



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

KATEDRA  
ZA  
ONKOLOGIJO

 Slovensko  
Zdravniško  
Društvo

# TUMORJI PREBAVIL

Standardi in perspektive

# TUMORJI PREBAVIL »Standardi in perspektive«

## 12. ŠOLA TUMORJEV PREBAVIL

### 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.

### Organizacijski odbor:

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.  
doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.  
doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.

### Urednika zbornika:

Marko Boc, dr.med.  
doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.

### Recenzija:

Nežka Hribernik, dr.med.

### Organizator:

Onkološki inštitut Ljubljana  
Sekcija za internistično onkologijo  
Katedra za onkologijo

### Založnik:

Onkološki inštitut Ljubljana  
Sekcija z internistično onkologijo  
Katedra za onkologijo

**Kraj in leto izida:** Ljubljana, 2022



Zborniki šol in ostale publikacije s strokovnih dogodkov so dosegljivi na spletnih straneh OI: [www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi](http://www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi)

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) so pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani  
COBISS.SI-ID 133694211  
ISBN 978-961-7029-55-0 (PDF)

## PROGRAM

Četrtek, 13. 10. 2022

**8.45 – 9.00** Satelitsko predavanje

**9.00 – 9.15** Predstavitev Priporočil obravnave bolnikov s karcinomom požiralnika

dr. Erik Brecelj, dr. med.  
dr. Matevž Srpčič, dr. med.  
prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.  
dr. Gorana Gašljević, dr. med.  
asist. mag. Ajra Šečerov Ermenc, dr. med.  
Marko Boc, dr. med.

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

**9.15 – 9.45** Novosti v sistemskem zdravljenju karcinoma požiralnika

Nežka Hribernik, dr. med.  
Prikaz primera: Rozala Arko, dr. med., Nežka Hribernik, dr. med

**9.45 – 10.15** Novosti v sistemskem zdravljenju napredovalih, metastatskih adenokarcinomov biliarnega trakta

doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.  
Prikaz primera 1: Mirjana Amon, dr. med., doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.  
Prikaz primera 2: Blaž Tomič, dr. med., doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.

**10.15 – 10.45** Novosti v sistemskem zdravljenju karcinoma želodca

doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.

**10.45 – 11.15** Nevroendokrini tumorji prebavil

doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.  
Karcinoidni sindrom: Mičo Božić, doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.

**11.15 – 11.45** Rak debelega črevesa in danke pri mladih

dr. Neva Volk, dr. med.  
Prikaz primera: Ana Erman, dr. med., dr. Neva Volk, dr. med.

**11.45 – 12.00** Razprava

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

**12.00 – 12.30** Novosti v sistemskem zdravljenju metastatskega karcinoma debelega črevesa in danke

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

**12.30 – 13.00** Pomen cirkulirajoče ctDNA v zgodnjem zdravljenju karcinoma kolona

prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

**13.00 – 13.30** Novosti v sistemskem zdravljenju HCC

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

**13.30 – 14.15** Razprava

**14.15 – 14.30** Satelitsko predavanje

**14.30 – 14.50** Odmor

## OKROGLA MIZA

**14.50 – 15.50** Obravnava bolnikov z adenokarcinomo pankreasa na multidisciplinarnem konziliju

prof. dr. Stojan Potrč, dr. med.  
izr. prof. dr. Blaž Trotovšek, dr. med.  
izr. prof. dr. Aleš Tomažič, dr. med.  
doc. dr. Lojze Šmid, dr. med.  
izr. prof. dr. Irena Oblak, dr. med.  
prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.  
Maja Ravnik, dr. med.  
Nina Boc, dr. med.

**15.50-16.10** **Transplantacijska onkologija**  
*izred.prof.dr.Blaž trotovšek, dr.med.*

**16.10 – 16.40** **MRI “staging”karcinoma rektuma-kaj želi klinik izvedeti od radiologa**  
*Anja Meden Boltežar, dr. med., Nina Boc, dr. med.*

**16.40 – 16.50** **Razprava**

**16.50 – 17.10** **Satelitsko predavanje**

**Petek, 14. 10. 2022**

**8.45 – 9.00** **Satelitsko predavanje**

**9.00 – 9.15** **Satelitsko predavanje**

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

**9.20 – 9.50** **Novosti v sistemskem zdravljenju karcinoma pankreasa**

*Marija Ignjatović, dr. med.*

*Prikaz primera: Ela Markočič, dr.med., Marija Ignjatović, dr. med.*

*Moderator:* *izr. prof. dr. Vaneja Velenik, dr. med.*

**9.50 – 10.20** **Kratek režim ali kemoradioterapija ali nič od tega v predoperativnem zdravljenju raka danke**

*izr. prof. dr. Vaneja Velenik, dr. med.*

**10 .20- 10.50** **Visokodozno obsevanje s protoni inoperabilnega recidivnega karcinoma rektuma – prikaz primera**

*asist. mag. Franc Anderluh, dr. med., Marko Boc, dr.med.*

**10.50 – 11.20** **Oligometastatski rak debelega črevesa in danke – prikaz primera**

*Luka Puzigača, dr.med. asist. mag. Ajra Šečerov Ermenc, dr. med.*

**11.20 – 11.50** **Vloga radioterapije pri oligometastatskih gastrointestinalnih tumorjih**

*Peter Korošec, dr. med.*

**11.50 – 12.20** **Razprava**

**12.20 – 12.35** **Satelitsko predavanje**

**12.35 – 13.00** **Odmor**

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

**13.00 – 13.30** **Sodobno zdravljenje lokalno napredujelega in recidivnega raka danke**

*dr. Erik Brecelj, dr. med.*

**13.30 – 14.00** **Predstavitev projekta:OREH- Celostna rehabilitacija bolnikov z RDČD**

*doc. dr. Gašper Pilko, dr. med.*

**14.00 – 14.30** **D3 limfadenektomija pri desni hemikolektomiji**

*mag. Sonja Kramar, dr. med.*

**14.30 – 15.00** **ESMO in ESPEN smernice za klinično prehrano bolnikov z rakom - izhodišča za prehrano bolnika z rakom prebavil**

*prof. dr. Nada Kozjek, dr. med.*

**15.00 – 15.30** **Rezultati študije RAPIDO**

*doc. dr. Ibrahim Edhemović, dr. med.*

**15.30 – 15.45** **Razprava**

**15.45 – 16.15** **Sklepi in zaključek srečanja**

## AVTORJI:

(po abecednem vrstnem redu)

asist. mag Ajra Šečerov-Ermenc, dr.med., specialistka radioterapije  
Alja Drobnič, dr.med., specializantka internistične onkologije  
Ana Erman, dr.med. specializantka internistične onkologije  
Anja Meden-Boltežar, dr.med., specializantka radiologije  
Blaž Tomič, dr.med., specializant internistične onkologije  
prof. dr. Blaž Trotovšek, dr.med., specialist kirurgije  
Ela Markočič, dr.med., specializantka internistične onkologije  
prof. dr. Erik Breclj dr.med., specialist kirurgije  
mag. Franc Anderluh, dr.med., specialist radioterapije  
doc. dr. Gašper Pilko, dr.med., specialist kirurgije  
doc. dr. Ibrahim Edhemović, dr.med., specialist kirurgije  
dr. Jan Žmuc, dr.med., specialist kirurgije  
prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije  
Karla Berlec, dr.med., specializantka internistične onkologije  
Katja Leskovšek, dr.med., specializantka internistične onkologije  
Luka Puzigača, dr.med., specializant radioterapije  
Marija Ignjatović, dr.med., specialistka internistične onkologije  
Marko Boc, dr.med., specialist internistične onkologije  
doc. dr. Martina Reberšek, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije  
Mirjana Amon, dr.med., specializantka internistične onkologije  
Mičo Božić, dr.med., specializant internistične onkologije  
izr. prof. dr. Nada Rotovnik-Kozjek, dr.med., specialistka anesteziologije, intenzivne in perioperativne medicine ter terapije bolečine  
dr. Neva Volk, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije  
Nežka Hribernik, dr.med., specialistka internistične onkologije  
Nina Boc, dr.med., specialistka radiologije  
Peter Korošec, dr.med., specialist radioterapije  
asist. dr. Rok Petrič, dr.med., specialist kirurgije  
Rozala Arko, dr.med., specializantka internistične onkologije  
mag. Sonja Kramer, dr.med., specialistka kirurgije  
doc. dr. Tanja Mesti, dr.med., specialistka internistične onkologije  
prof. dr. Vaneja Velenik, dr.med., specialistka radioterapije

# KAZALO

<b>Hribernik N.:</b> Novosti v sistemskeem zdravljenju karcinoma požiralnika .....	8
<b>Arko R., Hribernik N.:</b> Prikaz kliničnega primera .....	11
<b>Reberšek M.:</b> Novosti v sistemskeem zdravljenju napredovalih metastatskih adenokarcinomov biliarnega trakta .....	14
<b>Amon M., Reberšek M.:</b> Prikaz kliničnega primera .....	20
<b>Tomič B., Mesti T.:</b> Prikaz kliničnega primera .....	23
<b>Mesti T.:</b> Novosti v sistemskeem zdravljenju karcinoma želodca .....	25
<b>Mesti T.:</b> Nevroendokrini tumorji prebavil .....	28
<b>Božić M., Mesti T.:</b> Karcinoidni sindrom .....	31
<b>Volk N.:</b> Rak debelega črevesa in danke pri mladih.....	34
<b>Erman A., Volk N.:</b> Prikaz kliničnega primera .....	37
<b>Boc M.:</b> Novosti v sistemskeem zdravljenju metastatskega karcinoma debelega črevesa in danke.....	39
<b>Drobnič A., Boc M.:</b> Prikaz kliničnega primera .....	46
<b>Ocvirk J.:</b> Novosti v sistemskeem zdravljenju HCC .....	49
<b>Leskovšek K., Ocvirk J.:</b> Prikaz kliničnega primera .....	54
<b>Ignjatović M.:</b> Novosti v sistemskeem zdravljenju karcinoma pankreasa .....	57
<b>Markočič E., Ignjatović M.:</b> Prikaz kliničnega primera .....	61
<b>Trotovšek B.:</b> Trasplantacijska kirurgija.....	64
<b>Meden-Boltežar A., Boc N.:</b> MRI "staging" karcinoma rektuma – kaj želi klinik izvedeti od radiologa .....	69
<b>Velenik V.:</b> Kratek režim ali kemoradioterapija ali nič od tega v predoperativnem zdravljenju raka danke.....	72
<b>Puzigača L., Ščerov-Ermenc A.:</b> Oligometastatski rak debelega črevesa in danke – prikaz primera .....	75
<b>Anderluh F., Boc M.:</b> Visokodozno obsevanje s protoni inoperabilnega recidivnega karcinoma rektuma – prikaz primera .....	78
<b>Korošec P.:</b> Vloga radioterapije pri oligometastatskih gastrointestinalnih tumorjih.....	83

<b>Breclj E.:</b> Sodobno zdravljenje lokalno napredovalega in recidivnega raka danke .....	86
<b>Pilko G.:</b> Predstavitev projekta: OREH – Celostna rehabilitacija bolnikov z RDČD.....	89
<b>Kramar S.:</b> D <sub>3</sub> limfadenektomija pri desni hemikolektomiji.....	93
<b>Berlec K., Rotovnik-Kozjek N.:</b> ESMO in ESPEN smernice za klinično prehrano bolnikov z rakom – izhodišča za prehrano bolnika z rakom prebavil.....	97
<b>Edhemović I.:</b> Rezultati študije RAPIDO.....	103

## Novosti v sistemskem zdravljenju karcinoma požiralnika Novelties in the systemic treatment of esophageal carcinoma

Nežka Hribernik, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvleček:

Rak požiralnika je po incidenci in umrljivosti med desetimi najpogostejšimi raki in eden od rakov z najslabšo prognozo. V zadnjih letih so bile na področju specifičnega sistema zdravljenja raka požiralnika stadija III in IV objavljene nove klinične raziskave, ki bodo na kratko predstavljene v tem prispevku. Poleg citostatskega zdravljenja je sedaj pri bolnikih z metastatsko obliko raka in visoko izraženostjo PD-L1 indicirano kombinirano sistemsko zdravljenje z kemoterapijo in zaviralcem imunskih nadzornih točk. Pri bolnikih po radikalnem zdravljenju s kemoradioterapijo in resekcijo, brez doseženega patološkega popolnega odgovora, pa je indicirano enoletno zdravljenje z nivolumabom.

**Ključne besede:** karcinom požiralnika, specifično sistemsko onkološko zdravljenje, novosti, zaviralci imunskih nadzornih točk

### Abstract

Esophageal cancer is among the ten most common cancers in terms of incidence and mortality and one of the cancers with the worst prognosis. In recent years, new clinical research has been published in the field of specific systemic treatment of stage III and IV esophageal cancer, which will be briefly presented in this paper. In addition to cytostatic treatment, combined systemic treatment with chemotherapy and immune checkpoint inhibitors is now indicated for patients with metastatic cancer and high expression of PD-L1. In patients after radical treatment with chemoradiotherapy and resection, without a pathological complete response, a one-year treatment with nivolumab is indicated.

**Key words:** esophageal carcinoma, specific systemic oncology treatment, novelties, immune checkpoint inhibitors

## 1. Uvod

Rak požiralnika je po incidenci in umrljivosti med desetimi najpogostejšimi raki in eden od rakov z najslabšo prognozo. Po podatkih Registra raka Republike Slovenije za rakom požiralnika v Sloveniji letno zboli okoli 100 oseb, od tega jih je kar 75 moških. Pri 85 % je rak požiralnika ob postavitvi diagnoze že razširjen v regionalne bezgavke in/ali oddaljene organe. Petletno preživetje bolnikov se giblje med 10% in 15 %. Skupina bolnikov z omejeno boleznijo dosega blizu 25 % petletno preživetje, bolnikov z lokoregionalno napredovalo boleznijo pa imajo petletno preživetje okrog 10 %. Bolniki, odkriti z razsejano boleznijo, pa petih let praktično ne doživijo.

Zdravljenje raka požiralnika in je vedno multidisciplinarno in obsega tako lokalno kot tudi sistemsko zdravljenje. Odločitev o vrsti zdravljenja mora biti za vsakega bolnika posebej sprejeta na multidisciplinarnem konziliju. V zadnjih letih so bile na področju specifičnega sistema zdravljenja raka požiralnika stadija III in IV objavljene nove klinične raziskave, ki bodo predstavljene v tem prispevku.

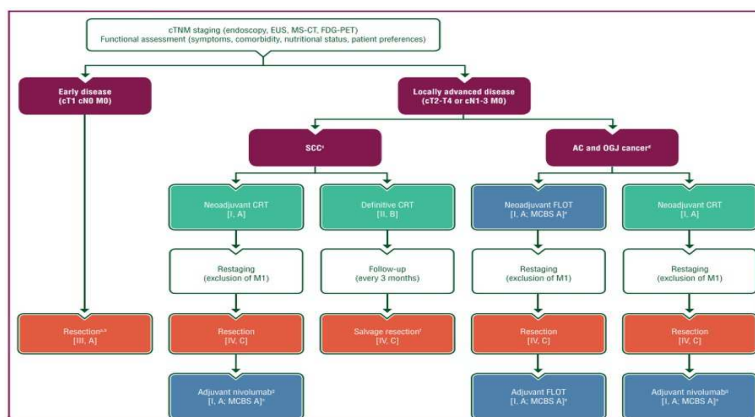
## 2. "SINE QUA NON"

Pri vseh bolnikih je pred pričetkom sistema zdravljenja v primeru težav potrebno zagotoviti ustrezno pot za prehranjevanje in jim nuditi ustrezno prehransko podporo. V primeru razsejane bolezni je potrebno bolnike napotiti v Ambulanto za zgodnjo paliativno oskrbo.



Pri sprejemanju odločitve o eventualnem specifičnem sistemskem zdravljenju je potrebno upoštevati stadij bolezni, patohistološki izvid, splošno klinično stanje bolnika, sočasna obolenja in pričakovano življenjsko dobo.

### 3. Novosti pri specifičnem sistemskem zdravljenju pri lokoregionalno napredovalem karcinomu požiralnika in ezofagogastričnega stika



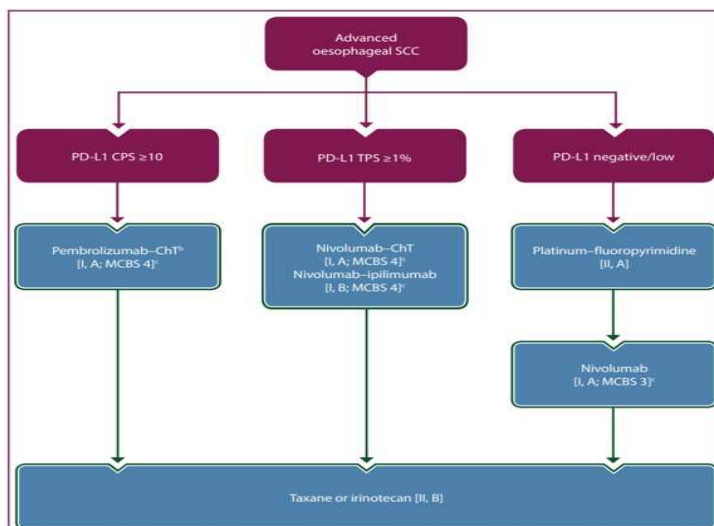
Slika 1: ESMO priporočila za obravnavo omejene in lokoregionalno napredovale oblike karcinoma požiralnika in ezofagogastričnega stika.

V primeru radikalne (R0) resekcije adenokarcinoma ali skvamoznega karcinoma požiralnika in ezofagogastričnega stika, po predoperativni radiokemoterapiji, kjer ni bil dosežen popoln patološki odgovor, je indicirano enoletno pooperativno zdravljenje z imunoterapijo s PD-1 zaviralcem nivolumabom. Korist pooperativne imunoterapije je bila dokazana v randomizirani, dvojno slepi klinični raziskavi faze III **CheckMate 577**. V raziskavo so bili vključeni bolniki z adenokarcinomom in skvamoznim karcinomom požiralnika in ezofagogastričnega stika, stadija II in III, pri katerih s predoperativno radiokemoterapijo ni bil dosežen popoln patološki odgovor. Bolniki so bili randomizirani v dve skupini, prva je prejela nivolumab, druga pa placebo. Klinična raziskava je dokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni v skupini, ki je prejela pooperativni nivolumab (22.4 meseci napram 11.0 mesecem, HR 0.69, 96.4% CI 0.56-0.86). PD-L1 testiranje ni potrebno za to indikacijo.

