

15. svetovni kongres o raku prebavil

Irena Oblak, Stojan Potrč



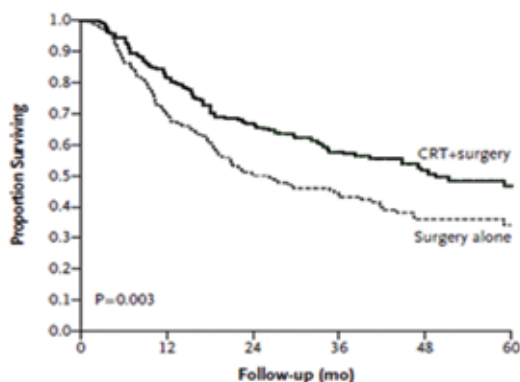
Od 3. do 6. julija 2013 je v Barceloni potekal 15. svetovni kongres o raku prebavil. Gre za svetovno prireditev, ki obravnava posamezne vrste raka prebavil po zadnjih priporočilih in dognanjih, od diagnostike do zdravljenja. Poudarjajo se individualna obravnava vsakega bolnika in pomen multidisciplinarne obdelave ter najnovejši znani molekularni mehanizmi. Preko 60 ekspertov, svetovno znanih predavateljev, je predstavilo najnovejša dognanja in priporočila, ali pa so vodili manjše, ciljne skupine zdravnikov, kjer je bila obravnavana posamezna, za njih zanimiva problematika. Na kongresu so imeli udeleženci tudi možnost predstavitve izsledkov svojih raziskav, katerih izvlečki so objavljeni v *Annals of Oncology*. Iz Slovenije sta bila predstavljena dva prispevka, oba s področja pooperativnega zdravljenja raka želodca.

V nadaljevanju bova predstavila le nekatere novosti in poudarke, ki so bili predstavljeni na kongresu.

Neoadjuvantno zdravljenje pri karcinomu požiralnika in gastroezofagealnega (GE) prehoda

V predstavitvi in diskusiji za in proti predoperativne kemo- ali radiokemoterapije pri ploščatoceličnem karcinomu požiralnika so se vsi strinjali, da je standard zdravljenja predoperativna radiokemoterapija. Raziskava CROSS je namreč potrdila večjo korist predoperativne radiokemoterapije pri karcinomi požiralnika in GE-prehoda tipa I in II, vendar predvsem pri ploščatoceličnih karcinomi.

Slika 1: Rezultati raziskave CROSS



Pri adenokarcinomi pa je dobrobit predoperativne radiokemoterapije v primerjavi s kemoterapijo manj jasna. Poznano je, da obe vrsti predoperativnega zdravljenja omogočata večji delež radikalnih resekcij (R0), kot posledica zmanjšanja stadija bolezni. V kolikor se zavedamo, da je velika verjetnost sistemskega razsoja tudi pri omejeni bolezni, bi se lahko nagibali k temu, da je predoperativna kemoterapija boljše možnost, so poudarjali internisti onkologi. Stahl je v svoji predstavitvi ponovno pokazal rezultate nemške (raziskava POET) in avstral-azijske raziskave, kjer so dokazali, da ima predoperativna radiokemoterapija boljše rezultate v primerjavi s predoperativno kemoterapijo v smislu povečanja R0-resekcij, večjega tumorskega regresa in večjega števila yN0-stadija. Tudi rezultati metaanalize, o kateri je letos poročal Ronellenfitsch, kažejo, da predoperativna radiokemoterapija zmanjša smrtnost zaradi tumorja za 10 %, v primerjavi s predoperativno kemoterapijo. Ugotovili so, da je nujna randomizirana raziskava, ki bo primerjala obe vrsti zdravljenja. Omenjena raziskava (TOP GEAR-raziskava) je tik pred aktivacijo, vanjo se bomo vključili tudi mi.

Adjuvantna kemoterapija po shemi XELOX pomembno zmanjša riziko smrti pri bolnikih z napredovalim rakom želodca.

