ascites

El Khoueiry AB, et al. Lancet 2017

Nivolumab in sorafenib-experienced patients with advanced hepatocellular carcinoma with or without chronic hepatitis: CheckMate 040 study

	Dose escalation (n=48) 3+3 design					Dose expansion (n=214) 3 mg/kg	
Without viral hepatitis	n=6	n=9	n=10	n=10	n=13	Sorafenib untreated or intolerant (n=56)	
	0.1 mg/kg (n=1)	0.3 mg/kg (n=3)	1.0 mg/kg (n=3)	3.0 mg/kg (n=3)	10 mg/kg (n=13)	Sorafenib progressor (n=57)	
						HCV infected (n=50)	
HCV infected		0.3 mg/kg (n=3)	1.0 mg/kg (n=4)	3.0 mg/kg (n=3)		HBV infected (n=51)	
HBV infected	0.1 mg/kg (n=5)	0.3 mg/kg (n=3)	1.0 mg/kg (n=3)	3.0 mg/kg (n=4)			

El Khoueiry AB, et al. Lancet 2017

Checkmate 040 : nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma

- ▶ Nivolumab 3 mg/kg lead to objective response in 16% of the patients using RECIST 1.1 (15% of PR and 1% of CR)
- ▶ Disease control rate of 68%
- ▶ Median overall survival of 15 months
- ▶ Acceptable safety profile
- ▶ Randomized controlled trial phase 3 comparing sorafenib to ivolumab in advanced HCC (Checkmate 459)

El Khoueiry AB, et al. Lancet 2017

Outcomes for patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh B liver function in the phase 3 CELESTIAL study of cabozantinib vs placebo

Study objective

- ▶ To evaluate the efficacy and safety of cabozantinib in the subgroup of patients with advanced HCC whose liver function had deteriorated to Child-Pugh B by Week 8

Key patient inclusion criteria

- Advanced HCC
 - Child-Pugh score A
 - Received prior sorafenib
 - Progressed after ≥ 1 prior systemic treatment for HCC
 - Received ≤ 2 prior systemic regimens for advanced HCC
 - ECOG PS 0–1
- (n=707)

PRIMARY ENDPOINT

- OS

R
2:1

Cabozantinib
60 mg/day
(n=470)

Loss of
clinical
benefit
/
toxicity

Stratification

- Disease aetiology (HBV, HCV, other)
- Geographic region (Asia, other)
- Presence of extrahepatic spread and/or macrovascular invasion (EHS/MVI)

Placebo
(n=237)

Loss of
clinical
benefit
/
toxicity

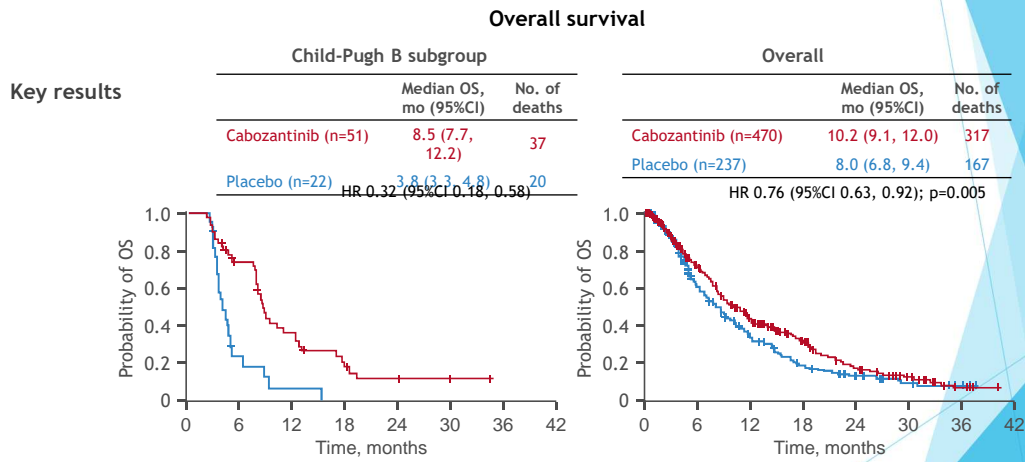
SECONDARY ENDPOINTS

- PFS, ORR, safety

El-Khoueiry A, et al. Ann Oncol 2020;31(suppl):abstr SO-9

This talk was presented at the 22nd ESMO WCGC on 1 July 2020 at 19:32

Outcomes for patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh B liver function in the phase 3 CELESTIAL study of cabozantinib vs placebo



El-Khoueiry A, et al. Ann Oncol 2020;31(suppl):abstr S0-9

Outcomes for patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh B liver function in the phase 3 CELESTIAL study of cabozantinib vs placebo

Key results (cont.)

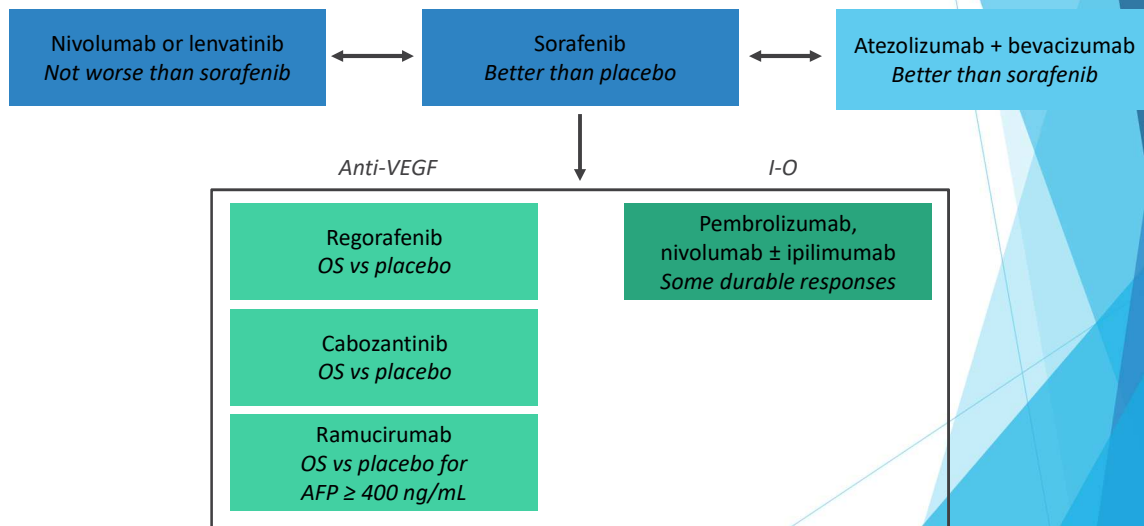
Grade 3/4 AEs, %	Child-Pugh B subgroup (n=51)	Overall population (n=467)
Any	71	68
Fatigue	20	10
Ascites	14	4
AST increased	14	12
Thrombocytopenia	12	3
Palmar-plantar erythrodysesthesia	8	17
Hypertension	8	16

Conclusions

- ▶ In patients with advanced HCC and Child-Pugh B liver function by Week 8, cabozantinib demonstrated similar outcomes to those of the overall population and had a manageable safety profile

El-Khoueiry A, et al. Ann Oncol 2020;31(suppl):abstr S0-9

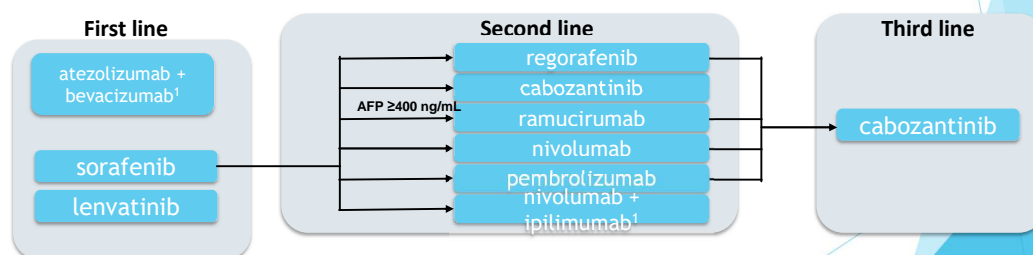
Evolving Landscape of HCC



Sekvence sistemskega zdravljenja za bolnike z napređovalim HCC

- ▶ **1 linija zdravljenja**
 - ▶ Kombinacija: atezolizumab (PD-L1 inhibitor) + bevacizumab* (VEGF inhibitor)
 - ▶ Multikinaszna inhibitorja: sorafenib in lenvatinib
- ▶ **2 linija zdravljenja**
 - ▶ Multikinaszni inhibitor: regorafenib
 - ▶ Multikinaszni inhibitor: cabozantinib
 - ▶ Anti-VEGFR (AFP \geq 400 ng/mL) protitelo: ramucirumab
 - ▶ PD-1 inhibitorja: nivolumab, pembrolizumab
 - ▶ Kombinirana imunoterapija: nivolumab + ipilimumab

Sekvence sistemskega zdravljenja za bolnike z napreduvalim HCC



Bruix J, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16:617-30

51

Printed by Janja Oovirk on 9/7/2021 1:48:39 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2021 Hepatocellular Carcinoma

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

First-Line Systemic Therapy

Preferred Regimens

- Atezolizumab + bevacizumab (Child-Pugh Class A only) (category 1)^{a,b,c,1}

Other Recommended Regimens

- Sorafenib (Child-Pugh Class A) [category 1] or B7)^{d,e,2,3}
- Lenvatinib (Child-Pugh Class A only)^{4,5} (category 1)

Useful in Certain Circumstances

- Nivolumab^{b,6} (if ineligible for tyrosine kinase inhibitors [TKIs] or other anti-angiogenic agents) (Child-Pugh Class A or B) (category 2B)
- FOLFOX (category 2B)^f

Subsequent-Line Therapy^d if Disease Progression^h

Options

- Regorafenib (Child-Pugh Class A only) (category 1)^{i,7}
- Cabozantinib (Child-Pugh Class A only) (category 1)^{i,8}
- Ramucirumab (AFP ≥400 ng/mL only) (category 1)^{i,9}
- Lenvatinib (Child-Pugh Class A only)
- Sorafenib (Child-Pugh Class A or B7)^{d,e}

Other Recommended Regimens

- Nivolumab + ipilimumab (Child-Pugh Class A only)^{b,j,13}
- Pembrolizumab (Child-Pugh Class A only)^{b,j,k,14} (category 2B)

Useful in Certain Circumstances

- Nivolumab (Child-Pugh Class B only)^{b,j,10-12} (category 2B)

11. Šola tumorjev prebavil

HCC - Prikaz kliničnega primera

Katja Leskovšek, dr. med.
Mentor: prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, 02.12.2021

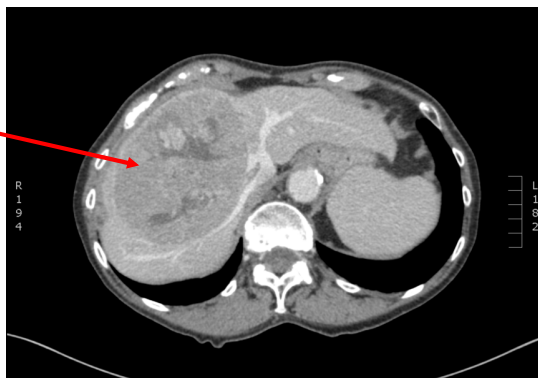
Bolnica, l. 1936

Oktober 2019:

- 3 dni **bolečina pod DRL**, ki se stopnjuje do VAS 10/10.
- Klinično tipen rob jeter pod DRL, rezistenca v epigastriju.
- **Patološki hepatogram**: AST 1.82, ALT 1.46, gamaGT 3.27, AF 3.35, LDH 5.07. Tumorski markerji: AFP 123.9
- **UZ trebuha**: 12 x 10 x 12 cm velika heterogena formacija v desnem jetrnem režnju, nekoliko vtiska VCI.
- GSK brez origa tumorja.

- **UZ vodena biopsija jeter**: hepatocelularni karcinom, zmerno diferenciran, makrotrabekularni in psevdoglandularni tip.

Bolnica, l. 1936



November 2019: desni jetrni reženj – 12 x 9 x 14 cm velika hipervaskularna tumorska formacija z izplavljanjem in kapsulo – **po izgledu HCC**. V leziji so AV fistule/šanti. Segja v hilus jeter, povzroča blago dilatacijo desnih IH žolčnih vodov. Jetra niso cirotično spremenjena.

Hepatobiliarni konzilij: ni kandidatka za kirurško terapijo, temveč za SIRT.

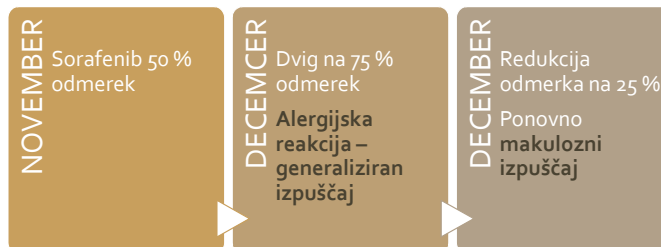
November
2019

- DA: dedek karcinom grla.
- Pridružene bolezni in stanja: osteoporozna, starostna degeneracija makule, GERB; st. po operaciji nodusa ščitnice, st. po op. mukoepidermoidnega karcinoma submandibularne žleze in disekciji vratu desno (2010).
- Redna terapija: Eylea, Prolia, Plivit D3, Cerson, Doreta, Analgin.
- Brez alergij.
- Bivša kadiilka.
- Laboratorij: Se 9.1; AF 3.68, gamaGT, 4.07, **AST 2.62, ALT 1.63, LDH 4.31; AFP 169.**
- PS: WHO 1-2.

Lokalno napredovali inoperabilen HCC

November - december 2019:

• **SORAFENIB**



- Vključitev v ambulanto za klinično prehrano.

Lokalno zdravljenje: radioembolizacija ali kemoembolizacija ni varna zaradi prisotnega žilnega šanta.

Lokalno napredovali inoperabilen HCC

Nadaljnje možnosti zdravljenja?

Prošnja ZZS za zdravljenje s kombinacijo imunoterapije in biološke terapije.

Januar 2020 - junij 2021:

ATEZOLIZUMAB 1200 mg + **BEVACIZUMAB** 15 mg/kg TT na 3 tedne

- NU:
 - krajša obdobja tekočega blata,
 - srbečica,
 - nespečnost,
 - povišan krvni tlak,
 - bolečina v sklepih in mišicah,
 - glavobol,
 - krvavitev dlesni,
 - oralni mukozitis,
 - petehije.

Sistemsko zdravljenje:

atezolizumab + bevacizumab

CT evaluacija
na 3 do 4 mesece:

STAGNACIJA

April 2020:



April 2021:



Junij 2021

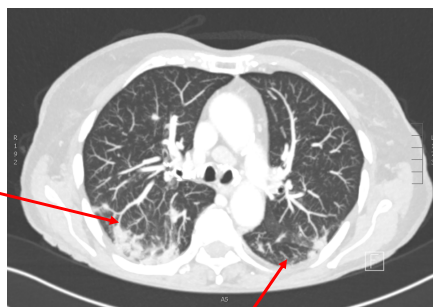
- NU:
 - oralni mukozitis gr. 2,
 - ekhimoze, kožni mehurji, ulceracija kože s krvavitvami gr. 2,
 - produktivni kašelj gr. 1
- Začasno ukinjen bevacizumab, nadaljuje z atezolizumabom.



Julij 2021

Hospitalizacija:

- izrazito poslabšanje splošnega počutja,
 - kašelj gr. 2,
 - krvava driska gr. 2,
 - ekhimoze, površinske ulceracije kože s krvavitvijo gr. 2
- Mikrobiologija negativna.
- CT: **PNEVMONITIS**
- Gradus 2
- + **KOLITIS** gradus 2 + **DERMATITIS** gradus 2
- Zdravljenje: deksametazon 1 mg/kg TT i.v.
- Po 1 tednu simptomatika izzvenela, odpuščena domov s KS per os.



Avgust - oktober 2021

Mesečne hospitalizacije zaradi poslabšanj:

Avgust:

- Utrujenost, elektrolitski disbalans, **poslabšanje kožnih sprememb** po okončinah, ki so boleče; otekanje spodnjih okončin.
- Prevedba na **hidrokortizon**.

Septembra:

- Driska; ponovno uveden deksametazon.
- **Vključitev v obravnavo paliativnega tima.**

Oktober:

- Poslabšanje splošnega stanja ob okužbi VAP-a.
- Prilagoditev protibolečinske in psihiatrične terapije.
- **Premestitev v DSO**, kjer je postala simptomatska (kašelj) – potrjena **okužba s Covid-19**.
- Smrt 2 tedna po premestitvi.

Zaključek

November -
december 2019

- Starejša bolnica z lokalno napredovalim inoperabilnim HCC.
- Lokalno zdravljenje zaradi žilnega šanta ni možno.
- Zdravljenje s TKI **sorafenibom** po 1. mesecu ukinjeno zaradi alergijskih kožnih reakcij kljub reduciranim odmerkom.

Januar 2020 –
junij 2021

- Zdravljenje s kombinacijo **imunoterapije in biološke terapije – atezolizumab + bevacizumab**.
- Radiološko dosežena **stagnacija**.

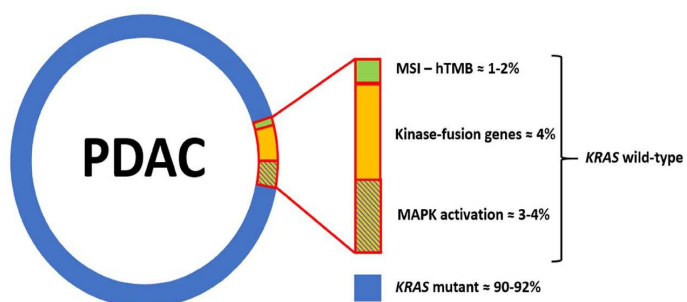
Julij – oktober
2021

- Po 16. mesecih **pnevmonitis, kolitis, dermatitis**. Specifično zdravljenje ukinjeno.
- V naslednjih 3 mesecih pogosta poslabšanja.
- Vključitev v paliativno obravnavo in premestitev v DSO.
- Okužba s Covid-19 in smrt.

PDAC

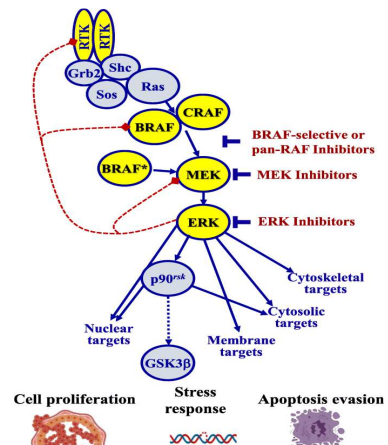
Še vedno je boljši
"tekač" kot mi
ZAKAJ?

- ❑ Stroma je dobra zaščita pred dostavo zdravila in
- ❑ Mikrookolje tumorja je kompleksno in ne dovolj preučeno
- ❑ Multiple mutacije v genih
- ❑ "nondrugable" tumor supresor geni
- ❑ Pogoste *de novo* rezistence na zdravila
- ❑ Pomankanje prediktivnih biomarkerjev



BRAF^{mut} PDAC

- 3-4% z aktivirano MAPK potjo brez prisotne mutacije v KRAS genu
- BRAF^{mut} (V600E) najpogostejši
- Metoda določanja: PCR



FUZIJSKI GENI IN PDAC

NTRK

- ALK
- ROS1
- NRG1

	Number of cases with <i>NTRK</i> fusions	Total patients for which molecular testing was performed	Percentage
Salivary gland carcinoma	13	256	5.08%
Thyroid carcinoma	13	571	2.28%
Sarcoma	13	1915	0.68%
Lung adenocarcinoma	9	3993	0.23%
Colorectal carcinoma	9	2929	0.31%
Glioma/neuroepithelial tumor	8	1465	0.55%
Breast carcinoma	6	4458	0.13%
Pancreatic adenocarcinoma	5	1492	0.34%
Melanoma	4	1125	0.36%
Inflammatory myofibroblastic tumor	3	17	17.7%
Cholangiocarcinoma	2	787	0.25%
Appendiceal adenocarcinoma	1	208	0.48%
Neuroendocrine tumor	1	322	0.31%

- fizuje NTRK se izključujejo z drugimi fuzijami (ALK, ROS1) in mutacijami v KRAS, BRAF genu
- Metode določanja: FISH, *IHK*, *NGS*

FUZIJSKI GENI IN PDAC

☐ NTRK

☐ ALK

☐ ROS1

☐ NRG1

Articles

Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials

ORIGINAL ARTICLE

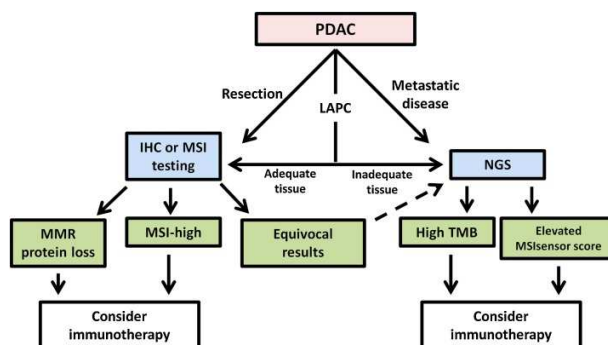
Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children

- ☐ Tarčno zdravljenje s TRK zaviralci
 - ☐ dober odgovor na zdravljenje
 - ☐ rezistenca zaradi točkovnih mutacij

	FDA	EMA	SLO
Entrectinib	+	+	+
Larotrectinib	+	+	+

dMMR/MSI-H PDAC

- ☐ 1-2% vseh PDAC
- ☐ Nekoliko drugačne karkteristike
 - ☐ mucinozni, medularni/koloidni
 - ☐ JAK^{mut} , $KMT2^{mut}$ in $KRAS^{mut}$ (do 1/3)



dMMR/MSI – H PDAC

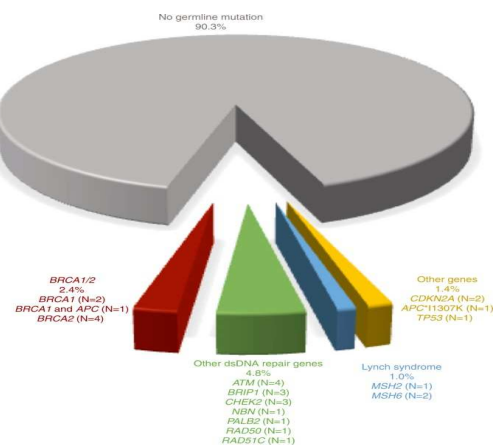
- “basket” klinična raziskava KEYNOTE 158

	Št. vključenih bolnikov s PDAC	Odgovor na zdravljenje
Prvi rezultati	8	5 (2+3)
Zadnji rezultati	22	4 (1+3)

- FDA: odobritev zdravljenja z imunoterapijo za vse bolnike s MSI-H tumorjem, vključno s MSI-H PDAC
- Brez jasnega dobrobita glede celokupnega preživetja (za razliko od bolnikov s kolorektalnim karcinomom)

Dostarlimab	Faza I	dMMR/MSI-H ali POLE solidni tumorji	Stranski učinki
-------------	--------	-------------------------------------	-----------------

BRCAmut PDAC



ORIGINAL ARTICLE

Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer

Talia Colan, M.D., Pascal Hammet, M.D., Ph.D., Michele Resi, M.D., Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D., Teresa Macarulla, M.D., Ph.D., Michael J. Hall, M.D., Joon-Oh Park, M.D., Ph.D., Daniel Hochhauser, M.D., Ph.D., Dirk Arnold, M.D., Ph.D., Do-Youn Oh, M.D., Ph.D., Anke Reinacher-Schick, M.D., Ph.D., Giampaolo Tortora, M.D., Ph.D., et al.

NCCN smernice



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021
Pancreatic Adenocarcinoma
NCCN Evidence Blocks™

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

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Metastatic Disease (First-Line Therapy)

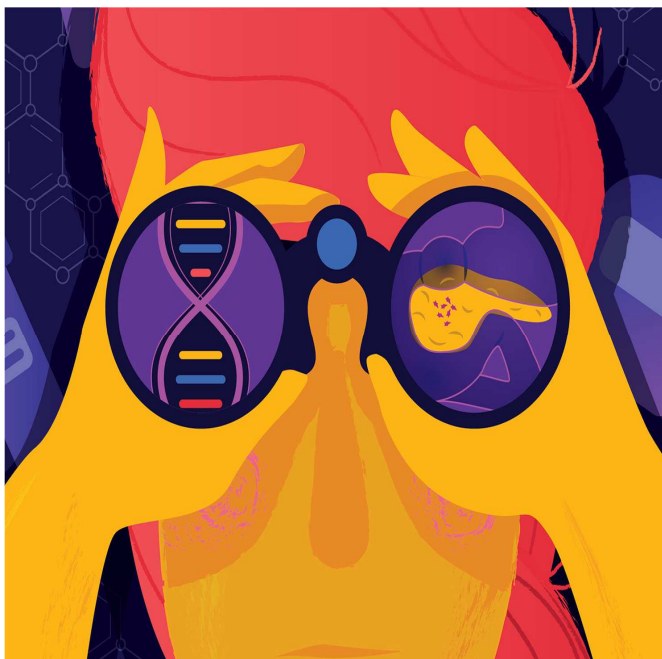
• Patients who progress with metastatic disease are not candidates for radiation unless required for palliative purposes.

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Good PS	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRINOX (category 1) or modified FOLFIRINOX^{5,6} • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel^{7,7} (category 1) <p>Only for known BRCA1/2 or PALB2 mutations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRINOX (category 1) or modified FOLFIRINOX^{5,6} • Gemcitabine + cisplatin¹⁰ 	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine + erlotinib^{9,8} (category 1) • Gemcitabine (category 1) • Gemcitabine + capecitabine⁹ • Fixed-dose-rate gemcitabine, docetaxel, capecitabine (GTX regimen)¹¹ (category 2B) • Fluoropyrimidine + oxaliplatin (eg, 5-FU + leucovorin + oxaliplatin [OFF]¹² or CapeOx¹³) (category 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> • None
Poor PS	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine <ul style="list-style-type: none"> ↳ 1000 mg/m² over 30 minutes, weekly for 3 weeks every 28 days (category 1) ↳ Fixed-dose-rate gemcitabine (10 mg/m²/min) may substitute for standard infusion of gemcitabine over 30 minutes (category 2B) • Capecitabine (category 2B) • Continuous infusion 5-FU (category 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> • None 	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab^{1,16} (only for MSI-H or dMMR tumors) • Larotrectinib (if NTRK gene fusion positive) • Entrectinib (if NTRK gene fusion positive) (category 2B)

Jasnih navodil, katere prediktivne BM je treba določiti pri bolnikih z metastaskim karcinomom pankreasa zaenkrat ni.

Glede na odobrena zdravila je zaželjeno določiti:

- MSI
- NTRK
- BRCA





Rezultati genetskih analiz za zarodne različice pri bolnikih s karcinomom pankreasa – naše izkušnje

dr. Ksenija Strojnik, dr. med.

Oddelek za onkološko klinično genetiko

11. Šola tumorjev prebavil, Onkološki inštitut, 2.12.2021

Karcinom pankreasa v sklopu dednih predispozicij za razvoj raka:

- stopnja detekcije PVP različic glede na podatke iz literature: **4 – 20%**



Inherited cancer syndromes associated with increased risk of pancreatic cancer

Syndrome	Gene(s)	Lifetime risk of pancreatic cancer, percent	Locus
Hereditary breast/ovarian cancer	BRCA2, BRCA1	3 to 5	13q
	PALB2	Unknown	16p
Familial atypical multiple mole melanoma syndrome	CDKN2A	10 to 19	9p
Peutz-Jeghers syndrome	STK 11	11 to 36	19p
Familial adenomatous polyposis	APC	Unknown	5q
Hereditary nonpolyposis colon cancer (Lynch II)	DNA mismatch repair genes	4	2p, 3p, 7p
Hereditary pancreatitis	PRSS1, SPINK1	25 to 40	7q, 5q
Ataxia telangiectasia	ATM	Unknown	11q
Li-Fraumeni syndrome	P53	Unknown	17p

Adapted with permission from: Brentnall TA. Management strategies for patients with hereditary pancreatic cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6:437. Copyright © 2005 Current Medicine.

Namen:

V kohorti bolnikov s karcinomom pankreasa:

- ugotoviti prevalenco zarodnih P/VP različic;
- spekter P/VP različic.

Metode:

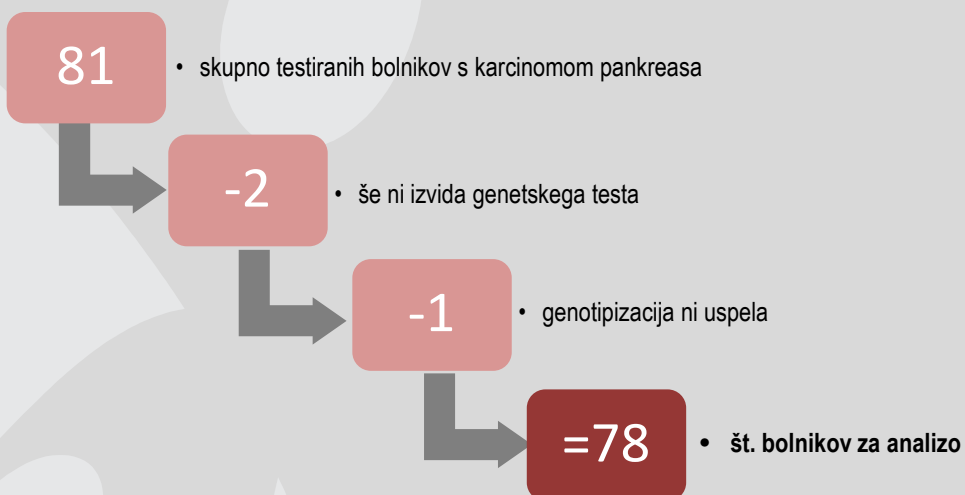
➤ retrospektivna raziskava

➤ vključitveni kriteriji:

- vsi bolniki s karcinomom pankreasa,
- ne glede na družinsko anamnezo drugih rakov,
- genetsko testirani na Oddelku za molekularno diagnostiko OI do 20.11.2021,
- zabeleženi v Državni register testiranih oseb iz družin obremenjenih z dednim rakom.

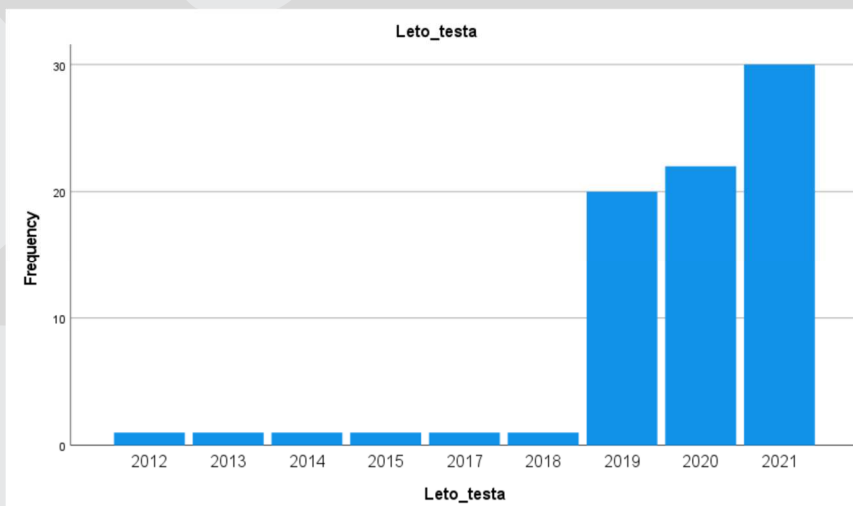


Kohorta:



Kohorta (n=78):

Značilnosti:	Št. bolnikov:
Spol:	M: 50% (39/78) Ž: 50% (39/78)
Starost (mediana):	58 (30–87 let)
Osebna anamneza drugih rakov:	23.1% (18/78)
Pozitivna družinska anamneza: (HBOC, FAMMM, LS)	60.2% (47/78)



Metode genetskega testiranja:

Vrsta testa:	Št. bolnikov
Sekvenciranje po Sangerju za patogeno različico iz tumorja (v genu <i>CDKN2A</i>)	1
Presejanje vseh eksonov <i>BRCA1</i> in <i>BRCA2</i>	2
Testiranje za znano patogeno različico v družini (v genih <i>BRCA2</i> in <i>BLM</i>)	3
NGS (Illumina TruSight Cancer Panel ali TruSight Hereditary Cancer Panel)	72



Stopnja detekcije:

St. detekcije P/VP različic v panelu preiskovanih genov: **25.6% (20/78)**



Spekter P/VP različic:

Gen	Delež vseh P/VP različic	Vrsta P/VP različice	Št. bolnikov
BRCA2	40% (8/20)	c.7806-2A>G p.?	2
		c.3975_3978dupTGCT (p.Ala1327Cysfs*4)	2
		c.5609_5610delTCinsAG (p.Phe1870*)	2
		c.3265C>T (p.Gln1089*)	1
		c.7892T<C (p.Leu2631Pro)	1
BRCA1	15% (3/20)	c.1687C>T (p.Gln563*)	1
		c.181T>G (p.Cys61Gly)	1
		c.844_850dupTCATTAC (p.Gln284Leufs5*)	1
PALB2	10% (2/20)	c.509_510delGA (p.Arg170Ilefs*14)	1
		c.3549C>G (p.Try1183*)	1
ATM	15% (3/20)	c.689delA (p.Asn230Ilefs*4)	1
		c.8268+1G>A p.?	1
		delecija eksona 29 p.?	1
CDKN2A	10% (2/20)	c.71G>C (p.Arg24Pro)	1
		c.281T>A (p.Leu94Gln)	1
MSH2	5% (1/20)	delecija eksona 1 p.?	1
BLM	5% (1/20)	c.1642C>T (p.Gln548*) - homozigot	1



Zaključki:

- stopnja detekcije P/VP različic v naši kohorti bolnikov s karcinomom pankreasa je visoka: **25.6%**;
- **14%** bolnikov je nosilcev P/VP različic v *BRCA1/2*;
- 1 (**1.3%**) bolnik s karcinomom pankreasa in sindromom Lynch.



Predstavitev primera

11. ŠOLA TUMORJEV PREBAVIL

Biomarkerji v sistemskem zdravljenju karcinoma pankreasa

Ana Erman, dr. med.
Mentor: Marija Ignjatović, dr. med.

Ljubljana, 2.12.2021

Bolnik, letnik 1969

GASTRO KONZILIJ, december 2019

- Tihi ikterus → CT abdomna, gastroskopija, MRCP → tumor glave pankreasa
- Resekcija po Whipple (21.11.2019), revizija zaradi krvavitve iz arterije ob mali krivini želodca
- Histološki izvid: zmerno do slabo diferenciran duktalni **adenokarcinom glave pankreasa**, ki vrašča v peripankreatično maščevje z obsežno perinevralno invazijo ter vaskularno invazijo, karcinomsko limfangiozo
- Tumor je od najbližjega retroperitonealnega roba oddaljen 0.3 mm (**R1 resekcija**), ostali robovi v zdravem

Status bezgavk: 22/40
Stadij tumorja pT3 N2, R1

pooperativno zdravljenje z RT in KT

- Predoperativne zamejitvene preiskave (RTG p.c., CT trebuha) brez znakov razsoja

December 2019: prvi pregled

Anamneza	meningitis (8 let)
&	mati zbolela za rakom maternice, teta rak dojke, rak maternice
klinični status	brez pridruženih bolezni
	brez redne terapije
	nekadilec, alkohol priložnostno
	terenski komercialist, poročen, 3 hčerke
	PSO po WHO 0
	status brez odstopanj, brazgotina celjenje per primam
	S-CEA 61.7, S-CA 19-9 22

- Napotitev na CT prsnih in trebušnih organov z namenom izključitve metastatske bolezni pred začetkom pooperativnega zdravljenja

Januar 2020: pred pričetkom zdravljenja

- CT prsnih in trebušnih organov: **patogeni razsoj** bolezni v jetrih in pljučih ter v retroperitoneju - karcinomatoza obrašča arterijo in veno mezenteriko, trunkus celiakus in hepatico communis
- Paliativna sistemska terapija: **modificirani FOLFIRINOX** ob podpori z rastnimi dejavniki
- Neželeni učinki zdravljenja: nevropatija G1, prehodno slabši apetit



Ambulanta za onkološko genetsko svetovanje

- Družinska obremenitev z rakavimi obolenji
- Povišana verjetnost za nosilca genetske okvare, povezane z visoko ogroženostjo za dedni rak dojk in/ali jajčnikov ali pankreasa

Genes	Increased Risk	Other Cancers
<i>BRCA1</i>	1- to 3.8-fold	Breast, ovary
<i>BRCA2</i>	3- to 8.6-fold	Breast, ovary, pancreas, larynx
<i>HOXB13</i> (G84E)	2.8- to 8.5-fold	Unknown
Lynch syndrome (<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i>)	2- to 3.7-fold	Colon, endometrium, ovary, pancreas, etc.
<i>CHEK2</i>	Unclear	Breast, colon

DOI: 10.1200/EDBK_238977 American Society of Clinical
Oncology Educational Book 39 (May 17, 2019) 79-86

 ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Marec 2020: kontrolni pregled

- Po zaključenem 3B ciklu
- Brez stranskih učinkov, pridobil na telesni teži
- S-CEA 3.3, S-CA 19-9 15
- CT prsnih in trebušnih organov: **delni regres bolezni**
- Nadaljevanje s sistemskim zdravljenjem po shemi modificirani FOLFIRINOX

 ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Maj 2020: konzilij za genetsko svetovanje in testiranje

- Različica BRCA2:c.7892T>C p.(Leu2631Pro) → zdravljenje s PARP inhibitorji?

„Pri bolniku je prisotna genska različica BRCA2:c.7892T>C p.(Leu2631Pro), ki jo trenutno po ACMG kriterijih klasificiramo kot različico nejasnega kliničnega pomena. Različica doslej še ni bila poročana v mednarodnih podatkovnih bazah različic in ni bila ugotovljena pri zdravih preiskovancih v populacijskih študijah. V našem laboratoriju je bila ugotovljena pri 6 posameznikih iz 4 družin, vse družine so zelo obremenjene z raki, značilnimi za dedni sindrom raka dojk/jajčnikov (HBOC). Pri dveh družinah smo opravili omejeno segregacijsko analizo, ki je pokazala veliko verjetnost, da gre za verjetno patogeno različico.“

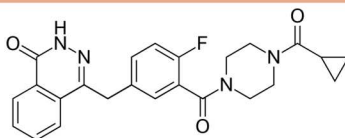
- Patogena narava različice BRCA2 → nosilec je **primeren kandidat** za zdravljenje s PARP inhibitorji
- Sprožitev postopka za vključitev v **program razširjene dostopnosti**

Julij 2020: kontrolni pregled

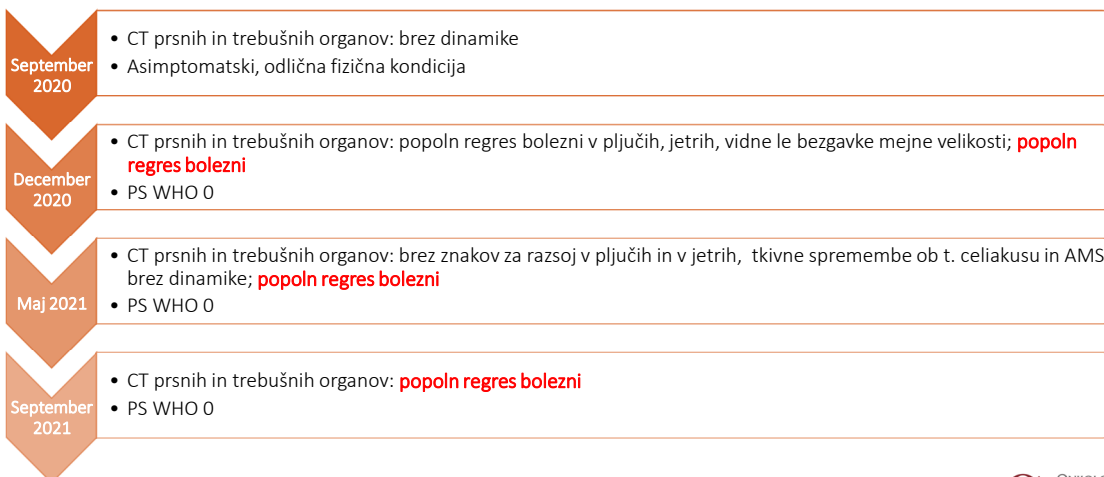
- Po zaključenem 5B ciklu
- Bolnik brez težav, PS WHO 0
- Lab. Izvidi: blaga anemija (Hb 107), nevtropenija gradusa II (Ne 1.14) → zaključek zdravljenja s sistemsko terapijo I. reda po shemi FOLFIRINOX
- **Vzdrževalno zdravljenje z OLAPARIBOM** (program razširjene dostopnosti)



Pričetek 4-8 tednov po zadnjem ciklu KT I.reda:
Olaparib (Lynparza) 150 mg, 2 tbl. zjutraj in zvečer



Vzdrževalno zdravljenje z OLAPARIBOM



Zaključki



- Vzdrževalno zdravljenje z Olaparibom (PARP inhibitor) pri metastatskem BRCA2+ karcinomu pankreasa
- Pomen multidisciplinarne obravnave in dobrega sodelovanja z Oddelkom za onkološko klinično genetiko in Oddelkom za molekularno diagnostiko

Novosti v imunoterapiji v zdravljenju rakov zgornjih prebavil

DOC. DR. TANJA MESTI, DR.MED.

11 ŠOLA PREBAVIL

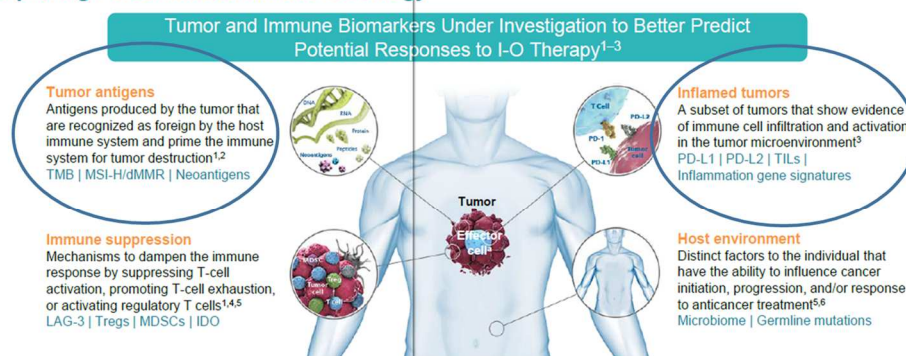
OI LJUBLJANA

2.12.2021

Biomarkerji

Exploring Personalized Immuno-Oncology

MSI-H/dMMR Phenotype



- PD-L1 has been studied extensively to evaluate its potential correlation with outcomes to checkpoint inhibitors⁷

— 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)⁸

⁸Effector 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.

Biomarkerji

Exploring Personalized Immuno-Oncology

MSI-H/dMMR Phenotype

Tumor and Immune Biomarkers Under Investigation to Better Predict Potential Responses to I-O Therapy¹⁻³

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^{1,2}
TMB | MSI-H/dMMR | Neoantigens



Inflamed tumors

A subset of tumors that show evidence of immune cell infiltration and activation in the tumor microenvironment³
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^{4,5}
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^{5,6}
Microbiome | Germline mutations

- PD-L1 has been studied extensively to evaluate its potential correlation with outcomes to checkpoint inhibitors⁷
— 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)⁸

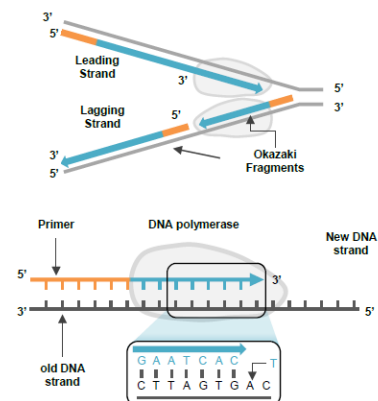
⁸Effector T cell or NK cell.

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.

Mechanisms and Functions of DNA Mismatch Repair

MSI-H/dMMR Phenotype

- **DNA replication** is the biological process of producing 2 identical replicas of DNA from 1 original DNA molecule, which occurs during mitotic cell division¹
- The **mismatch repair (MMR)** system consists of enzymes that correct DNA mismatches generated during DNA replication, thereby preventing mutations from becoming permanent in dividing cells²⁻⁵
 - Base-base mismatches
 - Insertion/deletion mispairs
 - Errors can also arise during genetic recombination and chemical or physical damage
- **DNA MMR** is a highly conserved biological pathway that plays an essential role in maintaining genomic stability⁶



Adapted from Khan Academy 2016⁶

1. Pray, L. *Nature Educ.* 2008;1(1):98. 2. Li G. *Cell Res.* 2008;19(1):85-98. 3. Kawakami H, et al. *Curr Treat Options Oncol.* 2015;16:30. 4. Jalal S, et al. *Clin Cancer Res.* 2011;17(22):6973-6984. 5. Richman S. *Int J Oncol.* 2015;47(4):1189-1202. 6. Khan Academy. 2016. Molecular mechanism of DNA replication. Accessed January 12, 2017.

Deficient DNA Replication and Repair Leads to a Microsatellite Instability Phenotype

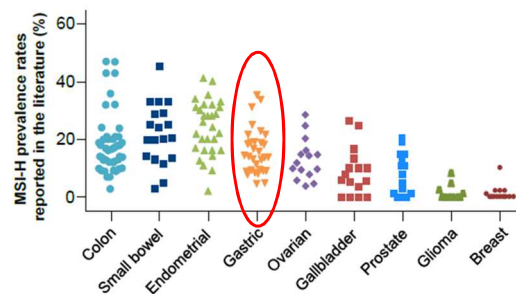
- **Microsatellite instability (MSI)** is a molecular phenotype resulting from genomic hypermutability^{1,2,4}
 - MSI can arise from impairments in the MMR system that cause the MMR system to fail to correct spontaneous mutations in repetitive DNA sequences
 - Gain or loss of nucleotides from short repeating DNA motifs is the diagnostic hallmark of MSI
- MSI is caused by **mutations** or **epigenetic silencing** of genes in the MMR pathway^{1,3,4}
 - In sporadic CRC, the most common cause of dMMR is biallelic inactivation of MLH1 by hypermethylation of the *MLH1* gene promoter
 - **CpG island methylator phenotype (CIMP)** describes the widespread methylation of CpG islands in promoter regions
- **Mutations resulting from MSI can drive oncogenesis⁴**
 - Genetic alterations in intronic enhancer elements can impact associated tumor suppressor or proto-oncogene expression

1. Lee V, et al. *Oncologist*. 2016;21(10):1200-1211; 2. Richman S. *Int J Oncol*. 2015;47(4):1189-1202; 3. Hughes LA, et al. *Cancer Res*. 2013;73(19):5858-5868; 4. Hause RJ, et al. *Nat Med*. 2016;22(11):1342-1350.

Prevalence of the MSI-H/dMMR Phenotype in Cancer

Defects in the DNA mismatch repair system (dMMR) can lead to a phenotype called “microsatellite instability” in certain subpopulations of cancer patients

- A high degree of microsatellite instability (MSI-H), indicating dMMR, is found across several tumor types¹



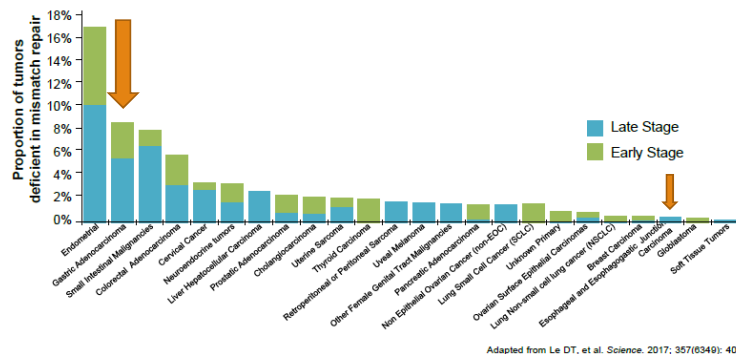
Figures adapted from V Lee 2016¹

1. Lee V, et al. *Oncologist*. 2016;21(10):1200-1211; 2. Popat S, et al. *J Clin Oncol*. 2005;23(3):609-618; 3. Goldstein J, et al. *Ann Oncol*. 2014;25(5):1032-1038.

Prevalence of the MSI-H/dMMR Phenotype in Cancer

Defects in the DNA mismatch repair system (dMMR) can lead to a phenotype called "microsatellite instability" in certain subpopulations of cancer patients

- A high degree of microsatellite instability (MSI-H), indicating dMMR, is found across several tumor types^{1,2}
- >5% colorectal adenocarcinomas were MMR deficient¹



Adapted from Le DT, et al. Science. 2017; 357(6349): 409-413¹

1. Le DT, et al. Science. 2017; 357(6349): 409-413. 2. Lee V et al. Oncologist. 2016;21(10):1200-1211.

Biomarkerji

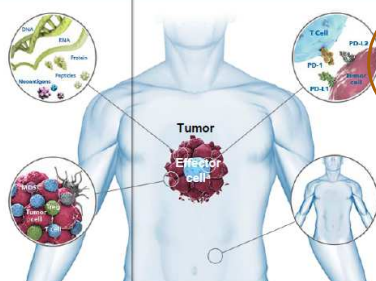
$$\text{CPS score} = \left(\frac{\text{number of PD-L1-positive cells (tumor cells, lymphocytes, and macrophages)}}{\text{number of viable tumor cells}} \right) \times 100$$

Exploring Personalized Immuno-Oncology

Tumor and Immune Biomarkers Under Investigation to Better Predict Potential Responses to I-O Therapy¹⁻³

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^{1,2}
TMB | MSI-H/dMMR | Neoantigens

Immune suppression
Mechanisms to dampen the immune response by suppressing T-cell activation, promoting T-cell exhaustion, or activating regulatory T cells^{1,4,5}
LAG-3 | Tregs | MDSCs | IDO



Inflamed tumors
A subset of tumors that show evidence of immune cell infiltration and activation in the tumor microenvironment³
PD-L1 | PD-L2 | TILs | Inflammation gene signatures

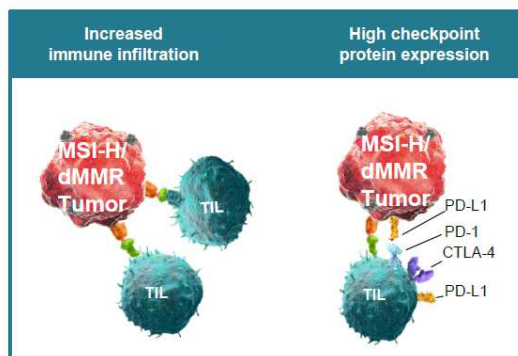
Host environment
Distinct factors to the individual that have the ability to influence cancer initiation, progression, and/or response to anticancer treatment^{5,6}
Microbiome | Germline mutations

- PD-L1 has been studied extensively to evaluate its potential correlation with outcomes to checkpoint inhibitors⁷
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)⁸

⁴Effector 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.

PD-1/PD-L1 Represents a Logical Therapeutic Target in MSI-H/dMMR Tumors

- MSI-H/dMMR tumors exhibit a hypermutated phenotype,¹ which is the accumulation of mutations within the cancer genome²
- Increased presence of **tumor-specific neoantigens** in hypermutated tumors is associated with an increased quantity of **tumor-infiltrating lymphocytes (TILs)** and overexpression of **immune checkpoint receptors and ligands** such as PD-1 and PD-L1³
- Notably, emerging data indicate **neoantigen recognition** represents a major factor in the activity of clinical immunotherapies, such as anti-PD-1 and anti-PD-L1 agents⁴

Adapted from Bobisse 2016⁴

1. Bogaert J, Prenen H. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(1):9-14; 2. Roberts SA, Gordenin DA. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(12):786-800; 3. Strickland KC, et al. *Oncotarget.* 2016;7(12):13587-13598; 4. Bobisse S, et al. *Ann Transl Med.* 2016;4(14):262.

PREDIKTIVNI OZNAČEVALCI SO KLJUČNA POT DO USPEHA

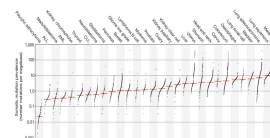
IT NI UČINKOVITA PRI VSEH BOLNIKIHZ RAZSEJANIM RAKOM ŽELODCA IN POŽIRALNIKA.

PREDIKTIVNI OZNAČEVALCI:

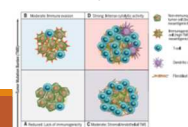
- MSI/dMMR
- TMB?
- CPS SCORE (PD-L1)
- genski profil izražanja T celic?



OZNAČEVALCA TUMORSKIH AG. (POSLEDICA SOMATSKIH MUTACIJ)



OZNAČEVALCA VNETJA (MIKROOKOLJE)



Alexandrov BL, et al. *Nature* 2013. Cristescu R, et al. *Science* 2018.

EMA

- PD1 zaviralci:
 - Nivolumab
 - Pembrolizumab

- CTLA4 zaviralec – Ipilimumab?

Nivolumab

2 red

Ploščatocelični karcinom požiralnika (OSCC – oesophageal squamous cell carcinoma)

Zdravilo OPDIVO je v monoterapiji indicirano za zdravljenje neoperabilnega, napredovalega, ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma požiralnika pri odraslih bolnikih po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina in platine.

Adjuvantno zdravljenje raka požiralnika (OC – oesophageal cancer) ali ezofagogastričnega stika (GEJC – gastro-oesophageal junction cancer)

Zdravilo OPDIVO je v monoterapiji indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z rakom požiralnika ali ezofagogastričnega stika z ostankom bolezni po predhodni neoadjuvantni kemoradioterapiji (glejte poglavje 5.1).

Adenokarcinom želodca, ezofagogastričnega stika (GEJ – gastro-oesophageal junction) ali požiralnika

1 red

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji s kombinirano kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov s HER2-negativnim, napredovalim ali metastatskim adenokarcinomom želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika, pri katerih imajo tumorji ekspresijo PD-L1 s kombinirano pozitivno oceno (CPS – combined positive score) ≥ 5 .

Pembrolizumab

Rak požiralnika

Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika ali HER-2 negativnega adenokarcinoma gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 (glejte poglavje 5.1).

Adjuvantno zdravljenje raka
požiralnika:
CheckMate 577

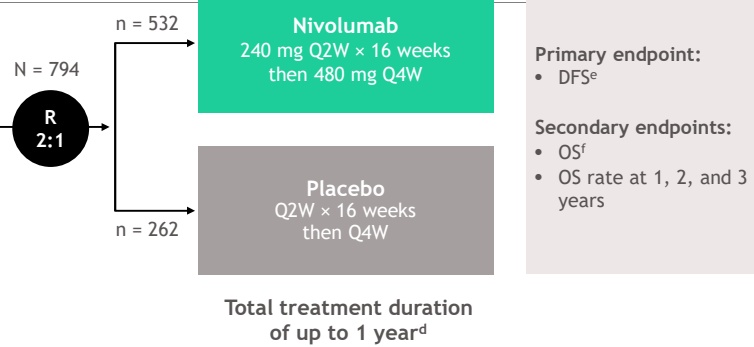
- CheckMate 577 je globalna, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija faze 3^a

Key eligibility criteria

- Stage II/III EC/GEJC
- Adenocarcinoma or squamous cell carcinoma
- Neoadjuvant CRT + surgical resection (R0,^b performed within 4-16 weeks prior to randomization)
- Residual pathologic disease
 - \geq ypT1 or \geq ypN1
- ECOG PS 0-1

Stratification factors

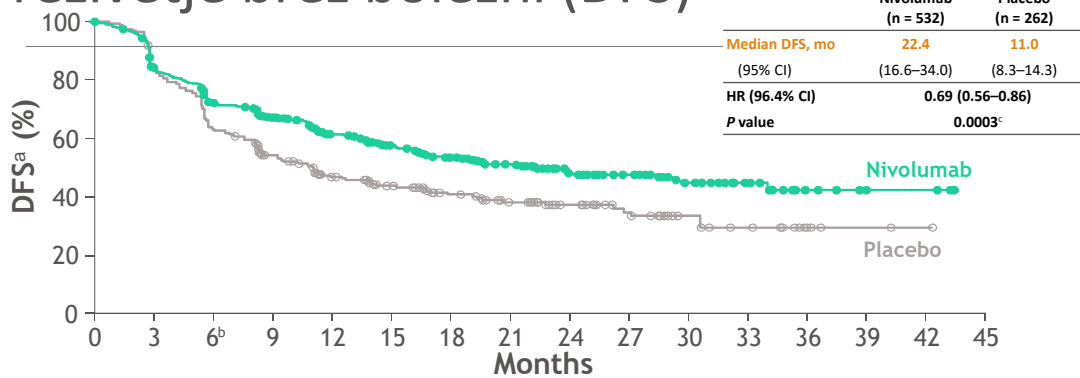
- Histology (squamous vs adenocarcinoma)
- Pathologic lymph node status (\geq ypN1 vs ypN0)
- Tumor cell PD-L1 expression (\geq 1% vs $<$ 1%)^c



- Median follow-up was 24.4 months (range, 6.2-44.9)^g
- Geographical regions: Europe (38%), US and Canada (32%), Asia (13%), rest of the world (16%)

^aClinicalTrials.gov number, NCT02743494; ^bPatients must have been surgically rendered free of disease with negative margins on resected specimens defined as no vital tumor present within 1 mm of the proximal, distal, or circumferential resection margins; ^c $<$ 1% includes indeterminate/nonevaluable tumor cell PD-L1 expression; ^dUntil disease recurrence, unacceptable toxicity, or withdrawal of consent; ^eAssessed by investigator, the study required at least 440 DFS events to achieve 91% power to detect an average HR of 0.72 at a 2-sided α of 0.05, accounting for a pre-specified interim analysis; ^fThe study will continue as planned to allow for future analysis of OS; ^gTime from randomization date to clinical data cutoff (May 12, 2020).

Preživetje brez bolezni (DFS)



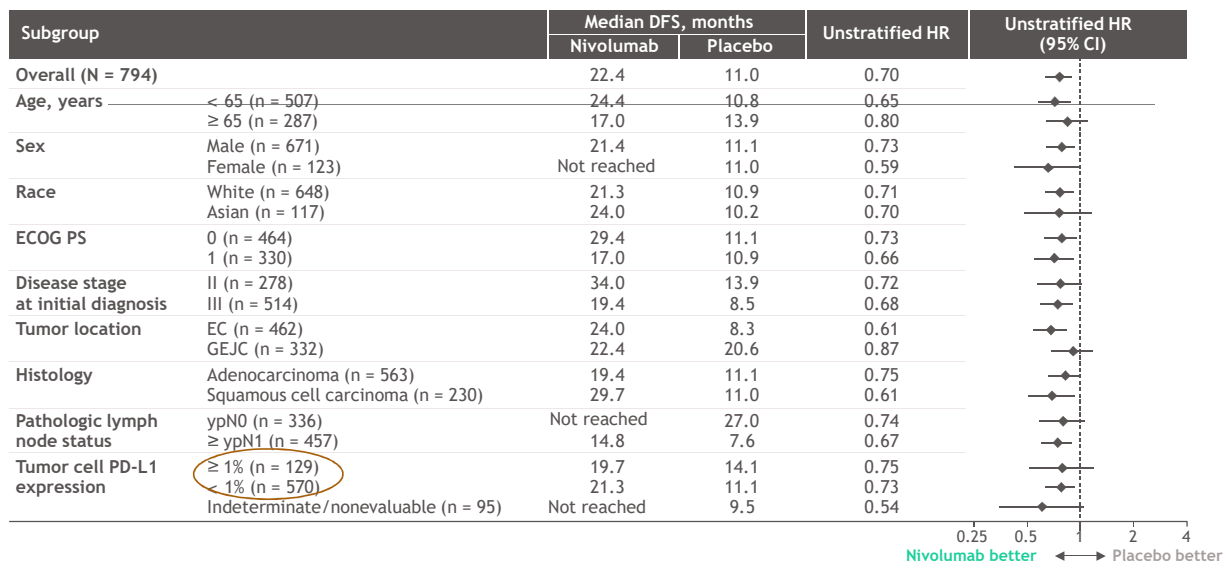
No. at risk

	0	3	6 ^b	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Nivolumab	532	430	364	306	249	212	181	147	92	68	41	22	8	4	3	0
Placebo	262	214	163	126	96	80	65	53	38	28	17	12	5	2	1	0

- Nivolumab provided superior DFS with a 31% reduction in the risk of recurrence or death and a doubling in median DFS versus placebo

^aPer investigator assessment; ^b6-month DFS rates were 72% (95% CI, 68-76) in the nivolumab arm and 63% (95% CI, 57-69) in the placebo arm; ^cThe boundary for statistical significance at the pre-specified interim analysis required the P value to be less than 0.036.

Preživetje brez bolezni (DFS) po podskupinah



- DFS favored nivolumab versus placebo across these pre-specified subgroups

Z zdravljenjem povezani neželeni učinki

Select TRAEs, ^{b,c} n (%)	Nivolumab ^a n = 532		Placebo ^a n = 260	
	Any grade	Grade 3–4	Any grade	Grade 3–4
Endocrine	93 (17)	5 (< 1)	6 (2)	0
Gastrointestinal	91 (17)	4 (< 1)	40 (15)	3 (1)
Hepatic	49 (9)	6 (1)	18 (7)	4 (2)
Pulmonary	23 (4)	6 (1)	4 (2)	1 (< 1)
Renal	7 (1)	1 (< 1)	2 (< 1)	0
Skin	130 (24)	7 (1)	28 (11)	1 (< 1)

- The majority of select TRAEs were grade 1 or 2
- Grade 3–4 select TRAEs occurred in ≤ 1% of patients in the nivolumab arm and there were no grade 5 select TRAEs
- The most common grade 3–4 select TRAEs in the nivolumab arm were pneumonitis (n = 4) and rash (n = 4) (0.8% each); in the placebo arm, these events occurred in 1 patient each (0.4%)
- Discontinuation < 9%; placebo 3%

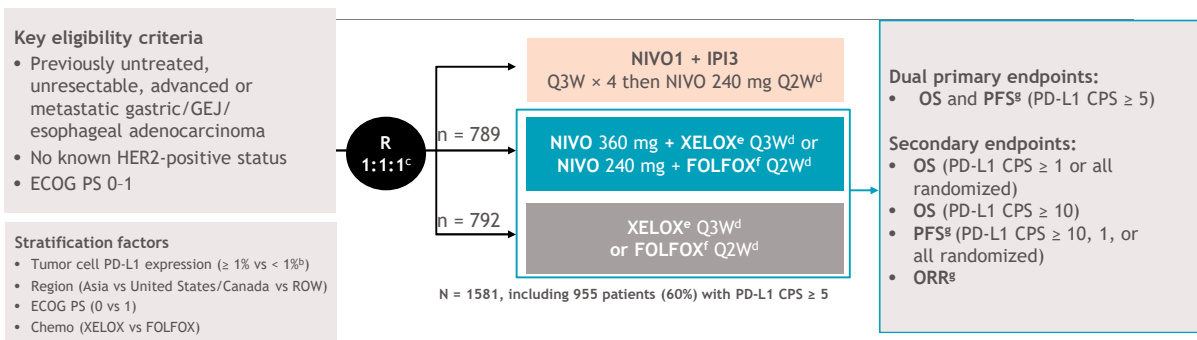
^aPatients who received ≥ 1 dose of study treatment; ^bSelect TRAEs are those with potential immunologic etiology that require frequent monitoring/intervention; ^cEvents reported between first dose and 30 days after last dose of study drug.

Zdravljenje v prvi liniji: GC/GEJC/EAC^a

^aGC/GEJC/EAC - advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC)

CheckMate 649 – zasnova študije

- CheckMate 649 je odprta, randomizirana študija faze 3^a

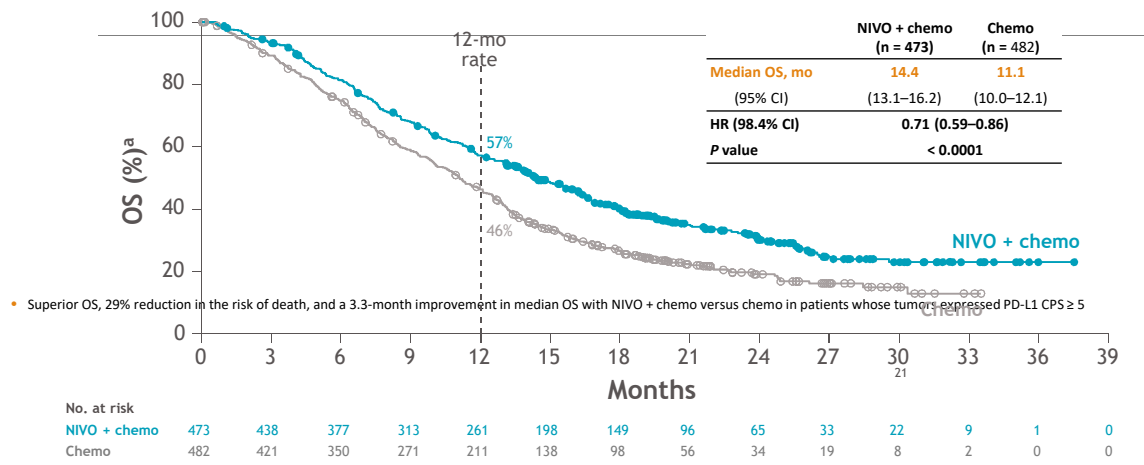


- At data cutoff (May 27, 2020), the minimum follow-up was 12.1 months^h

^aarm was added and before new patient enrollment in the NIVO+IPI3 group was closed; ^buntil documented disease progression (unless consented to treatment beyond progression for NIVO + chemo), discontinuation due to toxicity, withdrawal of consent, or study end. NIVO is given for a maximum of 2 years; ^cOxaliplatin 130 mg/m² IV (day 1) and capecitabine 1000 mg/m² orally twice daily (days 1-14); ^dOxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², and FU 400 mg/m² IV (day 1) and FU 1200 mg/m² IV daily (days 1-2); ^eBICR assessed; ^fTime from concurrent randomization of the last patient to NIVO + chemo vs chemo to data cutoff.

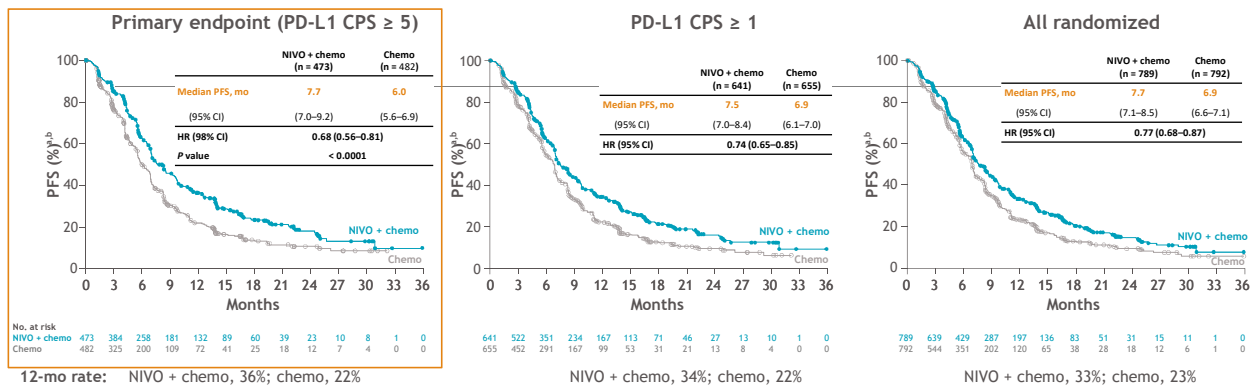
Celokupno preživetje OS

Primary endpoint (PD-L1 CPS ≥ 5)



^aMinimum follow-up 12.1 months.

Preživetje brez napredovanja bolezni PFS



- Superior PFS, 32% reduction in the risk of progression or death with NIVO + chemo versus chemo in patients whose tumors expressed PD-L1 CPS ≥ 5
- PFS benefit with NIVO + chemo versus chemo in PD-L1 CPS ≥ 1 and all randomized patients

^aPer BICR assessment; ^bMinimum follow-up 12.1 months.

Celokupno preživetje OS po podskupinah

Category (PD-L1 CPS ≥ 5)	Subgroup	Median OS, months		Unstratified HR for death	Unstratified HR (95% CI)
		NIVO + chemo	Chemo		
Overall (N = 955)		14.4	11.1	0.70	
Age, years	< 65 (n = 552)	14.8	11.0	0.69	
	≥ 65 (n = 403)	14.3	11.2	0.72	
Sex	Male (n = 680)	14.4	10.8	0.67	
	Female (n = 275)	14.4	12.1	0.78	
Race	Asian (n = 236)	16.1	11.5	0.63	
	White (n = 655)	14.0	11.1	0.71	
	Other (n = 64)	9.8	10.6	0.93	
Region	Asia (n = 228)	15.6	11.8	0.64	
	US/Canada (n = 137)	16.8	12.6	0.67	
	ROW (n = 590)	13.6	10.4	0.74	
ECOG PS ^a	0 (n = 397)	17.6	13.8	0.79	
	1 (n = 557)	12.6	8.8	0.63	
Primary tumor location	GC (n = 667)	15.0	10.5	0.66	
	GEJC (n = 170)	14.2	13.1	0.84	
	EAC (n = 118)	11.2	11.3	0.78	
Tumor cell PD-L1 ^b expression	< 1% (n = 724)	14.2	11.6	0.75	
	≥ 1% (n = 230)	16.2	8.8	0.56	
Liver metastases	Yes (n = 408)	13.1	9.8	0.63	
	No (n = 518)	15.5	12.0	0.76	
Signet ring cell carcinoma	Yes (n = 141)	12.1	9.0	0.71 ²³	
	No (n = 814)	15.1	11.3	0.69	
MSI status ^c	MSS (n = 846)	14.4	11.1	0.73	
	MSI-H (n = 34)	Not reached	8.8	0.33	
Chemotherapy regimen	FOLFOX (n = 479)	14.3	11.3	0.71	
	XELOX (n = 454)	15.0	11.0	0.69	



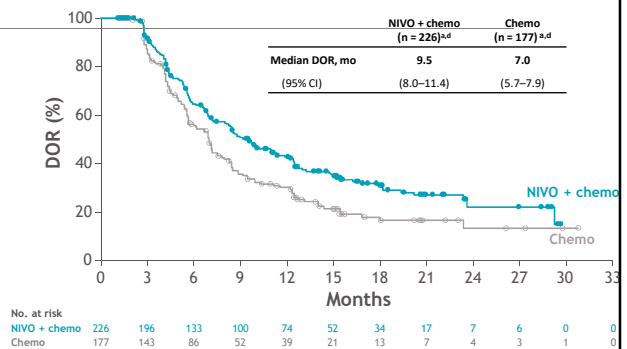
• OS consistently favored NIVO + chemo versus chemo across multiple pre-specified subgroups

^aNot reported, n = 1; ^bUnknown, n = 1; ^cNot reported/invalid, n = 75.

Odgovor in trajanje odgovora DOR

	PD-L1 CPS ≥ 5	
	NIVO + chemo (n = 378) ^a	Chemo (n = 391) ^a
ORR, %	60	45
95% CI	55–65	40–50
P value ^b	< 0.0001	
Best overall response, %^c		
Complete response	12	7
Partial response	48	38
Stable disease	28	34
Progressive disease	7	11
Not evaluable	6	10
Median TTR (range), months	1.5 (0.8–10.2)	1.5 (1.0–7.1)

Duration of response (DOR; PD-L1 CPS ≥ 5)



• ORR was higher with NIVO + chemo versus chemo, and responses were more durable

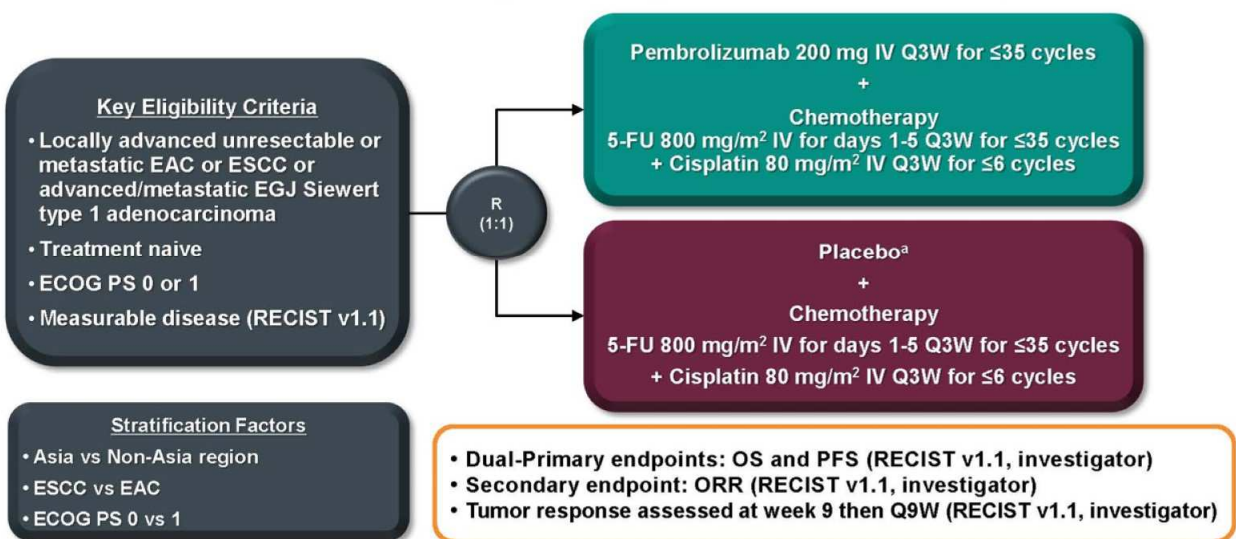
^aRandomized patients who had target lesion measurements at baseline per BICR assessment; ^bORR was not formally tested, the pre-specified P value is descriptive; ^cPercentages may not add up to 100% due to rounding; ^dNumber of responders.

Patients, n (%)	All treated ^a			
	NIVO + chemo (n = 782) ^b		Chemo (n = 767) ^b	
	Any grade	Grade 3–4	Any grade	Grade 3–4
Any TRAEs ^c	738 (94)	462 (59)	679 (89)	341 (44)
Serious TRAEs ^c	172 (22)	131 (17)	93 (12)	77 (10)
TRAEs leading to discontinuation ^c	284 (36)	132 (17)	181 (24)	67 (9)
Treatment-related deaths	12 ^d (2)		4 ^e (< 1)	

- The most common any-grade TRAEs (≥ 25%) across both arms were nausea, diarrhea, and peripheral neuropathy
- The incidence of TRAEs in patients whose tumors expressed PD-L1 CPS ≥ 5 was consistent with all treated patients across both arms

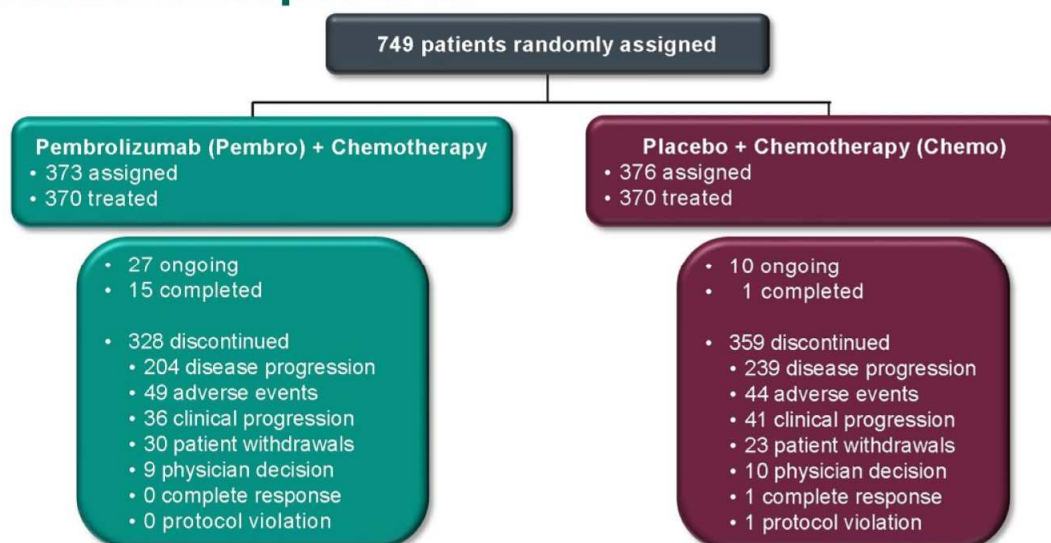
^aPatients who received ≥ 1 dose of study drug; ^bAssessed in all treated patients during treatment and for up to 30 days after the last dose of study treatment; ^cThere were 4 grade 5 events in the NIVO + chemo arm, 1 case each of cerebrovascular accident, febrile neutropenia, gastrointestinal inflammation, and pneumonia. There were no grade 5 events in the chemo arm; ^dOne event each of febrile neutropenia, gastrointestinal bleeding, gastrointestinal toxicity, infection, interstitial lung disease, intestinal mucositis, neutropenic fever, pneumonia, pneumonitis, pulmonary embolism, septic shock (capecitabine-related), and stroke; ^eOne event each of diarrhea-associated toxicity, asthenia and severe hyporexia, pulmonary thromboembolism, and interstitial pneumonia.

KEYNOTE-590 Study Design (NCT03189719)



^aSaline IV Q3W for ≤35 cycles. All treatments were continued for the specified number of cycles or until disease progression, intolerable toxicity, withdrawal of consent, or physician decision; EAC, esophageal adenocarcinoma; EGJ, esophagogastric junction; ESCC, esophageal squamous cell carcinoma.