V primeru doseženega kompletnega patohistološkega odgovora (pT0N0) in radikalne (R0) resekcije po operaciji brez predoperativne radiokemoterapije, dodatno specifično onkološko zdravljenje ni indicirano.

### 4. Novosti pri specifičnem sistemskem zdravljenju pri metastatskem skvamoznem karcinomu požiralnika

Novosti sistemskega zdravljenja metastatskega **adenokarcinoma** požiralnika in in ezofagogastričnega stika bodo prikazane v prispevku zdravljenja karcinoma želodca, saj je zdravljenje isto, zato niso zajete v tem prispevku.



Slika 2: ESMO priporočila za obravnavo metastatske oblike skvamoznega karcinoma požiralnika.

V zadnjih letih se je zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk izkazalo za učinkovito tudi v skupini bolnikov z metastatskim skvamoznim karcinomom. Gre za dolgo časa pričakovan premik pri sistemskem zdravljenju. Do sedaj je bila namreč na voljo izključno kemoterapija na osnovi platine.

Klinična raziskava faze III **KEYNOTE-590** je priučevala učinkovitost dodatka PD-1 zaviralca pembrolizumaba h kemoterapiji po shemi cisplatin/5-FU pri bolnikih z napredovalim skvamoznim karcinomom in adenokarcinomom v prvem redu zdravljenja. Največjo korist od dodatka pembrolizumaba so imeli bolniki s skvamoznim karcinomom in visoko izraženostjo PD-L1 (combined positive score CPS  $\geq$  10, HR 0.57, 95% CI 0.43-0.75). Post hoc analiza je pokazala, da naj bi dodatek pembrolizumaba ne imel koristi pri bolnikih, pri katerih je izraženost PD-L1 nizka (CPS < 10). EMA je omenjeno zdravljenje odobrila le za bolnike z visoko izraženostjo PD-L1.

Klinična raziskava faze III **CheckMate 648** je randomizirala bolnike s skvamoznim karcinomom požiralnika v tri roke: cisplatin/5-FU, nivolumab/ cisplatin/5-FU, nivolumab in CLTA-4 zaviralec ipilimumab. Bolniki, ki so prejeli kombinirano terapijo z nivolumabom in kemoterapijo, so imele podaljšano preživetje napram bolnikom, ki so dobivali le kemoterapijo. Korist od PD-1 zaviralca je bila najbolj vidna pri bolnikih, ki so imeli visoko izraženost PD-L1, tumour proportion score TPS  $\geq$  1% (HR 0.54, 99.5% CI 0.37-0.80). Kombinacija nivolumaba in ipilimumaba je bila glede preživetja tudi bolj učinkovita napram samo kemoterapiji, vendar pa je vodila v nižji delež odgovorov na zdravljenje. Prav tako obstaja tudi večja nevarnost za hiter progres in smrt napram zdravljenju s kemoterapijo.

Glede vrste sistemske terapije drugega reda se svetuje kemoterapijo na bazi taksanov ali irinotekana. Bolniki, ki v prvem redu niso prejeli dodatka zaviralca imunskih nadzornih točk, so kandidati za zdravljenje z nivolumabom v drugem redu (klinična raziskava faze III ATTRACTION-3)

Pri vseh bolnikih z metastatskim karcinomom požiralnika, ki so kandidati za specifično sistemsko onkološko zdravljenje, je zato smiselno opraviti imunohistokemično testiranje IHC na PD-L1 CPS (combined positive score) oz. PD-L1 TPS (tumour proportion score).

## 5. Zaključek

Bolniki s karcinomom požiralnika in ezofagogastričnega stika so zdravljeni multidisciplinarno. To obsega tako lokalno (endoskopska mukozna ali submukozna resekcija, kirurgija, obsevanje) kot tudi sistemsko zdravljenje (kemoterapija, imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk). Na področju specifičnega sistemskega onkološkega zdravljenja beležimo v zadnjih letih razvoj z novimi možnostmi zdravljenja.

## Literatura

- Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, van Grieken NCT, Vogel A, Smyth EC; ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Jul 29;S0923-7534(22)01850-6.
- Smyth EC, Gambardella V, Cervantes A, Fleitas T. Checkpoint inhibitors for gastroesophageal cancers: dissecting heterogeneity to better understand their role in first-line and adjuvant therapy. *Ann Oncol.* 2021;32(5):590-9.
- Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1191-203.
- Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet.* 2020;396(10251):635-648.

## Novosti v sistemskem zdravljenju karcinoma požiralnika – klinični primer Novelties in the systemic treatment of esophageal carcinoma – case reports

Rozala Arko dr.med.<sup>1,2</sup>, Nežka Hribernik dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup> Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvleček

Rak požiralnika sodi med rake prebavil z najslabšo prognozo. V zadnjih letih pa se preživetje bolnikov z rakom požiralnika podaljšuje z vpeljavo novih oblik zdravljenja. Klinične študije so pokazale pomemben doprinos k izboljšanju preživetja ter časa do napredovanja bolezni z uporabo kombinirane kemoterapije z imunoterapijo pri bolnikih z razširjenim rakom požiralnika. Pri bolnikih po resekciji raka požiralnika pa na klinični pomembnosti pridobiva dopolnilno zdravljenje z nivolumabom. Kvalitetna obravnava bolnikov z rakom požiralnika je multidisciplinarna ter vključuje tako prehransko, kirurško, radio-terapevtsko, sistemsko ter paliativno obravnavo. Pričujoči prispevek nam poda primer bolnika z loko-regionalno boleznijo raka požiralnika, ki je post-operativno prejel dopolnilno terapijo z nivolumabom. Drugi primer pa opisuje bolnika z razširjeno boleznijo raka ezofagogastričnega stika, ki je prejel kombinirano kemoterapijo z imunoterapijo z nivolumabom.

**Ključne besede:** rak požiralnika, kombinirana kemoterapija z imunoterapijo, dopolnilna terapija z nivolumabom, multidisciplinarna obravnava, klinična primera.

### Abstract

Esophageal cancer is one of the gastrointestinal cancers with the worst prognosis. In recent years, the survival of patients with esophageal cancer has been extended with the introduction of new forms of treatment. Clinical studies have shown a significant contribution to improving survival and time to disease progression using combined chemotherapy with immunotherapy in patients with advanced esophageal cancer. Complementary treatment with nivolumab is gaining clinical importance in patients after esophageal cancer resection. Quality treatment of patients with esophageal cancer is multidisciplinary and includes nutritional, surgical, radio-therapeutic, systemic and palliative treatment. The present article presents the case of a patient with loco-regional esophageal cancer who received adjuvant systemic therapy with nivolumab postoperatively. Another case describes a patient with advanced esophagogastric junction cancer who received combined chemotherapy with nivolumab immunotherapy.

**Key words:** esophageal cancer, combined chemotherapy with immunotherapy, complementary therapy with nivolumab, multidisciplinary treatment, clinical cases.

### 1. Klinični primer

66-letni bolnik z znano arterijsko hipertenzijo ter putiko je jeseni 2021 imel težave z dispepsijo, nenamerno je shujšal za sedem kilogramov. Opazil je, da težko požira. V družini je oče umrl zaradi pljučnega raka, mama je imela raka dojke. Je upokojeni lesni delavec, bivši kadilec, alkohol pa uživa le priložnostno. Izbrani zdravnik ga je napotil na gastrokopijo, kjer so na globini 35 do 41 cm (v spodnji tretjini požiralnika) ugotavljali eksulcerirano raščo. Histološko je bil potrjen adenokarcinom spodnje tretjine požiralnika. Na CT trebuha ter prsnega koša so ugotavljali zadebeljen distalni del požiralnika s prisotno hiatalno kilo. Pred aorto nad trebušno slinavko je bila opisana 29 mm velika patološka bezgavka. Za potrditev, da gre le za loko-regionalno bolezen je bolnik opravil še PET-CT. Ta pokaže metabolno aktiven tumor spodnjega požiralnika v velikosti 6 centimetrov. Vidne pa so bile tudi 1,3 cm velika paraezofagealna patološka bezgavka ter 3 cm velika patološka bezgavka pod kardio želodca. PET-CT je potrdil, da gre za loko-regionalno napredovali adenokarcinomom spodnje tretjine požiralnika, stadij cT3/4 N1 M0. Vsi laboratorijski izvidi, vključno s tumorskimi markerji, so bili v mejah normale. Bolnik je bil nato predstavljen multidisciplinarnemu konziliju, ki je indiciral na predoperativno radio-kemoterapijo (paklitaksel + karboplatin), nato slikovna reevaluacija ter odločitev glede resekcije. Od januarja 2022 do marca 2022 je

bil bolnik nato obsevan na področje primarnega tumorja z okolico (TD 45 Gy), ob tem je prejel še konkomitantno kemoterapijo s paklitakselom ter karboplatinom, skupno 4-krat od predvidenih 5 ciklov. Po zaključku konkomitantnega zdravljenja je marca 2022 ponovno opravil PET-CT, ki je pokazal popolni metabolni odgovor patološke bezgavke in delni metabolni odgovor tumorja vzdolž distalnega požiralnika, oboje morfološko manjše. Aprila 2022 so torakalni kirurgi opravili resekcijo požiralnika po Lewisu. Patohistološko je šlo za adenokarcinom spodnjega požiralnika gradusa 3 (ypT3 N2 (5/36)), šlo je za R0 resekcijo. V histološki sliki je bilo 90 % vitalnega tumorja ter le 10 % regresivnih sprememb. CPS je znašal 20. Tumorske celice so bile negativne za HER-2 in TRK receptorje, prav tako so bili proteini za popravljalne sisteme ohranjeni (pMMR). Bolnika je ponovno obravnaval multidisciplinarni konzilij, ki je glede na to, da ni bil dosežen popoln patološki odgovor, indiciral enoletno pooperativno zdravljenje z imunoterapijo s PD-1 zaviralcem nivolumabom. Odločitev za dopolnilno po-operativno zdravljenje je temeljila na randomizirani, dvojno slepi klinični raziskavi faze III CheckMate 577. Bolnik je skupno prejel le tri aplikacije nivolumaba (240 mg na 2 tedna), saj je v tem času prišlo do kliničnega poslabšanja bolnikovega stanja v smislu novonastalih bolečin v prsnem košu, hujšanju ter oslabelosti. S slikovnimi preiskavami smo potrdili metastatski progres bolezni ter uvedli nov red zdravljenja s kemoterapijo z oksaliplatinom ter kapecitabinom. Že po prvem ciklusu kemoterapije smo ugotavljali bistveno klinično izboljšanje bolnikovega stanja. Bolnik je v boljši kondiciji, ima bistveno manj bolečin, povrnil se mu je apetit. Ob potrditvi razširjenosti bolezni smo bolnika napotili v ambulanto za zgodnjo paliativno obravnavo, saj kljub trenutnemu izboljšanju pričakujemo, da bo v prihodnje potreboval več podpore pri obvladovanju simptomov razširjene bolezni raka spodnjega požiralnika.

## 2. Klinični primer

57-letni bolnik v odlični psiho-fizični kondiciji, nekadilec z arterijsko hipertenzijo, je imel pozimi 2020/2021 težave pri požiranju trše hrane. Ob tem je mesec dni občasno opazil tudi temnejše blato. V družinski anamnezi je imel 40-letni oče raka prebavil. Zaradi melene je bil napoten na urgentno gastroskopijo, kjer so ugotavljali tumorsko raščo v predelu kardije želodca. Histološko so potrdili adenokarcinom kardije, tubularnega podtipa. Tumorske celice so bile za HER-2 in TRK negativne. CPS je znašal 20. Prisotna je bila okužba *Helicobacter pylori*, zaradi česar je bolnik sprva prejel tudi eradikacijsko terapijo. Slikovne preiskave (CT prsnega koša in trebuha) so v področju kardije prikazale obsežen tumor v dolžini 12 -13 cm ter zadebeljeno sluznico, viden je bil zasevek v jetrih. Opravili so še PET-CT, ki je pokazal metabolo aktiven tumor v področju kardije želodca, ob mali krivini želodca paket bezgavk velikosti do 27 mm, ki so preraščale v želodec. Jasno je bil viden zasevek v jetrih. Bolnik je bil predstavljen na multidisciplinarnem konziliju, ki je glede na stadij cT4 N2/3 M1 indiciral paliativno obsevanje tumorja kardije (zaradi krvavitve) in nato specifično sistemsko onkološko zdravljenje. Februarja 2021 je bil bolnik hemostiptično obsevan na kardijo želodca (TD 20 Gy). Ob prvem pregledu pri internistu onkologu smo bolnika napotili v genetsko, prehransko ambulanto ter v ambulanto za zgodnjo paliativno obravnavo. Marca 2021 je pričel s 1. redom systemskega zdravljenja po shemi FOLFOX + nivolumab. Tekom zdravljenja, razen nevtropenije gr.2, večjih zapletov nismo beležili. Po 3 mesecih je opravil evalvacijski CT preiskave (prsni koš ter trebuh), ki je pokazala regres tumorske zadebelitve v področju kardije in patoloških bezgavk v priležnem maščevju. Viden je bil regres zasevka v jetrih. Vztrajale pa so pomnožene bezgavke v mediastinumu. Bolnik je skupno prejel 12. ciklov po shemi FOLFOX ter nivolumab, nato pa smo oktobra 2021 prešli na vzdrževalno zdravljenje z nivolumabom. Zadnje slikovne preiskave v septembru 2022 ter tudi klinično stanje bolnika pričujejo, da vztraja delni odgovor na zdravljenje, brez progressa bolezni 17 mesec (PFS 17 mesecev).

## 3. Zaključek

Klinična primera želita ponazoriti klinično aplikacijo novih spoznanj pri zdravljenju raka požiralnika in želodca. V prvem kliničnem primeru pri loko-regionalno napredovalem raku požiralnika je pri bolniku kljub multimodalnemu zdravljenju z vključenim dopolnilnim zdravljenjem z nivolumabom prišlo do metastatskega razvoja bolezni. To pripisujemo biološki agresivnosti bolezni raka požiralnika. V drugem primeru smo pri razširjenem raku ezofagogastričnega stika s kombinacijo kemoterapije ter nivolumaba, dosegli takojšnje zmanjšanje bolezni (učinek kemoterapije) ter podaljšanje časa do napredovanja bolezni (učinek imunoterapije). Zdi se, da bo v prihodnosti zdravljenja raka požiralnika in želodca igrale pomembno

vlogo kombinirane kemo-imunoterapije, kar daje novo upanje vsem bolnikom z rakom požiralnika ter veselje vsakemu internistu onkologu.

## Literatura

- Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, van Grieken NCT, Vogel A, Smyth EC; ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Jul 29:S0923-7534(22)01850-6.
- Smyth EC, Gambardella V, Cervantes A, Fleitas T. Checkpoint inhibitors for gastroesophageal cancers: dissecting heterogeneity to better understand their role in first-line and adjuvant therapy. *Ann Oncol.* 2021;32(5):590-9.
- Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1191-203.
- Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet.* 2020;396(10251):635-648.

## Novosti v sistemskem zdravljenju napredovalih metastatskih karcinomov biliarnega trakta Novelties in the systemic treatment of advanced metastatic carcinomas of the biliary tract

doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvleček

Raki biliarnega trakta (RBT) so redka in heterogena skupina z naraščajočo incidenco in visoko umrljivostjo. Po ocenah število novih primerov in smrti zaradi RBT po vsem svetu narašča, vendar sta incidenca in umrljivost v jugovzhodni Aziji najvišji na svetu, kar v teh regijah predstavlja pravi javnozdravstveni problem. BTC ima slabo prognozo s celokupnim preživetjem manj od 1 leta. Nova dognanja o molekularno genetski heterogenosti RBT in novi terapevtskih pristopi omogočajo tem bolnikom daljša preživetja in boljšo kvaliteto življenja.

**Ključne besede:** metastatski adenokarcinomi biliarnega trakta, sistemska kemoterapija, imunoterapija, tarčno zdravljenje

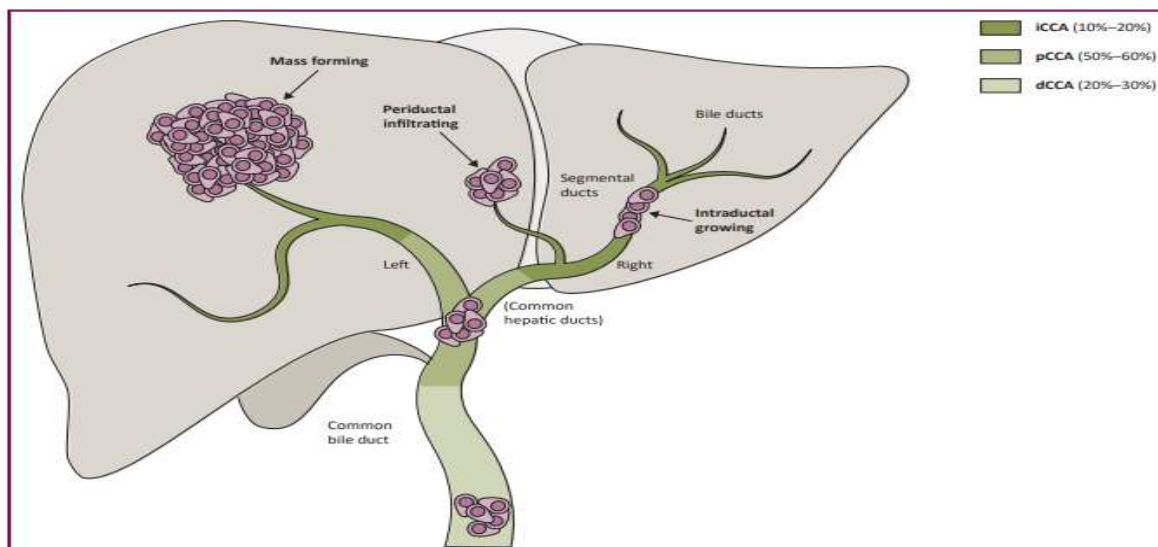
### Abstract

Biliary tract cancers (BTCs) are a rare and heterogeneous group of cancers with increasing incidence and high mortality. It is estimated that the number of new cases and deaths due to BTC is increasing worldwide, but the incidence and mortality in Southeast Asia are the highest in the world, representing a real public health problem in these regions. BTC has a poor prognosis with an overall survival of less than 1 year. New insights into the molecular genetic heterogeneity of BTC and new therapeutic approaches allow these patients to survive longer and have a better quality of life.