Rezultati raziskave faze III, imenovane CLASIC, so pokazali, da pooperativna kemoterapija po shemi XELOX zmanjša riziko smrti po petih letih za 34 % v primerjavi z le operiranimi bolniki. V raziskavo so bili vključeni bolniki z rakom želodca stadija II do IIIB iz Severne Koreje, Kitajske in Tajvana, v stadiju, ko so vsi imeli opravljeno radikalno resekcijo z D2 limfadenektomijo.

Predoperativno zdravljenje pri karcinomu trebušne slinavke

Pri lokalno napredovalih neresektibilnih ali mejno resektibilnih tumorjih trebušne slinavke, brez oddaljenih zasevkov, je smiselno razmisliti o predoperativnem zdravljenju s kemoterapijo ali radiokemoterapijo. Pri 15 do 30 % bolnikov namreč z zmanjšanjem tumorja omogočimo radikalno resekcijo. Še vedno ni jasno, ali je predoperativna radiokemoterapija boljše od predoperativne kemoterapije, saj so rezultati raziskav

kontradiktorni. Izkazalo pa se je, da je radiosenzibilizacija s kapecitabinom manj toksična od tiste s gemcitabinom in vsaj enako učinkovita.

Hammel je predstavil rezultate raziskave, kjer so primerjali učinkovitost kemoterapije z gemcitabinom z/brez erlotinima in z/brez dodatka obsevanja. S sodelavci so ugotovili, da dodatek erlotiniba ne doprinese k večji učinkovitosti, poveča pa toksičnost. Prav tako niso zabeležili večje koristi dodanega obsevanja. Zaključujejo, da bi bilo smiselno obsevanje priključiti bolnikom, kjer z inicialno kemoterapijo že uspemo nadzorovati bolezen in da so nujne dodatne raziskave, kjer bi ugotovili, katera podskupina bolnikov ima od obsevanja večje koristi.

Zdravljenje bolnikov z oddaljenimi zasevki raka trebušne slinavke

Predstavljeni so bili rezultati raziskave MPACT, faza III, kjer se je izkazalo, da imajo bolniki z oddaljenimi zasevki raka trebušne slinavke, ki so bili zdravljeni z gemcitabinom in so ob tem tedensko prejeli še nab-paclitaxel, pomembno daljše preživetje in pomembno daljši čas do progressa bolezni, v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni le z gemcitabinom. Zaključujejo, da očitno nab-paclitaxel in gemcitabin delujeta sinergistično.

V zadnjem času smo tako ob uvedbi zdravljenja po shemi Folfirinox in gemcitabin z nab-paclitaxelom naredili manjše premike k boljšemu izidu tako agresivne bolezni, kot je rak trebušne slinavke s prisotnimi oddaljenimi zasevki.

Zdravljenje holangiokarcinoma (HCC)

Osnovno kurativno zdravljenje ostaja kirurška resekcija. Pri lokoregionalno napredovalih neresektabilnih tumorjih so z uporabo predoperativnega zdravljenja po shemi GEMOX z cetuksimabom uspeli pri 30 % bolnikov zmanjšati tumor do te mere, da je bila mogoča radikalna resekcija. Uporaba tega zdravljenja se priporoča le v obliki kliničnih raziskav. Poudarjali so tudi pomen multidisciplinarne obravnave takšnih bolnikov.

Nujno je sledenje bolnikov, ki so rizični za nastanek hepatocelularnega karcinoma (HCC), in pomen transplantacije jeter pri zgodnjih oblikah bolezni.

Bolnike, ki so rizični, da zbolijo za HCC, je smiselno slediti ultrazvočno na 6 mesecev, saj z zgodnjo diagnostiko pomembno vplivamo na izid zdravljenja. Poudarjali so pomen transplantacije jeter pri bolnikih s cirotičnimi jetri in zgodnjo obliko HCC.