Treatment Disposition



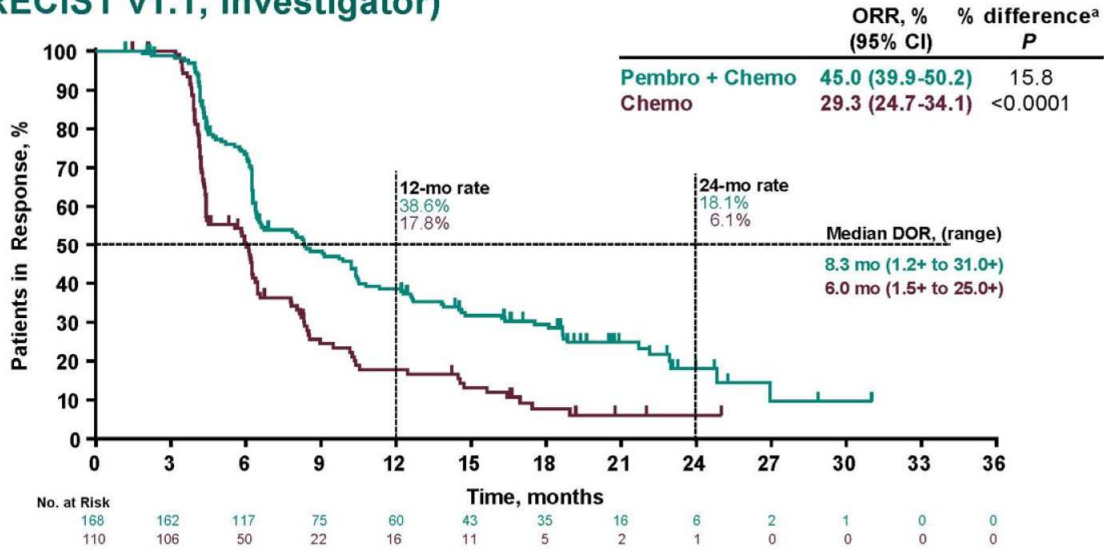
22-month recruitment period occurred from 25 Jul 2017 to 03 Jun 2019. At interim analysis median follow-up (from randomization to data cut-off or death) was 10.8 months. Mean (SD) time on therapy was 7.7 months (6.84) vs 5.8 months (4.76) for pembro + chemo vs chemo. 43.5% vs 47.8% of patients in the pembro + chemo vs chemo group had post-study treatment; Data cutoff: July 2, 2020.

Baseline Characteristics (ITT)

Characteristic, n (%)	Pembro + Chemo N = 373	Chemo N = 376
Median age, years (range)	64.0 (28-94)	62.0 (27-89)
≥65 years	172 (46)	150 (40)
Male	306 (82.0)	319 (84.8)
Asia Region	196 (52.5)	197 (52.4)
ECOG PS 1	223 (59.8)	225 (59.8)
Metastatic disease	344 (92.2)	339 (90.2)
Unresectable/locally-advanced	29 (7.8)	37 (9.8)
Squamous-cell carcinoma	274 (73.5)	274 (72.9)
Adenocarcinoma	99 (26.5)	102 (27.1)
Esophageal	58 (15.5)	52 (13.8)
EGJ	41 (11.0)	50 (13.3)
PD-L1 CPS ≥10 ^a	186 (49.9)	197 (52.4)

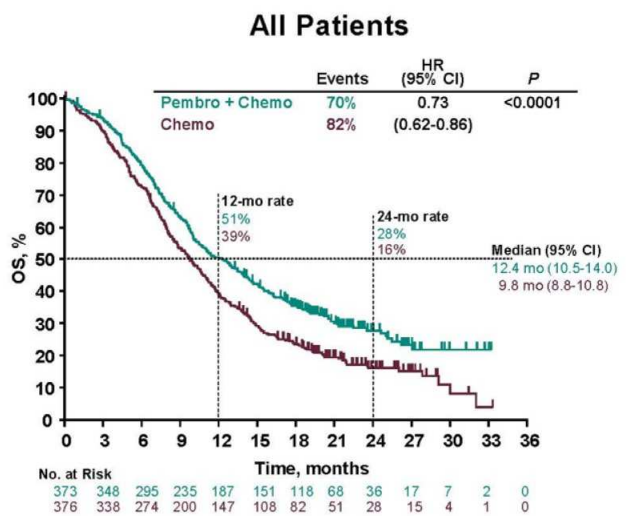
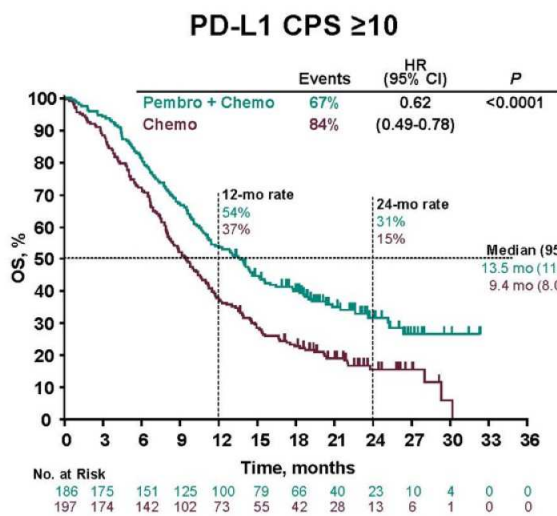
^aPD-L1 status was not evaluable or missing in 12 patients in the pembro + chemo group and 7 patients in the chemo group. Data cut-off: July 2, 2020.

Response Rate and Duration: All Patients (RECIST v1.1, investigator)



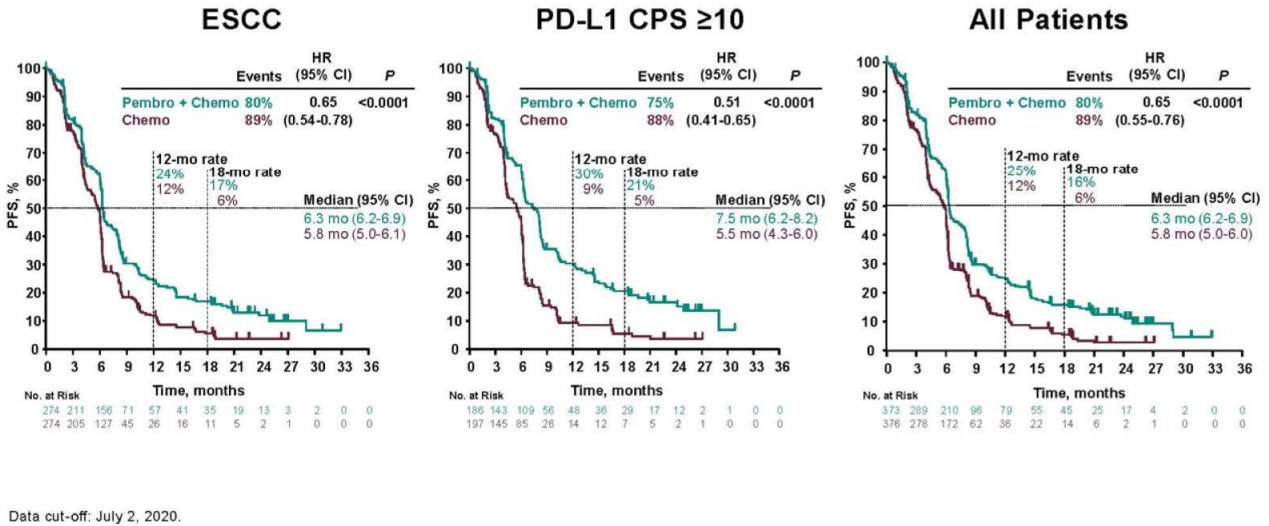
^aEstimate based on Miettinen & Nurminen method stratified by geographic region, histology, and ECOG performance status; Data cut-off: July 2, 2020.

Overall Survival



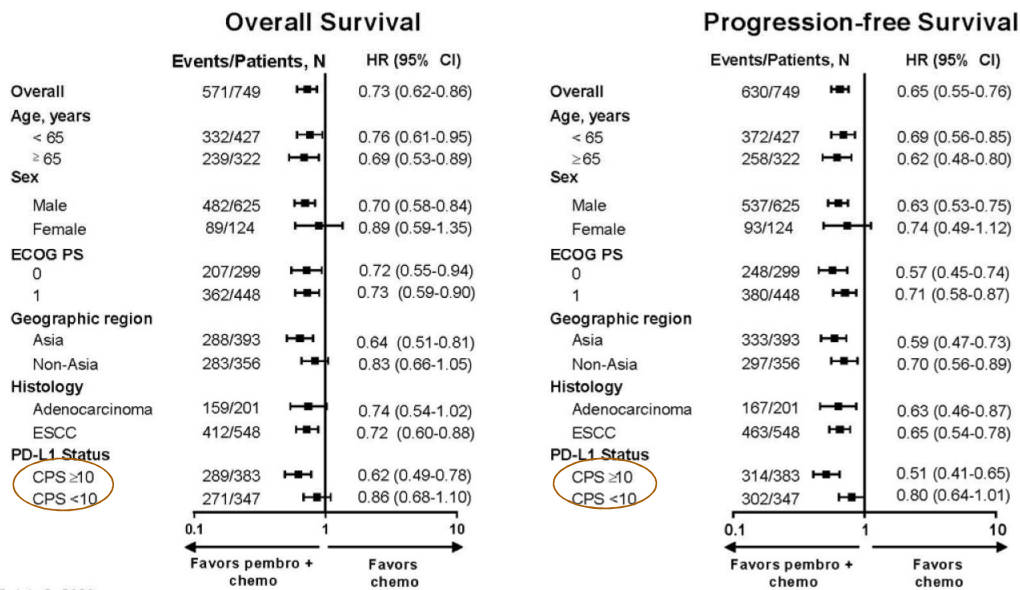
Data cut-off: July 2, 2020.

Progression-Free Survival (RECIST v1.1, investigator)



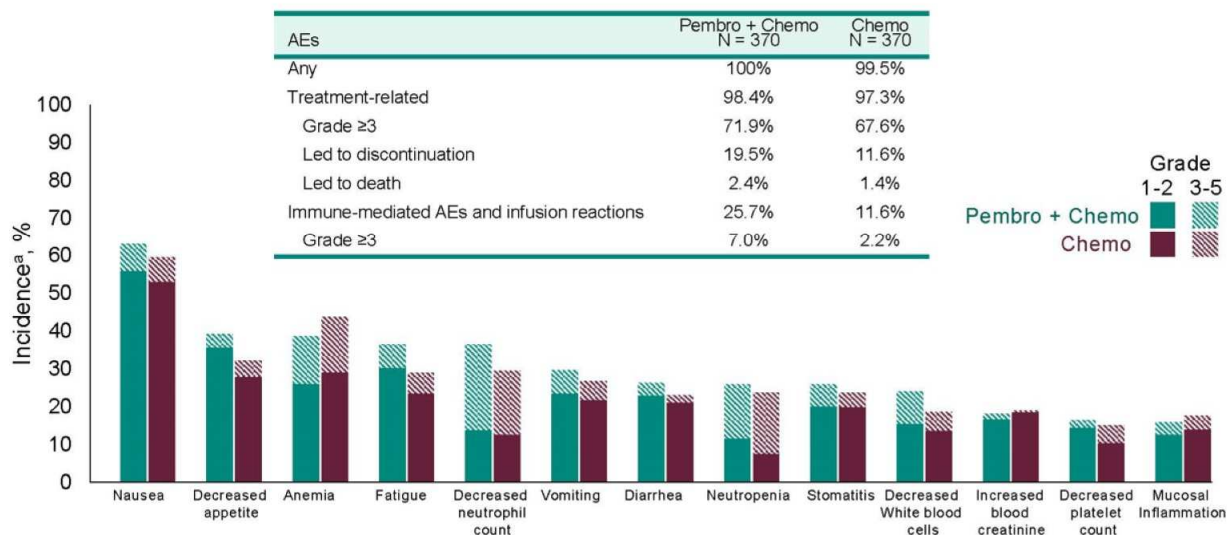
Data cut-off: July 2, 2020.

Survival in Key Subgroups: All Patients



Data cut-off: July 2, 2020.

Adverse Events (AEs) in all Treated Patients



^aTreatment-related events with ≥15% incidence in any treatment arm; Data cut-off: July 2, 2020.

Summary and Conclusions

- First-line pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy plus placebo provided a statistically significant and clinically meaningful improvement in OS, PFS, and ORR in patients with locally advanced and metastatic esophageal cancer including EGJ adenocarcinoma
 - Superior OS: ESCC CPS ≥10 (HR 0.57, $P < 0.001$), ESCC (HR 0.72, $P = 0.006$), CPS ≥10 (HR 0.62, $P < 0.001$), all patients (HR 0.73, $P < 0.001$)
 - Superior PFS: ESCC (HR 0.65), CPS ≥10 (HR 0.51), all patients (HR 0.65), all $P < 0.001$
 - Superior ORR: all patients (45.0% vs 29.3%, $\Delta 15.8%$, $P < 0.001$)
- Comparable safety profile between the two treatment groups
 - No new safety signals detected
- Pembrolizumab plus chemotherapy should be a new standard-of-care as first-line therapy in patients with locally advanced and metastatic esophageal cancer including EGJ adenocarcinoma

Zdravljenje v drugi liniji ESCC: CheckMate 648

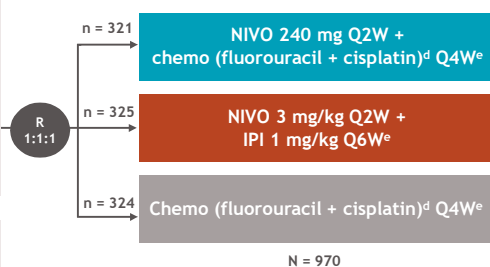
- CheckMate 648 is a global, randomized, open-label phase 3 study^a

Key eligibility criteria

- Unresectable advanced, recurrent or metastatic ESCC
- ECOG PS 0-1
- No prior systemic treatment for advanced disease
- Measurable disease

Stratification factors

- Tumor cell PD-L1 expression ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$ ^b)
- Region (East Asia^c vs rest of Asia vs ROW)
- ECOG PS (0 vs 1)
- Number of organs with metastases (≤ 1 vs ≥ 2)



Primary endpoints:

- OS and PFS^f (tumor cell PD-L1 $\geq 1\%$)

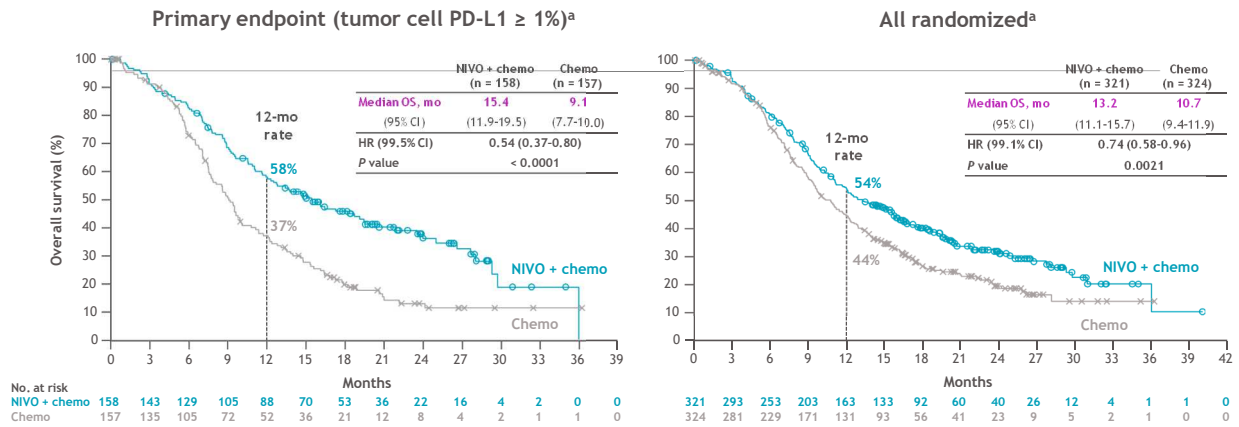
Secondary endpoints:

- OS and PFS^f (all randomized)
- ORR^f (tumor cell PD-L1 $\geq 1\%$ and all randomized)

- At data cutoff (January 18, 2021), the minimum follow-up was 12.9 months^g

^aClinicalTrials.gov. NCT03143153; ^b< 1% includes indeterminate tumor cell PD-L1 expression; determined by PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay (Dako); ^cEast Asia includes patients from Japan, Korea, and Taiwan; ^dFluorouracil 800 mg/m² IV daily (days 1-5) and cisplatin 80 mg/m² IV (day 1); ^eUntil documented disease progression (unless consented to treatment beyond progression for NIVO + IPI or NIVO + chemo), discontinuation due to toxicity, withdrawal of consent, or study end, NIVO is given alone or in combination with IPI for a maximum of 2 years; ^fPer blinded independent central review (BICR); ^gTime from last patient randomized to clinical data cutoff.

Overall survival: NIVO + chemo vs chemo



- Superior OS with NIVO + chemo vs chemo in tumor cell PD-L1 ≥ 1% and all randomized populations
 - Tumor cell PD-L1 ≥ 1%: 46% reduction in the risk of death and a 6.3-month improvement in median OS
 - All randomized: 26% reduction in the risk of death and a 2.5-month improvement in median OS

^aMinimum follow-up 12.9 months.

Overall survival subgroup analysis: NIVO + chemo vs chemo

CA209-648

Category (all randomized)	Subgroup	Median OS, months		Unstratified HR for death	Unstratified HR (95% CI)
		NIVO + chemo	Chemo		
Overall (N = 645)		13.2	10.7	0.74	
Age, years	< 65 (n = 333)	11.8	10.2	0.80	
	≥ 65 (n = 312)	15.1	11.0	0.67	
Sex	Male (n = 528)	12.5	10.0	0.70	
	Female (n = 117)	15.2	14.8	1.02	
Geographic region	Asian (n = 451)	15.5	11.9	0.74	
	Non-Asian (n = 194)	10.5	8.5	0.74	
ECOG PS ^a	0 (n = 300)	17.3	12.4	0.71	
	1 (n = 344)	10.6	9.0	0.76	
Tumor cell PD-L1 expression ^b	≥ 1% (n = 314)	15.4	9.2	0.55	
	< 1% (n = 329)	12.0	12.2	0.98	
	≥ 5% (n = 235)	13.7	9.5	0.61	
	< 5% (n = 408)	12.8	11.1	0.82	
	≥ 10% (n = 199)	14.7	9.5	0.62	
	< 10% (n = 444)	12.3	10.8	0.79	
Disease status at study entry	De novo metastatic (n = 371)	13.4	9.4	0.63	
	Recurrent - locoregional (n = 46)	14.8	13.5	0.91	
	Recurrent - distant (n = 132)	12.3	12.8	1.00	
	Unresectable advanced (n = 96)	12.8	12.1	0.73	
No. of organs with metastases	≤ 1 (n = 316)	15.7	11.6	0.74	
	≥ 2 (n = 329)	11.1	9.6	0.72	
Smoking	Current or former (n = 510)	12.3	10.0	0.76	
	Never or unknown (n = 135)	15.7	11.1	0.63	

- OS favored NIVO + chemo vs chemo across most prespecified subgroups in all randomized patients

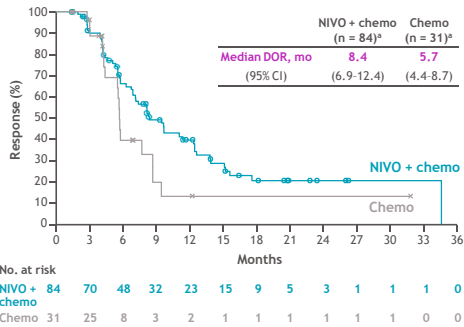
^aNot reported in 1 patient; ^bIndeterminate, not evaluable, or missing (n = 2).

Provided by BMS in response to unsolicited requests only

Response and duration of response: NIVO + chemo vs chemo

Tumor cell PD-L1 \geq 1%

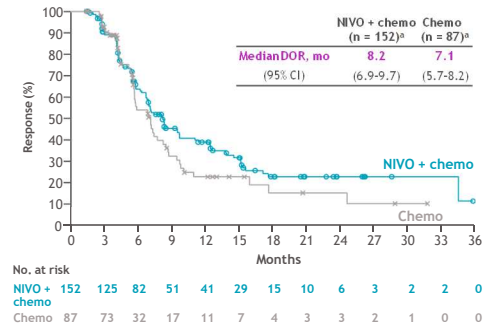
Response per BICR	NIVO + chemo (n = 158)	Chemo (n = 157)
ORR, % (95% CI)	53 (45-61)	20 (14-27)
CR	16	5
PR	37	15
SD	25	46
PD	14	15



^aNumber of responders.

All randomized

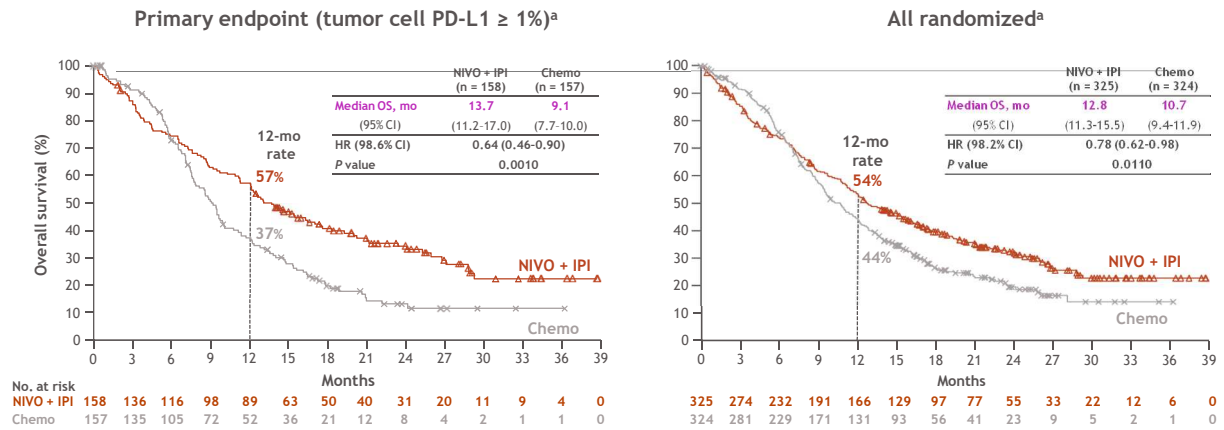
Response per BICR	NIVO + chemo (n = 321)	Chemo (n = 324)
ORR, % (95% CI)	47 (42-53)	27 (22-32)
CR	13	6
PR	34	21
SD	32	46
PD	13	12



116

Zdravljenje v PRVI liniji ESCC:
CheckMate 648?!

Overall survival: NIVO + IPI vs chemo



- Superior OS with NIVO + IPI vs chemo in tumor cell PD-L1 \geq 1% and all randomized populations
 - Tumor cell PD-L1 \geq 1%: 36% reduction in the risk of death and a 4.6-month improvement in median OS
 - All randomized: 22% reduction in the risk of death and a 2.1-month improvement in median OS

^aMinimum follow-up 12.9 months.

Overall survival subgroup analysis: NIVO + IPI vs chemo

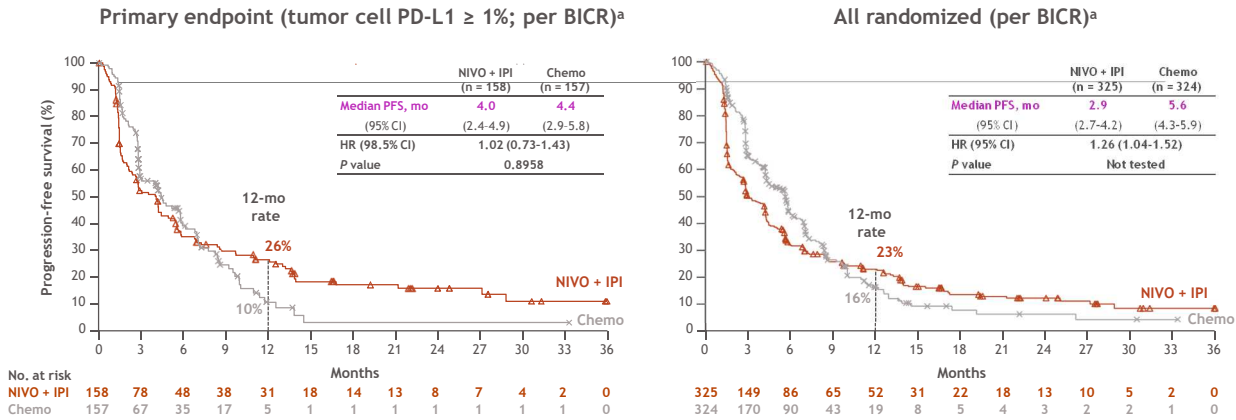
Category (all randomized)	Subgroup	Median OS, months		Unstratified HR for death	Unstratified HR (95% CI)
		NIVO + IPI	Chemo		
Overall (N = 649)		12.8	10.7	0.78	
Age, years	< 65 (n = 351)	12.1	10.2	0.92	
	\geq 65 (n = 298)	16.0	11.0	0.63	
Sex	Male (n = 544)	13.7	10.0	0.70	
	Female (n = 105)	11.7	14.8	1.36	
Geographic region	Asian (n = 455)	13.7	11.9	0.83	
	Non-Asian (n = 194)	11.4	8.5	0.69	
ECOG PS ^a	0 (n = 300)	17.0	12.4	0.73	
	1 (n = 348)	9.7	9.0	0.81	
Tumor cell PD-L1 expression ^b	\geq 1% (n = 314)	13.7	9.2	0.63	
	< 1% (n = 330)	12.0	12.2	0.96	
	\geq 5% (n = 235)	13.0	9.5	0.66	
	< 5% (n = 409)	12.4	11.1	0.86	
	\geq 10% (n = 200)	13.0	9.5	0.71	
Disease status at study entry	< 10% (n = 444)	12.5	10.8	0.82	
	De novo metastatic (n = 383)	12.1	9.4	0.75	
	Recurrent - locoregional (n = 50)	13.9	13.5	1.13	
	Recurrent - distant (n = 133)	15.5	12.8	0.88	
No. of organs with metastases	Unresectable advanced (n = 83)	17.4	12.1	0.63	
	\leq 1 (n = 318)	16.0	11.6	0.76	
Smoking	\geq 2 (n = 331)	10.3	9.6	0.81	
	Current or former (n = 524)	14.4	10.0	0.74	
	Never or unknown (n = 125)	9.8	11.1	1.01	

0.25 0.5 1 2 4
NIVO + IPI ← Chemo

- OS favored NIVO + IPI vs chemo across most prespecified subgroups in all randomized patients

^aNot reported in 1 patient; ^bIndeterminate, not evaluable, or missing (n = 5).

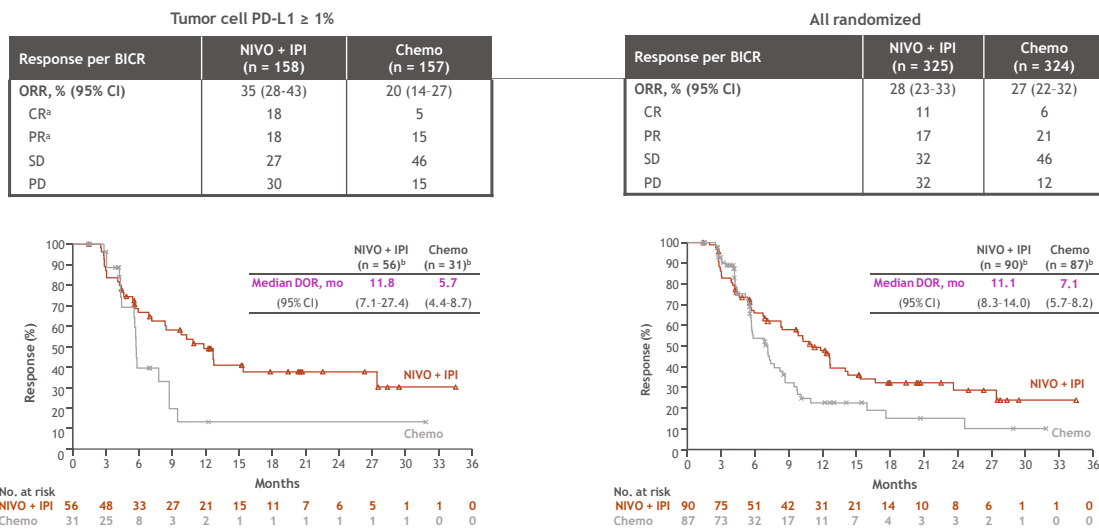
Progression-free survival: NIVO + IPI vs chemo



- Primary endpoint of PFS per BICR not met in patients with tumor cell PD-L1 ≥ 1%
- PFS per BICR not hierarchically tested in all randomized patients
- Directionally improved PFS per INV^b with HR of 0.83 (95% CI, 0.64-1.07) in tumor cell PD-L1 ≥ 1% and 1.01 (95% CI, 0.85-1.21) in all randomized populations

^aMinimum follow-up 12.9 months; ^bExploratory analysis.

Response and duration of response: NIVO + IPI vs chemo



Treatment-related adverse events

All treated, ^a n (%)	NIVO + chemo (n = 310)		NIVO + IPI (n = 322)		Chemo (n = 304)	
	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4
Any TRAEs ^b	297 (96)	147 (47)	256 (80)	102 (32)	275 (90)	108 (36)
Serious TRAEs ^b	74 (24)	57 (18)	103 (32)	73 (23)	49 (16)	38 (13)
TRAEs leading to discontinuation ^{b,c}	106 (34)	29 (9)	57 (18)	41 (13)	59 (19)	14 (5)
Treatment-related deaths ^d	5 (2) ^e		5 (2) ^f		4 (1) ^g	

- Most common any-grade TRAEs ($\geq 10\%$) included:
 - NIVO + chemo and chemo arms: nausea, decreased appetite, and stomatitis
 - NIVO + IPI arm: rash, pruritus, and hypothyroidism
- The incidence of TRAEs in patients with tumor cell PD-L1 $\geq 1\%$ was consistent with all treated patients across all arms

^aPatients who received ≥ 1 dose of study drug; ^bAssessed in all treated patients during treatment and for up to 30 days after the last dose of study treatment; ^cTRAEs leading to discontinuation of any drug in the regimen; ^dTreatment-related deaths were reported regardless of timeframe; ^eIncluded 1 event each of pneumonia, pneumotisis intestinalis, acute kidney injury, pneumonitis, and pneumonitis/respiratory tract infection; ^fIncluded 2 events of pneumonitis and 1 event each of interstitial lung disease, acute respiratory distress syndrome, and pulmonary embolism; ^gIncluded 1 event each of septic shock, sepsis, acute kidney injury, and pneumonia.

ZAKLJUČEK

➤ PDL1 CPS cut off – SC ali AC

➤ Neoadj. ICI?

KLINIČNI PRIMER

RAK GASTROEZOFAGEALNEGA PREHODA

Mičo Božič, dr. med., Lucija Bogdan, dr. med.
Mentorica: doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.



1. Pregled v onkološki ambulanti

NOVEMBER 2015

- Slabo leto ima težave z zgago
- Hujšanje opaža že daljše obdobje (2-3 leta)

- 64-letni upokojeni električar
- Brez pridruženih bolezni
- Redna terapija: esomeprazol 40 mg/dan
- nekadilec, redko uživa alkohol
- PS po WHO 0
- Klinična status b. p.
- Laboratorijski izvidi:
 - CRP = 14 mg/L
 - CEA = 2 [$<$ 4.7] ug/L
 - \uparrow CA 19-9 = 69 [$<$ 30] kU/L
 - \uparrow CA 72-4 = 17.5 [$<$ 6.9] kU/L

OPRAVLJENA DIAGNOSTIKA

- **EGDS:** tumor v predelu GE stika, stenoza (8 mm)
- **Patohistologija:** zmerno do slabo diferenciran adenokarcinom, intestinalnega tipa po Laurenu
- **CT (Oktober 2015):** zadebelitev distalnega dela požiralnika tik nad kardijo (~2,5 cm), preraščanje v predel kardije in male ter velike krivine želodca, suspektna infiltracija v jetra
 - Brez znakov za razsejano bolezen
- **PET-CT (November 2015):** kopičenje radiofarmaka v primarni maligni rašči.
 - Brez znakov za razsejano bolezen
- T4NxM0
 - ➔ Predoperativna RT-KT



PREDOPERATIVNA RT-KT

➔ December 2015 – Februar 2016: RT 25 frakcij, TD 45 Gy

➔ 3 cikli KT

- 5-FU 1000 mg/m²
- Cisplatin 75 mg/m²

➔ Poizkus operacije (Marec 2016): ugotovljeno inoperabilno stanje s karcinozo peritoneja, vstavljena jejunostoma

1. red sistemskega zdravljenja

MAJ 2016

- Kapecitabin = 1000 mg/m²
- Oksaliplatin = 130 mg/m²
- Trastuzumab = 8 mg/kg

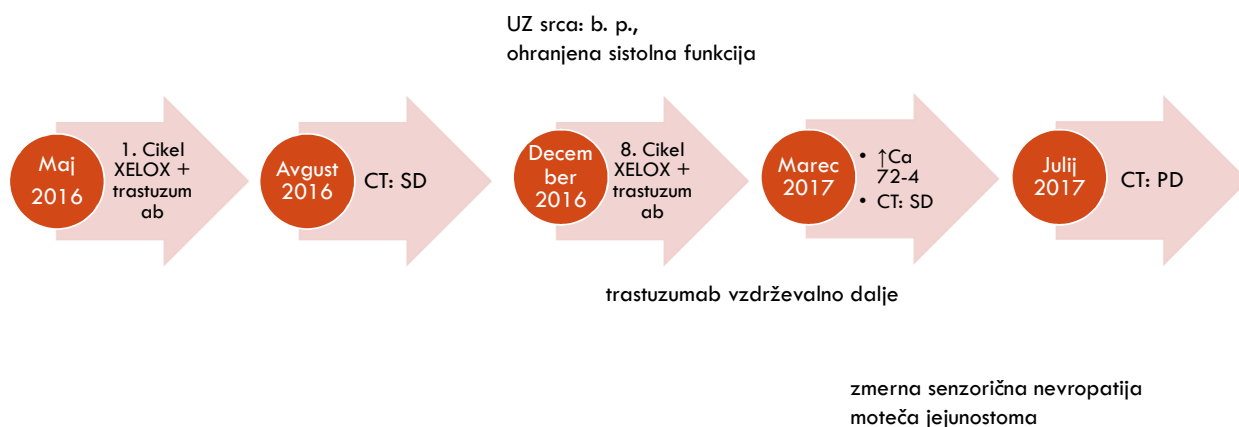
- Dobro počutje, brez težav s požiranjem, stabilna telesna teža, dobra telesna zmogljivost – dnevno prehodi 5 km.
- PS po WHO 0

- Her 2 pozitiven

• Laboratorijski izvidi:

- Hb = 119 g/L
- CRP = 10 mg/L
- CEA = 1.3 [< 4.7] ug/L
- CA 19-9 = 11 [< 30] kU/L
- CA 72-4 = 3.2 [< 6.9] kU/L

1. RED SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA – PFS 14 MESECEV



2. red sistemskega zdravljenja

JULIJ 2017

- Reindukcija kapecitabina = 1250 mg/m²
- Trastuzumab = 6 mg/kg

- Brez disfagije, stabilna telesna teža, asimptomatski

- PS po WHO 0

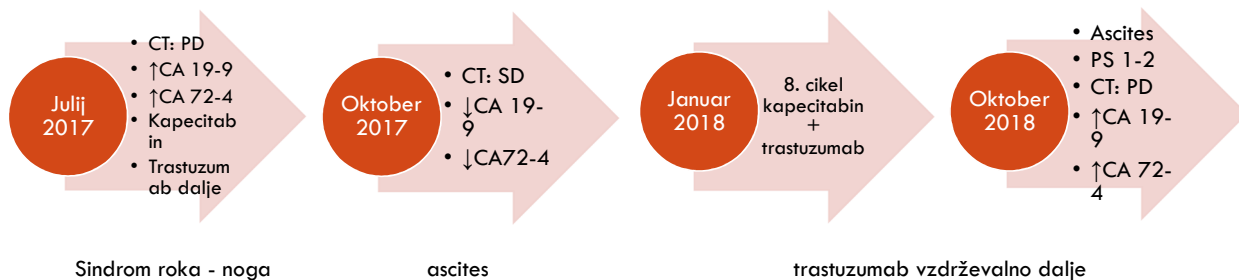
- Laboratorijski izvidi:

- Hb = 120 g/L
- CRP = 8 mg/L
- CEA = 1.4 [< 4.7] ug/L
- CA 19-9 = \uparrow 188 [< 30] kU/L
- CA 72-4 \uparrow 38 [< 6.9] kU/L

2. RED SISTEMKEGA ZDRAVLJENJA – PFS 14 MESECEV

UZ srca: b. p.,
ohranjena sistolna funkcija

UZ srca: b. p.,
ohranjena sistolna funkcija



3. Red sistemskega zdravljenja

OKTOBER 2018

- Paklitaksel (75 %) = 60 mg/m²
- Ramucirumab = 8 mg/kg

- Poslabšanje stanja, težave ob hranjenju, inapetenca, hujšanje.
- PS po WHO 2
- CT – zadebelitev stene želodca, ascites

- Laboratorijski izvidi:
 - Hb = 109 g/L
 - CRP = 18 mg/L
 - CEA = 2.5 [$<$ 4.7] ug/L
 - CA 19-9 = \uparrow 210 [$<$ 30] kU/L
 - CA 72-4 = \uparrow 65 [$<$ 6.9] kU/L

3. RED SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA – PFS 16 MESECEV

Prehranska ambulanta



4. red sistemskega zdravljenja

APRIL 2020

- Reindukcija paklitaksela
- Nadaljevanje ramucirumaba

- Zgodnja sitost, hujšanje, utrujenost

- PS po WHO 2



- Laboratorijski izvidi:
 - Hb = 113 g/L
 - CRP = 42 mg/L
 - CEA = 3.2 [< 4.7] ug/L
 - CA 19-9 = $\uparrow 140$ [< 30] kU/L
 - CA 72-4 = $\uparrow 94$ [< 6.9] kU/L

4. RED SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA — PFS 6 MESECEV



5. linija sistemskega zdravljenja

JANUAR 2021

- Imunoterapija:
Pembrolizumab 200 mg/3 tedne

- ECOG PS 1
- Občasna disfagija, brez drugih simptomov
- Stabilna telesna teža
- **Molekularna diagnostika: MSI – H**
- NGS

Rezultati:	Tip testa:	Rezultat:	Številka pozitivnih označevalcev, ki kazajo nestabilnost:
Mikrosatelitska nestabilnost-MSI:		MSI-H (nestabilen vzorec)	6/6
<small>Opomba: Mikrosatelitska nestabilnost tumorskega tkiva je pokazatelj okvare delovanja mehanizmov za popravljanje napake pri nukleotidni bazi na ravni DNA (ta npr. mismatch repair-MMR). Najpogostejše gre za okvare delovanja oz. zraščanja proteinov MLH1, MSH2, MSH6 ali PMS2. V primeru diagnosticiranja mikrosatelitske nestabilnosti je priporočeno testiranje vzorca na prisotnost mutacij v genu BRAF izhiti do odnosa molekularnega statusa MLH1 izumrtje.</small>			

Laboratorijski izvidi:

- Hb 121 g/L
- CRP 26 mg/L
- CEA 2.0 (< 4.7) ug/L
- CA 19-9 ↑ 101 (< 30) kU/L
- CA 72-4 ↑ 42 (< 6.9) kU/L

5. LINIJA SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA - IMUNOTERAPIJA

Januar 2021

- Uvedba Pembrolizumaba

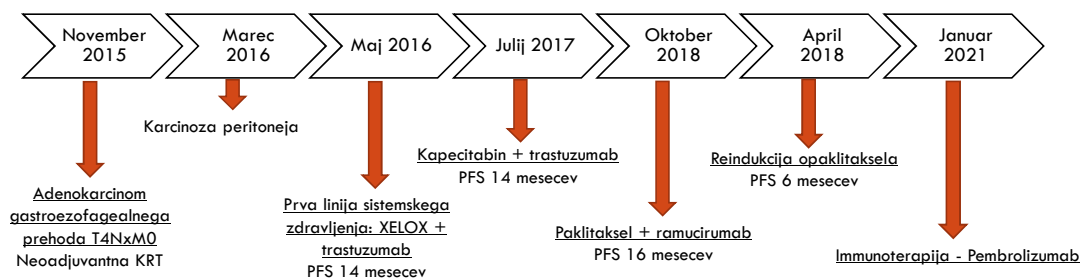
Junij 2021

- CT PD
- ECOG PS 3
- Paliativna obravnava

Maj 2021

- Odpoved prebavil → popolna parenteralna prehrana na domu
- Zgodnja paliativna obravnava
- ↑CA 19-9
- ↑CA 72-4

POVZETEK PRIMERA



POVZETEK PRIMERA

- Določanje HER2, MSI, NTRK statusa
- Če imamo na voljo dovolj materiala: NGS
- Pembrolizumab v primeru MSI-H/dMMR tumors ali TMB-high (≥ 10 mutations/megabase) tumorjev

ESMO PRIPOROČILA ZA UPORABO NGS

Vrsta raka (metastatski)	Priporočila
NSCLC	Uporaba NGS v vsakodnevni klinični praksi za določanje alteracij tipa I.
Holangiokarcinom	Uporaba NGS v vsakodnevni klinični praksi za določanje alteracij tipa I.
Rak prostate	Uporaba NGS v vsakodnevni klinični praksi za določanje alteracij tipa I.
Origo ignota	Uporaba tudi večjih panelov NGS v vsakodnevni klinični praksi.
Rak materničnega vratu, slinavk, ščitnice, vulve, dobro do zmerno diferencirani NET, SCLC, rak materničnega telesa	Uporaba NGS v vsakodnevni klinični praksi za določanje TMB statusa.
Rak jajčnikov	Možna uporaba v vsakodnevni klinični praksi za določanje BRCA 1/2 somatskih mutacij.
Rak debelega črevesa	Možna uporaba v vsakodnevni klinični praksi kot alternativa PCR.
V sklopu kliničnih raziskav – predvsem za rake s številnimi ESCAT alteracijami II-IV	
Izbrani primeri – npr. izčrpano sist. zdravljenje	Pomembno je upoštevati omejen klinični dobit.

Tabela povzeta po: Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020; 31 (11): 1491-1505.



REVIEW

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

F. Mosele¹, J. Remon², J. Mateo³, C. B. Westphalen⁴, F. Barlesi⁵, M. P. Lolkema⁶, N. Normanno⁷, A. Scarpa⁸, M. Robson⁹, F. Meric-Bernstam¹⁰, N. Wagle¹¹, A. Stenzinger¹², J. Bonastre^{13,14}, A. Bayle^{15,16}, S. Michiels^{17,18}, I. Blieche¹⁹, E. Rouleau²⁰, S. Jesdic²¹, J.-X. Douillard²², J. S. Reis-Filho²³, R. Dienstmann²⁴ & F. Andre^{1,25}

ESCAT evidence tier	Clinical value class
I – alteration-drug match is associated with improved outcome in clinical trials	Drug administered to patients with the specific molecular alteration has led to improved clinical outcome in prospective clinical trial(s)
II – alteration-drug match is associated with antitumor activity, but magnitude of benefit is unknown	Drug administered to a molecularly defined patient population is likely to result in clinical benefit in a given tumour type, but additional data are needed
III – alteration-drug match suspected to improve outcome based on clinical trial data in other tumor types or with similar molecular alteration	Drug previously shown to benefit the molecularly defined subset in another tumour type (or with a different mutation in the same gene), efficacy therefore is anticipated for but not proved
IV – pre-clinical evidence of actionability	Actionability is predicted based on preclinical studies, no conclusive clinical data available
V – alteration-drug match is associated with objective response, but without clinically meaningful benefit	Drug is active but does not prolong PFS or OS, probably in part due to mechanisms of adaptation
X – lack of evidence for actionability	There is no evidence, clinical or preclinical, that a genomic alteration is a potential therapeutic target

Povzeto po: Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol.* 2018; 29: 1895-1902

MSI/dMMR pri kolorektalnem raku

Šola tumorjev prebavil
Nežka Hribernik, dr. med.
Karla Berlec, dr. med.

- Osnove dMMR/MSI
- Omejena oblika RDČD in dMMR/MSI
- Metastatska oblika RDČD in dMMR/MSI

Sistem za popravljanje napak neujemanja v DNK “Mismatch repair” (MMR)

- Encimski sistem, ki skrbi za popravljanje napak neujemanja v DNK pri delitvi celic (neujemanje posameznih baz, korekcija insercijsko-delecijske zanke)
- Ključna vloga za ohranjanje stabilnosti genoma v celici

Mikrosatelitna nestabilnost (MSI)

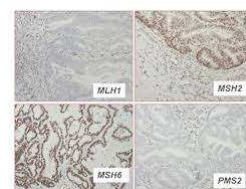
- nastane zaradi okvar v MMR genih (dMMR)
- stanje genske hipermutabilnosti t.j. nagnjenosti k nabiranju mutacij
- se kaže kot kopičenje majhnih insercij in delecij v predelih kratkih ponavljajočih se zaporedij DNK (DNK mikrosateliti) na različnih kromosomih

dMMR

- Klinično pomembne različice v MMR genih: *MLH1*, *MSH2*, *PMS2* ter *MSH6*
 - sporadični RDČD
 - sindrom Lynch (genetska obravnava)

→ testirati tumor za klinično pomembno različico V600E v genu *BRAF* in določiti metilacijski status promotorja gena (izključitev sporadične oblike raka)
- Pomisli na TRK fuzije pri dMMR/MSI (na voljo učinkovito tarčno zdravljenje)

Diagnostika



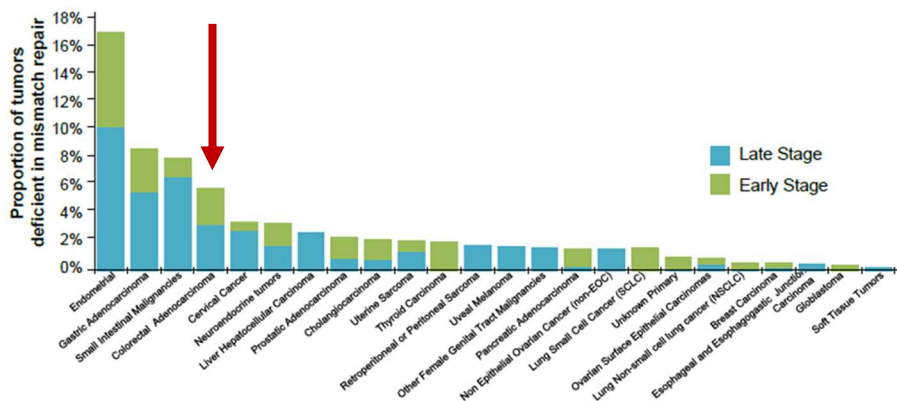
- **IHK** - določanje statusa MMR proteinov

Ob izostanku barvanja (izražanja) enega od MMR proteinov nam takšen rezultat predstavlja fenotipski, posredni dokaz, da MMR sistem ne deluje normalno.
- **Validirana PCR ali NGS metoda** – neposredno določanje MSI

Določa se na nivoju DNK.

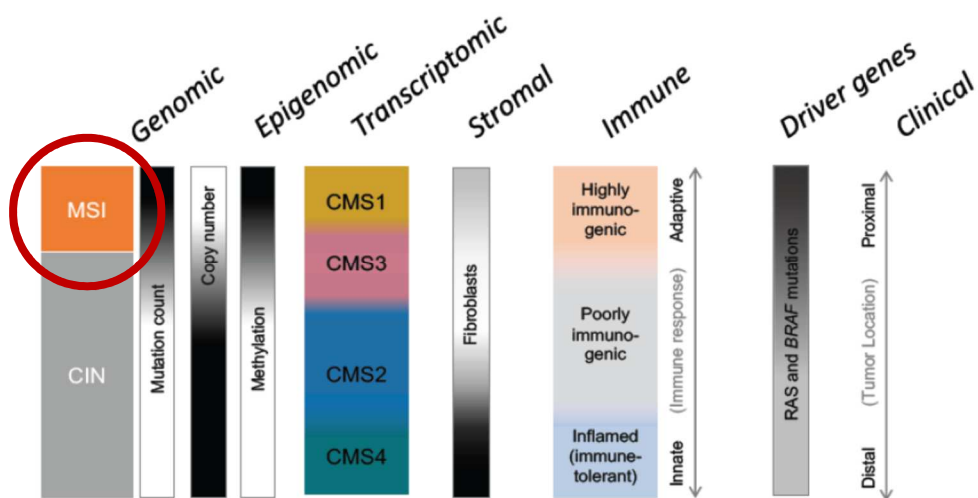
Pri ocenjevanju se primerja stanje v tumorskem tkivu s stanjem v **normalnem tkivu istega bolnika**. Oцени se delež okvarjenih mikrosatelitnih označevalcev.

Prevalenca dMMR/MSI pri različnih rakih



Povzeto po Le DT, et al. *Science*. 2017

Razdelitev RDČD

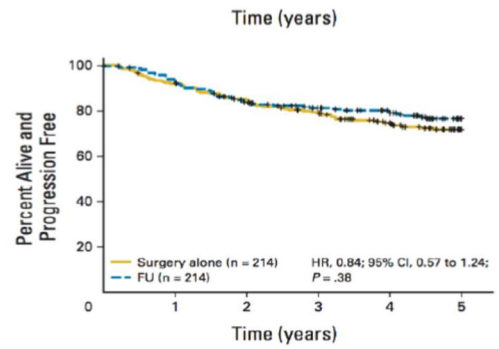


Guinney J, et al. *Nat Med*. 2015

RDČD stadij II

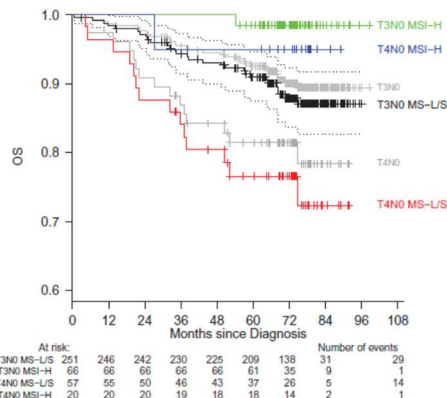
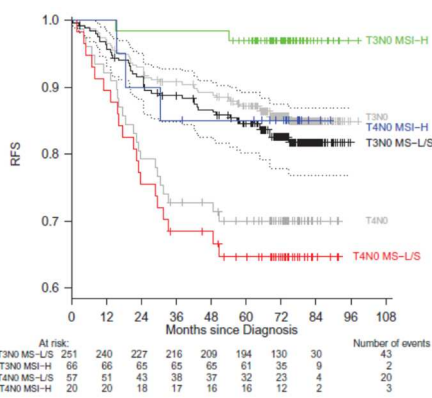
MSI/dMMR -POZITIVNI prognostični označevalec

majhna možnost ponovitve brez adj KT
 adj KT ne vpliva na pojav oddaljenih zasevkov
 INDICIRANO SLEDENJE



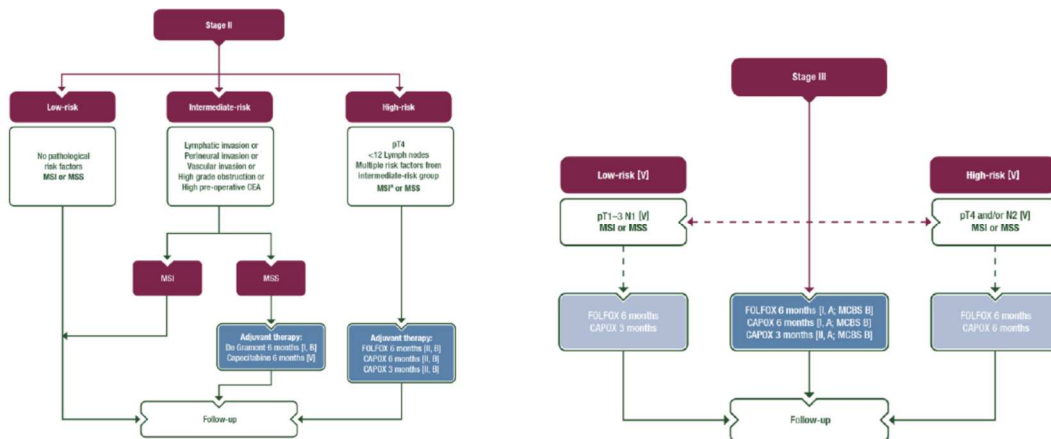
1. Sargent, et al. *JCO*. 2010.

Prognoza RDČD stadij II in MS status



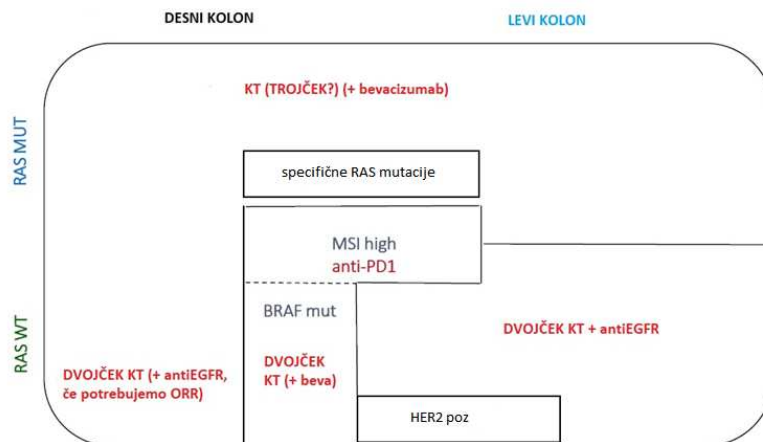
1. Roth AD, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2012.

ESMO smernice



Argiles, et al. *Ann Oncol.* 2020.

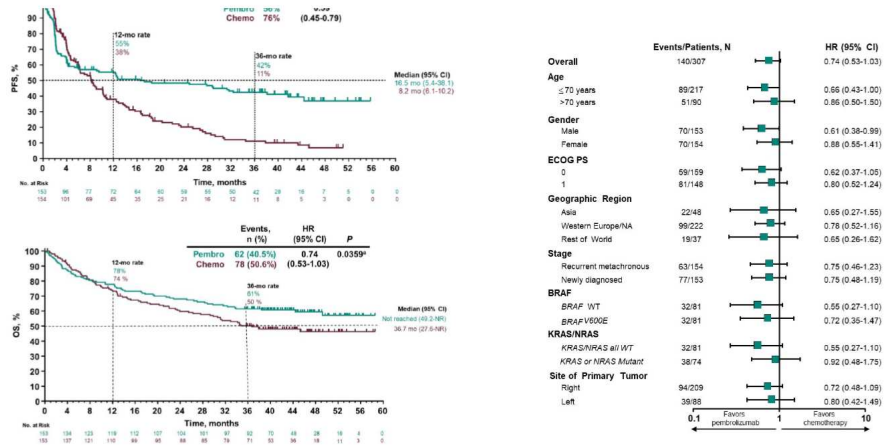
Metastatska oblika RDČD



Povzeto po Dirk Arnold, *Oxford Academy.* 2021.

ASCO 2020

Keynote 177: pembrolizumab v 1. redu ST



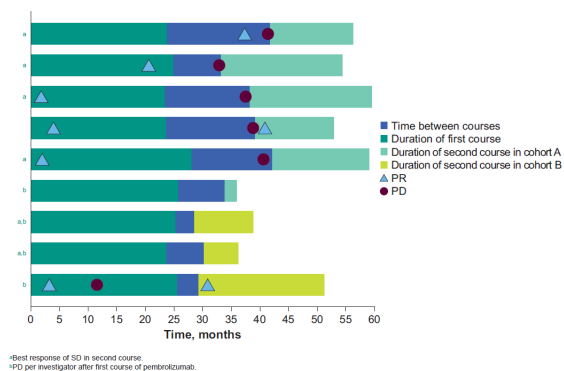
Thierry A, et al. ASCO 2020

Številna vprašanja

- 2 leti terapije dovolj ali preveč?
- Kateri zaviralci imunskih kontrolnih točk so najbolj učinkoviti? (Nivo/ipi ORR 55% nov SOC v prihodnosti?)
- Zakaj nekateri bolniki na zdravljenje ne odgovorijo?
- Lokalni progres bolezni
- Reindukcija učinkovita?

ESMO 21 - reindukcija

Reindukcija zdravljenja s pembrolizumabom je pogosto ponovno učinkovita



Le DT, et al. ESMO 2021

Zaključki

- Vsi bolniki s karcinomom debelega črevesja in danke morajo imeti ob diagnozi napravljeno testiranje na MMR/MSI
 - Stadij II – za načrtovanje adjuvante terapije (DA/NE!)
 - Stadij IV – za načrtovanje najbolj uspešne sistemske terapije – gre za prediktivni označevalec uspešnosti imunoterapije

MULTIDISCIPLINARNA OBRAVNAVA ONKOLOŠKEGA BOLNIKA V TERCIARNEM CENTRU

Klinični primer bolnika z metastatskim MSI
adenokarcinomom cekuma

Karla Berlec, dr.med in Nežka Hribernik, dr.med

11. šola tumorjev prebavil

2.12.2021, Ljubljana



58-letni
bolnik

- Družinska anamneza: /
- Pridružene bolezni: AH (perindopril), brez alergij na zdravila
- Socialna anamneza: brez razvad

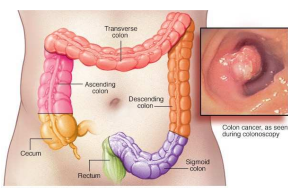


Onkološka diagnoza

- Leta 2017
Ne-Hodgkinov limfom, DVCB limfom želodca, stadij I.B.E., zdravljen s kemoimunoterapijo (6x R-CHOP) do marca 2018, v remisiji
- Junij 2020
Sideropenična anemija (Hb < 90 → dodatna diagnostika



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



Diagnostika

- Gastroskopiija: brez znakov ponovitve limfoma
- Kolonoskopiija: tumorska masa cekuma, 3x3.5 cm
Bx: **invazivni zmerno/slabo diferenciran adenokarcinom**
- UZ jeter in MRI jeter: številne in obsežne lezije jetrnega parenhima ter patološke bezgavke mezenterialno
- FNA spremembe v levem jetrnem režnju: **metastaza adenokarcinoma**
- RTG slikanje pljuč: brez infiltratov

Julij 2020

Predstavitve na
MULTIDISCIPLINARNEM
KONZILIJU ONKOLOŠKEGA
INŠTITUTA LJUBLJANA

- Glavna diagnoza:
**adenokarcinom cekuma, gradus 3,
stadij cT3 N2 M1 - jetrni zasevki**
- Sklep konzilija:
Indicirano je sistemsko zdravljenje.



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Molekularna diagnostika

- NGS testiranje (panel TST 170-DNA):
- **-PAN RAS, BRAF nemutiran**
- **-HER2 nepomnožen**
- **-MSI**

KLINIČNO POMEMBNE RAZLIČICE			
Gen/Protein	Rezultat	Različica	Prilagoditveni odgovor
KRAS	nemutiran		anti-EGFR občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje
NRAS	nemutiran		anti-EGFR občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje
Bolniki z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, pri katerih v tumorju ne dokažemo klinično pomembne različice (mutacije) v genih KRAS/ NRAS, so primerni za zdravljenje z inhibitorji receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR).			
BRAF	nemutiran		
V primeru, da v tumorju ni dokazana klinično pomembna različica (mutacija) v genu BRAF in je dokazana mikrosatelitska nestabilnost, je priporočljivo napotiti pacienta na posvet s specializirano klinično genetiko in testiranje za sindrom Lynch. Klinično pomembne različice V600E - p. (Val600Glu), V600K - p. (Val600Lys), V600D - p. (Val600Asp), V600R - p. (Val600Arg), V600M - p. (Val600Met) in V600G - p. (Val600Gly) v genu BRAF zvišajo aktivnost proteina BRAF in so močan pokazatelj sporadične oblike raka debelega črevesa in danke. Klinično pomembne različice (mutacije) v genu BRAF so skoraj vedno prisotne v MSI-H, CIMP+ tumorjih debelega črevesa in danke.			
ERBB2	nepomnožen		zaviralci HER2 neobčutljiv - verjetno ne odgovori na zdravljenje
Gen ERBB2 ni pomnožen. Bolnik z rakom debelega črevesa in danke brez pomnožitve gena ERBB2 ni primeren za zdravljenje z zaviralci HER2.			
Z genotipizacijo DNA nismo dokazali klinično pomembnih različic.			

Rezultati:

Tip testa:

Mikrosatelitska nestabilnost-MSI:

Rezultat:

MSI-H (nestabilen vzorec)

Delež genetskih označevalcev, ki kažejo nestabilnost:

5/6

Obrazložitev:

Mikrosatelitska nestabilnost tumorskega tkiva je pokazatelj okvare delovanja mehanizmov za popravljanje neujemanj nukleotidnih baz na nivoju DNA (angl. mismatch repair-MMR). Najpogostejše gre za okvaro delovanja oz. izražanja proteinov MLH1, MSH2, MSH6 ali PMS2. V primeru dokazane mikrosatelitske nestabilnosti je priporočeno testiranje vzorca na prisotnost mutacij v genu BRAF in/ali določanje metilacijskega statusa MLH1 promotora.

Julij 2020

GASTRO konzilij: Prošnja ZZZS za kritje zdravljenja z imunoterapijo s pembrolizumabom v prvem redu zdravljenja

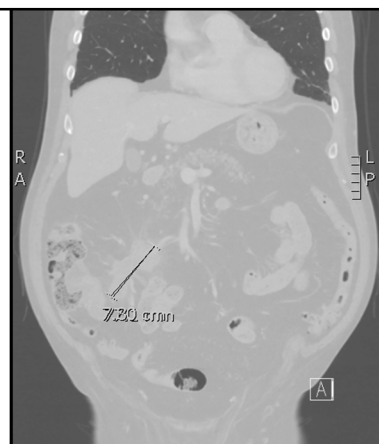
Sistemska kemoterapija po shemi **CapOX (2x)**, premostitveno do odobritve imunoterapije s strani ZZZS



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

IZHODIŠČNI CT pred IT september 2020

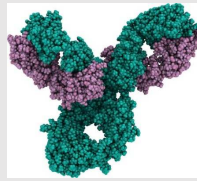
- Že znan večji **tumor cekuma**, suspektno za preraščanje.
- Ob tumorju v mezenterialnem maščevju **večja mehkotkivna formacija**, depoziti?, patološke bezgavke?
- Suspektne bezgavke retroperitonealno.
- **Zasevki v jetrih.**
- Suspektna hipodenzna lezija v korpusu vretenca Th3.



September
2020

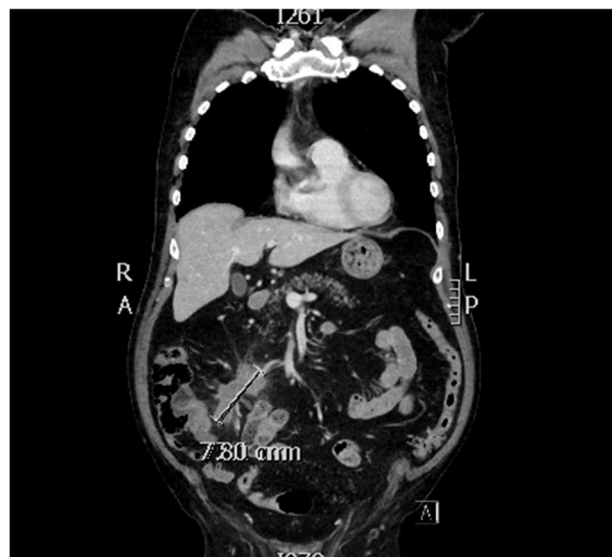
Odobritev s strani ZZS

Uvedba zdravljenja z imunoterapijo s
pembrolizumabom (200mg/3t)



CT december
2020

- **Regres** sprememb v jetrih.
- Pomnožene bezgavke v mediastinumu in povečanje bezgavke v desnem hilusu???
- **zmanjšanje metastaze v mezenteriju**
- Dober učinek sistemske imunoterapije
- Nadaljevanje z Th



Februar 2021

- P.S po WHO 0-1, občasne bolečine ob popku, ne potrebuje analgezije
- Nadaljevanje z imunoterapijo

CT marec 2021

- Regres patoloških bezgavk v prsnem košu,
- zelo dober regres metastaz v jetrih
- regres metastaze v mezenteriju.

na novo **skeletna metastaza v področju sakruma**



April 2021

SBRT zasevka v sakrumu

5x6 Gy

Bolečine ob popku D **hujše**, potrebna analgetična th
Metastaza v mezenteriju ni primerna za RT

Nadaljevanje z imunoterapijo

CT april 2021

- **Metastaza v mezenteriju večja** (izgled nekroze)
- popoln regres metastaz v jetrih in patoloških bezgavk v prsnem košu
- **Stagnacija osteolitične metastaze v sakrumu** (učinek RT je pričakovati v nekaj mesecih).

UZ trebuha– nekroza 40-50% tumorske formacije



Maj 2021

Neznosne bolečine abdominalno,
Izguba telesne teže (6kg)

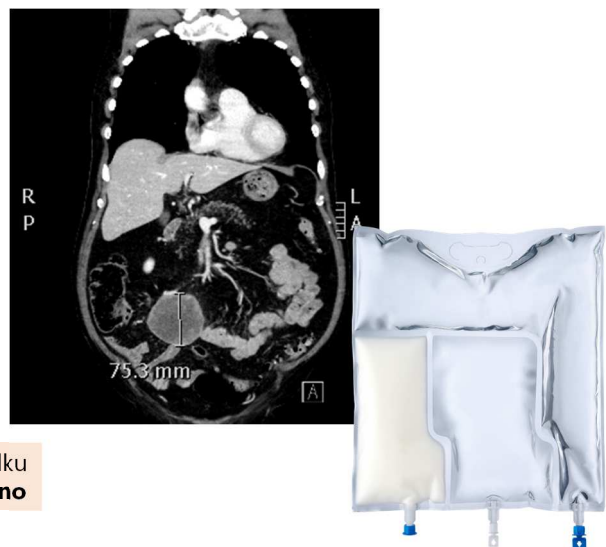
- **PROTIBOLEČINSKA AMBULANTA**
- **PREHRANSKA AMBULANTA**
- **GASTRO KONZILIJ- konzultiran kirurg** za KRG resekcijo metastaze v mezenteriju?

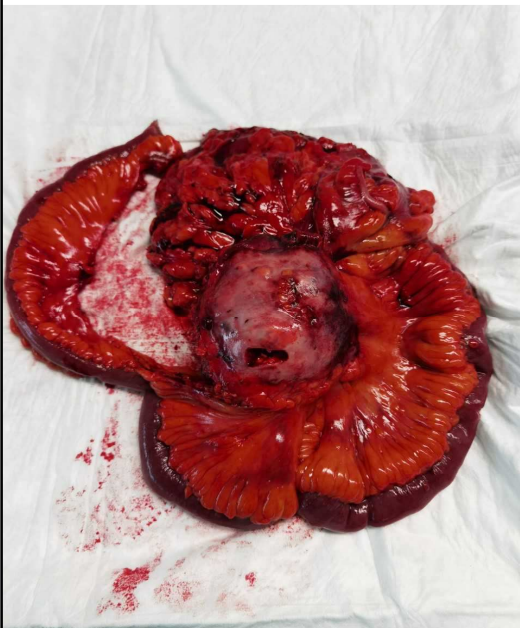
Po 12. aplikacijah imunoterapije

obsežen zasevek v področju mezenterija, povzroča **hude bolečine**, slaba kvaliteta življanja, brez apetita, hujšanje, prvi znaki kaheksije

Multidisciplinarna odločitev za **operacijo**

5.5.2021 do 13.5.2021 hospitalizacija na H1 oddelku
predoperativna priprava s parenteralno prehrano

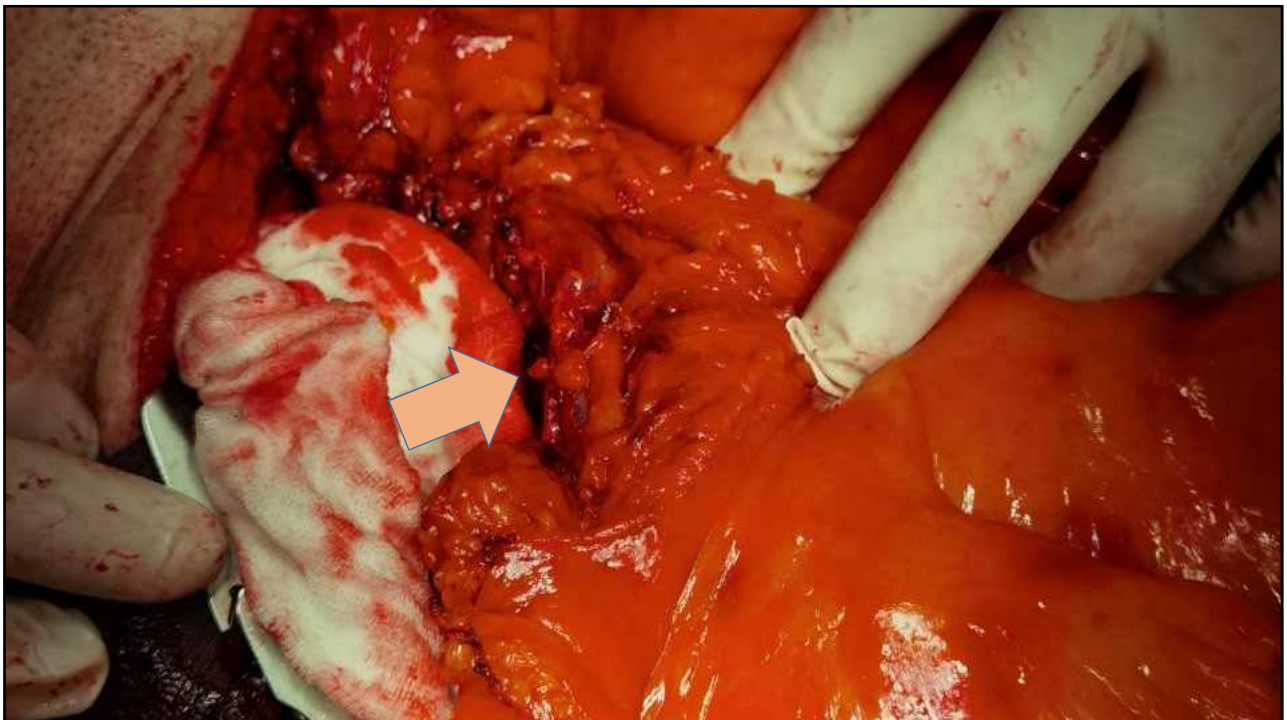




- **13. 5. 2021** oddelek za kirurgijo Onkološkega inštituta

Razširjena desna hemikolektomija z resekcijo tankega črevesja (1 m), ileotransverzoanastomoza ter šivi na področje vene mezenterike superior

- Po op premeščen v EIT, brez zapletov, po drenu minimalno serohemoragično, postopno hrana per os
- **14.5.2021** premeščen na kirurški oddelek
- **20.5.2021** odpuščen v domačo oskrbo



Patohistološki izvid:

adenokarcinom cekuma,
stadij ypT2 N2
(od 18 odvzetih bezgavk v nobeni vitalnih celic, v 5 prisotne regresivne spremembe)

Odstranjen **9 cm tumor,**
najverjetneje **konglomerat bezgavk,** od tega 80% nekroze.



Junij 2021 kontrolni PET/CT,

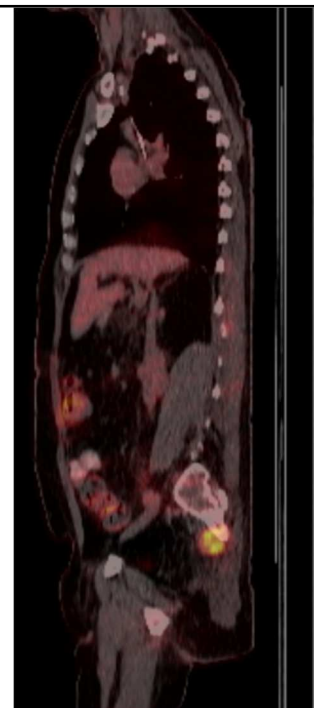
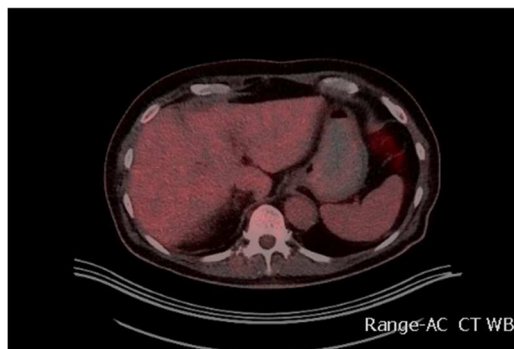
kompletni odgovor v jetrih in bezgavkah,

stanje po desni hemikolektomiji,

kopičenje v metastazi v sakrumu.

Druge ni videti jasnih zasevkov.

Dodatna konzultacija z radiologom:
zasevek v sakrumu ni progresu,
zasevek se že remineralizira, na robu zasevka je že prisoten kalus.



Še dodaten **dober delni odgovor** bolezni.

Junij 2021

- Nadaljevanje z imunoterapijo
- Brez bolečin v predelu abdomna,
- **bolečine jakosti do 3/10 v področju sakruma**, kjer je prejel RT v aprilu 2021.
- Brez drugih težav.

- **Prehranska ambulanta:** Postopoma pridobiva na kondiciji, apetit primeren, ORS in FortiFit.
- **Protibolečinska ambulanta:** Targinact 1 tbl. na 12 ur, Cymbalta 30 mg 1 tbl. zjutraj, Analgin, Sevredol pp

Od junija 2021 dalje...

- PS po WHO 0/1, polno aktiven

- nadaljevanje z imunoterapijo s pembrolizumabom
- Zaradi kostnih zasevkov prejema zoledronsko kislino



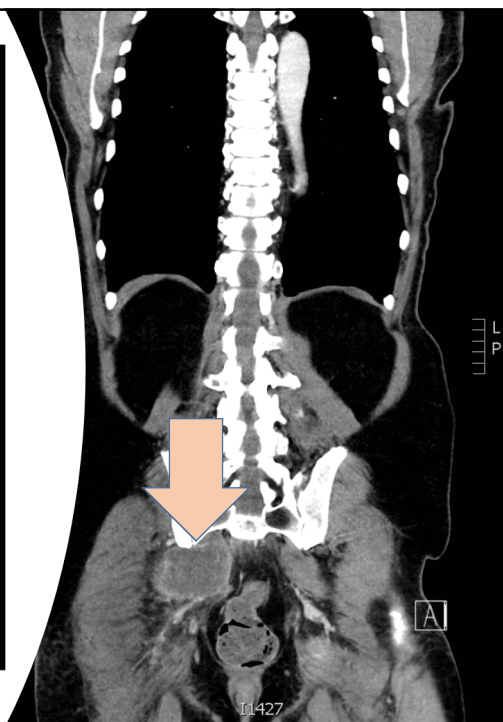
CT november 2021

- Na novo **patološka lezija v mehkih tkivih** ob sakrumu desno v ishiadičnem foramnu
- Nekrotična? Tumorska? Vnetna?

Bolečine D sakralno, blago šepanje

29.11 UZ – tekočinska kolekcija, istega dne drenaža, neuspešno

Kako dalje?





Novosti v sistemskeem zdravljenju rakov biliarnega trakta- 2021

11.šola tumorjev prebavil
- IZBRANA PREDAVANJA
2. in 3.December 2021

doc.dr.Martina Reberšek, dr.med.
Sektor internistične onkologije
Onkološki inštitut Ljubljana

Sistemskeo zdravljenje BTR

- Adjuvantno
- (Neoadjuvantno?)
- Sistemskeo zdravljenje neoperabilne, lokoregionalno napredovalne/metastatske bolezni

Sistemsko zdravljenje BTR

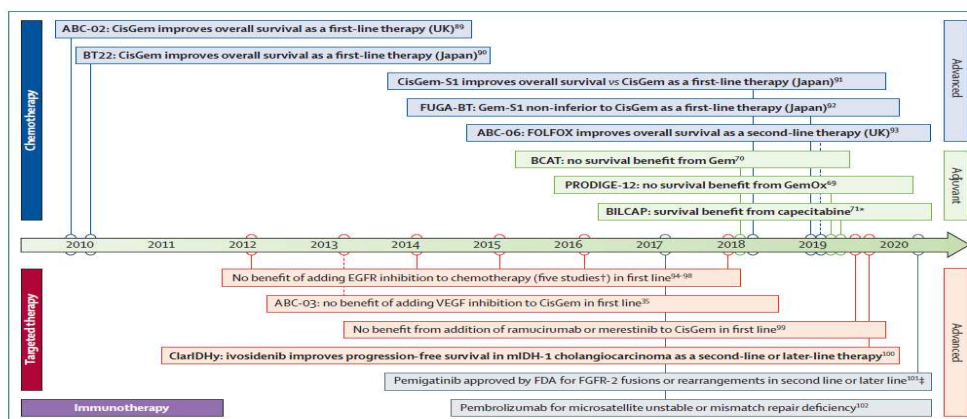


Figure 3: Timeline of developments in systemic therapy of biliary tract cancer
 Randomised controlled studies are presented, with randomised phase 3 studies in bold and randomised phase 2 in non-bold font. CisGem-S1 and ABC-06 have been presented as abstracts (final publication pending). Grey boxes signify licensed therapies. The timeline shows the year of final publication. ABC=Advanced Biliary tract Cancer; CisGem=cisplatin and gemcitabine; GemOx=gemcitabine and oxaliplatin; EGFR=epidermal growth factor receptor; VEGF=vascular endothelial growth factor; mIDH-1=mutated isocitrate dehydrogenase-1; FDA=Food and Drug Administration; FGFR-2=fibroblast growth factor receptor-2. *In prespecified sensitivity analysis (not by intention to treat). †One phase 3 study and four phase 2 studies. ‡Orphan drug, breakthrough therapy, and priority review designation (based on phase 2 study).

Valle JW, et al. Biliary tract cancer. *Lancet* 2021; 397: 428-44.