**Key words:** metastatic adenocarcinomas of the biliary tract, systemic chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy

### 1. Uvod

Raki biliarnega trakta so redka in heterogena skupina rakov. Večina bolnikov z RBT je starih 65 let ali več. Incidenca znaša približno 10.000 novih primerov na leto v Evropi (0,5 do 3 primeri na 100.000 prebivalcev) in 12.000 novih primerov na leto v ZDA (1,6 primera na 100.000 prebivalcev). Incidenca je večja v Aziji, kjer je 5,7 do 85 primerov na 100.000 ljudi. Po podatkih Registra raka Slovenije 2022 je bilo v letu 2019 odkritih 260 novih primerov raka jeter in intrahepatičnega holangiokarcinoma in 198 novih primerov karcinoma žolčnika in ekstrahepatičnega holangiokarcinoma. Med rake biliarnega trakta prištevamo intrahepatalni holangiokarcinom, ekstrahepatični holangiokarcinom, perihilarni holangiokarcinom in distalnega holangiokarcinom, ampularni karcinom in rak žolčnika. Holangiokarcinom predstavlja 15 % vseh primarnih intrahepatalnih tumorjev in je za hepatocelularnim karcinomom drugi najpogostejši primarnega raka jeter. Glavni etiološki dejavniki so kronične virusne okužbe (virus hepatitisa B in virus hepatitisa C), ciroza ali nealkoholna zamaščenost jeter, debelost, uživanje alkohola, tobak, sladkorna bolezen, kronično vnetje žolčnih poti in zastoj žolča (v endemičnih območjih, na primer v Aziji, predvsem zaradi sklerozantnega holangitisa ali okužb z jetrno glisto).

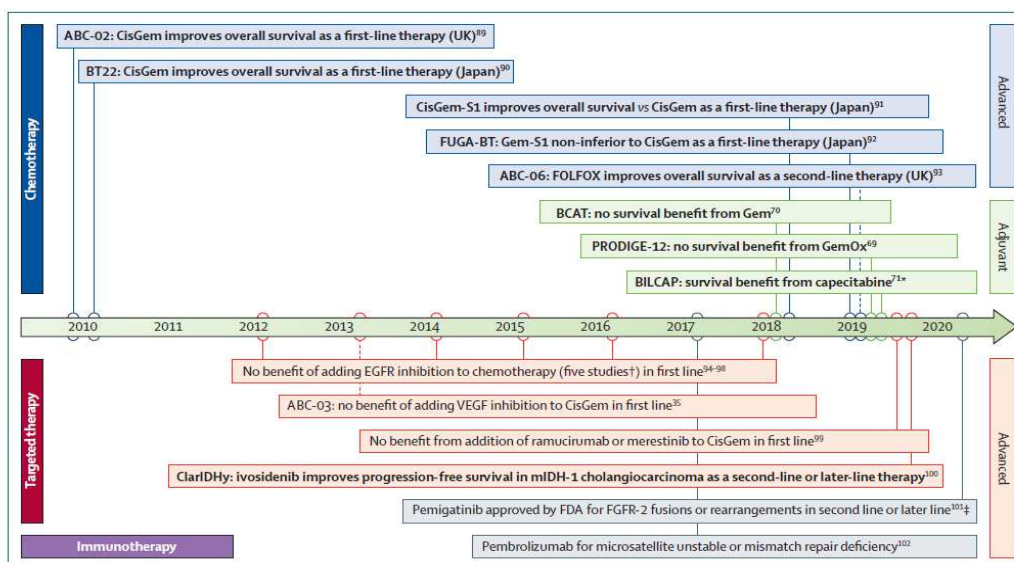


Slika 1: Anatomska klasifikacija in pogostost RBT

## 2. Sistemsko zdravljenje metastatske napredovale bolezni

Pri številnih bolnikih z RBT je bolezen diagnosticirana v napredovali fazi, zato je v večini primerov neozdravljiva. Prvo zdravljenje je operacija primarnega tumorja, odkritega v zgodnjih stadijih pri izbranih bolnikih in je edino potencialno kurativno zdravljenje.

RBT imajo sicer slabo prognozo, saj je mediana celokupnega preživetja je manj kot 12 mesecev. Petletno preživetje se giblje med 9 % in 25 % pri intrahepatičnem holangiokarcinomu, 10 % do 15 % pri ekstrahepatičnem holangiokarcinomu ter 15 % do 35 % pri karcinomu žolčnika, kar je odvisno od stadija bolezni. V zadnjih 10 letih se je prognoza bolnikov bistveno spremenila, predvsem zaradi možnosti sistemskega zdravljenja, tako adjuvantnega, predvsem pa sistemskega zdravljenja metastatske bolezni, zlasti tarčnega zdravljenja.



Slika 2: Časovnica razvoja sistemskega zdravljenja RBT

### 2. a Sistemska kemoterapija

#### 1. RED

Kombinacija cisplatina in gemcitabina je odobrena prva linija zdravljenja nerektabilnega ali napredovalega raka biliarnega trakta. V randomizirano, klinično raziskavo faze III ABC-02 je bilo vključenih 410 bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim holangiokarcinomom, rakom žolčnika

ali ampularnim rakom. Kombinacija cisplatina in gemcitabina je izboljšala celokupno preživetje in preživetje brez progressa bolezni za 30 % v primerjavi z gemcitabinom v monoterapiji. Srednje celokupno preživetje bolnikov s kombinirano kemoterapijo je bilo 11.7 meseca napram 8.1 meseca pri bolnikih z gemcitabinom v monoterapiji. (HR, 0,64; 95 % CI, 0,52-0,80;  $P < .001$ ), srednje preživetje brez progressa bolezni pa 8.0 meseca napram 5.0 meseca pri bolnikih z gemcitabinom v monoterapiji (HR, 0,63; 95 % CI, 0,51-0,77;  $P < .001$ ).

Trenutno potekajo številne klinične raziskave, v katerih se preverjata učinkovitost in varnost številnih zdravil v prvi in drugi liniji zdravljenja z različnimi odobreno zdravljenju prve linije ostaja zdravljenje s cisplatinom in gemcitabinom, glede na klinično raziskavo TOPAZ-1, ki je prvič po več letih pokazalo izboljšanje celokupnega preživetja, preživetja brez progressa bolezni in višji delež objektivnih odgovorov na zdravljenje pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo kemoterapije s cisplatinom in gemcitabinom v kombinaciji z imunoterapijo z durvalumabom in se tako priporoča kot izbira zdravljenja 1. reda pri bolnikih, ki nimajo mutacij voznikov.

## 2. RED

Edina randomizirana kontrolirana študija na tem področju je študija ABC-06 (NCT01926236), v kateri so bolniki prejeli ali kemoterapijo FOLFOX ali samo paliativnim podporno zdravljenje po 1. redu kemoterapiji s cisplatinom in gemcitabinom. Študija je dosegla primarni končni cilj z izboljšanim celokupnim preživetjem (HR 0-69, 95 % CI 0-50-0-97,  $p=0-031$ ). Čeprav je bila mediana izboljšanja skupnega preživetja majhna, 6.2 meseca napram 5.3 meseca, je bilo klinično pomembno 15-odstotno izboljšanje opaženo pri 6-mesečnem (50-6 % proti 35-5 %) in 12-mesečnem (25-9 % proti 11-4 %) preživetju. Trenutno je prvi izbor v 2. redu zdravljenja kemoterapija FOLFOX, kot drugi izbor FOLFIRI, liposomalni irinotekan v kombinaciji s 5-fluorouracilom in levkovorinom.

### 2.b. Imunoterapija

V klinično raziskavo faze II KEYNOTE-158 so bili vključeni bolniki z napredovalimi nekolorektalnimi tumorji z MSI-H/dMMR, ki so prejeli imunoterapijo s pembrolizumabom. Analize podskupine bolnikov holangiokarcinomom so pokazale objektivni odgovor na zdravljenje v 40.9 % (95 % CI, 20,7 %-63,6 %). Srednje preživetje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje sta bila 4.2 meseca in 24.3 mesecev. Podatki iz študije so tudi pokazali, da imajo bolniki z visokim mutacijskim bremenom (TMB-H) boljši odgovor na imunoterapijo kot bolniki z nizkim mutacijskim bremenom. Devetindvajset odstotkov bolnikov v skupini TMB-H je doseglo objektivni odziv v primerjavi s 6 % v skupini brez TMB-H. Na podlagi teh študij je FDA leta 2017 in 2020 razširila odobritev pembrolizumaba na zdravljenje neresektabilnih ali metastatskih solidnih tumorjev MSI-H, dMMR ali TMB-H, ki so napredovali po predhodnem zdravljenju in nimajo zadovoljivih alternativnih možnosti zdravljenja.

Dostarlimab-gxly, drugo protitelo proti PD-1, je bilo preučevano v klinični raziskavi faze I z dvema kohortama. V 1. kohorto so bile vključene bolnice z napredovalim ali ponavljajočim se rakom endometrija MSI-H/dMMR, v 2. kohorto pa 106 bolnikov z napredovalimi solidnimi tumorji, ki niso endometrijski, s hipermutacijo POLE ali MSI-H/dMMR, v 93.4% s tumorji prebavi, vključno z raki biliarnega trakta. Vmesna analiza, je pokazala objektivni odgovor v 41.6 % (95 % CI, 34,9 %-48,6 %) v skladu s standardom RECIST v1.1., z objektivnim odgovorom v 2. kohorti je bil 38.7 % (95 % CI, 29,4-48,6 %). Srednje trajanje odgovora ni bilo doseženo, srednja doba spremljanja je bila 12.4 meseca za 2. kohorto.

### 2.c. Tarčno zdravljenje

Poleg anatomske heterogenosti so študije molekularnega profiliranja pokazale precejšnjo medsebojno molekularno heterogenost rakov biliarnega trakta. Nekatere molekularne aberacije so povezane z anatomsko podenoto tumorja, kot so translokacije gena za receptor za fibroblastni rastni dejavnik (FGFR) 2 in mutacije izocitrat dehidrogenaze-1 (IDH1) (ki se pojavljajo skoraj izključno pri intrahepatičnem holangiokarcinomu), ter mutacije protoonkogenega KRAS (KRAS) in amplifikacija receptorske tirozin-proteinske kinaze erbB-2 (ERBB2), ki so pogostejše pri ekstrahepatičnem holangiokarcinomu in raku žolčnika.



**Table 1. Molecular alterations and frequencies by biliary tract cancer subtype (in bold the most frequent alteration)<sup>17-23</sup>**

	iCCA (%)	eCCA (%)	GBC (%)
<i>TP53</i> mutations	18-35	40-48	<b>50-59</b>
<i>KRAS</i> mutations	20-25	<b>12-42</b>	0-8
<i>IDH1</i> mutations	<b>16-29</b>	0-7	0-2
<i>CDKN2A/B</i> mutations	<b>6-26</b>	6-17	4-19
<i>ARID1A</i> mutations	<b>15-21</b>	7-19	4-20
<i>BAP1</i> mutations	15	0-6	2
<i>FGFR2</i> fusions	<b>5-14</b>	3	1
<i>FGFR1</i> mutations	7	0	0
<i>FGFR2</i> mutations	<b>8</b>	0	0
<i>FGFR3</i> mutations	5	3	<b>0</b>
<i>SMAD4</i> mutations	10-12	<b>21-24</b>	<b>4</b>
<i>PIK3CA</i> mutations	8	0-4	<b>7-14</b>
<i>MET</i> amplification	<b>2-7</b>	0	1
<i>BRAF</i> mutations	4.4	<b>5.4</b>	4.9
<i>IDH2</i> mutations	4	0	0-1
<i>HER2</i> amplification	2.5-3	8-11	<b>7-16</b>
<i>ARID1B</i> mutations	2-3	<b>3-7</b>	4-6
<i>MYC</i> amplification	2.5	<b>5.4</b>	3.9
<i>TET 1-3</i> mutations	1.9	<b>5.4</b>	1
<i>NTRK 1-3</i> mutations	1.3	2.7	<b>5.5</b>
<i>PTEN</i> loss	1	1	<b>1-7</b>
<i>RET</i> mutations	0	<b>2.7</b>	0

Slika 3: Molekularno genetske značilnosti RBT

### NTRK

Pri genih nevrotrofne receptorske tirozinske kinaze (NTRK)1-3 lahko pride do fuzije kinazne domene NTRK z različnimi partnerji v zgornjem toku, kar povzroči prekomerno izražanje himernega proteina in konstitutivno aktivno, od liganda neodvisno signalizacijo v spodnjem toku. Fuzije NTRK so vpletene v nastanek številnih tumorjev in so prisotne v približno 1% rakov biliarnega trakta. NTRK zaviralca entrektinib in larotrektinib, je pokazalo učinkovitost pri solidnih tumorjih, pozitivnih na fuzijske gene NTRK genskimi fuzijami in izbira možnosti zdravljenja drugega ali naslednjega reda pri bolnikih z napredovalim metastatskim rakom biliarnega trakta z NTRK genskimi fuzijami.

### IDH

Mutacije IDH1/2 najdemo pri 10 % do 23 % intrahepatálnih holangiokarcinomov. Prognostični pomen te mutacije pri intrahepatálnih holangiokarcinomi povsem jase, vendar je mutacija IDH1, ki predstavlja 0.8 % (95 % CI, 0,4-1,5 %) bolnikov z ekstrahepatálnimi holangiokarcinomi, povezana s slabo prognozo pri teh bolnikih. V klinični raziskavi faze III s 185 bolniki z napredovalim holangiokarcinomom z mutacijo IDH1 je bilo pri zdravljenju z zaviralcem IDH1 ivosidenibom v primerjavi s placebom doseženo značilno podaljšanje časa brez progressa bolezni (mediana 2.7 meseca proti 1.4 meseca; HR, 0,37; P < .0001).

### BRAF

Pogostost BRAF V600E pri RBT je zelo majhna, v 1-5 %, najpogosteje pa jo najdemo pri bolnikih z intrahepatičnim holangiokarcinomom. Multicentrično košarično preskušanje faze 2 z zaviralcem BRAF dabrafenibom v kombinaciji z zaviralcem MEK trametinibom v več skupinah tumorjev je vključevalo napredovale RBT, odporne na standardno zdravljenje. Delni odgovor na zdravljenje je bil dosežen v 36 % primerov, srednje preživetje brez napredovanja bolezni je bilo 9.2 meseca, celokupno preživetje pa 11.7 mesecev. Klinična raziskava ROAR (Rare Oncology Agnostic Research) faze II, v katerem so preizkušali učinkovitost in varnost dabrafeniba in trametiniba, je bilo vključenih 43 bolnikov, 91 % jih je imelo intrahepatični holangiokarcinom, 2 % perihilarni holangiokarcinom, 2 % karcinom žolčnika, 2 % pa sta bila neznanega izvora. Po neodvisni oceni je bil objektivni odgovor na zdravljenje dosežen v 47 %, srednji čas brez ponovitve bolezni 9 mesecev, srednje celokupno preživetje pa 14 mesecev.

### HER2

Pomnožitev gena HER2 je bilo ugotovljeno pri do 18 % ekstrahepatičnih holangiokarcinomov. Pri bolnikih z metastatskimi bezgavkami je lahko gena HER2 povezano s slabo prognozo. Pri bolnikih z rakom biliarnega trakta se lahko s prekomernim izražanjem, pomnožitvijo ali mutacijo aktivira receptorska tirozin-proteinska kinaza erbB-2 (ERBB2; HER2), ki je član družine EGFR. Pri raku žolčnika in ekstrahepatičnem holangiokarcinomu lahko pride do prekomerne ekspresije ali amplifikacije gena ERBB2 v 15-20 % primerov, pri intrahepatičnem holangiokarcinomu pa je stopnja aktivacije veliko nižja. V majhni

kohorti bolnikov raka žolčnih poti (n=7), zdravljenih s trastuzumabom in pertuzumabom, sta dva bolnika dosegla objektivni odgovor, pri treh dodatnih bolnikih pa se je bolezen dalj časa (>6 mesecev) stabilizirala. V košarični klinični raziskavi, v katero so bili vključeni bolniki z mutacijami ERBB2 ali ERBB3, zdravljenih z neratinibom, je bil pri dveh od devetih bolnikov z rakom žolčnih poti dosežen delni odgovor.

### FGFR fuzije

Genomske spremembe, vključno z receptorji za fibroblastni rastni faktor (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4 ali FGFR19), aktivirajo pot FGFR v približno 20 % intrahepatičnih holangiokarcimov. Najpogostejše spremembe so kromosomske fuzije eksonov 1 do 17 FGFR2, ki jih najdemo v 10-16 % intrahepatičnih holangiokarcinomov. Nastale himerične beljakovine FGFR2 konstitutivno aktivirajo pot in spodbujajo proliferacijo. FGFR2 ima lahko tudi točkovne mutacije in amplifikacijo ali prekomerno izražanje. Zaviralci FGFR prve generacije so usmerjeni na več receptorjev, nimajo globoke anti-FGFR inhibicije in imajo številne neželene učinke. Tako so številni novi zaviralci izoform FGFR 1-3 pokazali koristi pri napredovalih holangiokarcinomov s sintezo genov FGFR2, vključno z različnimi ATP-kompetitivnimi reverzibilnimi zaviralci (erdafitinib, infigratinib, pemigatinib in derazantinib) in kovalentnim zaviralcem futibatatinibom, ki ni ATP-kompetitiven.

Mutacije FGFR so sicer lahko povezane z ugodno prognozo. V klinični raziskavi faze II FIGHT-202 je objektivni odgovor na zdravljenje s FGFR zaviralcem pemigatinibom, objektivni odgovor dosežen v 35.5 % bolnikov s holangiokarcinomom, ki so imeli FGFR2 fuzije. V drugi študiji faze II, je bilo z zdravljenjem z infigratinibom, zaviralcem FGFR1-3, pri bolnikih s predhodno zdravljenim napredovalim ali metastatskim holangiokarcinomom s fuzijami ali preureditvami FGFR2, dosežen objektivni odgovor v 23.1 % (95 % CI, 15,6 %-32,2 %). Srednje trajanje odgovora je bilo 5,0 mesecev, srednji čas brez ponovitve bolezni pa 7,3 mesecev (95 % CI, 5,6 mesecev-7,6 mesecev).