Priporočila za zdravljenje jetrnih zasevkov pri bolnikih s karcinomom debelega črevesa in danke

Znano je, da imajo bolniki po radikalni resekciji jetrnih zasevkov znatno boljše preživetje (nad 40 % 5-letno preživetje) kot bolniki, ki niso bili operirani (pod 10 % 5-letno preživetje). Pri obravnavi takšnih bolnikov je nujna dobra multidisciplinarna obravnava. V grobem še vedno velja, da naj se bolnike, ki imajo resektabilne jetrne zasevke, operira, bolnike, ki nimajo resektabilnih zasevkov, pa zdravi predoperativno s sistemskim zdravljenjem. Obstajajo pa tudi zagovorniki, ki menijo, da je tudi za bolnike z resektabilnimi zasevki smiselna uvedba predoperativne sistemske terapije.

Katera biološka zdravila v prvi liniji zdravljenja raka debelega črevesa in danke z oddaljenimi zasevki?

Veliko razprave je bilo o tem, ali je v prvi liniji zdravljenja boljši bevacizumab ali cetuksimab. Nekateri so svetovali uporabo bevacizumaba, drugi dodatek cetuximaba ob standardnih kemoterapevtskih shemah. Prvi so poudarjali, da zdravljenje z bevacizumabom ne zahteva dodatnega testiranja, drugi so zagovarjali, da je selekcija bolnikov s testiranjem KRAS-mutacije nujna in potrebna za bolj individualno zdravljenje. Rezultati raziskave FIRE III, ki je bila predstavljena letos na ASCO, pa potrjujejo, da ima zdravljenje s cetuksimabom ob kemoterapiji po shemi FOLFIRI boljše rezultate v smislu odgovora na zdravljenje in celokupnega preživetja bolnikov (ne pa preživetje brez progressa) v primerjavi z uporabo bevacizumaba. Razlaga naj bi bila v bolj »globokem« odgovoru tumorja na zdravljenje, ki je trdnější in trajnejši ter ima posledično daljše celokupno preživetje.

FOLFOXIRI z bevacuzimabom pomembno podaljša čas do progressa v primerjavi s FOLFIRI z bevacuzimabom pri bolnikih z neresektabilnimi oddaljenimi zasevki raka debelega črevesa in danke.

Predstavljeni so bili rezultati raziskave, kjer so primerjali obe shemi zdravljenja pri bolnikih z neresektabilnimi zasevki raka debelega črevesa in danke. Kemoterapija po shemi FOLFOXIRI z bevacuzimabom se je izkazala za boljše, ker pomembno izboljša odgovor na zdravljenje (65 % proti 53 %, $p = 0,006$), podaljša čas do progressa bolezni, ne vpliva pa na večji delež R0 resekcij (15 % proti 12 %, $p = 0,327$). V tej skupini bolnikov so zaznali tudi večjo toksičnost gradusa 3 do 4 (neurotoksičnost, driske, stomatitis, neutropnije, vendar ne febrilne nevtropenije ter drugih pomembnih stranskih učinkov ter smrti, povezane z zdravljenjem). Priporočajo jo le za izbrane bolnike.

Novo zdravilo za zdravljenje raka debelega črevesa in danke

Predstavljeni so bili končni rezultati mednarodne randomizirane raziskave faze II, imenovane IMPACT. Prvič je bilo predstavljeno biološko zdravilo MGN1703, ki stimulira imunski sistem in omogoča prepoznavi, katere rakave celice imajo lahko korist od tovrstnega zdravljenja. Gre za malo DNA-molekulo, ki jo prepozna receptor in se izraža v vsem imunskem sistemu. Zdravilo je zasnovano tako, da aktivira vse komponente naravnega imunskega sistema in uniči rakave celice. Bolniki, ki so to zdravilo prejeli, so imeli pomembno podaljšan čas do progressa bolezni.

Možnost lokalne ekscizije zgodnje oblike raka danke

Bolnikom z začetno obliko raka danke (cT1-2) in tumorjem velikosti ≤ 3 cm ter patološkega gradusa 1 do 2 lahko ponudimo možnost lokalne ekscizije. Prav pri nizko ležečih tumorjih to omogoča boljše kakovost življenje, saj se izognemo abdomino-perinealni eksciziji in s tem stalni stomi. Zavedati pa se je treba, da je pri tumorjih v kliničnem stadiju cT1-2cN0cM0 verjetnost prizadetih področnih bezgavk tudi do 15 %, nevarnost lokalne ponovitve bolezni do 30 % in slabšega preživetja bolnikov kar za 7 % v primerjavi s klasično operiranimi bolniki. Navkljub temu pa bi se dobršen del bolnikov raje izognil klasični abdomino-perinealni resekciji in

stalni stomi.