Adjuvantno sistemsko zdravljenje

Table 1. Randomly Assigned Studies of Chemotherapy in Biliary Tract Cancers

Study	No. of Patients	Tumor Site (%)	Treatment	Positive Margins, %	Positive LN, %	End Points
Completed						
Takada ¹⁶	436	Gallbladder (26) Bile duct (27) Pancreatic (36) Ampulla (11)	FU + mitomycin v observation			ITT OS PPA OS (gallbladder) 26% v 14% (P = .0367) Bile duct: no difference OS: 43.1 v 35.2 months (P = .25) MVA HR, 0.75 (P = .03)
ESPAC-3 ¹⁷	428	Distal (22) Ampulla (70) Other (8)	Gemcitabine or FU v observation			4-year RFS: 39% v 33% (P = .31)
PRODIGE ¹⁸	196	Gallbladder (19) Perihilar (8) Distal (28) Intrahepatic (45)	Gemcitabine + oxaliplatin v observation	15	37	
BILCAP ¹⁹	440	Gallbladder (18) Perihilar (28) Distal (35) Intrahepatic (19)	Capecitabine v observation	38	54	ITT OS: 51 v 36 months (P = .097) PPA OS: 53 v 36 months (P = .028)
BCAT ²⁰	225	Extrahepatic	Gemcitabine v observation	9 v 13	36 v 33	OS: 62.3 v 63.8 months (P = .964) RFS: 38 v 39.9 months (P = .693)
Open						
ASCOT ²²	440	Gallbladder Intrahepatic Extrahepatic	S1 v observation			Primary: OS
ACTICCA ²³	271	Cholangiocarcinoma Gallbladder	Gemcitabine + cisplatin v capecitabine*			Primary: DFS; secondary: OS

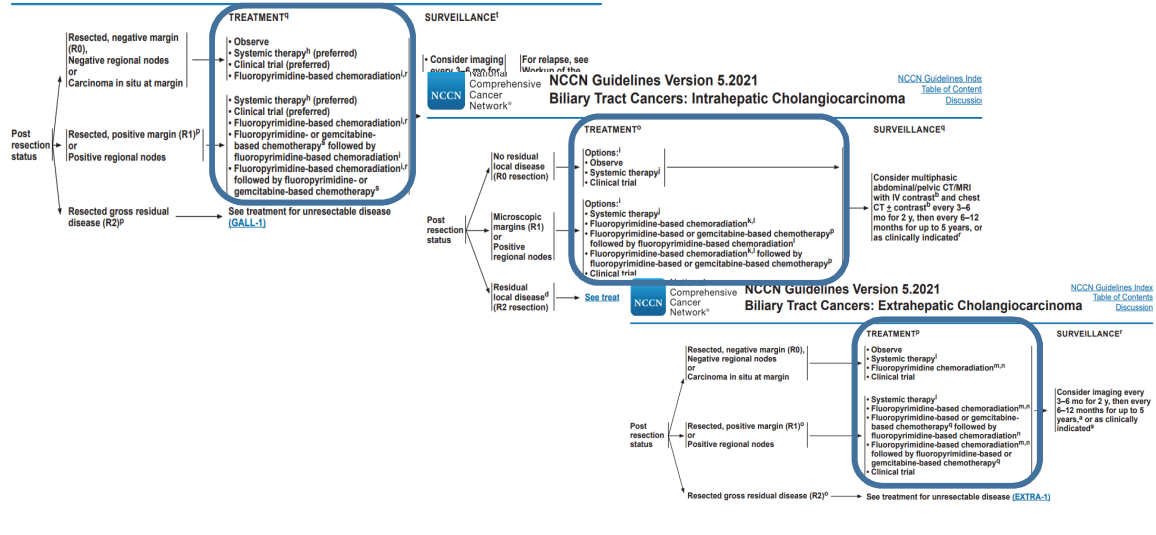
Horgan AM, Knox JJ. Adjuvant Therapy for Biliary Tract Cancers. Volume 14 / Issue 12 / December 2018 *Journal of Oncology Practice*, 2018; 14:12.

NCCN



NCCN Guidelines Version 5.2021
Biliary Tract Cancers: Gallbladder Cancer

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



Metastatska bolezen

- Sistemska kemoterapija
- Imunoterapija
- Tarčno zdravljenje

Molekularno-genetsko testiranje BTR

	Frequency*	Targeted agents	Molecular test
IDH1	13% of intrahepatic cholangiocarcinoma cases ^{106,117}	Ivosidenib	Tumour next-generation DNA sequencing or targeted sequencing for hotspot mutations in coding region of IDH1
FGFR pathway	20% of intrahepatic cholangiocarcinoma cases ¹²¹	Erdaftinib; ¹²² futibatinib; ¹²³ infigratinib; ¹²³ pemigatinib ¹²⁴	Tumour next-generation DNA sequencing including FGFR2 intronic region, targeted RNAseq, or FISH testing for FGFR2 translocation
BRAF	5% of intrahepatic cholangiocarcinoma cases ^{114,116}	Dabrafenib plus trametinib; ¹²⁴ vemurafenib ¹²⁵	Tumour next-generation DNA sequencing or targeted sequencing for hotspot mutations in coding region of BRAF
MSI-high or MMR deficiency	2% of biliary tract cancer cases ¹²⁶	Pembrolizumab ¹²⁶	Multiple testing modalities available: PCR, immunohistochemistry, or tumour next-generation DNA sequencing
ERBB2 (HER2)	15–20% gallbladder cancer and extrahepatic cholangiocarcinoma cases ^{114,116}	..	Multiple testing modalities available including immunohistochemistry and FISH for expression and amplification, tumour next-generation DNA sequencing for mutations
NTRK	Rare	Entrectinib; ¹²⁷ larotrectenib ¹²⁸	Tumour next-generation DNA sequencing including NTRK intronic region or targeted RNAseq, or FISH testing for NTRK translocation

IDH1= isocitrate dehydrogenase-1. FGFR= fibroblast growth factor receptor-2. FISH= fluorescent in-situ hybridisation. BRAF= activating serine threonine-protein kinase B-raf kinase. MSI= microsatellite instability. MMR= mismatch repair. ERBB2= receptor tyrosine-protein kinase erbB-2. NTRK= neurotrophic receptor tyrosine kinase. *All percentages are approximations.

Table 1: Therapeutic targets and approach to molecular profiling in biliary tract cancers

Valle JW, et al. Biliary tract cancer. Lancet 2021; 397: 428–44.

Trenutna priporočila za sistemsko zdravljenje BTR - adjuvantno zdravljenje

- **Neo-adjuvantno zdravljenje:**
- ni standardno
- **Adjuvantno zdravljenje:**
- kapecitabin v monoterapiji

Printed by marina reberek on 11/09/2021 7:39:44 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.



NCCN Guidelines Version 5.2021
Biliary Tract Cancers

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

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Neoadjuvant Therapy ^a	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Preferred Regimens • None	<ul style="list-style-type: none"> • 5-fluorouracil + oxaliplatin • Capecitabine + oxaliplatin • Gemcitabine + capecitabine • Gemcitabine + cisplatin • Gemcitabine + cisplatin + albumin-bound paclitaxel¹ (category 2B) • Gemcitabine + oxaliplatin (category 2B) • Single agents: <ul style="list-style-type: none"> ▶ 5-fluorouracil ▶ Capecitabine ▶ Gemcitabine 	• None
Adjuvant Therapy ^{b,2}		
Preferred Regimens • Capecitabine ^{c,3} (category 1)	<ul style="list-style-type: none"> • 5-fluorouracil + oxaliplatin • Capecitabine + oxaliplatin • Gemcitabine + capecitabine • Gemcitabine + cisplatin • Capecitabine + cisplatin (category 3) • Single agents: <ul style="list-style-type: none"> ▶ 5-fluorouracil ▶ Gemcitabine 	Useful in Certain Circumstances • None
Agents Used with Concurrent Radiation	<ul style="list-style-type: none"> • 5-fluorouracil • Capecitabine 	

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Primary Treatment for Unresectable and Metastatic Disease

Preferred Regimens

Gemcitabine + cisplatin⁴ (category 1)

Other Recommended Regimens

- 5-fluorouracil + oxaliplatin
- 5-fluorouracil + cisplatin (category 2B)
- Capecitabine + cisplatin (category 2B)
- Capecitabine + oxaliplatin
- Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel
- Gemcitabine + capecitabine
- Gemcitabine + oxaliplatin
- Gemcitabine + cisplatin + albumin-bound paclitaxel¹ (category 2B)
- Single agents:
 - 5-fluorouracil
 - Capecitabine
 - Gemcitabine

Useful in Certain Circumstances¹

- For *NTRK* gene fusion-positive tumors:
 - Entrectinib¹⁷
 - Larotrectinib⁸
- For MSI-H/dMMR tumors:
 - Pembrolizumab^{9,19}

Subsequent-Line Therapy for Biliary Tract Cancers If Disease Progression

Preferred Regimens

FOLFOX¹⁰

Other Recommended Regimens

- FOLFIRI¹¹ (category 2B)
- Regorafenib¹² (category 2B)
- See also: Preferred and Other Recommended Regimens for Unresectable and Metastatic Disease above⁷

Useful in Certain Circumstances¹

- For *NTRK* gene fusion-positive tumors:
 - Entrectinib¹⁷
 - Larotrectinib⁸
- For MSI-H/dMMR tumors/TMB-H tumors:
 - Pembrolizumab^{9,19}
- For cholangiocarcinoma with *FGFR2* fusions or rearrangements:
 - Pemigatinib¹³
 - Infigratinib¹⁴
- For cholangiocarcinoma with *IDH1* mutations:
 - Ivosidenib¹⁷
- For SHAP-VEGVE mutated tumors:
 - Dabrafenib + trametinib^{15,19}
 - Nivolumab^{9,20} (category 2B)
 - Leivatinib + pembrolizumab^{9,21} (category 2B)
- For MSI-H/dMMR tumors:
 - Dostarlimab-gqyx^{9,22,23} (category 2B)

^d There are limited clinical trial data to support pembrolizumab in this setting. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med* 2019;25:744-750.

^e See NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

^f Treatment selection depends on clinical factors including previous treatment regimen/agent and extent of liver dysfunction.

^g For patients who have not been previously treated with a checkpoint inhibitor because there is a lack of data for subsequent use of immunotherapy in patients who have previously been treated with a checkpoint inhibitor. Dostarlimab-glyx is a recommended treatment option for patients with MSI-H/dMMR recurrent or advanced tumors that have progressed on or following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Trenutna priporočila za sistemsko zdravljenje BTR - metastatska bolezen

Sistemska kemoterapija:

- 1.linija: gemcitabin + cisplatin (PS ECOG 0-1), gemcitabin mono (PS ECOG 2)
- 2.linija: FOLFOX ali Nal-IRI+5FU/LV

Imunoterapija:

- 1.linija: : MSI-H/dMMR → pembrolizumab
- 2.linija: : nivolumab, MSI-H/dMMR/TMB-H → pembrolizumab

Tarčna terapija

- 1.linija: poz. *NTRK* fuzije → larotrektinib, entrektinib
- 2.linija:
 - *NTRK* fuzije → larotrektinib, entrektinib
 - mt *BRAF* V600 → dabrafenib+trametinib
 - mt *IDH1* → ivosidenib
 - *FGFR2* fuzije ali preureditve → pemigatinib

Adenokarcinom biliarnega trakta

Prikaz primera

Jasna Knez Arbeiter, dr. med.

Doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.

11. Šola tumorjev prebavil

2.-3. 12. 2021, Ljubljana

Anamneza

-
- M. P. (m), 5.11.1952, 66 let
 - DA: Brat dvojček (62 let) in mama (68 let) rak žolčevoda, babica po očetovi strani rak na rodilih.
 - Otroške bolezni: prebolel ošpice
 - PB: 5 let SB tip 2 na per os terapiji, 2013 operiran po poškodbi levega kolena.
 - A: /
 - T: trenutno /, pred operacijo Glucophage 2x850mg.
 - R: nekadilec, alkohol priložnostno.
 - S: poročen, živi z ženo, ima 2 odrasla otroka, je upokojen strojevodja.

Anamneza

Potek bolezni

Nenamerno hujšanje ob nespremenjenem apetitu
Občasno zbadanje v žlički
Zlatenica
Aholično blato
Temen urin
Utrujenost

Diagnostika

UZ abdomna
CT abdomna
ERCP

Operativno dravljenje

- 6/2018 Whippleva resekcija. Po operaciji brez zapletov.

Adenokarcinom ductus choledochus, zmerno diferenciran, vrašča v duktus do globine 7mm, pT2.

Obsežna perinevralna invazija, brez vaskularne invazije, tumor odstranjen v celoti. V odstranjenem žolčniku kronični holecistitis s prisotno holesterulozo.

Omentum brez posebnosti, ductus choledochus distalno od tumorja brez posebnosti.

Peripankreatične bezgavke 0/8, bezgavke ob želodcu 0/4, v resekcijskih površinah na želodcu in dvanajstniku ni posebnosti. Bezgavka ob a. hepatici 0/1.

T2 N0 M0 R0,
stadij II.

H

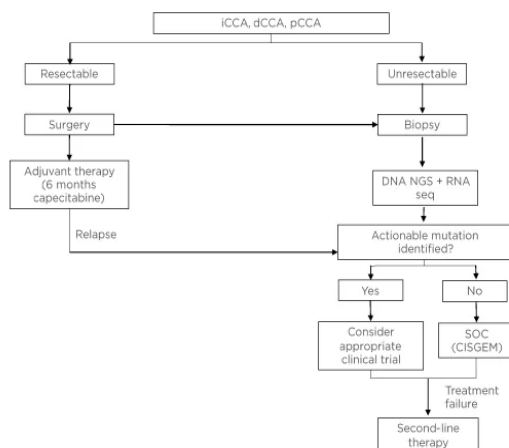
1. pregled

- 7/2018
- TT 74 kg, TV 181 cm.
- Ves čas dober apetit, prebava takoj po operaciji neredna, driske ni imel.
- Bolečin nima, rana zaceljena.
- PS po WHO 0.
- Lab: Hb 112 g/L, ostalo brez odstopanj vključno s tu markerjema CEA in CA 19-9.

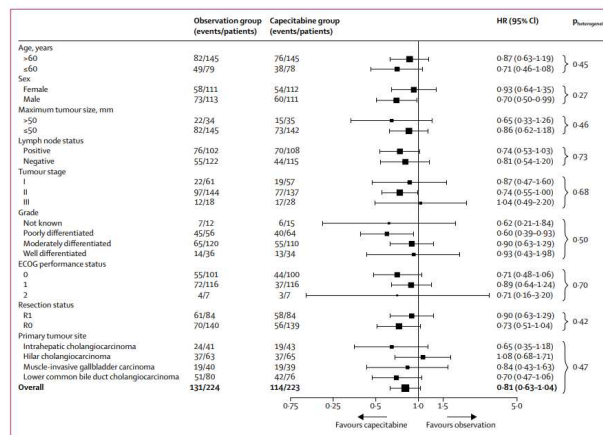
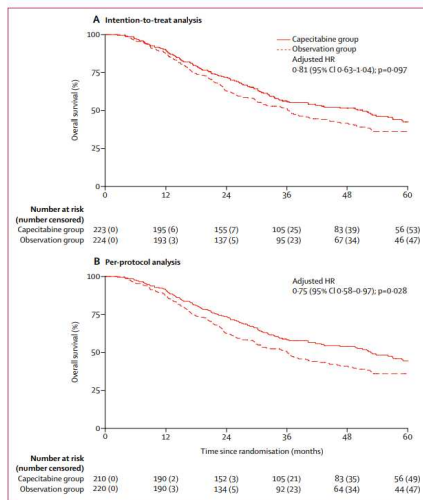


Konzilij

Klinična pot



Adjuvantno zdravljenje



J.N. Primrose et al. Lancet Oncol 2019; 20: 663-73// mOS 53m vs. 36m.

Adjuvantno zdravljenje

- 7/2018 – 2/2019 kapecitabin 1250 mg/m² /12 ur 14/21.
- Brez večjih stranskih učinkov, brez prekinitve, povrne se mu dobro počutje.
- Začne izgubljati na telesni teži → S 5. ciklusom uvedemo Prosure 2x220 ml in Kreon 25.000 enot pred glavnim obrokom.
- Po 7. ciklusu sindrom roka noga G1, neguje z mazilom.
- Nihanje Hb 112-130 g/L.
- Ob zaključku v lab. povišan CEA (7.1ug/L), CA 19-9, LDH in CRP N. → Slikovne preiskave.
- 4/2019 dobro počutje, pridobil je na telesni teži.
 - V lab. normalne vrednosti tu markerjev.
 - Kontrolni CT: v laterobazalnem segmentu d.sp.r. 4mm nodul premajhen, v ostalem brez znakov za razsoj.
 - Kontrolni PET CT: brez sprememb suspektnih za razsoj bolezni,
- 5/2019 klinično in lab. brez odstopanj → kontrole pri kirurgu.

Prvi progres bolezni

- 8/2020 Redna kontrola, subjektivno brez težav.

CT: zasevek v 7.jetrnem segmentu Φ 25mm, kronično spremenjen pankreas.

LAB: blag porast CA 19-9 (7.6 ug/L)

9/2020 PET/CT: metabolno aktiven zasevek v 7. jetrnem segmentu.

- 11/2020 RFA Ablacija 15 min s 60W (UKC Ljubljana)

1/2021 CT: Na mestu ablatiranega zasevka avitalna hipodenzna sprememba Φ 12 mm, na novo viden zasevek v 8. jetrnem segmentu. Patološka bezgavka v mezenteriju Φ 17 mm in več okroglastih povečanih bezgavk nižje centralno v mezenteriju do Φ 10 mm.

- 2/2021 ponoven pregled v ambulanti: TT 75kg, PS po WHO 0, v statusu brez posebnosti.
 - Lab: Hb 129 g/l, v ostalem brez odstopanj vključno s tu markerji.

NGS konzilij/Molekularno testiranje

- Holangiokarcinom, redek, eden izmed rakov z največ genskimi alteracijami.
- FGFR2* fuzije in mutacije v *IDH1*, *IDH2*, in *BRAF* genih pogosteje v iCCA,
- HER2 (ERBB2)* mutacije in amplifikacije predominantno v pCCA in dCCA, tudi pri raku žolčnika,
- KRAS* in *TP53* mutacijo skupne vsem podtipom,
- NTRK* genske fuzije so redke, ni značilne razporeditve med podtipi CCA.

Target/agent	Study acronym/ design	Comparator	Population	Results	Reference
<i>FGFR2</i>	FIGH1-202 Phase II, multi-cohort	None	Advanced CCA with or without <i>FGFR2</i> alterations; failed previous therapy	Interim results for pts with <i>FGFR2</i> fusions/ rearrangements (n=107): objective response rate 35.6%; PFS: 6.9 mo; DoR: 7.5 mo	NCT02948376* Aboody et al., # 2020
	FIGH1-302 Phase III, open-label	CISGEM	Advanced CCA with <i>FGFR2</i> rearrangement; treatment-naïve	Ongoing	NCT03656356*
Integrinib	Phase II	None	Advanced CCA with <i>FGFR2</i> fusions or mutations; failed previous therapy	Interim results (n=61): overall response rate 14.8%; PFS: 5.8 mo	NCT02509674* Javle et al., # 2018
	PROOF Phase III, open-label	CISGEM	Advanced CCA with <i>FGFR2</i> fusions/ translocations; treatment-naïve	Ongoing	NCT03771502*
Futibatinib	FOENEX-CCA2 Phase II	None	Advanced iCCA with <i>FGFR2</i> fusions or rearrangements; failed previous therapy	Interim results (n=67): objective response rate 34.3%; DoR: 6.2 mo	NCT02952778* Goyal et al., # 2020
	FOENEX-CCAS Phase III, open-label	CISGEM	Advanced iCCA with <i>FGFR2</i> gene rearrangements	Yet to begin recruitment	NCT04093362**
Endaftinib	Phase II	None	Asian patients with advanced NSCLC, urothelial or gastroesophageal cancer, or CCA	Ongoing	NCT02699606**
Debio-1347	FUZE Phase II, basket	None	Advanced solid tumours (including CCA) harbouring <i>FGFR2</i> fusions or rearrangements	Ongoing	NCT03854
Ponatinib	Phase II	None	Advanced solid tumours (including CCA) with <i>FGFR3-4</i> , <i>RET</i> , <i>ABL1</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>RET</i> , <i>ABL1</i> , or <i>FLI3</i> mutations	Ongoing	NCT02272
	Phase II, single centre	None	Metastatic BTC with <i>FGFR2</i> fusions or <i>FGFR</i> pathway mutations/ amplifications; failed previous therapy	Clinical benefit (i.e. complete response, partial response, or stable disease): 45.6% of 13 pts	NCT02265
<i>IDH2</i>	Ivosidenib	Placebo	Advanced <i>IDH1</i> -mutant CCA; progressed on previous therapy; had received at least two previous therapies for advanced disease	Interim results (n=185) ivosidenib vs placebo: PFS: 2.7 mo vs 1.4 mo (HR: 0.37, 95% CI: 0.25-0.54, p<0.0001); OS: 10.8 mo vs 9.7 mo (HR: 0.69, 95% CI: 0.44-1.00, p=0.06)	NCT02698674* Aboody et al., # 2020
<i>NTRK</i>	Entrectinib	None	Advanced solid tumours (including CCA) harbouring a <i>NTRK1-3</i> , <i>ROS1</i> , or <i>ALK</i> rearrangement	Ongoing	NCT02568267**
<i>BRAF</i>	Dabrafenib + trametinib	None	Breast cancers (including CCA) harbouring a <i>BRAF</i> V600E-mutation	Interim results for patients with BTC (n=43): overall response rate 47%; DoR: 4.6 mo in 54% of responders; PFS: 7.2 mo; OS: 13.1 mo	NCT02034010* Subbiah et al., # 2020

NGS konzilij /Molekularno testiranje

- Večgensko testiranje s panelom T170 (DNA in RNA) in imunohistokemično barvanje MMR na resektatu primarnega tumorja.

Vzorec tumorskega tkiva pošljemo na Odd. za molekularno diagnostiko za večgensko testiranje.

Imunohistokemično določanje statusa proteinov za popraviljanje neujemanja (mismatch repair proteins, MMR)

MLH1: ohranjeno jedro izražanje.
 PMS2: ohranjeno jedro izražanje.
 MSH2: ohranjeno jedro izražanje.
 MSH6: ohranjeno jedro izražanje.

Mnenje: Verjetnost, da gre za tumor z visoko izraženo mikrosatelitno nestabilnostjo (microsatellite instability-high; MSI-H), je majhna.

Odgovorno: 2.3.2021
 Specialist patologije: Olga Blatnik, dr.med. (ms) (avtorizirano 2.3.2021) (bp)
 Specialist patologije: Olga Blatnik, (avtorizirano 2.3.2021) (b)

Dodatni izvid z dne 19.3.2021
 Izvid določanja statusa Her-2:

IHK za določitev proteina (PATHWAY HER-2/NEU (4B5)): dvomljiv (2+).

FISH za določitev pomnožitve gena (PATHVYSION HER-2 DNA PROBE KIT): gen Her-2 je pomnožen (količnik 6.3).

Priloga k analizi vzorca: Evidenčni št.:

Ekstrakcija nukleinskih kisl.: MAGMAX FFPE RNA/DNA ULTRA KIT (Thermo Fisher)
 Sekvenciranje NGS: TruSight Tumor 170 Kit (Illumina): TS1170-DNA
 TruSight Tumor 170 Kit (Illumina): TS1170-RNA

Rezultati:

Gen/Fuzija	Rezultat	Referenca	Značilnost	Prilagoditveni odločitev
IDH1	nametiran		zaviralci IDH1 proteinov	neobčutljiv - verjetno ne odgovori na zdravljenje
FGFR2	fuzija ni dokazana		zaviralci FGFR	neobčutljiv - verjetno ne odgovori na zdravljenje
NTRK1	fuzija ni dokazana		zaviralci NTRK	neobčutljiv - verjetno ne odgovori na zdravljenje
NTRK2	fuzija ni dokazana		zaviralci NTRK	neobčutljiv - verjetno ne odgovori na zdravljenje
NTRK3	fuzija ni dokazana		zaviralci NTRK	neobčutljiv - verjetno ne odgovori na zdravljenje

Opomba: Fuzije brez dokazane fuzije s partnerji NTRK1, NTRK2 ali NTRK3 verjetno ne odgovorijo na zdravljenje z zaviralci NTRK proteinov.

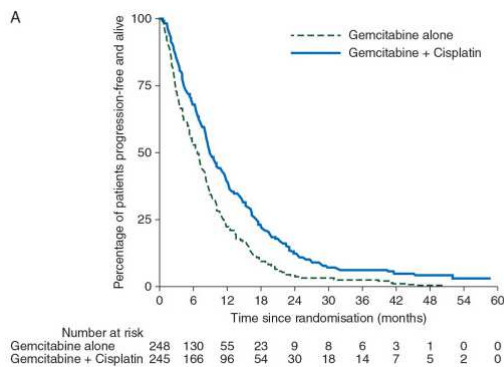
Z genotipizacijo DNA nismo dokazali klinično pomembnih različic.
 Z genotipizacijo RNA nismo dokazali klinično pomembnih različic.

DRUGE NAJBOJE

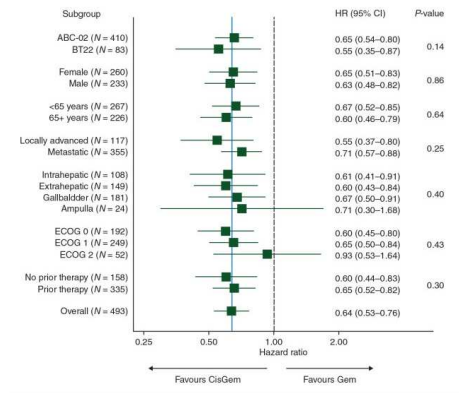
SMAD4 različica razreda II c.3950delA p. Razredica razreda II so različice z medijem kliničnega opornega okvira in nastanek prežgodnjega stopa kolona ter posledično somatskih od zarodnih različic. Zarodne patogene različice sliška uležaja sindroma juvenilne polipoze, je pacienta prtp.

PRESKOVANJE GENI
 Prognoziran za vsi geni, ki so razporejeni v tabeli TruSight Tumor 170 DNA in TruSight Tumor 170 RNA ne kažejo znanih izvidov.

1. Linija zdravljenja

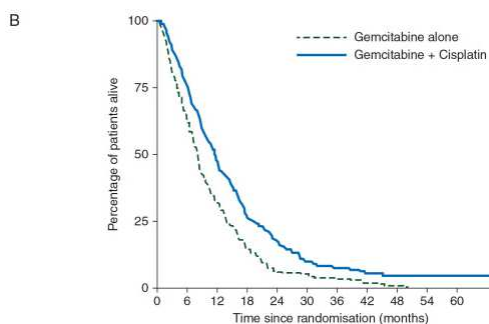


PFS, Hazard ratio = 0.64 (95% CI 0.53–0.76), $P < 0.001$ /mPFS 8.8m vs 6.7m

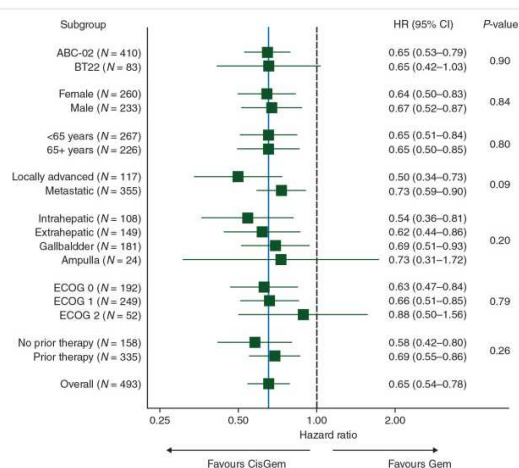


J.W. Valle et al. Annals of oncology 25: 391–398, 2014 doi:10.1093/annonc/mdt540

1. Linija zdravljenja



OS, Hazard ratio = 0.65 (95% CI 0.54–0.78), $P < 0.001$ /mOS 11.7m vs. 8.1m.



J.W. Valle et al. Annals of oncology 25: 391–398, 2014 doi:10.1093/annonc/mdt540

1. Linija zdravljenja

- 2/2021 uvedba gemcitabin (1000mg/m²)+cisplatin (25mg/m²) 7/7/14.
 - Izguba apetita, hujšanje, jutranja okorelost → ambulanta za klinično prehrano.
- Na dan predvidenega pričetka 3. ciklusa klic žene; 3 dni povišana temp. do 39°C, mrzlica, slabo počutje. Pregledan na urgenci (lab. izključijo nevtropenijo in vnetje).
 - Čez 7 dni klic iz UKC LJ, gospod je hospitaliziran zaradi sepse ob jetrnem abscesu (E.coli); prodor skozi diafragma, fistula z empiemom plevre desno.
 - Po neuspeli drenaži v področni zdr. ustanovi premeščen v UKC LJ, perkutana drenaža, dekortikacija plevre, Ciprinol 500 mg/12 ur.
- 5/2021 pregled v ambulanti; apetit se vrača, izgubil je 6 kg, prebava je urejena. Brez bolečin. Želi si podaljšanja premora. Predviden pregled pri gastroenterologu in kontrolni UZ abdomna.
 - rtg p/c: fibrozne spremembe po empiemu in posegih, brez izliva.
 - UZ abdomna: na mestu abscesa z rakom izpolnjena formacija v desnih jetrih, ter 10 mm velika hiperehogeno kroglasta formacija, najverjetneje hemangiom.
 - Lab: normocitna anemija (Hb117 g/L), markerji N.
 - PS po WHO1; postopoma viša telesno aktivnost, pridobiva na telesni teži.

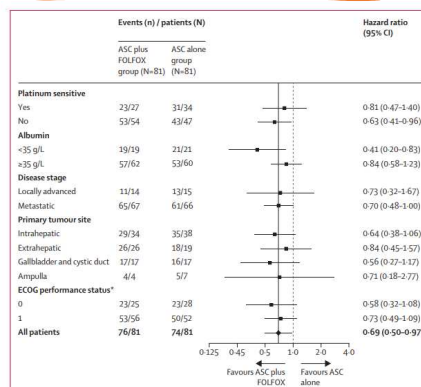
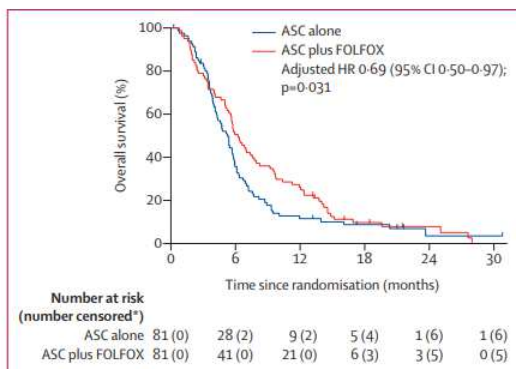
1. Linija zdravljenja

- 6/2021 nadaljevanje s 3 ciklusom, brez večjih odstopanj.
- 7/2021 ob pričetku 5A ciklusa v lab. ↑ CA 19-9 (36 ug/L) → slikovne preiskave.
 - ↓ N → znižanje odmerka (75%).

9/2021 CT (po 6B ciklusu): na novo nodusi v pljučih obojstransko do ϕ 6mm, malo proste tekočine v abdomnu, v jetrih brez dinamike, na novo ϕ 13mm patološka bezgavka med želodcem in lialno veno.

Anemija s Hb 89 g/L, nadalje ↑ CA 19-9 40ug/L. Transfuzija, vstavev VAP.

2. Linija zdravljenja



OS, adjusted HR 0.69 [95% CI 0.50-0.97], p=0.031// mOS 6.2m vs. 5.3m.

A. Lamarca et al. *Lancet Oncol* 2021; 22: 690-701

2. Linija zdravljenja

- 10/2021 pričetek 2. linije; FOLFIRI+GCSF
 - Do danes prejel 4 polne cikle, brez večjih neželenih učinkov.
 - Lab. stabilen vključno s tu markerji.

CT 10/2021: stagnacija bolezni na vseh znanih lokacijah (pljuča, mezenterij, jetra), brez novo nastalih sprememb.

Anti-Her2???



11. ŠOLA TUMORJEV PREBAVIL

Kardiotoksičnost sistemske terapije pri tumorjih prebavil

Marko Boc, dr.med.

Ljubljana, 02.12.2021

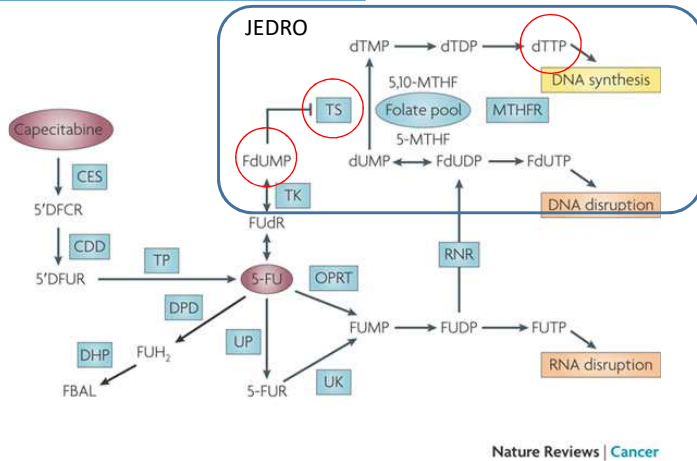
AGENDA

- KARDIOTOKSIČNOST FLUOROPIRIMIDINOV (5-FU, kapecitabin)
- KARDIOTOKSIČNOST VEGF INHIBITORJEV (bevacizumab, aflibercept)
- KARDIOTOKSIČNOST HER2 INHIBITORJEV (trastuzumab)
- KARDIOTOKSIČNOST EGFR INHIBITORJEV (cetuximab, panitumumab)
- KARDIOTOKSIČNOST TKI INHIBITORJEV (regorafenib)

FLUOROPIRIMIDINI

5-FLUOROURACIL (iv.)
KAPECITABIN (per os)

➔ hrbenica shem, ki jih uporabljamo pri zdravljenju malignomov prebavil



5-FU

- spada v skupino antimetabolitov
- je analog pirimidina, ki
 - inhibira sintezo DNA
 - se vpleta v delovanje RNA in DNA
- deluje preko nepovratne inhibicije timidilat sinteze

KAPECITABIN

- je peroralni prekurzor 5-FU, ki se v celici pretvori v aktivno obliko
- Incidenca kardiotoksičnosti 1,2-18%
 - odmerek
 - način aplikacije
 - kombinacija z drugimi kardiotoksičnimi zdravili
 - pridruženo obsevanje
 - različna pre-existentzna KV obremenjenost bolnikov

dTTP - deoxitimidin trifosfat
TS - timidilat sintaza
FdUMP - 5-fluoro-deoxy-uridine-monofosfat

J Gastrointest Oncol 2019;10(4):797-806.
Drugs 1999;57:475-84.

Author	Cancer Studied	5-FU regimen used	Number of patients	Overall 5-FU induced cardiotoxicity incidence (%)	Signs and symptoms
Polk et al.	Breast cancer	Capecitabine ^a	452	4.9% (22)	Chest pain, dyspnea
Jensen et al.	Colorectal cancer	FOLFOX4 ^b	106	8.5% (9)	Angina
Holubec et al.	Colorectal cancer	de Gramont regimen ^c FOLFIRI ^d	42	57% (24)	Elevated cardiac biomarkers
Yilmaz et al.	GI cancer	de Gramont ^e	27	7.4% (2)	Angina
Turan et al.	Not specified	Not specified	32	12.5% (4)	Angina, ECG changes
Ng et al.	Colorectal cancer	XELOX ^f	153	6.5% (10)	Angina, Heart failure, Sudden cardiac death
Meydan et al.	GI, Breast, and Head and Neck cancers	de Gramont regimen ^g	231	3.9% (9)	Acute coronary syndrome, heart failure, cardiac arrhythmia

^aCapecitabine: 1000 mg/m² orally twice daily
^bFOLFOX4: oxaliplatin 85 mg/m² IV, leucovorin 200 mg/m² IV, 5-FU IV bolus 400 mg/m² followed by continuous IV infusion 5-FU 600 mg/m² over 22 h
^cde Gramont regimen: leucovorin 200 mg/m² IV, 5-FU bolus 400 mg/m² and 5-FU 600 mg/m² continuous IV infusion over 22 h
^dFOLFIRI: irinotecan 180 mg/m² IV, leucovorin 400 mg/m² IV, 5-FU IV bolus 400 mg/m² followed by 5-FU 2400 mg/m² continuous IV infusion over 46 h
^eXELOX: capecitabine 1000 mg/m² two times per day on day 1-14, oxaliplatin 130 mg/m² IV on day 1

FLUOROPIRIMIDINI

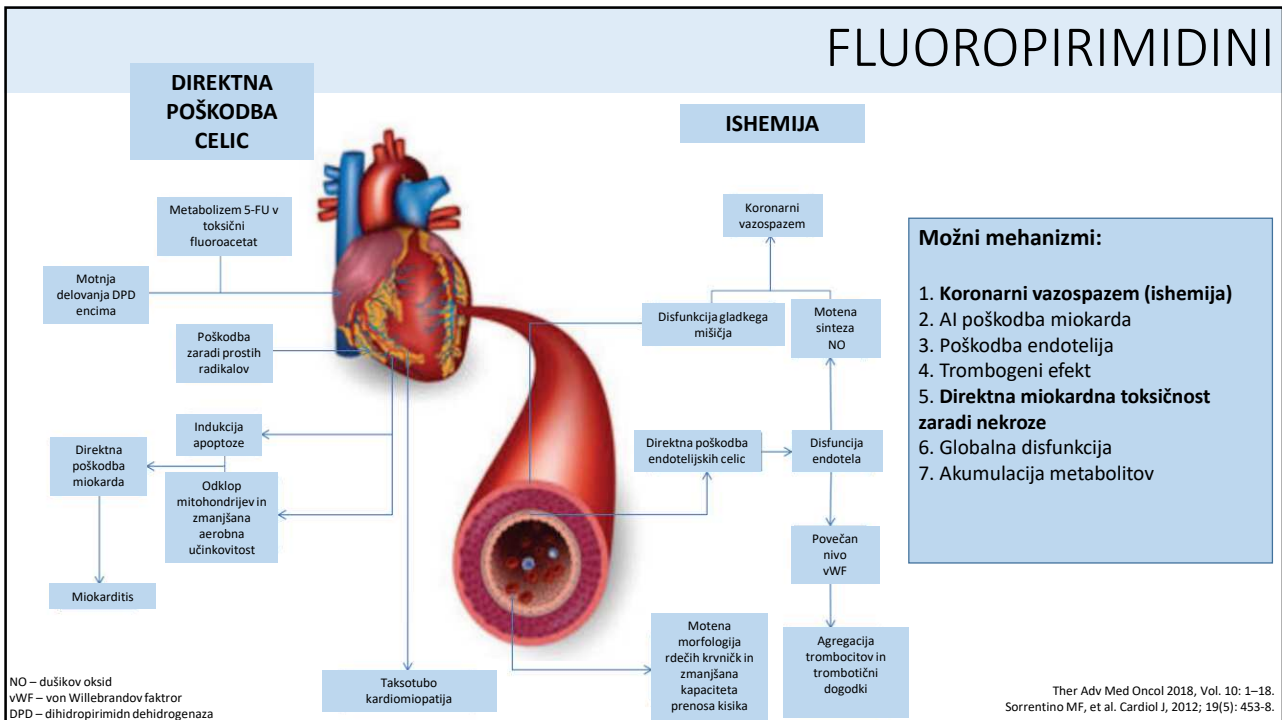
Yuan et al. Cardio-Oncology (2019) 5:13.
Sorrentino MF, et al. Cardiol J, 2012; 19(5): 453-8.
J Gastrointest Oncol 2019;10(4):797-806.

Opisane vrste kardiotoksičnosti:

1. Angina pectoris
2. Miokardni infarkt
3. Kongestivna odpoved srca
4. Kardiomiopatija
5. VT
6. SVT
7. Podaljšan QT
8. Nenadna smrt
9. Kardiogeni šok
10. Koronarna disekcija
11. Miokarditis, perikarditis

- najpogosteje med 1. ciklusom KT
- lahko se pojavi kadarkoli med infuzijo oz. v 1-2 dneh po infuziji
- najpogosteje v prvih 72. urah in ne kasneje kot po 3. ciklusu
- srednji čas do pojava simptomov je 12h od začetka infuzije
- simptomi in EKG spremembe minejo hitro po zaustavitvi infuzije (drugače pri kapecitabinu ➔ prolongirana izpostavljenost)
- kardialne komplikacije lahko trajajo še tedne in mesece po končanju zdravljenja

FLUOROPIRIMIDINI



FLUOROPIRIMIDINI

Odvisna od odmerka.

Bolus: 1.6-3%
Podaljšana inf.: 7.6-18%

BOLNIKI Z ŽE ZNANO KMP!!!

Tsibiribi et al. Bull Cancer, 2006; 93: 27-30.

1350 bolnikov brez kardialnih bolezni

1.2% kardiotoksičnosti (MI, AP)

KVS/AP – najbolj pogost kardialni simptom¹

- 19%, lahko traja še 12 ur po ustavitvi inf.²
- bolečina za prsnico v mirovanju z spremembami ST spojnice v EKG, +/- troponin
- ponavadi so že prisotne aterosklerozne spremembe na koronarnem žilju (ni pa nujno³)
- mehanizem:
 - konstrikcija vaskularnih gladkih mišic preko aktivacije protein kinaze C
 - disfunkcija endotela

Coronary Vasospasm	Direct Myocardial Injury	Vascular Endothelial Dysfunction	Impaired Oxygen Delivery
<ul style="list-style-type: none"> • Protein kinase C • Endothelin-I 	<ul style="list-style-type: none"> • Alpha-fluoro-beta-alanine (FBAL) (breakdown product of 5-FU) 	<ul style="list-style-type: none"> • Microthrombotic occlusions resulting from direct toxic effect of 5-FU on vascular endothelial cells • Oxygen free radicals 	<ul style="list-style-type: none"> • Erythrocyte membranes change leading to diminished ability to deliver oxygen

Yuan et al. Cardio-Oncology (2019) 5:13.

1. Meydan N, et al. Jpn J Clin Oncol, 2005; 35: 265-70.
2. Wacker A, et al. Oncology 2003; 65: 108-12.
3. Sorrentino MF, et al. Cardiol J, 2012; 19(5): 453-8.
4. Becker K, et al. Abstract. Drugs, 1999; 57: 475-484.
5. Saif M, et al. Expert Opin Drug Saf, 2009; 8: 191-202.

TERAPEVTSKE MOŽNOSTI

REINDUKCIJA

- ponovitev v 82-100%⁴
- 18% smrtnost⁵
- če se le da se reindukciji izognemo, predvsem pri bolnikih z nesignifikantno koronarno boleznijo (KB)
- bolniki z signifikantno KB po revaskularizaciji
 - pretehtati korist proti tveganju
 - če že je potreben skrben nadzor takih bolnikov

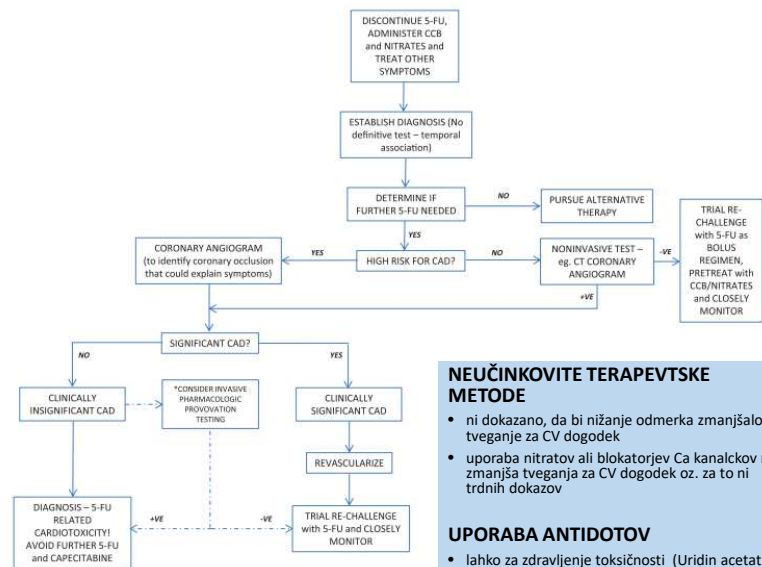
UPORABA ALTERNATIVNIH SHEM

- težko če gre za dopolnilno zdravljenje
- lažje pri metastatski bolezni, recimo pri CRC
 - CPT-11 mono +/- EGFR inh
 - CPT-11 + OX +/- EGDR inh
 - Trifluridin/tiperacil
 - S-1 (tegafur)

UPORABA DRUGIH MODALITET – LOKALNO ZDRAVLJENJE (ČE JE TO MOŽNO OZ. INDICIRANO)

- obsevanje (SBRT)
- kirurgija
- EKT, ablacija, embolizacija

FLUOROPIRIMIDINI



Ther Adv Med Oncol 2018, Vol. 10: 1-18.

NEUČINKOVITE TERAPEVTSKE METODE

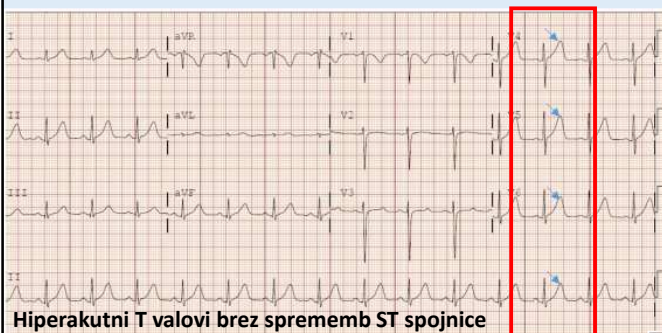
- ni dokazano, da bi nižanje odmerka zmanjšalo tveganje za CV dogodek
- uporaba nitratov ali blokatorjev Ca kanalckov ne zmanjša tveganja za CV dogodek oz. za to ni trdnih dokazov

UPORABA ANTIDOTOV

- lahko za zdravljenje toksičnosti (Uridin acetat) pri predoziranju, ne pa kot profilaksa

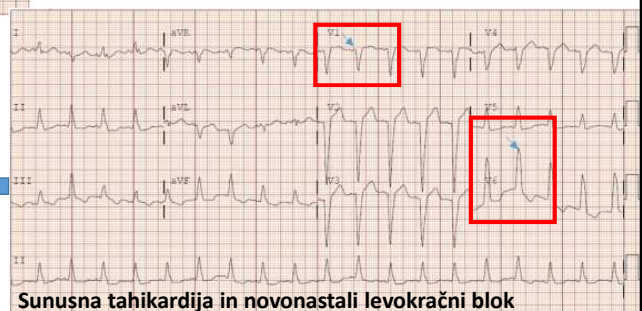
EKG

FLUOROPIRIMIDINI



- 47L
- KT po shemi FOLFOX (dopolnilno)
- 12h po začetku infuzije bolečina za prsnico
- troponin 0.05ng/ml (0h) → 0.14ng/ml (48h)
- UZ srca naslednji dan → EF 20-25% z hudo hipokinezijo lateralne stene
- koronarografija ne pokaže preeksistentnih stenoz na koronarnem žilju
- EKG_{6t} bp
- UZ srca_{6t} 55-60% EF

- 58L
- KT po shemi FOLFOX (metastaska b.)
- ob tretjem ciklusu dispnea in kašelj
- troponin negative
- UZ srca → EF 20-25% → EF 15-20%_{6m}



Yuan et al. Cardio-Oncology (2019) 5:13.

BEVACIZUMAB

VEGF INHIBITORJI

- humanizirano IgG monoklonsko protitelo → inh. liganda VEGF-A
- kardiotoksičnost
 - specifična skupini VEGF inhibitorjev
 - hipersenzitivna reakcija ob sprostitvi citokinov (hipotenzija, dispneja, hipoksija, vročina)
 - arterijska hipertenzija
 - srčno popuščanje (incidenca 1,3%)
 - specifična za bevacizumab
 - povečana verjetnost tromboemboličnih dogodkov

Sorrentino MF, et al. *Cardiol J*, 2012; 19(5): 453-8.

BEVACIZUMAB

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

MEHANIZEM NASTANKA OZ.

POSLABŠANJA:

- inhibicija neo-vaskularizacije
- motnje v neurohormonskega ravnotežja
- endotelijska disfunkcija z zmanjšano produkcijo vaskularnega NO
- renalna disfunkcija

RIZIČNI DEJAVNIKI:

- starost > 65 let
- preeksistentna hipertenzija
- BMI ≥ 25
- kajenje
- hiperholesterolemija

ZDRAVLJENJE:

- svetuje se redno merjenje KT
- ponavadi ACE inhibitorji, inhibitorji angiotenzinskih receptorjev in blokatorji kalcijevih kanalčkov
- **NE** diltiazem in verapamil → inhibicija CYP3A4 kot pri bevacizumabu samem

ZDRAVLJENJE:

- antihipertenzivi oz. prilagoditev le the
- je reverzibilna in odvisna od odmerka in trajanja izpostavljenosti oz. dolžine zdravljenja
 - RR 7,5mg/kgTT = 3,0 (incidence 2,7-32%),
 - RR 15mg/kgTT = 7,5 (incidence 17,6-36%)
- 1-6 mesecev od pričetka zdravljenja

MANIFESTACIJA:

- 5-36% → huda hipertenzija (RR >200/110)
- redko z encefalopatijo ali krvavitvijo v CŽS

J Gastrointest Oncol 2019;10(4):797-806.
BioDrugs volume 25, pages159–169 (2011).

VEGF INHIBITORJI

Table V

Hypertension grade	Symptoms
1	Asymptomatic, transient (<24 h), increase by 20 mmHg (diastolic) or to 150/100 mmHg if previously within normal limits; intervention not indicated
2	Recurrent or persistent (≥24 h) increase by 20 mmHg (diastolic) or to 150/100 mmHg if previously WNL; monotherapy may be indicated
3	Requiring more than one drug or more intensive therapy than previously
4	Life-threatening consequences (e.g. hypertensive crisis)
5	Death

WNL = within normal limits.

Common Terminology Criteria for Adverse Events referring to hypertension v3.0 (CTCAE)

BEVACIZUMAB ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

VEGF INHIBITORJI

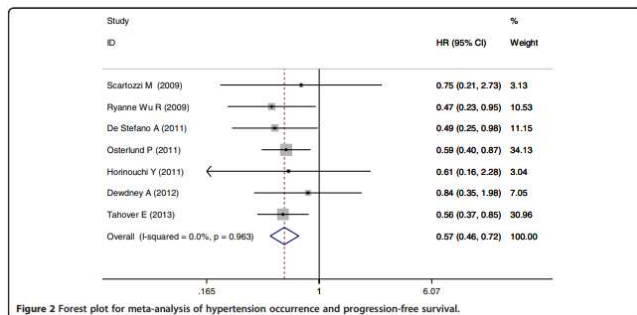


Figure 2 Forest plot for meta-analysis of hypertension occurrence and progression-free survival.

Correlation of bevacizumab-induced hypertension and outcomes of metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: a systematic review and meta-analysis

Jun Cai^{1,2†}, Hong Ma^{1†*}, Fang Huang¹, Dichao Zhu¹, Jianping Bi¹, Yang Ke¹ and Tao Zhang^{1*}

PFS

HR=0,57 (95%CI: 0,46-0,72)
p<0,001

OS

HR=0,50 (95%CI: 0,37-0,68)
p<0,001

Table 1 Characteristics of the seven selected studies

Author/year [Ref.]	Line of treatment	Bevacizumab dose	No. of patients	Median PFS (m)		Median OS (m)		ORR (%)	
				HTN vs. No HTN	No HTN	HTN vs. No HTN	No HTN	HTN vs. No HTN	No HTN
Scartozzi M/2009 [20]	First-line	5 mg/kg/2w	39	14.5 vs. 3.1	NA	15.1	75% vs. 32%	NA vs. NA	NA vs. NA
Rebekah/2009 [21]	First-line	NA	52	NA vs. NA	NA	NA	NA vs. NA	NA vs. NA	NA vs. NA
De Stefano/2011 [19]	First-line	5 mg/kg/2w or 7.5 mg/kg/3w	74	15.1 vs. 8.3	35.5 vs. 26.7	84.6% vs. 42.6%			
Osterlund P/2011 [17]	First- or second-line	5 mg/kg/2w	101	10.5 vs. 5.3	25.8 vs. 11.7	52.6% vs. 45.5%			
Horinouchi Y/2011 [18]	First-line	NA	36	16.25 vs. 10	NA vs. NA	60% vs. 23.1%			
Dewdney A/2011 [22]	First-line	7.5 mg/kg/3w	45	NA vs. NA	NA vs. NA	71% vs. 78%			
Tahover E/2013 [16]	First- or second-line	2.5 mg/kg/w	181	29.9 vs. 17.2	NA vs. 36.8	NA vs. NA			

ORR: Overall response rate; NA: Information not available; PFS: Progression-free survival; OS: Overall survival; HTN: Hypertension group; NO HTN: No hypertension.

Cai et al. World Journal of Surgical Oncology 2013, 11:306.

BEVACIZUMAB TROMBOEMBOLIČNI IN DRUGI DOGODKI

VEGF INHIBITORJI

- **ARTERIJSKI EMBOLIZMI**
 - RR 1.37; 95CI: 1,10-1,70 p=0,004
- **VENSKI EMBOLIZMI**
 - RR 1.29; 95CI: 1,12-1,47 p<0,001
- **KRVAVITEV**
 - RR 2.74; 95CI: 2,38-3,15 p<0,001
- **VEČJE TVEGANJE PRI VIŠJIH ODMERKIH in DALJŠI IZPOSTAVLJENOSTI**
- **KARDIALNA ISHEMIJA**
 - RR 4.4; 95CI: 1,59-12,70 p=0,004
- **CEREBRALNA ISHEMIJA**
 - RR 6.67; 95CI: 2,17-20,66 p=0,001

J Am Heart Assoc. 2017 Aug 10;6(8).

AFLIBERCEPT

VEGF INHIBITORJI

- VEGF-Trap
- popolnoma humaniziran rekombinantni fuzijski protein
- inhibitor aktivnosti VEGF-A, VEGF-B in PlGF
- delovanje v smislu "pasti" za ligande → inhibicija neovaskularizacije
- kardiotoksičnost
 - arterijska hipertenzija
 - vsi G: 16.7-51.4%, G3-4: 6.3-27.3%
 - 50% med 1-5 ciklusom
 - ni povezave z RR pred pričetkom zdravljenja
 - srčno popuščanje
 - povečana verjetnost tromboemboličnih dogodkov

VEČJA VERJETNOST ZA NASTANEK AH PRI AFLIBERCEPTU KOT PRI BEVACIZUMABU

- Vsi G OR 1.93, 95%CI 1.61-2.32, p<0,001
- G3-4 OR 2.06, 95%CI 1.79-2.37, p<0,001

Clinical Drug Investigation volume 34, pages231-240 (2014)
Sorrentino MF, et al. Cardiol J, 2012; 19(5): 453-8.

TRASTUZUMAB

ANTI-HER2

- monoklonsko protitelo → tarča HER2 receptor
- ~ 10-20% karcinomov želodca
- ~ 5% kolorektalnih karcinomov
 - 5-14% RASwt
- kardiotoksičnost
 - srčno popuščanje 1-4% (RR 5.11, 90%CI 3.00-8.72)
 - ~ 10% asimptomatsko znižanje LVEF (RR 1.83, 90%CI 1.36-2.47)
 - če dodamo antracikline se verjetnost kardiotoksičnosti poveča na 34%
 - drugi rizični dejavniki: starost, preekzistentna bolezen srca (↓LVEF), ↑BMI
 - je večinoma reverzibilna ob prenehanju zdravljenja

TOGA (registracijska študija)

↓ LVEF za 10% pod vrednost 50%

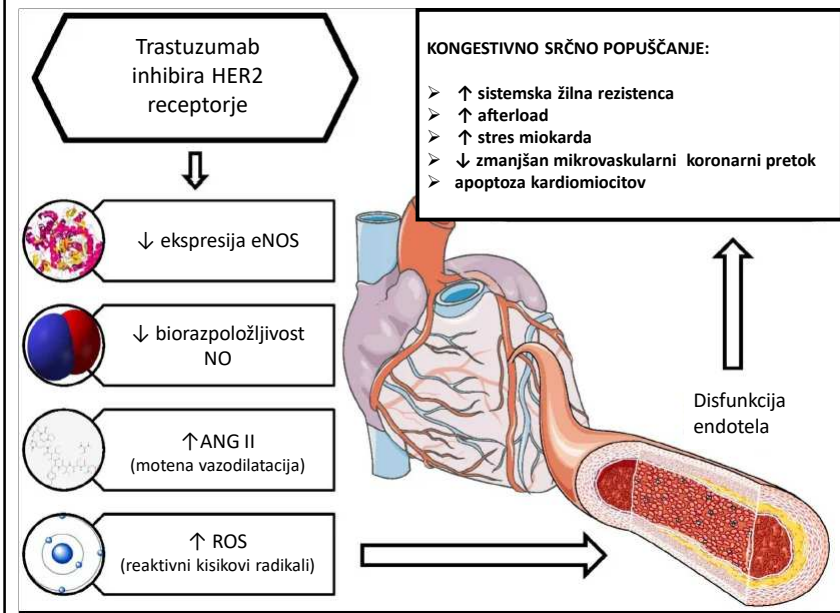
KT+trastuzumab	vs.	KT
5%	vs.	1%

Lancet 2010; 376: 687-97.

Medicine (2016) 95:44(e5195).

TRASTUZUMAB

ANTI-HER2



Vascular Health and Risk Management 2015;11 223–228.

CETUKSIMAB

EGFR INHIBITORJI

The cardiotoxicity of cetuximab as single therapy in Chinese chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer patients

Xue-Miao Tang, BM^{PhD}, Hao Chen, MD^{PhD}, Yu Liu, MM^{PhD}, Bin-Lian Huang, BM^{PhD}, Xu-Qian Zhang, BM^{PhD}, Jian-Mei Yuan, BM^{PhD}, Xia He, MM^{PhD}

- himerno monoklonsko protitelo → inhibitor EGFR

62 BOLNIKOV

Table 2

Summary of ECG abnormalities.

ECG manifestation	Baseline		During treatment		3 m after treatment	
	n	%	n	%	n	%
Arrhythmia	4	6.5	6	9.7	3	4.8
Prolonged PR interval	0	0	2	3.2	0	0
ST depression	0	0	24	38.7	0	0
Reverse T wave	2	3.2	4	6.5	1	1.6
Prolonged QRS interval	1	1.6	5	8.1	0	0

ECG = electrocardiograph.

Table 3

Major cardiac adverse events in the overall study population.

Events	N	Any grade		Grade 3/4	
		n	%	n	%
Chest pain	5	8.1	1.6	1	1.6
Palpitations	16	25.8	-	-	-
Arrhythmias requiring treatment	3	4.8	0	0	

Tang et al. Medicine (2017) 96:3.

CETUKSIMAB

EGFR INHIBITORJI

The cardiotoxicity of cetuximab as single therapy in Chinese chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer patients

Xue-Miao Tang, BM^{a,b}, Hao Chen, MM^{b,c,d}, Yu Liu, MM^{b,e,f}, Bin-Lian Huang, BM^{a,g}, Xu-Qian Zhang, BM^{a,h}, Jian-Mei Yuan, BM^{a,i}, Xia Ha, MM^{a,j}

- hipomagnezemija (do 5,8% G3-4) ONCOLOGY Vol 22 No 1, Volume 22, Issue 1
- progresivno zniževanje z trajanjem terapije

NAJPOGOSTEJŠE EKG SPREMENBE

Depresija ST spojnice
38.7% (24) bolnikov

Tudi:

- AF
- podaljšan QRS
- reverzni T valovi

Reverzibilne spremembe

-razen pri 4 bolnikih (6,5%)

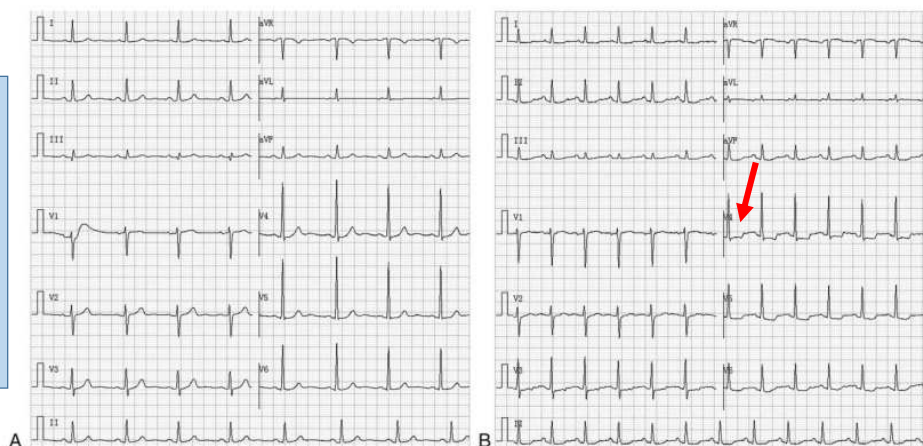


Figure 3. Typical ST depression in ECG: (A) baseline; (B) during the cetuximab therapy. ECG = electrocardiograph.

Tang et al. Medicine (2017) 96:3.

PANITUMUMAB

EGFR INHIBITORJI

FUTURE ONCOLOGY, VOL. 16, NO. 19 | RESEARCH ARTICLE

Risk factors for developing cardiac toxicities in cancer patients treated with panitumumab combination therapy

Wei-xiang Qi, Shengguang Zhao & Jiayi Chen

Published Online: 18 May 2020 | <https://doi.org/10.2217/fo-2020-0050>

CETUKSIMAB & PANITUMUMAB

hypotension, hypertension and VTEs (58). Cetuximab and panitumumab have a similar CV toxicity profile, with the most common cardiac events requiring treatment being palpitations/arrhythmias (25.8%), chest pain (8.1%), arrhythmias (4.8%) (59) and dyspnea (60).

J Gastrointest Oncol 2019;10(4):797-806.

- humanizirano monoklonsko protitelo → inhibitor EGFR
- signifikantno poveča verjetnost pojava aritmij (p=0.036)
- ni signifikantnega vpliva na druge kardialne (p=0.24) ali ishemične (p=0.087) dogodke

- hipomagneziemija - panitumumab (do 4% G3-4)
- hipomagneziemija - cetuksimab (do 5,8% G3-4)
- progresivno zniževanje z trajanjem terapije

ONCOLOGY Vol 22 No 1, Volume 22, Issue 1

REGORAFENIB

TKI INHIBITORJI

- multikinazni inhibitor TK
- tudi VEGFR

Regorafenib

Regorafenib is a multi-kinase inhibitor that targets VEGF receptors 1-3, KIT, PDGFR-alpha, PDGFRbeta, RET, EGFR-1 and EGFR-2, TIE2, DDR2, TrkA, Eph2A, RAF-1, BRAF, BRAFV600E, SAPK2, PTK5, and ABL, involved in angiogenesis and oncogenesis (61,62)

Regorafenib is recommended in patients pre-treated with fluoropyrimidines, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab and in *RAS*-wild-type patients with EGFR antibodies, according to ESMO consensus guidelines for mCRC (11). It is relatively safe concerning CV AEs, with the most frequent being hypertension. The reported incidence rates of all-grade and high-grade hypertension are 44.4% and 12.5%, respectively (63). It is noteworthy that the incidence of hypertension is highest in cycle 1 and tapered to low or no incidence over cycles 2 to 8 (64). Hypertension typically resolves after cessation of the drug and its treatment is not based on specific evidence-based guidelines. Diuretics should be avoided as they may worsen dehydration, especially if the patient also experiences regorafenib-induced diarrhea. For resistant grade 3 hypertension, regorafenib dose should be reduced, while for grade 4, regorafenib should be held till BP levels return to grade 2 or normal (65). However preventive strategy is more important, and it is crucial to identify and treat hypertension before initiation of regorafenib therapy. Then BP monitoring by a healthcare professional at a weekly basis is useful for the first two cycles of therapy. Thereafter, patients should be encouraged to measure their BP at home daily (65).

Myocardial ischemia and infarction are rare adverse cardiac effects of regorafenib by unclear pathophysiological mechanisms (64).

J Gastrointest Oncol 2019;10(4):797-806.

Vsi G ~44%
G3-4 ~12.5%

največja pojavnost ob 1. ciklusu
ob kasnejših ciklikih manj

izogibanje diuretikom
+ driska !!!

ishemični dogodki redki

Systematic Review and Meta-Analysis

Medicine

OPEN

Risk of regorafenib-induced cardiovascular events in patients with solid tumors

A systematic review and meta-analysis

Jianxin Chen, Master Degree¹, Junhui Wang, Master Degree^{2*}

Vsi G (RR)

- AH 4.1% (95% CI, 3.07–5.46; P<.00001)
- krvavitev 2.71% (95% CI, 1.45–5.08; P=.002)
- tromboza 1.27% (95% CI, 0.49–3.27; P=.62)
- srčno pop. 0.79% (95% CI, 0.16–3.94; P=.77)

G 3-4 (RR)

- AH 5.82% (95% CI, 3.46–9.78; P<.00001)
- krvavitev 0.9% (95% CI, 0.50–1.61; P=.72)
- tromboza 1.28% (95% CI, 0.48–3.41; P=.62)
- srčno pop. 1.15% (95% CI, 0.23–5.69; P=.86)

ZAKLJUČEK

Antimetabolites

5-FU

Angina
Dyspnea
Arrhythmias
Hypotension
Myocarditis
Pericarditis
MI
Apical ballooning syndrome

Capecitabine

HF
Cardiogenic shock
Death
Angina
Arrhythmias
Acute coronary syndromes
HF
Sudden cardiac death

Monoclonal antibodies

Bevacizumab

Hypersensitivity reaction
Hypertension
HF
ATEs
Venous thromboembolic events

Cetuximab

Hypersensitivity reaction
Angina
Acute coronary syndrome
Heart failure
Shock

Panitumumab

Sudden cardiac death
Palpitations/arrhythmias
Chest pain
Hypersensitivity reaction
Hypotension
Hypertension
Electrolytic disorders
Venous thromboembolic events

Tyrosine kinase inhibitors

Regorafenib

Hypertension

Acute coronary syndromes

VEGF biologic inhibitors

Aflibercept

Hypertension

Heart failure

ATEs

Venous thromboembolic events

J Gastrointest Oncol 2019;10(4):797-806.



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Kardiotoksičnost sistemske terapije pri tumorjih prebavil

Marko Boc, dr. med., Rozala Arko dr.med.,

Primer bolnika

Ljubljana, 2. december 2021, 11. šola tumorjev prebavil

60-letna bolnica

Januar 2019

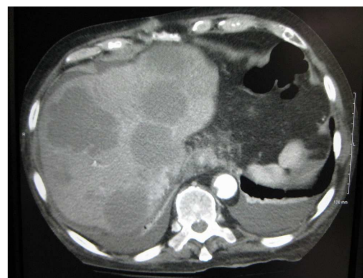
- **Družinska anamneza:** stric pri 80 letih zbolel za neznanim rakom.
- **Dosedanje bolezni:** po poškodbi kolena, sicer zdrava.
- **Redna terapija:** /
- **Razvade:** 15 let kajenja 1-2. cig/dan. 2 leti ne kadi. Alkohol 0.
- **Soc. anamneza:** upokojeni ekonomist tehnik. Živi z možem in hčerjo.
- **Kolonoskopija:** V globini 30 cm od anusa, **adenokarcinom**.

CT trebušnih organov s ks: tumor kolona descendensa,

lokalno širjenje v mezosigmoidno maščevje,
regionalne bezgavke.

Metastaze v jetrih.

CT prsnih s KS: brez posebnosti.



December 2018 operirana: laparoskopija, konverzija, resekcija rektosigme.

Histološki izvid: zmerno diferenciran **adenokarcinom sigme**, pT4a N1b M1c, bezgavke 3/16.

Genotipizacija tumorja:

Rezultati:	
Genotipizacija za gen:	Rezultat:
KRAS	nemutiran
NRAS	nemutiran
BRAF	nemutiran

Metastatski adenokarcinom sigme z metastazami v jetrih, regionalnih bezgavkah ter karcinoza peritoneja, nemutiran.

Konzilij: uvedba sistemskega zdravljenja

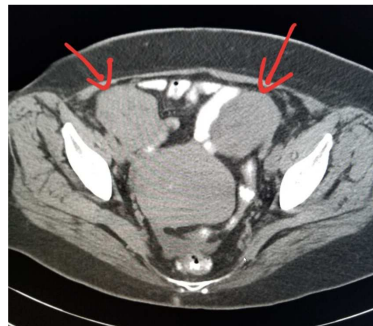


1. Red zdravljenja: XELOX + cetuksimab

- Nepravilno jemanje kapecitabina (3t).
- Gastroenteritis.
- Akneiformni izpuščaj (doksiclin).
- Parestezije, utrujenost.
- **1. CT dvojček po 4. ciklusu:** regres jetrnih metastaz, brez novonastalih metastaz.
- **2. CT dvojček po 8. ciklusu:** stagnacija, patološke mase na jajčnikih.
- Ad ginekolog: **krukenbergov tumor**

Na vzdrževalnem zdravljenju:

kapecitabin + tedenski cetuksimab.



Oktober 2019:

Operacija: adnektomija, tubektomija, resekcija jetrne metastaze ter apendektomija.

December 2019: 2.red:FOLFIRI + aflibercept (reducirani odmerki)

- Po 2. ciklusu **decembra 2019: ↑↑↑ KT do 200 mmHg**, zaradi piskanja ter hropenja potrebuje nujno medicinsko pomoč. Bolečine v prsnem košu, zanika.
- **RTG p.c.** : izrazit intersticijski edem in alveolarni edem.
- kisik po VM, uvedena **diuretična terapija s furosemidom** v kontinuirani infuziji (rekompensacija).
- **EKG ob sprejemu**: sinusni ritem s fr. 109/min, normalna os, nakazane denivelacije ST spojnice v V3 in V4.

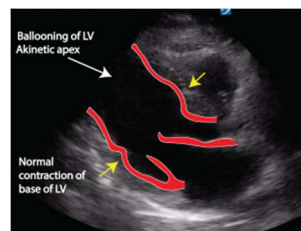
- **Laboratorijski izvidi ob sprejemu na KOK :**
Pred sprejemom: S-Troponin I (hs) 684 ng/L
Kontrolni: S-Troponin I (hs) 390;
Pred odpustom: S-Troponin I (hs) 254
S-NT-pro BNP 4069,0,



UZ srca: Normalno velik levi prekat z zmerno znižanim iztisnim deležem EF(35%) LV, VTI 11, PH (50 mmHg) s **segmentinimi motnjami bazalnih in srednjih segmentov, neskladnimi s koronarnimi povirji.**

Levosimendan

UZ srca po levosimendanu: ni pokazal pomembnega izboljšanja srčne funkcije, (EF 33%) z izgledom **inverse Takotsubo**



Koronarografija: brez zoožitev na žilah.

MR srca: Normalno velik levi prekat z izrazito oslabiljeno funkcijo (EF 34%), jasnih strukturnih sprememb v srčni mišici ni videti. Nakazano obarvan perikard in manjši izliv - draženje perikarda?



Uvedba terapije za srčno popuščanje:

- sprva ACE zaviralec in spironolakton.
- blokator beta adrenergičnih receptorjev : karvedilol
- ACE zaviralec smo zamenjali z Entresto.

Zaključek: pljučni edem ob prvi dekompenzaciji srčnega popuščanja, ki je najverjetneje posledica **kardiotoksičnega delovanja kemoterapevtikov.**

Kontrolni UZ srca, januarja 2020:

Vidno izboljšanje praktično brez UZ zaznane patologije.
Pro-BNP 88.

Kontrolni pregledi pri kardiologu: **stabilno stanje**, brez nadaljnega poslabšanja SP.



Januar 2020 do aprila 2020: **irinotekan** v monoterapiji

April 2020 do december 2020: ob nakazanem progresu v jetrih **irinotekanu dodan cetuksimab.**

December 2020: progres jetrnih zasevkov, hidronefroza – uvedba **Trifluridina (Lonsurfa).**

Februar 2021: (progres v medenici, karcinoza peritoneja)- uvedba **regorafiniba** (regres po 4. ciklikih).

Oktober 2021 : progres bolezni na vseh lokalizacijah - uvedba **panitumaba** v monoterapiji. Očiten upad t.markerjev, LDH, CRP ter izboljšanje hepatograma

????



47-letna bolnica

Družinska anamneza: Ni malignih bolezni. Oče SB2. Mama je srčna bolnica (PM). **Na srčna obolenja oz. srčne infarkte negativna.**

Otroške bolezni: b.p.

Dosedanje bolezni: leta 1992 -prometno nesrečo, op. desni goleni. Maja 2018 je imela napravljen LETZ. Že nekaj časa na hrbtu levo nad črevnično kostjo opaža rezistenco (lipom).

Redna terapija: ne prejema.

Alergije: zanika.

Razvade: **kadi** približno 20 let do 10 cigaret dnevno, alkohola ne uživa.

Socialna anamneza: po poklicu je finančna referentka. Živi v hiši z možem in z dvema hčerama.

April 2019

stenožantni adenokarcinom sigmoidnega kolona, slabo diferenciran, s pozitivnimi lokalnimi intraabdominalnimi bezgavkami. Na CT- brez oddaljenih zasevkov.

Laparoskopska resekcija rektosigme, z ekscizijo tumorja peritoneja male medenice.

Stadij pT4a N2b (7/18) M1c.

KRAS, NRAS nemutiran

BRAF mutiran



R0 resekcija lokalno.

Junij 2019: FOLFOXIRI + bevacizumab

Težave med sistemskim zdravljenjem: huda driska (obisk urgence), **reduciranje KT na 75%**. Bolečine po desnem rebrnim lokom po udarcu na stol. Hemeroidi.

November 2019, po zaključenih 12. ciklih:

Kontrolne CT trebuha, p.k in MR medenice **ne pokažejo** znakov za progres bolezni oz. ponovitev lokalno.

Nadaljevanje z vzdrževalnim: bevacizumabom + kapecitabinom:

Diareja, suha koža dlani. Redukcija odmerka.

Januar 2020: Huda, diareja, slabost. Pekoče dlani



nadaljevanje vzdrževalnega zdravljenja z **bevacizumabom** v monoterapiji na 3 tedne. KT do 140/90 mmHg, brez večjih težav.



Do oktobra 2021 kontrolne CT preiskave p.k. ter MR medenice **brez znakov za ponovitev bolezni.**

Konec oktobra 2021 pregledovana v kirurški nujni ambulanti zaradi bolečin v levi strani p.k. zaradi udarca pri igri s hčerjo. Analgetik, poslana domov.

Kontrola v začetku novembra :

Bolečina vztraja. Širila se je levo od hrbtenice in navzgor proti vratu ter se je ojačila ob globokem vdihu. Prav tako je navajala zadihanost pri hoji po stopnicah. Nekoliko jo je bolelo tudi v zgornjem delu trebuha.

Rtg p.c.: pleuralni izliv desno ter vnetne infiltrate desno bazalno, prav tako so bili v laboratorijskih izvidih povišani vnetni parametri..

EKG: elevacije v sprednji in spodnji steni.

UZ srca: je bila prisotna akinezija apikalno in manjši perikardialni izliv.

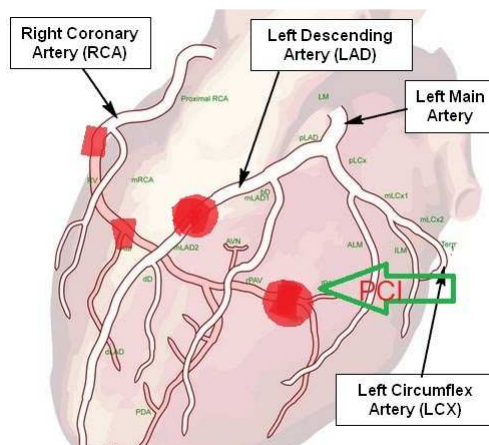
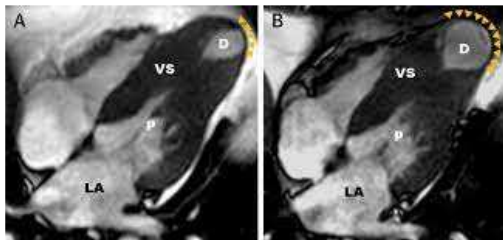
↑troponin (troponin T 2274 ng/L).

UKC Ljubljana - oddelek za kardiologijo



UZ srca: ishemična bolezen srca v **dilatativni fazi**, močno povečan levi prekat s **segmentnimi motnjami krčenja** v povirju LAD in RCA, močno znižan iztisni delež (EF 22%) ter zmerna do huda **mitralna regurgitacija**.

MR srca: ishemična kardiomiopatija z obsežnimi motnjami krčenja v povirju LAD (akinezija apikalnih segmentov) in RCA, močno znižan iztisni delež levega prekata(20%) ter okrnjeno funkcijo desnega prekata. V apeksu levega prekata je v področju brazgotine možen tudi manjši **obstenski tromb**.



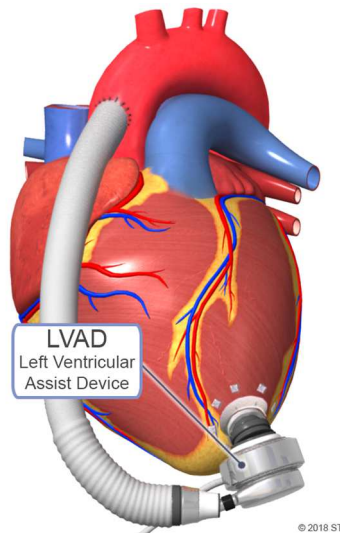
Levosimendan, večkratne plv. punkcije

Kardiogeni šok, povečana potreba po vazopresorjih, slabšanje respiratorne insuficience, slabšanje ledvične funkcije

CIIM: intubacija

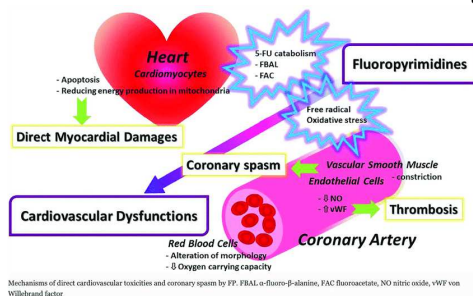
KVK 23.11.2021:

LVAD in redukcija anevrizmatsko spremenjenega apeksa.



Zaključek:

- Kardiotoksičnost sistemskega zdravljenja rakov prebavil je lahko usodna za bolnika – pomembna **zgodnja prepoznavna**.
- Povišano tveganje za **tromb-embolične zaplete**.
- Nadzor **krvnega tlaka**.
- Pozornost pri novonastalih bolečinah v prsnem košu, dispneji, **znakih za srčno popuščanje**.
- Nadaljnje zdravljenje kardioloških bolnikov z rakom **izziv** za onkologa.



Slika 1.M.Wasif Saif: Alternative Treatment Options in Patients with Colorectal Cancer Who Encounter Fluoropyrimidine-Induced Cardiotoxicity,





ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Zdravljenje HER2 pozitivnega raka debelega črevesa in danke

Dr. Neva Volk, dr.med.