### RET fuzije

Visoko selektivni zaviralec RET fuzij pralsetinib je pokazal protitumorsko delovanje pri bolnikih z različnimi solidnimi tumorji, pozitivnimi na fuzijo RET, kar je pokazala analiza raziskave ARROW faze I/II. V raziskavo ARROW, ki je potekala od marca 2017 do oktobra 2021, je bilo vključenih 587 bolnikov, 29 bolnikov s solidnimi raki, razen bolnikov z NSCLC in rakom ščitnice. Med vključenimi 23 bolniki s solidnimi raki, so bili tudi 3 bolniki s holangiokarcinomom, z RET fuzijami. Objektivni odgovor je bil dosežen pri 57% bolnikov, pri čemer so trije bolniki dosegli popoln odgovor, deset bolnikov pa delni odgovor. Srednje trajanje odgovora (DOR) je bilo 11,7 meseca ob srednjem času opazovanja 26,7 meseca, stopnja DOR pa je bila 69 % po 6 mesecih in 39 % po 12 mesecih. Od 13 bolnikov z odgovorom na zdravljenje je bil DOR pri devetih  $\geq 6$  mesecev, pri dveh  $\geq 18$  mesecev in pri enem  $\geq 24$  mesecev. Srednji čas do odgovora je bil ob zaključku zbiranja podatkov 1,9 meseca, pri štirih bolnikih pa je odgovor na zdravljenje še vedno trajal. Srednje preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) je bil 7,4 meseca pri srednjem času opazovanja 28,5 meseca, stopnja PFS pa je bila 60 % po 6 mesecih in 41 % po 12 mesecih. Celokupno preživetje (OS) je bilo 13,6 meseca pri srednjem času opazovanja 23,5 meseca, pri čemer je bila stopnja OS 78 % po 6 mesecih in 54 % po 12 mesecih.

## **3. Zaključek**

Bolniki z raki biliarnega trakta so še vedno pogosto diagnosticirani v napredovali fazi, v stadiju IV, ko je bolezen v večini primerov neozdravljiva. Prvo zdravljenje je operacija primarnega tumorja, kot edino potencialno kurativno zdravljenje. Glede na sedanje razumevanje biologije teh rakov in molekularno heterogenost podskupin teh rakov se priporoča, da se že pred začetkom systemskega zdravljenja napredovale metastatske bolezni opravi obsežno molekularno- genetsko profiliranje, saj tako lahko omogočimo personalizirano, bolniku prilagojeno zdravljenje in s tem boljšo prognozo.

## **Literatura**

- Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.

- National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: hepatobiliary cancers. V.2.2022 (on line). Available: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/hepatobiliary.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hepatobiliary.pdf). Cited October 6th 2022.
- Fostea RM, Fontana E, Torga G, Arkenau HT. Recent Progress in the Systemic Treatment of Advanced/Metastatic Cholangiocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 11;12(9):2599.
- Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet*. 2021 Jan 30;397(10272):428-444. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00153-7. PMID: 33516341.
- Mirallas O, López-Valbuena D, García-Illescas D, Fabregat-Franco C, Verdaguer H, Tabernero, et al. Advances in the systemic treatment of therapeutic approaches in biliary tract cancer. *ESMO Open*. 2022 Jun;7(3):100503.
- Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):731-739.
- Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020 Jun;21(6):796-807. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):e462.
- Salama AKS, Li S, Macrae ER, Park JI, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With *BRAFV600E* Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 20;38(33):3895-3904.
- Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, Hurwitz H, Spigel DR, Sweeney C, et al. Targeted Therapy for Advanced Solid Tumors on the Basis of Molecular Profiles: Results From MyPathway, an Open-Label, Phase IIa Multiple Basket Study. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 20;36(6):536-542.
- Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020 May;21(5):671-684.
- Subbiah, V., Cassier, P.A., Siena, S. *et al.* Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with *RET* fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial. *Nat Med* **28**, 1640–1645 (2022).

## Novosti v sistemskem zdravljenju napredovalih, metastatskih adenokarcinomov biliarnega trakta-prikaz primera

## Novelties in the systemic treatment of advanced, metastatic adenocarcinomas of the biliary tract-a case report

Mirjana Amon, dr.med.<sup>1,2</sup>, doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvleček

Holangiokarcinom je razmeroma redka oblika raka (manj kot 1% vseh malignomov), je heterogena skupina malignih bolezni. Glede na lokalizacijo razlikujemo: intrahepatični in ekstrahepatični (perihilarni in distalni) rak žolčnih vodov. Anatomska lokalizacija tumorja vpliva na molekularne karakteristike samega tumorja, na pristop pri zdravljenju in prognozo. V nadaljevanju je opisan primer bolnika z napredovalim, metastatskim adenokarcinomom distalnega holedohusa, HER-2 pozitivnim, pri katerem je prišlo do dobrega odgovora na sistemsko zdravljenje s kemoterapijo po shemi FOLFOX v kombinaciji s trastuzumabom.

**Ključne besede:** holangiokarcinom, zdravljenje, kemoterapija, zapleti, preživetje

### Abstract

Cholangiocarcinoma is a relatively rare form of cancer (less than 1% of all malignancies), it is heterogeneous group of malignant diseases. Depending on the localization, we distinguish: intrahepatic and extrahepatic (perihilar and distal) bile duct cancer. The anatomical localization of the tumor affects its molecular characteristics tumor, treatment approach and prognosis. The following article describes the case of a patient with advanced, metastatic adenocarcinoma of the distal choledochus, HER-2 positive, in which there was a good outcome response to systemic chemotherapy with FOLFOX scheme in combination with trastuzumab.

**Key words:** cholangiocarcinoma, treatment, chemotherapy, adverse events, survival

### 1. Uvod

Na splošno imajo holangiokarcinomi zelo slabo prognozo, prav tako imajo visoko stopnjo ponovitve po operativnem in dopolnilnem zdravljenju s sistemsko kemoterapijo. Kljub razvoju kirurških tehnik in novih možnosti sistemskega zdravljenja, je petletno preživetje pri bolnikih s holangiokarcinomom 5-10%. Kemoterapija je glavni pristop za zdravljenje napredovalih, metastatskih holangiokarcinomov, vendar je njena učinkovitost omejena z različnimi dejavniki kot so slab odziv na zdravljenje, odpornost na sistemsko terapijo in zapleti, ki lahko nastanejo med zdravljenjem ter vplivajo na kakovost življenja bolnika.

### 2. Prikaz primera:

66-letni bolnik v dobri psihofizični kondiciji (PS po WHO 0-1), z znano sladkorno boleznijo tipa II na peroralni terapiji je imel junija 2018 opravljeno Whipplovo resekcijo v Splošni bolnišnici Izola zaradi adenokarcinoma distalnega holedohusa, stadij II.

V patohistološkem izvidu je bil opisan zmerno diferenciran adenokarcinom distalnega holedohusa, stadij II. s preraščanjem v steno holedohusa 7mm ( pT2), z displazijo nizke stopnje, s perinevralno invazijo, brez limfovaskularne invazije. Tumor je bil odstranjen v celoti- R0 resekcija. Vse pregledane bezgavke so bile negativne (parapankreatično 0/8, želodec 0/4, a. hepatica 0/0). Ocenjen je bil stadij pT2N0M0,R0.

Od julija 2018 do januarja 2019 je bolnik prejemal adjuvantno sistemsko kemoterapijo s kapecitabinom v monoterapiji. Po zaključenem dopolnilnem zdravljenju je bil bolnik brez znakov za ponovitev bolezni.

Ob kontroli aprila 2019 je anamnestično navajal le meteorizem. V laboratorijskih izvidih je bila prisotna mejno povišana vrednost CEA, klinični pregled je bil brez posebnosti. Na kontrolnih CT preiskavah je bil opisan neopredeljen nodul, velikosti 4 mm v desnem spodnjem pljučnem režnju. CT abdominalna je bil brez

posebnosti. Maja 2019 je opravil PET-CT, ki ni pokazal sprememb suspektnih za ponovitev oz. razsoj bolezni. Ob kontrolnem pregledu je bila vrednost tumorskih markerjev v mejah normale. Sledile so kontrole pri kirurgu v Splošni bolnišnici Izola.

Novembra 2020 pri bolniku je bil opravljen MWA metastaze v jetrih. CT trebuha (februarja 2021) je pokazal progres bolezni v jetrih in mezenteriju. Uvedena je bila sistemska terapija I. reda po shemi gemcitabin/cisplatin. Bolnikova dokumentacija je bila predstavljena NEXT GENERATION konziliju, ki je predlagal testiranje s panelom TS 170 (DNA in RNA) ter IHK barvanje na MMR proteine iz resektata primarnega tumorja. Genotipizacija DNA in RNA ni pokazala klinično pomembnih različic.

Po zaključenem 2. ciklusu sistemske kemoterapije po shemi gemcitabin/cisplatin je bil bolnik hospitaliziran v Splošni bolnišnici Izola zaradi febrilnega stanja. Izkazalo se je, da pri bolniku gre za absces v jetrih s fistulo v prsni koš z empiemom plevre desno-po MWA metastaze jeter. Bolnik je bil premeščen v UKC Ljubljana na Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, nato na Klinični oddelek za torakalno kirurgijo za drenažo in dekortikacijo plevre (16.4.2022). Sledilo je dolgotrajno antibiotično zdravljenje. Kontrolni UZ trebuha (maja 2021) je pokazal namesto abscesa z zrakom izpolnjeno formacijo v jetrih ter hemangiom jeter.

Junija 2021 je opravil kontrolo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. V laboratorijskih izvidih je bil zabeležen primeren upad vrednosti vnetnih parametrov. Kontrolni CT trebuha je pokazal patološko bezgavko v mezenteriju ter nekaj manjših okroglastih bezgavk višje, centralno v mezenteriju. CT prsnega koša ni pokazal znakov za progres bolezni v prsni koš. Sledilo je nadaljevanje zdravljenja s sistemske kemoterapijo I. reda po shemi gemcitabin/cisplatin. Bolnik je prejel celokupno 6. ciklusov.

Septembra 2021 pri bolniku je bil ugotovljen progres bolezni. V laboratorijskih izvidih smo beležili poglobljanje anemije in trombocitopenije ter porast vrednosti tumorskih markerjev (CEA in CA-19-9). Bolnik je potreboval podporne transfuzije koncentriranih eritrocitov. Kontrolne CT preiskave so pokazale progres bolezni v pljučih in mezenteriju. Uvedena je bila sistemska kemoterapija II. reda po shemi FOLFIRI, s podporo z rastnimi dejavniki. Bolnik je prejel celokupno 10 aplikacij. Januarja 2022 je ponovno opravil CT preiskave, ki so pokazale stagnacijo bolezni.

Maja 2022 smo v laboratorijskih izvidih ponovno beležili porast vrednosti tumorskih markerjev. CT preiskave so potrdile progres bolezni. Molekularno genetski status je pokazal, da pri bolniku gre za HER-2 pozitiven tumor. Uvedena je bila sistemska terapija III. reda po shemi FOLFOX v kombinaciji s trastuzumabom. Prejel je celokupno 9. aplikacij tovrstne terapije, vrednosti tumorskih markerjev so v upadanju. Bolnik je v odlični psihofizični kondiciji, redno kolesari in hodi v hribe. Kontrolne CT preiskave so bile načrtovane za september mesec. Zaradi pomanjkanja prostih terminov je bi bolnik prenaročen za konec oktobra 2022.

### 3. Zaključek

Pri večini bolnikov po zaključenem adjuvantnem zdravljenju pride do razvoja lokalnega recidiva bolezni. Več kot 50% bolnikov z recidivom bolezni ob postavitvi diagnoze ima razsoj bolezni v bezgavkah, 20% ima prizadetost peritoneja. Nastanek pljučnih in jetrnih metastaz je manj pogost.

Ob postavitvi diagnoze ima več kot 2/3 bolnikov s holangiokarcinomom inoperabilno bolezen. Pri lokalno napredovalem ali metastatskem holangiokarcinomu se priporoča sistemska kemoterapija z gemcitabinom v kombinaciji s cisplatinom. Za drugo linijo zdravljenja ni zastavljenih jasnih smernic, vendar se priporoča sistemske zdravljenje s kemoterapijo z oksaliplatinom ali irinotekanom v kombinaciji s fluoropirimidini. Poznavanje molekularno-genetskih značilnosti tumorja odpira možnosti tarčnega zdravljenja, kar bi nam lahko dalo upanje v daljše preživetje in boljšo kvaliteto življenja pri bolnikih z napredovalo boleznijo.

### Literatura

- Shaib Y. El-Serag H.B. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004; 24: 115-125.
- Nakeeb A. Pitt H.A. Sohn T.A. et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg.* 1996; 224 (discussion 473–475): 463-473.
- Dickson P.V. Behrman S.W. Distal cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am.* 2014; 94: 325-342.

- Phelip J.M. Vendrely V. Rostain F. et al. Gemcitabine plus cisplatin versus chemoradiotherapy in locally advanced biliary tract cancer: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9902 phase II randomised study. *Eur J Cancer*. 2014; 50: 2975-2982.
- Lamarca A. Hubner R.A. David Ryder W. Valle J.W. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014; 25: 2328-2338.

## Zdravljenje metastatskega adenokarcinoma biliarnega trakta – prikaz primera Treatment of metastatic adenocarcinoma of the biliary tract - a case report

Blaž Tomič dr. med.<sup>1,2</sup>, doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvelek

Klinična praksa obravnave metastatskega adenokarcinoma biliarnega trakta se v zadnjih 10 letih ni bistveno spremenila in ostaja bolezen s slabo prognozo. Predstavlja 10 % primarnih rakov jeter, 2/3 se jih odkrije kot razširjena bolezen visokega stadija. Možnost ozdravitve je mogoča samo ob zgodnjem odkritju resektabilne bolezni, temelj zdravljenja metastatske bolezni je gemcitabin v monoterapiji ali v kombinaciji z cisplatinom, raziskave kažejo povečano preživetje ob sočasni uporabi imunoterapije. V nadaljevanju je prikazan klinični primer bolnika, pri katerem je bila opravljena R0 resekcija, med sledenjem je prišlo do ponovitve bolezni.

**Ključne besede:** metastatski adenokarcinom biliarnega trakta, kemoterapija, imunoterapija. klinični primer.

### Abstract

The clinical practice of treating metastatic adenocarcinoma of the biliary tract has not changed significantly in the last 10 years, and it remains a disease with a poor prognosis. It accounts for 10% of primary liver cancers, and 2/3 of them are detected as high-stage disseminated disease. The possibility of a cure is possible only with early detection of resectable disease, the cornerstone of the treatment of metastatic disease is gemcitabine in monotherapy or in combination with cisplatin, research shows increased survival with simultaneous use of immunotherapy. The following is a clinical case of a patient who underwent R0 resection and relapsed during follow-up.

**Key words:** metastatic adenocarcinoma of the biliary tract, chemotherapy, immunotherapy, case report

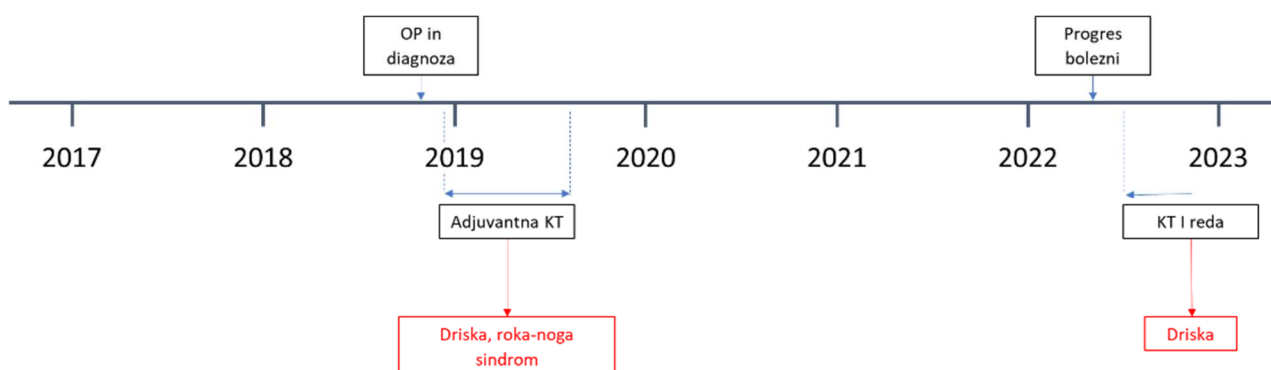
## 1. Uvod

Klinična praksa obravnave metastatskega adenokarcinoma biliarnega trakta se v zadnjih 10 letih ni bistveno spremenila in ostaja bolezen s slabo prognozo. Predstavlja 10 % primarnih rakov jeter, 2/3 se jih odkrije kot razširjena bolezen visokega stadija. Možnost ozdravitve je mogoča samo ob zgodnjem odkritju resektabilne bolezni, ki ji lahko sledi adjuvantna kemoterapija ali kemo-radioterapija. Priporočeno je sledenje bolnikov prvi 2 leti na 3 mesece, do 5 leta na 6 mesecev, nato na 1 leto. Z uporabo slikanja z magnetno resonanco lažje določimo stadij bolezni, z računalniško tomografijo lahko odkrijemo metastaze v prsnem košu in trebuhu. V primeru odkritja metastatske bolezni je temelj zdravljenja kemoterapija z gemcitabinom v monoterapiji ali v kombinaciji z cisplatinom, če to dopušča splošna psihofizična kondicija bolnika. Indicirana je zgodnja vključitev v specializirano paliativno oskrbo, spodbuja se tudi vključitev v klinične raziskave. Trenutno potekajo številne klinične raziskave s sočasno uporabo imunoterapije, primer je raziskava TOPAZ z uvedbo Durvalumaba v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom.

## 2. Prikaz primera

Gospod letnik 1948 je bil na Onkološkem inštitutu prvič obravnavan oktobra 2018 po operaciji adenokarcinoma distalnega dela holedohusa, pT3 N0 (0/3 bezgavk pozitivnih). Opravljena je bila R0 resekcija, diagnoza je bila ugotovljena ob obstruktivski zlatenici. Splošna psihofizična kondicija je dopuščala uvedbo adjuvantnega zdravljenja z kapecitabinom v monoterapiji. Zdravljenje je pričel decembra 2018 ter ga zaključil julija 2019. Zaradi težav z drisko in sindromom roka-noga III-IV stopnje ni prejel 8. ciklusa adjuvantne kemoterapije. Gospod je s kontrolnimi pregledi nadaljeval pri svojem kirurgu.

Kontrolno slikanje trebuha aprila 2022 je pokazalo solidno formacijo v centralnih intrahepatalnih žolčnih vodih z dilatacijo perifernih vodov ter blago povečane bezgavke ob porti hepatis. V kontrolnem laboratoriju so bili vidni povišani jetrni testi. Napoten je bil v triažno ambulanto onkološkega inštituta, kjer je bil potrjen progres bolezni. Konzilij je svetoval uvedbo sistemskega zdravljenja. Pred pričetkom zdravljenja je maja 2022 prišlo do zapleta z holangitisom, uvedena je bila antibiotična terapija in vstavljena perkutana biliarna drenaža. Junija 2022 je bila uvedena kemoterapija I. reda s cisplatinom in gemcitabinom, vključen je bil v raziskavo TOPAZ z durvalumabom. Avgusta 2022 je prišlo do okužbe vstopnega mesta perkutane biliarne drenaže, ultrazvok trebuha ni pokazal prepričljivih znakov za razsoj osnovne bolezni v trebuhu. Po antibiotični terapiji je gospod nadaljeval z kemoterapijo I. reda, kontrolno slikanje je predvideno v oktobru 2022.