Predoperativna kemoterapija kot nadomestilo predoperativnega obsevanja pri raku danke

Znano je, da predoperativno obsevanje izboljša lokalno kontrolo pri raku danke in lahko doseže zmanjšanje tumorja ter stadija bolezni, vendar pa povzroči večje pooperativne komplikacije, akutne in kasne zaplete zaradi obsevanja ter ne izboljša preživetja bolnikov, pri katerih je bila opravljena TME-resekcija, kot je to dokazala raziskava DUTCH. Postavlja se vprašanje, ali bi lahko predoperativna kemoterapija bila ustrezno nadomestilo pri bolnikih z rakom danke, ki imajo večji riziko oddaljenih zasevkov: bolniki s prizadetimi področnimi bezgavkami, bolniki z invazijo mezoretuma > 5 mm in pozitiven cirkumferenten rob (CRM+).

Pri odločitvi o potrebi po predoperativnem obsevanju nam lahko pomagajo tudi velike multidimenzionalne baze podatkov bolnikov, na osnovi katerih bi lahko napovedali riziko lokalne ponovitve bolezni.

Valentini je v svojem predavanju poudarjal pomen dobre diagnostike raka danke, pomen prilagoditve zdravljenja posameznemu bolniku in tudi prikazal možnost odločanja glede predoperativnega obsevanja s pomočjo velike multidimenzionalne baze podatkov.

Pri raku danke dodatek oxaliplatina k standardni kemoterapiji s kapecitabinom ne doprinese k izboljšanju izida zdravljenja.

Schmoll je predstavil rezultate raziskave PETACC-6, kjer so pri bolnikih z napredujočim rakom danke, ki so bili predoperativno zdravljeni z radiokemoterapijo in operacijo, primerjali standardno kemoterapijo s kapecitabinom in kapecitabin z oxaliplatinom. Izkazalo se je, da dodatek oxaliplatina ne doprinese k izboljšanju izida zdravljenja, niti v smisli zmanjšanja tumorja niti ohranitve sfinktra. Celo nasprotno, v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni z oxaliplatinom, so zaznali bistveno več toksičnih sopojavov.

Bolniki z rakom analnega kanala, okuženi s HPV, imajo boljši izid zdravljenja.

Rob Glynn-Jones je poročal o rezultatih raziskave v Veliki Britaniji, kjer so pri približno 90 % bolnikov z rakom analnega kanala dokazali prisotnost HPV 16. Dokazali so tudi, da se bolezen pogosteje ponovi pri bolnikih, kjer prisotnosti HPV 16 niso našli. Glede na omenjena dejstva se poraja dvom, da priporočene znižane skupne doze obsevanja, ki jo uporabljajo tudi v Veliki Britaniji (40 Gy pri elektivnem obsevanju), mogoče niso zadostne, predvsem za bolnike, ki so HPV negativni ali za bolnike, ki so HPV pozitivni, vendar nadaljujejo s kajenjem.

Poleg tega so ponovno poudarjali pomen uporabe intenzivno moduliranega obsevanja (IMRT), čim krajšega skupnega časa zdravljenja bolnikov in to, da je nizek hemoglobin negativni napovedni dejavnik za izid zdravljenja teh bolnikov. Porajajo pa se vprašanja, kakšna je optimalna skupna doza obsevanja, ali je vedno potrebno elektivno obsevati ingvinalne bezgavke in s kakšno dozo, ali obstaja boljša radiosenzibilizacija kot je kemoterapija s 5-FU in mitomicinom, ali je nujna sočasna kemoterapija ob obsevanju za tumorje T1 ter kakšen je pomen EGFR-inhibitorjev.