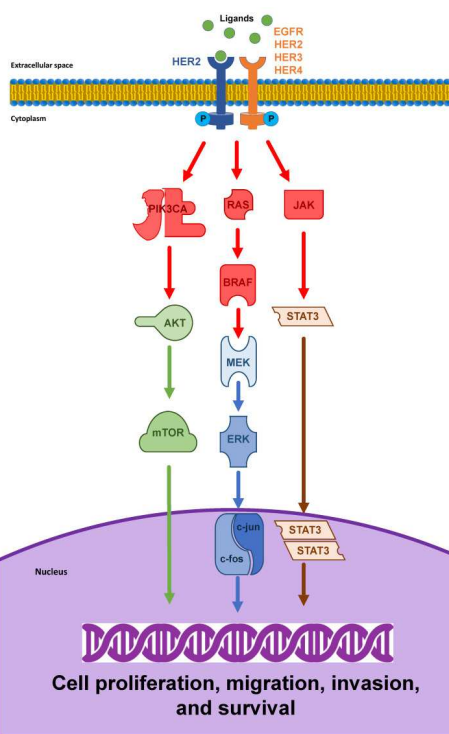
Ljubljana, 2.12.—3.12.2021

HER / ErbB receptorji

➤ 4 strukturno sorodni celični receptorji:

- HER1 / EGFR / ErbB1
- HER2
- HER3
- HER4

➤ HER1/EGFR, HER3 in HER4 imajo
specifične ligande, ne pa tudi HER2



HER - Human Epidermal growth factor Receptor
ErbB - erythroblastic oncogene B

Guarini c et al. Int J Mol Sci. 2021 Jul; 22(13): 6813

EGFR zaviralci in rezistenca

- 50% mRDČD rezistentni za EGFR zaviralce, med KRAS nemutiranimi odgovor na anti EGFR monoterapijo pri 13-17%¹
- anti EGFR rezistenca intrinzična, pridobljena
- najpogostejši mehanizmi rezistence: mutacije KRAS (35-45%), PIK3CA (15%), BRAF (8%), NRAS (4%)²
- redkeje:
 - aktivacija kompenzatornih povratnih zank prek HER2, MET, IGF-1R²
 - redke fuzije genov vključno z RET, ALK, ROS1, NTRK³



1. Modest DP. Clin Oncol. 2015;33(32):3718-26.
2. Zhou J et al. J Exp Clin Cancer Res 40, 328 (2021)
3. Pietrantonio et al. J. Natl Cancer Inst. 109, djx089 (2017)

mRDČD in HER2 receptor

- prekomerno izražen pri 4-5% (2%-7%) mRDČD ¹
- somatska mutacija - ni dedna
- HER2 amplifikacija pogostejša pri rakih levega dela črevesa
- pogostejši (6-8%) pri nemutiranih KRAS mRDČD
- celične linije in xenograft (PDX) modeli → visoka prevalenca HER2 amplifikacije pri cetuximab rezistentnih tumorjih (nemut. RAS, BRAF, PIK3CA)^{1,2}
- aktivacija HER 2 → perzistentna ERK1/2 aktivacija → EGFR rezistenca²
- napoveduje neučinkovitost anti EGFR protiteles²



1. Bertotti A et al. Cancer Discov. 2011;1(6):508-23.
2. Yonesaka K et al. Sci Transl Med. 2011;3(99):99ra86.

Terapevtska vloga HER2 pri mRDČD

- predklinične raziskave: dvojna inhibicija EGFR in HER2 izboljša občutljivost na cetuximab in vitro in in vivo; dosežen dolgotrajni odgovor¹
- cetuximab rezistentne celične linije RDČD: sinergistični učinek dveh anti-HER2 ali anti-HER2+ anti-EGFR (trastuzumab+lapatinib; (trastuzumab+cetuximab); učinek tudi s TKI neratinib, afatinib¹
- pri HER2 mutiranih PDTX²
 - anti HER2 monoterapija → upočasnitev rasti
 - dvojna inhibicija → dolgotrajen odgovor
- zgodnje klinične raziskave kombinacije standardne KT+ mono antiHER2 –TOKSIČNOST³; tudi slabo rekrutiranje



1. Bertotti A et al. Cancer Discov. 2011;1(6):508–23.
2. Kavuri, S.M. et al. Cancer Discov. 2015, 5, 832–841.
3. Rubinson, D.A. et al. New Drugs 2014, 32, 113–122.

HERACLES

HER2 Amplification for Colo-Rectal Cancer Enhanced Stratification (NCT03225937)

Clinical Trial > Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):738–746. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00150-9. Epub 2016 Apr 20.

Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial

- prva večja klinična raziskava; 914 bolnikov; HERACLES kriteriji
- odprta faza II, 2-sekvenčna
- ORR

- kohorta A: trastuzumab + lapatinib
- kohorta B: pertuzumab + trastuzumab-emtanzin



Sartore-Bianchi, A. et al. Lancet Oncol. 2016, 17, 738–746.

HERACLES A

EudraCT, no. 2012-002128-33

- refraktorni na standardne th.
- trastuzumab + lapatinib
- HER2+ 27/914

ORR 30%
mPFS 4,7 mes
OS 10,0 mes

Pogosteje

- pljučne metastaze
- veliko tumorsko breme
- levo>desno
- slabše preživetje po EGFR zaviralcih
- PD CŽS 19% (6/32)



Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial

Citation Data: The Lancet Oncology, ISSN: 1470-2045, Vol: 17, Issue: 6, Page: 738-746
 Publication Year: 2016

Table. RECIST Objective Responses to Treatment of 32 Patients Evaluable in HERACLES-A²

Best response	No. (%) [95% CI]
RECIST 1.1. by centralized imaging revision	
No.	32
Objective response PR + CR%	9 (28) [14-47]
CR	1 (3)
PR	8 (25)
Stable disease, mo	
≥4	9 (28) [14-47]
<4	4 (13) [4-29]
Disease control ^a	18 (56) [38-74]
Progressive disease	10 (31) [16-50]

Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response.

^a Defined as complete plus partial responses plus stable disease of more than 4 months. JAMA Oncol. 2020;6(6):927-929.

HERACLES-B

(2012-002128-33 in NCT03225937)

ESMO Open. 2020; 5(5): e000911.

Published online 2020 Sep 28. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000911

PMCID: PMC7523198

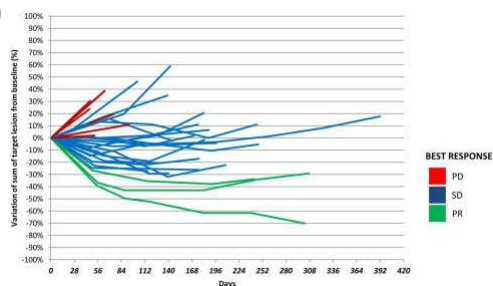
PMID: 32988996

Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial

Andrea Sartore-Bianchi,^{1,2} Sara Lonardi,³ Cosimo Martino,⁴ Elisabetta Fenocchio,⁵ Federica Tosi,¹ Silvia Ghezzi,¹ Francesco Leone,⁶ Francesca Bergamo,³ Vittorina Zagonel,³ Fortunato Ciardiello,⁷ Andrea Ardizzoni,⁸ Alessio Amatu,¹ Katia Bencardino,¹ Emanuele Valtorta,¹ Elena Grassi,^{4,9} Valter Torri,¹⁰ Emanuela Bonoldi,¹ Anna Sapino,^{4,9} Angelo Vanzulli,^{1,2} Daniele Regga,^{4,11} Giovanni Cappello,^{4,11} Alberto Bardelli,^{4,12} Livio Trusolino,^{4,12} Silvia Marsoni,¹³ and Salvatore Siena^{10,12}

- 31 bolnikov
- Her 2 pozitivni mRDČD, kemorefraktarni, RAS/BRAF nemutirani
- pertuzumab in trastuzumab- emtanzin (T- DM1)

ORR 9,7% (predeterminirano >30%)
PR 9,7%
SD 67,75%
DCR 77,4%
mPFS 4.1 mes



My Pathway (NCT02091141)

Journal of Clinical Oncology > List of Issues > Volume 39, Issue 15, suppl >

Meeting Abstract | 2021 ASCO Annual Meeting I

DEVELOPMENTAL THERAPEUTICS—MOLECULARLY TARGETED AGENTS AND TUMOR BIOLOGY

MyPathway HER2 basket study: Pertuzumab (P) + trastuzumab (H) treatment of a large, tissue-agnostic cohort of patients with HER2-positive advanced solid tumors.

[Check for updates](#)

Funda Meric-Bernstam, John Hainsworth, Ron Bose, Howard A. Burris III, Claire Frances Friedman, Razelle Kurzrock, ...

- faza IIa, multicentrična, nerandomizirana/odprta „multi basket“
- trastuzumab+ pertuzumab

Zadnja analiza:

- 84 HER2+ mRDČD
- 22 ORR (26 %), 21 pri KRAS nemutiranih tumorjih

Tumor type	cORR	cORR: KRAS WT	DOR: KRAS WT
	n/n (%) 95% CI	n/n (%) 95% CI	Median mos 95% CI
Colorectal	22/84 (26.2)	21/68 (30.9)	5.9
n=84	17.2–36.9	20.2–43.3	4.2–8.5



TAPUR (NCT02693535)

Pertuzumab plus trastuzumab (P+T) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with ERBB2 amplification or overexpression: Results from the TAPUR Study AU Gupta R, Garrett-Mayer E, Halabi S, et al. SO J Clin Oncol. 2020;38S:ASCO #132.

- 28 bolnikov z mRDČD
- ORR 14%, DCR 50%
- 4 PR, 10 SD za ≥ 16 tednov

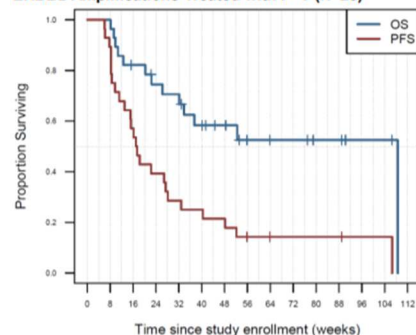
Table 2: Clinical Outcomes of mCRC Pts with ERBB2 Amplifications treated with P+T (N=28)

Clinical Outcomes	
DC rate, % (OR or SD16+) N (%), [90% CI]	14 (50%), [36%, 60%]
OR rate, % (CR or PR) (95% CI)	7 (25%), [11%, 45%]
mPFS, wks (95% CI)	17.2 (11.1, 27.4)
mOS, wks (95% CI)	108.6 (26.3, inf)
1 year OS rate, % (95% CI)	58 (37, 75)

Table 3: SAE/AEs at least possibly related to P+T experienced by 2 Pts

Grade	SAE	AEs
3	N	anemia, infusion reaction
3	Y	left ventricular systolic dysfunction

Figure 1: OS and PFS in Advanced mCRC Pts with ERBB2 Amplifications Treated with P+T (N=28)



obtained through Quick Response (QR) Code are for personal use on



TRIUMPH

FIGURE 1. Overview of the SCRUM-Japan Platform for Metastatic and/or Unresectable Cancers

SCRUM-Japan GI-SCREEN (since February 2015)

Metastatic and/or unresectable gastrointestinal cancers
Enrolled patients: 8740
Screening study using tissue-based next generation sequencing assay (OncoPrint™ Comprehensive Assay)

GOZILA (since January 2018)

Metastatic and/or unresectable gastrointestinal cancers, breast cancers, and other solid tumors with specific gene alterations
Target: 5000 patients
Screening study using circulating tumor DNA-based next-generation sequencing assay (Guardant360™)

MONSTAR-SCREEN (since July 2018)

Metastatic and/or unresectable solid tumors
Target: 2000 patients
Screening study using circulating tumor DNA-based next-generation sequencing assay (FoundationOne Liquid) and gut microbiome analysis

- pertuzumab+trastuzumab
 - št. bolnikov 75
- HER2 amplifikacija
tkivo / ctDNA ujemanje 83%

ORR tkivo 35% / ctDNA 33%
mPFS 4,0 mes / 3,1 mes
OS 10,1 mes / 8,8 mes

SAE 2 bolnika: ↓EF gr. 3
infuzijska reakcija gr.3



[Journal of Clinical Oncology](#) > [List of Issues](#) > [Volume 39, Issue 15, suppl.](#) >

Meeting Abstract | 2021 ASCO Annual Meeting I

GASTROINTESTINAL CANCER—COLORECTAL AND ANAL

Pertuzumab plus trastuzumab and real-world standard of care (SOC) for patients (pts) with treatment refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) with *HER2* (*ERBB2*) amplification (amp) confirmed by tumor tissue or ctDNA analysis (TRIUMPH, EPOC1602).

Check for updates

[Wataru Okamoto, Yoshiaki Nakamura, Takeshi Kato, Taito Esaki, Masato Komoda, Ken Kato, ...](#)

[Show More](#)

DESTINY-CRC01 (NCT03384940)

- trastuzumab deruxtecan
- PD po 2 ali več linijah
- 78 bolnikov (3 kohorte A,B,C) glede na HER2 ekspresijo
- 53 (68%) s HER2+ tumorji (kohorta A)
- Gr. ≥3 TEAE pri >10%:
 - neutropenija 17 [22%]
 - anemija 11 [14%]
- 5 bolnikov (6%) intersticijska bolezen pljuč ali pnevmonitis (gr. 2: 2; gr. 3: 1; gradus 5: 2)



[Clinical Trial](#) > [Lancet Oncol.](#) 2021 Jun;22(6):779-789. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00086-3. Epub 2021 May 4.

Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial

	Cohort A (HER2-positive; n=53)
Confirmed ORR by ICR, % (95% CI)	45.3 (31.6-59.6)
Complete response	1 (2%)
Partial response	23 (43%)
Stable disease	20 (38%)
Progressive disease	5 (9%)
Non-evaluable*	4 (8%)
Confirmed ORR by investigator, % (95% CI)	45.3 (31.6-59.6)
Complete response	0
Partial response	24 (45%)
Stable disease	19 (36%)
Progressive disease	6 (11%)
Non-evaluable*	4 (8%)
Disease control rate, % (95% CI)	83.0 (70.2-91.9)
Median duration of response by ICR, months (95% CI)	NE (4.2-NE)

Data are n (%) unless otherwise stated. ICR=independent central review. ORR=objective response rate. NE=not evaluable. *Patients were missing post-baseline scans (baseline was defined as the last available value taken before the first dose of study drug). Disease control rate was defined as the proportion of patients who achieved a best overall response of complete response, partial response, or stable disease.

Table 2: Clinical response for patients with HER2-positive metastatic colorectal cancer (cohort A) treated with trastuzumab deruxtecan

MOUNTAINEER (NCT03043313)

- faza II, odprta
- tukatinib (TUC) - tirozin kinazni inhibitor, visoko selektiven za HER2 z minimalno inhibicijo EGFR
- tukatinib +/- trastuzumab

Interim analiza:

26 bolnikov

ORR 52.2% (12 PR)

mDOR 10.4 mes

mPFS 8.1 mes

mOS 18.7 mes¹



1. Stricker, JH et al. Ann Oncol. 30 (Suppl 5), v200 (2019)

Meeting Abstract | 2021 Gastrointestinal Cancers Symposium

COLORECTAL CANCER

MOUNTAINEER: open-label, phase II study of tucatinib combined with trastuzumab for HER2-positive metastatic colorectal cancer (SGNTUC-017, trial in progress).

Check for updates

John H. Strickler, Kimmie Ng, Andrea Cercek, Christos Fountzilas, Federico Augusto Sanchez, Joleen M. Hubbard, ...

RAZISKAVE IN BODOČE STRATEGIJE ZDRAVLJENJA HER2+ mRDČD

- nove učinkovine
 - konjugati anti-HER-2 protitelo+zdravilo: TDM-1, DS-8201, A-166, ZW-25, ZW-49
 - novi TKI: tukatinib, sapitinib, neratinib, pirotinib, pozotinib, ceralasertib
 - anti HER-2 imunoterapevtiki: cepiva; donorske NK celice, CAR-T celice¹
- kombinacije – sočasna inhibicija HER2 in npr. Pi3K ali MEK - nekatere letalne za matične celice RDČD → regres tumorjev v PDTX¹
- zgodnje linije zdravljenja²
- zaporedje terapevtskih linij²
- vključitev določitve HER2 statusa v molekularno diagnostiko mRDČD (NCCN)



1. Guarini, C.; Grassi, T.; Pezzicoli, G.; Porta, C. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 6813. <https://doi.org/10.3390/ijms22136813>
2. Mangiapane, L.R et al. Gut 2021.



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE HER-2 POZITIVNEGA RAKA DEBELEGA ČREVEESA

Prikaz primera

*Dimitar Stefanovski, dr.med.
prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.*

11. Šola tumorjev prebavil, Ljubljana, 2.12.2021

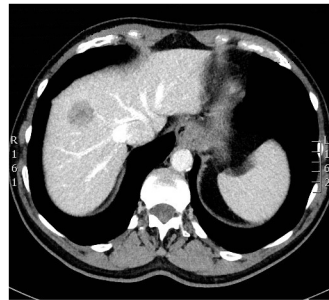
KLINIČNI PRIMER

- 66 letni bolnik
- nekadilec, alkohol uživa priložnostno
- dosedanje bolezni:
 - st. po AMI leta 2010, vstavljen stent;
 - benigna hiperplazija prostate
 - arterijska hipertenzija
 - hiperlipidemija
- dosedanja terapija:
 - Aspirin 100mg
 - Concor 2.5 mg
 - Prenessa 2 mg zjutraj
 - Atoris 40 mg



MAJ 2018

- UZ trebuha: naključno ugotovljena sprememba v jetrih, sumljiva za zasevek
- kolonoskopija - stenozični karcinom sigme
- na CT viden zasevek v jetrih subfrenično
- opravljena RO resekcija sigme z anastomozo, resekcija 8 segmenta jeter ter holecistektomija



MAJ 2018

HISTOLOŠKI IZVID:

- zmerno do slabo diferenciran adenokarcinom sigme
- sega do seroze, prisotna invazija v vene, karcinomska limfangioza ter perinevralna invazija
- 2/15 pozitivnih bezgavk
- stadij: pT3 N1b M1a

- histološki izvid resektata jeter: zasevek zmerno diferenciranega adenokarcinoma



JULIJ 2018

PRVI PREGLED NA OI

- asimptomatski
- PS po WHO o
- normalen status, normalni laboratorijski izvidi, CEA in CA 19 – 9 v mejah normale
- genotipizacija tumorskih markerjev: KRAS, NRAS in BRAF nemutiran



JULIJ 2018

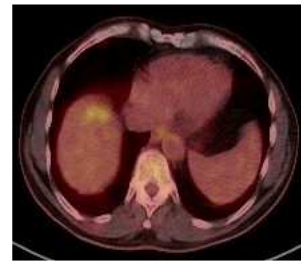
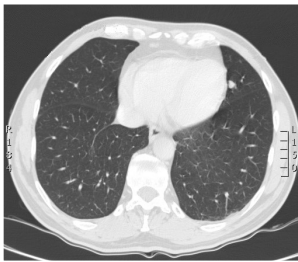
- uvedba pooperativnega zdravljenja po shemi XELOX
- skupaj 8 ciklov (do decembra 2018)
- tekom zdravljenja blaga hiperbilirubinemija

SLEDENJE PRI KIRURGU.



FEBRUAR - APRIL 2019

- CT trebuha: brez znakov za razsoj v trebuhu, vidna 7 mm okrogla sprememba v linguli pljuč – sumljiva za zasevek
- CT pljuč: več nodularnih zgostitev v pljučih – zasevki
- PET CT: tri metastaze v pljučnem parenhimu, ter zelo verjetno rezidualna bolezen na mestu metastazektomije v jetrih



APRIL 2019

- uvedba sistemske terapije po shemi XELIRI + CETUXIMAB (PAN RAS nemutiran tumor)
- po tretjem ciklusu opravljen PET CT – regres manjših metastaz v pljučih obojestransko, regres kopičenja radiofarmaka v jetrih
- obsevanje metastaze s SBRT tehniko ni bilo možno zaradi lege metastaze v bližini srca
- prejel 12 ciklusov (do januarja 2020) – stagnacija bolezni



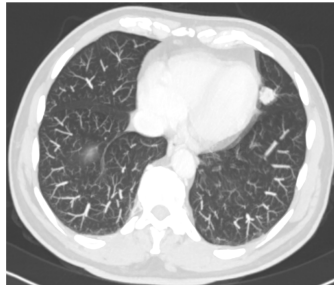
FEBRUAR 2020

- vzdrževalno zdravljenje : kapecitabin + EGFR inhibitor
- cetuximab v znižanem odmerku (75%) – zaradi kožne toksičnosti
- suha koža, suhe oči, izpuščaj na koži v predelu dekolteja in hrbta
- čez 1 mesec pojav hiperbilirubinemije (cel. bil. 33, dir. bil. 11)
- kapecitabin v reduciranem odmerku



JUNIJ 2020

- CT prsnega koša in trebuha: progres pljučnih zasevkov, stagnacija spremembe na jetrih
- prekinitve vzdrževalnega zdravljenja



- ponovna uvedba sistemske terapije po shemi XELIRI + cetuximab (75%)

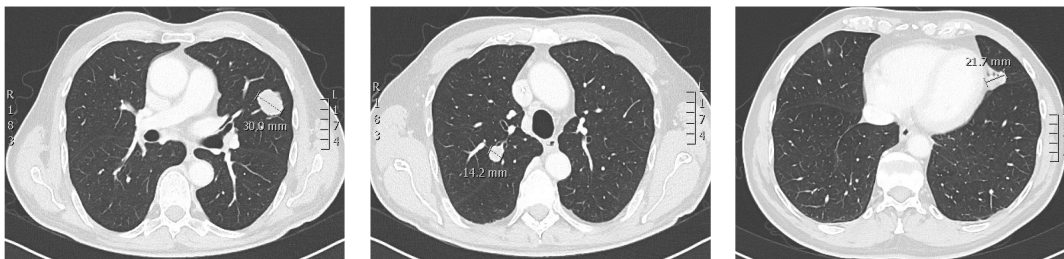
DECEMBER 2020

- 9 ciklusov XELIRI + cetuximab (75%)
- kožna toksičnost gradus II: akneiformni izpuščaj po obrazu, zelo suha koža na dlaneh in podplatov, fisure na konicah prstov
- CT prsnega koša in trebuha: progres bolezni v pljučih
- nov red sistemske terapije – XELOX + bevacizumab (8.ciklusov)
- junija 2021 pričeli vzdrževalno kombinirano zdravljenje – kapecitabin + bevacizumab



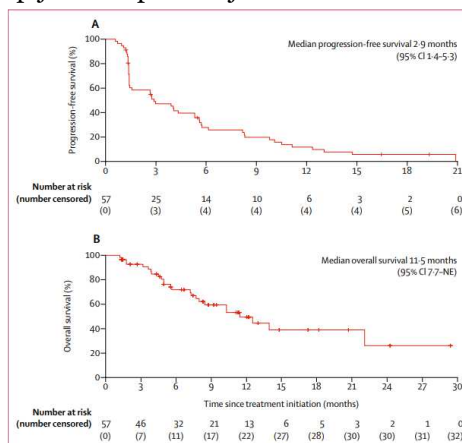
AVGUST 2021

- CT – progres zasevkov v pljučih
- določanje dodatnih molekularnih karakteristik tumorja
- IHK za Her – 2: pozitiven (3+)
- FISH: gen Her – 2 je pomnožen



MyPathway

- pertuzumab + trastuzumab sta učinkovita pri Her – 2 pozitivnega, KRAS nemutiranega metastatskega kolorektalnega raka
- terapevtska možnost za paciente z rakom odpornega na kemoterapijo, ter za paciente, ki kemoterapijo slabo prenašajo



Funda Meric – Bernstam et al, MyPathway, Lancet Oncology 2019; 20: 528-30



Oktober 2021

- Začetek sistemske terapije III reda
- Dvojna antiHER – 2 terapija – trastuzumab + pertuzumab
- aplikacija na 3 tedne
- pred začetkom terapije, ter tekom zdravljenja potreben UZ srca – kardiotsičnost
- najbolj pogosti stranski učinki: driska, utrujenost, slabost
- hipokaliemija, bolečine v trebuhu

- bolnik je prejel 3 aplikacije dvojne antiHER -2 terapije



CITOLOŠKA ALI HISTOLOŠKA VERIFIKACIJA ZASEVKOV IN PREDSTAVITEV PRIMERA

Nina BOC, dr. med.
Alja DROBNIČ, dr. med.

DIB + MWA subkapsularne spremembe



Makroskopski opis:
Vzorec, označen kot "DIB tumorske formacije v jetrih", je en tkivni stebriček v vsebriku. V celoti za histološko preiskavo (ix).

Diagnoza:
Jetra, DIB *

- Adenokarcinom, zasevek.

Glede na imunofenotip tumorskih celic, diferencialno diagnosticirano v prvi vrsti priče v polju zasevki primarnega karcinoma zgornjih prebavil (trabučna slinavka, želodec, ...).

Imunofenotip: tumorske celice so CK7 +, CK8/18 +, EMA + in CK20 -, TTF1 -, Napsin -, PSA -, Hepat -, PAX-8 -, CDX-2 -, ainsapoflin -, kromogranin -.

Ni zna je klinično-patološka korelacija.

Indikacija za operacijo:
starejše po mikrovaskularni ablaciji zasevka oziroma spremembe v VII. segmentu jeter, stanje po DIP spremembe v jetrih. Po CT trebuha približno 2 litra krvi intraperitonealno. Klinično poslabšanje, znaki hemoragičnega šoka. Indicirana ekploracija.

Po pripravi operativnega polja napravim zgornjo mediano laparotomijo. Takoj ob vstopu v trebuh naletimo na nekaj krvi, pomešane z ascitesom. Prekinemo fakirorni ligament, oba krna okrobimo z ligaturo, takoj naletimo na večjo količino koagulov, ki jih odstranimo. Poaspiriramo tekočinski preostanek. Spopremo z ogretim EsterCleansom. Nato odmaknemo tanko črvenno vijugo proti spodnjim kvadrantom trebuha. Prikazamo si spodnji del in lateralni del jeter, klopovimo, da gre za arterijsko krvavitev iz področja, kjer je bila opravljena najverjetneje debloligalna biopsija. Druge iztekaneja namreč ni videti. Nato pregledamo še spodnji del trebuha, odstranimo manjše koagule še tam ter poaspiriramo zasatelo hematizirano tekočino. Spremo tudi predel levega zgornjega kvadranta proti vranici, kjer prav tako evakuiramo nekaj manjših koagulov in hematizirane tekočine. Skupno ocenjujemo, da gre za izgubo približno treh litrov krvi. Predel, kjer je vidna krvavitev v jeter zatamponiramo, ponovno pregledamo v celoti preostali trebuh, druge znakov za krvavitve ni. Postavimo Tahosil 5x3 cm na področje, kjer poteka krvavitev. Zatamponiramo in počakamo 15 minut. Nato komprese odstranimo. Tahosil je in situ, evidentnega iztekanja oziroma nabiranja krvi pod Tahosilom ni videti. Glede na to, da je bila izguba krvi že 3 litre, da so jetra cirotično spremenjena in da gre za bolnika s številnimi pridruženimi boleznimi, se odločimo za tamponado. Postavimo 2 trebušni kompresi pod jetra in 4 trebušne komprese nad jetra. Laparotomijo zapremo s tekočim Loop šivom in kožnimi spojkami.

DIB zaradi parenhimske okvare jeter



Po 1 tednu



Metastatska bolezen – glava, pljuča, mediastinum, jetra, nadledvičnici - origo?



Makroskopski opis:

Vzorec, označen kot "saberček" 22 mm iz metastaze v desnih jetrih (prigo??), je en tkivni saberiček. V celoti za histološko preiskavo 1x.

Diagnoza:

Jetra, točna lokacija neoznačena. DIB -

- Ragnant jaternega parenhima, znotraj portalnih prostorov je nekaj kroničnih vnetic s prisotnim "interface" hepatocitom skupke limfocitov se nahajajo tudi v jetrnem parenhimu. Nikjer v preglednem ni neoplastične infiltracije.

Glede tumorske patologije je biopsija nedijagnostična, zaradi nezmenenosti, ki govorijo v prid obstoja kroničnega hepatitisa. Biopsijo pošljem v konsultacijo na Medicinsko fakulteto prof. Luzarju.

Dodatni izvid z dne 28.4.2021:

Pregled smo konzultirali s mnenjem prof. Luzarja z IP-MF Ljubljana, ki meni, da gre za slabo diferenciran zasevek karcinoma v jetrnem parenhimu, ki ne kaže nevroendokrine diferenciacije. Prilagam kopijo izvida.

Dodatni izvid z dne 29.4.2021:

Izvid izvida z Inštituta za patološko... prof.dr. Božjan Luzar, dr.med.

Jetra, igelna biopsija -

- Karcinom, slabo diferenciran, zasevek.
Blaga bilirubinostaza s spremljajočim blagim pretežno portalnim vnetjem reaktivnega tipa.
Portalno - periportalna fibroza.

Opomba: V jetrih se razrašča slabo diferenciran karcinom, ki ustreza starostni imunohistokemijski reakciji na CK7 je pozitivna. Zaradi sivega močnega tumorja pljuč celoma agorjnih prebavil, negativni pa so imunohistokemijski označevalki nevroendokrine diferenciacije, vključno z INSM1 in sinaptofizinom. Tumor bi zato opredelili kot **karcinom, slabo diferenciran, zasevek, ki ne kaže nevroendokrine diferenciacije**.

Imunohistokemijski: CK7 +, sinaptofizin -, INSM1 -, TTF1 DAKO -, p40 -.

Sprememba v desnih jetrih: v vzorcu so tumorske celice, deloma disocirane, večinoma v različno velikih skupinah in lrpah. Tumorske celice imajo povečana, okrogla do ovalna jedra z grudastim kromatinom in iz različnih nukleoli, citoplazma je pičila do zmerno obilna; jedra tumorskih celic se vtiskajo. V ozadju so hepatociti degenerirana gola jedra, kri in precipitat.

Imunocitokemične reakcije: CK:AE1/A3+, CK7+, CD56 +, CK20-, TTF-1-, p40-, sinaptofizin - in chromogranin -.

Diagnoza:

Sprememba v desnih jetrih, IJZ vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo: zasevek, slabo diferenciranega karcinoma z nevroendokrino diferenciacijo, z imunocitokemijskimi reakcijami origo ne uspešno opredeliti.

Vrste preiskovanih citoloških vzorcev

- Punktati
 - ABTI, [UZ ABTI](#)
- Eksudati – eksfoliativni materiali
 - plevralni izliv, perikardialni izliv, ascites, tekočina iz cav. Douglas
- Ostalo
 - urini, likvori, skarifikati, periferna kri, kostni mozeg, ..
- Brisi na PAP
 - brisi materičnega vratu
- Sputum, bronh aspirat

Zorica Čekić, dr. med.
specialistka citopatologije

Vrste dodatnih preiskav

- Imunocitokemične preiskave za postavitve diagnoze in opredelitev origa
 - imunofenotip tumorjev
 - PDL -status
- Molekularno genetske preiskave
 - limfomska diagnostika
 - določanje genotipov tumorjev (KRAS, BRAF, EGFR, ALK, ROS,...)
 - večgensko testiranje (NGS)
 - citogenetika
- Mikrobiološke preiskave

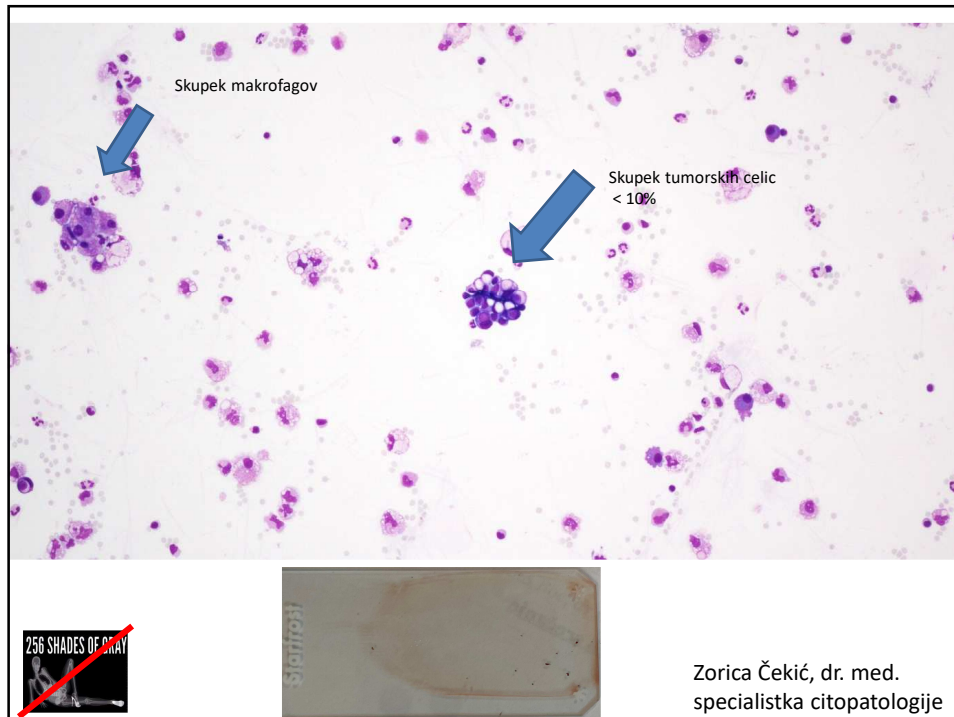
Zorica Čekić, dr. med.
specialistka citopatologije

❖ Vzorec shranjen v tekočinskem mediju

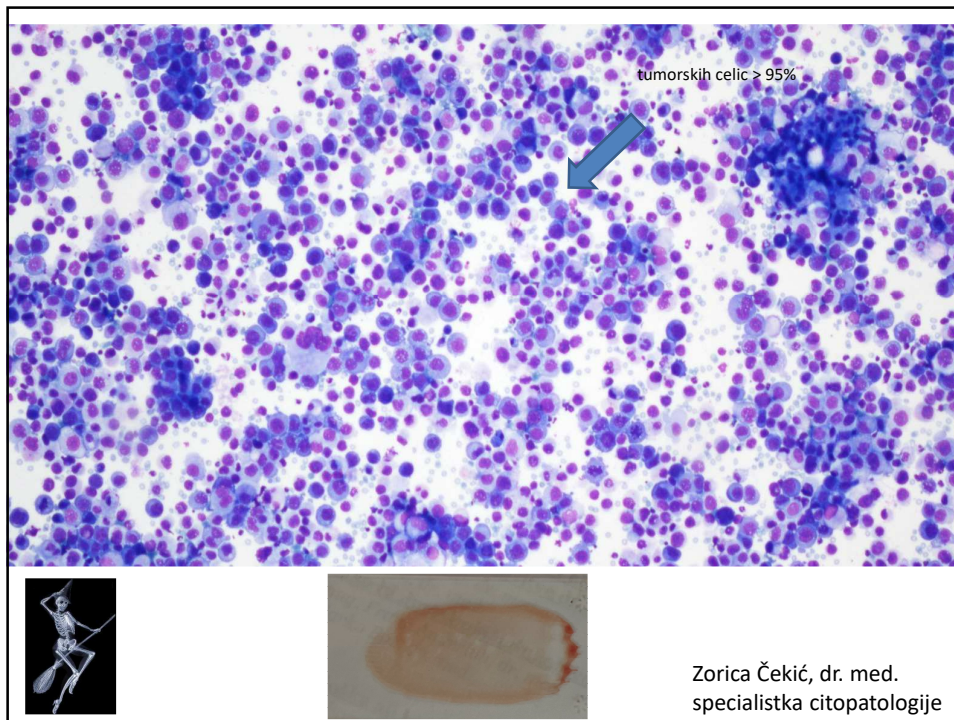
☐ delež tumorskih celic (v odstotkih)

- v vzorcu za določitev genotipa tumorja < 10 % tumorskih / sumljivih celic - NI PRIMEREN za dodatne preiskave
- izjema - status PDL-1 < 100 tumorskih celic ocena ni možna
 - CPS scor (tumorske celice, limfociti in makrofagi) iz citološkega vzorca ni zanesljiv
 - TPS scor (tumorske celice) primeren za citološke vzorce
 - IC scor (limfociti in makrofagi) ni primeren za citološke vzorce

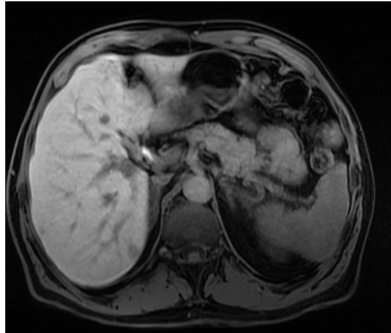
Zorica Čekić, dr. med.
specialistka citopatologije



Zorica Čekić, dr. med.
specialistka citopatologije



Zorica Čekić, dr. med.
specialistka citopatologije



Jetra, UZ aspiracijska biopsija s tanko iglo: naključni gostocelularni skupki tumorskih celic s priložito citoplazmo ter pretežno ovalnimi hiperkromnimi jedri. V skupinah jedra tumorskih celic se urejajo v vrstice, jedra se med seboj ponekod prekrivajo, mestoma delajo žlezam podobne strukture. V ozadju je obilica celičnega drobirja, posamezni hepatociti in eritrociti.

Imunocitokemične reakcije: tumorske celice so CK1/AE1/AE3 +, CK20 +, fokalno CDX2 +, SATB2 + in CK7 -.

Diagnoza:
Jetra, UZ aspiracijska biopsija s tanko iglo: zasevek adenokarcinoma širokega črevesja.

Opomba: del vzorca pošljemo na Oddelek za molekularno genetske preiskave za določitev prediktivnih markerjev.

Podatki o napotitvi na preiskavo		Preiskovani material	
Datum prejema napotnice: 29.07.2021		Laboratorijski št. vzorca: 2799/21	
Navedbi zdravnik: Odbitek za kirurško onkologijo, OIL		Odstavek za citopatologijo, OIL	
Diagnoza: maligna neoplazma jetrnega (jetrne)		Datum obveznega vzorca: 29.07.2021	
Razlog napotitve: uvedba zdravljenja		Datum prejema vzorca: 29.07.2021	
		Vrsta vzorca: aspiracijska biopsija	
		Vzorec odzove iz: 5176/21	
		Številka biopsije: 5176/21	
		Procentost tumorskih celic: 80 % v testiranem vzorcu	

Pri analizi smo uporabili sledeče metode:

Ekstrakcija nukleinskih kisl.: ALP/PEP DNA/RNA min.KIT (Qi)

Sequenciranje NGS: Trudgit Tumor 170 kit (Illumina); TST170-DNA
Trudgit Tumor 170 kit (Illumina); TST170-RNA

Rezultati:

KLINIČNO POMEMBNE RAZLIČICE			
Gen/Potenzij	Tipičnost	Različica	Interpretacija
KRAS	nemutiran	zavrtači EGFR	občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje
NRAS	nemutiran	zavrtači EGFR	občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje
Opomba: z metastatskim razlom debelega črevesa in danko, pri katerih v tumorju ne dokazemo klinično pomembnih različic (mutacij) v genih KRAS/ NRAS, so primerni za zdravljenje z inhibitorji receptorjev za epidermalni rasti dejavnik (EGFR).			
BRAF	nemutiran	zavrtači HER2	občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje
Opomba: z razlom debelega črevesa in danko brez dokazane klinično pomembne različice (mutacije) v genu BRAF ni z dokazano mikrosatelitsko nestabilnostjo je priporočljivo napotiti na posvet s specializirano klinično genetiko in testiranje za sindrom Lynch.			
ERBB2	pomožeren	zavrtači HER2	občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje
Različica razreda II je različica z znanim kliničnim pomembnim. Različica razreda I, pomozitelj gena ERBB2 (HER2), pozitivni prikolomno izražanje gena ERBB2. Bolniki z rakom dojke, požirnika in žolčeca ali obalnega črevesa in danko s pomnoženo genoma ERBB2 so primerni za zdravljenje z zaviralci HER2. Potrebna je priložnostna uporaba z imunohistokemijskim barvanjem in FISH.			
NTRK1	fuzija ni dokazana	zavrtači NTRK	neobčutljiv - verjetno ne odgovori na zdravljenje
NTRK2	fuzija ni dokazana	zavrtači NTRK	neobčutljiv - verjetno ne odgovori na zdravljenje
NTRK3	fuzija ni dokazana	zavrtači NTRK	neobčutljiv - verjetno ne odgovori na zdravljenje
Opomba: brez dokazane fuzije v genih NTRK1, NTRK2 ali NTRK3 verjetno ne odgovorijo na zdravljenje z zaviralci NTRK.			
Z genotipizacijo DNA smo dokazali klinično pomembne različice. Z genotipizacijo RNA nismo dokazali klinično pomembnih različic.			

DRUGE NAJDBE			
Gen/Potenzij	Različica	Gen/Potenzij	Različica
APC	različica razreda II c.3961_3964delAGCGinGT p.(Ser1321*)	37.4	
Opomba: različica razreda II so različice z močnim kliničnim pomembnim. Različica razreda II c.3961_3964delAGCGinGT p.(Ser1321*) v genu APC povzroči masenak presegajočega stop koda in posledično nastanek okrnjenega ali izpremenjenega proteina. V tumorju opazovanih različic ali verjetno patogene različice v genu APC so povezane z družinsko adenomatozno polipozo. V primeru, da oseba ni družinske anamneze ustreza družinski adenomatozni polipozi, je priporočljivo napotiti na posvet s specializirano klinično genetiko.			
PIK3CA	različica razreda II c.1633G>A p.(Glu545,lys) E545K	37.4	
Različica razreda II so različice z močnim kliničnim pomembnim. Različica razreda II c.1633G>A p.(Glu545,lys) E545K v genu PIK3CA pozitivno zamenjavo amino kisline ter posledično aktivirajo protein. Bolniki z napredovalim rakom dojke in z dokazano klinično pomembno različico v genu PIK3CA odgovorijo na zdravljenje z zaviralci PI3K proteina.			
BRAF	različica razreda III c.1295C>T p.(Ser432,leu)	25.4	
Različica razreda III so različice nejasnega kliničnega pomembnosti. Z uporabljenimi metodami ni možno ločiti somatskih od zarodnih različic.			

Kopiranje delov vzorca ni dovoljeno brez dovoljenja Odbika za molekularno genetsko. OIL Zgoraj navedeni rezultati se nanašajo na prejete vzorce. Za ostale opombe glej cenojo glavn. AC (EU). Odbik sveta molekularne različice v vzorcu. IHB - mutacijski vzorec tumorja.

SB Brežice:
2x kolonoskopija – 7x5 cm eksulceriran tumor – histologija brez elementov tumorske rasti
Cito iz jeter – zasevek adenokarcinoma najverjetneje iz prebavil



Pacienti in vzorci ne prebrskane		Preiskovani material	
Zdravni vpisni št.: 00000000000000000000	BOC: NINA	Prejeto št. št. vzorca: 531331	Odobilo ga: onkologinja, OIL
Ime pacienta: SB Brežice	Diagnoza: maligna neoplastična ascendentnega kolona	Datum prejete vzorca: 01.09.2021	Prejeto št. št. vzorca: 04.09.2021
Način vzorčenja: vzorek z zdravilja	Prejeto št. št. vzorca: 00000000000000000000	Prejeto št. št. vzorca: 00000000000000000000	Prejeto št. št. vzorca: 00000000000000000000

KLINIČNO POMEMBNE RAZLIČICE			
KRAS	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRAS	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
BRCA1	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
BRCA2	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
HER2	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
EGFR	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
PIK3CA	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
APC	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
MLH1	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
MSH2	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
MTOR	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
RET	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
ALK	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
ROS1	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG1	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG2	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG3	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG4	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG5	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG6	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG7	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG8	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG9	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG10	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG11	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG12	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG13	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG14	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG15	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG16	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG17	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG18	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG19	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG20	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG21	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG22	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG23	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG24	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG25	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG26	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG27	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG28	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG29	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG30	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG31	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG32	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG33	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG34	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG35	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG36	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG37	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG38	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG39	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG40	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG41	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG42	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG43	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG44	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG45	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG46	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG47	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG48	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG49	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG50	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG51	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG52	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG53	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG54	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG55	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG56	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG57	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG58	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG59	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG60	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG61	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG62	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG63	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG64	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG65	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG66	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG67	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG68	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG69	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG70	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG71	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG72	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG73	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG74	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG75	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG76	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG77	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG78	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG79	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG80	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG81	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG82	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG83	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG84	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG85	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG86	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG87	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG88	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG89	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG90	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG91	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG92	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG93	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG94	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG95	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG96	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG97	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG98	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG99	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8
NRG100	različica razreda I	c.380A-p(G13Asp) G13D	36,8

Ca. zgornje 1/3 požiralnika + sprememba v pljučih (neverificirana zaradi ptx po punkciji) – po RTKT -> delni regres v pljučih in novonastal zasevek v jetrih



Patološka lezija v VI. segmentu jeter, UZ vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo v gastroceliarnih skupkih in disociirane, pretežno velike tumorske celice s pičlo, ponekod jasno omejeno, bazofilno citoplazmo ter okroglim do ovalnim jedri s poudarjenim nukleolom. V vzorcu so mestoma še bazofilna globula, v nekaterih skupkih se tumorske celice vrstičijo, mestoma je med njimi eozinofilna medceličnina. V ozadju so gola, atipična jedra, precipitat in eritrociti.

Imunocitokemične reakcije: tumorske celice so CK HMW +, CK AE1/AE3 +, p63 +, Imunocitokemično so tumorske celice PDL1 pozitivne (približno 30% tumorskih celic, don PD L1 pri protitelesa:22C3).

Diagnoza:

Patološka lezija v VI. segmentu jeter, UZ vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo: zasevek ploščatocelčnega karcinoma. Približno 30% tumorskih celic je PDL1 pozitivnih. Status CPS score iz citološkega vzorca ni možno opredeliti.

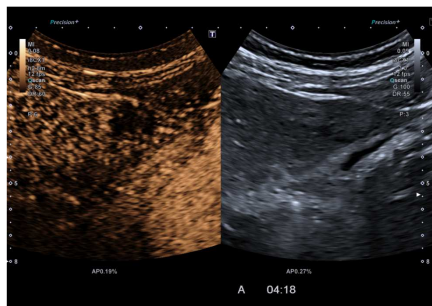
Opomba: del vzorca pošljemo na Oddelček za patologijo za določitev Her-2 statusa.

Makroskopski opis:
 Trije neodbarani preparati citosina (ABTI) metastaze v jetrih (B, C, D) – bazoilske celice, Cx: 7624/21, O.I.).

Diagnoza:
 Določitev statusa HER-2 na citosinu ABTI (Cx: 7624/21, O.I.) metastaze v jetrih

FISH za določitev pomožne gena (PATHVISON HER-2 DNA PROBE KIT): gen Her-2 ni pomnožen (količnik 1:2).

13.6.2013 MM Breslov 2,5 mm, brez ulceracije, varovalna bezgavka neg. - stadij IIA
 21.7.2021 ca. Sige velikosti 15 mm, zmerno diferenciran adenokarcinom
 Na CT zasevki v jetrih in pljučih – origo?



Sprememba v jetrih, UZ vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo: skupine karcinomske celice z različno velikimi ovalnimi, gladkimi jedri, deloma degeneriranimi jedri in pičlo do zmerno obilno citoplazmo. Celice v skupinah se ob robovih palisadijo, ponekod pa formirajo tudi žlezne strukture.

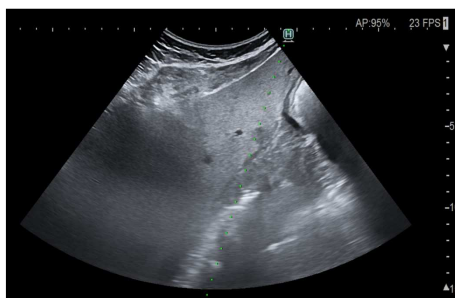
Imunocitokemične reakcije: tumorske celice so difuzno in močno SATB2 pozitivne ter CK20 pozitivne, nekaj jih je tudi CK7 in CDX2 pozitivnih.

Diagnoza:

Sprememba v jetrih, UZ vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo: metastaza adenokarcinoma z origom v kolorektalnem traktu.

Predstavljena je dokumentacija 52-letnega bolnika pri katerem, glede na UZ in magnet, obstaja sum na razsod maglinega melanoma. Do sedaj bolezen še ni bila verifirana. Glede na UZ trebuha je prisotna sprememba ne meji med 2. in 3. segmentom jeter, prav tako sprememba na meji med 7. in 8. seg. jeter. Opravljen je bil tudi MRI, ki pokaže dve solidni leziji v jetrih, ki bi lahko bili tudi zasevki.

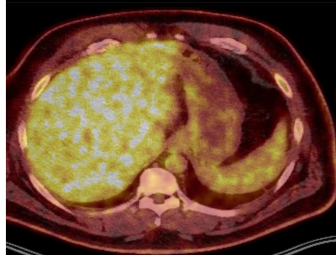
Konzilij svetuje verifikacijo sprememb v jetrih. Glede na to, da je bil bolnik v obravnavi pri dr. Hočevariu, ga danes napotimo v njegovo ambulanto za dodatno diagnostiko. Svetujemo citološko punkcijo spremembe v jetrih in zamejitveni PET/CT, nato ponovna predstavitve na konziliju.



Lezija v jetrih, 1/I,II: skupki jetrnih celic, gola jedra, kri. V skupkih nekaterih jetrnih celic so tudi limfociti.

Diagnoza:

Lezija v jetrih, 1/I,II, UZ vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo: tivo jeter. Citološko preskavo patologije jeter ni močno opredeliti. Obstaja tudi verjetnost, da je vzorec nereprezentativen.



Mnenje:

Zasevkov s povečano aktivnostjo ni videti.

PROGRAM RADIOLOŠKIH POSEGOV ZA DEBELOIGELNE PUNKCIJE IN ABLACIJE V ABDOMNU TER VSTAVITVE MARKERJEV V PARENHIMSKE ORGANE PRED SBRT

1 MERILA IN POSTOPKI NAPOTITVE NA POSEG Z OCENO DOZ ZA STANDARDNI RADIOLOŠKI POSEG

1.1 Indikacije za radiološki poseg

Spremembe, vidne na predhodno opravljeni diagnostični preiskavi, ki potrebujejo CT ali UZ vodeno biopsijo.

Radio-frekvenčne ablacije metastaz oz. drugih patoloških sprememb v različnih organih (jetra, pljuča, ledvice, retroperitonej...), kjer je potrebno pod kontrolo CTja kontrolirati mesto posega, ob tem je potrebna tudi uporaba kontrastnega sredstva.

Vstavitve markerjev v jetra za potrebe SBRT pod UZ kontrolo ob metastazo v treh različnih ravninah.

1.2 Način napotitve bolnika

Bolnika po predhodnem dogovoru z radiologom ali preko konzilija napoti na preiskavo lečeč zdravnik OI, izjemoma iz druge ustanove.

V primeru, da gre za RFA, mora bolnika pred posegom pregledati tudi anesteziolog. Za vstavitve markerjev v jetra pred SBRT bolnika napoti lečeči radioterapevt.

1.3 Priprava za izvedbo posega

Bolnik je hospitaliziran in teš.

Nujno mora imeti opravljene preiskave hemograma, biokemije in PČ, INR.

Napoti zdravnik prilagodi antikoagulantno terapijo v skladu s sodobnimi smernicami in priporočili pred posegi z večjo možnostjo krvavitve.

Bolnika po prihodu na radiološki oddelek vnesemo v radiološki informacijski sistem. Nato izpolni vprašalnik na katerem so vprašanja pomembna za izvedbo preiskave in soglasje za poseg.

1.4 Izvedba posega

Na osnovi indikacije in prejšnjih preiskav določimo optimalni položaj pacienta za poseg. Pacient mora na mizi ležati kar se da udobno, saj lahko poseg traja tudi dlje časa. Po potrebi pacienta fiksiramo, saj je zelo pomembno da se med preiskavo ne premika.

Pri CT punkcijah na pacienta v bližini predvidenega vstopnega mesta igle nalepimo kovinski marker, ki nam na sliki omogoča opravljanje potrebnih meritev.

Nato izberemo primeren topogram, na katerem označimo začetno polje skeniranja. Polje skeniranja je omejeno na mesto pričakovane patologije in mora biti čim krajše, vendar toliko dolgo, da nam zagotovo pokaže dovolj veliko območje za uspešno izvedbo posega. Doza pri slikanju je lahko nekoliko nižja, saj je patologija že znana. Po izvedenem skeniranju radiolog

določi optimalno pot igle. Nato se izvedejo potrebne meritve in na podlagi teh na pacientu označimo vhodno mesto.

Okolica vhodnega mesta se razkuži in sterilno pokrije.

Zdravnik nato v okolico mesta vboda, ter po predvideni poti igle vbrizga lokalni anestetik. Če v tej fazi lahko preverja ali je pot igle pravilna in izvaja potrebe popravke smeri. Ko je s smerjo zadovoljen mu medicinska sestra pripravi punkcijsko iglo s katero opravi poseg. Med samim posegom je potrebno večkratno preverjanje smeri in globine punkcijske igle, saj lahko samo na takšen način uspešno opravimo poseg.

Po opravljeni CT punkciji opravimo običajno še kontrolno slikanje, ki nam pokaže ali je bil vzorec resnično vzet iz želenega mesta. V vseh fazah posega se radiološki inženir trudi v skladu z ALARA principom, da ohranja celokupno dozo pri posegu čim nižjo.

Pri UZ vodeni debeloigelnih biopsijah jeter radiolog določi vobodno mesto, medicinska sestra vobodno mesto razkuži in sterilno pokrije. Po predvideni poti biopsijske igle radiolog infiltrira področje z lokalnim anestetikom. Odvzeto mesto stalno nadzorujemo z UZ. Po punkciji z UZ v trebuhu preverimo prisotnost morebitne krvavitve.

Pri vstavitvi markerjev gre za enak postopek kot pri UZ vodeni debeloigelnih biopsijah, le vobodna mesta so na treh različnih mestih.

1.5 Spremljanje bolnika po biopsiji

Bolnik mora biti na oddelku opazovan z rednim spremljanjem vitalnih znakov vsaj 4-6 ur, glede na okvare jeternega parenhima različnih etiologij pri onkoloških bolnikih je smiselna varnostna hospitalizacija do naslednjega dne. V primeru odpusta v večernih urah istega dne bolnikom odsvetujemo samostojno vožnjo z avtomobilom.

Po odpustu priporočamo, da mu odpustni zdravnik izroči pisni izvid radiološkega posega, ki bi bil lahko dejurmi službi v pomoč pri eventualnih kasnejših zapletih.

1.6 Uporaba zaščitnih sredstev

Med slikanjem bolnike zaščitimo z osebno varovalno opremo glede na predle posega. Pri tem pazimo, da zaščitimo vse kritične organe, ki niso v bližini slikanega območja

Zdravnik, ki izvaja poseg je zaščit s svinčnim steklom in osebno varovalno opremo. Vso ostalo osebje, ki ni nujno prisotno pri posegu zapusti preiskovalni prostor.

1.7 Obsevanost pacienta

Protokol je optimiziran za večkratno skeniranje majhnega območja in doza običajno ne presega 100mGy.

1.8 Preverjanje kakovosti slike

Radiološki inženirka med posegom v dogovoru z radiologom sproti ocenjuje ali je kvaliteta slike primerna za izvedbo posega.

Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology

James Neuburger¹,², Jai Patel², Helen Caldwell², Susan Davies⁴, Vanessa Hebditch³, Coral Hollywood¹⁰, Stefan Hubscher⁹, Salil Karkhanis⁶, Will Lestec⁹, Nicholas Roslund¹⁰, Rebecca West³, Judith WYatt¹¹, Mathis Heydtmann²

Drug	Dose	Stop	Notes
Oral aspirin, ibuprofen	75mg	7 days	If lower daily for 7 days stop aspirin for 24 hours; please inform radiologist and that biopsysite has been made is recommended
Aspirin		> 7 days prior to elective procedures	If lower daily for 7 days stop aspirin for 24 hours; please inform radiologist and that biopsysite has been made is recommended
Other antiplatelet therapy for example clopidogrel		Consult Radiologist and stop at least 7 days prior to be stopped. Many centres advise 10 days	Many patients receiving their antiplatelet continue have cardiac issues
Thrombolysis		Over on day of biopsy	
Oral anticoagulant warfarin	Prophylactic dose	12 hours before procedure	
Oral anticoagulant	Higher than prophylactic dose	24 hours before procedure	
Direct oral anticoagulant		Over for 2 days before procedure	Check for longer if dabigatran and oral apixmatran

- After the liver biopsy the sample is sent to a laboratory where it is assessed by a pathologist. It may take **2 weeks or more to obtain the report.**
- The **duration of monitoring will be up to 8 hours**, but for the low-risk patient with no post-biopsy complications, 3 hours' observation is usually adequate, although one recent study suggested that 1 hour is enough to recognise all major complications.
- Liver biopsy observations include **monitoring the patient's pulse rate and blood pressure every 15min for the first hour, then every 30min for 2 hours and then hourly for the remaining period.** If the patient is **hypotensive or tachycardic then they should receive 500 mL of 0.9% saline**, unless contraindicated, and then re-evaluated.
- The **biopsy site should be checked every half hour** for signs of bleeding.
- Discharge should happen only if your condition is stable— that is, when your circulation is acceptable/stable, there is no evidence of bleeding, blood pressure is normal and you do not have complaints of pain or shortness of breath.
- Prior to discharge, you should be given oral and written instructions regarding further monitoring and day to day activities.
- This should include **advice to rest and not drive motor vehicles**, not to operate heavy machinery, not undertake strenuous activity or lift heavy objects for 48 hours
- **All invasive procedures have an associated risk of illness or disease (morbidity) or death (mortality). The reported risk of complications varies depending on the type of biopsy.**
- Overall all-cause mortality by 7 days after biopsy was 2 per 1000 biopsies
- Major bleeding occurred in about 6 per 1000 biopsies

Tuji članki

State of the Art: Toward Improving Outcomes of Lung and Liver Tumor Biopsies in Clinical Trials—A Multidisciplinary Approach

[Check for updates](#)

Elliot B. Levy, MD¹; Maria L. Fiel, MD²; Stanley R. Hamilton, MD²; David E. Kleiner, MD, PhD²; Shannon J. McCall, MD³; Peter Schirmacher, MD³; ...

- Collaboration among oncologists, interventional radiologists (IRs), pathologists, and research coordinators can clarify workflows to improve biopsy outcomes.
- IRs traditionally advise on the type, number, and possible size of samples for specific target lesion sizes for individual patients.

- Among FNA, core biopsy, and resection specimens, DNA quality was highest from FNA biopsies, with a A260/280 ratio of 1.74, close to the 1.8 ratio of “pure” DNA.

This may be due to the minimal ischemic time, rapid fixation, and lack of exposure to formalin.

- The addition of 18g cores (4 stebrički) for all biopsy sites except lung and the addition of FNA has increased success rates from 61% to 88% at MDACC. Clinicians may be willing to perform an 18g biopsy despite the perceived increased risk if the patient’s therapeutic options are very limited.
- Potential risks of liver tumor biopsy are bleeding and needle track seeding (2.7% srednji čas 17 mes)
 - regard to needle gauge, number of passes
 - The most frequently reported complications from ultrasound-guided biopsies were pain and ephemeral fevers

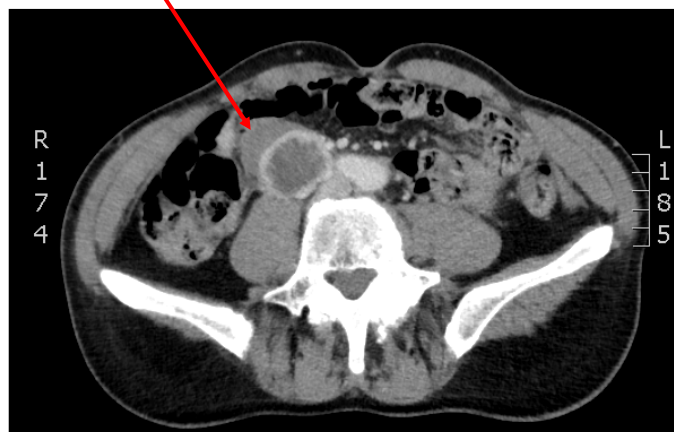
TABLE 1. MD Anderson Cancer Center Scoring System for Likelihood of Biopsy Yield

Score Assigned	Likelihood of Yield	Reason for Score and Biopsy Disposition
1	Low	Reason: No target amenable to biopsy; high-risk procedure. Biopsy disposition: Should not be performed.
2	Uncertain	Reason: Uncertainty about success either because of technical challenges or lesion characteristics (eg, small size, necrotic, subsolid lesion, sclerotic, not FDG avid, technically difficult biopsy); sclerotic, some lesion usually low yield. Biopsy disposition: Communication with investigator for these types of lesions should occur to determine whether to proceed with biopsy.
3	High	Reason: Visible tumor demonstrated on diagnostic imaging (enhancing lesion, growing lesion) that can be sampled aggressively. Biopsy disposition: Proceed with biopsy.

NOTE. Courtesy of MD Anderson Cancer Center, adapted from Michael Wallace.⁷ Abbreviation: FDG, fluorodeoxyglucose.

J Clin Oncol. 2020; May 10;38(14):1633-1640. doi: 10.1200/JCO.19.02322. Epub 2020 Mar 5.

Krvavitev po FNAB



PONAVLJANJE BIOPSIJ

DIB 3x skupaj (2+3+8) 13 stebričkov



Makroskopski opis:
Vzorec, označen kot "2" stebrička tkiva 18 G 15 mm iz tumorske mase v sakrumu", sta dva stebrička sivorumekastega tkiva. V celoti za histološko preiskavo (1x).

Diagnoza:
Tumorska formacija v predelu sakruma, DIB -
- Stebrička z zloga maščevja, brez jasnih jedrnih atipij, znotraj katerega je fokalno niska vezivnega tkiva, posamezne drobne žile in nekaj drobnih skupov kroničnih vnetij. Dobra je zjeto osterje večje vene.
Glede na histološko sliko gre najverjetneje za ortotopna tkiva. Jasnega tumorja v pregledanem ni.
S preskavo FISH ne dokažemo amplifikacije gena NDM2. Prilagam izvid.

Makroskopski opis:
Vzorec, označen kot "3" stebrički ter več drobcev, 18 G, 15 mm", je šest drobnih stebričkov prečno sivobelkastega, deho krvavkastega tkiva. V celoti za histološko preiskavo (1,2).

Diagnoza:
Tumor sakruma, DIB
- Stebrički tumorske nekroze, ob katerih je nekaj ortotopnega vezivnega tkiva, maščevja in posamezni fragmenti krvnega žilnega tkiva. Tumor je povešen nekrotičen, zato splošna opredelitev ni možna.

Makroskopski opis:
Vzorec, označen kot "8" stebričkov 15 mm 18G", je šest zelo tankih tkivnih stebričkov v enem vsebniku. V celoti za histološko preiskavo (1,2).

Diagnoza:
Sakrum, debelojezna biopsija -
- Stebrički nekrotičnega tumorskega tkiva, tik ob katerem so pridelali proliferacije vretenastih in zvezdastih celic z normokromnimi jedri v delno svetlo infiltrirani, makrosko medelastni, za kabane ni jasno, ali so del tumorja ali le reaktivne spremembe v bližnji tumorju. V vzorcu so še drobni kasitini ter vnetna infiltrirana maščevja in veziva. Vzorec ni tehnično primeren za FISH, zato analiza morebitne translokacije gena D11T3 ni uspeša - prilagam izvid.
Glej tudi predhodni biopsiji!

Kaj potrebujemo za citološko verifikacijo?

- Slike – uvozi..
- Klinično vprašanje!!!!

Določitev PD-L1?
HER2?
ER?
PR?
Molekularna?

Klinično vprašanje: Punkcija metastaze na jetrih. Poslati tudi na molekularno analizo. Zeleno: do 29.7.2021
Napovedna diagnoza: E66 Neopredeljena beljakovinskoenergetska nedohranjenost

ČAS do izvida?

Kaj potrebujemo za histološko verifikacijo?

- Slike – uvozi...
- Laboratorijski izvidi
- Hospitalizacija
- Klinično vprašanje – samo histološka verifikacija?, določitev markerjev/receptorjev... katerih?

Klinično vprašanje Dib. jeter. Železo: do 9.1.2020

Napotna diagnoza C844 Limfom celic T

Indikacija Limfom celic T

ČAS do izvida?



ABTI vs. DIB

ABTI

1. Slike
2. Protokol antikoagulantna terapija?
3. Varnostno opazovanje v reševalni sobi
4. Manjša možnost zapletov (0,05% major, 0,5% minor)
5. Čas do izvida

Klinično vprašanje – verifikacija - namen? – samo dokaz bolezni?, določitev markerjev/receptorjev/mutacij ... katerih?

DIB

1. Slike
2. Laboratorij
3. Protokol antikoagulantna terapija
4. Protokol hospitalizacija
5. Večja možnost zapletov (1% major, 13,6% minor)
6. Čas do izvida



Izvid cito v 1 dnevu

Citološka ali histološka verifikacija zasevkov

Nina Boc, dr. med.
Alja Drobnič, dr. med.

11. Šola tumorjev prebavil
Onkološki inštitut, 2.12.2021

Klinični primer

Karcinom hipofarinksa, radikalna RT (1.9. – 19.10.2020)

PET CT (27.1.2021): majhen nodul v DSpPR



UZ abdomna (jan. 2021): brez znakov za razsoj

CT prsnih organov s KS (30.3.2021): nodul v DSpPR
večji + 3,6 cm velika nepravilno oblikovana hipodenzna
lezija v 6. jetrnem segmentu

Citološka punkcija (22.4.2021): zasevek slabo diferenciranega adenokarcinoma, origo lahko v GIT

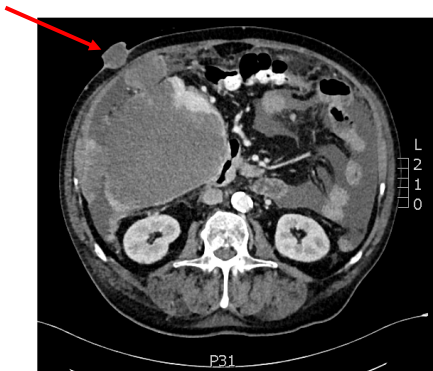


Debeloigelnna biopsija (7.5.2021): infiltrat adenokarcinoma, v poštev pride primarni HCC ali zasevek adenokarcinoma GIT

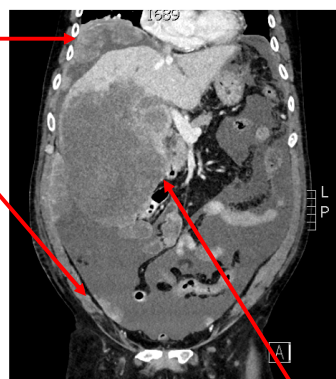


CT trebušnih organov s KS (8.9.2021)

razsoj na peritonej



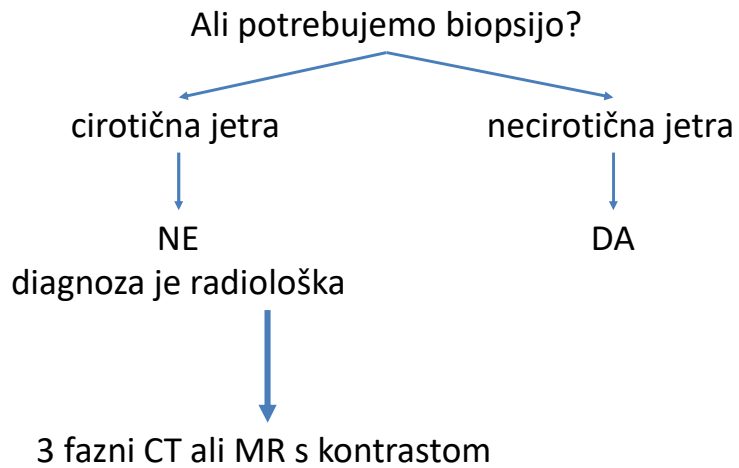
SEEDING NA KOŽO →



progres v jetrih

27.8.2021: 3 cm velika eksofitična rašča v zgornjem desnem kvadrantu trebuha, iz katere mezi kri – klinično metastaza

Diagnoza HCC



SEEDING

= razsoj karcinoma po poti igle med biopsijo

Incidenca - po biopsiji HCC = 2,7%⁽¹⁾

- po biopsiji zasevkov CRC = 6%⁽²⁾

↳ ni vpliva na izhod

Prihodnost?

- potencialne molekularne tarče

reference

1. Silva MA, Hegab B, Hyde C, et al. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008 Nov;57(11):1592-6.
2. Chen I, Lorentzen T, Linnemann D, et al. Seeding after ultrasound-guided percutaneous biopsy of liver metastases in patients with colorectal or breast cancer. *Acta Oncol*. 2016 May;55(5):638-43.

Prednosti in pasti zdravljenja raka danke z namenom ohranitve organa - pogled radioterapevta

Vaneja Velenik

Evolucija personaliziranega zdravljenja raka danke



Kdo potrebuje radioterapijo / kemoterapijo / kirurgijo ?

Odgovor je odvisen od želje bolnika, značilnosti tumorja itd.

<http://gatorpremedicalguide.org/2018/09/23/precision-medicine-and-ethics>

Spremenjena demografska slika bolnikov

- V zadnjih 25 letih v Evropi incidenca RDČD pred 50.letom starosti strmo narašča, pri starih ≥ 50 let pa pada
- Do leta 2030 bo 25% vseh novih RDČD pri bolnikih ≤ 50 let
- Podatki o 143.7 M ljudi starih 20-49 let iz 20 evropskih držav
- 187. 918 (0.13%) od teh je imelo RDČD

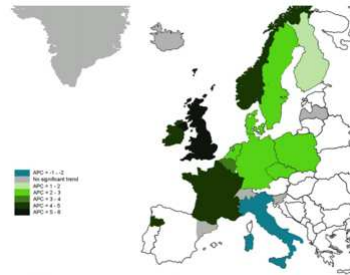
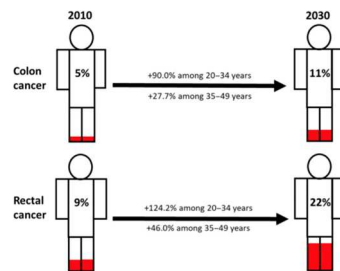


Figure 1 Annual percent change (APC) in colorectal cancer (CRC) incidence from the European countries included in the analysis in adults aged 20-39 years, 1990-2018. Light green to dark green: significant increase in CRC incidence only; blue: significant decrease in CRC incidence only; grey: no significant trend.

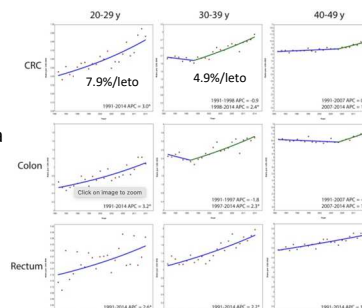
Vuik F et al. Gut 2019

Spremenjena demografska slika bolnikov

ZDA

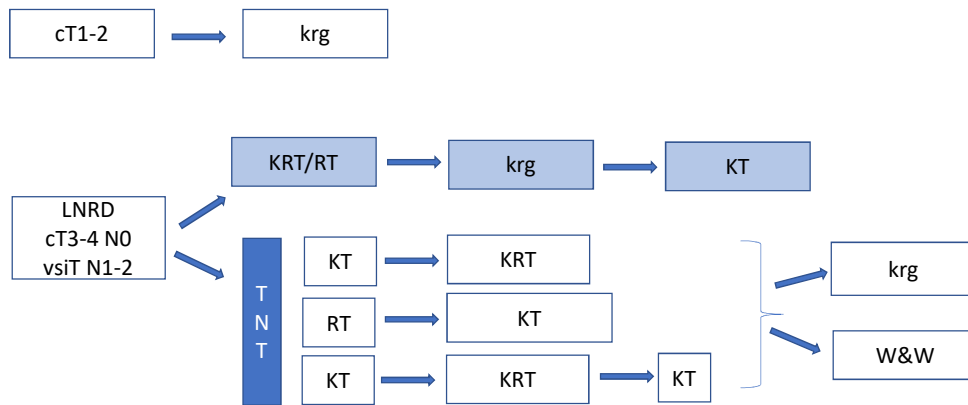


Evropa



Vuik F et al. Gut 2019

Standardno zdravljenje RD v letu 2021

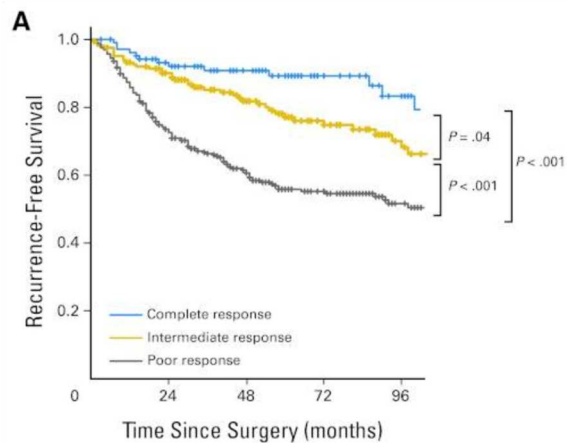


Kombinirano zdravljenje RD

- Izboljša lokalno kontrolo
- Inducira regres tumorja
- Zviša verjetnost ohranitve sfinktra



Popolni patohistološki odgovor na neoadjuvantno zdravljenje – boljše preživetje



Park II et al. J Clin Oncol 2012

Intenzifikacija KRT z oksaliplatinom zvišuje toksičnost

Table 5.

NSABP R-04: Toxicity as of December 31, 2012 (% of patients)

Toxicity	Before Amendment		After Amendment			
	FU (n = 141)	CAPE (n = 146)	FU (n = 317)	FU + OX (n = 322)	CAPE (n = 319)	CAPE + OX (n = 322)
Greatest toxicity						
Grade 3	28.4	35.6	25.6	37.0	26.6	36.6
Grade 4	2.8	2.7	0.6	2.8	2.2	3.7
Grade 5	0.7	0.7	0.3	0.3	1.3	1.6
Grades 3-5	31.9	39.0	26.5	40.1	30.1	41.9
Toxicity, greatest grade observed						
Diarrhea, grades 3-5	15.6	17.1	6.9	16.5	6.9	16.5
Nausea, grade 3	1.4	2.7	0.3	0.6	1.3	2.2
Vomiting, grade 3	0	3.4	0.3	1.6	0	1.2
Fatigue, grade 3	3.5	6.8	1.3	4.0	2.2	5.9
Abdominal pain, grade 3	2.1	3.4	1.6	2.8	0.3	1.9
Anal pain, grade 3	1.4	5.5	3.2	4.0	3.4	3.1
Radiation dermatitis, grades 3-4	2.1	7.5	2.5	2.2	2.5	1.2
Dehydration, grade 3	5.0	8.2	0.3	2.8	2.2	4.0
Hand-foot syndrome, grade 3	1.4	3.4	0.3	0	0.3	0.3
Peripheral sensory neuropathy, grades 2-4	2.1	2.1	0.6	5.6	2.2	6.5

O'Connell MJ et al. J Clin Oncol 2014

KT z oksaliplatinom zvišuje toksičnost

Table 3.
Selected Adverse Events, According to Treatment and Duration of Therapy.[†]

Adverse Event	FOLFOX				CAPOX			
	Grade 1 number (percent)	Grade 2 number (percent)	Grade 3 or 4 number (percent)	P Value	Grade 1 number (percent)	Grade 2 number (percent)	Grade 3 or 4 number (percent)	P Value
Any adverse event				<0.001				<0.001
3 mo	1008 (30.7)	1039 (31.6)	1236 (37.6)		496 (35.0)	578 (40.8)	342 (24.2)	
6 mo	363 (11.0)	1056 (32.1)	1874 (56.9)		203 (14.6)	674 (48.5)	512 (36.9)	
Peripheral sensory neurotoxicity [‡]				<0.001				<0.001
3 mo	2661 (83.4)	450 (14.1)	80 (2.5)		1211 (85.8)	164 (11.6)	37 (2.6)	
6 mo	1700 (52.2)	1036 (31.8)	519 (15.9)		763 (55.0)	500 (36.0)	124 (8.9)	
Diarrhea				<0.001				0.01
3 mo	2611 (83.8)	356 (11.4)	147 (4.7)		1171 (82.8)	139 (9.8)	104 (7.4)	
6 mo	2525 (79.8)	411 (13.0)	227 (7.2)		1090 (78.5)	176 (12.7)	122 (8.8)	
Febrile neutropenia				0.33				0.04
3 mo	2897 (97.7)	7 (0.2)	62 (2.1)		1407 (99.4)	6 (0.4)	2 (0.1)	
6 mo	2933 (97.1)	20 (0.7)	68 (2.3)		1373 (98.8)	9 (0.6)	8 (0.6)	
Neutropenia				<0.001				<0.001
3 mo	1310 (66.4)	264 (13.4)	400 (20.3)		898 (73.4)	231 (18.9)	94 (7.7)	
6 mo	1087 (54.1)	389 (19.4)	534 (26.6)		733 (61.2)	321 (26.8)	143 (11.9)	
Thrombocytopenia				<0.001				<0.001
3 mo	1812 (92.0)	139 (7.1)	19 (1.0)		1104 (90.3)	93 (7.6)	26 (2.1)	
6 mo	1703 (85.0)	264 (13.2)	37 (1.8)		966 (80.7)	181 (15.1)	50 (4.2)	
Nausea				<0.001				0.02

Grothey A et al. NEJM 2018

Posledice operacije

- Dehiscenca anastomose
- Infekcija perinealne rane
- Obstrukcija črevesa
- Urinska inkontinenca
- Seksualna disfunkcija
- Definitivna kolostoma
- Težave z odvajanjem blata

Sindrom nizke sprednje resekcije

-  sprememba ritma odvajanja
-  nepopolno praznjenje
-  spremenjena konsistenca
-  tenezmi
-  ↑ št. odvajanj
-  Inkontinenca
-  Boleče odvajanje
-  uhajanje blata

pCR pri 15-30% bolnikov po neoadjuvantnem zdravljenju

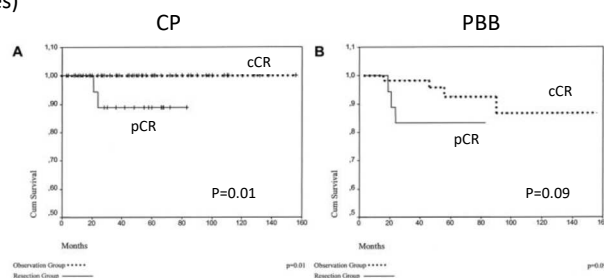
Keane C A et al. Dis Colon Rectum 2020

Rezultati multidisciplinarnega zdravljenja so...