Slika 1: Potek zdravljenja bolnika

### 3. Zaključek

Možnost ozdravitve je mogoča samo ob zgodnjem odkritju resektabilne bolezni. Temelj zdravljenja metastatske bolezni je gemcitabin v monoterapiji ali v kombinaciji z cisplatinom. Raziskave kažejo povečano preživetje ob sočasni uporabi imunoterapije. Opisan je kliničen primer, kjer je bolnik po operaciji resektabilnega adenokarcinoma biliarnega trakta prejel adjuvantno terapijo, ob ugotovljenem progresu bolezni je bila uvedena sistemska terapija z gemcitabinom in cisplatinom v kombinaciji z imunoterapijo z durvalumabom (raziskava TOPAZ).

### Literatura

- Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v28-v37. doi: 10.1093/annonc/mdw324. PMID: 27664259.
- Do-Youn O, Aiwu R, Shukui Q, Li-Tzong C, Okusaka T, Arndt V et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. 2022 Jun 1: *NEJM Evid* 2022; 1 (8). DOI: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015>.
- Boileve A, Hilmi M, Smolenschi C, Ducreux M, Hollebecque A, Malka D. Immunotherapy in Advanced Biliary Tract Cancers. 2021 Feb 8: *Cancers* 2021, 13(7), 1569. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13071569>.
- Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014 Dec;25(12):2328-2338. doi: 10.1093/annonc/mdu162. Epub 2014 Apr 25. PMID: 24769639.



## Novosti v sistemskem zdravljenju karcinoma želodca Novelties in the systemic treatment of gastric carcinoma

doc. dr. Tanja Mesti, dr. med<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvleček

Veliko bolnikom s karcinomom želodca (KŽ) in gastroezofagealnega prehoda (GEP) se bolezen po resekciji ponovi. Ponovitve so lokalne ali z oddaljenimi zasevki ali pa gre za kombinacijo obojega. Strategija zdravljenja je zadnja leta pri bolnikih z resektabilno ali potencialno resektabilno boleznijo jasna, in namreč pri vseh ki imajo izhodiščni stadij bolezni več kot je perioperativna sistemska terapija prva izbira zdravljenja. Pri bolnikih z manj boleznijo se bolezen odstrani z operacijo.

Zdravljenje razsejane rakaste bolezni želodca pa je zadnja leta postala vse bolj kompleksna, predvsem na račun prihoda novih tarč in tarčnih zdravil ter imunoterapije, ki jo pri bolnikih z ustreznimi lastnosti primarnega tumorja, lahko damo v kombinaciji s kemoterapijo ali kot monoterapijo že v prvem redu zdravljenja.

**Ključne besede:** rak želodca, perioperativna sistemska terapija, tarčna terapija, molekularna diagnostika, imunoterapija

### Abstract

Many patients with gastric carcinoma (GC) and gastroesophageal junction (GEP) have a recurrence of the disease after resection. Repetitions are local or with distant alleles or a combination of both. In recent years, the treatment strategy has been clear for patients with resectable or potentially resectable disease, namely for all those who have a baseline stage of the disease greater than perioperative systemic therapy is the first choice of treatment. In patients with less disease, the disease is removed by surgery.

The treatment of disseminated gastric cancer has become more and more complex in recent years, mainly due to the arrival of new targets and targeted drugs, as well as immunotherapy, which can be given in combination with chemotherapy or as monotherapy already in the first line of treatment in patients with the appropriate characteristics of the primary tumor.

**Key words:** gastric cancer, perioperative systemic therapy, target therapy, molecular diagnostics, immunotherapy

## 1. Uvod

Veliko bolnikom s karcinomom želodca (KŽ) in gastroezofagealnega prehoda (GEP) se bolezen po resekciji ponovi. Ponovitve so lokalne ali z oddaljenimi zasevki ali pa gre za kombinacijo obojega. V Evropi in ZDA so pogostejše lokalne ponovitve, ki se največkrat pojavijo v želodcu, regionalnih bezgavkah, anastomozi. Med sistemskimi razširitvami bolezni so najpogostejši jetrni zasevki in zasevki po trebušnici. Karcinom GEP pogosto zaseva tudi v pljuča.

Glede na razširjenost rakave bolezni zdravljenje je lahko z namenom ozdravitve ali z namenom manjšanja bremena bolezni in podaljšanja preživetja ob dobri kvaliteti življenja. Posledično se zdravljenje lahko izvaja lokalno (kirurgija, radioterapija) ali sistemsko.

## 2. Zdravljenje

### 2.a. Neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje

Bolniki z rakom želodca stadija več, kot IB imajo že izhodiščno večje tveganje za slabši izhod. S prihodom podatkov MAGIC študije je postalo jasno, da totalna neoadjuvantna sistemska kemoterapija (KT) oz. perioperativna terapija s trojčkom kemoterapije s fluoropirimidini, platina derivati in antraciklini pripomore k izboljšanju izidov kirurškega zdravljenja in ne samo s svojim vplivom na primarni tumor ampak tudi s

svojim sistemskim vplivom na zmanjšanje tveganja za ponovitev in sistemski razsoj. Pet letno preživetje brez ponovitve bolezni je bilo 36% v skupini, katera je prejela perioperativna KT v primerjavi s 27% v skupini, ki je šla na operacijo brez da bi prejela perioperativno sistemsko terapijo. Nato študija s perioperativno sistemsko terapijo v kateri so bolniki mesto antraciklinov prejeli taksane, je pokazala še večjo učinkovitost tovrstnega trojčka sistemske terapije, tako da je FLOT zlati standard zdravljenja vseh bolnikov z rakom želodca stadija višjega od IB.

Bolniki, stadija več kot IB, ki periperativne sistemske terapije iz različnih razlogov niso prejeli (pr. podcenjen primarni stadij), imajo dobro zmogljivost, po operaciji so kandidati za adjuvantno oz. postoperativno sistemsko zdravljenje.

## 2.b. Zdravljenje razsejane bolezni

Molekularna dijagnostika tako kot pri vseh rakih je tudi pri razsejanem raku želodca pripomogla k izločitvi skupin, ki zaradi specifičnih molekularnih lastnosti odgovorijo na določene tarčne terapije, tako bolniki nosilci HER-2 mutacije v prvem redu dobijo kombinacijo KT in HER-2 zaviralca trastuzumaba, tisti ki imajo PDL1 CPS več kot 5 pa lahko prejmejo kombinacijo KT in PD1 zaviralca nivolumaba.

Namreč dve pomembni študiji nam dajejo potrebne podatke, kaj in kdaj ter pri komu bomo uporabljali imunoterapijo oz. zaviralce kontrolnih točk. V prvem redu sistemskega zdravljenja je študija CheckMate 649 prišla do bistvenih rezultatov boljšega odgovora in daljšega preživetja pri bolnikih s CPS  $\geq 5$  ob sistemski terapiji z nivolumabom, še posebej apliciranega v kombinaciji s KT na podlagi platine (fluoropirimidin in oksaliplatin) ter študija Keynote 590, ki je pokazala učinkovitost pembrolizumaba pri bolnikih s CPS  $\geq 10$ .

V drugem redu zdravljenja pri bolnikih, ki imajo zadovoljivo zmogljivost pride v poštev ramucirumab v monoterapiji ali v kombinaciji s paklitakselom.

## **3. Novosti**

Novosti v zadnjem letu prinašajo predvsem dobre novice za bolnike nosilce HER-2 mutacije, pri katerih je bolezen napredovala ob trastuzumabu. Rezultati študije DESTINY-Gastric 02, kažejo 38% odgovor na trastuzumab deruxtecan po progresu na trastuzumab z 50% enoletnim preživetjem.

Kombinacija nivolumaba z ipilimumabom, na žalost ni dala pričakovanih rezultat, in je brez večje dobrobiti v primerjavi s sistemsko terapijo nivolumaba s KT.

## **4. Zaključek**

Prognoza zdravljenja raka želodca se v zadnjih 10-15 let spreminja hitro in na boljše. Molekularne lastnosti dobivajo napovedni pomen in pristop k sistemskemu zdravljenju je individualen in prilagojen posamezniku. Študije potekajo naprej, še najbolj zanimiva se zdi morebitna učinkovitost kombinacije KT s trastuzumabom in nivolumabom, kateri rezultati bodo v kratkem objavljeni.

## **Literatura**

- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006 Jul 6;355(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.
- Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019 May 11;393(10184):1948-1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Aug 28;376(9742):687-97. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.

- Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
- Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021;398:759–771. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4.
- Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al; RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1224-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
- Ku Y, Di Bartolomeo M, Smyth E, Chau I, Park H, Siena S, et al. Updated analysis of DESTINY-Gastric02: A phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable/metastatic gastric/gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after trastuzumab-containing regimen. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl\_7): S555-S580. 10.1016/annonc/annonc1065.

# Nevroendokrini tumorji prebavil

## Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract

doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvleček

Nevroendokrini tumorji oz neoplazme prebavil (NEN) vzniknejo iz regulatornih nevroendokrinih celic prebavnega trakta. Gre za raznoliko skupino bolezni z različnimi lastnostmi. Pri funkcionalnih NEN simptomatika je posledica izločenih hormonov, ko pri nefunkcionalnih pa samo breme bolezni. Napoved bolezni in možnosti zdravljenja sta predvsem odvisna od proliferacijske aktivnosti tumorskih celic in stopnje njihove diferenciranosti. V primeru dobre diferenciranosti tumorskih celic z nižjo stopnjo proliferacije govorimo o Nevroendokrinih tumorjih (NET). V primeru slabe diferenciranosti tumorskih celic z višjo stopnjo proliferacije govorimo o Nevroendokrinih karcinomu (NEC). Možnosti zdravljenja segajo od kirurškega zdravljenja, ablacije jetrnih zasevkov in radionuklidnega zdravljenja do sistemskega zdravljenja z analogi somatostatina, tarčnih zdravil ter kemoterapije in morda imunoterapije. Izbira in učinkovitost zdravljenja je odvisna od tega ali gre za zdravljenje NET ali NEC.

**Ključne besede:** Nevroendokrini tumorji oz neoplazme prebavil, proliferacijska aktivnost, stopnja diferenciranosti, Nevroendokrini tumorji (NET), Nevroendokrini karcinom (NEC).

### Abstract

Neuroendocrine tumors or neoplasms of the gastrointestinal tract (NEN) arise from the regulatory neuroendocrine cells of the digestive tract. It is a diverse group of diseases with different characteristics. In functional NENs, the symptoms are the result of secreted hormones, while in non-functional ones it is only the burden of the disease. The prognosis of the disease and the possibilities of treatment mainly depend on the proliferative activity of the tumor cells and the degree of their differentiation. In the case of well-differentiated tumor cells with a lower proliferation rate, we are talking about Neuroendocrine tumors (NET). In the case of poorly differentiated tumor cells with a higher degree of proliferation, we speak of Neuroendocrine Carcinoma (NEC). Treatment options range from surgical treatment, ablation of liver nodules, and radionuclide therapy to systemic therapy with somatostatin analogs, targeted drugs, and chemotherapy and possibly immunotherapy. The choice and effectiveness of treatment depends on whether NET or NEC is being treated.

**Key words:** Neuroendocrine tumors or neoplasms of the gastrointestinal tract, proliferation activity, degree of differentiation, Neuroendocrine tumors (NET), Neuroendocrine carcinoma (NEC).

## 1. Uvod

Nevroendokrini tumorji oz neoplazme prebavil (NEN) vzniknejo iz regulatornih nevroendokrinih celic prebavnega trakta in najpogosteje na področju ozkega črevesa in slepiča, trebušne slinavke ter želodca. Gre za raznoliko skupino bolezni z različnimi lastnostmi, kateri incidenca v Evropi zadnja leta narašča in jo ocenjujemo na 5/100 000 letno.

## 2. Lastnosti

Glede na klinično sliko se NEN delijo na funkcionalne in nefunkcionalne. Pri funkcionalnih NEN simptomatika je posledica izločenih hormonov (karcinoidni sindrom, inzulinom, gastrinom), ko pri nefunkcionalnih simptomatika je odvisna od lokacije in bremena oz. rasti primarnega tumorja ali/in zasevkov. Ne glede na klinično sliko, za postavitev diagnoze potrebujemo verifikacijo bolezni z biopsijo tumorja in histopatološkim pregledu odvzetega vzorca. Namreč le citološki pregled tkiva ne zadošča. Najpomembnejša dejavnika napoveda bolezni in možnosti zdravljenja sta predvsem odvisna od

proliferacijske aktivnosti tumorskih celic in stopnje njihove diferenciranosti. Tako glede na ta dva dejavnika lahko porazdelimo NEN prebavil na dobro diferencirane neuroendokrine tumorje (NET) gradusa 1,2 in 3 ter slabo diferencirane neuroendokrine karcinome (NEC), ki so lahko drobnoceličnega ali velikoceličnega tipa. V postopku zamejitve lahko uporabljamo kompjutersko tomografijo (CT), lahko tudi PET CT z somatostatinskim analogom, označenim z  $^{68}\text{Ga}$ , glede na to, da NEN večinoma (v 90%) izražajo somatostatinske receptorje. Tumorske označevalce v samo dijagnostiki ne uporabljamo, ob oceni učinka zdravljenja pa sta nam lahko v korist raven kromogranina v krvi in 5-HIAA (5-hidroksiindolocetna kislina) v urinu.

### 3. Zdravljenje

Popolno ozdravitev NEN lahko dosežemo z endoskopsko ali kirurško resekcijo. V primeru NEN nizkega gradusa z zasevki omejeni na jetra, lahko ozdravitev dosežemo s presaditvijo jeter.

V primeru neresektabilne bolezni, zdravljenje je odvisno od stopnje diferenciranosti, gradusa tumorja in lokacije bolezni.

Dobrodiferencirani NET prebavil imajo boljšo prognozo. Karcinoidni sindrom uspešno kontroliramo in zdravimo z dolgodelujočimi somatostatinskimi analogi, ki imajo antisekretorni in tudi antiproliferativni učinek, zaradi česar so izbira zdravljenja tudi pri razsejanih dobrodiferenciranih NET z nizko proliferacijsko aktivnostjo. Imamo na voljo tudi dokazano učinkovito radionuklidno zdravljenje z uporabo sevalcev beta, vezanih na somatostatinski analog. Tarčna zdravila (mTor zaviralec everolimus) je tudi učinkovit pri srednje diferenciranih NET prebavil. Pri zdravljenju NET trebušne slinavke je lahko učinkovit TKI (tirozin kinazni inhibitor) sunitinib, uporabljamo pa lahko tudi kemoterapijo. Dobrobit prinesejo predvsem derivati na podlagi platine. Principi zdravljenja NET gradusa 3 so, enaki kot pri zdravljenju drobnoceličnega karcinoma pljuč.

Neuroendokrini karcinomi (NEC) so visoko maligni tumorji s slabo prognozo, že izhodiščno razsejani. Zdravimo v prvi vrsti z citotoksično kemoterapijo, ne glede na organ izvora.

Imunoterapija z zaviralci kontrolnih točk (ICI) je onkološki izziv tudi na področju sistemskega zdravljenja NEN. Dobrodiferencirani imajo ponavadi nizko breme tumorskih mutacij (TMB), ko pa pri slabodiferenciranih NEN je prav obratno. Veliko dokazov je tudi v prid učinkovitosti pri zdravljenju NEC, vendar še ne dovolj, da bi lahko ICI uporabljali v prvem redu zdravljenja.

### 4. Zaključek

Imunoterapija z zaviralci kontrolnih točk, ki je tako obetavna pri številnih neoplazmah, še vedno nima natančne vloge pri zdravljenju neuroendokrinih neoplazem (NEN), vendar je vse več dokazov o učinkovitosti ICI tudi na tem onkološkem področju.

### Literatura

- Das S, Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Curr Oncol Rep.* 2021 Mar 14;23(4):43. doi: 10.1007/s11912-021-01029-7.
- Janson ET, Knigge U, Dam G, Federspiel B, Grønbaek H, Stålberg P, et al. Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol.* 2021 Jul;60(7):931-941. doi: 10.1080/0284186X.2021.
- Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, Bączyk M, Ziemnicka K, Wrotkowska E, et al. Chromogranin A - unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Arch Med Sci.* 2016 Feb 1;12(1):1-9. doi: 10.5114/aoms.2016.57577.
- Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol.* 2018;5(834):188–96.
- Garcia-Carbonero R, Rinke A, Valle JW, Fazio N, Caplin M, Gorbounova V, et al; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms. Systemic Therapy 2: Chemotherapy. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):281-294. doi: 10.1159/000473892.

- Cives M, Pelle' E, Quaresmini D, Rizzo FM, Tucci M, Silvestris F. The Tumor Microenvironment in Neuroendocrine Tumors: Biology and Therapeutic Implications. *Neuroendocrinology*. 2019;109(2):83–99.

## Karcinoidni sindrom Carcinoid syndrome

Mičo Božić, dr.med.<sup>1,2</sup>, doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvleček

Karcinoidni sindrom nastane zaradi ektopičnega izločanja serotonina in drugih biogenih aminov ter peptidnih hormonov iz nevroendokrinih tumorjev. Kaže se z značilno klinično sliko, tj. epizodami diareje, rdečice oz. oblivanja in bronhospazma. Stresorji kot so anestezija ali operativni posegi lahko sprožijo potencialno življenje ogrožajočo karcinoidno krizo. Od 20-40 % bolnikov s karcinoidnim sindromom razvije karcinoidno srčno bolezen, ki se kaže predvsem z okvarami srčnih zaklopk desne strani srca. V sklopu diagnostike nevroendokrinih tumorjev uporabljamo slikovne in nuklearnomedicinske preiskave, določanje 5-hidroksiindolacetne kisline v 24-urnem urinu pa je zelo senzitivna in specifična preiskava za odkrivanje karcinoidnega sindroma. Pri presejanju na karcinoidno srčno bolezen uporabljamo določanje plazemske koncentracije NT-proBNP. Simptomatsko zdravljenje karcinoidnega sindroma pričnemo z dolgodelujočimi analogi somatostatina (oktreotid, lanreotid). Ob slabo obvladani boleznih lahko uporabimo še telotristat ali interferon  $\alpha$  kot tudi terapijo z radiooznačenimi analogi somatostatina ali zmanjševanje bremena boleznih v jetrih s kirurgijo oz. lokalnimi ablativnimi metodami. Zdravljenje karcinoidne srčne boleznih vključuje obvladovanje srčnega popuščanja in kirurško menjavo okvarjenih srčnih zaklopk.