- Odlična lokalna kontrola
- Zdravljenje povzroča veliko morbiditeto in dogoročne zaplete funkcije črevesa, ki vplivajo na kakovost življenja
- Različen odgovor tumorja na neoadjuvantno zdravljenje

Izkušnje z neoperativnim zdravljenjem

- Habr-Gama (Brazilija)
 - 256 pts z resektabilnim nizkim RD po KRT
 - cCR pri 71 (26.8%) W&W
 - 2 (2.8%) pozna LR (po 56 in 64 mes)
 - 3 (4.2%) sistemskih ponovitev
 - Ne cCR pri 194; 22 (8.2%) je imelo pCR



Habr.Gama A et al. Ann Surg 2004

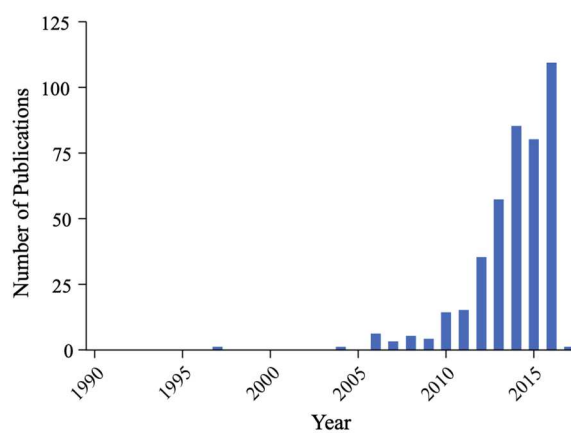
Izkušnje z neoperativnim zdravljenjem

- cCR N=32 (10.7%) W&W
 - 6 LR (7-14 mes), 3 tudi sočasno razsoj
 - Vsi uspešno operirani lokalno, brez kasnejše ponovitve
 - Operaciji se je izognilo 83% bolnikov
- Ne cCR N=265 (57 je imelo pCR)

	W&W	OP/pCR	p
Lok.recidiv	21%	0%	<0.001
Odd. ponovitev	8%	2%	0.30
PBB	88%	98%	0.27
CP	96%	100%	0.56

Smith JD et al. Ann Surg 2012

Izkušnje z neoperativnim zdravljenjem



Izkušnje z neoperativnim zdravljenjem

- cCR = možnost ozdravitve
- Izogib operaciji je varen pristop
- Rešitvena operacija je učinkovita
- Celokupno preživetje je primerljivo

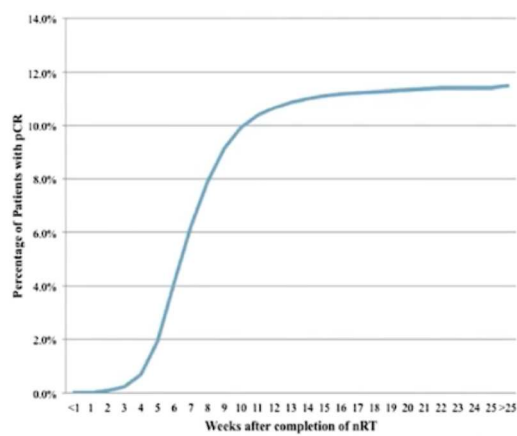
Neodgovorjena vprašanja

- Kako oceniti odgovor?
- Kdaj je najprimernejši čas za oceno?
- Kako potrditi pravi popolni odgovor?
- Kako maksimizirati odgovor tumorja?
- Kakšno je tveganje ponovnega vznika? In če do tega pride, ali se da rešiti?
- Kakšno je tveganje za pojav oddaljenih zasevkov?
- Kako pogosto slediti te bolnike?
- Kdo je najprimernejši kandidat?

Kako oceniti odgovor?

- Klinično / endoskopsko
 - Ni klinično tipljivega tumorja
 - Endoskopsko vidna ploščata belkasta brazgotina
- Biopsija
 - ni tumorja
- MRI
 - Regres tumorja/IgI
 - Fibroza na T2
 - Ni restrikcije na DWI
 - Izven rektuma ni bolezni

Kdaj oceniti odgovor?



Probst CP et al. J Am Coll Surg 2015

Kako prepoznati prave odzivnike?

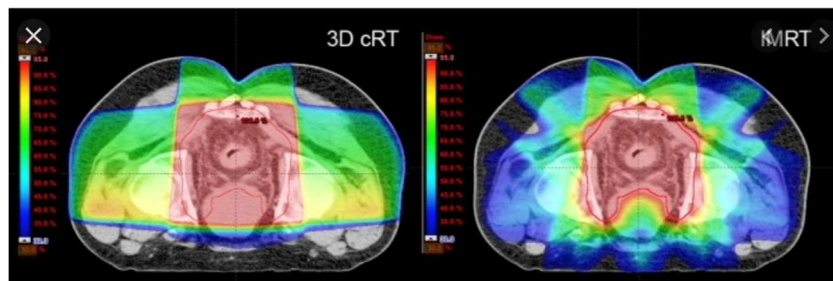
- Ključnega pomena za uspeh W&W
- Nimamo enotne definicije popolnega odgovora
 - preozka: zgreši veliko odzivnikov
 - Preširoka: nezadostno zdravljenje, sledili bomo bolnika z rezidualnim tumorjem
- Klinični kriteriji odgovora **PRECENIJO** in **PODCENIJO** odgovor na zdravljenje

Povečanje odgovora na zdravljenje

- Intenzifikacija obsevanja - dvig doze obsevanja

	<u>Št. bolnikov</u>	<u>shema</u>	<u>EQD2 ($\alpha/\beta=10$)</u>	<u>Čas do op</u>	<u>pCR</u>
<u>Passoni et al. IJROBP 2013</u>	25 (cT3N+)	45.6 Gy / 18 fr + 5-FU/ox	47.8 Gy	9-19 ted	18%
<u>Zhu et al. Radiat Oncol 2014</u>	78 (LNRD)	55 Gy / 25 fr + capox + konsolid. capox	55.9 Gy	8 ted	24%
<u>Hernando-Requejo et al Strahl Oncol 2014</u>	74 (LNRD)	57.5 Gy / 23 fr + cap	71.8 Gy	6-8 ted	31%
<u>Wang et al. Dis Colon rectum 2015</u>	260 (LNRD)	50.6 Gy / 22 fr + cap	51.9 Gy	6-16 ted	19%
<u>But-Hadzic J et al. UROBP 2016</u>	51 (II-III)	T2/3 46.2 / 22 fr + cap T4 48.4 Gy / 22 fr + cap	T2/3 46.6 Gy T4 49.2 Gy	6-8 Gy	26%
<u>Alongi et al. Clin Transl. Oncol 2017</u>	40 (cT3N+)	60 Gy / 30 fr + cap	60 Gy	8-12 ted	25%
<u>Lipatelli et al. Radiation Oncol 2017</u>	76 (LNRD)	52.5-57.5 Gy / 25 fr + cap	52.9-65.1 Gy	6-12 ted	22%

Raziskava BISER



IMRT tehnika

Hipofrakcionacija (22 x 1.9 Gy + SIB 22 x 2.1/2.2 Gy)

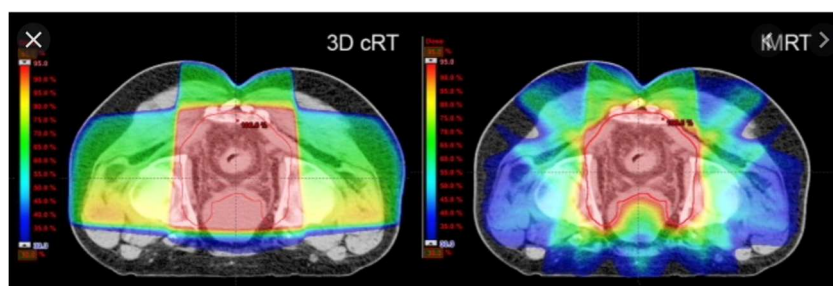
Akutna toksičnost G3 4%

5L Celokupno preživetje 81%

5L Preživetje brez bolezni 75%

Lokalna kontrola 95%

Raziskava BISER



IMRT tehnika

Hipofrakcionacija (22 x 1.9 Gy + SIB 22 x 2.1/2.2 Gy)

pCR:

5L Celokupno preživetje 92%

5L Preživetje brez bolezni 100%

Lokalna kontrola 100%

Akutna toksičnost G3 4%

5L Celokupno preživetje 81%

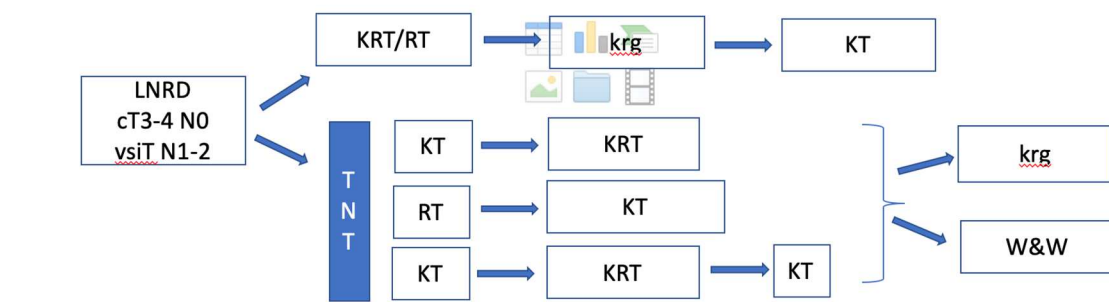
5L Preživetje brez bolezni 75%

Lokalna kontrola 95%



Povečanje odgovora tumorja na zdravljenje

- Totalno neoadjuvantno zdravljenje (TNT) – vse sistemsko zdravljenje je umeščeno pred operacijo



Povečanje odgovora tumorja na zdravljenje

- Totalno neoadjuvantno zdravljenje (TNT) – vse sistemsko zdravljenje je umeščeno pred operacijo

Potencialne prednosti KT pred operacijo (TNT)

- Zgodnje zdravljenje mikrometastaz
- Boljša komplanca na zdravljenje in učinkovitost
- Lahko je pred ali po CRT
- Poveča odgovor primarnega tumorja
- Skrajša čas do zapore stome

Povečanje odgovora na zdravljenje Indukcijska KT

Table 2. Responses to Treatment

Treatment Group ^a	All Patients, No.	All Patients, Sustained cCR, No. (%) ^b	Surgery Within 12 Months, No.	Surgery Within 12 Months, pCR, No. (%) ^b	Complete Response (pCR and Sustained cCR) at 12 Months, No. (%)
ChemoRT with planned adjuvant chemotherapy					
Stage II	94	9 (9.6)	82	14 (17.1)	23 (24.5)
Stage III	226	10 (4.4)	214	35 (16.4)	45 (19.9)
Total	320	19 (5.9)	296	49 (16.6)	68 (21.3)
TNT					
Stage II	43	23 (53.5)	20	0	23 (53.5)
Stage III	265	44 (16.6)	215	43 (20.0)	87 (32.8)
Total	308	67 (21.8)	235	43 (18.3)	110 (35.7)

Cercek A et al. JAMA Oncology 2018

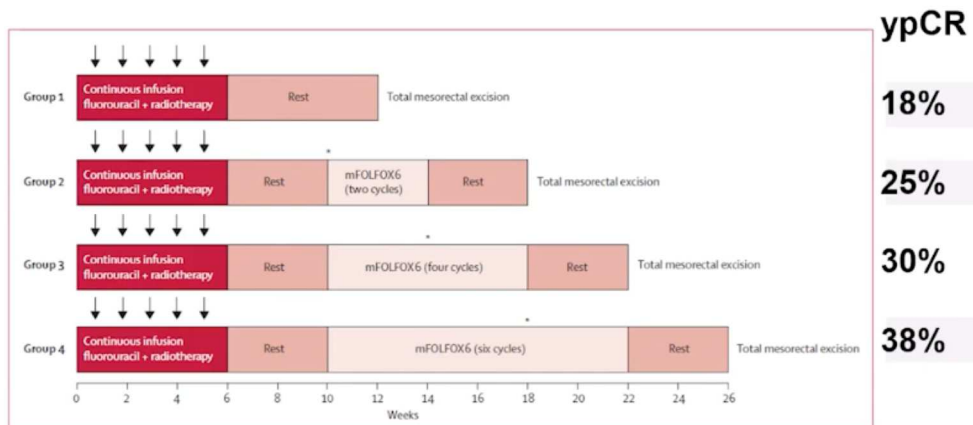
Povečanje odgovora na zdravljenje Indukcijska KT

- PRODIGE 23
 - TNT s mFOLFIRINOX proti predop KRT pri LNRD
 - Srednji čas sledenja 46.5 mes

	TNT (N=231)	KRT (N=230)	p-vrednost
ypT0N0	27.5%	11.7%	>0.001
3L PBB	75.7%	68.5%	0.034
3I PBM	78.8%	71.7%	0.017

Conroy T et al. Lancet Oncol 2021

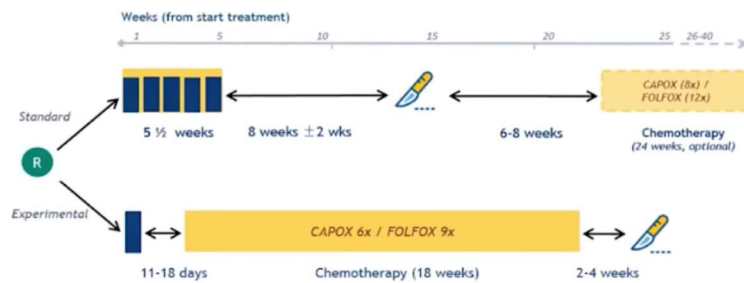
Povečanje odgovora na zdravljenje konsolidacijska KT



Garcia-Aguilar et al. Lancet Oncol 2015

Povečanje odgovora na zdravljenje konsolidacijska KT

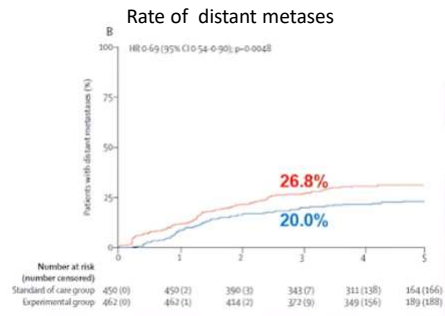
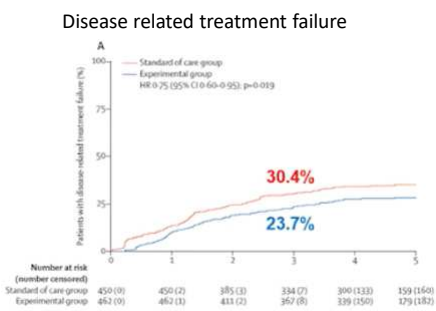
- RAPIDO



Hospers et al. ASCO 2020

Povečanje odgovora na zdravljenje konsolidacijska KT

- RAPIDO



- pCR 14.3% proti 28.4% (p< 0.001)

Bahadoer RR et al. Lancet Oncol 2021

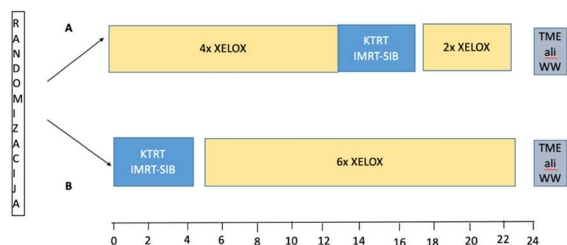
Indukcijska KT ali konsolidacijska KT ali kombinacija?

- Slovenija

TNT (4xKT + KRT + 2xKT)	
Akutna toksičnost G3-5	3%
komplianca	89%
Delež APR	17%
pCR	32%
Pooperativni zapleti	24%
Čas do zapore stome	20 dni

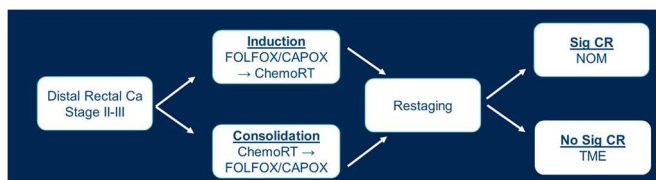
Tuta M et al. WIGO 2021

raziskava IKONA



Indukcijska KT ali konsolidacijska KT ali kombinacija?

- raziskava OPRA



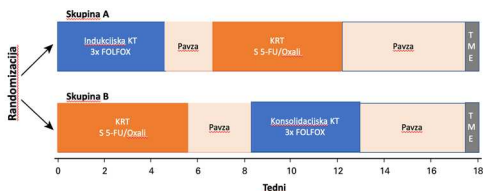
Results secondary endpoints			
	Induc. CT	Consol. CT	p
G3+ toxicity (neoadjuvant therapy)	49%	45%	.063
RT doses	5076 cGy	5293 cGy	.016
All cycles CT completed	82%	81%	-
OrganPreservation	43%	58%	.01

3l sledenja: ni razlik PBB, PBM in LR

StConroy T et al. JCO 2020

Indukcijska KT ali konsolidacijska KT ali kombinacija?

- CAO/ARO/AIO-12, randomizirana, "pick the winner" (LNRD, 311 pts)



Indukcijska KT – boljša complianca
Konsolidacijska KT – višji pCR in primerljiva toksičnost

Phase	IIR pick-the-winner	
Number patients	306	
1 ^o endpoint	pCR	
MRI risk criteria	mrT3 (low,EMV)+ >5mms) or mrT4 or N+	
Tumor location	Middle and low third	
Interval CRT to surgery	Induction: 6.4 w; Consol 12.8 w	
Results		
	Induc. CT	Consol. CT
CRT G3-4 toxicity	37%	27%
Full doses CRT (RT,5FU,RT)	91-78-76%	97-87-93%
All cycles CT completed	92%	85%
pCR	17%	25%
G3+ Surgical complications	17%	16%

Fokas E et al. JCO 2019

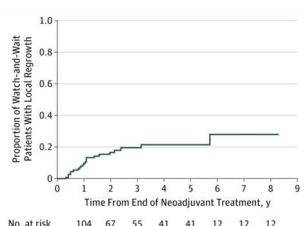
Mediani čas sledenja 43 mes
3L OS 92%
3L DFS..... 73%
3L LR 6% vs 5%
3L DM 18% vs 16%
G3-4 pozna toksičnost (11.8 vs 9.9%)

Fokas E et al. JAMA Oncol 2021

Kakšno je tveganje za ponovni vznik tumorja?

- Tveganje za ponovni vznik je odvisno od:
 1. Kriterijev za identifikacijo popolnega odgovora
 2. Izbire bolnikov

- Večina ponovitev je v prvih dveh letih sledenja



Smith JJ et al. JAMA Oncol 2019

- Večina ponovnih vznikov je v steni črevesa
- Mesto vznika ne moremo predvideti

Kolikšno je tveganje za ponovitev bolezni?

Table 2

Tumor regrowth and salvage surgery in watch and wait clinical studies

Study	Patients (n)	Regrowth	Salvage surgery	Distant metastasis	Survival
Habr-Gama et al[161]	90	27 (31%)	93%	13 (14%)	3 yr (88%)
OnCore projekt → Renehan et al[99]	129	44 (34%)	84%	5 (4%)	3 yr (96%)
Kong et al[162]	370	105 (28.4%)	83.80%		
Internacionalna W&W podatkovna baza → van der Valk et al[102]	1000	250 (25%)	86%	80 (8%)	5 yr (85%)
Chadi et al[165]	602	168 (28%)	89%	60 (10%)	5 yr (87%)
Dattani et al[100]	692	149 (21.6%)	88%	56 (8.2%)	3 yr (93.5%)
On et al[164]	248	37 (15.3%)	68.40%	8 (21%)	92.30%
Nasir et al[160]	78	23 (29.5%)	100%	1 (4.35%)	3 yr (96%)

15-34%

Sammour et al. Ann Surg Oncol 2017

Kakšno je tveganje za ponovni vznik in verjetnost rešitvene operacije?

Table 2

Tumor regrowth and salvage surgery in watch and wait clinical studies

Study	Patients (n)	Regrowth	Salvage surgery	Distant metastasis	Survival
Habr-Gama et al[161]	90	27 (31%)	93%	13 (14%)	3 yr (88%)
OnCore projekt → Renehan et al[99]	129	44 (34%)	84%	5 (4%)	3 yr (96%)
Kong et al[162]	370	105 (28.4%)	83.80%		
Internacionalna W&W podatkovna baza → van der Valk et al[102]	1000	250 (25%)	86%	80 (8%)	5 yr (85%)
Chadi et al[165]	602	168 (28%)	89%	60 (10%)	5 yr (87%)
Dattani et al[100]	692	149 (21.6%)	88%	56 (8.2%)	3 yr (93.5%)
On et al[164]	248	37 (15.3%)	68.40%	8 (21%)	92.30%
Nasir et al[160]	78	23 (29.5%)	100%	1 (4.35%)	3 yr (96%)
			68-100%		

Sammour et al. Ann Surg Oncol 2017

Kakšno je tveganje za pojav oddaljenih zasevkov?

Table 2

Tumor regrowth and salvage surgery in watch and wait clinical studies

Study	Patients (n)	Regrowth	Salvage surgery	Distant metastasis	Survival
Habr-Gama et al[161]	90	27 (31%)	93%	13 (14%)	3 yr (88%)
OnCore projekt → Renehan et al[99]	129	44 (34%)	84%	5 (4%)	3 yr (96%)
Kong et al[162]	370	105 (28.4%)	83.80%		
Internacionalna W&W podatkovna baza → van der Valk et al[102]	1000	250 (25%)	86%	80 (8%)	5 yr (85%)
Chadi et al[165]	602	168 (28%)	89%	60 (10%)	5 yr (87%)
Dattani et al[100]	692	149 (21.6%)	88%	56 (8.2%)	3 yr (93.5%)
On et al[164]	248	37 (15.3%)	68.40%	8 (21%)	92.30%
Nasir et al[160]	78	23 (29.5%)	100%	1 (4.35%)	3 yr (96%)
				4-14%	85-96%

Sammour et al. Ann Surg Oncol 2017

5L BSP 93%

Kako pogosto bolnika slediti?

Assessment	Frequency	Duration	No. of papers	
Clinical examination				
DR/Endoscopy	1-2 months	Year 1	4	
	3-4 months	Year 1	10	
		Year 2	8	
		Year 3	1	
	6 months	Year 2	3	
		Year 3	8	
		Years 4+	6	
	CEA	12 months	Years 4+	1
		2 months	Year 1	2
			Year 2	1
3 months		Year 1	7	
		Year 2	5	
		Year 3	2	
6 months		Year 1	1	
		Year 2	1	
		Year 3	2	
		Years 4+	3	
	Years 1-2	1		
EUA	At 3 months	Year 1	1	
	At 12 months	Year 1	2	
Imaging				
MRI	3-4 months	Year 1	6	
	6 months	Year 1	9	
		Years 2+	4	
	12 months	Years 2+	3	
PET/CT or CT	3-4 months	Year 1	2	
		Year 1	8	
	6 months	Year 2	5	
		Year 3+	3	
		Year 1	1	
	12 months	Year 2	4	
		Years 3+	5	

- Klin.pregled
 - Prvi dve leti na 3 mes
 - Nato na 6 mes
- Endoskopija
 - Prvi dve leti na 3 mes
 - Nato na 6 mes
- MRI
 - Prvi dve leti na 3-6 mes
- PET ali CT
 - letno

Sammour et al. Ann Surg Oncol 2017

Kateri so najustreznejši kandidati za W&W strategijo?

- Zgodnji raki, manjši tumorji – večja verjetnost cCR
 - Nevarnost "preveč zdravljenja", še posebno pri intenzifikaciji zdravljenja
- Tumorji, ki zajemajo sfinker in LNRD
- Bolniki, ki bodo pristali na intenzivno sledenje
- Bolniki, ki so pripravljeni sprejeti:
 - Tveganje za ponovitev bolezni
 - Potencialno manjšo možnost ozdravitve
 - Tveganje, da bodo zdravljeni preveč

Zaključki

- Zdravljenje raka danke postaja vedno bolj kompleksno
- Veliko št. bolnikov bo doseglo cCR na neoadjuvantno zdravljenje
- prepoznavna idealnih kandidatov za W&W strategijo ostaja nedosegljiva
- odgovor na zdravljenje se poveča s TNT in odlogom ocene uspešnosti
- W&W po cCR se zdi varna strategija
 - lahko zmanjša potrebo po operaciji rektuma
 - Ponovitev pri 25-30% bolnikov, vendar večina rešljiva z operacijo
 - Tveganje za pojav oddaljenih zasevkov je večja pri bolnikih z lokalno ponovitvijo, vendar podobno kot pri tistih s cCR in operacijo
 - Ključno je intenzivno sledenje

Prednosti in pasti zdravljenja raka danke z namenom ohranitve organa

Erik Brecelj
Oddelek za onkološko kirurgijo OI
Onkološki inštitut, Ljubljana

»Watch and wait« protokol



Heald RJ



Angelita Habr-Gama

»Watch and wait« protokol

Cuthbert Dukes

“Although the proportion of cases of cancer of the rectum cured by radium is not high, some cases have been definitively cured.

We have before us living witness of this fact, and it will be an unpardonable mistake if we allowed it to be forgotten.

Proc Royal Soc Med
13, 1935

oncoletter

WATCH AND WAIT PROTOKOL

PREDOPERATIVNO ZDRAVLJENJE

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

KOMPLETEN ODGOVOR NA NEOADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

- patološki popolni 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

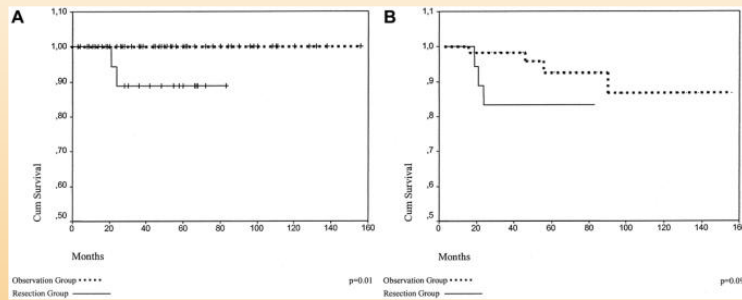
SLABA KVALITETA ŽIVLJENJA PO OPERACIJI

- 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 bolezni

[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 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

- 91 bolnikov T2-T4 N 0-2 M0, 54 Gy plus 5-FU
- 67% popolni odgovor

POPOLNI ODGOVOR

T2-72%

T3/T4-63%

PONOVITEV

3%

30%

[Baseline 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. Dis Colon Rectum. 2017 Jun;60(6):586-594.

WATCH AND WAIT PROTOKOL

- najboljše 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

KAKO DOKAZATI POPOLNI ODGOVOR NA ZDRAVLJENJE

DIGITOREKTALNI PREGLED

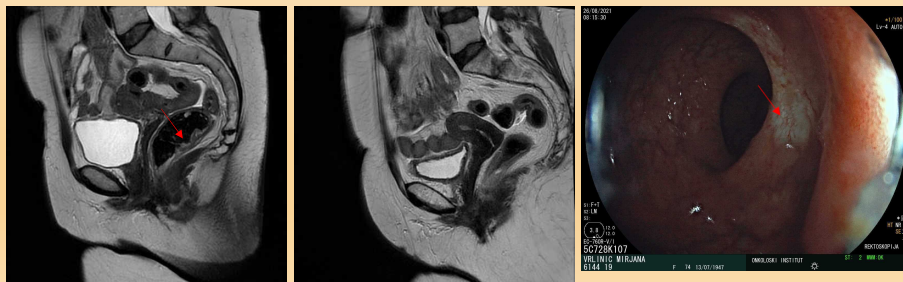
- tumor ni tipen
- gladka sluznica
- ni ulkusa
- višje ležeči tumorji ?

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 zdravljenju; popolni odgovor ?

Kaj pa če gre za **skoraj** popolni odgovor ?



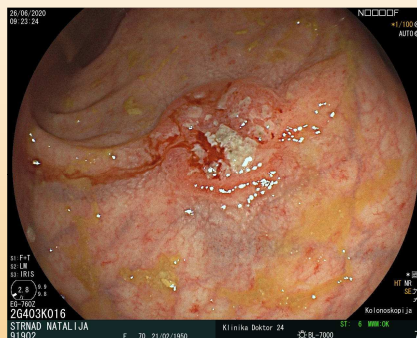
Druga ocene učinka neoadjuvantne terapije; 12 tednov po zaključenem zdravljenju

Če je še minimalen ostanek ?



WATCH AND WAIT PROTOKOL

Ponovitev



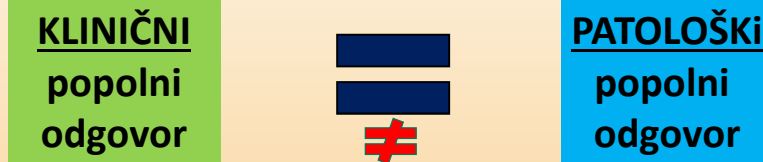
WATCH AND WAIT PROTOKOL

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

WATCH AND WAIT PROTOKOL

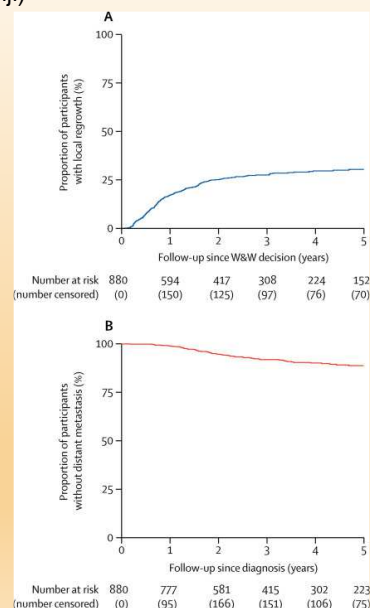


- **8%-15%** bolnikov z nepopolnim kliničnim odgovorom ima popoln patološki odgovor
- **15%-25%** bolnikov s popolnim kliničnim odgovorom doživi ponovno rast tumorja

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**

- **71 (8%) bolnikov oddaljene metastaze**
- **z lokalno ponovitvijo; 18% oddaljene metastaze**
- **brez lokalne ponovitve; 5% oddaljen progres**



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

Kirurško zdravljenje po ponovni rasti tumorja

- možno pri večini
- lokalne ekscizije ?
- vzroki za odstop od operacije različni

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**
- **vsakdanja klinična praksa ?**

Prednosti in pasti zdravljenja raka danke z namenom ohranitve organa

Prikaz kliničnih primerov

Mag. Franc Anderluh, dr.med.

11. Šola tumorjev prebavil

Onkološki inštitut

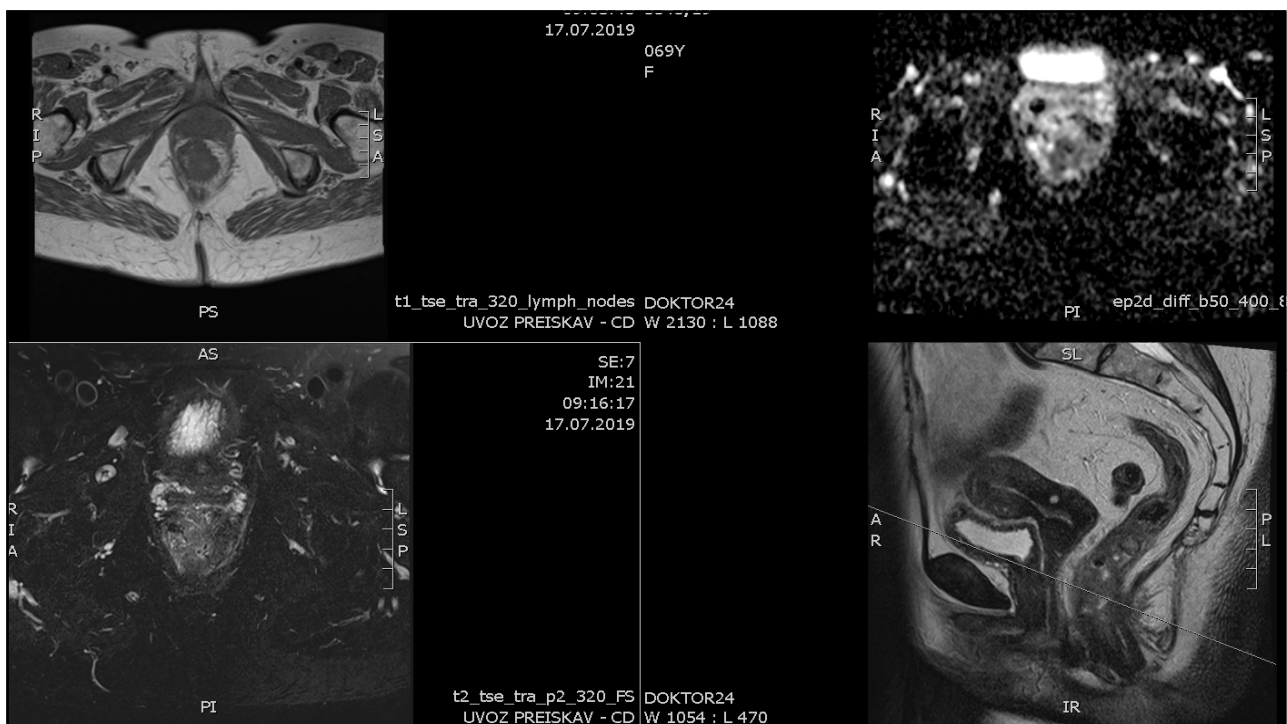
2.-3.12.2021

„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – DA?

ženska, 69 let

8/2019

- MR: tumor v rektumu tik nad zobato črto, 5x4 cm, cT3 N2, MRF+, EMVI - adenokarcinom
- CEA: 12.5, Ca 19-9: 14
- CT toraksa in abdomna: razsoj izključen
- konzilij: kompletna neoadjuvantna radiokemoterapija



„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – DA?

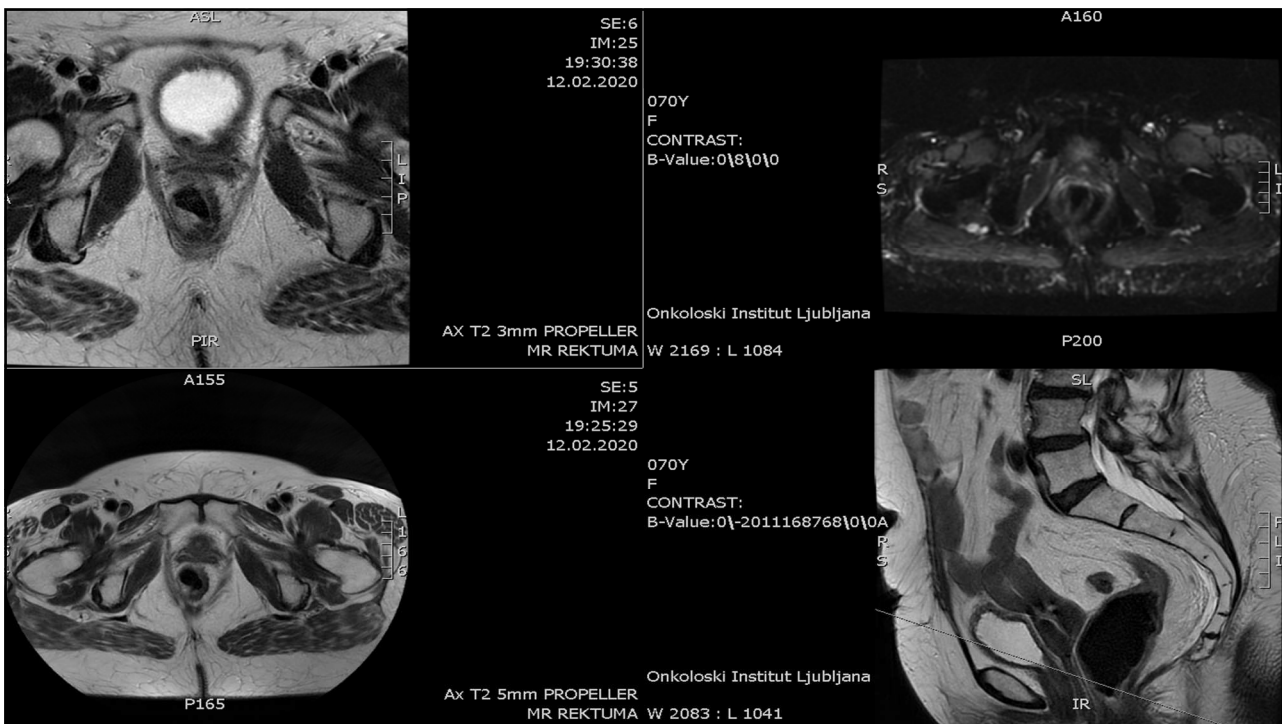
ženska, 69 let

8/2019 – 1/2020

- 4x XELOX → RTKT s kapecitabinom → 1x XELOX (zadnjega ciklusa zaradi prolongirane nevtropenije ne prejme)

2/2020

- rektalni pregled: na dosegu prsta tumorja ni več tipati, morda manjša fibroza v predelu sfinktra
- MR: v poteku anusa in rektuma tumorja oz. zadebelitve stene ni več videti, brez patoloških bezgavk
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale
- opravljen pogovor z bolnico, ki se odloči za spremljanje



„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – DA?

ženska, 69 let

4/2020

- rektalni pregled: v dosegu prsta brez kakršnihkoli suspektnih sprememb
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale

6/2020

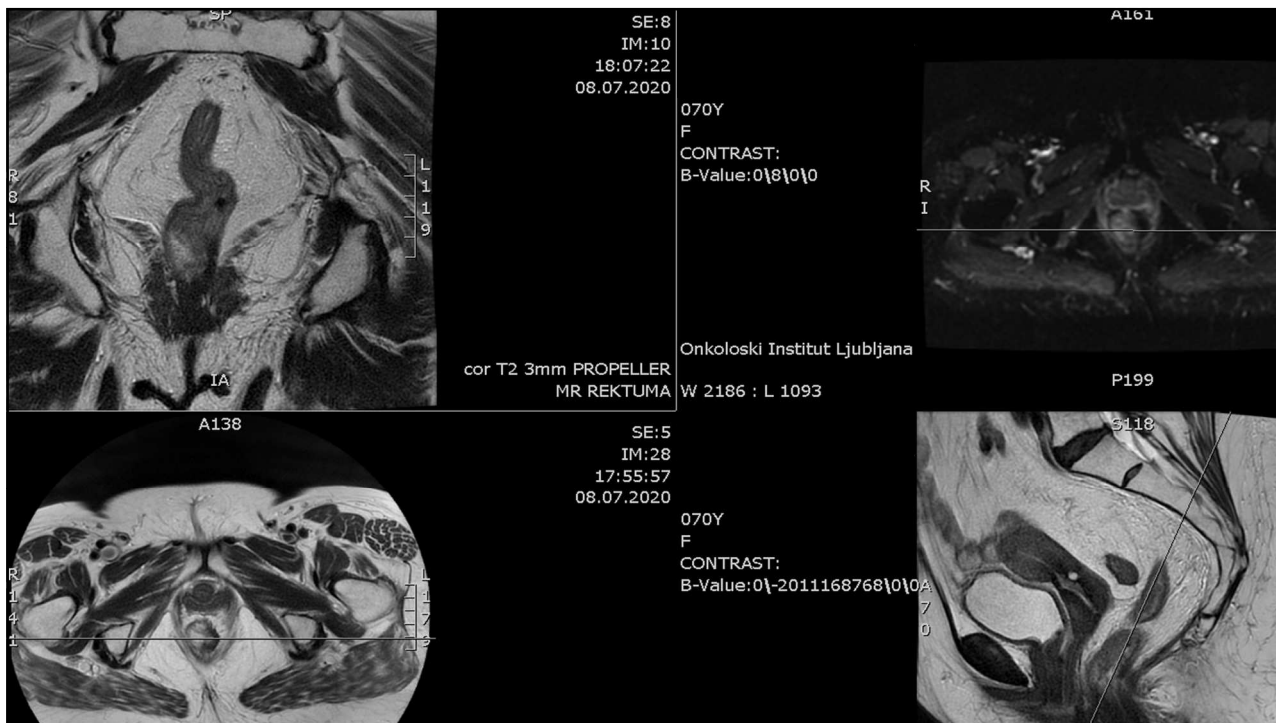
- rektalni pregled: v dosegu prsta brez kakršnihkoli suspektnih sprememb
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale

„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – DA?

ženska, 69 let

7/2020

- rektalni pregled: tipen morda nekoliko trši predel brez ulkusa, kot fibroza po obsevanju
- rektoskopija: opravljena do globine 20 cm, na sluznici brez jasnih ostankov tumorja
- MR: tik nad analnim kanalom je stena rektuma po desni strani v dolžini 2 cm blago zadebeljena, vendar brez jasne restrikcije difuzije - edem na mestu izhodnega tumorja, jasnega ostanka ali recidiva ni videti, brez patoloških bezgavk
- PET-CT: v poteku analnega kanala in rektuma brez scintigrafskih znakov za metabolno aktiven ostanek ali ponovitev, brez znakov za metabolno aktivne zasevke



„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – DA?

ženska, 69 let

9/2020

- rektalni pregled: v dosegu prsta morda manjša nesuspektna fibroza po desni strani, drugje brez suspektnih sprememb
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale

10/2020

- MR: na stiku spodnje in srednje tretjine rektuma na desni strani v dolžini 2 cm rahlo zadebeljena stena – edem?, spremembe so glede na predhodni MR podobne in brez restrikcije difuzije, patoloških bezgavk ni videti

„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – DA?

ženska, 69 let

11/2020

- rektalni pregled: v dosegu prsta brez tipnih sprememb
- rektoskopija: črevo pregledano do globine 30 cm, v spodnji tretjini rektuma na sluznici belkasta sprememba, klinično kot kompleten odgovor po RTKT, odvzete biopsije, preostala pregledana sluznica brez posebnosti
- histologija: drobna fragmenta ploščatoceličnega epitela, ki je brez patoloških sprememb
- konzilij: ponovno pregledane slike MR od 7/2020 in 10/2020 – brez dinamike in jasnega ostanka tumorja, za nadaljnje sledenje

12/2020

- še enkrat opravljen pogovor z bolnico glede eventualne operacije, ki pa si je ne želi in se odloči za nadaljnje spremljave
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale

„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – DA?

ženska, 69 let

1/2021

- MR: tik nad analnim kanalom je stena rektuma po desni strani v dolžini 2 cm rahlo zadebeljena, vendar brez jasne restrikcije difuzije – edem na mestu izhodno vidnega tumorja, brez dinamike in brez jasno vidnega ostanka/recidiva, brez patoloških bezgavk
- konzilij: ponovno pregledane slike MR – brez dinamike in jasnega ostanka tumorja, za nadaljnje sledenje

2/2021

- rektalni pregled: v dosegu prsta brez sumljivih sprememb na sluznici
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale

„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – DA?

ženska, 69 let

3/2021

- rektalni pregled: v dosegu prsta brez sumljivih sprememb na sluznici
- rektoskopija: črevo pregledano do globine 30 cm, sumljivih sprememb na sluznici ni videti

4/2021

- MR: tik nad analnim kanalom je po desni strani v dolžini 2 cm stena rektuma rahlo zadebeljena, vendar brez restrikcije difuzije in kakršnekoli dinamike glede na predhodne preiskave, brez patoloških bezgavk
- CT prsnega koša in trebuha: nodusi v ščitnici, sicer brez znakov sumljivih za razsoj

5/2021

- rektalni pregled: v dosegu prsta brez sumljivih sprememb na sluznici
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale

„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – DA?

ženska, 69 let

7/2021

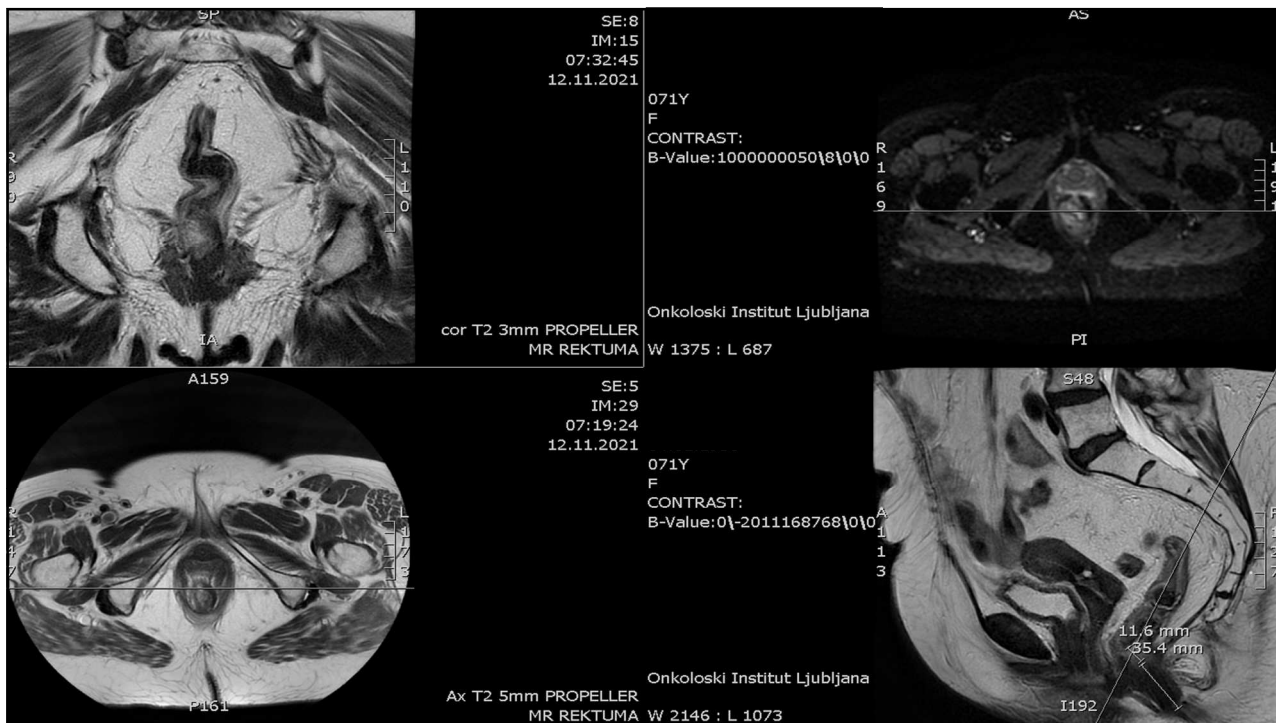
- rektalni pregled: v dosegu prsta brez sumljivih sprememb na sluznici
- MR: še vedno po desni strani v dolžini 2 cm stena rektuma rahlo zadebeljena, vendar brez restrikcije difuzije in kakršnekoli dinamike glede na predhodne preiskave, brez patoloških bezgavk
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale

10/2021

- rektalni pregled: v dosegu prsta brez sumljivih sprememb na sluznici
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale

11/2021 (22 mesecev po zaključeni kompletni radiokemoterapiji)

- MR: še vedno po desni strani v dolžini 2 cm stena rektuma rahlo zadebeljena, vendar brez restrikcije difuzije in kakršnekoli dinamike glede na predhodne preiskave, brez patoloških bezgavk

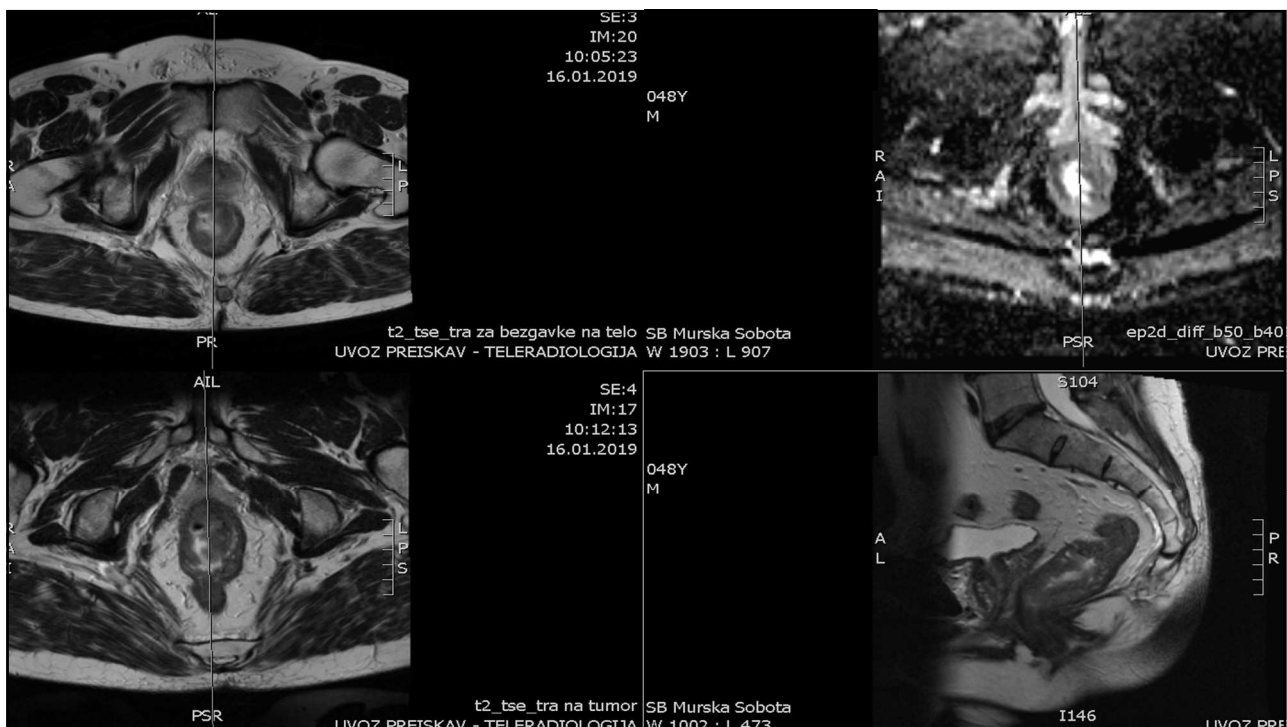


„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – DA?

moški, 48 let

1/2019

- MR: tumor, ki pričinja na globini 2-3 cm od anokutane črte, 5 cm, cT3c N+, MRF+, EMVI-
- adenokarcinom
- CT: 2 cm velik tumor v 4. segmentu jeter – hemangiom, 5 mm velik nodul na plevri nejasne etiologije
- CEA 5.0, Ca 19-9 v mejah normale
- konzilij: kompletna neoadjuvantna radiokemoterapija



„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – DA?

moški, 48 let

1/2019 – 7/2019

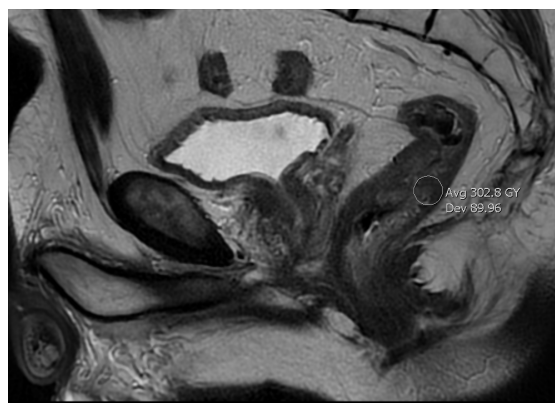
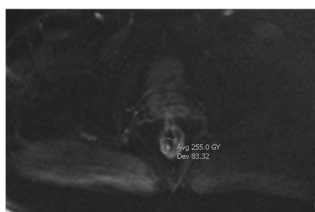
- 4x XELOX → RTKT s kapecitabinom → 2x XELOX

22.7.2019

- MR: v primerjavi s predhodno preiskavo je stena rektuma manj zadebeljena kot predhodno, na globini 3,5-8 cm od anokutane črte je še vedno videti znake restrikcije difuzije, brez jasnih znakov EMVI ali patoloških bezgavk. Tumor se je zmanjšal, ycT3c N0, MRF+, EMVI-
- bolnik operacijo zavrača

8/2019

- konzilij: še enkrat pogledane slike MR – gre za dober odgovor na RTKT, možen je manjši vitalen ostanek na sluznici 4 mm, ki se ga na morfoloških sekvencah ne diferencira jasno –T1?



„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – DA?

moški, 48 let

10/2019

- rektalni pregled: kompleten odgovor, brez patoloških sprememb na sluznici
- rektoskopija: v spodnjem delu rektuma sluznica na mestu primarnega tumorja belkasta, vendar brez jasnih ostankov ali suspektnih sprememb
- bolnik operacijo zavrača

11/2019

- rektalni pregled: kompleten odgovor, brez patoloških sprememb na sluznici
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale

„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – DA?

moški, 48 let

12/2019

- MR: podobno kot predhodno je stena spodnje tretjine rektuma nekoliko zadebeljena na globini 3,5-8 cm od anokutane črte, brez jasno vidnega ostanka tumorja, znakov EMVI ali patoloških bezgavk

1/2020

- rektalni pregled: kompleten odgovor, brez patoloških sprememb na sluznici
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale
- CT: nekaj drobnih nekaj mm velikih sprememb na pljučih od katerih so posamezne kalcinirane, hemangiomi v jetrih, zadebeljena stena spodnje tretjine rektuma

„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – DA?

moški, 48 let

2/2020

- rektalni pregled: kompleten odgovor, brez patoloških sprememb na sluznici
- rektoskopija: pregledano črevo do globine 20 cm, sumljivih sprememb ni videti

3/2020

- rektalni pregled: kompleten odgovor, brez patoloških sprememb na sluznici
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale

4/2020

- MR: še vedno zadebeljena stena spodnje tretjine rektuma, brez dinamike glede na predhodno preiskavo, brez jasnega ostanka tumorja ali patoloških bezgavk

„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – DA?

moški, 48 let

5/2020

- rektalni pregled: kompleten odgovor, brez patoloških sprememb na sluznici
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale

7/2020

- rektoskopija: pregledano črevo do globine 25 cm, belkaste spremembe na sluznici na mestu primarnega tumorja, sumljivih sprememb ni videti

„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – DA?

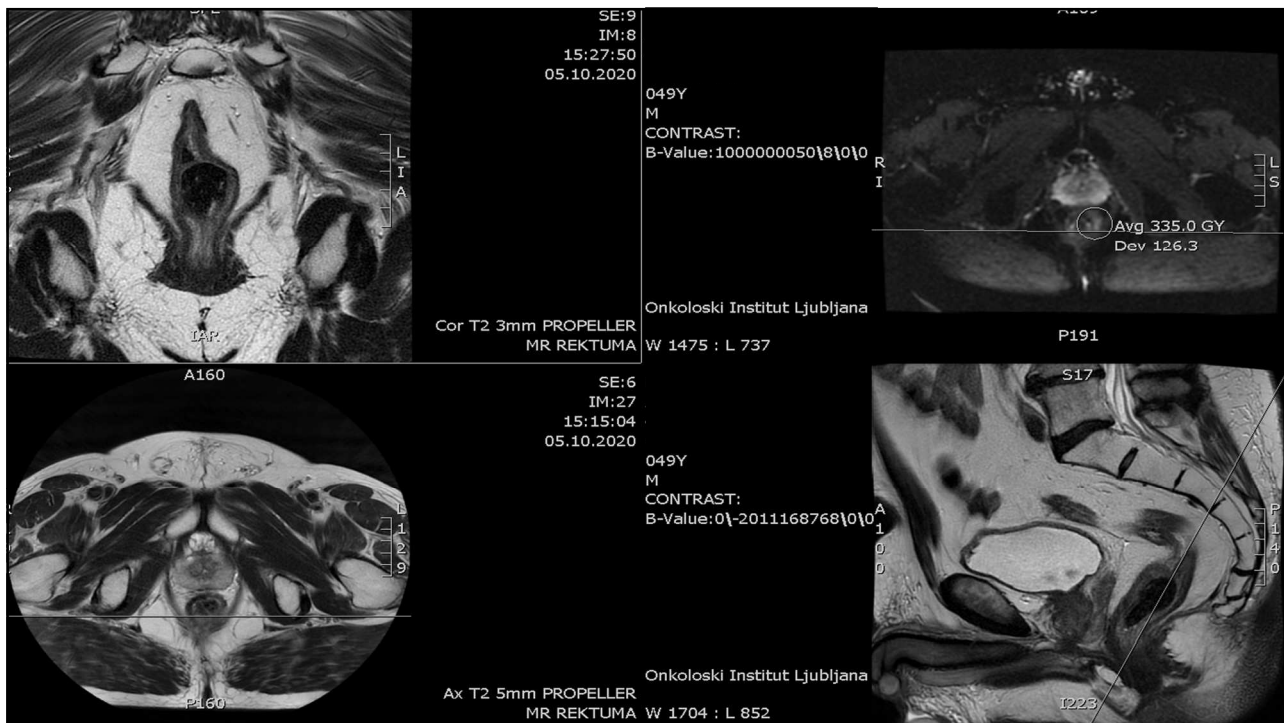
moški, 48 let

8/2020

- rektalni pregled: kompleten odgovor, brez patoloških sprememb na sluznici
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale

10/2020

- MR: 1,7 cm nad zobato linijo je vidno področje restrikcije difuzije velikosti do 7 mm brez jasnega morfološkega substrata, brez patoloških bezgavk
- konzilij: indicirana je rektoskopija z ev. biopsijami



„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – DA?

moški, 48 let

11/2020

- rektalni pregled: kompleten odgovor, brez patoloških sprememb na sluznici
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale

12/2020

- rektoskopija: pregledano črevo do globine 25 cm, v spodnji tretjini vidne teleangiektazije in belkaste spremembe na sluznici na mestu primarnega tumorja, sumljivih sprememb ni videti, biopsije niso opravljene

„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – DA?

moški, 48 let

1/2021

- MR: v steni rektuma brez patoloških sprememb, brez patoloških bezgavk
- CT: še vedno drobne nodularne spremembe na pljučih in hemangiom na jetrih, brez dinamike in brez znakov za razsoj

2/2021

- rektalni pregled: brez patoloških sprememb na sluznici
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale

3/2021

- rektoskopija: pregledano črevo do globine 25 cm, v spodnji tretjini vidne teleangiektazije in belkaste spremembe na sluznici na mestu primarnega tumorja, sumljivih sprememb ni videti

„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – DA?

moški, 48 let

4/2021

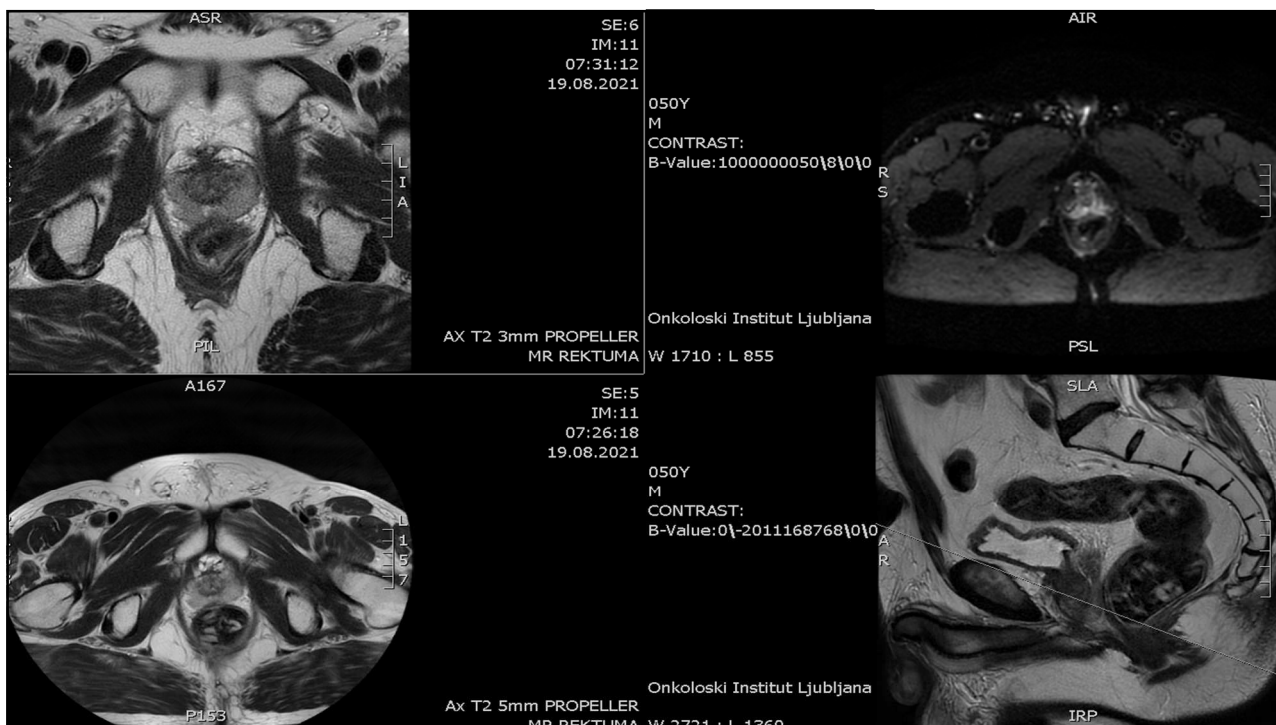
- MR: v steni rektuma brez patoloških sprememb, brez patoloških bezgavk

8/2021 (25 mesecev po zaključeni kompletni radiokemoterapiji)

- rektalni pregled: brez patoloških sprememb na sluznici
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale
- MR: v steni rektuma brez patoloških sprememb, brez patoloških bezgavk

10/2021

- CT: brez dinamike glede na predhodne preiskave

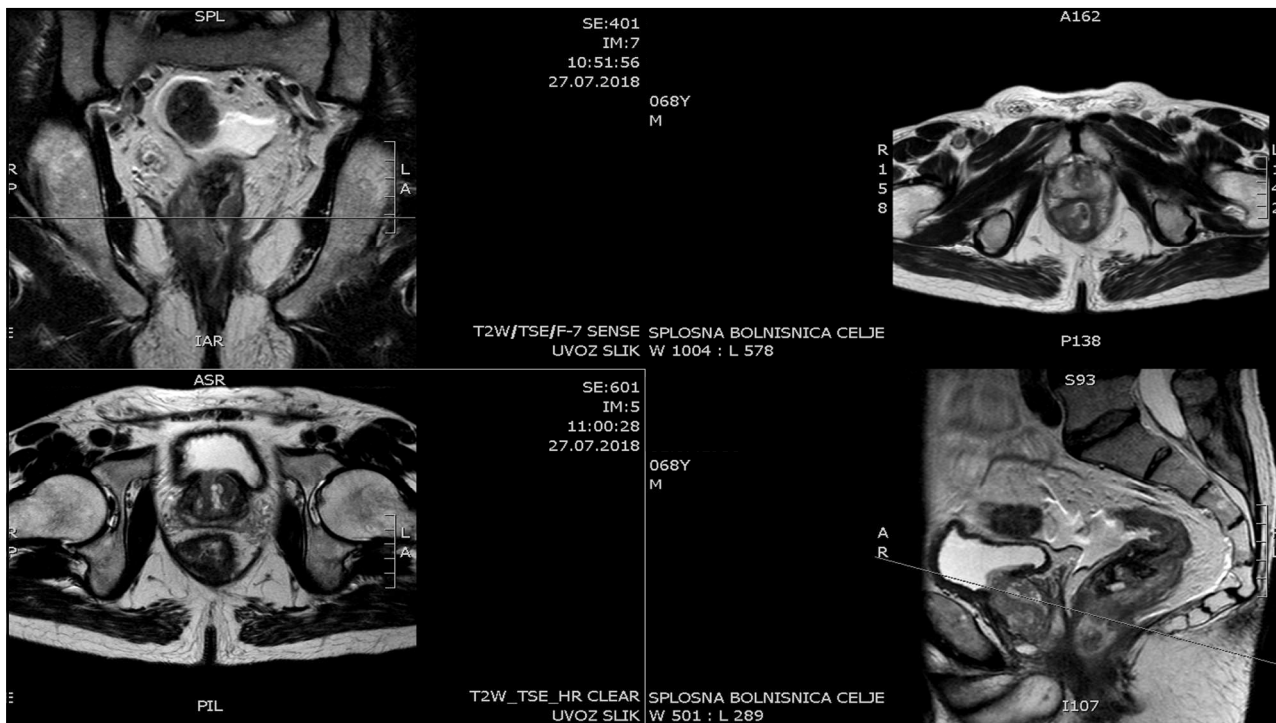


„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – NE?

moški, 68 let

7/2018

- sumljivo za papilarni karcinom ščitnice, indicirana totalna tiroidektomija
- MR: tumor v rektumu na globini 7-11 cm od anokutane linije, cT4 N0(1?), MRF+, EMVI susp.
- adenokarcinom, G2
- CEA: 5.1, Ca 19-9: 40
- CT toraksa in abdomna: razsoj izključen
- konzilij: razbremenilna stoma → kompletna neoadjuvantna radiokemoterapija



„WATCH&WAIT“ po kompletnej predoperativni radiokemoterapiji – NE?

moški, 68 let

9/2018 – 2/2019

- 4x XELOX → RTKT s kapecitabinom → 2x XELOX

4/2019

- MR: kompletna remisija na mestu tumorja, brez patoloških bezgavk
- klinično brez tipnega ostanka, morda rahlo zabrazgotinjena sluznica na mestu primarnega tumorja
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale

- opravljen pogovor z bolnikom, ki se odloči za nadaljnje spremljanje

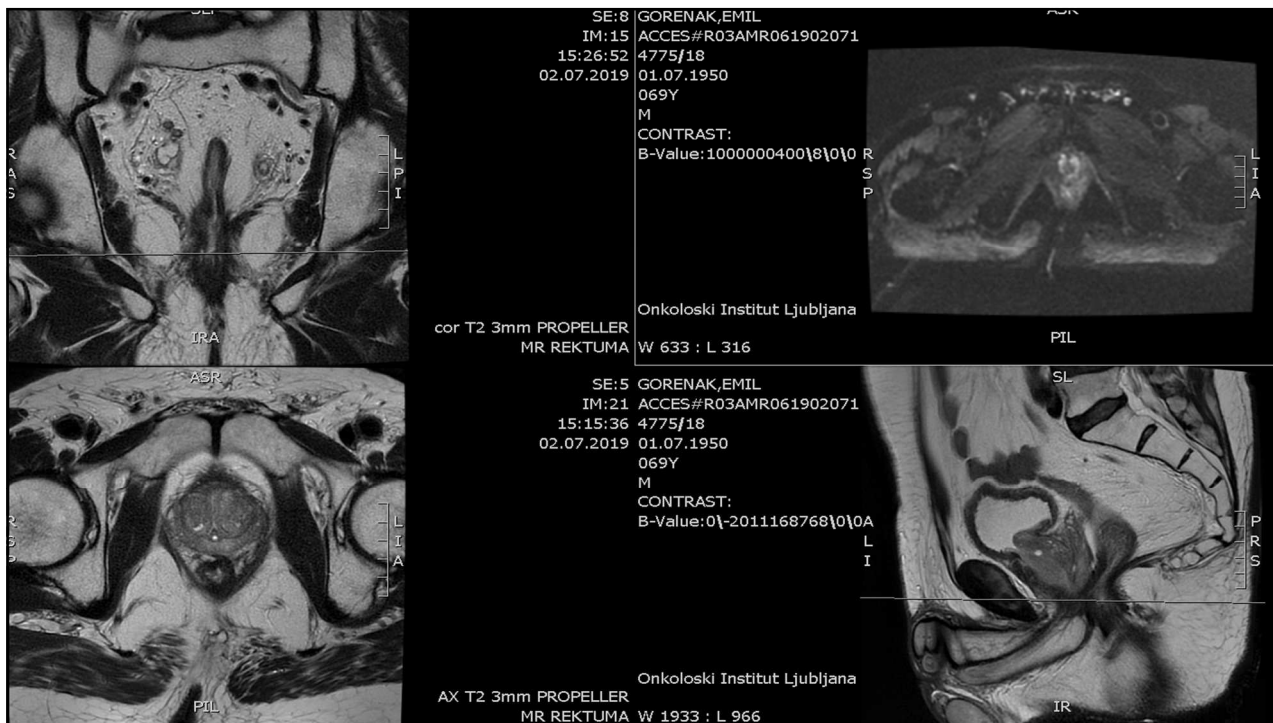


„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – NE?

moški, 68 let

7/2019

- MR: blago zadebeljena stena spodnje tretjine rektuma, susp. za blago restrikcijo difuzije – vnetje? vitalni ostanek?, brez patoloških bezgavk
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale
- slike ponovno pregledane na konziliju, kjer je podano mnenje, da glede na prejšnji MR ni nobene dinamike in da področje, kjer je možna blaga restrikcija difuzija ne predstavlja nujno maligne etiologije → svetovana še rektoskopija



„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – NE?

moški, 68 let

10/2019

- totalna tiroidektomija in rektoskopija: dilatacija zožanega sfinktra, sluznica rektuma ponekod prekrita z belkastimi oblogami, v spodnjem delu tik nad sfinktrom manjši ulkus, opravljena biopsija
- histologija: papilarni karcinom ščitnice, v rektumu fragment gladke mišice in veziva, delno opet z regularnim ploščatoceličnim epitelom, v pregledanem brez tumorske rasti

10/2019

- MR: brez patoloških sprememb in restrikcije difuzije v steni rektuma, brez patoloških bezgavk
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale

„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – NE?

moški, 68 let

1/2020

- ablacija z radioaktivnim jodom
- ponovna rektoskopija v splošni anesteziji: dilatacija zožanega sfinktra, na sluznici rektuma vidne poobsevalne spremembe, v spodnjem delu v prehodu v anus fibrozne spremembe, odvzetih več biopsij
- histologija: zajeti so tkivni fragmenti, na posameznih je prisoten epitelij širokega črevesa z edemom in fibrozo lamine proprije (najverjetneje postradiacijski kolitis). V subepitelijski stromi in zajeti skeletni mišici ni jasnih tumorskih infiltratov. Le na enem mestu so prisotne tudi velikanke tujkovega tipa.

„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – NE?

moški, 68 let

3/2020

- MR: brez patoloških sprememb in restrikcije difuzije v steni rektuma, brez patoloških bezgavk
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale

6/2020

- MR: izrazito hiperintenzivno spremenjena stena rektuma v spodnji tretjini, brez jasnega vitalnega ostanka, brez patoloških bezgavk
- CEA in Ca 19-9 v mejah normale

„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – NE?

moški, 68 let

7/2020

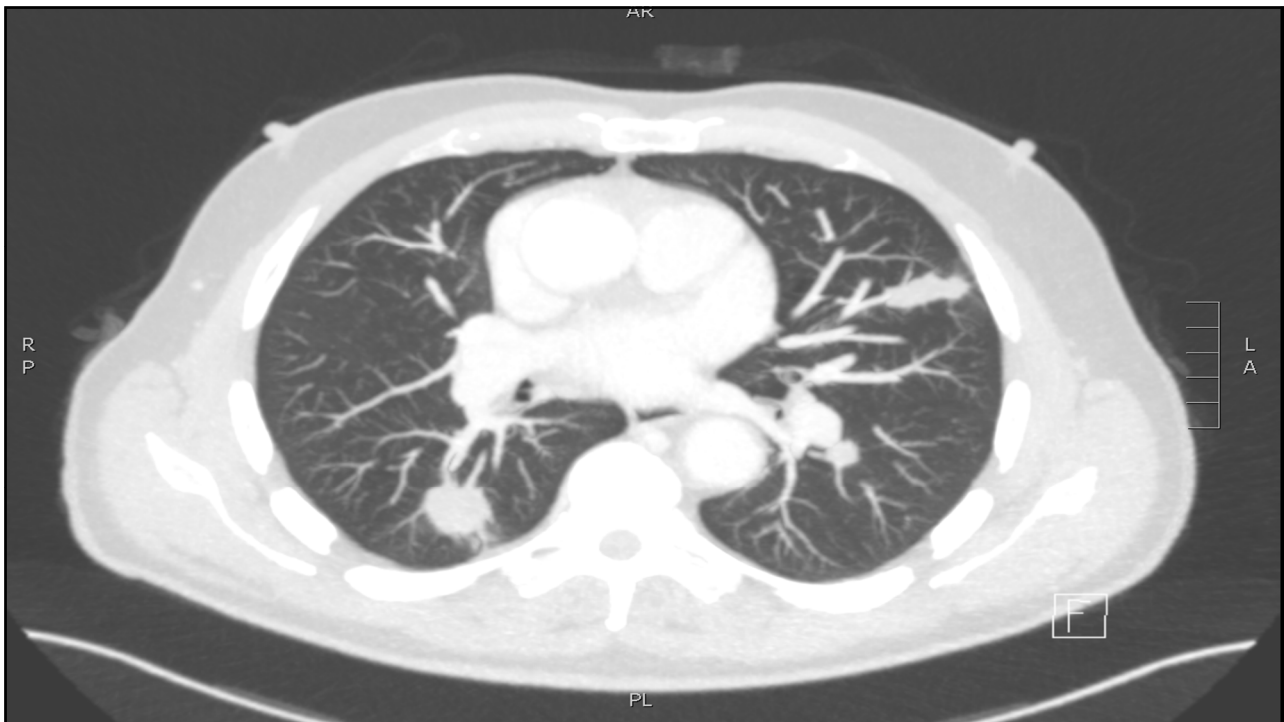
- rektoskopija v sedaciji: dilatacija sfinktra, brez suspektnih sprememb na sluznici

9/2020

- hospitaliziran v periferni bolnišnici zaradi suma na boreliozo, na RTG pc formacija v pljučih levo dorzalno
- CEA: 10.1, Ca 19-9: 57
- CT toraksa in abdomna (OI): zasevki v pljučih in v desnem hilusu, zasevek v podkožju na hrbtu?, zasevek v nadledvičnici?, zasevek v Th8?
- CT glave (SB Celje): vsaj 3 zasevki v CŽS

10/2020

- konzilij: svetovana verifikacija ene od sprememb na pljučih



„WATCH&WAIT“ po kompletni predoperativni radiokemoterapiji – NE?