**Ključne besede:** nevroendokrini tumor, karcinoidni sindrom, karcinoidna srčna bolezen, sistemsko zdravljenje, analogi somatostatina, telotristat.

### Abstract

Carcinoid syndrome is caused by ectopic secretion of serotonin and other biogenic amines and peptide hormones from neuroendocrine tumors. It manifests itself with a typical clinical picture, i.e. episodes of diarrhea, flushing or flushing and bronchospasm. Stressors such as anesthesia or surgery can trigger a potentially life-threatening carcinoid crisis. From 20-40% of patients with carcinoid syndrome develop carcinoid heart disease, which is mainly manifested by defects of the heart valves of the right side of the heart. As part of the diagnosis of neuroendocrine tumors, we use imaging and nuclear medicine tests, and the determination of 5-hydroxyindoleacetic acid in 24-hour urine is a very sensitive and specific test for the detection of carcinoid syndrome. When screening for carcinoid heart disease, we use determination of the plasma concentration of NT-proBNP. Symptomatic treatment of carcinoid syndrome begins with long-acting somatostatin analogues (octreotide, lanreotide). If the disease is poorly controlled, we can also use telotristat or interferon  $\alpha$ , as well as therapy with radiolabeled somatostatin analogues or reducing the burden of the disease in the liver with surgery or local ablative methods. Treatment of carcinoid heart disease includes management of heart failure and surgical replacement of defective heart valves.

**Key words:** neuroendocrine tumor, carcinoid syndrome, carcinoid heart disease, systemic treatment, somatostatin analogues, telotristat.

### 1. Uvod

Nevroendokrine neoplazme izvirajo iz celic difuznega nevroendokrinega sistema, za katere je značilna prisotnost sekretornih granul, ki skladiščijo različne biogene amine in peptide hormone. Te neoplazme lahko nastanejo v različnih organskih sistemih, najpogosteje v prebavilih in dihalih. V preteklosti se je za nevroendokrine neoplazme na splošno uporabljal izraz karcinoid, slednji v sodobni rabi označuje predvsem nevroendokrine neoplazme, ki nastanejo v pljučih ali timusu. Nevroendokrine neoplazme v gastrointestinalnem traktu in pankreasu po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije, glede na njihovo stopnjo diferenciranosti in proliferacijski oz. Ki-67 indeks, delimo na nevroendokrine tumorje (NET) in nevroendokrine karcinome. NET lahko prekomerno izločajo biogene amine in peptidne hormone

ter tako povzročajo različne klinične simptome in znake. Takšne NET opredelimo kot funkcionalne, najpogostejši klinični sindrom, ki je posledica ektopičnega izločanja iz NET pa je karcinoidni sindrom. Vzrok slednjega je prekomerno izločanje serotonina in nekaterih drugih biogenih aminov in peptidnih hormonov kot so: prostaglandini, tahikinini, gastrointestinalni peptidi ipd. Karcinoidni sindrom se manifestira zlasti pri bolnikih z metastazami v jetrih, ko se omenjene izločene snovi izognejo metabolizmu v jetrih in vstopijo v sistemski krvni obtok.

## 2. Simptomi

Tipična klinična slika karcinoidnega sindroma se kaže z epizodami diareje in rdečice oz. obilvanja, ki se pojavlja predvsem na obrazu, vratu in zgornjem delu trupa; prisotni so lahko tudi drugi simptomi in znaki kot so potenje, dispneja in bronhospazem ter bolečine v trebuhu. Opisane težave se lahko pojavijo spontano, sproži pa jih lahko tudi uživanje alkohola, začinjene hrane ali izdelkov, ki vsebujejo večjo količino tiramina. Stresorji kot so splošna anestezija ali operativni posegi lahko povzročijo nastanek karcinoidne krize, ki je življenje ogrožajoče stanje in za katero je značilno intenziviranje klinične slike s pojavom zmedenosti, motenj zavesti, hipotenzije in hemodinamske nestabilnosti. Pri 20-40 % bolnikov s karcinoidnim sindromom se razvije karcinoidna srčna bolezen, ki je posledica fibroze endokarda oz. srčnih zaklopk. Najpogostejša okvara v sklopu karcinoidne srčne bolezni je trikuspidalna regurgitacija.

## 3. Diagnoza

Ob radioloških in nuklearnomedicinskih preiskavah, ki se uporabljajo v diagnostiki NET (scintigrafija z oktreetidom, označenim z indijem-111, galij-68-DOTATATE PET/CT), ima pri ugotavljanju karcinoidnega sindroma pomembno vlogo tudi določanje količine 5-hidroksiindolacetne kisline (5-HIAA) v 24-urnem urinu. Določanje 5-HIAA, ki je metabolit serotonina, ima več kot 90 % senzitivnost in specifičnost za odkrivanje karcinoidnega sindroma. Za presejanje na karcinoidno srčno bolezen uporabljamo določanje plazemske koncentracije NT-proBNP. Asimptomatski bolniki s povečano koncentracijo NT-proBNP (>260 pg/ml) in bolniki s simptomatiko srčnega popuščanja potrebujejo ehokardiografijo, ki je ključna metoda za postavitve diagnoze.

## 4. Zdravljenje

Simptomatsko zdravljenje karcinoidnega sindroma pri NET, ki izražajo somatostatinske receptorje, pričnemo z analogi somatostatina (SSA), kot sta oktreetid in lanreotid, v obliki dolgodelujočih pripravkov. Pri nezadovoljivo obvladani bolezni lahko povečamo odmerek SSA oz. dodatno uvedemo telotristat ali interferon  $\alpha$ . Telotristat je zaviralec encima triptofan hidroksilaza, ki je ključen za sintezo serotonina. Dve klinični študiji faze 3 (TELESTAR in TELECAST) sta potrdili, da uporaba telotristata ob SSA pri bolnikih s karcinoidnim sindromom zmanjša frekvenco diareje in količino 5-HIAA v 24-urnem urinu, nima pa vpliva na druge simptome in znake. V zdravljenju bolnikov s progresivno boleznijo pridobiva vedno bolj pomembno vlogo tudi terapija z radiooznačenimi SSA (angl. *Peptide receptor radionuclide therapy*, PRRT), ki prav tako vpliva izključno na diarejo. Pri bolnikih z velikim bremenom bolezni v jetrih lahko za blažitev simptomatike uporabimo tudi citoreduktivno kirurgijo ali lokalne ablativne metode kot sta radiofrekvenčna ablacija in (kemo-)embolizacija jetrnih zasevkov. Za preprečevanje karcinoidne krize med operativnimi posegi je priporočena kontinuirana perioperativna infuzija oktreetida. Zdravljenje karcinoidne srčne bolezni vključuje farmakoterapijo srčnega popuščanja, pri napredovali oz. simptomatski okvari srčnih zaklopk pa je pri bolnikih s pričakovanim preživetjem > 12 mesecev najučinkovitejša metoda kirurška zamenjava okvarjenih srčnih zaklopk.

## Literatura

- Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):471-487. doi: 10.3322/caac.21493.



- Davar J, Connolly HM, Caplin ME, Pavel M, Zacks J, Bhattacharyya S, Cuthbertson DJ, Dobson R, Grozinsky-Glasberg S, Steeds RP, Dreyfus G, Pellikka PA, Toumpanakis C. Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar;69(10):1288-1304. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.030.
- Ito T, Lee L, Jensen RT. Carcinoid-syndrome: recent advances, current status and controversies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018 Feb;25(1):22-35. doi: 10.1097/MED.0000000000000376.
- Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, Berruti A, ESMO Guidelines Committee. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jul;31(7):844-860, doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304.

## Rak debelega črevesa in danke pri mladih Colorectal cancer in young people

dr. Neva Volk, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvleček

V zadnjih treh desetletjih se incidenca raka debelega črevesa in danke med mlajšimi v razvitem svetu povečuje. Predvidevajo, da bo v naslednjih desetih letih vsak deseti bolnik z rakom debelega črevesa in vsak četrti z rakom danke mlajši od 50 let. Vzrokov za zbolevanje vse mlajših generacij še ne poznamo. Bolezen se pri mlajših pogosteje odkrije pozno, v napredovalem stadiju. Pogosto bolniki, včasih tudi zdravstveni izvajalci, resnosti opozorilnih simptomov in znakov dlje časa ne prepoznajo. Osveščanje strokovne in laične javnosti o pojavljanju te bolezni med mlajšimi je zato ena od prioritet pri izboljšanju obravnave in preživetja bolnikov. V pripravi so tudi smernice, ki bodo zaobjele široko področje diagnostike, genetske obravnave, zdravljenja in širše oskrbe mlajših bolnikov.

**Ključne besede:** rak debelega črevesa in danke, trendi incidence, mladi, dejavniki tveganja

### Abstract

Over the past three decades, the incidence of colorectal cancer has been increasing among younger people in the developed world. It is predicted that in the next ten years, one in ten patients with colon cancer and one in four patients with rectal cancer will be under the age of 50. We still don't know the reasons why younger generations are developing cancer. In younger people, the cancer disease is more often discovered late, in an advanced stage. Often, patients, and sometimes also medical providers, do not recognize the seriousness of warning symptoms and signs for a long time. Raising the awareness of the professionals and public about the occurrence of the cancer disease among younger people is therefore one of the priorities in improving the treatment and survival of this patients. Guidelines are also being prepared, which will cover the broad field of diagnostics, genetic analysis, treatment and wider care of younger patients.

**Key words:** colorectal cancer, incidence trends, youth, risk factors

## 1. Uvod

Rak debelega črevesa in danke (RDČD), ena najpogostejših malignih bolezni, je dolgo veljal za bolezen starejšega življenjskega obdobja. V zadnjih treh desetletjih se v razvitem svetu pogosteje pojavlja tudi pri mlajših od 50 let, kar v angleško govorečem svetu imenujejo early onset colorectal cancer (eoCRC). Bolezen je pri mlajših običajno ugotovljena pozno, bolniki opozorilnih znakov in simptomov pogosto ne zaznajo ali povežejo z možnostjo maligne bolezni. Velik vpliv na izboljšanje prognoze mladih bi imelo primarno zdravstvo in klinična obravnava z zgodnjim prepoznavanjem bolezni, izključitvijo resnih vzrokov za opozorila kot so hemohezije, bolečine v trebuhu, spremembe v načinu odvajanja blata, slabokrvnost. Potekajo številne epidemiološke, molekularno-genetske in klinične raziskave za razkritje vzrokov tega fenomena in oblikovanje prioritet ter smernic za izboljšanje obravnave. Ameriška združenja za raka so v 2018 že priporočila znižanje starosti za presejalne programe na 45 let v splošni populaciji z običajnim tveganjem in na 40 let v populaciji z družinsko obremenitvijo z vsaj enim sorodnikom s RDČD.

## 2. Epidemiološke značilnosti raka debelega črevesa in danke pri mladih

Rak debelega črevesa in danke je v letu 2020 globalno predstavljal tretji najpogostejši novoodkriti rak pri obeh spolih skupaj, za raki dojke in pljuč, hkrati pa je bil za pljučnim rakom drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Eden od najpomembnejših dejavnikov tveganja za razvoj RDČD je starost, incidenca se strmo poveča po 50. letu starosti. Zahvaljujoč uvedbi presejalnih programov, boljše diagnostike, zdravljenja in preventive, je incidenca pri starejših v razvitem marsikje po svetu začela upadati. Nasprotno pa opažajo

večanje incidence od 1990 dalje med mlajšimi od 50 let. Ta starost je tudi splošno sprejeta meja in definicija za zgodaj nastali RDČD (early-onset colorectal cancer). Večanje incidence med mlajšimi opažajo v raznih delih razvitega sveta od 1990 dalje. Povprečna starost ob diagnozi se je tako v ZDA znižala z 72 na 66 let. Projekcije kažejo, da bo v naslednjih desetih letih kar 25 % rakov danke in 10-12 % rakov debelega črevesa ugotovljenih pri bolnikih, mlajših od 50 let. Do leta 2030 bo največji porast incidence raka danke, za 124 % pri mladih v skupini 20-34 let, za 46 % v skupini 35-49 let. Pri raku debelega črevesa pričakujejo v skupini 20-34 let 90-% porast in v skupini 35-49 let 27,7-% porast incidence.

Večanje incidence raka pri mlajših v večini zahodnih držav od osemdesetih let prejšnjega stoletja kaže na učinek rojstne kohorte. Ta pojav lahko razlagamo z izpostavljenostjo dejavnikom tveganja v zgodnjem življenjskem obdobju ali z izpostavljenostjo, ki jo mlajše generacije pogosto doživljajo, njen učinek se kumulira in poveča tveganje za zgodnji nastanek RDČD.

### 3. Klinične značilnosti

Strokovnjaki si niso enotni, ali RDČD pri mlajših predstavlja novo bolezensko entiteto. Ugotovili so, da pri mlajših bolnikih raka kar v 70 % diagnosticirajo na levi strani črevesa (danka, sigma, descendentni kolon), pri starejših na teh lokacijah 55 % rakov črevesa in danke. Ugotavljajo, da imajo mlajši pogosteje od starejših še sinhrono (5.8 % vs. 1.2 % ) in metahrono rake debelega črevesa in danke (4.0 % vs. 1.6 %). Bolezen je pri mlajših v 71 % diagnosticirana v napredovalih stadijih (III in IV), pri starejših pa v 63 %. Opozorilni znaki RDČD so ob diagnozi prisotni kar pri 70-95% mlajših bolnikih, najpogosteje so to hemohezije, sledijo bolečine, spremembe pri odvajanju blata z izmenjavo zaprtja in driske, nepojasnjena izguba teže, slabokrvnost. Mlajši težave redkeje zaznajo kot resne, zato je diagnoza ugotovljena kasneje. Pri več kot 50 % mlajših bolnikov mine leto od začetka simptomov do diagnoze, obiščejo povprečno tri zdravstvene izvajalce, saj le-ti opozorilne simptome pogosto ne povežejo z možnostjo maligne bolezni. Velik vpliv na izboljšanje prognoze mladih ima zato primarno zdravstvo in kliniki, ki zgodaj prepoznajo in izključijo resne vzroke za navedene težave.

#### Histopatološke in molekularne značilnosti

Pri mlajših bolnikih so v več raziskavah ugotovili večji delež boj agresivnih pečatnoceličnih, mucinoznih, slabo diferenciranih anaplastičnih karcinomov, pogosteje prisotnost perinevralne in venske invazije, manj infiltracije z imunskimi celicami.

RDČD je skupina molekularno heterogenih tumorjev. Delež MSI-H rakov je v populacijskih raziskavah 17,0 %, v kliničnih pa 8,1-26%. Večino MSI-H rakov pri mlajših najdemo pri bolnikih s sindromom Lynch. Molekularni profil MSS rakov pri mlajših kaže, da je manj KRAS, BRAF in APC mutacij, več pa TP53 in CTNNB1, pogosteje so prisotne epigenetske spremembe (promotorska metilacija CpG otočkov). Raziskovalci niso našli razlik v obsegu tumorskega mutacijskega bremena med mlajšimi in starejšimi bolniki.

### 4. Dejavniki tveganja

Večina, okoli 80 % RDČD, pri mlajših je sporadičnih. Družinska anamneza in dedne oblike raka so dejavniki tveganja: 20 % ima zarodne patogene genske variante povezane z RDČD, od teh je 50% povezanih z Lynch sindromom. 25-30 % bolnikov ima pozitivno družinsko anamnezo s sorodnikom z RDČD v prvem kolenu. Če pa izključimo dedne oblike, ima 16% bolnikov sorodnika v prvem kolenu z RDČD.

Raziskovalci predpostavljajo, da je vse pogostejši pojav RDČD med mlajšimi posledica delovanja več različnih zunanjih dejavnikov, vključno z življenjskim slogom in okolijskimi izpostavljenostmi, ki v več desetletjih lahko spremenijo črevesno mikrobiom. Za slednjega vemo, da je v razvoju RDČD pomemben. Glavni znani dejavniki tveganja za RDČD so prekomerna telesna teža, kajenje, eksczesno uživanje alkohola, visok vnos rdečega mesa, telesna nedejavnost, prisotni pa so v vseh starostnih skupinah. Nekatere observacijske raziskave so pokazale celo manjši delež debelosti med mladimi bolniki, ki so večinoma v dobri telesni zmogljivosti, aktivni, brez spremljajočih bolezni. Tudi vloga metabolnega sindroma in sladkorne bolezni še ni dokončno pojasnjena. Potekajo obsežne raziskave, ki zajemajo izpostavljenosti posameznikov raznim dejavnikom tveganja od spočetja dalje, vključno z načinom poroda, prehrano v otroštvu, uporabo antibiotikov, sintetičnih barvil, titanijevega oksida, sladil kot je visokofruktozni koruzni

sirup, nezdravih načinov priprave hrane. Domnevajo, da več teh dejavnikov vpliva na črevesni mikrobiom, ki se spremeni, poveča se tveganje za vnetje in prehod v maligno transformacijo črevesne sluznice.

## 5. Smernice zdravljenja in izzivi za prihodnost

Mlajši bolniki se zaenkrat zdravijo po enakih smernicah kot starejša populacija. Specifičnosti njihovega življenjskega obdobja zahtevajo dodatno skrb za potrebe kot so vprašanja seksualnosti, fertilitnosti in reprodukcije, duševno zdravje, spremljanje poznih posledic pri ozdravljenih. Posamezne velike ustanove po svetu so ustanovile posebne multidisciplinarne centre za mlajše bolnike z RDČD. Skupina mednarodnih strokovnjakov DIRECt je nedavno predstavila osnutke prvih smernic za mlajše bolnike z RDČD s poudarkom na pravočasni postavitvi diagnoze pri simptomatskih bolnikih. Zgodnejša postavitev diagnoze je prepoznana kot takojšnja možnost za zmanjšanje umrljivosti. Vsi mlajši naj bi bili tudi deležni genetskega testiranja, optimalno še pred kirurškim posegom. Trenutno so smernice za endoskopijo, kirurško in sistemsko onkološko zdravljenje še enotne, razen za bolnike z genetskimi okvarami.