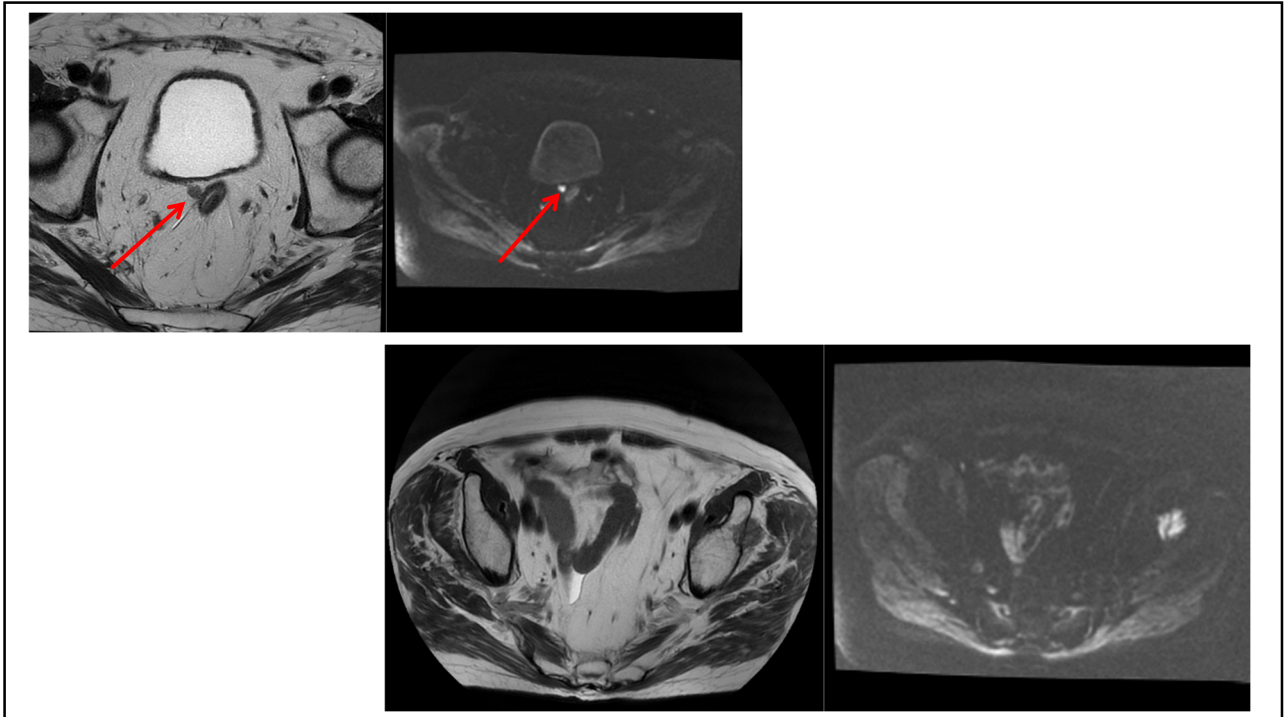
moški, 68 let

12/2020

- MR: poobsevalna fibroza na prehodu anusa v rektum, brez jasnih ostankov tumorja, na novo mehkotkivna formacija 9 mm med trigonumom sečnega mehurja in rektumom, 22 mm velik zasevek v črevnici, sumljivo za karcinozo peritoneja, brez patoloških bezgavk
- ena od sprememb na pljučih verificirana kot zasevek adenokarcinoma GIT trakta
- CEA: 520, Ca 19-9: 5974
- konzilij: za paliativno obsevanje glave in Th8 in presoja o možnosti sistemskega zdravljenja

1/2021

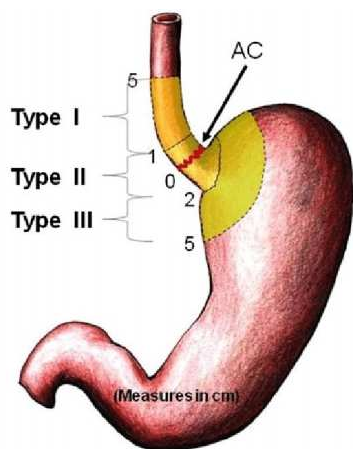
- hospitalizacija in paliativna RT glave in Th8
- 25.1.2021: exitus



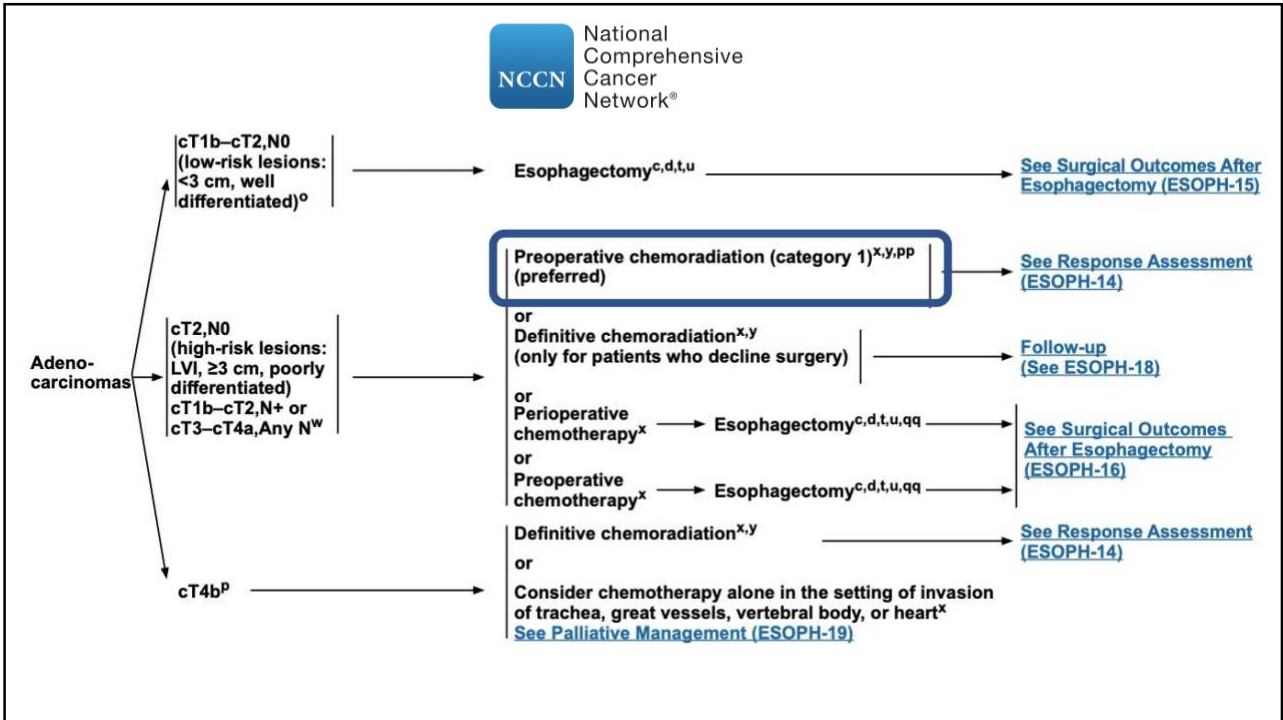
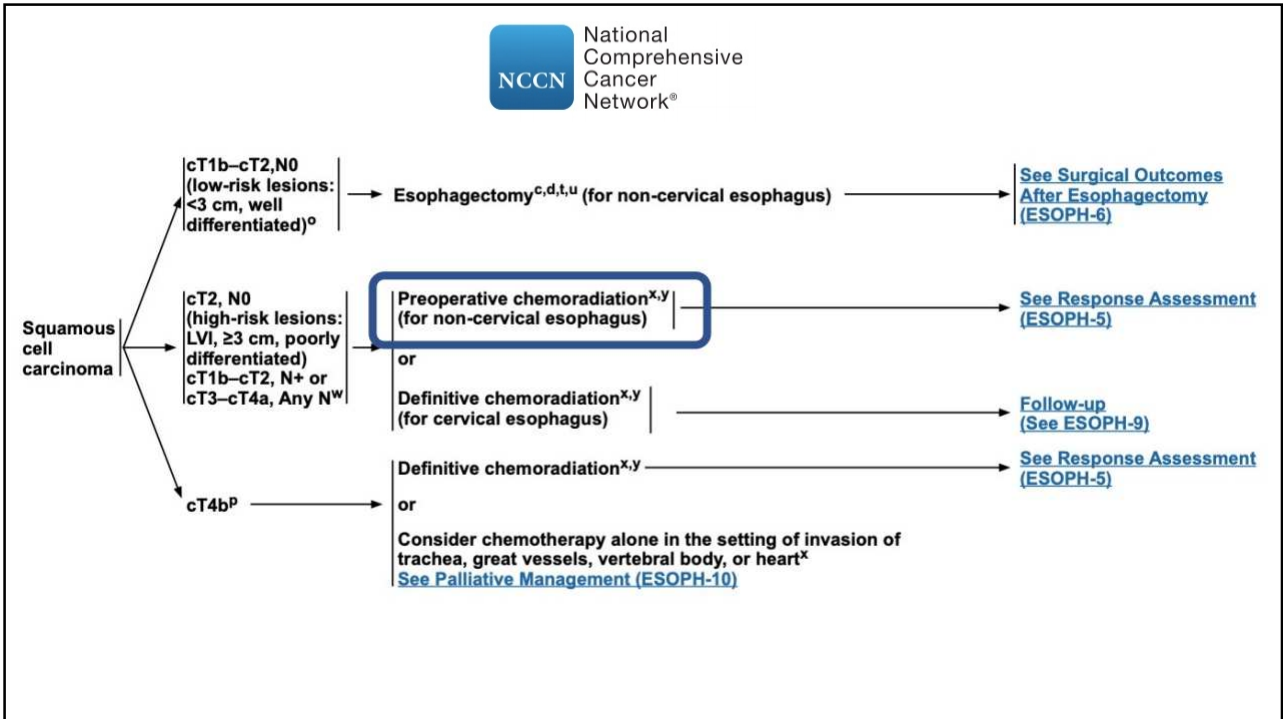
Rezultati zdravljenja raka požiralnika in GE prehoda z obsevanjem in konkomitantno KT po shemi paklitaksel/karboplatin

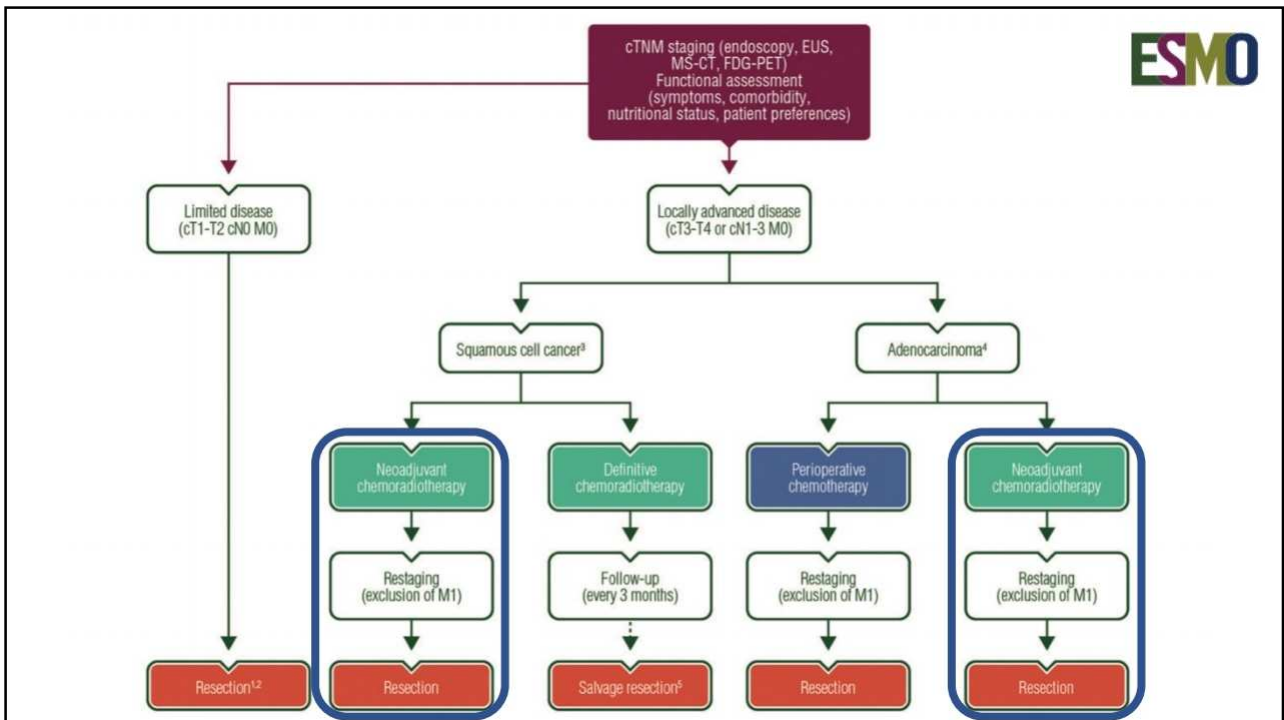
Ajra Šečerov Ermenc

Predoperativna kemoradioterapija pri raku požiralnika in EG stika

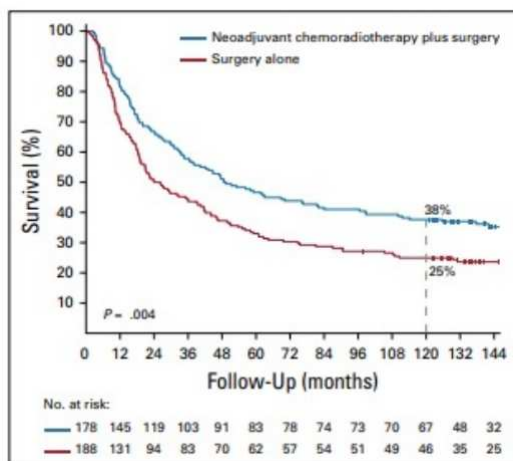


Lokalno napreduvali rak požiralnika in EG stika, T2N0M0 (neg. dej.) ali TXN+M0 ali T3-4N0M0; Siewert I in II





CROSS raziskava – 10 letno sledenje



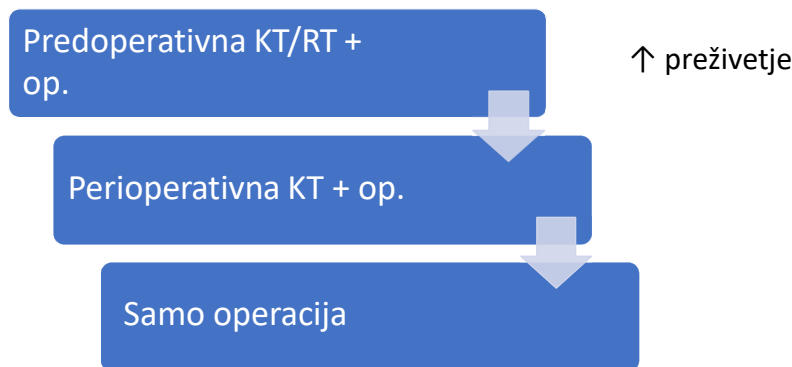
Eyck et al., JCO 2021

- PCC ali adenoCa požiralnika oz. GE prehoda
- T1N1, T2-3N0-1M0
- Neoadjuvantna KT/RT vs. operacija
- KT po shemi paklitaksel/karboplatin
- 10-letno preživetje 38% vs. 25% (samo op.)

Neoadjuvant treatments for locally advanced, resectable esophageal cancer: A network meta-analysis

Kelvin K. W. Chan^{1,2,5}, Ronak Saluja¹, Keemo Delos Santos¹, Kelly Lien¹, Keya Shah¹, Gemma Cramarossa¹, Xiaofu Zhu³ and Rebecca K.S. Wong⁴

5496 bolnikov



Chan et al., int J Cancer 2018

Konkomitantna KT?

Preoperative Chemoradiation
(Infusional fluorouracil^b can be replaced with capecitabine)

Preferred Regimens

- Paclitaxel and carboplatin (category 1)¹
- Fluorouracil^b and oxaliplatin (category 1)^{2,3}

Other Recommended Regimens

- Fluorouracil and cisplatin (category 1)^{4,5}
- Irinotecan and cisplatin (category 2B)⁶
- Paclitaxel and fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine) (category 2B)⁷



Comparative Study > Dis Esophagus. 2017 Jul 1;30(7):1-7. doi: 10.1093/dote/dox015.

Neoadjuvant chemoradiotherapy with concurrent cisplatin/5-fluorouracil is associated with increased pathologic complete response and improved survival compared to carboplatin/paclitaxel in patients with locally advanced esophageal cancer

Comparative Study > Dis Esophagus. 2017 Jul 1;30(7):1-8. doi: 10.1093/dote/dox025.

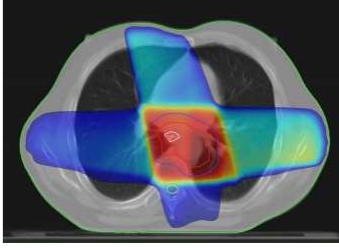
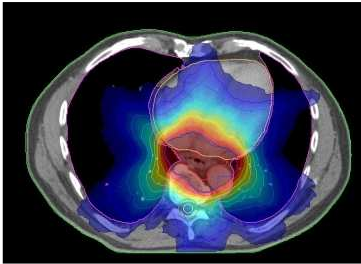

A retrospective comparison of neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced esophageal cancer

Cureus. 2021 Jan 8;13(1):e12574. doi: 10.7759/cureus.12574.

Cisplatin/5-Fluorouracil (5-FU) Versus Carboplatin/Paclitaxel Chemoradiotherapy as Definitive or Pre-Operative Treatment of Esophageal Cancer

In Vivo. Nov-Dec 2021;35(6):3391-3399. doi: 10.21873/invivo.12638.

Paclitaxel and Carboplatin *Versus* Cisplatin and 5-Fluorouracil in Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Esophageal Cancer

5-FU/CIS
3-D konformno
obsevanje

↓

2006

5-FU/CIS
IMRT

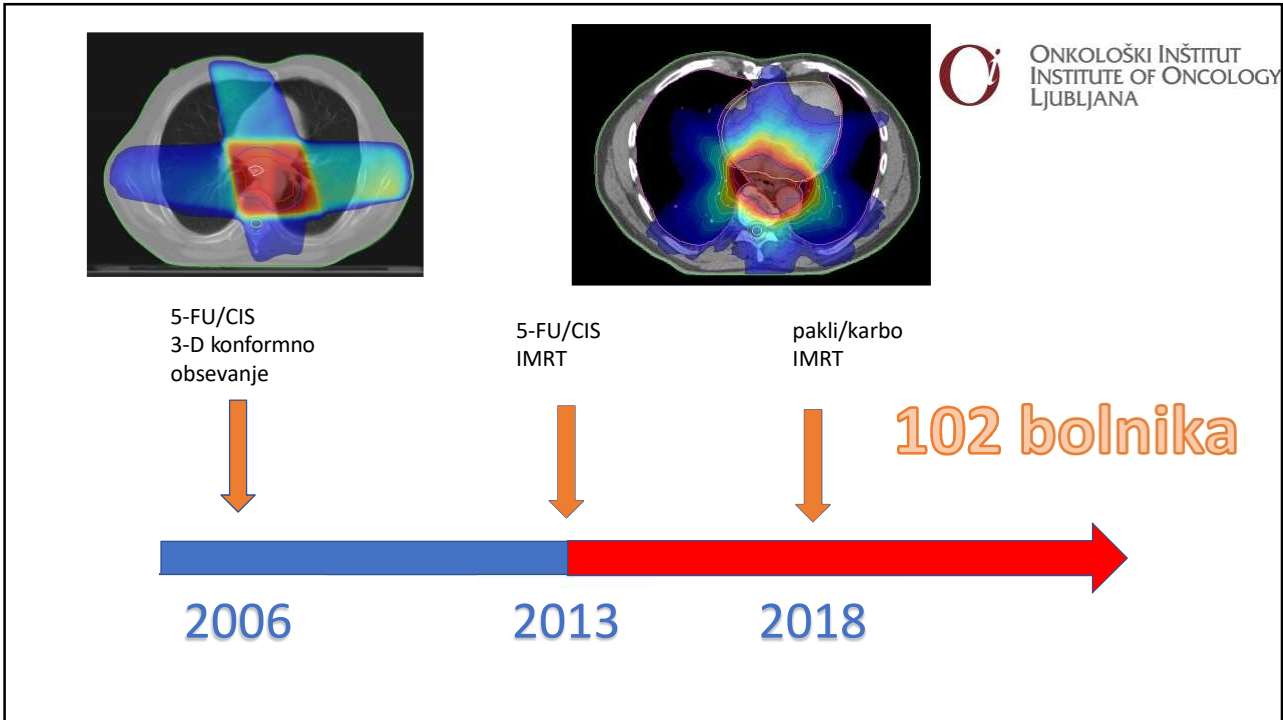
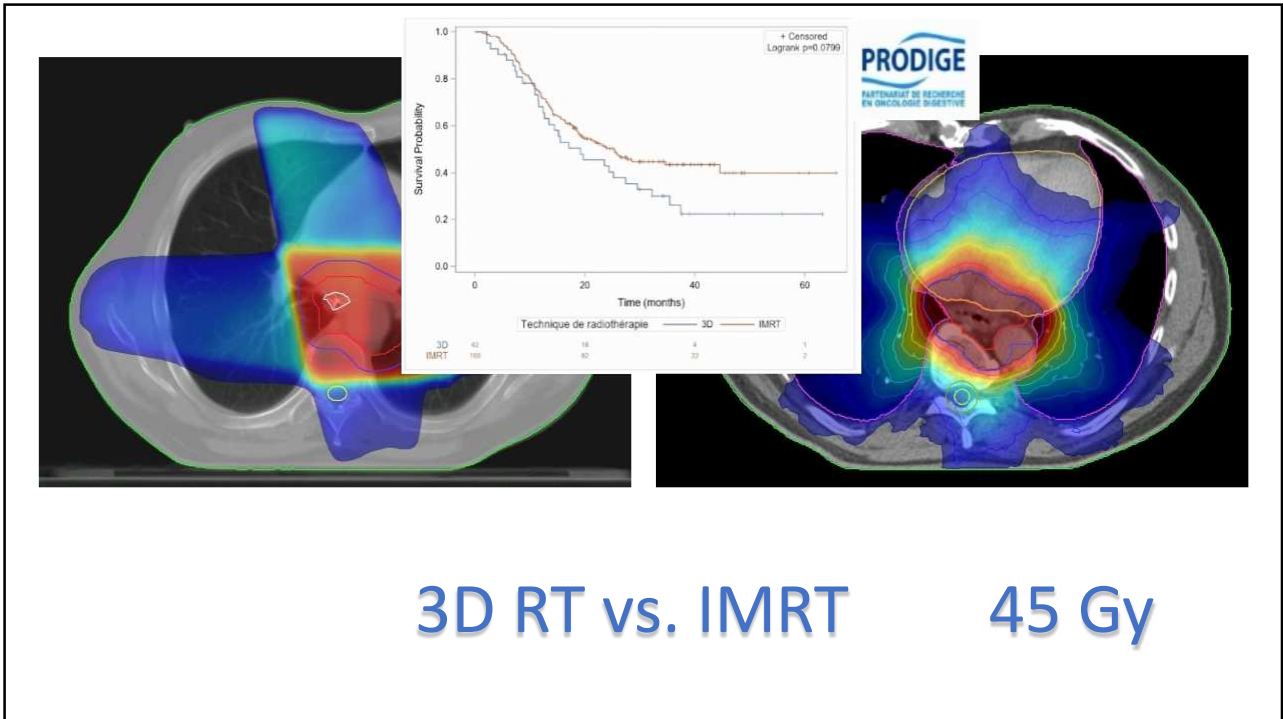
↓

2013

pakli/karbo
IMRT

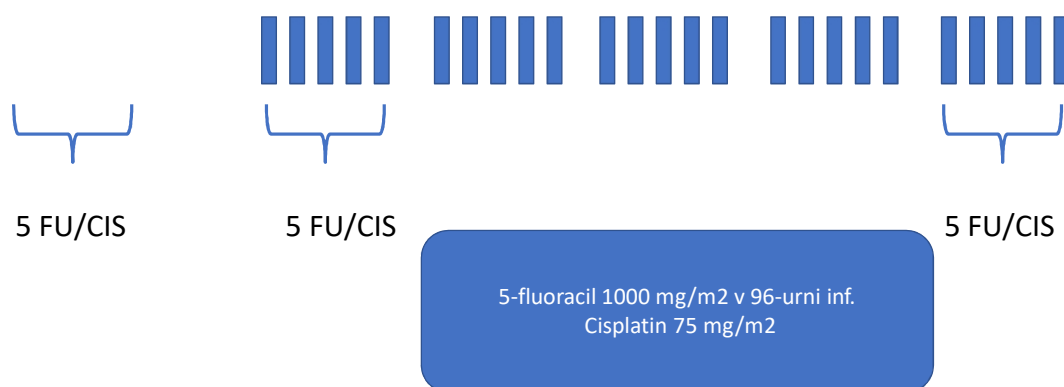
↓

2018



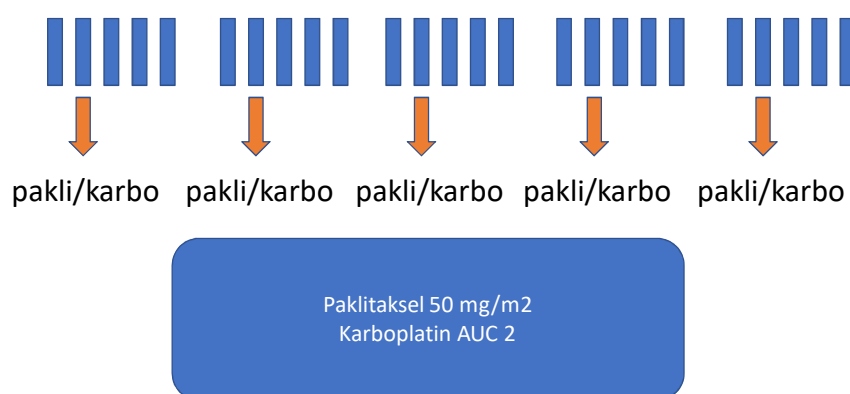
Shema zdravljenja 5FU/CIS

$$25 \times 1,8 \text{ Gy} = 45 \text{ Gy}$$

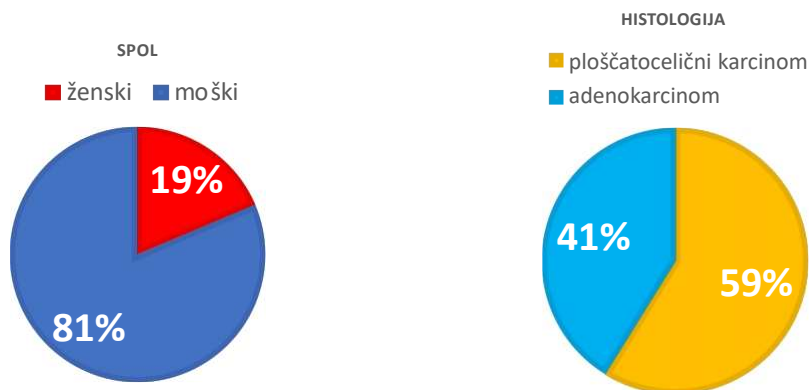


Shema zdravljenja pakli/karbo

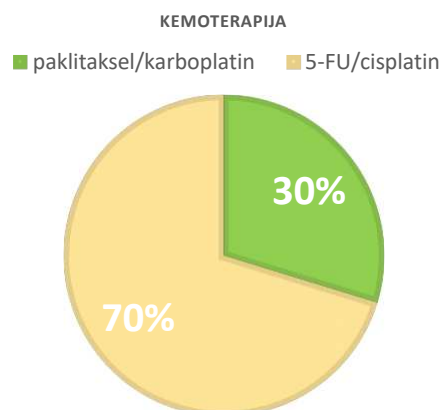
$$25 \times 1,8 \text{ Gy} = 45 \text{ Gy}$$



IMRT požiralnik predop 2013-2021

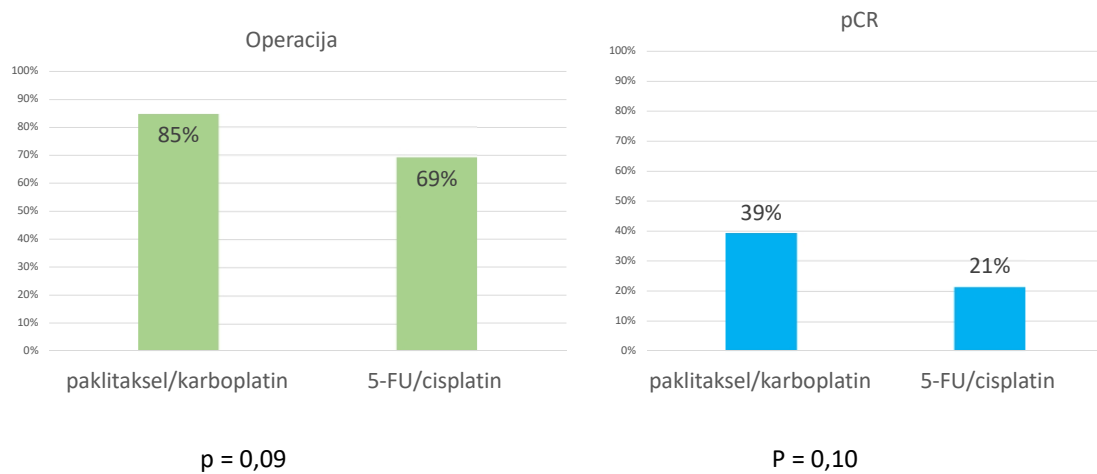


IMRT požiralnik predop 2013-2021

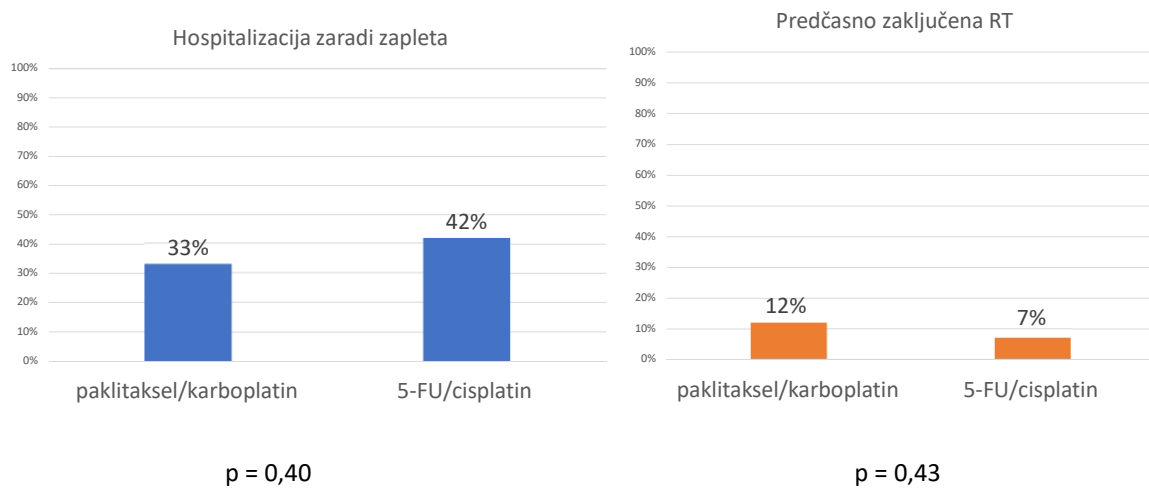


Primerjava konkomitantne KT

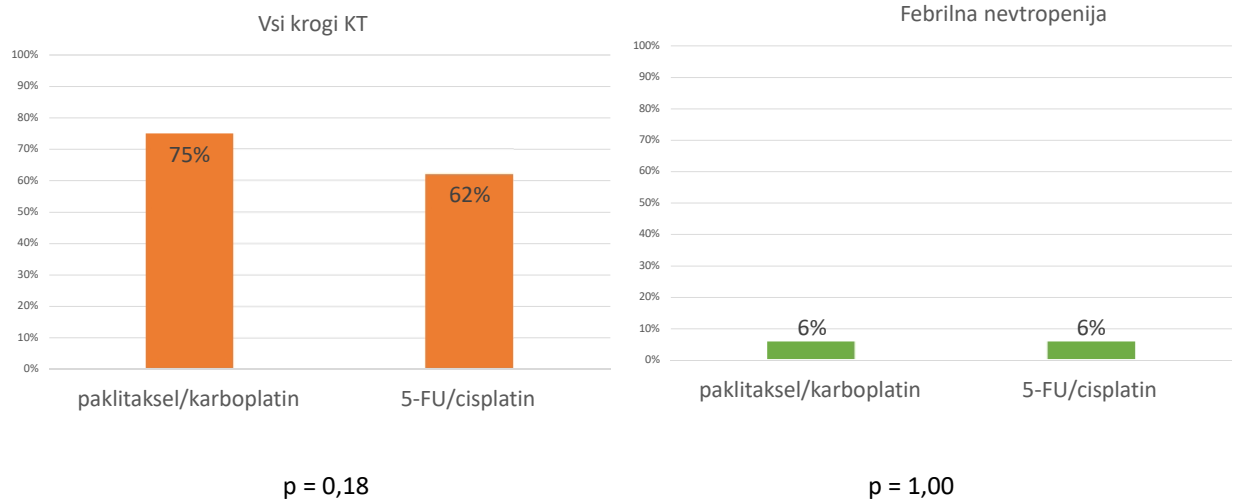
CROSS:
pCR 29%



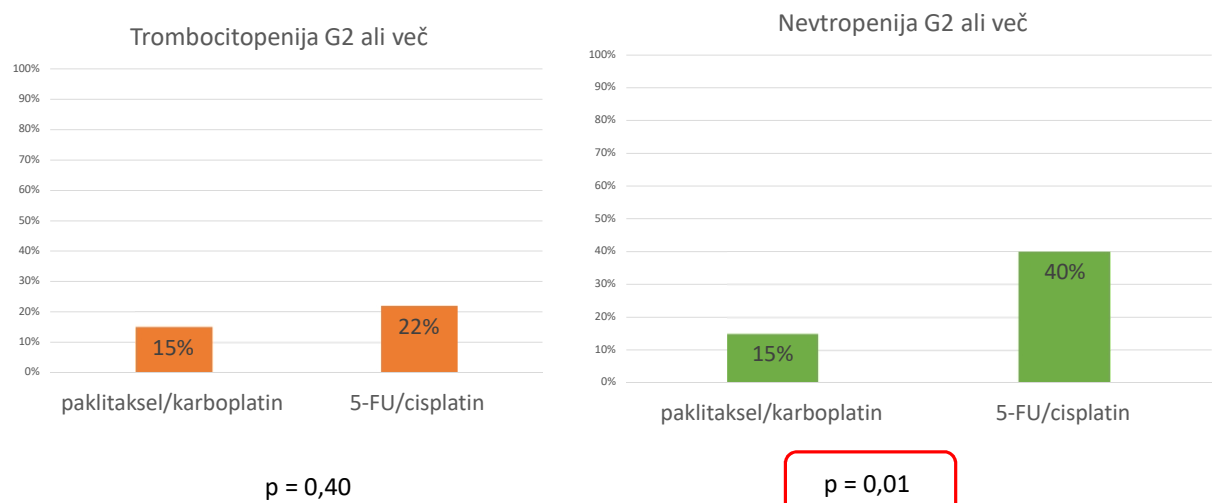
Primerjava konkomitantne KT



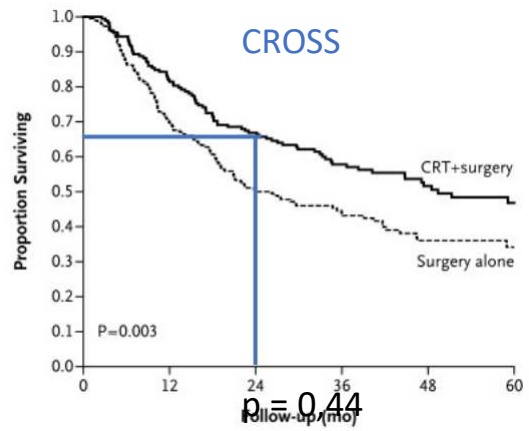
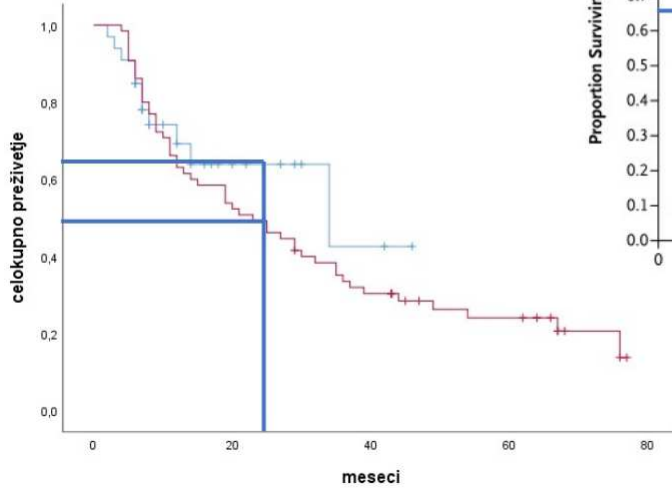
Primerjava konkomitantne KT



Primerjava konkomitantne KT



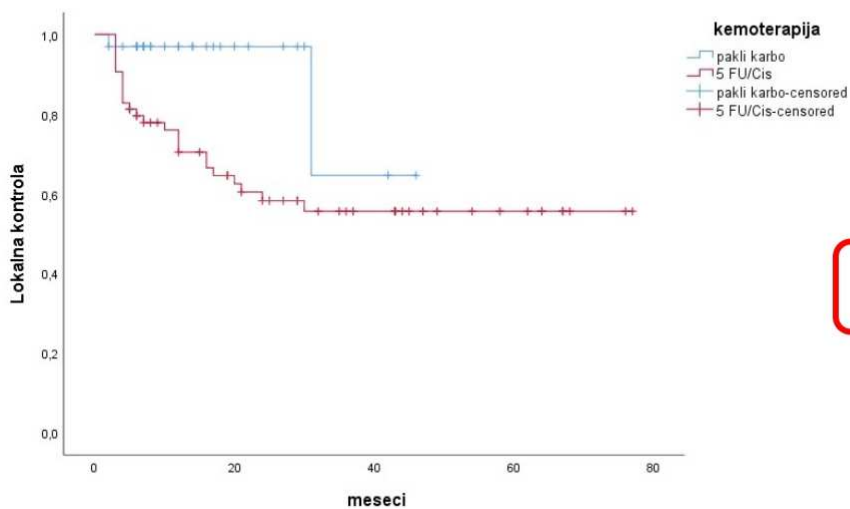
Celokupno preživetje



$p = 0,44$

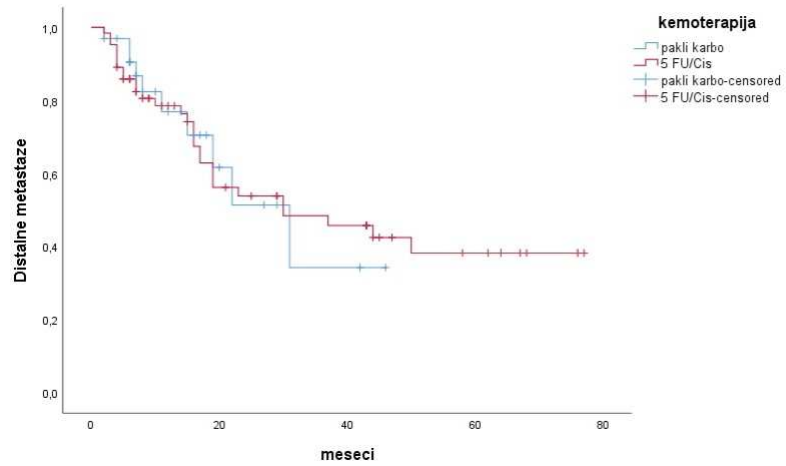
CROSS:
T1N1
T2-3N0-1M0

Lokalna kontrola



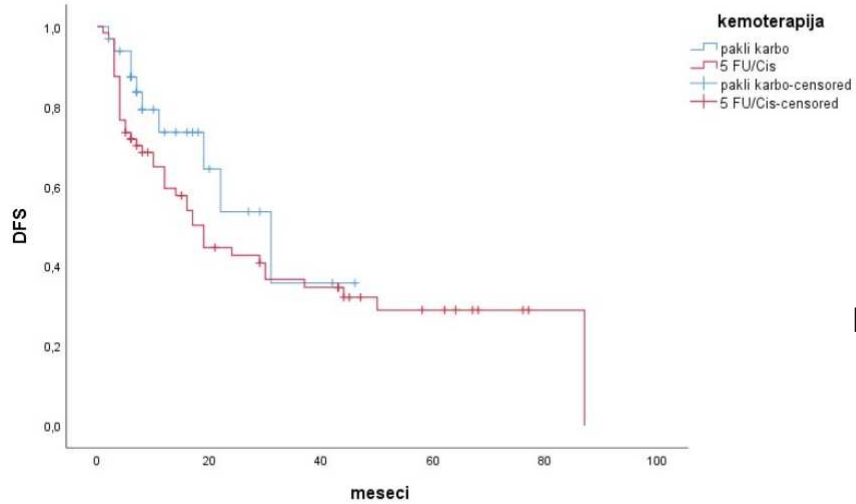
$p = 0,01$

Distalne metastaze



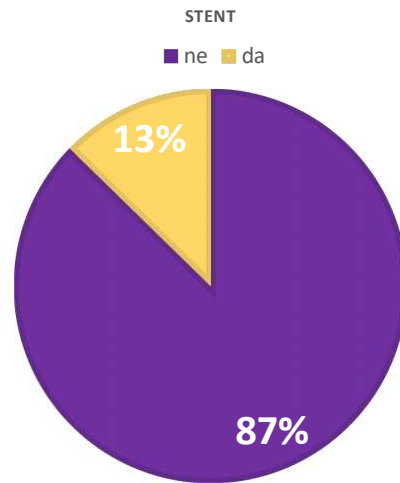
p = 0,94

DFS

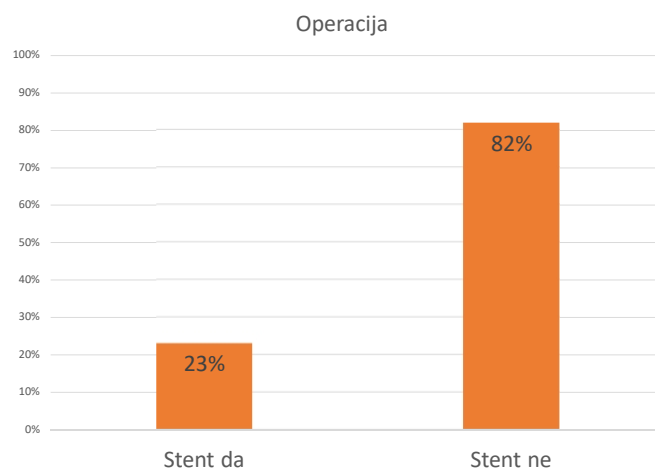


p = 0,19

Bolniki s stentom

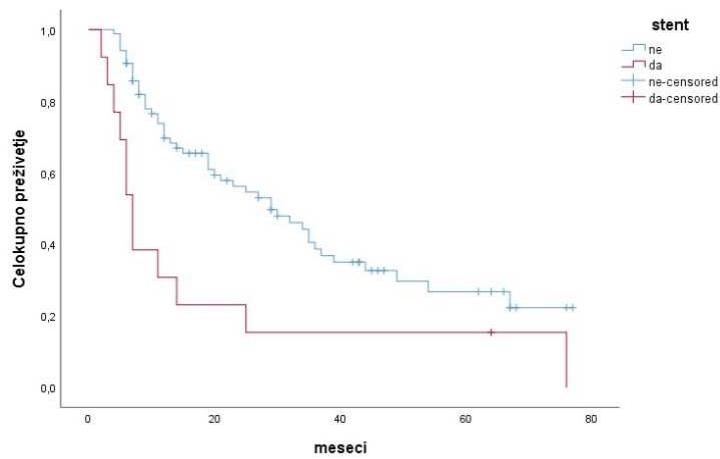


Operacija – stent da/ne



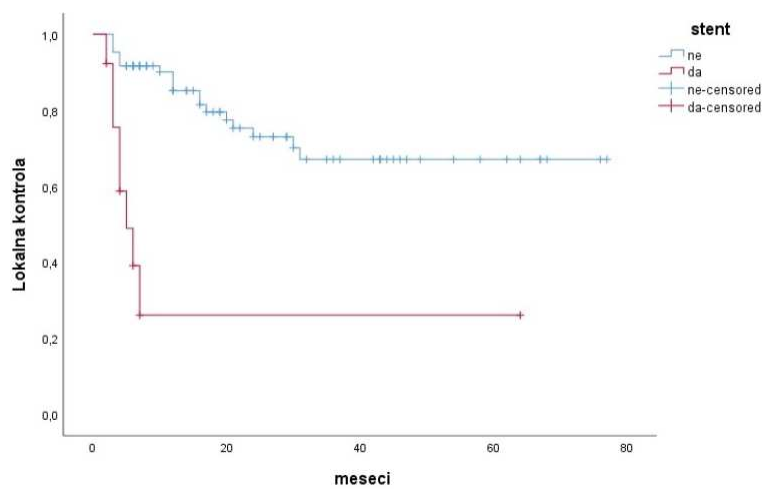
$p = 0,00$

Celokupno preživetje - stent



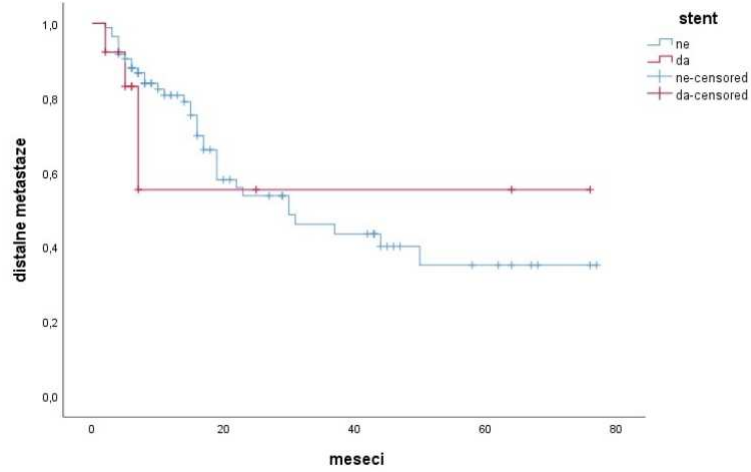
$p = 0,04$

Lokalna kontrola - stent



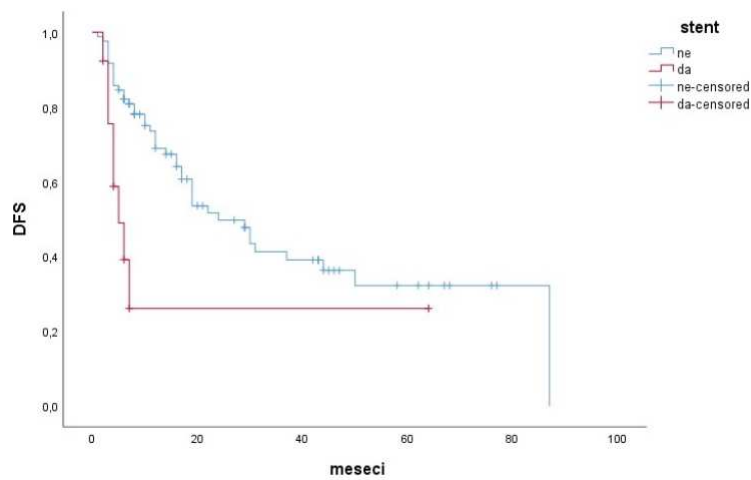
$p = 0,00$

Distalne metastaze - stent

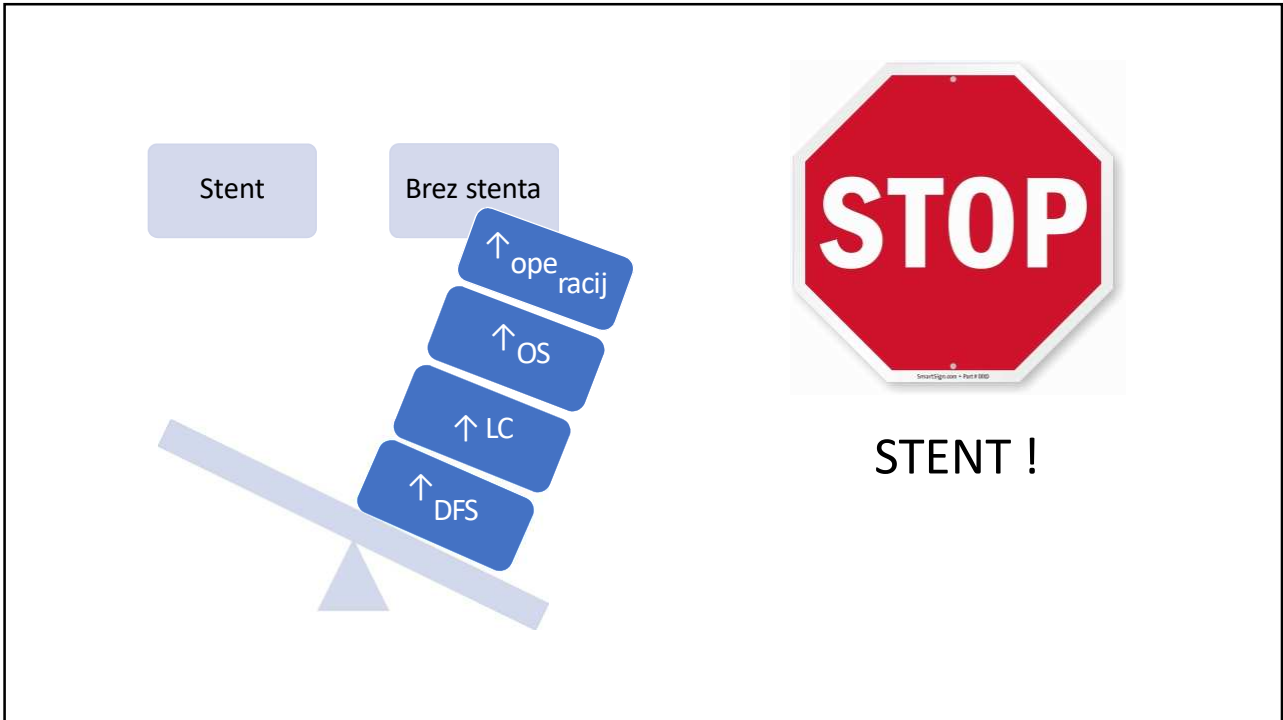
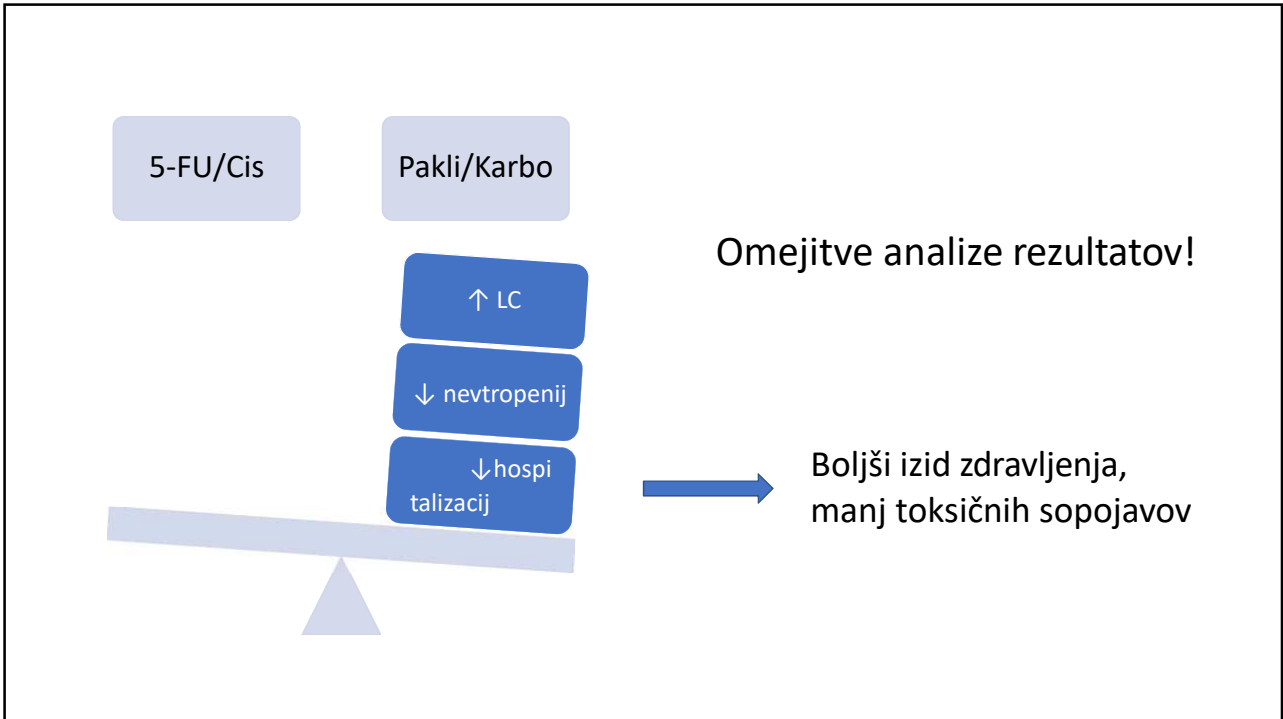


p = 0,84

DFS - stent



p = 0,01



Prikaz primera bolnika s karcinomom požiralnika

11. šola tumorjev prebavil

3.12.2021

Peter Korošec, dr med

Anamneza

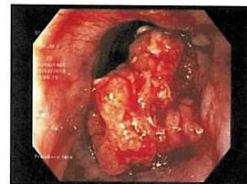
- ▶ M 72 let
- ▶ Družinska: neg.
- ▶ Razvade:
 - Kadilec (15cigaret/dan)
 - Redno uživanje alkohola
- ▶ Pol leta zatikanje trše hrane
- ▶ Hujšanje?

Pridružena obolenja

- ▶ St. po holecistektomiji
- ▶ Arterijska hipertenzija
- ▶ Deformacija vretenc ledveno
- ▶ St. po večkratnih izgubah zavesti med hojo
 - CTA koronarnih arterij (sept. 2019): trožilna koronarna bolezen – spremembe niso hemodinamsko pomembne
 - UZ vratnih arterij (nov. 2019): brez hemodinamsko pomembnih plakov
 - Ehokardiogram (nov. 2019): zmanjšana diastolična funkcija levega prekata (stopnja I), ostalo bp

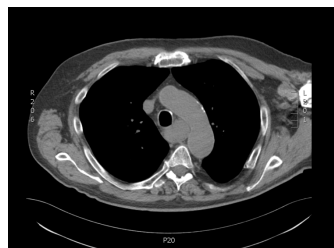
Karcinom požiralnika – diagnostika

- ▶ EGDS (november 2019): V srednji tretjni požiralnika eksofitična rašča na 23–29 cm, prehod za aparat možen
- ▶ Patohistološko: brez vitalne tumorske rasti
- ▶ EGDS + rebiopsija (december 2019): invazivni ploščatocelični karcinom, slabo diferenciran, p40+



Karcinom požiralnika – diagnostika

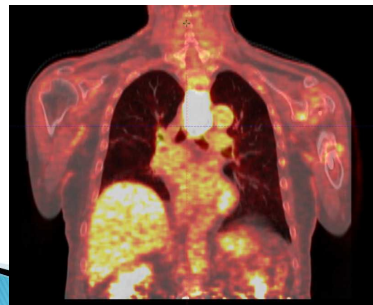
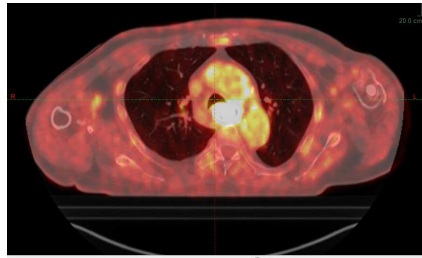
- ▶ **CT prsnega koša (december 2019):** tumor srednje tretjine požiralnika, dolžine 5 cm, trahejo odnava navzpred, več do 7 mm nejasno razmejenih bezgavk v maščevju ob traheji obojestransko
- ▶ **CT abdomna (december 2019):** brez znakov progressa bolezni



Karcinom požiralnika – diagnostika

- ▶ **Traheoskopija (december 2019):** brez preraščanja
- ▶ **PET/CT (januar 2020):** hipermetabolen proces (SUV 27), v dolžini 7,4 cm, spodnji rob se nahaja v višini karine zgornji v višini juguluma, ob zg. robu več drobnih bezgavk do 7mm, lahko vnetne. Brez razsoja.

PET CT (17.1.2020)



Konzilij za bolezni požiralnika

- ▶ 28.1.2020
- ▶ Klinični stadij: SCC, srednja tretjina, T2-3 N+?
- ▶ **Sklep konzilija**
 - Glede na splošno stanje bolnik ni primeren kandidat za radikalno zdravljenje
 - Za paliativno obsevanje + kasneje vstavitv stenta v kolikor bo potrebno

Status

- ▶ PS WHO 1
- ▶ Slabše pokreten (hojca)
- ▶ Prsni koš: bp
- ▶ Abdomen: obsežna umbilikalna kila, ostalo bp
- ▶ Okončine: bp
- ▶ Uživa pasirano hrano

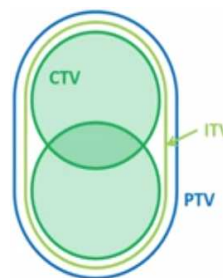
Krvni izvidi

- ▶ Lkc 11.45, Erci 5.99, Hb 153, MCV 83.5, Tr 280, Nevtrofilci (#) 9.20
- ▶ Kreatinin 120, CRP 7

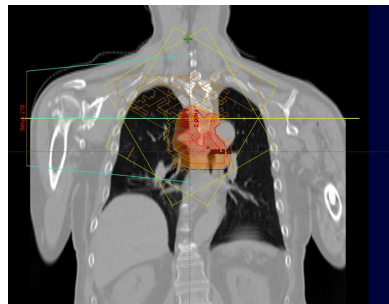
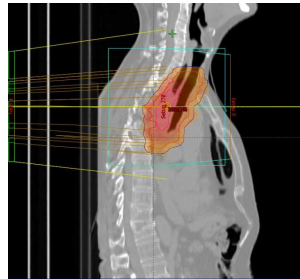
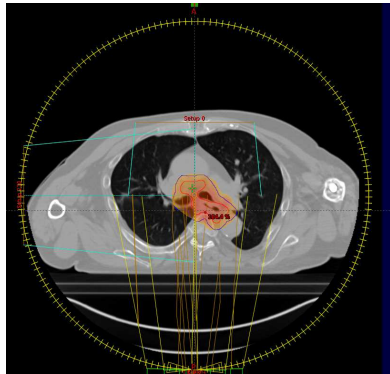
Ob prvem pregledu po konzultaciji odločitev za poskus radikalne RTKT + napotitev v prehransko amb.

Radiokemoterapija

- ▶ 16.3.2020 - 28.4.2020
- ▶ PTV1: $30 \times 1,7 \text{ Gy} = 51 \text{ Gy}$
- ▶ PTV2: $30 \times 1,9 \text{ Gy} = 57 \text{ Gy}$
- ▶ 5 ciklov konkomitantne kemoterapije paclitaxel/karboplatin
- ▶ Lab: trombocitopenija (104), levkopenija (1,26) in nevtropenija (0,82), kronično zvišan kreatinin
- ▶ RD I stopnje

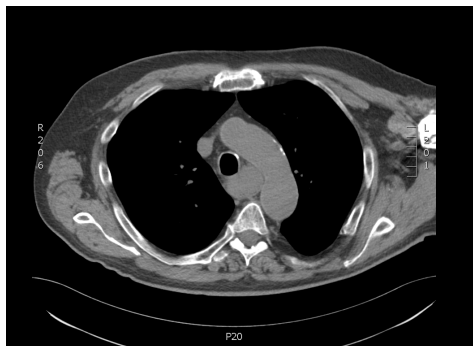


Radiokemoterapija



Sledenje – 6 tednov po RTKT

- ▶ PS WHO 1
- ▶ Zadovoljiv prehranski vnos, pridobil 3 kg
- ▶ Krvni izvidi: kreatinin 108, ostalo bp
- ▶ 1. evalvacijski CT (16.9.2020):
 - Nekoliko zadebeljena stana požiralnika, do 9 mm, manjšega ostanka ni mogoče izključiti, sprememb okolenga maščevja ni videti bezgavke niso povečane



• 19.11.2019



▶ 16.9.2020

Sledenje – december 2020

- ▶ PS WHO 1
- ▶ Pridobil še 4 kg, dobro počutje, apetit bp, uživa vse vrste hrane
- ▶ Krvni izvidi: kreatinin 130, ostalo bp
- ▶ 2. Evalvacijski CT (25.2.2021):
 - Lokalno še vedno zadebeljena stena požiralnik, enako kot predhodno
 - V DSpr zgoščeno področje, znotraj katerega se nakazuje, 8 mm velika kroglasta zgostitev, zasevka ni mogoče izključiti



• 16.9.2020

▶ 25.02.2021



Sledenje – september 2021

- ▶ PS WHO 1
- ▶ Dobro počutje, apetit primeren, teža stabilna
- ▶ Krvni izvidi: kreatinin 140, ostalo bp
- ▶ Naročen na kontrolni CT prsnih organov, do konca leta 2021
- ▶ V oktobru 2021 prebolel Covid 19

Povzetek

- ▶ Problematika obravnave “papirnatih pacientov”
- ▶ Možnost prilagoditve zdravljenja

Poškodbe živcev pri operaciji raka danke

Erik Breclj
Onkološki inštitut

POŠKODBE ŽIVCEV V MEDENICI

TOTALNA MEZOREKTALNA EKSCIZIJA Z OHRANITVIJO ŽIVCEV; STANDARD KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA

- **MOTNJE ODVAJANJA VODE; inkontinenca, motnje praznjenja – do 27%**
- **MOTNJE SPOLNE FUNKCIJE; - 5-55%**
 - APE delež še višji

POŠKODBE ŽIVCEV V MEDENICI

- Dve skupini pelvičnih živcev

- **supralevatorni**: - splahnlični živci (parasimpatikus)
 - superiorni hipogastrični pleksus (hipogastrični živci, simpatikus)
 - Inferiorni hipogastrični pleksus
- **infralevatorni živci**: pudentalni živec (somični)

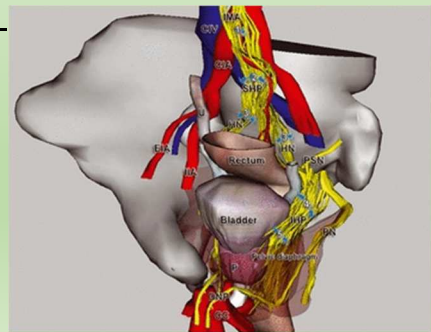
POŠKODBE ŽIVCEV V MEDENICI

SUPERIRONI HIPOGASTRIČNI PLEKSUS S HIPOGASTRIČNIMI ŽIVCI

- pred L5 (iz Th10-L3)
- različne anatomske variante; iz drobnih filamentov iz živca, širina 5-8 mm
- nadaljujejo se v inferiorni hipogastrični pleksus

[Where does pelvic nerve injury occur during rectal surgery for cancer?](#)

Moszkowicz D, Alsaïd B, Bessede T, Penna C, Nordlinger B, Benoît G, Peschard F. Colorectal Dis. 2011 Dec;13(12):1326-34.

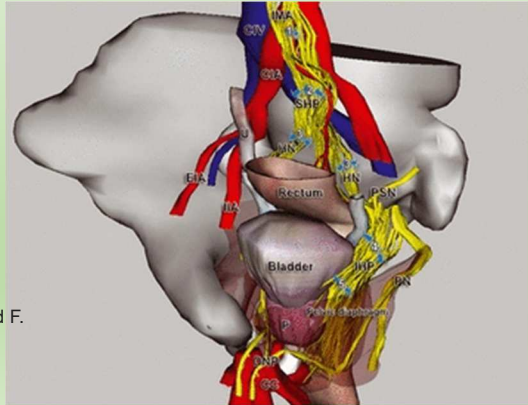


POŠKODBE ŽIVCEV V MEDENICI

SUPERIRONI HIPOGASTRIČNI PLEKSUS S HIPOGASTRIČNIMI ŽIVCI

- **POŠKODBA:** - motnje ejakulacije (retrogradna ejakulacija, izguba ejakulacije)
- inkontinenca za urin, urgentno odvajanje vode

[Where does pelvic nerve injury occur during rectal surgery for cancer?](#)
Moszkowicz D, Alsaid B, Bessede T, Penna C, Nordlinger B, Benoît G, Peschaud F.
Colorectal Dis. 2011 Dec;13(12):1326-34.

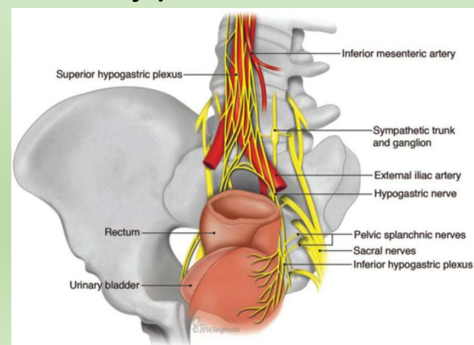


POŠKODBE ŽIVCEV V MEDENICI

Pelvični splahnični živci ali erektilni živci

- iz korenin S3-S4 pri moških in S2-S4 pri ženskah
- v medenico vstopijo skozi sakralne foramine
- potekajo skozi lateralni ligament (ki lahko tudi ne obstaja)

[Pelvic autonomic nerve preservation in radical rectal cancer surgery: changes in the past 3 decades.](#) Chew MH, Yeh YT, Lim E, Seow-Choen F. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016 Aug;4(3):173-85. 2016 Jul 31



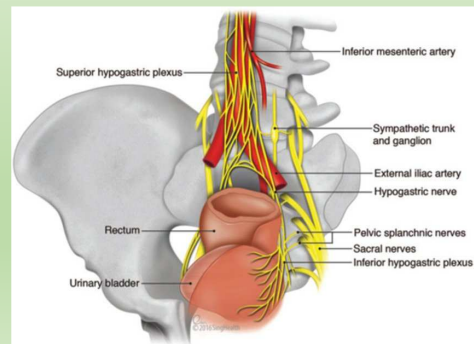
POŠKODBE ŽIVCEV V MEDENICI

Pelvični splahnčni živci ali erektilni živci

- kontrakcije detruzorja, vlaženje nožnice, prekrvavitev genitalij

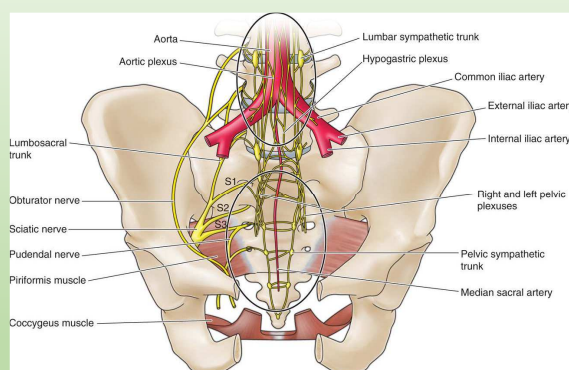
Poškodba

- erektilna disfunkcija
- zmanjšan pretok v vagino in vulvo



POŠKODBE ŽIVCEV V MEDENICI

Inferiorni hipogastrični pleksus; iz niti hipogastričnih živcev in pelvičnih splahnčnih živcev

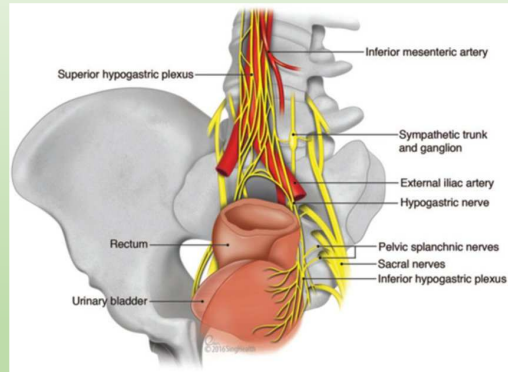


Schultz DM. Inferior hypogastric plexus blockade: a transsacral approach. *Pain Physician*. 2007 Nov;10(6):757-763

POŠKODBE ŽIVCEV V MEDENICI

Inferiorni hipogastrični pleksus;

- mehur
- ureter
- vezikule seminales
- prostatu
- uretra
- corpus cavernozum
- uterus in vagino



[Pelvic autonomic nerve preservation in radical rectal cancer surgery: changes in the past 3 decades.](#) Chew MH, Yeh YT, Lim E, **Seow-Choen F.** Gastroenterol Rep (Oxf). 2016 Aug;4(3):173-85. 2016 Jul 31

POŠKODBE ŽIVCEV V MEDENICI

Inferiorni hipogastrični pleksus;

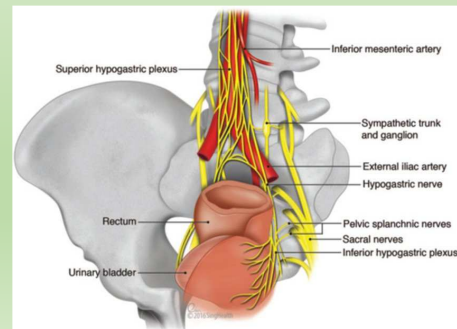
- corpus cavernozum; cavernozni živec- anterolateralno na Denonillierjevi fasciji
- poteka skozi urogenitalno diafragmo vzporedno z uretro
- pri ženskah anatomija nejasna

POŠKODBE ŽIVCEV V MEDENICI

Inferiorni hipogastrični pleksus;

POŠKODBA

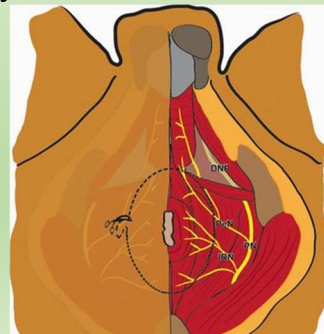
- hude motnje urogenitalne funkcije
- motnje erekcije
- motnje ejakulacije



POŠKODBE ŽIVCEV V MEDENICI

Pudendalni živec

- izhaja iz sakralnega pleksusa S2-S4
- **Perineala veja** senzorna inervacija kože, motorna inervacija ischiokavernozne, bulbicaverne, superficialne transverzalne mišice, uretralni rhabdosfinkter
- **Inferiorni rektalni živec** zunanji sfinkter, senzorna inervacija kože
- **Dorzalni penilni ali klitorisni živec** – corpus cavernozum



[Where does pelvic nerve injury occur during rectal surgery for cancer?](#)

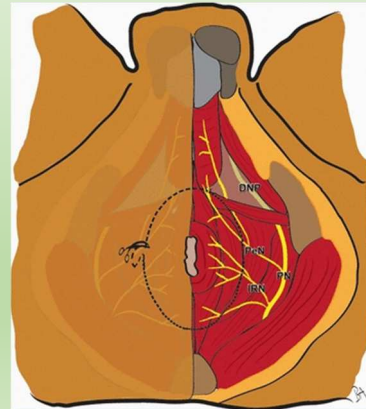
Moszkowicz D, Alsaïd B, Bessède T, Penna C, Nordlinger B, Benoît G, Peschaud F. Colorectal Dis. 2011 Dec;13(12):1326-34.

POŠKODBE ŽIVCEV V MEDENICI

Pudentalni živec

POŠKODBA

- inkontinenca za urin
- senzorna impotenca
- inkontinenca za blato

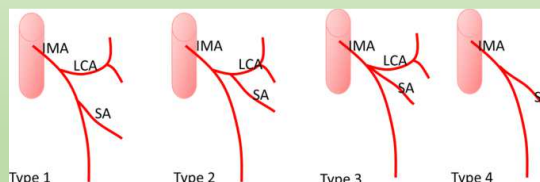


POŠKODBE ŽIVCEV V MEDENICI

KLJUČNA MESTA POŠKODBE ŽIVCEV

LIGIRANJE ART. MEZENTERIKE INFERIOR

- ligiranje 1-2 cm po izstopišču iz aorte
- ohranitev veziva s SHP pred aorto
- pazljiva preparacija posteriorno z odmikanjem živec



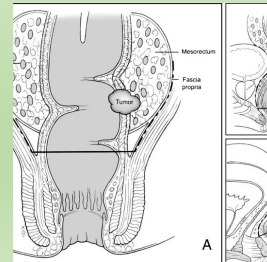
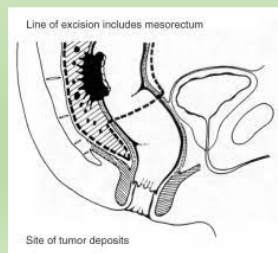
McSweeney, W., Kotakadeniya, R. & Dissabandara, L. [A Comprehensive Review of the Anatomy of the Inferior Mesenteric Artery: Branching Patterns, Variant Anatomy and Clinical Significance](#). *SN Compr. Clin. Med.* 2, 2349–2359 (2020).

POŠKODBE ŽIVCEV V MEDENICI

KLJUČNA MESTA POŠKODBE ŽIVCEV

TOTALNA MEZOTRKTALNA EKSCIZIJA

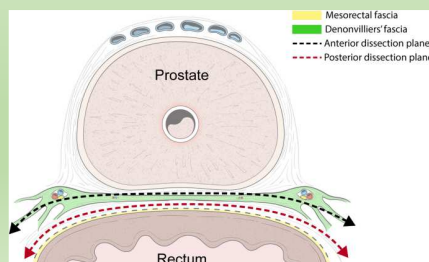
- posterirna disekcija med mezorektumom in živci – poškodba hipogastričnih živcev
- lateralna disekcija: poškodba inferiornega hipogastričnega plexusa



KLJUČNA MESTA POŠKODBE ŽIVCEV

TOTALNA MEZOTRKTALNA EKSCIZIJA

- anteriorna disekcija:
 - **DENONVILLIERJEVA FASCIJA** med mezorektumom in prostato
 - preparacije pred fascijo; poškodba živcev
 - preparacija za fascijo; onkološko sporna



Yang, S.Y., Kim, H.S., Cho, M.S. *et al.* Three-dimensional anatomy of the Denonvilliers' fascia after micro-CT reconstruction. *Sci Rep* 11, 21759 (2021)

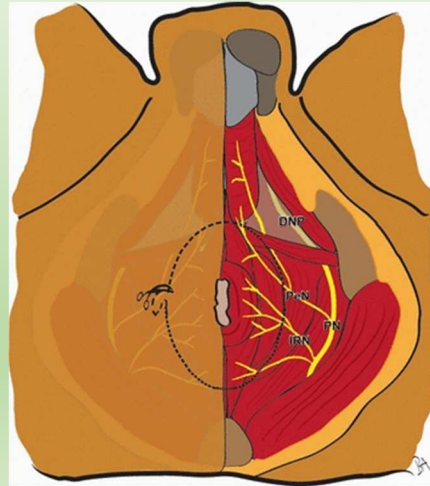
POŠKODBE ŽIVCEV V MEDENICI

KLJUČNA MESTA POŠKODBE ŽIVCEV

TOTALNA MEZOTRKTALNA EKSCIZIJA

ABDOMINOPERINEALNA EKSCIZIJA

- dodatna poškodba perinealnih živcev



POŠKODBE ŽIVCEV V MEDENICI

ZAKLJUČEK-KLJUČNA MESTA POŠKODBE ŽIVCEV

- trudimo se izogniti poškodbi živcev z anatomsko preparacijo
- pogosto težko, še posebej pri visokem BMI in nizkih tumorjih

KAJ LAHKO „POPRAVI“ UROLOG ?

Zdravljenje erektilnih motenj po zdravljenju raka danke

Dejan Bratuš
UKC Maribor

erektilna disfunkcija

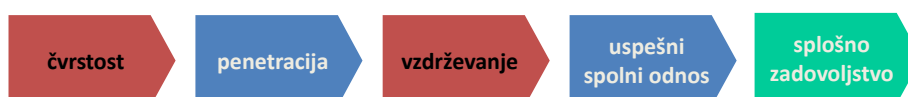
“... trajna nezmožnost doseganja in/ali vzdrževanja erekcije za uspešen zaključek spolnega odnosa “¹

-1st International Consultation on Erectile Dysfunction

erektilna disfunkcija je nesposobnost doseganja in/ali vzdrževanja

penilne erekcije, ki zadostuje za zadovoljivo spolno aktivnost²

-National Institutes of Health



1-Priporočilo iz 1st International Consultation on Erectile Dysfunction. In: Jardin A et al, eds. *Erectile Dysfunction*. Plymouth, UK: Health Publication, Ltd; 2000:711-726.

2-NIH Consensus Statement. 1992;10:1-35.

pred zdravljenjem

- anamneza, status
- osnovne preiskave
- izključitev kontraindikacij za zdravljenje

laboratorijski testi

- krvni sladkor
- lipidogram
- hormonsko testiranje
 - ob kliničnih znakih
 - ob neučinkovitosti PDE 5 inhibitorjev
- ev. dodatni testi
 - PSA

ocena kardiovaskularnega sistema

- običajna spolna aktivnost 3-4 MET
- pri mlajših, z nestalnimi partnerji 5-6 MET
- primerljivo s prehojeno 1 miljo v 20 minutah

- za praktično uporabo :
 - hoja 20 minut
 - po stopnicah v prvo nadstropje

ocena kardiovaskularnega sistema

- visoko tveganje – odsvetovano zdravljenje
 - nestabilna angina pectoris
 - neurejena hipertenzija
 - AMI ali CVI v anamnezi (< 2 tedna)
 - visoko rizične aritmije
 - hipertrofične in druge kardiomiopatije
 - zmerna ali huda okvara zaklopk
 - NYHA IV

ocena kardiovaskularnega sistema

- zmerno tveganje – dodatna kardiološka obravnava
 - 3 ali več rizičnih dejavnikov
 - zmerna, stabilna angina pectoris
 - po AMI (2-6 tednov)
 - izvensrčni zapleti ateroskleroze
 - NYHA III
- nizko tveganje – možno takojšnje zdravljenje

zdravljenje

- sprememba življenjskega sloga
- zdravljenje spremljajočih bolezni
- medikamentozno zdravljenje
 - PDE 5 inhibitorji
 - začetek delovanja
 - trajanje učinka
 - stranski učinki
 - kontraindikacije
 - nadomeščanje testosterona
- psihoterapija

dodatne možnosti zdravljenja

- intrauretralna uporaba alprostadila
- uporaba vakuumskih črpalk
 - pozor pri nakupu!
- LSWT oz. LI-SWT
 - Linear Shockwave Therapy
 - Low-Intensity Shockwave Therapy

invazivno zdravljenje

- intrakavernozna aplikacija vazoaktivnih snovi
- operativni posegi
 - žilne rekostrukcije
 - posegi na venskem sistemu
 - vstavitev penilnih protez

intrakavernozna aplikacija vazoaktivnih snovi

- Alprostadil (Caverject®)
 - 10µg in 20µg injekcije
 - začeti z nizkimi dozami (priapizem!)
 - bolnika naučiti aplikacije
- po potrebi dodajamo:
 - papaverin
 - fentolamin

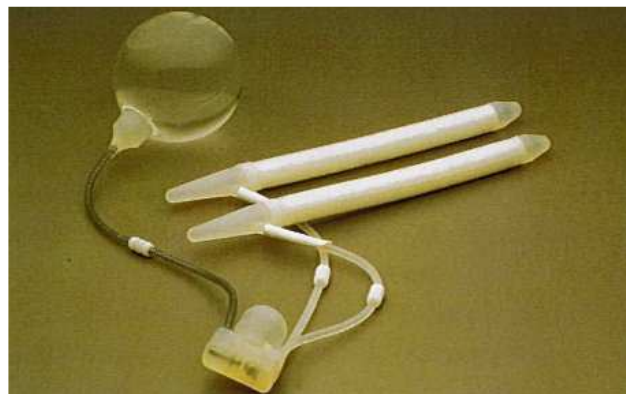
penilne proteze

- kirurška vstavitve cilindrov v kavernoza telesa
- možni zapleti
- bolnike podrobno seznaniti s pričakovanim rezultatom

penilne proteze



penilne proteze



CITOREDUKTIVNA KIRURGIJA IN HIPEC PRI KARCINOMU ŽELODCA

Ljubljana, 3.12.2021

doc.dr. Rok Petrič, dr.med.

UVOD

- karcinom želodca (KŽ) predstavlja tretji glavni vzrok umrljivosti zaradi raka v svetu,
- peritonej najpogostejše mesto zasevanja,
- do 60% bolnikov z KŽ v naravnem poteku bolezni razvije peritonealne zasevke,
- indeks peritonealne karcinomatose (PCI) – ocena velikosti zasevkov in obseg po trebušni votlini

UVOD II

Karcinom želodca

- 21% lokalizirana bolezen
- 39% infiltracija okolnih tkiv
- 40% metastatska bolezen

organ	pogostost
jetra	50%
peritonej	32%
pljuča	15%
kosti	21%

Minicozzi et al. Eur J Cancer, 2017
Riihimaki et al. Oncotarget, 2016

UVOD III

Karcinoza peritoneja povzroča:

- napetost trebuha zaradi ascitesa,
- maligna zapore črevesa,
- podhranjenost in kaheksija
- neobvladljive bolečine

**Pomembno slabša
kakovost življenja
bolnikov!**

- Slaba prognoza
- Srednje preživetje od 1 do 5 mesecev
- Terminalna faza bolezni

UVOD IV

- V zadnjih 20 letih intenzivne raziskave glede zdravljenja zasevkov raka po peritoneju
- Citoreduktivna kirurgija (CRS) v kombinaciji s hipertermično intraperitonealno kemoterapijo (HIPEC) predstavlja danes standardno zdravljenje
 - psevdomiksoma peritoneja
 - peritonealnega mezotelioma
 - izbranih bolnikov s PK zaradi RDČD

Thomassen et al. Int J Cancer, 2014
Ji et al. Int J Hypertherm, 2017

Hipertermija in IP KT

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

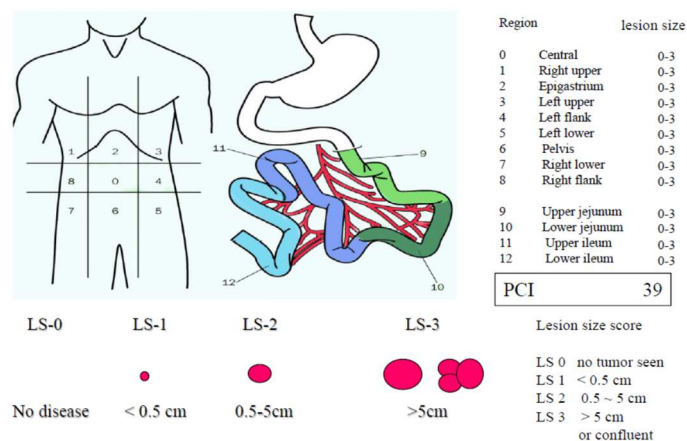
Elias et al. EJC, 2014

Kvantitativni prognostični kazalci

- PCI (peritoneal carcinomatosis index)
- CCS (completeness of cytoreduction)
- PSS (prior surgical score)



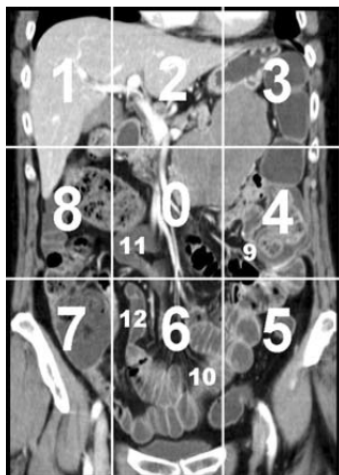
Indeks peritonealne karcinomatoze (PCI)



Yonemura et al. EJSO, 2016

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

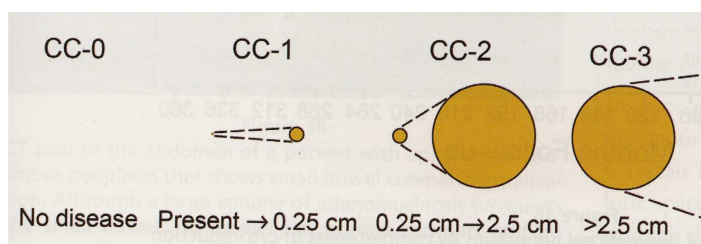
Indeks peritonealne karcinomatoze (PCI)



- 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

Pfannenberg Ann Surg Oncol (2009)

Completeness of Cytoreduction after surgery (CC Score)



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

Prior Surgical Score (PSS)

Opredeli obseg kirurških posegov pred kompletno CRS in HIPEC-om.

- PSS 0 – 1 regija
- PSS 1 – 2 do 5 regij
- PSS 2 – 5 ali več regij
- PSS 3 – kompletna CRS brez HIPEC

KARCINOM ŽELODCA

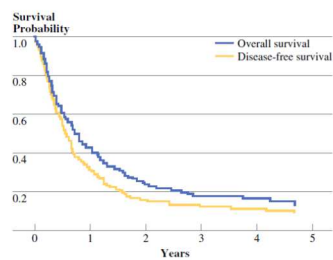
- Maligni potencial pri KŽ je večji kot pri PMP in RDČD
- Gastrektomija in D2 limfadenektomija (lokalna kontrola)
- Izboljšani režimi sistemskega zdravljenja (sistemska kontrola)
- Regionalna kontrola? Karcinoza peritoneja....

Thomassen et al. Int J Cancer, 2014
Ji et al. Int J Hypertherm, 2017

RAZISKAVE...

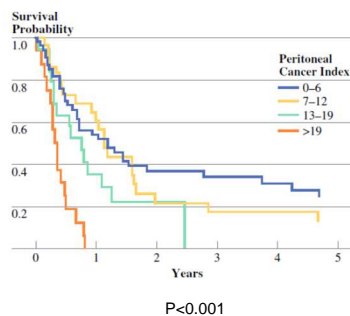
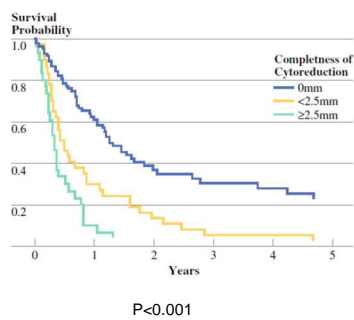
Glehen, 2010

- RPM (15 centrov)
- 159b KŽ z KP (1989 – 2007); CRS + HIPEC/EPIC
- mFU 20,4 m
- Umrljivost 6,5%
- Pooperativni zapleti (gIII) 27,8%
- mOS 9,2 m
- OS
 - 1y 43%
 - 3y 18%
 - 5y 13%



Glehen et al. Ann Surg Oncol 2010

Glehen, 2010



Glehen et al. Ann Surg Oncol 2010

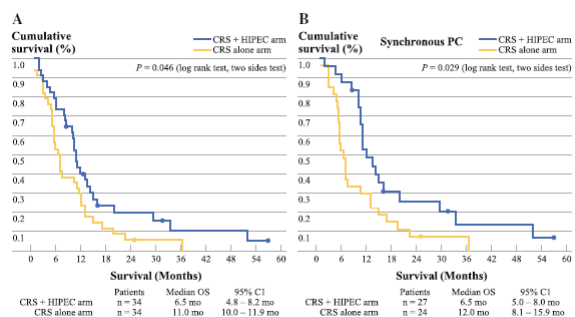
Yang, 2011

- PR FIII
- 68b KŽ z KP
- CRS vs CRS + HIPEC
- mPCI 15 v obeh skupinah
- CCS = 0 – 59% v obeh skupinah
- mFU 32 m
- mOS
 - CRS – 6,5 m
 - CRS + HIPEC 11 m

OS	CRS	CRS + HIPEC
1y	29,4%	41,2%
2y	5,9%	14,7%
3y	0%	5,9%

Yang et al. Ann Surg Oncol 2011

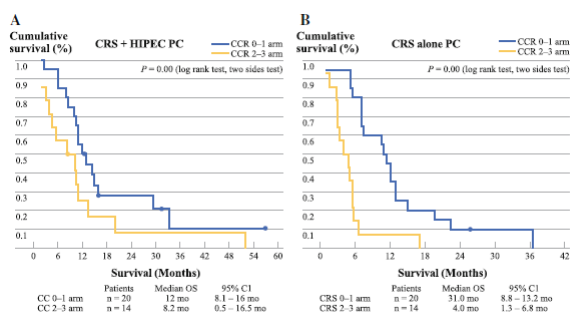
Yang, 2011



CRS in HIPEC izboljšata preživetje pri bolnikih s KP pri KŽ, še posebej pri tistih s sinhrono KP

Yang et al. Ann Surg Oncol 2011

Yang, 2011



Kljub popolni CRS je bilo preživetje v skupini s CRS in HIPECom boljše

Yang et al. Ann Surg Oncol 2011

Yang, 2011

TABLE 2 Multivariate analysis on factors influencing survival

Covariate	χ^2	P value	Hazard ratio	95% CI
Sex (M vs. F)	0.099	0.753	1.101	0.605–2.002
Age (<60 years vs. ≥60 years)	0.638	0.425	1.275	0.702–2.317
PCI (low PCI vs. high PCI)	0.292	0.589	1.222	0.590–2.529
Treatment (CRS + HIPEC vs. CRS alone)	9.871	0.002	2.617	1.436–4.769
PC state (synchronous vs. metachronous)	5.438	0.02	2.228	1.136–4.367
CC (0–1 vs. 2–3)	8.585	0.003	2.794	1.405–5.556
Chemotherapy (≥6 vs. <6 cycles)	15.649	0	3.344	1.838–6.061
SAE (no vs. yes)	13.765	0	4.295	1.989–9.274

PCI Peritoneal carcinomatosis index, CRS cytoreductive surgery, HIPEC hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, PC peritoneal carcinomatosis, CC completeness of cytoreduction, SAE serious adverse events

Yang et al. Ann Surg Oncol 2011

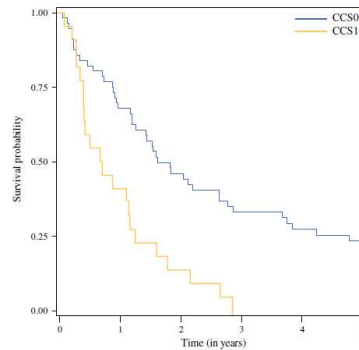
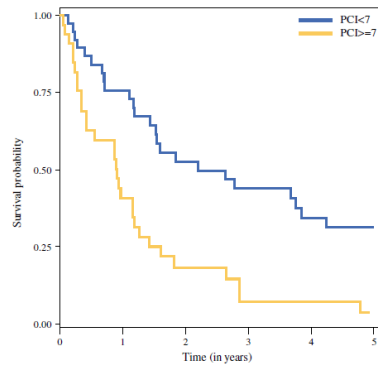
Chia, 2016

- retrospektivna
- 81 b (5 centrov v FRA)
- CCS=0 – 73%
- Sinhrona CRS in HIPEC 76%
- Min FU 5 let
- Median PCI = 6
- Zapleti 47%
- Umrljivost 6,2%

5y OS 18%
Brez bolezn 11%

Chia, Ann Surg Oncol 2016

Chia, 2016



Multivariatna analiza

- Sinhrona resekcija in HIPEC
- PCI < 7
- CCS = 0

Chia, *Ann Surg Oncol* 2016

Caro, 2018

- prospektivna
- 35b KŽ z KP oz. pozitivno citologijo izpirka
- CCS = 0 – 94%
- mFU 54 m
- Zapleti 25,7%
- Reoperacija 20%
- Umrljivost 5,7%

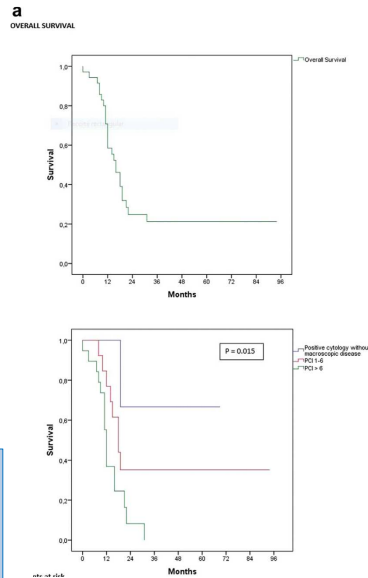
Caro, *EJSO* 2018

Caro, 2018

- mOS 16 mesecev
 - PCI<6 – mOS 19 m
 - PCI>6 – mOS 12 m
- OS 1y - 70,8%
- 3y – 21,3%
- 5y - 21,3%
- mDFS – 7 m
- DFS – 1y – 35,5%
 - 3y – 21,3%
 - 5 y – 17%

Caro, EJSO 2018

PCI<6
1y OS 81,3%
3y OS 41,3%



Caro, 2018

Univariate analysis of predictors for overall survival.

Item	P	Hazard Ratio (HR)	95% CI
ECOG 1 or 2	0.079	2.038	(0.920–4.517)
PCI > 6	0.010	3.024	(1.305–7.007)
CCS 1 or CCS 2	0.463	1.728	(0.401–7.453)
Lauren type Diffuse	0.092	2.360	(0.870–6.403)
pT4	0.006	3.368	(1.424–7.963)
Signet ring cells	0.624	1.227	(0.542–2.774)
Vascular invasion	0.003	3.595	(1.544–8.369)
Lymphatic invasion	0.045	3.023	(1.027–8.897)
Perineural invasion	0.003	5.352	(1.791–15.991)
N+	0.073	37.025	(0.717–1912.369)
Splenectomy	0.076	3.053	(0.889–10.477)
Severe adverse events	0.762	0.884	(0.399–1.959)
Adjuvant chemotherapy	0.601	1.233	(0.562–2.708)

Caro, EJSO 2018

Kim, 2018

- prospektivna
- 38 b CRS + HIPEC
- mPCI = 15 (0 – 39)
- CCS = 0 – 55,2%
- Zapleti 42%
- Umrljivost 5,7%

CRS in HIPEC – verjetna korist za izbrane bolnike, vendar z visoko stopnjo zapletov in umrljivosti

Kim, *J Gastric Cancer* 2018

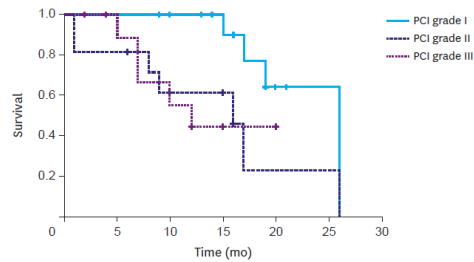


Fig. 2. Median survival time according to the peritoneal cancer index (PCI: grade I, 26 months; grade II, 16 months; and grade III, 12 months; P=0,041). PCI = peritoneal cancer index.

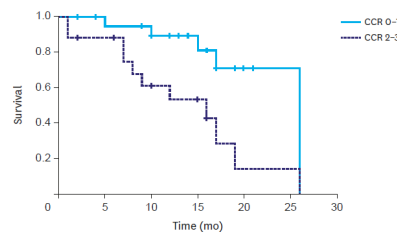


Fig. 3. Median survival time according to the CCR (CCR 0/1, 26 months and CCR 2/3, 16 months; P=0,006). CCR = completeness of cytoreduction.

Ji, 2017

- 1659 b RS
- 204 b PR
- retrospektivne
- prospektivne
- kohortne
- Evropa 12
- Azija 13
- ZDA 4

mOS

	CRS	CRS + HIPEC
Prospekt. (5)	5,4 m	11 m
Retrospekt (8)	7,9 m	13,3 m

Retrospekt. kohort. (16) – mOS 13,3 m
 - 1 y OS – 50%
 - 2 y OS – 35,8%
 - 3 y OS – 13%

Ji et al. *Int J Hypertherm*, 2017

Ji, 2017

- Izpiljene kirurške tehnike omogočajo lokalno kontrolo, napredek v sistemskem zdravljenju predstavlja boljšo sistemsko kontrolo. Problem pa ostaja regionalna kontrola preprečevanja nastanka KP, ki je najpogostejši in najgresivnejši način razsoja KŽ
- Izbor bolnikov (PCI, CCRS)
- Standardizacija protokolov za CRS in HIPEC
- CRS in HIPEC je obetavna kombinirana metoda zdravljenja KP zaradi KŽ, ki daje vzpodbudne rezultate, potrebuje pa dodatno evaluacijo v randomiziranih kontroliranih raziskavah.

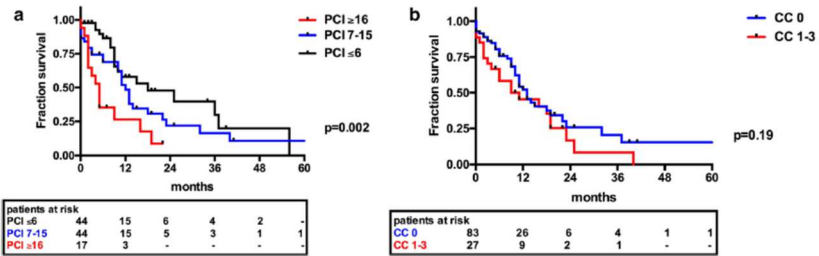
Ji et al. Int J Hypertherm, 2017

Rau, 2020

- 225 b, 38 centrov v Nemčiji, 2011 – 2016
- 113 m, 112 ž
- 53,4 let
- mPCI=8 (1 – 30)
- CCS=0 – 71,6%
- Zapleti 17%
- Umrljivost 5,1%
- mOS 13 m
- 5y – 6%

Rau et al Gastric Cancer, 2020

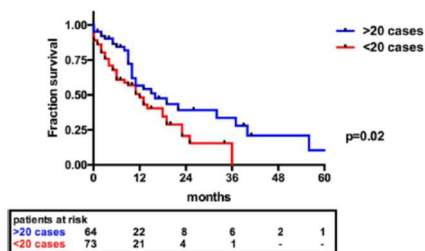
Rau, 2020



PCI	mOS
0 - 6	18 m
7 - 15	12 m
16 - 39	5 m

Rau et al Gastric Cancer, 2020

Rau, 2020



- HIPEC in CRS pri KŽ imata sprejemljivo morbiditeto in mortaliteto
- Bolniki z nizkim PCI imajo dobrobit v preživetju
- Najboljši rezultati so iz t.i. „high volume“ centrov

Rau et al Gastric Cancer, 2020

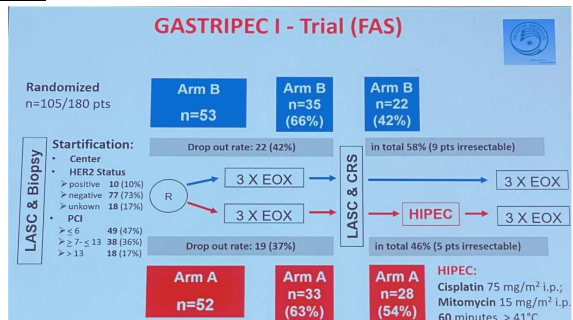
GASTRIPEC

- PRM faze III (Nemčija) 2014→ 10/2020 105p
- Bolniki s KŽ in karcinozo peritoneja
- Neoadj KT + CRS + HIPEC + poop KT

vs

Neoadj KT + CRS + poop KT

Rau, ESO 2021



GASTRICHIP

- PRM faze III (Francija) 2013→ 2026
- Bolniki z napredovalim KŽ z visokim tveganjem za razvoj KP
- gastrektomija + adj.HIPEC

vs

gastrektomija

- 5y OS
- DFS

- 5/2016 - ni razlike v umrljivosti in morbiditeti
- 10/2016 - 1 smrt v skupini z HIPECom
- - morbiditeta 28,4% vs 26,2%

ZAKLJUČEK

- KP pri KŽ ima slabo prognozo
- Preživetje je pri izbranih bolnikih z uporabo predoperativnega systemskega zdravljenja, CRS in HIPECa boljše
- Bolniki z izolirano pozitivno citologijo izpirka trebušne votline oziroma PCI < 6 imajo vzpodbudno preživetje
- Zgodnje odkrivanje KP tako omogoča ustrezno izbiro bolnikov in posledično boljše preživetje
- CRS in HIPEC v okviru študij

Vloga diagnostične laparoskopije pri določanju stadija raka želodca

Sonja Kramer, dr. med.



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Diagnostična laparoskopija pri raku želodca

- Način zdravljenja raka želodca je odvisen od stadija bolezni
- Pri napredovali bolezni operacija ne izboljša preživetja
- Lokalno napredoval rak želodca bolje zdraviti sistemsko
- Natančna dolčitev stadija: dober CT (endo UZ, PET CT)
- Delež bolnikov z neprepoznanim lokalnim razsojem
- Nepotrebna laparotomija, zamik sist. TH

Diagnostična laparoskopija pri raku želodca

- Odkrivanje okultnih peritonealnih zasevkov
- Pridobitev citološkega izpirka
- Uporaba endoskopskega UZ – jetrne metastaze

INDIKACIJE:

- Želodčni rak T3 in T4 (resektabilen), N0 M0 na slikovnih preiskavah
- Pred začetkom sistemskega zdravljenja za evaluacijo – Japonska

KONTRAINDIKACIJE:

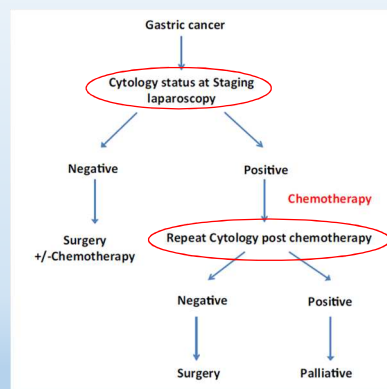
- perforacija, krvavitev, obstrukcija – paliativni poseg
- Predhodne večje operacije v zg. abdomnu

Diagnostična laparoskopija pri raku želodca

- LPSC, varno, do 1 ure
- Poseg lahko večkrat ponovimo
- Splošna anestezija
- Pregled trebušne votline bursa omentalis? zadnja stena želodca?
- Biopsija
- Izpiranje in aspiracija za citološko preiskavo??
 - ? ml ? 200 – 500 – 1000?
- Uporaba endoskopskega UZ – jetrne metastaze
- Uporaba P0/1, Cy 0/1

Diagnostična laparoskopija pri raku želodca

- enostaven rutinski poseg
- determinira stadij - natančnost 90 – 100 %
- odkrije peritonealne metastaze (natančnost: LPSC 69%, UZ 23% CT 8%)
- odkrije bolnike z napredovalo boleznijo, ki so primernih za sistemsko ali paliativno zdravljenje (~ 57%)
- Citološki izpirek korelira s T stadijem (T1/T2: 0%, T3/T4: 10 %, M+: 59%)
- ni nepotrebne laparotomije
- hitrejše okrevanje – zgodnejša KT (~ 40%)
- Ponovljena DL – po sistemskem zdravljenju



Diagnostična laparoskopija pri raku želodca

- zapleti (0,4%): krvavitev, infekci, poškodba visceralnih organov
- lažno negativni izvid 2 – 17%
- zamik pri zdravljenju
- Ni primerjalnih raziskav med diagnostično laparoskopijo in eksplorativno laparotomijo
- Razlike : uporaba UZ med LPSC, izpiranje, ...

Table A2. Volume aspirated

How much fluid do you send for cytology?	
A standard suction trap (approximately 30 mL)	9 (17.31%)
Approximately 100 mL	15 (28.85%)
Half a suction canister (>500 mL)	29 (53.85%)

Review ANZ J Surg. 2021 Jan;91(1-2):13-18.

Survey and literature review on the importance of peritoneal cytology in staging and treatment of gastric cancer: always wash it before you treat it
Mark C Harris, Andrew J Cockbain, Patrick W McQuillan, Harsh A Kanhere

Diagnostična laparoskopija pri raku želodca

- Varen poseg
- Minimalno invaziven
- Primeren za bolnike s T3/T4 tumorji
- Lahko predoperativno ali pred začetkom sistemskega zdravljenja
- Prepreči nepotrebno laparotomijo
- Krajši odmik od KT
- Opredelitev učinka KT ob ponovljeni preiskavi (second look)
- V primeru konvezije Cy1 v Cy0 – po KT operativno zdravljenje, boljše preživetje

Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis

Sara Jamel¹ · Sheraz R. Markar¹ · George Malietzis¹ · Amish Acharya¹ · Thanos Athanasiou¹ · George B. Hanna¹

Gastric Cancer (2018) 21:10–18
<https://doi.org/10.1007/s10120-017-0749-y>

Conclusion This study suggests that patients with initial positive cytology may have a good prognosis following neoadjuvant treatment if the cytology results change to negative after treatment.

Fig. 3 Forrest plot for pooled analysis demonstrated that negative cytology results following neoadjuvant chemotherapy were associated with significantly improved overall survival (HR, 0.42; 95% CI, 0.31–0.57; $P < 0.0001$)

Neoadjuvant RX (Pos to Neg Cyt) Vs Positive Cytology (OS)

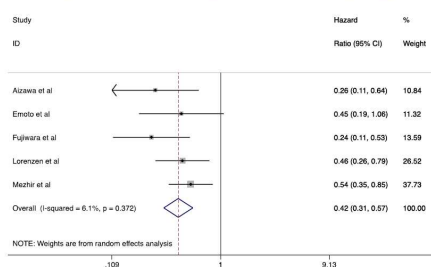
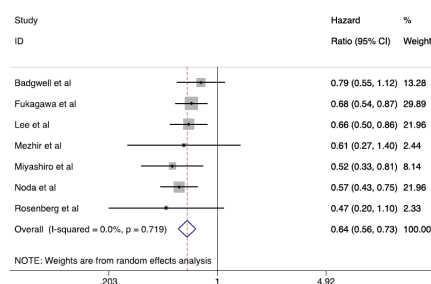


Fig. 4 Pooled analysis demonstrated that positive cytology in the absence of macroscopic peritoneal disease was associated with significantly improved overall survival (HR, 0.64; 95% CI, 0.56–0.73; $P < 0.0001$)

C+ P+ Vs C+ P-



Kirurško zdravljenje zasevkov raka želodca

asist. dr. Jan Žmuc¹, dr. Luka Čavka², prof. dr. Stojan Potrč²

¹OI Ljubljana, ²UKC Maribor

11. šola tumorjev prebavil

2. in 3. december 2021

Onkološki inštitut Ljubljana

Namen predavanja

1. Kdaj (če sploh kdaj) je smiselna kirurška odstranitev zasevkov pri bolnikih z rakom želodca (Žmuc)
2. Prikaz primera zdravljenja oligometastatskega, HER-2 pozitivnega raka želodca (Čavka, prof. Potrč)

Uvod

- Povprečno 462 zbolelih za rakom želodca na leto v Sloveniji
- Približno tretjina bolnikov ima ob postavitvi diagnoze razsejano bolezen
- Najpogostejši razsoj v jetra, po peritoneju in ekstra-regionalne bezgavke
- Pri razsejanem raku želodca je 5-letno preživetje 3 % (Zadnik et al. 2020)

Kaj pravijo smernice

- Trenutno smernice ne priporočajo radikalnega kirurškega zdravljenja pri razsejanem raku želodca
- Omejena vloga tudi paliativnih kirurških posegov (Fujitani et al. 2016)
- Preživetje podaljša predvsem sistemska terapija (Wagner et al. 2017)

Chemotherapy versus best supportive care for advanced gastric cancer

Patient or population: people with advanced gastric cancer
Settings: outpatient clinics participating in international multicentre studies
Intervention: chemotherapy

Control: best supportive care alone

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)
	Assumed risk	Corresponding risk	
	Best supportive care	Chemotherapy	
Overall survival	Study population		HR 0.37 (0.24 to 0.55)
	4.3 months	11.0 months	
Time to progression	Study population		HR 0.31 (0.22 to 0.43)
	2.5 months	7.4 months	

Kaj pravijo smernice

ESMO

specific situations

metastasectomy

In general, patients with metastatic cancer do not benefit from resection of metastases. Uncontrolled case series have demonstrated prolonged survival for selected patients undergoing liver and lung metastasectomy and surgical removal of Krukenberg tumours [V, C] [88–90]. The randomised REGATTA trial established (in an Asian patient population) that gastrectomy in patients with limited metastatic disease does not improve survival [I, A] [91]. Until further evidence is presented, both gastrectomy and metastasectomy should be considered experimental for patients with gastric cancer.

NCCN

Non-surgical Candidates

ER is recommended for non-surgical candidates with cTis or cT1a tumors. Non-surgical candidates with locoregional disease should receive palliative management/best supportive care. **All patients diagnosed with metastatic disease are considered non-surgical candidates and should be treated with palliative management/best supportive care.** See the

Kaj pravijo smernice

JGCA

CQ8 Is hepatectomy recommended for metastasis from gastric cancer?

Recommendation Surgical resection is weakly recommended for cases with small number of metastases with no other incurable factor.

CQ5 Is extended gastrectomy with neoadjuvant chemotherapy recommended in patients with extensive lymph node metastases which are borderline resectable?

Recommendation Extended gastrectomy with neoadjuvant chemotherapy is weakly recommended for cases that fulfill the following criteria and have no other non-curative factors: a small number of nodal swelling limited to the No.16a2, b1 region and/or swollen lymph nodes that are borderline resectable around the branches of celiac artery (see CQ26).

Priporočila OI

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI

Načeloma se le redko odločimo za kirurško zdravljenje metastatskega raka želodca. V prvi vrsti pride v poštev pri metastatski bolezni sistemska terapija, ki je v študijah pokazala izboljšanje preživetja v primerjavi samo s podpornim paliativnim zdravljenjem.

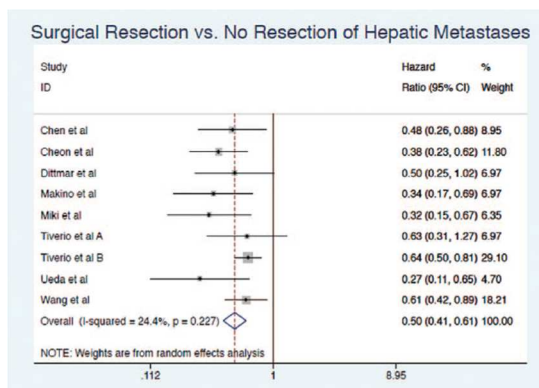
V nekaterih retrospektivnih študijah so dokazali boljše preživetje bolnikov z oligometastatsko boleznijo na jetrih, ki so bili zdravljeni tudi s kirurškim lokalnim zdravljenjem jetrnih metastaz, pa tudi z ablacijskimi metodami. Delež bolnikov z metastazami na jetrih, ki so bili operirani, je v vseh študijah zelo nizek. Bolnike, ki bi bili zaradi oligometastatske bolezni potencialno primerni za kirurško zdravljenje, morajo biti predstavljeni na multidisciplinarnem konziliju.

Zasevki v jetrih

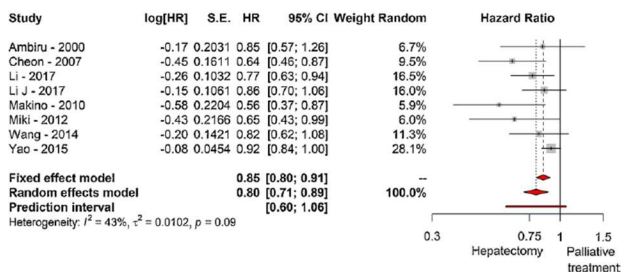
- Prisotni pri približno 40 % bolnikov z razsejano boleznijo ob postavitvi diagnoze (Qiu et al. 2018)
- Poleg karcinomatoze peritoneja tudi najpogostejši način ponovitve bolezni po R0 resekciji želodca (D'Angelica et al. 2004)
- Po podatkih iz literature zelo redko kirurško zdravljeni, v eni od študij resekcija jeter pri 41 od 10.259 vključenih bolnikov (Cheon et al. 2008)
- Nobenih podatkov o kirurškem zdravljenju iz prospektivnih in randomiziranih študij

Zasevki v jetrih

Markar et al. 2016



Granieri et al. 2021



Zasevki v jetrih

- Retrospektivne študij večinoma iz Azije
- Majhno število vključenih pacientov
- Nejasni vključitveni kriteriji
- Dolgo časovno obdobje vključevanja (ponekod 20 do 30 let)
- Nejasen vpliv systemskega zdravljenja (*Granieri et al. 2021*)

Table 1
Characteristics of included studies.

Author	Year	Country	Years of recruitment	OCLE	NOG	Age	Total patients	MR	T4	LN	Unilobar disease	Synchronous	Solitary	BO	Melanin PUP (months)	Melanin OS (months)	5yR (%)
Ashino	2000	Japan	1975-1999	2b	4	63	40	3	30	75	60	12/22	19/21	40	88	-	10
Okano	2002	Japan	1998-1999	4	NA	69	19	2.1	42	53	63	13/5	10/9	100	96	21	24
Silvestri	2002	Japan	1981-1995	4	NA	65	19	2.3	-	20	90	6/4	-	-	-	-	36
Schirabe	2003	Japan	1979-2001	2b	3	68	36	11	30.5	77.7	16/30	-	-	100	-	-	28
Suzuki	2006	Japan	1992-2004	4	NA	62	14	3.0	-	-	59.6	-	-	-	41	-	43.6
Cheek	2007	South Korea	1996-2005	2b	5	69	22	4.5	64.4	64.4	21	16/4	16/4	100	15.5	17	22.0
Koga	2007	Japan	1958-2006	2b	4	64	42	2.5	34.1	90.2	-	20/22	26/13	100	16	34	42
Sakamoto	2007	Japan	1990-2006	4	NA	64	37	3.6	32.4	65.9	63.0	16/21	21/16	66.4	-	31	11
Miyata	2008	Japan	1989-2004	4	NA	64	18	8	61.1	82.9	83.3	11/7	14/4	44.4	-	13	27.3
Tsujiyama	2009	Japan	1980-2007	4	NA	66	17	16	29.4	50.0	-	9/5	13/4	100	20.3	34	31.6
Makino	2010	Japan	1992-2007	2b	6	66	16	4.25	50	51.2	64.7	9/7	9/7	-	16	31.2	37.1
Garavanti	2012	Italy	1990-2007	4	NA	64	21	3	30	82.3	76.1	12/9	12/9	96.4	20	11	19
Miki	2012	Japan	1996-2009	2b	3	72	25	11.5	60	72	80	16/9	16/7	-	-	33.4	36.7
Schilberg	2012	Germany	1972-2006	4	NA	66	31	1.9	-	-	67.7	17/14	-	74.2	-	-	13
Takemura	2012	Japan	1993-2011	4	NA	66	64	3.7	33	66	-	34/30	37/27	66	27	34	37
Shah	2013	France	2000-2010	4	NA	61	12	11	75	66	-	5/9	11/1	-	12.5	31	39
Qiu	2013	China	1995-2009	4	NA	62	25	7.3	32	64	64	28/0	16/9	100	38	38	29.4
Kobayashi	2014	Japan	1995-2010	4	NA	60	266	1	30.7	31.4	-	106/160	160/89	99.0	-	31.1	31.1
Komaki	2014	Japan	2000-2012	4	NA	70	24	7	30	50	-	1/23	17/7	100	-	23.3	40.1
Wang	2014	China	1996-2005	2b	0	64	39	2	79.4	64.6	79.4	22/21	33/20	-	14	14	10.3
Liu	2015	China	1990-2009	4	NA	66	36	1.69	62.8	65.5	65.7	39/0	31/6	91.4	41	33	14.3
Yao	2015	China	2003-2010	2b	6	66	31	1.58	-	-	77.4	35/0	27/6	-	-	24	16.7
Graser	2016	France	1990-2013	2b	5	61	67	4.6	75	75	80	-	-	70	24	24	30
Tsunemitsu	2016	Japan	2004-2014	2b	3	72	32	4.6	71.4	69.9	-	26/42	45/23	-	26	49	32
Jiang Lu	2017	China	2001-2015	2b	6	64	41	4.1	60.4	67.0	-	15/13	20/5	-	-	70	24.4
Li	2017	Japan	1996-2013	3b	7	61	34	1	-	-	-	14	30/52	-	24.0	26.1	26.6
Ryu	2017	Japan	1997-2015	4	NA	66	14	2.4	36.2	76.4	-	0/4	-	100	20.4	-	61.3
Song	2017	China	2001-2012	4	NA	63	94	3	61.4	59.3	-	15/19	15/16	94.0	33	34	21.7
Kawabata	2020	Japan	2006-2016	4	NA	74	20	1.95	25	65	-	59/97	42/64	-	77	42	31.7

Zasevki v jetrih

- Pozitivni napovedni dejavniki po resekciji zasevkov v jetrih (*Guner et al. 2019*)
 - solitaren, unilobaren zasevek
 - metahroni razsoj
- Negativni dejavniki
 - multipli, bilobarni zasevki
 - sinhroni razsoj
 - pozitiven resekcijski rob
 - višji stadij primarnega tumorja

Patient	Primary gastric tumor					Metastasis										
	Age	Sex	Well differentiation	Higher T stage	Higher N stage	Lymphatic invasion	Venous invasion	Synchronous	Metachronous	Single	Multiple	Unilobar	Bilobar	Larger size	Margin positivity	Absence of pseudopodia
Ambiru S																
Okano K																
Zacherl J																
Shirabe K																
Sakamoto Y																
Koga R																
Thelen A																
Cheon SH																
Morise Z																
Garavanti M																
Makino H																
Miki Y																
Chen L																
Tiberio GA																
Guner A																
Oki E																
Tatsubayashi T																
Ministrini S																
Chen J																
Hwang JE																
Zhou F																

Figure 1 Factors affecting prognosis in patients undergoing liver-directed treatment of gastric cancer liver metastasis. A green box indicates a better prognostic factor, while a red box indicates a worse prognostic factor in patients who received liver-directed treatment.

Zasevki v pljučih

Kemp et al. 2010

- Pregled literature za leta od 1975 do 2008, skupno 43 vključenih bolnikov
- V skoraj polovici primerov indikacija za operacijo sum na primarni pljučni karcinom
- Poročali o 33 % 5-letnem preživetju
- Večinoma solitarni, majhni in metahroni zasevki (povprečen prost interval 35 mesecev)

Shiono et al. 2012

- Retrospektivna analiza podatkov iz registra metastazektomij za leta 1980 do 2011
- 51 bolnikov s pretežno solitarnimi pljučnimi zasevki karcinoma želodca
- Za 43 bolnikov s prostim intervalom več kot 12 mesecev so poročali o 31 % 5-letnem preživetju

Druga mesta razsoja

Para-aortne bezgavke

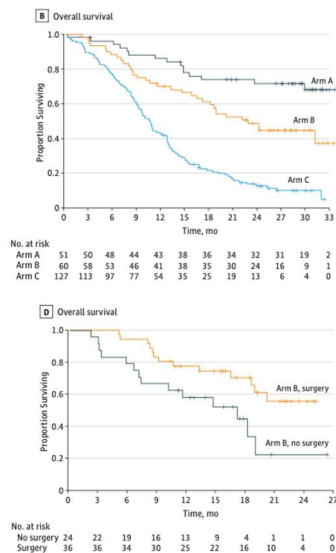
- JCOG 9501 študija ni pokazala koristi profilaktične para-aortne limfadenektomije (*Sasako et al. 2008*)
- Malo podatkov o koristi terapevtske para-aortne limfadenektomije

Ovarij (Krukenberg tumorji)

- Retrospektivne študije s Kitajske poročale o izboljšanju preživetja po kirurški odstranitvi Krukenbergov (*Yu et al. 2017, Yan et al. 2018*)
- Boljše preživetje pri metahronem razsoju, nejasen vpliv peritonektomije in HIPECa (*Rosa et al. 2016*)

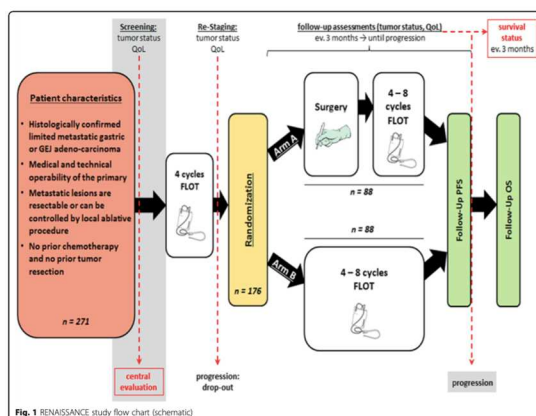
Prospektivni študiji AIO-FLOT3 in AIO-FLOT5

- AIO-FLOT3 je bila nemška prospektivna raziskava, ki je preučevala preživetje bolnikov po resekciji oligometastatskega raka želodca ali gastroezofagealnega prehoda
- Bolniki prejeli KT po shemi FLOT, pri 36 od 60 vključenih bolnikov v roki B je bila opravljena tudi resekcija primarnega tumorja in zasevkov
- Pri „superselected“ skupini 36 operiranih bolnikov boljše preživetje



Prospektivni študiji AIO-FLOT3 in AIO-FLOT5

- Trenutno poteka RENAISSANCE (AIO-FLOT5) prospektivna, multicentrična in randomizirana študija
- Namen je odgovoriti na vprašanje, ali metastezektomija izboljša preživetje pri bolnikih z oligometastatskim rakom želodca ali gastroezofageanega prehoda
- Predviden zaključek študije decembra 2021



Zaključki

- Metastezektomija ni del standardne obravnave bolnikov z rakom želodca
- Morda pri skrbno izbranih bolnikih z oligometastatsko boleznijo, dolgim prostim intervalom in/ali dobrim odzivom na sistemsko zdravljenje

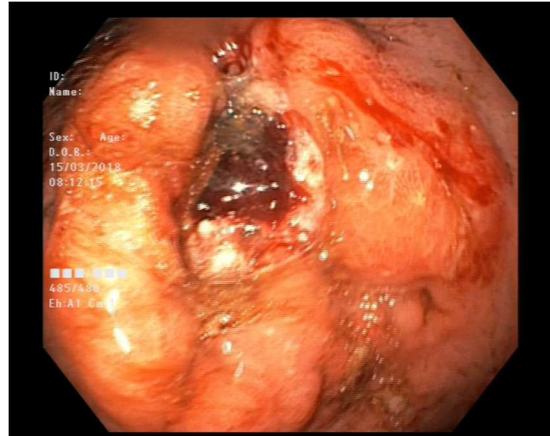


Prikaz primera

- 68-letni moški je bil marca 2018 pregledan pri gastroenterologu zaradi naključno odkritega povišanega tumorskega označevalca CA 19-9 (100,1 U/ml)
- Asimptomatski, brez posebnosti v kliničnem statusu
- Družinska anamneza negativna
- Pridružene bolezni: GERB, stanje po eradikacijski terapiji H. pylori leta 2015, arterijska hipertenzija, žolčni kamni, debelost
- Bivši kadilec

Endoskopija

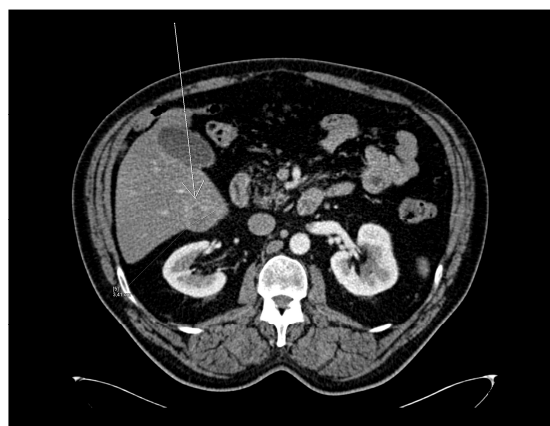
- Pod kardijo v korpusu želodca 15 mm velik ulkus obložen s hematonom, odvzetih šest biopsij
- Pridružene najdbe: hiatalna hernija, refluksni ezofagitis
- Histološki izvid: adenokarcinom, zmerno diferenciran, intestinalni tip, HER-2 pozitiven



Slika 1: Razjeda želodca (foto D. Majc)

CT trebuha in prsnega koša

- Zadebeljena stena želodca, invazija tumorja v perigastrično maščevje
- Tri patološke bezgavke ob mali krivini želodca
- Solitaren, 34 mm velik zasevek v šestem jetrnem segmentu
- Radiološki stadij T4a N2 M1



Slika 2. Zasevek v šestem segmentu (foto J. Zver)

Uvodno sistemsko zdravljenje

- Aprila 2018 pričel s sistemskim zdravljenjem s trastuzumabom (8mg/kg, nato 6 mg/kg), oksaliplatinom (130 mg/m²) in kapecitabinom (1000 mg/m²/12 ur, 1. do. 14 dan) na vsake tri tedne
- Po šestih ciklih sistema zdravljenja je kontrolni CT pokazal zelo dober odgovor v želodcu in jetrih
- Kaj sedaj? Radikalna kirurška resekcija? Vzdrževalno sistemsko zdravljenje?

Nadaljevanje zdravljenja

- Septembra 2018 operiran: proksimalna gastrektomija, distalna ezofagektomija, D2 limfadenektomija in metastazektomija šestega segmenta jeter
- Histološki izvid: nekroza in nevtrofilna infiltracija stene želodca, brez vitalnega tumorskega tkiva, zasevki v 9 od 24 pregledanih bezgavk, nekrotičen zasevek v jetrih, odstranjen v zdravo, pT0 N3a M1, R0 resekcija
- Po operaciji vzdrževalno zdravljenje s trastuzumabom na tri tedne
- Do sedaj brez ponovitve bolezni
- Nadaljevanje vzdrževalnega zdravljenja? Kardiotoksičnost?

Current Updates in the Surgical Management of Colorectal Cancer

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

History



Alfred Armand Velpeau
1795 – 1867

6 pts with perineal excision, 3 died during surgery

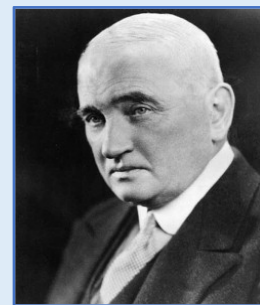
A.A. Velpeau - Nouveaux éléments de médecine opératoire, Paris, 1839



Jacques Lisfranc
1790 – 1847

9 pts with perineal excision, 3 dies due to sepsis

Lisfranc J. Mémoire sur l'excision de la partie inférieure du rectum devenue carcinomateuse. Mem Acad Roy Med 1833, 3: 291-302



Ernest Miles
1869-1947

At the beginning 95% early recurrences, in 1923 LR 29,5 %

Miles EW. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. Lancet 1908, 2: 1812-1813

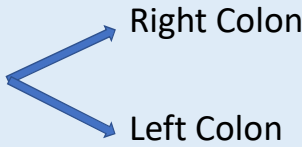
Significant milestones in colorectal cancer surgery

- Understanding the anatomy, embriology and cancer spreading
- TME and CME including CVL
- Understanding the importance of the quality of surgery
- MRI staging
- MDT
- Recognition of the importance of neoadjuvant therapy
- Fusion of surgery with technology

Last decade inovations

- No surgery (W & W)
- TAMIS
- TaTME

Are all of these the same?

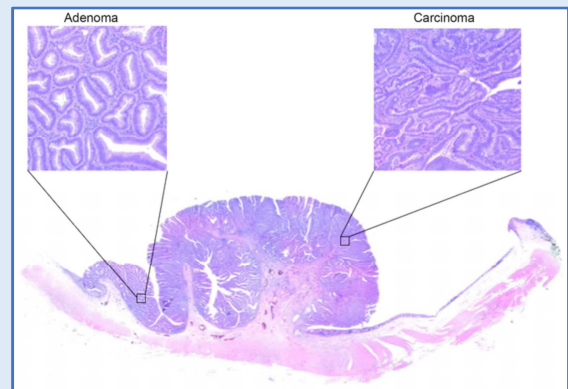
- Colon cancer
 - Rectal cancer
- 
- Early cancer
 - Local cancer
 - Locoregional cancer
 - Locally advanced cancer
 - Metastatic cancer
 - Recurrent cancer

Type	Stage	Surgical options	Approach	Neoadj TH
Early cancer	T1, SM1	Endoscopic removal	EMR, ESD, TAMIS	No
Localised cancer	T2, T3 N0	TME, CME	Open, Lap, Robotic, TaTME	No
Locoregional cancer	T2, T3 N1	TME, CME, LLND	Open, Lap, Robotic, TaTME	No/Yes
Locally advanced cancer	T3+ / MRF+ / EMVI+ / N2	TME +, CME+, LLND, MVR	Open, Lap, Robotic	Yes
Metastatic cancer	M1	TME+, CME+, LLND, MVR, MR	Open, Lap, Robotic	Yes
Recurrent cancer	X	MVR	Open, Lap, Robotic	Yes

Early colorectal cancer - definition

Cancers, which can be removed endoscopically

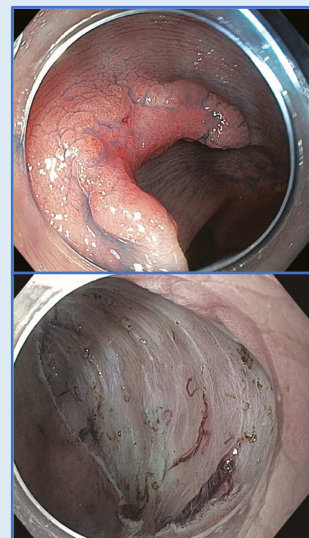
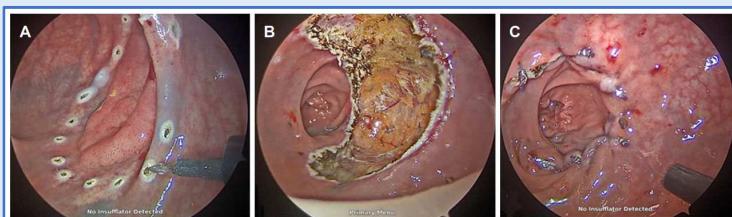
- T1, SM1, submucosal invasion depth < 1mm
- No lymphovascular/vascular invasion
- No tumor budding
- No poor differentiation



Ouchi M et al. Increased EZH2 expression during the adenoma-carcinoma sequence in colorectal cancer. *Oncol letters* 2018

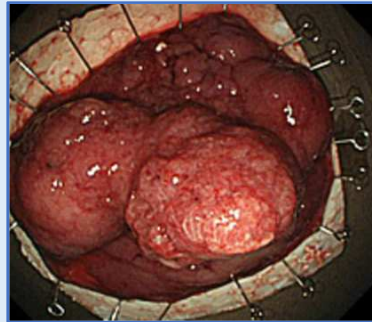
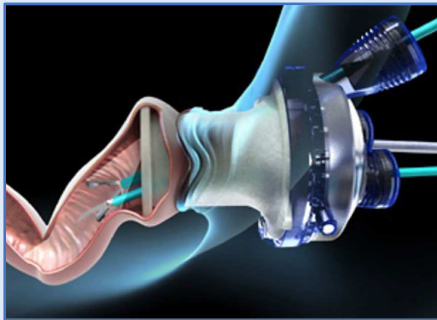
Early colorectal cancer – endoscopic options

- ESD (endoscopic submucosal dissection)
- TEM (transanal endoscopic microsurgery)
- TAMIS (transanal minimally invasive surgery)



Early colorectal cancer – acceptable endoscopical treatment

- En bloc resection
- Margins > 1 mm
- No high risk features (R1/R2, >T1, LVI, HG, >SM1)



What after local treatment of early rectal cancer?

- pT1, Nx, without high-risk features* → Observation
- pT1, Nx, with high-risk features* → Surgery (preferable) or Chemo/RT (no sufficient data)

* R1/R2, >T1, LVI, HG, >SM1

NCCN, 2021

Adjuvant RT after local treatment

- Current state of knowledge regarding adjuvant radiotherapy after local excision suggests a potential role in decreasing the risk of local recurrence but further studies are required to better define this effect, clarify which patients will gain the most benefit from this pathway, and identify those who should avoid exposure to the risks of radiotherapy.

H. J. S. Jones & C. Cunningham. Adjuvant radiotherapy after local excision of rectal cancer, Acta Oncologica, 2019

Local/locoregional rectal cancer

- T2, T3 /N0, N1
- TME described by Heald et al. is a gold standard*
- Specimen orientated surgery
- Open, Lap, Robot, TaTME

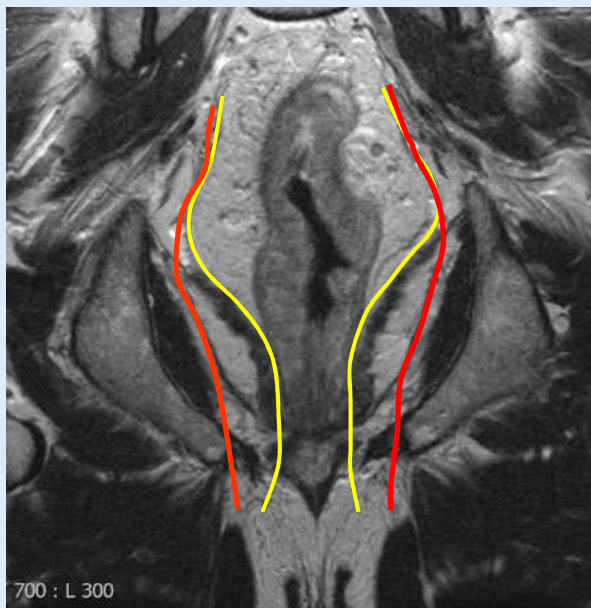
- NCCN Guidelines, 2021

*NCCN Guidelines, 2021

Two major types pf procedures:

- Anterior resections: TME
- Abdominoperineal resection: TME + ELAPE

Extralevator APR

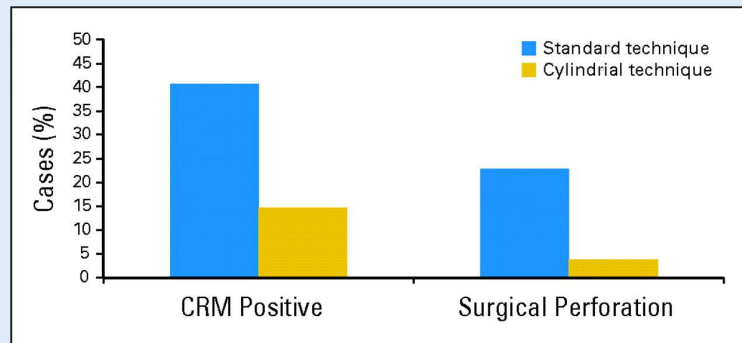


Standard
APE

Extralevator
APR

Dept. of Surgical Oncology, Institute of Oncology Ljubljana

Standard vs. Extralevator APE



West NP et al. Evidence of the Oncologic Superiority of Cylindrical Abdominoperineal Excision for Low Rectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 26, No 21 (July 20), 2008: pp. 3517-3522

Dilemmas

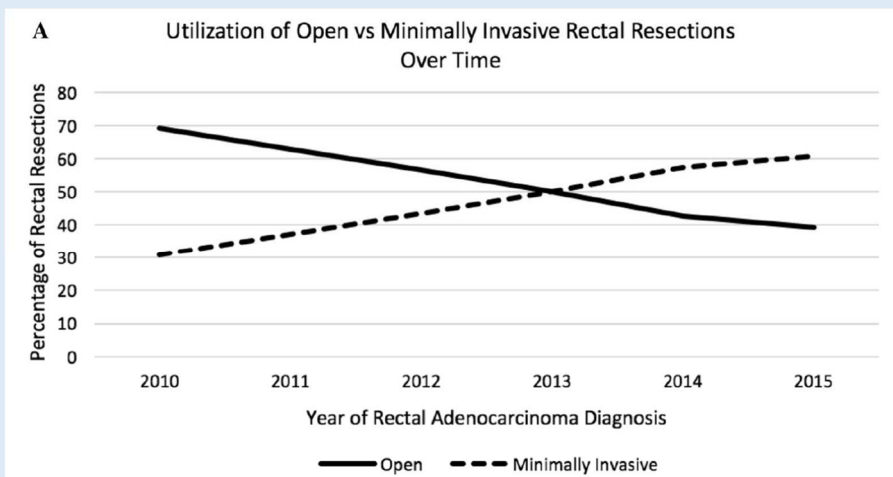
- T. Holm. Controversies in abdominoperineal excision. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014

- Meta-analysis included 17 studies with 4049 patients.

The ELAPE was associated with lower rate of intraoperative perforation (6.6% vs. 11.3%, OR = 0.50, 95% CI = 0.39-0.64, $P < 0.001$) and local recurrence (8.8% vs. 20.5%, OR = 0.29, 95% CI = 0.21-0.41, $P < 0.001$) when compared with APE.

Qi X. Extralevator abdominoperineal excision versus abdominoperineal excision for low rectal cancer: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)* 2019

Trend



Lee G et al. Superior pathologic and clinical outcomes after minimally invasive rectal cancer resection, compared to open resection. Surg End 2020

Laparoscopic approach

Pros

- Reduced length of stay
- Less postoperative pain
- Less postoperative hernias
- Less adhesions
- Less complications
- Faster mobilisation
- Faster return to normal life
- ...

Contra

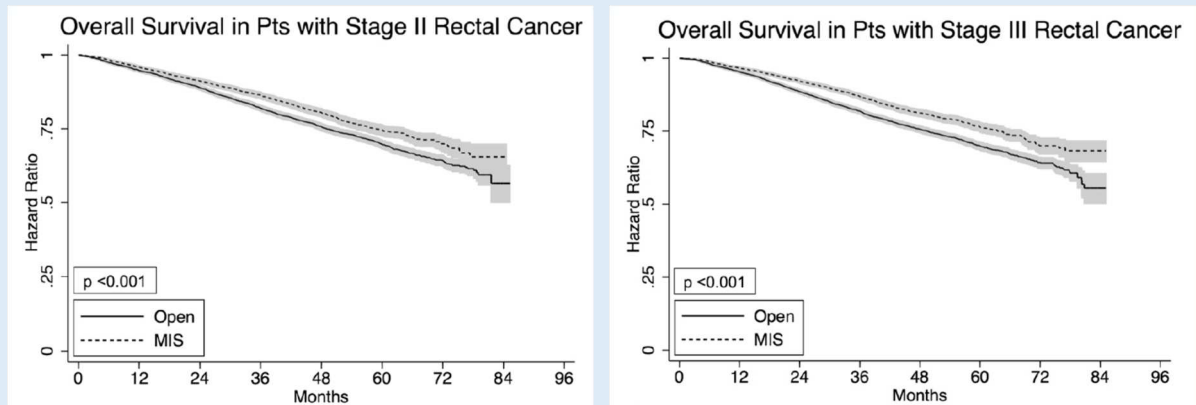
- Narrow field of view
- Significantly less tactile sensation
- Technical difficulties
- Long instruments
- Prolonged operative time
- ...

	MRC CLASSIC	COLOR II	COREAN	aLaCaRT	ACOSOG Z6051
Authors	Guillou et al. 2005	van der Pas et al. Bonjer et al. 2013	Jeong et al Kang et al. 2010	Stevenson et al. 2015	Fleshman et al. 2015
No. patients Lap/Open	381 253/128	1103 739/364	340 170/170	475 238/237	462 240/222
Long-term outcome, 3-y DFS	Open: 82.7% Lap: 78.3%	Lap: 74.8% Open: 70.8%	Lap: 79.2% Open: 72.5%	2019 update: 2-y DFS: Lap. 80% Open: 82%	2019 update: 2-y DFS: Lap 79.5% Open: 83.2%
CRM involvement	Lap: 16% Open: 14%	Lap: 56/588 (9.5%) Open: 30/300 (10%) P = .850	Lap: 5/170 (2.9%) Open: 7/170 (4.1%) P = .770	Lap: 16/238 (6.7%) Open: 7/235 (3.0%) P = .06	Lap: 29/240 (12.1%) Open: 17/222 (7.7%) P = .11
Local recurrence	Lap: 9.4% Open: 7.6%	Lap: 5% Open: 5%	Lap: 2.6% Open: 4.9%	Lap: 5.4% (CRM+:15.8%) Open: 2.3% (CRM-:3.8%) (CRM assoc. p=0.02)	Lap: 2.1% Open: 1.8%
Incomplete mesorectal excision	Lap: 77% Open: 66%	Lap: 77/666 (11.6%) Open: 28/331 (8.5%) P = .250	Lap: 41/170 (24.1%) Open: 44/170 (25.9%) P = .414	Lap: 32/238 (13.4%) Open: 19/235 (8.1%) P = .06	Lap: 19/240 (7.9%) Open: 11/222 (5.0%)
Updated and modified from: Matsuda T et al. Recent updates...Ann Gastroenterol Surg. 2018;2.					

Still without answer

Hida K et al. Open versus Laparoscopic Surgery for Advanced Low Rectal Cancer. <i>Ann Surg</i> 2018	Martínez-Pérez A et al. Pathologic Outcomes of Laparoscopic vs Open Mesorectal Excision for Rectal Cancer - A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA</i> 2017	Lee G et al. Superior pathologic and clinical outcomes after minimally invasive rectal cancer resection, compared to open resection. <i>Surg End</i> 2020
RCT, 1608 pts, 69 hospitals, below PR, stage II & III	Meta, 4034 pts, from 14 RCT	Retro, 31190 pts.
LR: 4.53% (Lap) vs. 4.47% (Open)	+CRM: 7.9% (Lap) vs. 6.1% (Open), p=0,26	+CRM: 6,1% (MIS) vs. 8.4% (Open), p<0.001
3-y surv.: 89,9% (Lap) vs. 90,4% (Open)	Incomplete ME: 13.2% (Lap) vs. 10,4% (Open), p=0.02	≥12 LN: 71,5 (MIS) vs. 67.8% (Open)

Survival

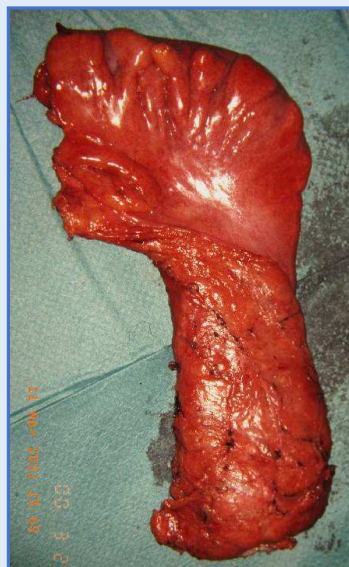


Lee G et al. Superior pathologic and clinical outcomes after minimally invasive rectal cancer resection, compared to open resection. Surg End 2020

Ultimate goal of surgery



Specimen orientated surgery!



LAR



Extralevator
APR

Laparoscopic → Robotic approach

As surgeons adapt laparoscopy to increasingly complex situations, the limitations of this technique become increasingly clear

Pros

- Wristed instruments
- More degrees of freedom
- Greater comfort
- Improved visualisation
- Less technical difficulty

Contras

- Longer operative time
- Significantly more expensive

ROLARR Trial (Robotic surgery vs. Lap. surgery)

End Point	No. With Outcome/Total No. (%)		Unadjusted Risk Difference (95% CI), %	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	P Value
	Conventional Laparoscopy	Robotic-Assisted Laparoscopy			
Conversion to open laparotomy	28/230 (12.2)	19/236 (8.1)	4.1 (-1.4 to 9.6)	0.61 (0.31-1.21)	.16
CRM+	14/224 (6.3)	12/235 (5.1)	1.1 (-3.1 to 5.4)	0.78 (0.35-1.76)	.56

JAMA, 2017

Robotic Versus Laparoscopic Minimally Invasive Surgery for Rectal Cancer

- Meta analysis, 334 robotic and 337 laparoscopic pts.

Parameter	Result
Conversion rate	favors RS (7.3%, p=0.04)
Operating time	favors LS (197 min, p<0.001)
Periop. mort.	NS
+CRM	NS
LN harvested	NS

Ann Surg, 2018

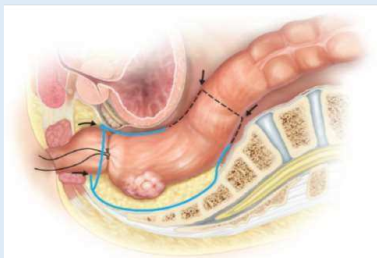
Male urinary and sexual function after robotic pelvic autonomic nerve-preserving surgery for rectal cancer

- Patients who underwent robotic surgery had significantly decreased incidence of partial or complete erectile dysfunction and sexual dysfunction than patients with laparoscopic surgery
- p<0.05 (favors robotic surgery)

Wang G et al. Int J Med Robot, 2017

TaTME

- Designed to improve the quality of the inferior part of the specimen
- Inferior part of the TME performed transanally
- Better visibility of the lower third of the rectum anatomy
- Less incomplete mesorectal excisions for mid and low rectal cancer
- Natural orifice specimen extraction
- Reduced post-operative pain and wound complications



TaTME take all the major surgical developments of the last three decades in CRC care (TME, laparoscopy, NOTES) and roll them into one procedure (S. Atallah, Tech Coloproctol (2015) 19:57–61)

Encouraging first results of TaTME

- Complete TME was achieved in 95.7%, and overall positive CRM (≤ 1 mm) and distal resection margin (DRM) (≤ 1 mm) were 8.1% and 3.2%, respectively.

deLacy et al. Transanal total mesorectal excision: pathological results of 186 patients with mid and low rectal cancer. Surg Endosc. 2017

- In 634 patients with rectal cancer complete TME was obtained in 503 (79.3%), and positive CRM and DRM rates were 2.4% and 0.3%, respectively.

Penna M et al. Transanal total mesorectal excision: international registry results of the first 720 cases. Ann Surg. 2017

Currently largest meta analysis of the short-term outcomes

- 411 patients in TaTME group, 488 patients in LaTME group
- No significant differences in:
 - overall intraoperative complications
 - postoperative outcomes
 - oncological outcomes
 - local recurrence.

Videosurgery Miniinv 2019; 14 (3)

Technical difficulties

- Urethral injuries
- Bladder injuries
- Vaginal perforation

Penna M et al. Transanal total mesorectal excision: international registry results of the first 720 cases. Ann Surg. 2017

However...

Original article

© 2019 BJS Society Ltd
Published by John Wiley & Sons Ltd

Transanal total mesorectal excision for rectal cancer has been suspended in Norway

H. H. Wasmuth¹, A. E. Færden², T. Å. Myklebust^{3,5}, F. Pfeffer^{6,7}, S. Norderval⁸, R. Riis², O. C. Olsen⁹, J. R. Lambrecht¹⁰, H. Kørner^{7,11} and S. G. Larsen⁴ and the Norwegian TaTME Collaborative Group, on behalf of the Norwegian Colorectal Cancer Group*

Upcoming results

TaLaR trial

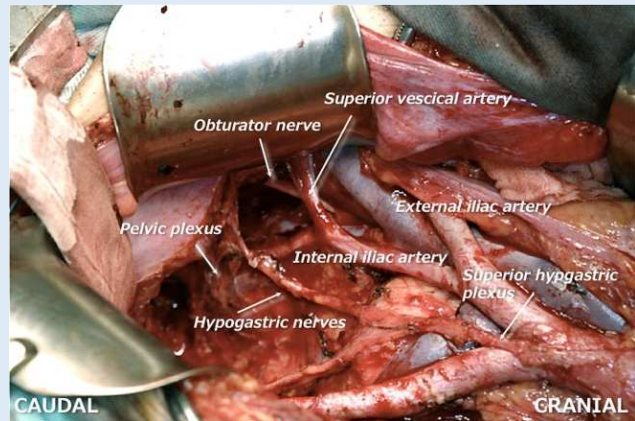
- TaTME vs. LapTME
- Started in April 2016, should have ended in Sept 2021
- Primary endpoints: 3-y DFS rate and 5-y OS
- Calculated sample size: 1114 pts (557 per group)

Color III trial

- TaTME vs. LapTME
- Primary outcomes: oncological safety in terms of CRM involvement and local recurrence rate
- Secondary outcomes: safety in terms of morbidity and functional outcome

Lateral pelvic lymph node dissection

- Still controversial issue
- Japanese surgeons prefer LLND, others prefer RT



Kanemitsu Y et al. Potential impact of lateral lymph node dissection... Surgery 2017

- JCOG0212 trial (Fujita S et al. Mesorectal Excision With or Without Lateral Lymph Node Dissection for Clinical Stage II/III Lower Rectal cancer (JCOG0212) *Ann Surg* 2017

	ME alone	ME + LLND	p
Pts.	350	351	
Relaps FS	73.3%	73.4%	NS
OS	90.2%	92.6%	NS
LR	12.6%	7.4%	0.02

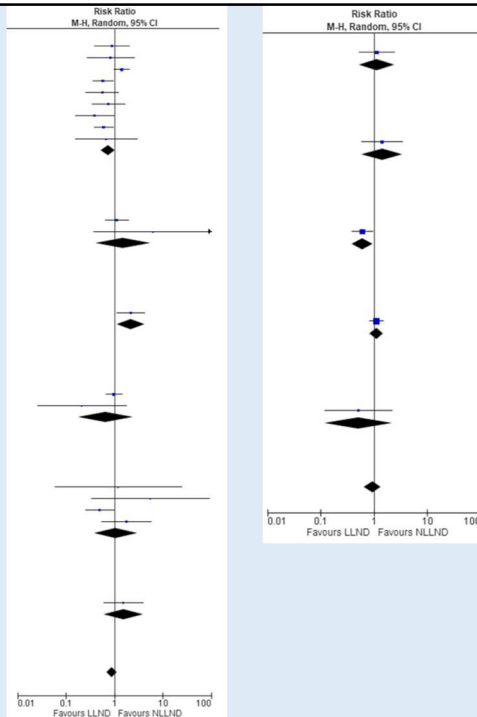
- Anania et al. Rise and fall of total mesorectal excision with lateral pelvic lymphadenectomy for rectal cancer *International Journal of Colorectal Disease* 2021

Papers	34
Trials	29
Pts	11606
LR	12.1% vs 10.7%, NS

LLND vs. NLLND
 LLND vs. NLLND and adjuvant therapy
 LLND and adjuvant therapy vs. NLLND and adjuvant therapy
 & LLND vs nCRT and NLLND
 & nCRT and LLND vs nCRT and NLLND

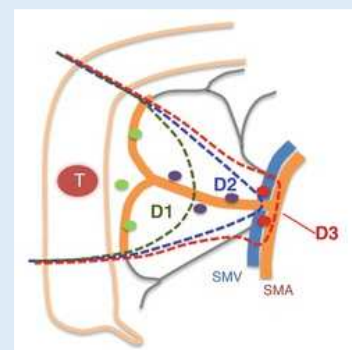
Anania et al. Rise and fall of total mesorectal excision with lateral pelvic lymphadenectomy for rectal cancer
International Journal of Colorectal Disease 2021

No difference in 5-year local recurrence (in every subgroup analysis including preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy), 5-year distant and overall recurrence, 5-year overall survival and 5-year disease-free survival was found between LLND group and non LLND group.



Colon

- Conventional colectomy for many years was limited to D2 lymphadenectomy.
- CME with CVL, introduced by W. Hohenberger provides a greater degree of lymph nodal clearance.





Dept. of Surgical Oncology, Institute of Oncology Ljubljana

Influence of introducing of the CME in other hospitals

	CME	Conventional	p
Pts.	31	35	
Lymph node yield	29.6	17.8	0.001
Recurrences	0	5	0.001
Surgical morbidity	6	11	0.1

Perrakis A. et al. ... Hohenberger W. Introduction of complete mesocolic excision with central vascular ligation as standardized surgical treatment for colon cancer in Greece. Arch Med Sci 2019

First meta analysis

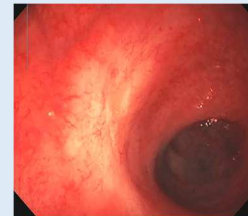
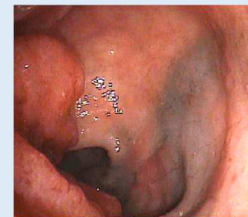
- Meta analysis, 11625 pts.
- Both overall and disease-free survival favored CME/LND3
 - 5-year OS: $p=0.03$
 - 5-year DFS: $p=0.007$
- No significant differences were found in post-operative morbidity and mortality

Wing Ow. Z et al. Comparing complete mesocolic excision versus conventional colectomy for colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *EJSO* 2021

Watch & Wait

- Proposed by Dr. Angelita **Habr-Gama** in Brazil in 2009. Later, widely accepted throughout the world.
- Contemporary data is shifting the current paradigm of rectal cancer management towards nonoperative therapy and more RT
- More radiation and chemo we give, more respond we get.
- Concept of „Near Complete Respond“*

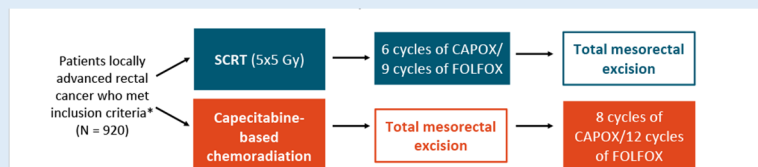
*Santiago, I., Rodrigues, B., Barata, M. et al. Re-staging and follow-up of rectal cancer patients with MR imaging when “Watch-and-Wait” is an option: a practical guide. *Insights Imaging*. Aug 2021



International Watch & Wait Database (IWWD)

- 1009 patients
- 2-y regrowth rate 25.2%
- Distant metastases 7%
- 5-y OS 85%
- 5-y DFS 94%

Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial *Lancet Oncol 2021; 22: 29–42*



Pathological complete response rates were 27.7% in SC vs. 13.8% in LC ($p < 0.001$)

Organ preserving treatment

- RAPIDO
- FOxTROT – Neoadjuvant treatment in colon cancer
- OPRA – Organ preserving in rectum adenocarcinoma
- Neoadjuvant immunotherapy (Checkpoint inhibitors)

Where are we going?

- More combination of surgery with chemo and radiotherapy
- Respecting basic principles of surgical oncology
- Technology

Will this reduce the extent of surgery?

...



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Novosti pri obravnavi posameznikov z dednimi sindromi, ki ogrožajo za rake prebavil

doc. dr.sc., B, Mateja Krajc, dr. med.

11. ŠOLA TUMORJEV PREBAVIL
Ljubljana, 3.12.2021

Z razvojem klinične genetike – čedalje več znanja o genetski predispoziciji za GIT rake.

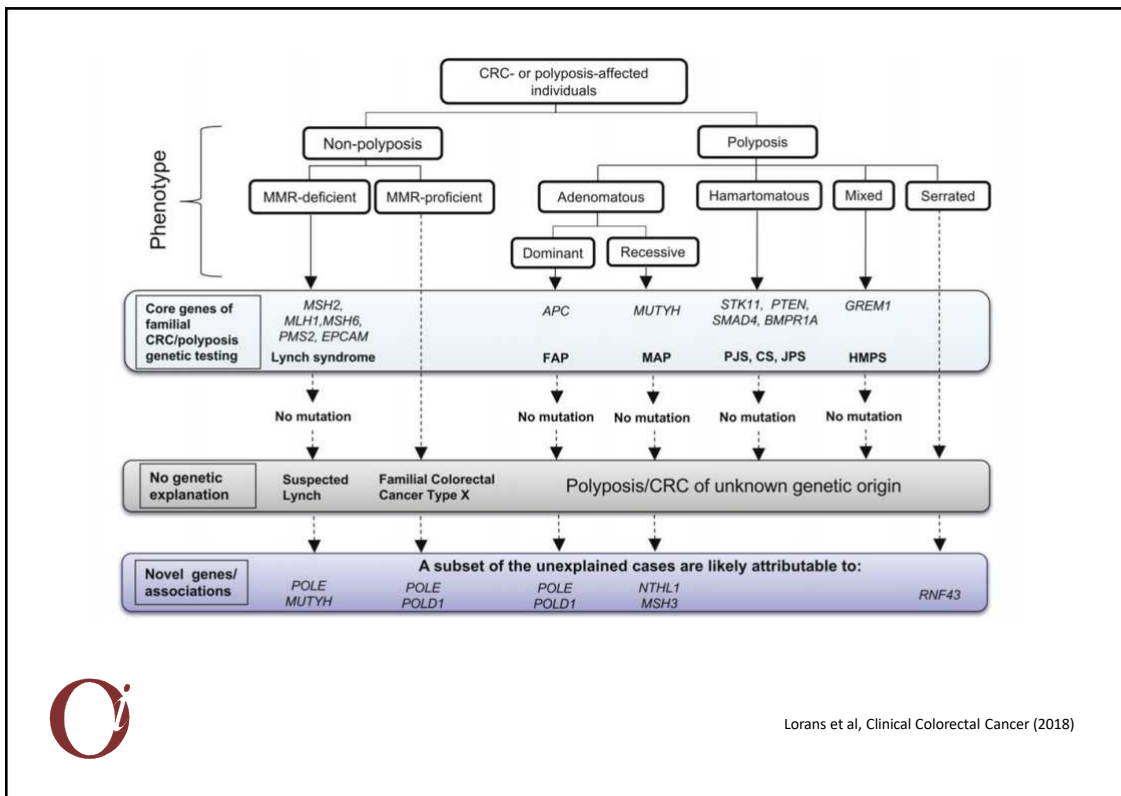
- Boljše poznavanje genotip – fenotip pri pacientih z Lynch sy ali FAP – vodi v bolj individualiziran program spremljanja.
- Molekularno profiliranje bolnikov z rakom – možnost tarčnih terapij – npr. imunoterapija.

Specialisti morajo poznati glavne dedne syndrome za GIT rake in bolnike usmerjati v genetske ambulante:

- ✓ pomen za zdravljenje,
- ✓ preventivne ukrepe za njih in krvne sorodnike.



Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña J, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019 Oct 1;30(10):1558-1571. doi: 10.1093/annonc/mdz233. PMID: 31378807.



Sindrom Lynch

Genetski sindrom, povezan z visoko ogroženostjo za raka

1-3 % vseh CRC

Prevalenca v populaciji 1/200-400

Raki se pojavljajo prej kot v splošni populaciji (10-20 let prej)

Nepopolna penetranca

Povzročajo ga zarodne patogene različice v t.i. mismatch repair (MMR) genih (kodirajo za beljakovine za popravljanje neujemanja):

MLH1

MSH2

MSH6

PMS2

EPCAM delecije povzročijo hipermetilacijo promoterja *MSH2*

Avtosomno dominantno dedovanje

Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up¹

N. Sigganovic¹, L. Morosini², F. Carneiro^{3,4,5,6}, F. Balague⁷, A. Cervantes⁸, J. Balmori⁹ & E. Marinelli¹⁰, on behalf of the ESMO Guidelines Committee[†]

¹Medical Oncology Department, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; ²Genome Biology Department, Hospital Clinic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERHD), Barcelona, Spain; ³Unit of Gastrointestinal Pathology and Immunology of the University of Porto (FEPiUS), Porto, Portugal; ⁴Genetics and Immunology in Oncology, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ⁵Unit of Pathology of the University of Porto, Porto; ⁶Centro Hospitalar Universitário de Lisboa, Lisboa, Portugal; ⁷IBERCA, Department of Medical Oncology, Hospital General de Valencia, Valencia, Spain; ⁸IBERCA, University of Valencia, Valencia, Spain; ⁹Translational Medicine in Oncology, Universidad Miguel Alemán, Campeche, Mexico; ¹⁰IBERCA, Italy

[†]Correspondence to: ESMO Guidelines Committee, ESMO Head Office, Via Duse 15, 10126 Torino, Italy (Email: esmo@esmo.org)

[†]Approved by the ESMO Guidelines Committee, May 2019

Karcinom	MLH1 ali MLH2		MSH6		PMS2	
	ogroženost	starost ob diagnozi	ogroženost	starost ob diagnozi	ogroženost	starost ob diagnozi
Debelo črevo	52%-82%	44-61 let	10%-22%	54 let	15%-20%	61-66 let
Endometrij	25%-60%	48-62 let	16%-26%	55 let	15%	49 let
Želodec	6%-13%	56 let	≤3%	63 let	+	70-78 let
Jajčniki	4%-24%	42,5 let	1%-11%	46 let	+	42 let
Hepatobiliarni trakt	1%-4%	50-57 let	NP	NP	+	NP
Urinarni trakt	1%-7%	54-60 let	<1%	65 let	+	NP
Tanko črevo	3%-6%	47-49 let	NP	54 let	+	59 let
Možgani/centralni živčni sistem	1%-3%	~50 let	NP	NP	+	45 let



NCCN Guidelines Version 1.2021
Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal

PATOGENEZA

- MMR beljakovine sodelujejo v procesu popraviljanja neujemanja baznih parov
- Popraviljanje neujemanja posamičnih nukleotidov in insercijskih/delecijskih zank
- Ob nedelujočem popraviljalnem mehanizmu se v genomu kopičijo mutacije – **genomska nestabilnost** (mutator fenotip)
- **Kopičenje napak med podvojevanjem DNA, še posebej pri ponavljajočih se nukleotidnih zaporedjih, t.i. mikrosateliti, ki povzročijo mikrosatelitno nestabilnost**
- **Okvare, ki povzročijo zamik bralnega okvirja – nastanek t.i. frameshift peptidov – tumorji, povezani z izgubo MMR so imunogeni!**
- **Več kot 70 % patogenih različic v MLH1, MSH2 in EPCAM najdemo v tumorjih, ki so MSI – high (mikrosatelitna nestabilnost)**

INDIKACIJE ZA GENETSKO OBRAVNAVO – SMERNICE OIL

Indikacije za napotitev: **sindrom Lynch**

- v družini že ugotovljena mutacija (oz. verjetno patogena/patogena različica);
- negativen izvid opravljenega genetskega testiranja na Onkološkem inštitutu pred letom 2014 za posameznike, ki izpolnjujejo spodaj navedene kriterije;
- če je v tumorju ugotovljena IHK izguba ekspresije MMR proteinov in/ali mikrosatelitna nestabilnost (MSI), ne glede na starost ob diagnozi; v kolikor gre za izgubo ekspresije MLH1 in PMS2, je potrebno pri karcinomu debelega črevesja in danke najprej določiti prisotnost hipermetilacije MLH1 promotorja in/ali mutacije BRAF V600E oz. pri karcinomu endometrija prisotnost hipermetilacije MLH1 promotorja – prisotnost le-teh govori za sporadičen tumor in določanje zarodnih mutacij ni indicirano;
- če je v tumorju ugotovljena genetska okvara, ki bi lahko bila zarodna;
- bolnik/bolnica s karcinomom debelega črevesja/danke ali karcinomom endometrija, če:
 - je starost ob diagnozi <50 let;
 - ima osebno anamnezo drugega raka, povezanega s sindromom Lynch*;
 - ima pozitivno družinsko anamnezo rakov, povezanih s sindromom Lynch*, pri sorodniku pred 50. letom v 1. ali 2. kolenu;
 - ima pozitivno družinsko anamnezo rakov, povezanih s sindromom Lynch, pri ≥2 sorodnikih v 1. ali 2. kolenu, ne glede na njihovo starost ob diagnozi;
- zdrav posameznik s pozitivno družinsko anamnezo:
 - ≥1 sorodnik/sorodnica v 1. kolenu s karcinomom debelega črevesja/danke ali karcinomom endometrija pred 50. letom;
 - ≥1 sorodnik/sorodnica v 1. kolenu s karcinomom debelega črevesja/danke ali karcinomom endometrija in drugim primarnim tumorjem, povezanim s sindromom Lynch*;
 - ≥2 sorodnika v 1. ali 2. kolenu z rakom, povezanim s sindromom Lynch*, pri čemer je vsaj eden zbolel pred 50. letom;
 - ≥3 sorodniki v 1. ali 2. kolenu z rakom, povezanim s sindromom Lynch*, ne glede na starost ob diagnozi.