## Literatura

- Burnett-Hartman AN, Lee JK, Demb J, Gupta S. An Update on the Epidemiology, Molecular Characterization, Diagnosis, and Screening Strategies for Early-Onset Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2021 Mar;160(4):1041-1049. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.068. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33417940; PMCID: PMC8273929.
- Chen FW, Sundaram V, Chew TA, Ladabaum U. Advanced-Stage Colorectal Cancer in Persons Younger Than 50 Years Not Associated With Longer Duration of Symptoms or Time to Diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;15(5):728-737.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.038. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27856366; PMCID: PMC5401776.
- Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed 10.01.2022.
- Hofseth LJ, Hebert JR, Chanda A, Chen H, Love BL, Pena MM, Murphy EA, Sajish M, Sheth A, Buckhaults PJ, Berger FG. Early-onset colorectal cancer: initial clues and current views. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;17(6):352-364. doi: 10.1038/s41575-019-0253-4. Epub 2020 Feb 21. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;17(8):517. PMID: 32086499.
- Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol*. 2019 Feb;13(2):109-131. doi: 10.1002/1878-0261.12417. Epub 2018 Dec 22. PMID: 30520562; PMCID: PMC6360363.
- Siegel RL, Jakubowski CD, Fedewa SA, Davis A, Azad NS. Colorectal Cancer in the Young: Epidemiology, Prevention, Management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020 Mar;40:1-14. doi: 10.1200/EDBK\_279901. PMID: 32315236.
- Siegel RL, Torre LA, Soerjomataram I, Hayes RB, Bray F, Weber TK, Jemal A. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults. *Gut*. 2019 Dec;68(12):2179-2185. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319511. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31488504.
- Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(2):341-353. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.055. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31394082; PMCID: PMC6957715.
- Vuik FER, Nieuwenburg SAV, Nagtegaal ID, Kuipers EJ, Spaander MCW. Clinicopathological characteristics of early onset colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Dec;54(11-12):1463-1471. doi: 10.1111/apt.16638. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34637541; PMCID: PMC9292775.

## Rak debelega črevesa in danke pri mladih – klinični primeri Colorectal cancer in young people – case report

Ana Erman, dr.med.<sup>1,2</sup>, dr. Neva Volk, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvleček

Incidenca in umrljivost pri raku debelega črevesa in danke pri mladih v zadnjih desetletjih naraščata. Vsak deseti z diagnozo raka debelega črevesa in danke je mlajši od 50 let. Spremenjene prehranske navade in življenjski slog sta glede na zadnje študije pomembna dejavnika tveganja predvsem zaradi vpliva na gastrointestinalni mikrobiom, ki se posredno preko številnih interakcij vpleta v posameznikov imunski odgovor. Delež rakov, ki so odkriti v napredovalem stadiju III ali IV je pri mlajših od 50 let višji. V nadaljevanju predstavljamo dva klinična primera s poudarkom na času od pojava simptomatike do postavitve diagnoze raka debelega črevesa in danke.

**Ključne besede:** rak, kolon, danka, mladi, sistemsko zdravljenje

### Abstract

The incidence and mortality of colorectal cancer in young people have been increasing in recent decades. One in ten diagnosed with colon and rectal cancer is under the age of 50. Changed eating habits and lifestyle are, according to the latest studies, important risk factors mainly due to their influence on the gastrointestinal microbiome, which is indirectly involved in the individual's immune system through numerous interactions. The proportion of cancers that are detected in advanced stage III or IV is higher in people younger than 50 years old. We present two clinical cases with an emphasis on the time from the onset of symptoms to diagnosis of colon and rectal cancer.

**Key words:** cancer, colon, rectum, youth, systemic treatment

### 1. klinični primer

39-letni gospod s hiperholesterolemijo in epizodami paroksizmalne supraventrikularne tahikardije v mladosti, brez pridruženih bolezni in škodljivih razvad ter negativno družinsko anamnezo gastrointestinalnih rakov je marca leta 2011 opazil svežo kri na blatu ter stopnjujoče bolečine v trebuhu. Simptomatika je trajala dve leti, v vmesnem času je opravil več pregledov pri izbranem osebnem zdravniku, opravil je tudi pregled pri kirurgu, ki je ugotavljal le notranje hemeroide. Ob vztrajanju težav je februarja 2014 opravil samoplačniški UZ trebuha, na katerem so bile v celotnih jetrih vidne številne hiperehogene spremembe, suspektne za metastaze. Delna kolonoskopija je govorila za stenozanten proces v sigmi, opravljena je bila nizka sprednja resekcija, histološki izvid je govoril za slabo diferenciran adenokarcinom rektosigme z vraščanjem v perikolično maščevje, infiltracijo seroze, limfovaskularno invazijo, invazijo v ekstramuralne vene in perinevralno invazijo. Debeloigelna biopsija jetrnih sprememb je potrdila zasevek črevesnega adenokarcinoma. Prejel je pet redov sistemskega zdravljenja, nato smo s specifično onkološko terapijo zaključili.

### 2. klinični primer

32-letna gospa brez pridruženih bolezni, brez redne terapije in z negativno družinsko anamnezo je v maju leta 2014 prvič opazila tekoče blato, kar je pripisala jemanju prehranskih dodatkov. Kljub njihovi opustitvi je simptomatika vztrajala, pojavilo se je napenjanje z vetrovi in siljenje na blato. Simptomi so se stopnjevali, septembra je zaradi krčevitih bolečin v trebuhu obiskala kirurga, ki je izključil akutno obolenje in postavil diagnozo obstipacije. Ker bolečine kljub konzervativni terapiji niso izzvenele, je bila zaradi povišanih parametrov vnetja poslana k infektologu, od tam pa zaradi povišanih jetrnih transaminaz in suma na hloedoholitiazno k gastroenterologu. Ta je ultrazvočno ugotavljal suspektne spremembe v desnih jetrih,

dodatno je potrdil ascites in ileus. Kolonoskopija je pokazala popolno obstrukcijo lumna sigme s tumorsko raščo, napravljena je bila resekcija sigme po Hartmannu, histološki izvid je govoril za invazivni zmerno diferenciran adenokarcinom sigme, brez limfovaskularne ali perinevralne invazije. Na CT toraksa so bile opisane okrogle zgostitve v pljučih obojestransko ter obojestranski plevralni izliv. Celokupno je prejela tri rede sistemske terapije, nato je prišlo do obsežnega progressa s poslabšanjem stanja zmogljivosti.

### 3. Zaključek

Trend incidence raka debelega črevesa in danke v zadnjih desetletjih je naraščujoč. Poleg tega je med mladimi več raka debelega črevesa in danke odkritega v napredovalih stadijih III in IV. Razlog je med drugim pozna prepoznava simptomov (kri na blatu, spremenjen režim odvajanja blata, bolečine v trebuhu...) tako s strani bolnika kot tudi zdravstva, kar podaljša čas do postavitve diagnoze in vodi v zakasnelo zdravljenje. Potrebno je ozaveščanje splošne populacije o simptomih raka debelega črevesa in danke ter spodbujanje zdravstva na primarni, sekundarni in terciarni ravni k pravočasni diagnostiki v primeru pojava opozorilnih simptomov pri mlajši populaciji bolnikov.

### Literatura

- Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(2):341-353. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.055. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31394082; PMCID: PMC6957715.
- Bhandari A, Woodhouse M, Gupta S. Colorectal cancer is a leading cause of cancer incidence and mortality among adults younger than 50 years in the USA: a SEER-based analysis with comparison to other young-onset cancers. *J Investig Med*. 2017 Feb;65(2):311-315. doi: 10.1136/jim-2016-000229. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27864324; PMCID: PMC5564445.
- Brenner DR, Ruan Y, Shaw E, De P, Heitman SJ, Hilsden RJ. Increasing colorectal cancer incidence trends among younger adults in Canada. *Prev Med*. 2017 Dec;105:345-349. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.10.007. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28987338.
- Andrew AS, Parker S, Anderson JC, Rees JR, Robinson C, Riddle B, Butterly LF. Risk Factors for Diagnosis of Colorectal Cancer at a Late Stage: a Population-Based Study. *J Gen Intern Med*. 2018 Dec;33(12):2100-2105. doi: 10.1007/s11606-018-4648-7. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30284171; PMCID: PMC6258633.

## Novosti v sistemskem zdravljenju metastatskega raka debelega črevesa in danke Novelties in the systemic treatment of metastatic colorectal cancer

Marko Boc, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izveček

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) v svetovnem pogledu predstavlja drugi najpogostejši vzrok smrti in po incidenci sodi na tretje mesto med vsemi raki. V zadnjih 10-15. letih smo lahko pričali velikim napredkom v sistemskem zdravljenju RDČD in to je poleg uspešnih preventivnih programov glavni razlog da v tem trenutku RDČD spada med bolezni z dobrim preživetjem. V mednarodni raziskavi Concord-3 je bilo ugotovljeno, da petletno čisto preživetje bolnikov v več kot polovici evropskih držav že presega 60 %. Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij ob diagnozi, saj je pet-letno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem že več kot 90 %, medtem ko je preživetje tistih z razsejano boleznijo pa komaj 9 %. Pri 50% bolnikov z N+ boleznijo ob ugotovitvi bolezni v poteku njihove bolezni le-ta postane metastatska. V nasprotju z splošnim prepričanjem je tudi RDČD imunogena maligna bolezen, vendar le v primeru ko gre za MSI-H (mikrosatelitno nestabilno) obliko bolezni. Tovrstni tumorji imajo namreč preko 1500 mutacij na tumor, kar je napovedni dejavnik za učinkovitost zdravljenja z imunoterapijo (IT). Tako ni presenečenje, da je IT lahko zelo učinkovita možnost zdravljenja pri bolnikih z metastatskim RDČD in je tudi že del mednarodnih in slovenskih smernic zdravljenja RDČD.

**Ključne besede:** metastatski RDČD, imunoterapija, sistemsko zdravljenje, pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab, PD-1 protitelo, CTLA-4 protitelo

### Abstract

Colorectal cancer (CRC) is the second most common cause worldwide of death and ranks third among all cancers in terms of incidence. In the last 10-15 years we are witnessing great progress in the systemic treatment of metastatic CRC (mCRC), and this, in addition to successful preventive programs, is the main reason that at the moment mCRC is one of the diseases with a good survival rate. The international survey Concord-3 confirmed that the five-year net survival of patients in more than half of the European countries already exceeds 60%. The most important prognostic factor is the stage at diagnosis, as the five-year net survival of patients with in limited stages is already more than 90%, while the survival of those with disseminated disease is barely 9%. Fifty percent of patients with N+ disease become metastatic. Contrary to popular belief, mCRC is also an immunogenic malignant disease, but only in the case of an MSI-H (microsatellite unstable) form of the disease. There are more than 1500 such mutations per tumor, which is a predictive factor for the efficacy of immunotherapy (IT) treatment. So, it's not a surprise that IT can be a very effective treatment option for patients with mCRC and it is also part of the international and Slovenian treatment guidelines for mCRC treatment.

**Key words:** metastatic CRC, immunotherapy, systemic treatment, pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab, PD-1 antibody, CTLA-4 antibody

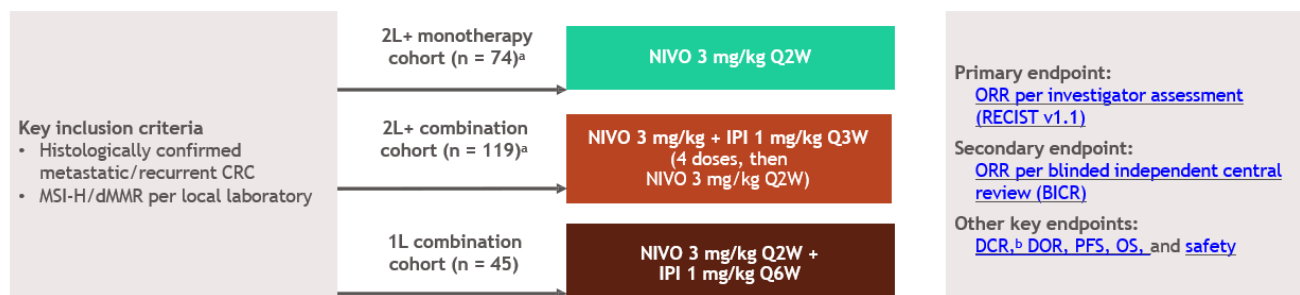
### 1. Uvod

V zadnjih 20 letih smo lahko pričali velikim napredkom pri zdravljenju metastatskega RDČD. Preživetja bolnikov v dobi 5-FU so bila cca, 11-12 mesecev, v dobi personaliziranega bolniku prilagojenega zdravljenja pa so preživetja bolnikov veliko daljša, z 5 letnimi preživetji preko 20% in srednjim preživetje preko 40 mesecev. Napredek pri zdravljenju je predvsem posledica novih možnosti zdravljenja, kot so tarčna zdravila in v zadnjem času tudi IT. Dobrobit zdravljenja je pri RDČD vezana le na MSI-H/dMMR tumorje oz. v kasnejših linijah zdravljenja deloma tudi na tumorje z visokim mutacijskim bremenom (TMB). Glede na rezultate kliničnih raziskav je tako zdravljenje z pembrolizumabom (PD-1 protitelo), nivolumabom (PD-1 protitelo) oz. z kombinacijo ipilimumaba (CTLA-4 protitelo) in nivolumaba že

vključeno v prvolinijsko zdravljenje mRDCD v mednarodnih in tudi slovenskih smernicah zdravljenja RDČD.

## 2. Nivolumab + ipilimumab (CheckMate 142)

Pri raziskavi CheckMate 142 gre za multikohortno, nerandomizirano raziskavo faze II zdravljenja z na nivolumabu bazirajočim zdravljenjem pri predhodno zdravljenih in nezdravljenih bolnikih (Slika 1)



Slika 1: Zasnova raziskave CheckMate 142

Kot je razvidno iz zasnove raziskave so bili bolniki razvrščeni v tri skupine, pri kohorti 1 oz. 2. je šlo za bolnike, ki so bili z nivolumabom oz. kombinacijo nivolumaba in ipilimumaba zdravljeni v drugi oziroma kasnejših linijah zdravljenja, tretja kohorta je vključevala bolnike, ki so bili z kombinacijo nivolumaba in ipilimumaba zdravljeni v prvi liniji zdravljenja.

### 2.1. Kohorta 2 (nivolumab + ipilimumab v drugi in kasnejših linijah zdravljenja)

Ob srednjem času sledenja 13.4, 25.4 in 50.9 mesecev pri bolnikih kohorte 2 lahko vidimo odlično kontrolo bolezni, ki ostaja stabilna in preko 80% tudi po 50 mesecih spremljanja bolnikov, enako velja za ostale kazalce odgovora na zdravljenje (Tabela 1).

	Median FU 13.4 months <sup>1,2</sup> investigator assessment (N = 119)	Median FU 13.4 months <sup>1,2</sup> BICR assessment (N = 119)	Median FU 25.4 months <sup>3</sup> investigator assessment (N = 119)	Median FU 50.9 months <sup>4</sup> investigator assessment (N = 119)
ORR, n (%)	65 (55)	58 (49)	69 (58)	77 (65)
[95% CI]	[45-64]	[40-58]	[49-67]	[55-73]
Complete response	4 (3)	5 (4)	7 (6)	15 (13)
Partial response	61 (51)	53 (45)	62 (52)	62 (52)
Stable disease	37 (31)	39 (33)	33 (28)	25 (21)
Progressive disease	14 (12)	17 (14)	14 (12)	14 (12)
Not determined	3 (3)	4 (3)	3 (3)	3 (3)
Not reported	0	1 (1)	0	
Disease control, <sup>a</sup> n (%)	95 (80)	94 (79)	96 (81)	96 (81)
[95% CI]	[72-87]	[71-86]	[72-87]	[72-87]

Tabela 1: Celokupni delež odgovora na zdravljenje na podlagi ocene raziskovalcev

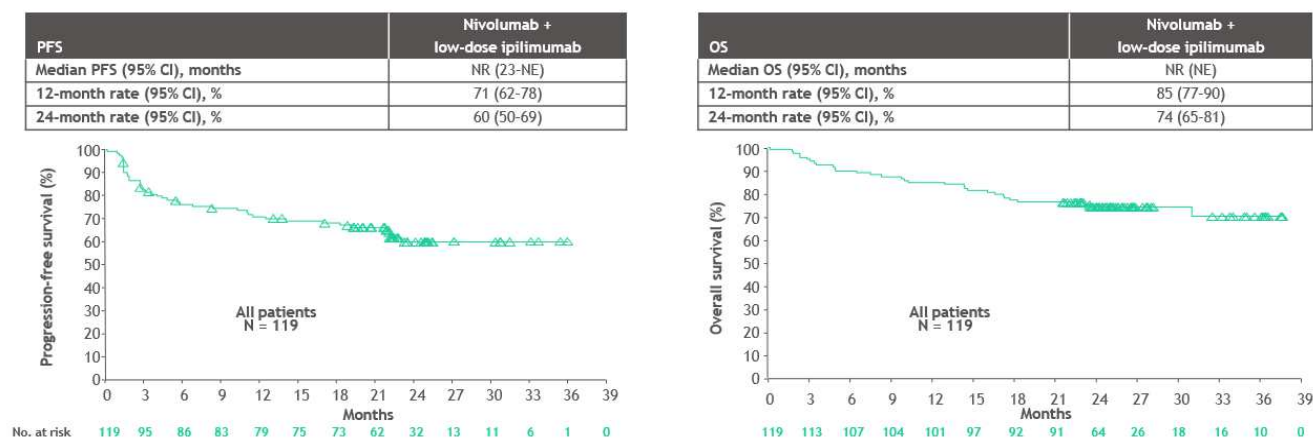
Odziv na zdravljenje in kontrola bolezni pri tem nista bila odvisna od PD-L1 ekspresije, BRAF/KRAS mutacijskega statusa ali prisotnosti Lynchovega sindroma (Tabela 2).