* raki, povezani s sindromom Lynch: karcinom debelega črevesja/danke, endometrija, jajčnika, želodca, tankega črevesja, ledvic, urotelnega trakta, trebušne slinavke, žolčevodov in melanom.

PRESEJANJE TUMORJEV

- Testiranje tumorskega tkiva – novejša raziskava podpirajo testiranje **vseh** rakov debelega črevesa in telesa maternice (ter celo svetloceličnih/endometroidnih rakov jajčnika!)
- Možno **molekularno genetsko testiranje** - panel markerjev, s katerimi tumorje razdelimo glede na izraženo mikrosatelitno nestabilnost (MSI): MSI-high, MSI-low, MSI-stable.
- Z **imunohistokemičnimi barvanji** dokazujemo prisotnost beljakovin za popraviljanje neujemanja – glede na izvid lahko sklepamo, v katerem genu je okvara
- Senzitivnost MSI 93 %, senzitivnost IHK 92 % - v prihodnosti testiranje tumorskega tkiva z NGS metodologijo?
- V večini primerov z visoko izraženo mikrosatelitno nestabilnostjo/izgubo MLH1+PMS2 gre za posledico sporadične metilacije **MLH1** promotorja – 20-30 % rakov materničnega telesa in 15-20 % rakov debelega črevesa!

SPREMLJANJE VISOKO OGROŽENIH – GLEDE NA GENOTIP!

Na primer presejanje za raka debelega črevesa za nosilce patogenih različic v *MSH1*



NCCN Guidelines Version 1.2021
Lynch Syndrome

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

MLH1 LYNCH SYNDROME: SURVEILLANCE/PREVENTION STRATEGIES^{k,l}

Site

Colon cancer	<ul style="list-style-type: none"> • High-quality colonoscopy at age 20–25 y or 2–5 y prior to the earliest colon cancer if it is diagnosed before age 25 y^m and repeat every 1–2 y.ⁿ See Follow-up of Surveillance Findings (LS-F) • The panel recommends that all individuals with LS who have a risk for future colorectal cancer (ie, excluding those with prior total proctocolectomy) consider using daily aspirin to reduce their future risk of colorectal cancer.^o The decision to use aspirin for reduction of colorectal cancer risk in LS and the dose chosen should be made on an individual basis, including discussion of individual risks, benefits, adverse effects, and childbearing plans.^p In determining whether an individual with LS should take aspirin and in deciding on the appropriate dosing, the panel recommends that providers carefully review patient-specific factors that may increase the risk of aspirin therapy—including but not limited to increased age, prior allergy, concurrent use of antiplatelets/anticoagulants, and untreated <i>H. pylori</i> or unconfirmed <i>H. pylori</i> eradication—as well as patient-specific factors that indicate a comparably low future cumulative risk of colorectal cancer (ie, increased age, PMS2-associated Lynch syndrome, history of prior colectomy) and who may thus be less likely to experience significant benefit.
--------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

MSH6



NCCN Guidelines Version 1.2021
Lynch Syndrome

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

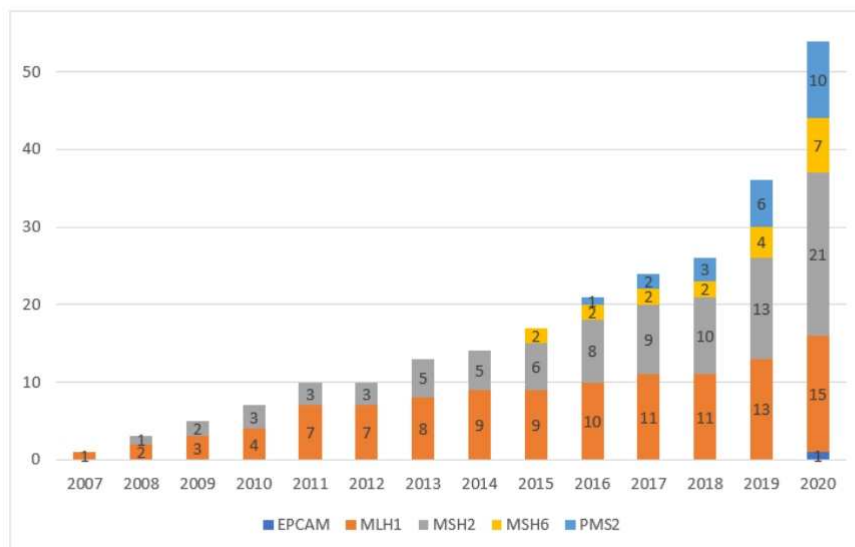
MSH6 LYNCH SYNDROME: SURVEILLANCE/PREVENTION STRATEGIES^{q,o}

Site

Colon cancer	<ul style="list-style-type: none"> • High-quality colonoscopy at age 30–35 y or 2–5 y prior to the earliest colon cancer if it is diagnosed before age 30 y^p and repeat every 1–2 y.^q See Follow-up of Surveillance Findings (LS-F) • The panel recommends that all individuals with LS who have a risk for future colorectal cancer (ie, excluding those with prior total proctocolectomy) consider using daily aspirin to reduce their future risk of colorectal cancer.^r The decision to use aspirin for reduction of colorectal cancer risk in LS and the dose chosen should be made on an individual basis, including discussion of individual risks, benefits, adverse effects, and childbearing plans.^s In determining whether an individual with LS should take aspirin and in deciding on the appropriate dosing, the panel recommends that providers carefully review patient-specific factors that may increase the risk of aspirin therapy—including but not limited to increased age, prior allergy, concurrent use of antiplatelets/anticoagulants, and untreated <i>H. pylori</i> or unconfirmed <i>H. pylori</i> eradication—as well as patient-specific factors that indicate a comparably low future cumulative risk of colorectal cancer (ie, increased age, PMS2-associated Lynch syndrome, history of prior colectomy) and who may thus be less likely to experience significant benefit.
--------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

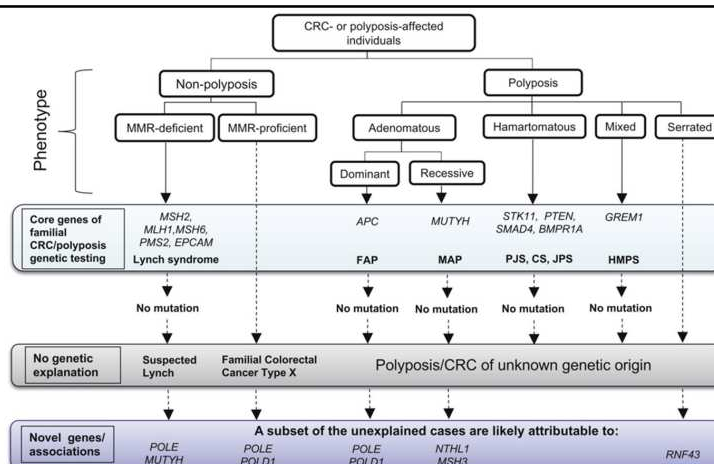
Skupaj: 54 družin

Prevalenca novih družin z LS od 2007 – 2020



Pripravila S. Hotujec: Državni register testiranih oseb iz družin obremenjenih z dednim rakom.

POLIPOZE



Indikacije za napotitev: polipoze prebavne cevi

- ≥ 10 adenomatoznih polipov;
- ≥ 2 hamartozna polipa;
- ≥ 2 juvenilnih polipov;
- ≥ 5 seriranih polipov v debelem črevesju;
- v družini že znana okvara v genih, povezanih s katerim izmed polipoznih sindromov.

KLASIČNA OBLIKA DRUŽINSKE ADENOMATOZNE POLIPOZE

AD dedovanje

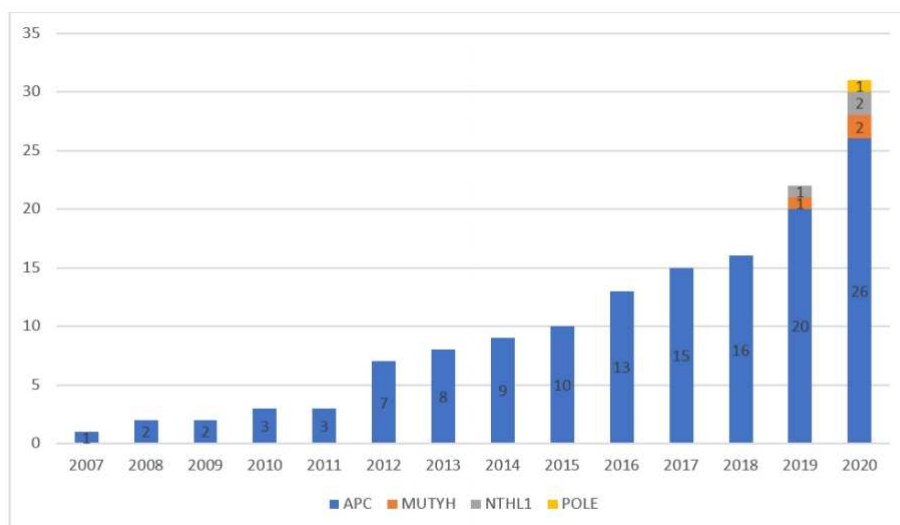
Prevalenca 1:8500

APC gen

15%-20% "de novo"

15% mozaična oblika

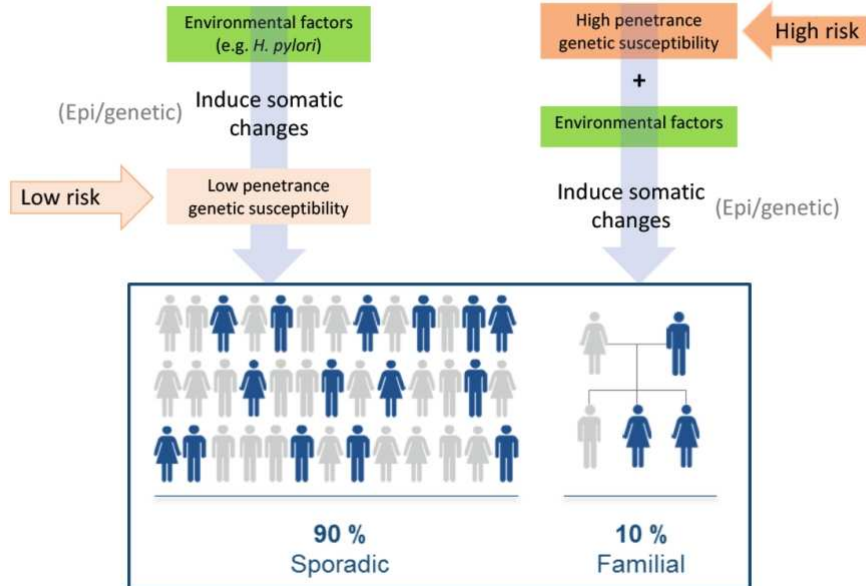
Prevalenca novih družin za različne polipoze od 2007 – 2020



Pripravila S. Hotujec: Državni register testiranih oseb iz družin obremenjenih z dednim rakom.

DEDNI RAK ŽELODCA

Gastric Cancer (GC) – Susceptibility



RAK ŽELODCA IN DEDNE GENETSKE PREDISPOZICIJE

Velika večina rakov želodcev je sporadičnih, približno 5-10 % primerov je družinskih,

3-5 % pa je posledica katerega izmed dednih sindromov, ki ogrožajo za razvoj raka. Z rakom želodca povezujemo predvsem naslednje sindrome:

- sindrom dednega difuznega raka želodca (HDGC),
- sindrom Li-Fraumeni,
- sindrom Lynch,
- sindrom Peutz-Jeghers,
- dedni sindrom raka dojk in/ali jajčnikov,
- družinska adenomatozna polipoza,
- sindrom juvenilne polipoze in
- sindrom Cowden.

KRITERIJI GENETSKEGA TESTIRANJA ZA HDGC

Trenutno velja, da je smiselno genetsko testiranje, po predhodnem izčrpnem genetskem posvetu pri kliničnem genetiku, omogočiti vsem posameznikom, kjer je izpolnjen vsaj eden od naslednjih kriterijev:

- dva ali več primerov raka želodca v družini po isti krvni veji, ne glede na starost ob diagnozi, pri čemer je **vsaj en rak želodca potrjeno difuzni tip**;
- **difuzni rak želodca pri bolniku, ki je zbolel pred 50 letom starosti**;
- **osebna anamneza difuznega raka želodca in lobularnega raka dojk**, pri čemer sta obe diagnozi postavljeni pred 70. letom starosti;

PRAV TAKO SE LAHKO ZA TESTIRANJE ODLOČIMO, KADAR IMAMO PRIMERE:

- družine, kjer sta dve ali več sorodnic zboleli za lobularnim rakom dojk mlajši od 50. let;
- bolnice z bilateralnim lobularnim rakom dojk pred 70. letom starosti;
- družine z vsaj enim primerom difuznega raka želodca ne glede na starost ob diagnozi in enim primerom lobularnega raka dojk pred 70. letom, pri različnih družinskih članih;
- osebna ali družinska anamneza (prvo ali drugo koleno) razcepa ustnic/neba pri pacientu z difuznim rakom želodca;
- posameznik, ki so mu ob odvzemu biopsijskih gastrokopskih vzorcev odkrili in situ pečatnice in/ali pagetoidno rast pečatnic pred 50. letom.

INDIKACIJE ZA NAPOTITEV V AMBULANTO ODDELKA ZA ONKOLOŠKO KLINIČNO GENETIKO OIL

Ob že naštetih indikacijah za testiranje ob sumu na HDGC je genetska obravnava je smiselna tudi v primerih, kjer je izpolnjen vsaj eden od naslednjih kriterijev (prirejeno po: *Gastric Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology*)

Bolnik z rakom želodca:

rak želodca pred 40. letom starosti,

rak želodca pred 50. letom starosti pri bolniku, ki ima sorodnika v 1. ali 2. kolenu z rakom želodca,

rak želodca pri bolniku, ki ima dva ali več sorodnikov v 1. ali 2. kolenu, ki so zboleli za rakom želodca,

rak želodca in rak dojke, kjer je bila vsaj ena od diagnoz postavljena pred 50. letom

rak želodca pri bolniku, ki ima sorodnico z rakom dojke v 1. ali 2. kolenu, če je ta zbolela pred 50. letom -

rak želodca pri bolniku, kjer se v družini pojavljajo juvenilni polipi ali polipoza želodca in/ali debelega črevesa

rak želodca pri bolniku, kjer se v družini pojavljajo raki, značilni za sindrom Lynch (rak debelega črevesa, telesa maternice, jajčnikov, tankega črevesa, sečil)

Pozitivna družinska anamneza:

- znana patogena različica v genu, povezanem s predispozicijo za razvoj raka želodca
- sorodnik z rakom želodca v 1. ali 2. kolenu, ki je zbolel z rakom želodca pred 40. letom,
- rak želodca pri dveh sorodnikih v 1. ali 2. kolenu, kjer je vsaj eden zbolel pred 50. letom,
- rak želodca pri treh sorodnikih v 1. ali 2. kolenu,
- rak želodca in dojk pri isti sorodnici z eno diagnozo pred 50. letom ali prisotnost juvenilnih polipov ali polipoze debelega črevesa/želodca v družini

PATOLOGIJA – DIFUZNI RAK ŽELODCA

Izguba E-cadherina in α -E-catenina

The individual malignant **cells infiltrate and spread under histologically normal-looking mucosa** causing widespread thickening and rigidity of the gastric wall,

No tumor mass is formed, unlike that of the intestinal type

The malignant cells have a **distinctive signet ring appearance**

McColl 2006, Carneiro et al 2004

Predstavlja 1 % to 3 % rakov želodca

KLINIČNE KARAKTERISTIKE:

➤ *CDH1, CTNNA1* – AVTOSOMNO DOMINANTNO DEDOVANJE

➤ A poorly differentiated adenocarcinoma that infiltrates the stomach wall causing thickening of the wall (linitis plastica) without forming a distinct mass

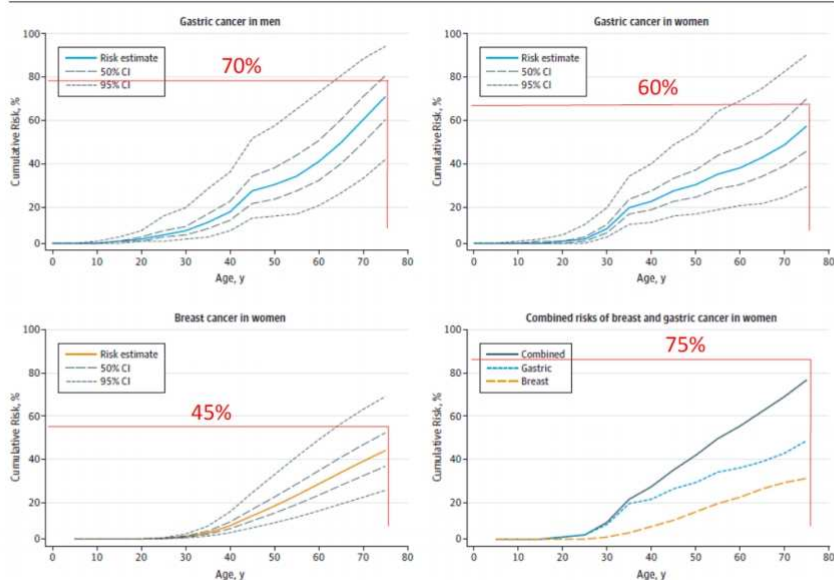
➤ Diffuse gastric cancer is also referred to as signet ring carcinoma or isolated cell-type carcinoma

➤ The average age of onset of HDGC is 38 years (range: 14-69 years)

➤ The estimated cumulative risk of gastric cancer by age 80 years is 70% for men and 56% for women

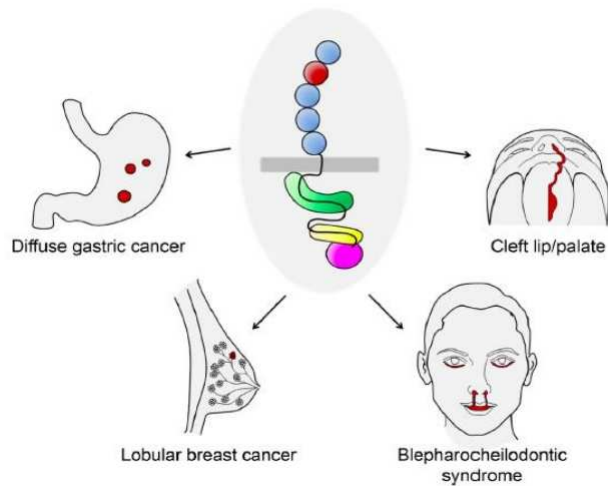
➤ Women are also at a 42% risk for lobular breast cancer.

Figure 2. Cumulative Risk of Gastric and Breast Cancer for *CDH1* Mutation Carriers by Sex



Pharoah P et al, *Gastroenterology* 2002
Hansford S et al, *JAMA Oncol* 2015

MOŽNI FENOTIPI



MANAGEMENT – MULTIDISCIPLINARY TEAM

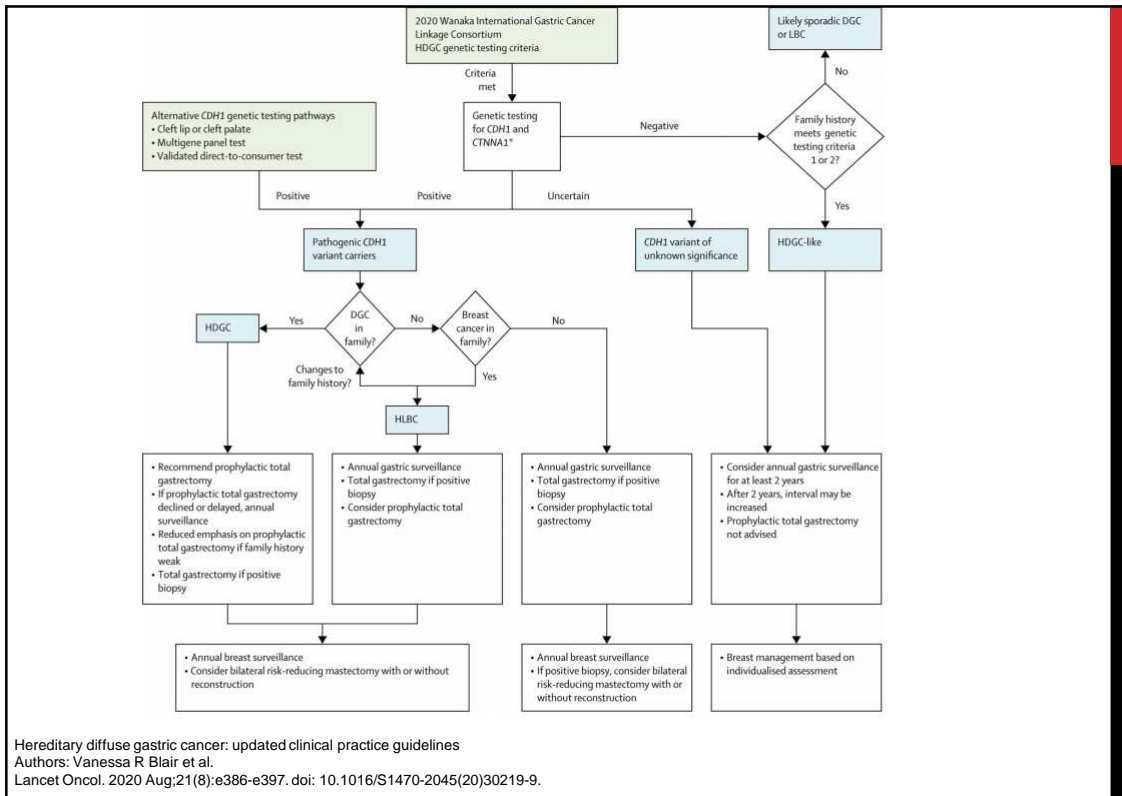
Care by a multidisciplinary team comprising those with expertise in:

medical genetics,
gastric surgery,
gastroenterology,
pathology,
clinical psychology, and
nutrition is recommended.

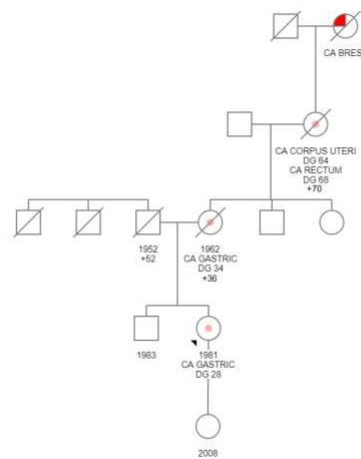


For women, referral to a high-risk breast cancer clinic is recommended; prophylactic mastectomy may be considered.

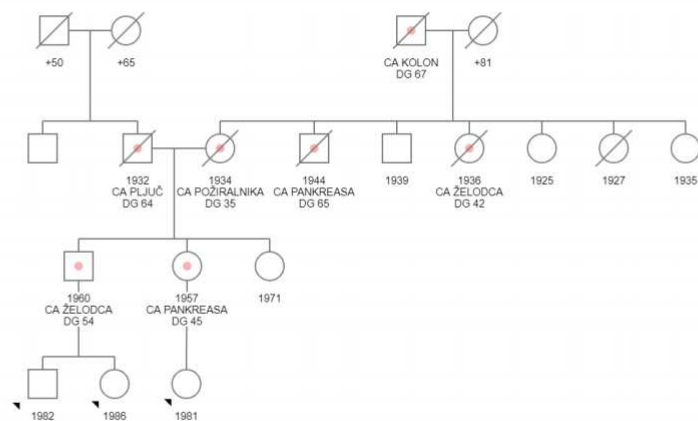
- Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines
Authors: *Vanessa R Blair et al.*
Lancet Oncol. 2020 Aug;21(8):e386-e397. doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30219-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30219-9).



CDH1 DEL EX 1-2

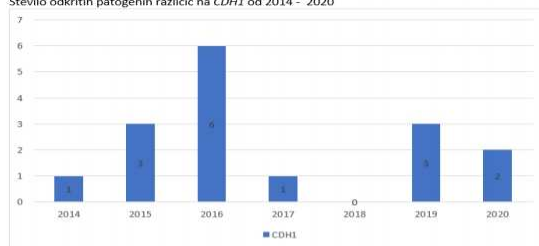


FAMILY 2 WITH CDH1 DEL EX 1-2

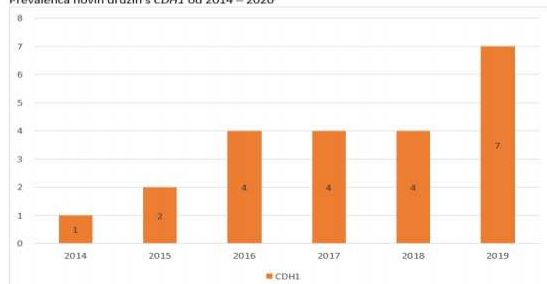


V LETIH 2014 DO 2020 SMO ODKRILI 16 POSAMEZNIKOV S PATOGENO RAZLIČICO NA GENU *CDH1* IZ 7 DRUŽIN.

Število odkritih patogenih različic na *CDH1* od 2014 - 2020



Prevalenca novih družin s *CDH1* od 2014 - 2020



Prpravila S. Hotujec: Državni register testiranih oseb iz družin obremenjenih z dednim rakom.

DEDNI RAK TREBUŠNE SLINAVKE

- 10 % bolnikov ima pozitivno družinsko anamnezo
- pojavlja se lahko v sklopu različnih dednih sindromov:
 - Dedni rak dojk/jajčnikov -HBOC
 - Dedni malignni melanom - FAMMM
 - Sindrom Lynch - LS
 - Družinska adenomatozna polipoza - FAP
 - Ataksija teleangiektazija - ATM **Peutz-**
 - **Jeghers sindrom - PJS – 36 % Dedni**
 - **pankreatitis - HP – 18 % - 53 %**



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2022 Pancreatic Cancer Screening

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

PANCREATIC CANCER SCREENING

- Emerging data have examined the efficacy of pancreatic cancer screening in select individuals at increased risk for exocrine pancreatic cancer. To date, most such studies have restricted pancreatic cancer screening to individuals with:
 1. A known pathogenic/likely pathogenic germline variant in a pancreatic cancer susceptibility gene (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDKN2A*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM*, *PALB2*, *STK11*, *TP53*; see [GENE-A](#)) and a family history of pancreatic cancer (first-degree or second-degree relative) from the same side of the family as the germline pathogenic/likely pathogenic variant; or
 2. A family history of exocrine pancreatic cancer in ≥ 2 first-degree relatives from the same side of the family, even in the absence of a known pathogenic/likely pathogenic germline variant (many centers would enroll individuals with one affected first-degree relative and one second-degree relative); or
 3. A family history of exocrine pancreatic cancer in ≥ 3 first- and/or second-degree relatives from the same side of the family, even in the absence of a known pathogenic/likely pathogenic germline variant.
- These studies have typically started screening with contrast-enhanced MRI/magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and/or endoscopic ultrasound (EUS) in such high-risk individuals.
- Potential benefits of pancreatic cancer screening include a suggestion of downstaging, compared to historical data, in that 75%–90% of screen-detected pancreatic cancer has been surgically resectable at diagnosis (which is markedly higher than historical rates of resectability with pancreatic cancers detected due to symptoms).^{a,b} There has also been a suggestion of improved mortality compared to historical data, with one study demonstrating an 85% 3-year overall survival rate after screen-detected pancreatic cancer in high-risk individuals,^c and another study demonstrating a 24% 5-year overall survival rate following screen-detected pancreatic cancer in individuals with germline c.67G>C *CDKN2A* variants.^b One study^a also demonstrated 100% overall survival among 10 individuals with screen-detected precursor lesions (intraductal papillary mucinous neoplasms [IPMN] with high-grade dysplasia and/or high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia [PanIN]) treated with surgical resection.
- Although evidence for downstaging has emerged in recent studies, longer-term studies are needed to determine if this downstaging translates to improved survival. Evidence from patients with sporadic forms of pancreatic ductal adenocarcinoma suggest that long-term survival is common for patients who present with stage I disease. Since many patients who undergo pancreatic surveillance have pancreatic abnormalities, mostly subcentimeter pancreatic cysts (42% of high-risk individuals in one study^c had at least one pancreatic mass/cyst and/or duct abnormality), there is potential for unnecessary interventions (such as fine-needle aspiration [FNA] and in some cases surgery). Although there is much more experience with evaluating and managing pancreatic cysts and other pancreatic imaging abnormalities, determination of the overall risk/benefits of pancreatic surveillance requires further study. Results of surveillance of high-risk individuals performed in tertiary care/high-volume centers under clinical trial settings may not be the same as those performed in routine clinical practice. Data are beginning to better define which screen-detected lesions in high-risk individuals should be considered to be at particularly high risk for neoplastic progression (eg, those with a solid pancreatic mass, those with pancreatic duct abnormalities, those with growing pancreatic cysts^b), but further data are needed to better define the threshold for surgical intervention in high-risk individuals undergoing pancreatic cancer screening.

^a Canto MI, et al. *Gastroenterology* 2018;155:740-751.

^b Vasen H, et al. *J Clin Oncol* 2016;34:2010-2019.

^c Canto MI, et al. *Gastroenterology* 2012;142:796-804.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued](#)

PANC-A
1 OF 2

PANCREATIC CANCER SCREENING

- For individuals considering pancreatic cancer screening, the panel recommends that screening be performed in experienced high-volume centers. The panel recommends that such screening only take place after an in-depth discussion about the potential limitations to screening, including cost, the high incidence of benign or indeterminate pancreatic abnormalities, and uncertainties about the potential benefits of pancreatic cancer screening.
 - Consider screening using annual contrast-enhanced MRI/MRCP and/or EUS, with consideration of shorter screening intervals, based on clinical judgment, for individuals found to have potentially concerning abnormalities on screening. The panel emphasizes that most small cystic lesions found on screening will not warrant biopsy, surgical resection, or any other intervention.
 - For all individuals with pathogenic/likely pathogenic germline variants in *STK11*
 - ▶ Consider pancreatic cancer screening beginning at age 30–35 years (or 10 years younger than the earliest exocrine pancreatic cancer diagnosis in the family, whichever is earlier).
 - For all individuals with pathogenic/likely pathogenic germline variants in *CDKN2A*
 - ▶ Consider pancreatic cancer screening beginning at age 40 years (or 10 years younger than the earliest exocrine pancreatic cancer diagnosis in the family, whichever is earlier).
 - For individuals with pathogenic/likely pathogenic germline variants in one of the other pancreatic cancer susceptibility genes (*ATM, BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM, PALB2, TP53*), [see GENE-A](#).
 - ▶ Consider pancreatic cancer screening beginning at age 50 years (or 10 years younger than the earliest exocrine pancreatic cancer diagnosis in the family, whichever is earlier) for individuals with exocrine pancreatic cancer in ≥1 first- or second-degree relatives from the same side of (or presumed to be from the same side of) the family as the identified pathogenic/likely pathogenic germline variant.^d
 - ▶ The panel does not currently recommend pancreatic cancer screening for carriers of mutations in genes other than *STK11* and *CDKN2A* in the absence of a close family history of exocrine pancreatic cancer.
- Hereditary Pancreatitis Genes**
- For individuals with pathogenic/likely pathogenic variants in *PRSS1* or other hereditary pancreatitis genes AND a clinical phenotype consistent with hereditary pancreatitis^e
 - ▶ Consider pancreatic cancer screening 20 years after onset of pancreatitis, or at age 40 years, whichever is earlier.

^d Abe T, et al. J Clin Oncol 2019;37:1070-1080.

^e The panel recognizes that patients with hereditary pancreatitis (sometimes caused by pathogenic germline variants in *PRSS1, SPINK1*, and other genes) have increased lifetime risks of pancreatic cancer. The clinical significance of pathogenic germline variants in these genes is unclear, when such variants are identified in individuals lacking a clinical history of pancreatitis. As such, the panel recommends germline testing for *PRSS1, SPINK1*, and other pancreatitis genes in individuals with a personal and/or family history of exocrine pancreatic cancer only if there is a personal and/or family history suggestive of hereditary pancreatitis.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PRESEJANJE

1x letno Endoskopski UZ, alternativno MRI/MRCP

SVETUJE SE PRESEJANJE:

V VISOKO SPECIALIZIRANEM CENTRU IN V RAZISKOVALNEM OKVIRU

Hereditary gastrointestinal cancers: why genetic counseling matters

Gastrointestinal (GI) cancer, including gastric, pancreatic, and colorectal cancer, is a major cause of death worldwide. A substantial proportion of patients with GI cancer has a familial history, and several causative genes have been identified.

Physicians do not always know how to deal with this aspect of their patients' disease and, in a rapidly evolving landscape, up-to-date guidelines are of utmost importance.

Annals of Oncology

Editorials

doi:10.1093/annonc/mdz292
Published online 27 August 2019

Za zdravljenje HER2-pozitivnega raka dojk in želodca



Ogivri 150 mg (420 mg) prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje. **Sestava:** Ena viala vsebuje 150 mg (420 mg) trastuzumaba, humaniziranega monoklonskega protitelesa IgG1, pridobljenega iz suspenzijske celične kulture sesalcev (ovarijske celice kitajskega hrčka) in očiščenega z afinitetno ter ionsko izmenjevalno kromatografijo, ki vključuje specifično virusno inaktivacijo ter postopke odstranjevanja. Pripravljena raztopina zdravila vsebuje 21 mg/ml trastuzumaba. **Pomožna snov z znanim učinkom:** sorbitol (E420). **Terapevtske indikacije:** Rak dojk; Metastatski rak dojk; zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivno metastatsko obliko raka dojk: kot monoterapija za zdravljenje tistih bolnikov, ki so za svojo metastatsko bolezen predhodno že prejeli najmanj dve liniji kemoterapije. Predhodna kemoterapija mora vsebovati vsaj en antraciklinski in taksanski derivat, razen če bolniki za takšno zdravljenje niso bili primerni. Bolniki s hormonsko odvisnimi tumorji, pri katerih je bolezen napredovala po predhodnem hormonskem zdravljenju, razen če za takšno zdravljenje niso bili primerni; v kombinaciji s paklitakselom za zdravljenje tistih bolnikov, ki še niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen in za katere antraciklini niso primerni; v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje tistih bolnikov, ki še niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji z zaviralcem aromataze za zdravljenje bolnic v postmenopavzi za metastatsko obliko raka dojk s pozitivnimi hormonskimi receptorji, ki predhodno niso bile zdravljene s trastuzumabom. **Zgodnji rak dojk:** zdravljenje odraslih bolnikov z zgodnjo obliko HER2-pozitivnega raka dojk: po operaciji, kemoterapiji (neoadjuvantni ali adjuvantni) in radioterapiji (če je primerno); po adjuvantni kemoterapiji z doksorubicinom in ciklofosfamidom, v kombinaciji s paklitakselom ali docetakselom; v kombinaciji z adjuvantno kemoterapijo z docetakselom in karboplatinom; v kombinaciji z neoadjuvantno kemoterapijo, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom Ogivri, za lokalno napredovalo (tudi vnetno) bolezen ali tumorje > 2 cm v premeru. Zdravilo Ogivri se uporablja le za bolnike z metastatskim ali zgodnjim rakom dojk, katerih tumorji imajo ali čezeno izražen HER2 ali amplifikacijo gena HER2, določeno s točno in validirano metodo. **Metastatski rak želodca:** je v kombinaciji s kapecitabinom ali 5-fluorouracilom in cisplatinom za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim metastatskim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki še niso prejeli zdravil za zdravljenje raka za metastatsko bolezen. Zdravilo Ogivri se uporablja le za bolnike z metastatskim rakom želodca, katerih tumorji imajo čezeno izražen HER2, definiran kot IHC2+ z nadaljnjim potrditivnim SISH ali FISH rezultatom ali kot IHC3+. Treba je uporabljati točne in validirane metode. **Odmerjanje:** Pred začetkom zdravljenja je potrebno testiranje na HER2. Zdravljenje s trastuzumabom mora vpeljati zdravnik z izkušnjami s citotoksično kemoterapijo. Zdravilo lahko daje le zdravstveno osebje. Intravenska oblika zdravila ni namenjena subkutani aplikaciji in se lahko daje le z intravensko infuzijo. **Metastatski rak dojk:** 3-tedenski režim: Priporočen uvajalni odmerek je 8 mg/kg telesne mase. Priporočen vzdrževalni odmerek je 6 mg/kg telesne mase po 3 tednih od prejema uvajalnega odmerka, in nato v tritedenskih razmakih. **Tedenski režim:** Priporočen uvajalni odmerek trastuzumaba je 4 mg/kg telesne mase. Priporočen tedenski vzdrževalni odmerek trastuzumaba je 2 mg/kg telesne mase, z začetkom en teden po uvajalnem odmerku. Odmerjanje v kombinaciji s paklitakselom ali docetakselom: V ključnih študijah (H0648g, M77001) so paklitaksel ali docetaksel dali en dan po uvajalnem odmerku trastuzumaba in takoj po nadaljnjih odmerkih trastuzumaba, če je bolnik predhodno odmerke trastuzumaba dobro prenašal. **Odmerjanje v kombinaciji z zaviralcem aromataze:** V ključni študiji (B016216) so trastuzumab in anastrozol dajali od 1. dne dalje. Časovni omejitve glede dajanja trastuzumaba in anastrozola ni bilo. **Zgodnji rak dojk:** 3-tedenski in tedenski režim: Pri 1tedenskem režimu je priporočen uvajalni odmerek trastuzumaba 8 mg/kg telesne mase. Priporočen vzdrževalni odmerek trastuzumaba je 6 mg/kg telesne mase po 3 tednih od prejema uvajalnega odmerka, in nato v tritedenskih razmakih. Pri tedenskem režimu (uvajalni odmerek 4 mg/kg telesne mase, nato 2 mg/kg telesne mase vsak teden) se zdravilo Ogivri daje sočasno s paklitakselom po kemoterapiji z doksorubicinom in ciklofosfamidom. **Metastatski rak želodca:** 3-tedenski režim: Priporočen uvajalni odmerek je 8 mg/kg telesne mase. Priporočen vzdrževalni odmerek je 6 mg/kg telesne mase po 3 tednih od prejema uvajalnega odmerka, in nato v tritedenskih razmakih. **Rak dojk in rak želodca:** Trajanje zdravljenja: Bolnike z metastatskim rakom dojk ali metastatskim rakom želodca je treba s trastuzumabom zdraviti do napredovanja bolezni. Bolnike z zgodnjim rakom dojk je treba s trastuzumabom zdraviti 1 leto ali do ponovitve bolezni, kar nastopi prej. Podaljšanje zdravljenja zgodnjega raka dojk na več kot eno leto ni priporočljivo. **Zmanjšanje odmerka:** Med kliničnimi preskušanjmi niso zmanjševali odmerka trastuzumaba. Bolniki lahko nadaljujejo zdravljenje tudi med obdobji reverzibilne mielosupresije, ki je posledica kemoterapije, vendar pa jih je v tem času treba skrbno spremljati zaradi zapletov nevtropenije. **Izpuščeni odmerki:** Če je bolnik izpustil odmerek trastuzumaba za en teden ali manj, mu je treba običajni vzdrževalni odmerek (tedenski režim: 2 mg/kg; 3tedenski režim: 6 mg/kg) dati čim prej. Ne čakamo do naslednjega planiranega cikla. Nadaljnje vzdrževalne odmerke dajemo 7 ali 21 dni zatem, odvisno od režima odmerjanja. Če je bolnik izpustil odmerek trastuzumaba za več kot en teden, mu je treba čim prej ponovno dati uvajalni odmerek trastuzumaba v približno 90 minutah (tedenski režim: 4 mg/kg; 3tedenski režim: 8 mg/kg). Nadaljnje vzdrževalne odmerke trastuzumaba (tedenski režim: 2 mg/kg; 3 tedenski režim: 6 mg/kg) dajemo od 7 ali 21 dni zatem, odvisno od režima odmerjanja. Posebne skupine bolnikov: Podrobnejši farmakokinetični študiji pri starejših bolnikih in tistih z ledvično ali jetrno okvaro niso opravili. Farmakokinetična analiza skupin ni pokazala vplivov starosti in ledvične okvare na razpoložljivost trastuzumaba. Pediatrska populacija: Trastuzumab ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji. **Način uporabe:** Uvajalni odmerek trastuzumaba se daje kot 90minutna intravenska infuzija. Zdravila ne smemo dajati kot hitro intravensko infuzijo ali bolus. Intravensko infuzijo trastuzumaba mora dajati zdravstveno osebje, usposobljeno za ukrepanje ob anafilaksiji; na voljo mora biti oprema za urgentno ukrepanje. Bolniki morajo biti pod nadzorom vsaj šest ur po začetku prve infuzije in dve uri po začetku nadaljnjih infuzij. Če je bolnik uvajalni odmerek dobro prenašal, lahko nadaljnje odmerke dajemo kot 30minutne infuzije. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, murine beljakovine ali katero koli pomožno snov. Pri bolnikih, ki imajo hudo dispnejo v mirovanju zaradi komplikacij napredovale maligne bolezni, ali pri tistih, ki potrebujejo zdravljenje s kisikom. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Stedljivost:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Testiranje na HER2 mora biti opravljeno v specializiranem laboratoriju, ki lahko zagotavlja ustrezno validacijo postopka testiranja. **Motnje v delovanju srca:** Pri bolnikih, ki so se zdravili s trastuzumabom, obstaja

večje tveganje za pojav kongestivnega srčnega popuščanja ali asimptomatične motnje v delovanju srca. Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov s povečanim srčnim tveganjem, npr. hipertenzijo, dokumentirano koronarno arterijsko boleznijo, kongestivnim srčnim popuščanjem, LVEF < 55 %, starejših bolnikih. Vsi kandidati za zdravljenje s trastuzumabom, posebno tisti, ki so se predhodno zdravili z antraciklini in ciklofosfamidom, morajo opraviti osnovni pregled srca, vključno z anamnezo in fizičnim pregledom, elektrokardiogramom (EKG), ehokardiogramom in/ali radioizotopsko ventrikulografijo ali magnetorezonančnim slikanjem. Preglede srca, enake kot je bil osnovni, je treba med zdravljenjem ponoviti vsake 3 mesece in vsakih 6 mesecev po končanem zdravljenju do 24 mesecev po prejemu zadnjega odmerka trastuzumaba. Pri bolnikih, ki prejemajo antracikline po prenehanju zdravljenja s trastuzumabom, lahko obstaja večje tveganje za motnje v delovanju srca. Če je mogoče, se po prekinitvi zdravljenja s trastuzumabom do 7 mesecev izogibamo zdravljenju z antraciklini. Če se med zdravljenjem s trastuzumabom razvije simptomatsko srčno popuščanje, ga zdravimo s standardnimi zdravili za kongestivno srčno popuščanje. **Metastatski rak dojk:** Pri zdravljenju metastatskega raka dojk kombinacije trastuzumaba in antraciklinov ne smemo dajati sočasno. Pri bolnikih z metastatskim rakom dojk, ki so se predhodno zdravili z antraciklini, pri zdravljenju s trastuzumabom tveganje za motnje v delovanju srca še vedno obstaja, le da je manjše kot pri sočasni uporabi trastuzumaba in antraciklinov. **Zgodnji rak dojk:** Pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk je treba pregled srca, kot je bil opravljen pred zdravljenjem, ponoviti vsake 3 mesece med zdravljenjem in vsakih 6 mesecev po končanem zdravljenju do 24 mesecev po zadnjem dajanju trastuzumaba. Pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo z antraciklini, je priporočljivo nadaljnje spremljanje, ki ga je treba izvajati letno do 5 let po zadnjem dajanju trastuzumaba ali dlje, če iztisni delitev prekata (LVEF) stalno pada. Bolniki z anamnezo miokardnega infarkta, angino pectoris, ki jo je treba zdraviti, anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja ali prisotnost kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA razred II-IV), LVEF < 55 %, drugimi kardiomiopatijami, srčno aritmijo, ki jo je treba zdraviti, klinično pomembno boleznijo srčnih zaklopov, slabo uravnano hipertenzijo (hipertenzijo, ki bi bila primarno nadzorovana s standardnim zdravljenjem) in hemodinamsko učinkovito perikardialno efuzijo niso bili vključeni v adjuvantna in neoadjuvantna ključna preskušanja zgodnjega raka dojk s trastuzumabom. Zato za te bolnike zdravljenja ne moremo priporočiti. Adjuvantno zdravljenje: Pri adjuvantnem zdravljenju raka dojk trastuzumaba in antraciklinov ne smemo dajati sočasno. Neoadjuvantno-adjuvantno zdravljenje: Pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk, ki so primerni za neoadjuvantno-adjuvantno zdravljenje, se trastuzumab uporablja sočasno z antraciklini le pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo, in to samo pri shemah z majhnimi odmerki antraciklinov (največji kumulativni odmerek doksorubicina 180 mg/m² ali epirubicina 360 mg/m²). Če so se bolniki v neoadjuvantnem zdravljenju sočasno zdravili z majhnimi odmerki antraciklinov v celoti in trastuzumabom, potem jim po operaciji ne smemo dati dodatne citotoksične kemoterapije. **Reakcije, povezane z infuzijo, in preobčutljivost:** Poročali so o resnih reakcijah, povezanih z infuzijo trastuzumaba, vključno z dispnejo, hipotenzijo, piskanjem, hipertenzijo, bronhospazmom, supraventrikularno tahiaritmijo, zmanjšano saturacijo arterijske krvi s kisikom, anafilaksijo, dihalno stisko, utrikanje in angioedemom. Za zmanjšanje tveganja pojavnosti teh neželenih učinkov lahko uporabimo premedikacijo. Večina teh učinkov se pojavi med ali v 2,5 urah po začetku prvega infundiranja. Če se pojavi infuzijska reakcija, je potrebno infundiranje zdravila Ogivri prekiniti ali upočasniti njegovo hitrost in bolnika nadzorovati, dokler vsi simptomi ne izvenijo. **Piljučni zapleti:** V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri uporabi trastuzumaba poročali o hudih pljučnih zapletih. Ti primeri so se občasno pojavili s smrtnimi izidom. Poleg tega so poročali tudi o primerih intersticijske bolezni pljuč, vključno s pljučnimi infiltrati, akutnem respiratornem distresnem sindromu (ARDS), pljučnici, pnevmonitisu, plevralnem izlivu, dihalni stiski, akutnem pljučnem edemu in respiratorni insuficienci. **Pomožne snovi:** **Vsebnost sorbitola:** Ena 150 mg (420 mg) viala zdravila Ogivri vsebuje 115,2 mg (322,6 mg) sorbitola. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je nujno potrebno. Pred dajanjem zdravila mora biti pri bolniku narejena podrobna anamneza, povezana s simptomi dedne intolerance za fruktozo. **Natrij:** To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija". **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. V kliničnih preskušanjih niso opazili klinično pomembnega medsebojnega delovanja med trastuzumabom in zdravili, ki so jih bolniki jemali sočasno. **Neželeni učinki:** Med najbolj resnimi in/ali pogostimi neželenimi učinki, o katerih so do zdaj poročali pri uporabi trastuzumaba (intravenske in subkutane oblike), so motnje v delovanju srca, infuzijske reakcije, hematotoksičnost (še posebno nevtropenija), okužbe in pljučni neželeni učinki. **Zelo pogosti:** okužba, nazofarngitis, febrilna nevtropenija, anemija, nevtropenija, zmanjšano število belih krvnih celic/levkopenija, trombocitopenija, zmanjšanje telesne mase/izguba telesne mase, anoreksija, nespečnost, tremor, omotica, glavobol, parestezija, disgeezija, konjunktivitis, povečano solzenje, znižanje krvnega tlaka, zvišanje krvnega tlaka, nereden srčni utrip, trepetanje srca, zmanjšanje iztisnega deleža, vročinski oblivi, dispneja, kašelj, epitaksa, rinoreja, diareja, bruhanje, navzea, otekanje ustnic, bolečina v trebuhu, dispneja, zaprtje, stomatitis, eritem, izpuščaji, otekanje obraza, alopecija, spremembe na nohtih, sindrom palmarno-plantarne eritrodesezije, artralgija, napetost mišic, mialgija, astenija, bolečina v prsnem košu, mrzlica, utrujenost, astenija, gripa podobni simptomi, reakcija, povezana z infundiranjem, bolečina, pireksija, vnetje sluznic, periferi edem. **Pogosti:** nevtropenična sepsa, cistitis, gripa, sinuzitis, okužba kože, rinitis, okužba zgornjih dihal, okužba sečil, faringitis, preobčutljivost, tesnoba, depresija, periferna nevtropatija, hipertenzija, somnolenca, suhe oči, (kongestivno) srčno popuščanje, supraventrikularna tahiaritmija, kardiomiopatija, palpitations, hipotenzija, vazodilatacija, pljučnica, astma, motnje delovanja pljuč, pleuralni izliv, hemoroidi, suha usta, hepatocelularna poškodba, hepatitis, napetost in bolečina v predelu jeter, akne, suha koža, ekhimoz, hipertiroza, makulopapulozni izpuščaji, pruritus, lomljenje nohtov, dermatitis, artritis, bolečina v hrbtu, bolečina v kosteh, mišični krči, bolečina v vratu, bolečina v okončinah, motnje delovanja ledvic, vnetje dojk/mastitis, neugodje, edem, kontuzija. Za ostale neželeno učinke glejte celoten SmPC. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Viatris Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irsko. **Način in režim predpisovanja in izdaje zdravila:** H. **Datum priprave informacije:** Oktober 2021. Za podrobnejše informacije o zdravilu glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.



Zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (KRR), ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor).¹



Zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca vključno z adenokarcinomom gastro-efozagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen.¹

VEČ ČASA

za več trenutkov, ki štejejo

Podaljša celokupno preživetje
v 3. liniji zdravljenja bolnikov z mCRC in mGC^{2,3}



Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lonsurf, december 2020.
2. Mayer R et al. N Engl J Med. 2015;372:1909-19. 3. Shitara K et al. Lancet Oncol. 2018;19:1437-1448.
Družba Servier ima licenco družbe Taiho za zdravilo Lonsurf®. Pri globalnem razvoju zdravila sodelujeta obe družbi in ga tržita na svojih določenih področjih.

Lonsurf[®]
trifluridin/tipiracil

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila: Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmsko obložene tablete in Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmsko obložene tablete

SESTAVA: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg trifluridina in 6,14 mg tipiracila (v obliki klorida). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg trifluridina in 8,19 mg tipiracila (v obliki klorida). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Kolorektalni rak ± v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF ± Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR ± Epidermal Growth Factor Receptor). Rak želodca ± v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca vključno z adenokarcinomom gastro-efozagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravilo vsebuje laktozo. **INTERAKCIJE:** Previdnost: Zdravila, ki medsebojno delujejo z nukleozidnimi prenašalci CNT1, ENT1 in ENT2, zaviralci OCT2 ali MATE1, substrati humane timidin-kinaze (npr. zidovudin), hormonski kontraceptivi. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE:** Ni priporočljivo. **KONTRACEPCIJA:** Ženske in moški morajo uporabljati zelo učinkovite metode kontracepcije med zdravljenjem in do 6 mesecev po zaključku zdravljenja. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOZNIJE IN UPRAVLJANJA STROJEV:** Med zdravljenjem se lahko pojavijo utrujenost, omotica ali splošno slabo počutje. **NEŽELENI UČINKI:** Zelo pogosti: nevropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, zmanjšan apetit, diareja, navzea, bruhanje, utrujenost. Pogosti: okužba spodnjih dihal, febrilna nevropenija, limfopenija, hipalbuminemija, disgeezija, periferna nevropatija, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtje, stomatitis, bolezi ustne votline, hiperbilirubinemija, sindrom palmarne plantarne eritrodisezije, izpuščaj, alopecija, pruritus, suha koža, proteinurija, pireksija, edem, vnetje sluznice, splošno slabo počutje, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zmanjšanje telesne mase. **Občasni:** septični šok, infekcijski enteritis, pljučnica, okužba žolčevoda, gripa, okužba sečil, gingivitis, herpes zoster, tinea pedis, okužba s kandido, bakterijska okužba, okužba, nevropenična sepisa, okužba zgornjih dihal, konjunktivitis, bolečina zaradi raka, pancitopenija, granulocitopenija, monocitopenija, eritropenija, levkocitoza, monocitoza, dehidracija, hiperkalemija, hipokalemija, hipofosfatemija, hipernatriemija, hiponatriemija, hipokalcemija, protin, anksioznost, nespečnost, nevrotoksičnost, disestezijska, hiperestezijska, hipostezijska, sinkopa, parestezijska, pekoč občutek, letargija, omotica, glavobol, zmanjšana ostrina vida, zamegljen vid, diplopija, katarakta, suho oko, vrtoglavica, neugodje v ušesu, angina pectoris, aritmija, palpitanje, embolija, hipertenzija, vročinski oblivi, pljučna embolija, plevralni izliv, izcedek iz nosu, distonija, orofaringealna bolečina, epistaksa, kašelj, hemoragični enterokolitis, krvavitve v prebavilih, akutni pankreatitis, ascites, ileus, subileus, kolitis, gastritis, refluksni gastritis, ezofagitis, moteno praznjenje želodca, abdominalna distenzija, analno vnetje, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, eritem, akne, hiperhidroza, žulj, bolezi nohtov, otekanje sklepov, artralgija, bolečina v kosteh, mialgija, mišično-skeletna bolečina, mišična oslabelost, mišični krči, bolečina v okončinah, ledvična odpoved, neinfektivni cistitis, motnje mikcije, hematurija, levkociturija, motnje menstruacije, poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja, bolečina, občutek spremembe telesne temperature, keseroza, nelagodje, zvišanje kreatinina v krvi, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, povečanje mednarodnega umerjenega razmerja (INR), podaljšanje aktiviranega parcialnega trombotoplastinskega časa (aPTC), zvišanje sečnine v krvi, zvišanje laktatne dehidrogenaze v krvi, znižanje celokupnih proteinov, zvišanje C-reaktivnega proteina, zmanjšan hematokrit. **Post-marketingške izkušnje:** intersticijska bolezen pljuč. **PREVELIKO ODMERJANJE:** Neželeni učinki, o katerih so poročali v povezavi s prevelikim odmerjanjem, so bili v skladu z uveljavljenim varnostnim profilom. Glavni pričakovani zaplet prevelikega odmerjanja je supresija kostnega mozga. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI:** Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, antimetaboliti, oznaka ATC: L01BC09. Zdravilo Lonsurf sestavlja antineoplastični timidinski nukleozidni analog, trifluridin, in zaviralec timidin-fosforilaze (TPaze), tipiraciljev klorid. Po prizemu v rakave celice timidin-kinaza fosforilira trifluridin. Ta se v celicah nato presnovi v substrat deoksiribonukleinske kisline (DNA), ki se vgradi neposredno v DNA ter tako preprečuje celično proliferacijo. TPaza hitro razgradi trifluridin in njegova presnova po peroralni uporabi je hitra zaradi učinkine prevlaga prehoda, zato je v zdravilo vključen zaviralec TPaze, tipiraciljev klorid. **PAKIRANJE:** 20 filmsko obloženih tablet. **NAČIN PREDPOISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za promet:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francija. Številka dovoljenja za promet z zdravilom: EU/1/16/1096/001 (Lonsurf 15 mg/6,14 mg), EU/1/16/1096/004 (Lonsurf 20 mg/8,19 mg). **Datum zadnje revizije besedila: december 2020. *Pred predpisovanjem preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri: Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, tel: 01 563 48 11, www.servier.si.**



OBJEMI MOČ ZDRAVILA STIVARGA® (regorafenib)

Usmerite jo v podaljšanje
preživetja bolnikov
z dobrim stanjem telesne
zmogljivosti v 3. linijo
zdravljenja metastatskega raka
danke in debelega črevesa (mCRC)

Stivarga je preverjeno učinkovita pri več kot 7400
bolnikih v preizkušanjih 3. faze kontroliranih s placebom,
kot tudi v raziskavah vsakdanje klinične prakse¹⁻¹²

Stivarga 40 mg filmsko obložene tablete

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila!

KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA: *Učinkovina:* Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg regorafeniba. *Pomožne snovi:* mikrokristalna celuloza, premežen natrijev kamelozat, magnezijev stearat, povidon (K-25), brezvodni koloidni silicijev dioksid, rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), lecitin (pridobljen iz soje), makrogol 3350, delno hidroliziran polivinilalkohol, smukec, titanov dioksid (E171). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo Stivarga je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z: 1. metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, zdravljenje z zaviralci EGFR; 2. neoperabilnimi ali metastatskimi gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji (GIST), pri katerih je bolezen napredovala ali niso prenašali predhodnega zdravljenja z imatinibom in sunitinibom; 3. rakom jetrnih celic (*hepatocelularni karcinom – HCC*), ki so bili predhodno zdravljeni s sorafenibom. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Priporočeni odmerek regorafeniba je 160 mg (4 tablete po 40 mg) enkrat na dan 3 tedne zdravljenja, ki jim sledi 1 teden brez zdravljenja. To 4-tedensko obdobje je en cikel zdravljenja. Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga mora vzeti še isti dan, takoj ko se spomni. Bolnik ne sme vzeti dveh odmerkov isti dan, da nadomesti izpuščen odmerek. Če bolnik po zaužitju regorafeniba bruha, ne sme vzeti dodatnih tablet. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler so opazne koristi ali do pojavnega nesprejemljivega škodljivih učinkov. Bolniki s statusom zmogljivosti (PS – *Performance Status*) 2 ali več so bili izključeni iz kliničnih študij. Podatkov o bolnikih s PS = 2 je malo. *Prilaganje odmerkov:* Glede na vamst in prenašanje zdravila bo morata treba odmerjanje pri posameznih bolnikih prekiniti in/ali zmanjševati odmerke. Odmerek je treba prilagajati postopoma po 40 mg (ena tableta). Najmanjši priporočeni dnevni odmerek je 80 mg. Največji dnevni odmerek je 160 mg. *Način uporabe:* za peroralno uporabo. Zdravilo Stivarga je treba vzeti vsak dan ob istem času. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo po lahkem obroku, ki vsebuje manj kot 30 % maščob.

KONTRAINDIKACIJE: Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno sestavino. **POSEBNA OPOZORILA IN PREDVIDNIŠKI UKREPI:** *Učinki na jetra:* pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Stivarga je priporočljivo opraviti preiskave delovanja jeter (ALT, AST in bilirubin) ter v prvih dveh mesecih zdravljenja skrbno nadzorovati delovanje jeter (vsaj vsaka dva tedna). Nato je treba z rednim spremljanjem nadaljevati vsaj enkrat na mesec in ko je klinično indicirano. Pri bolnikih z Gilbertovim sindromom se lahko pojavi blaga, indirektna (nekonjugirana) hiperbilirubinemija. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter se priporoča skrbno spremljanje splošne vamosti. Zdravilo Stivarga se ne priporoča za uporabo pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C). *Okužbe:* v primerih poslabšanja okužbe je treba razmisлити o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Stivarga. *Krvavitve:* zdravilo Stivarga je povezano s povečano incidenco krvavitve, od katerih so bile nekatere smrtno. Pri bolnikih, ki so nagnjeni h krvavitvam, in tistih, ki se zdravijo z antikoagulantni (npr. varfarin in fenopropakumol) ali drugimi sočasno uporabljenimi zdravili, ki povečajo tveganje za krvavitve, je treba spremljati število krvnih celic in kazalce koagulacije. Kot standardni postopek je treba pri bolnikih s cirozo jeter pred začetkom zdravljenja z zdravilom Stivarga izvesti preiskave za odkrivanje varic požiralnika in jih nato zdraviti. V primeru hude krvavitve, zaradi katere je potrebna nujna medicinska pomoč, je treba razmisлити o trajnem prenehanju zdravljenja z zdravilom Stivarga. *Gastrointestinalna perforacija in fistula:* Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do gastrointestinalne perforacije ali fistule, se priporoča prenehanje zdravljenja z zdravilom Stivarga. *Miokardna ishemija in infarkt:* bolnike z ishemično boleznijo srca v anamnezi je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov miokardne ishemije. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi miokardna ishemija in/ali infarkt, se priporoča prekinitev zdravljenja z zdravilom Stivarga, dokler se stanje ne izboljša. Odločitev o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Stivarga mora temeljiti na skrbni oceni o možnih koristih in tveganjih za posameznega bolnika. Zdravljenje z zdravilom Stivarga je treba trajno prenehati, če se stanje ne izboljša. *Sindrom postporodne reverzibilne encefalopatije – PRES:* se priporoča prenehanje zdravljenja z zdravilom Stivarga in hkrati nadzor hipertenzije ter podporno simptomatsko zdravljenje drugih simptomov. *Arterijska hipertenzija:* Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Stivarga je treba izmeriti krvni tlak. Priporoča se spremljanje krvnega tlaka in zdravljenje hipertenzije v skladu s standardno klinično prakso. V primerih hude ali vztrajne hipertenzije, kljub ustreznim medicinskim ukrepom, je treba po presoji zdravnika zdravljenje začasno prekiniti in/ali zmanjšati odmerek. V primeru hipertenzivne krize je potrebno zdravljenje z zdravilom Stivarga prekiniti. *Anevrize in disekcije arterij:* uporaba zaviralcev poti VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrize in/ali disekcij arterij. Pred uvedbo zdravila Stivarga je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrize. *Zapleti pri celjenju ran:* ker lahko zdravila z antiangiogenimi lastnostmi zavirajo ali ovirajo celjenje ran, se kot previdnostni ukrep pri bolnikih, pri katerih je načrtovan velik kirurški poseg, priporoča začasna prekinitev zdravljenja z zdravilom Stivarga. Odločitev o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Stivarga po velikem kirurškem posegu mora temeljiti na klinični presoji glede ustreznosti celjenja ran. *Kožne reakcije na dlaneh in podplatih (HFSR):* pri oskrbi kožne reakcije na dlaneh in podplatih se lahko uporabi keratolitične kreme in vlažilne kreme za lajšanje simptomov. Razmisлити je treba o zmanjšanju odmerka in/ali začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Stivarga, v hudih ali trdovratnih primerih pa tudi o trajnem prenehanju zdravljenja z zdravilom Stivarga. *Odstopanja v izvidih laboratorijskih biokemičnih preiskav in preiskav presnove:* med zdravljenjem z zdravilom Stivarga se priporoča spremljanje biokemičnih kazalcev in kazalcev presnove ter uvedba ustreznega nadomestnega zdravljenja v skladu s standardno klinično prakso, če je potrebno. Pri dolgotrajnih ali ponavljajočih se pomembnih odstopanjih od normalnih vrednosti se priporoča prekinitev zdravljenja, zmanjšanje odmerka ali trajno prenehanje zdravljenja z zdravilom Stivarga. V kliničnih preskušanjih so opazili večjo incidenco HFSR, hudih odstopanj v izvidih preiskav delovanja jeter in moteno delovanje jeter pri bolnikih azijske rase (predvsem Japonci), zdravljenih z zdravilom Stivarga, v primerjavi z belci. *Pomembne informacije o nekaterih sestavinah:* to zdravilo vsebuje 55,8 mg natrija na dnevni odmerek (160 mg), kar je enako 3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija. To zdravilo vsebuje 1,68 mg lecitina (pridobljenega iz soje) na dnevni odmerek (160 mg). *Predvidniški ukrepi, povezani z rakom jetrnih celic:* Podatkov o bolnikih, ki so prenehali zdravljenje s sorafenibom zaradi s sorafenibom povezane toksičnosti, ali so prenašali le nizek odmerek (< 400 mg na dan) sorafeniba, ni dovolj. **NEZELENI UČINKI:** *Zelo pogosti:* okužbe*, trombotična, anemija, zmanjšan apetit in vnos hrane, krvavitve*, hipertenzija, disonija, driska, stomatitis, bruhanje, slabost, zaprtje, hiperbilirubinemija, povečane vrednosti transaminaz, kožna reakcija na dlaneh in podplatih, izpuščaj, astenija/utrujenost, bolečina (vrsti bolečine, o katerih so najpogosteje poročali (> 10 %), sta bolečina v trebuhu in bolečina v hrbtu), zvišana telesna temperatura, vnetje sluznice, izguba telesne mase. *Pogosti:* levkopenija, hipotroidizem, hipokaliemija, hipofosfatemija, hipokalcemija, hiponatremija, hipomagnezija, hiperurikemija, dehidracija, glavobol, tremor, periferna nevropatija, motnje okusa, suha usta, gastroezofagealna refluksna bolezen, gastroenteritis, alopecija, suha koža, ekfoliativni izpuščaj, mišični spazmi, proteinurija, povečane vrednosti amilaze, povečane vrednosti lipaze, nenormalna vrednost INR. *Občasni:* preobčutljivostna reakcija, miokardni infarkt, miokardna ishemija, hipertenzivna kriza, gastrointestinalna perforacija*, gastrointestinalna fistula, pankreatitis, huda poškodba jeter (vključno z odpovedjo jeter)*, bolezi nohtov, multiformni eritem. *Redki:* keratoakantom/ploščatocelični karcinom kože, PRES, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza. *Neznana pogostost:* anevrize in disekcije arterij. *poročali so z smrtnimi primeri. Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Stivarga poročate Nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si. Poročate lahko tudi podjetju Bayer d.o.o. preko e-pošte pv.slovenia@bayer.com ali telefona 01 58 14 476. **Način in režim predpisovanja ter izdaje zdravila:** Rp/Spec – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Nemčija

Za nadaljnje informacije o zdravilu Stivarga se lahko obrnete na: Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana / mi.slovenia@bayer.com. Datum zadnje revizije Povzetka glavnih značilnosti zdravila: 26. 8. 2021

MA-M_REG-SI-0003-1; 27. 9. 2021

Stivarga Essential version EU/11_09.2021

Reference: 1. STIVARGA (regorafenib) Povzetek glavnih značilnosti zdravila. 2. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al; for the CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303-312. 3. Li J, Qin S, Xu R, et al; on behalf of the CONCUR Investigators. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):619-629. 4. Bendell J, Ciardiello F, Tabernero J, et al. Efficacy and safety results from IMblaze370, a randomised phase III study comparing atezolizumab + cobimetinib and atezolizumab monotherapy vs regorafenib in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. PowerPoint Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 20th World Congress on Gastrointestinal Cancer, June 20-23, 2018; Barcelona, Spain. 5. Dureux M, Petersen LN, Öhler L, et al; on behalf of the CORRELATE Investigators. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice: final analysis from the prospective, observational CORRELATE study. Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 20th World Congress on Gastrointestinal Cancer, June 20-23, 2018; Barcelona, Spain. Poster 0-012. 6. Adenis A, de la Fouchardière C, Paule B, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer*. 2016;16:412. 7. Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S, et al. Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-Arm, Open-Label Phase IIIb CONSIGN Study. *The Oncologist*. 2018;23:1-8. 8. Bekari-Saab TS, Ou F-S, Anderson DM, et al. Regorafenib dose optimization study (ReDOS): randomized phase II trial to evaluate dosing strategies for regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) - an ACCRU Network study. Poster presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium, January 18-20, 2018; San Francisco, CA. 9. Komatsu Y, Muro K, Yamaguchi K, et al. Safety and efficacy of regorafenib post-marketing surveillance (PMS) in Japanese patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl):abstract 721-721. American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium, June 2-6, 2018; Chicago, Illinois. Abstract 721. 10. Kopeckova K, Chloupkova R, Melicher B, et al. Regorafenib for metastatic colorectal carcinoma: a registry based analysis. Poster presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 18th World Congress on Gastrointestinal Cancer, October 19-23, 2018; Munich, Germany. Abstract 468P. 11. Kudo T, Kato T, Kagawa Y, et al. Phase II dose titration study of regorafenib for patients with unresectable metastatic colorectal cancer that progressed after standard chemotherapy. Poster presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium, January 18-20, 2018; San Francisco, CA. Abstract 821. 12. Schulz H, Janssen J, Strauss UP, et al. Clinical efficacy and safety of regorafenib (REG) in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) in daily practice in Germany: Final results of the prospective multicentre non-interventional RECORA study. Poster presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium, January 18-20, 2018; San Francisco, CA.



Odkrivamo za prihodnost.

Pri svojem delu se posvečamo zdravstvenim težavam, ki danes predstavljajo največje izzive znanosti - kot so rakava obolenja, nalezljive bolezni in virusne okužbe, protimikrobna odpornost, kot tudi sladkorna bolezen ter kardiometabolična obolenja. Aktivno vlagamo v raziskave in razvoj, zaradi česar se uvrščamo med vodilne razvojno-raziskovalne družbe na svetu.

Odkrivamo za bolj zdravo prihodnost.



Odkrivamo za življenje.

Spopadamo se s številnimi zahtevnimi boleznimi, saj še vedno potrebujemo zdravila za zdravljenje raka, Alzheimerjeve bolezni, HIV in mnogih drugih bolezni, ki povzročajo trpljenje ljudem in živalim po vsem svetu.

Odkrivamo skupaj. Odkrivamo za življenje.



Soustvarjamo prihodnost.

V sodelovanju z različnimi deležniki, organizacijami bolnikov, zdravstvenimi delavci, odgovornimi organi in vlado sooblikujemo zdravstveni sistem.

Prizadevamo si za opolnomočenje bolnikov in zadovoljevanje njihovih potreb ter jim s skupnimi močmi pomagamo neobremenjeno ustvarjati, živeti in uživati svoje življenje.

NEUROENDOKRINI TUMORJI



* Bolniki, ki imajo predpisan vzdrževalni odmerek zdravila Somatuline® Autogel® ter so ustrezno usposobljeni, si lahko zdravilo injicirajo sami ali pa jim ga injicira druga ustrezno usposobljena oseba. Odločitev o tem, če si bo bolnik po ustreznem predhodnem urjenju zdravilo injiciral sam, ali mu ga bo injicirala druga ustrezno usposobljena oseba, mora sprejeti zdravnik.

Referenci:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Somatuline Autogel
2. Navodila za uporabo zdravila Somatuline Autogel

Somatuline® Autogel® je dolgodelujoči somatostatinski analog, ki si ga bolniki z neuroendokrinimi tumorji lahko injicirajo sami.^{1,2*}

 **Somatuline® autogel®**
lanreotid

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Somatuline Autogel 60 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Somatuline Autogel 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Somatuline Autogel 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (lanreotid)

TERAPEVTSKE INDIKACIJE Dolgotrajno zdravljenje bolnikov z akromegalijo, če se raven cirkulirajočega ravnega hormona (GH) in/ali raven insulina podobnega ravnega faktorja-1 (IGF-1) po kirurškem posegu in/ali obsevanju ne normalizira, ali pri bolnikih, pri katerih kirurški poseg in/ali obsevanje ne priveda v poštev. Lajšanje simptomov, povezanih z akromegalijo. Zdravljenje simptomov, povezanih z neuroendokrinimi tumorji prebavil. Zdravljenje gastroenteropankreatičnih neuroendokrinih tumorjev (GEP-NET) stopnje 1 in podskupine stopnje 2 (indeks Ki-67 do 10 %) srednjega črevesa, trebušne slinavke ali neznanega izvora, če je mesto izvora v zadnjem črevesu izključeno, pri odraslih bolnikih z neoperabilno lokalno napredovalo ali metastatsko boleznijo. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE Akromegalija:** Priporočeni začetni odmerek je od 60 do 120 mg na vsakih 28 dni. Odmerek zdravila je nato treba prilagoditi glede na dosežen odziv pri vsakem bolniku posebej. Če želeni odziv ni dosežen, se odmerek lahko poveča. Če je dosežen popoln nadzor, se odmerek lahko zmanjša. Bolniki, katerih bolezen je z uporabo analogov somatostatina dobro nadzorovana, se lahko zdravijo s Somatulinom Autogelom 120 mg na vsakih 42 do 56 dni. **Zdravljenje GEP-NET stopnje 1 in podskupine stopnje 2 srednjega črevesa, trebušne slinavke ali neznanega izvora, če je mesto izvora v zadnjem črevesu izključeno, pri odraslih bolnikih z neoperabilno lokalno napredovalo ali metastatsko boleznijo:** Priporočeni začetni odmerek je 1 injekcija Somatulina Autogela 120 mg na vsakih 28 dni. Zdravljenje mora trajati, kolikor je to potrebno za obvladovanje tumorja. Bolniki z okvaro ledvic in/ali jeter in starostniki: Odmerka ni treba prilagajati. Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Zdravilo je treba vzeti iz hladilnika 30 minut pred injiciranjem. Aplikirati ga je treba v obliki globoke podkožne injekcije v zgornji zunanji kvadrant zadnjice ali v zgornji zunanji predel stegna. Če si bolnik zdravilo injicira sam, ga mora injicirati v zgornji zunanji predel stegna. Kože se ne sme stiskati v gubo. Celotno dolžino igle je treba na hitro zabosti navpično v kožo. Zdravilo je treba injicirati izmenično na desno in levo stran. **KONTRAINDIKACIJE** Preobčutljivost na učinkovino, somatostatin ali sorodne peptide ali katerokoli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI** Lanreotid lahko zmanjša gibljivost žolčnika in povzroči tvorbo žolčnih kamnov, zato je treba bolnike periodično spremljati. Če obstaja sum za zaplete zaradi holelitiaze, je treba prenehati zdravljenje z lanreotidom in uvesti ustrezno

zdravljenje. Lanreotid zavira izločanje insulina in glukagona. Ob uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka je treba nadzirati vrednosti glukoze v krvi. Morebitno antiidiabetično zdravljenje je treba ustrezno prilagoditi. Med zdravljenjem z lanreotidom so pri bolnikih z akromegalijo opazili blago zmanjšanje delovanja ščitnice. Pri bolnikih brez osnovne bolezni srca lahko lanreotid povzroči počasnejše bitje srca, pri čemer pa ni nujno, da je dosežena meja za bradikardijo. Pri bolnikih, ki imajo bolezen srca že pred uvedbo zdravljenja z lanreotidom, se lahko pojavi sinusna bradikardija. **Nosečnost in dojenje:** Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi lanreotida bolje izogibati. Somatuline Autogela se med dojenjem ne sme uporabljati. **INTERAKCIJE** Zaradi farmakoloških učinkov lanreotida na prebavila se lahko zmanjša absorpcija drugih sočasno uporabljenih zdravil iz črevesa. Pri sočasni uporabi ciklosporina in lanreotida se lahko zmanjša relativna biološka uporabnost ciklosporina. Morda bo treba prilagoditi odmerek ciklosporina. Pri sočasni uporabi analogov somatostatina in bromokriptina se lahko poveča biološka uporabnost bromokriptina. Pri sočasni uporabi zdravil, ki povzročajo bradikardijo, se lahko pojavi aditivni učinek lanreotida na blago zmanjšanje srčnega utripa. Odmerek teh zdravil bo morda treba prilagoditi. Zdravila, ki se v glavnem presnavljajo s CYP3A4 in imajo ozek terapevtski indeks (npr. kinidin, terfenadin), je treba v kombinaciji z lanreotidom uporabljati previdno. **NEŽELENI UČINKI** Za popolne informacije o neželenih učinkih, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Somatuline Autogel. **Zelo pogosti (≥ 1/10):** driska, mehko blato, bolečina v trebuhu, holelitiaza. **Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10):** hipoglikemija, zmanjšanje apetita, hiperglikemija, sladkorna bolezen, omotica, glavobol, letargija, sinusna bradikardija, navzea, bruhanje, zaprtost, flatulenca, napihnjenost trebuha, neugodje v trebuhu, dispneja, steatoreja, dilatacija biliarnega trakta, mišično-skeletna bolečina, bolečina v mišicah, alopecija, hipotrihoza, astenija, utrujenost, reakcije na mestu injiciranja (bolečina, bula, zatrdlina, vozlič, srbenje), zvišana vrednost ALT, nenormalna vrednost AST, nenormalna vrednost ALT, zvišana vrednost bilirubina v krvi, zvišana vrednost glukoze v krvi, zvišana vrednost glikoliziranega hemoglobina, zmanjšanje telesne mase, zmanjšana vrednost pankreatičnih encimov. **Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100):** nespečnost, vročinski oblivi, sprememba barve blata, zvišana vrednost AST, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi, nenormalna vrednost bilirubina v krvi, zmanjšana vrednost natrija v krvi. **Vrsta ovojinine in vsebina:** škatla z eno napolnjeno injekcijsko brizgo in eno iglo. **Režim izdaje:** Rp/Spec Imetnik dovoljenja za promet: Ipsen Pharma, 65 Quai Georges Gorse, 92100 Boulogne Billancourt, Francija SOM-290821

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST
SOM-SI-2109-01, september 2021

BAUSCH+Health

Brodšiče 32, 1236 Trzin
telefon: +386 1 236 47 00, faks: +386 1 236 47 05



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij



vsak delovni dan od 8. do 15. ure
www.onko-i.si/strokovna_knjiznica

**11. ŠOLO TUMORJEV PREBAVIL SO PODPRLE
NASLEDNJE DRUŽBE:**

SERVIER

MSD

BMS

LILLY

AMGEN

PHARMASWISS

MAYLAN

BAYER

TEVA

ROCHE

MERCK

IPSEN