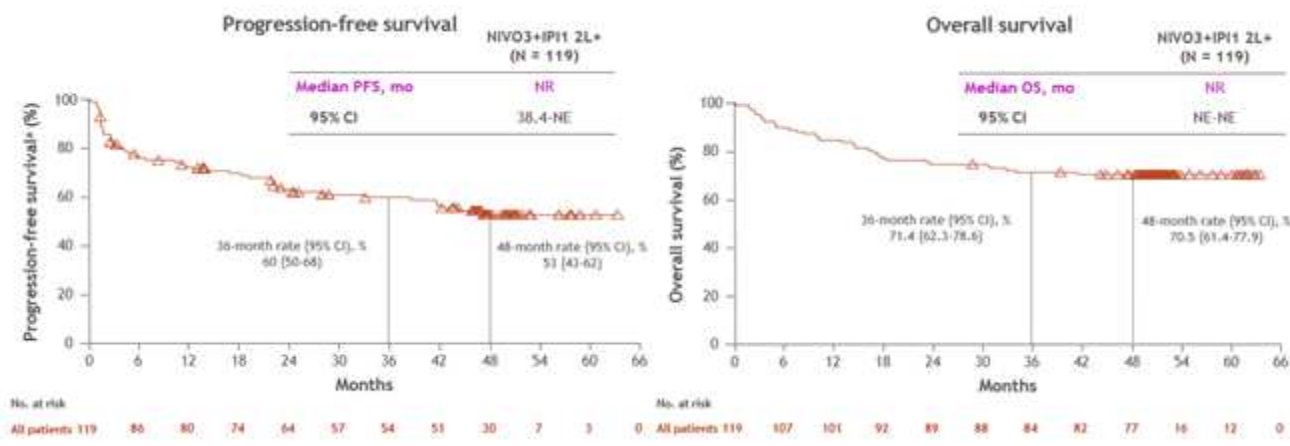
	Nivolumab + low-dose ipilimumab (N = 119) <sup>a</sup>		
	n	ORR	DCR <sup>b</sup>
<b>Tumor PD-L1 expression, n (%)</b>			
≥ 1%	26	14 (54)	20 (77)
< 1%	65	34 (52)	51 (78)
<b>BRAF/KRAS mutation status, n (%)</b>			
Wild type	31	17 (55)	24 (77)
BRAF mutant	29	16 (55)	23 (79)
KRAS mutant	44	25 (57)	37 (84)
<b>Clinical history of Lynch syndrome, n (%)<sup>c</sup></b>			
Yes	35	25 (71)	30 (86)
No	31	15 (48)	25 (81)

Tabela 2: Tabela 2: Celokupni delež odziva (ORR) in obvladovanje bolezni (DCR)

Srednje preživetje brez napredovanja bolezni (mPFS) in srednje celokupno preživetje (mOS) pri bolnikih kohorte 2 ni bilo doseženo po srednjem času opazovanja (mFU) 25.4 mesecev in prav tako ne po mFU 50.9 mesecev (slika 2&3).



Slika 2: PFS in OS pri bolnikih kohorte 2 po mFU 25.4 mesecev



Slika 3: PFS in OS pri bolnikih kohorte 2 po mFU 50.9 mesecev

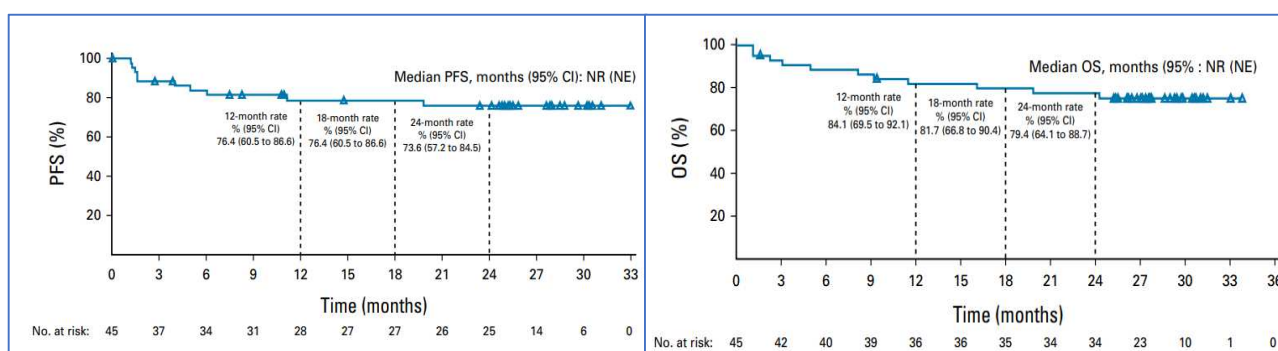
## 2.2. Kohorta 3 (nivolumab+ipilimumab v prvi liniji zdravljenja)

V kohorto 3 je bilo vključenih 45 bolnikov. Celokupni odgovor na zdravljenje (ORR) po mFU 20.9 mesecev je pri teh bolnikih znašal 69% (poročanje preiskovalcev) oz. 62% (poročanje BICR), kontrola bolezni (DCR) pa je bila 84% (78%). Tako ORR kot tudi DCR sta bila neodvisna od KRAS/BRAF mutacijskega statusa (tabela 3).

Srednji čas trajanja odgovora (mDOR) ni bil dosežen (1.4+ - 29.0+ mesecev). Ob času analize je imelo 74% bolnikov, ki so odgovorili na zdravljenje še vedno odgovor, 71 % bolnikov je imelo odgovor, ki je trajal vsaj 12 mesecev in 90% bolnikov je bilo še vedno živih. Od 43 evaluabilnih bolnikov jih je imelo 84% zmanjšanje tumorskega bremena v primerjavi z začetnim stanjem. Večina bolnikov je doživela še dodatno poglobitev odgovora z daljšim časom opazovanja (13.8 mesecev proti 20.9 mesecev), pri številnih bolnikih se je tumorsko breme zmanjšalo še po tem, ko so že prenehali zdravljenje. Srednji čas brez napredovanja bolezni (mPFS) pri celotni populaciji bolnikov ni bil dosežen, po 24 mesecih je bilo v celotni populaciji brez napredovanja bolezni 73.6% bolnikov (95%CI, 57.2-84.5). Prav tako ni bilo doseženo srednje celokupno preživetje (mOS), po 24 mesecih je bilo še vedno živih 79.4% bolnikov (95%CI, 64.1-88.7) (Slika 4).

Response	Investigator Assessed	BICR Assessed
ORR, <sup>a</sup> No. (%)	31 (69)	28 (62)
95% CI	53 to 82	46.5 to 76.2
ORR by <i>BRAF</i> and/or <i>KRAS</i> mutation status, <sup>b</sup> No. (%)		
<i>BRAF</i> and <i>KRAS</i> wild-type (n = 13)	8 (62)	7 (54)
<i>BRAF</i> mutation (n = 17)	13 (76)	14 (82)
<i>KRAS</i> mutation (n = 10)	8 (80)	7 (70)
Best overall response, <sup>c</sup> No. (%)		
CR	6 (13)	11 (24)
PR	25 (56)	17 (38)
SD	7 (16)	8 (18)
PD	6 (13)	7 (16)
Not determined	1 (2)	2 (4)
DCR, <sup>d</sup> No. (%)		
95% CI	70.5 to 93.5	63 to 89
Median DOR, months (range) <sup>e</sup>	NR (1.4+ to 29.0+)	NR (3.3+ to 29.0+)

Tabela 3: Odgovor na zdravljenje (kohorta 3)

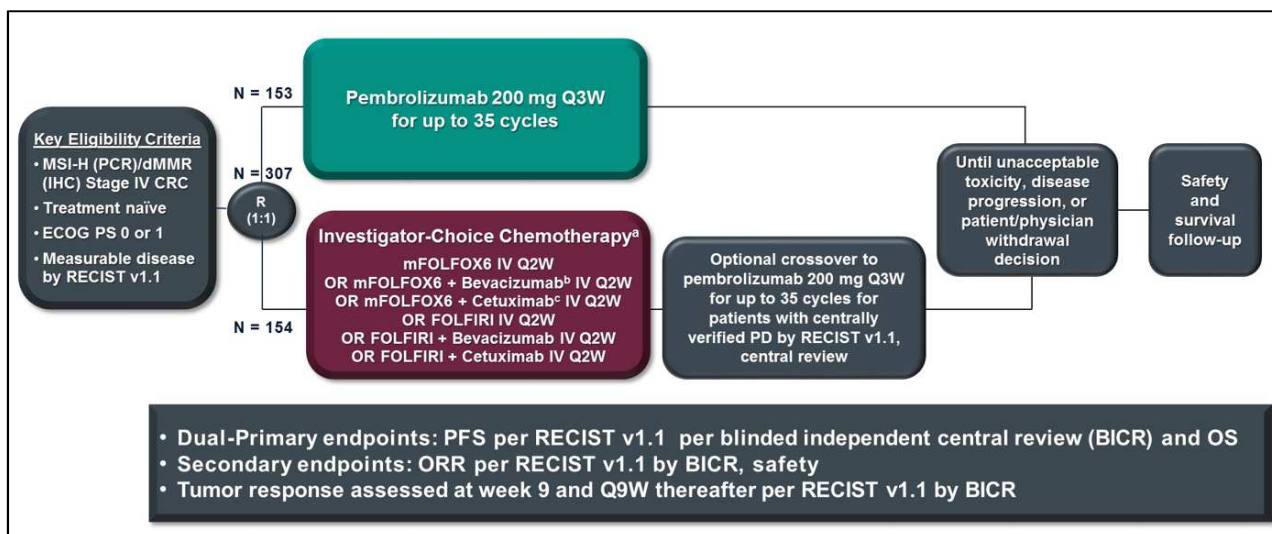


Slika 4: PFS in OS bolnikov v kohorti 3

Pomembnejših signalov glede neželenih učinkov (NU) in imunsko pogojenih NU raziskovalci niso zaznali.

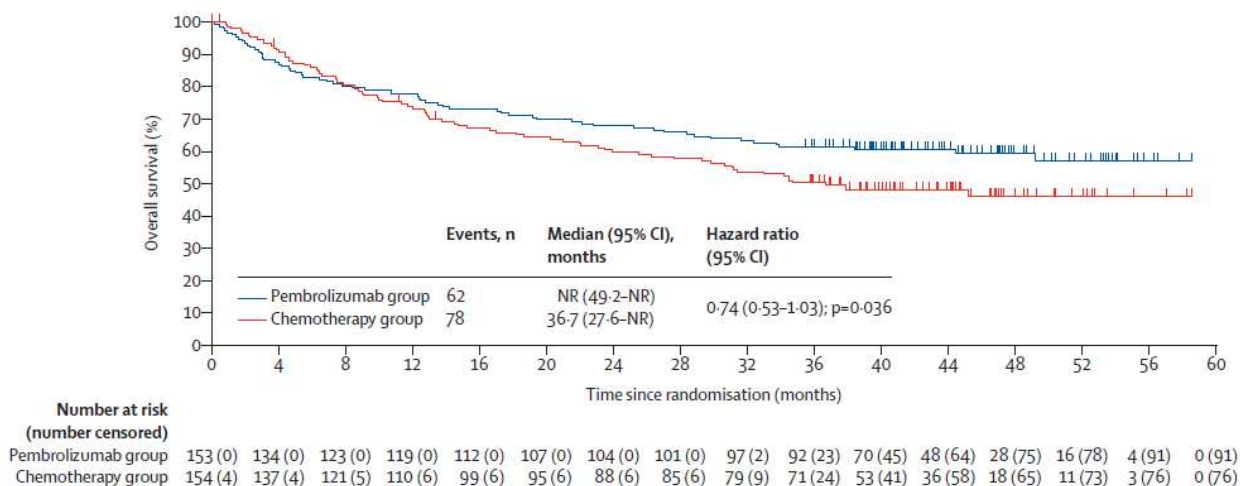
### 3. Pembrolizumab (KEYNOTE-177)

Pri raziskavi KEYNOTE-177 gre za randomizirano raziskavo faze 3 ki je vključevala 852 bolnikov z MSI-H metastatskim RČD, ki so bili zdravljeni v eni skupini z pembrolizumabom, v drugi skupini pa z KT po izboru lečečega onkologa (Slika 5).



Slika 5: Zasnova raziskave KEYNOTE-177

Ob končni analizi srednje celokupno preživetje pri bolnikih zdravljenih z pembrolizumabom ni bilo doseženo (95% CI, 49.2-NR), pri bolnikih zdravljenih z sistemsko KT pa je znašalo 36,7 mesecev (95% CI, 27.6-NR). Razlika sicer ni zadostila statističnim zahtevam za superiornost (HR 0.74 [0.53-1.03]; p=0.036) (Slika 6), numerično pa gre za večjo dobrobit zdravljenja z pembrolizumabom.

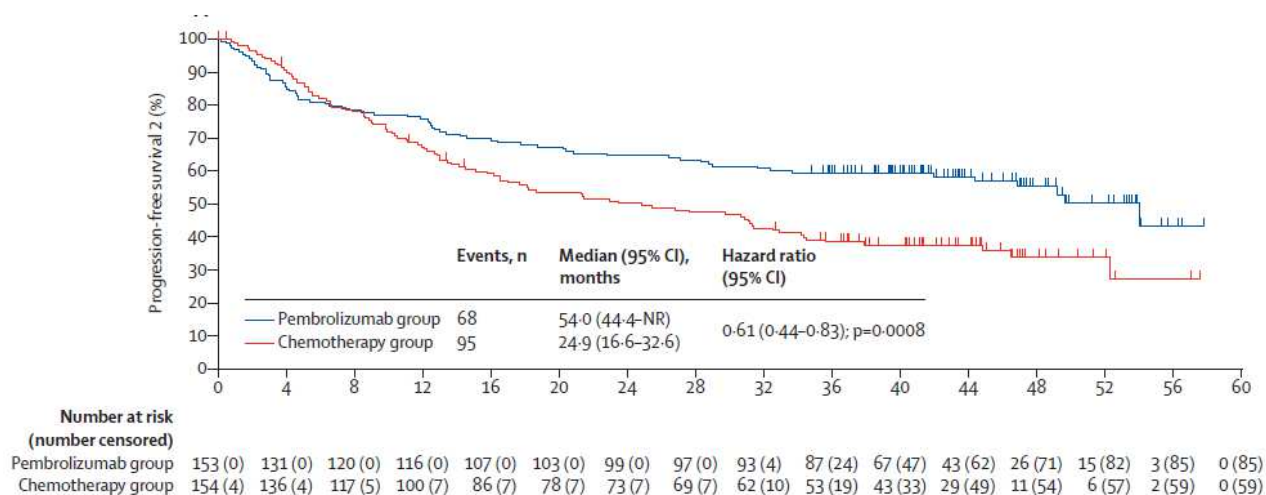


Slika 6: Celokupno preživetje bolnikov v raziskavi KEYNOTE-177

Naknadna analiza je pokazala da je pričakovano 36-mesečno celokupno preživetje pri bolnikih zdravljenih z pembrolizumabom 61.4% (95% CI, 53.2-68.6) napram bolnikom zdravljenih z sistemsko KT, kjer je znašalo 50.3% (95% CI, 42.0-58.0). 36% bolnikov ki so bili zdravljeni z sistemsko KT, je prestopilo v skupino zdravljenih bolnikov z pembrolizumabom.

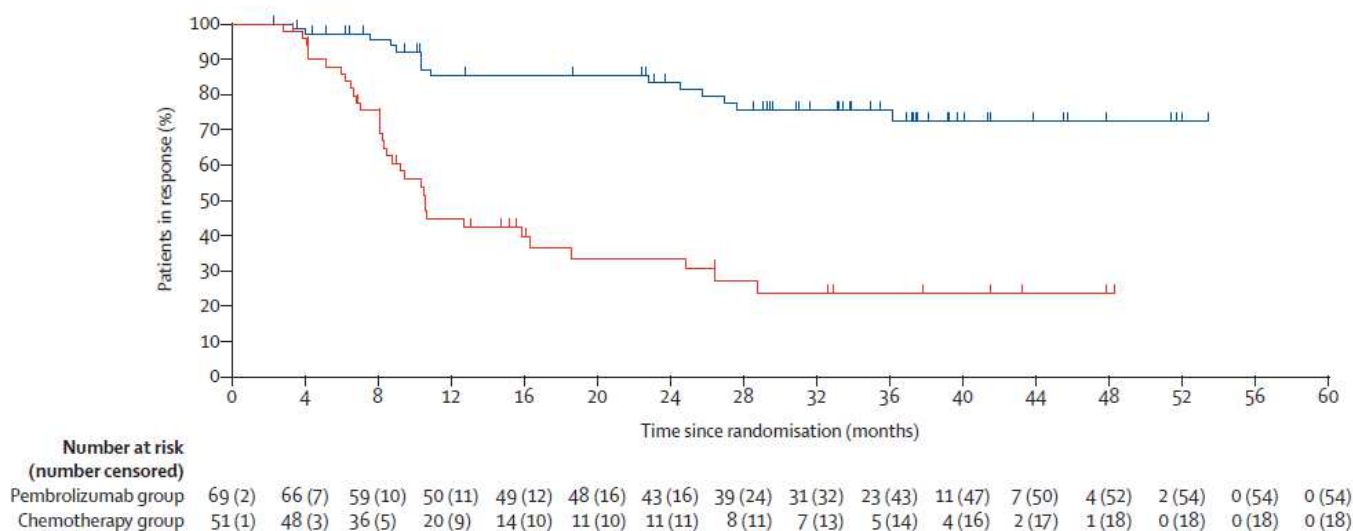
Kar se tiče srednjega preživetja brez napredovanja bolezni (mPFS) pa so rezultati zadostili statističnim zahtevam za superiornost zdravljenja z pembrolizumabom. Razlika je bila statistično značilna in sicer 16.5

mesecev (95% CI, 5.4-38.1) pri pembrolizumabu napram 8.2 meseca (95% CI, 6.1-10.2) pri sistemske KT. (Slika 7)



Slika 7: Preživetje brez napredovanja bolezni v raziskavi KEYNOTE-177

Pri 45% (95% CI 37–53) bolnikov zdravljenih z pembrolizumabom so dosegli objektivni odgovor na zdravljenje (ORR), takih bolnikov v skupini, ki je bila zdravljenja z sistemske KT je bilo 33% (26–41). Srednji čas trajanja odgovora pri bolnikih zdravljenih z pembrolizumabom ni bil dosežen, pri bolnikih zdravljenih z sistemske KT pa je znašal 10,6 meseca. (Slika 8)



Slika 8: Trajanje odgovora na zdravljenje v raziskavi KEYNOTE-177

Tudi v raziskavi KEYNOTE-177 glede neželenih učinkov (NU) in imunsko pogojenih NU raziskovalci niso opažali odstopanj v primerjavi z izkušnjami iz drugih raziskav.

#### 4. Zaključek

V nasprotju z splošnim prepričanjem je tudi RDČD imunogena maligna bolezen, vendar le v primeru ko gre za mikrosatelitno nestabilno obliko bolezni (MSI-H). Zdravljenje tovrstnih tumorjev z IT je zelo učinkovito in kot tako tudi že del mednarodnih in slovenskih smernic zdravljenja RDČD.

## Literatura:

- Lenz HJ et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol* 2021; <https://ascopubs.org/journal/jco>
- Overman MJ et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 36:773-779.
- Sinicrope FA et al. Clinical outcome of patients with microsatellite instability-high (MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with pembrolizumab. *J Clin Oncol* 36: no.15\_suppl.
- Andre T et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2207-18.
- Diaz LA et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022; 23:659-70.

## Zdravljenje razsejanega karcinoma rektuma z imunoterapijo – prikaz primera Treatment of disseminated rectal carcinoma with immunotherapy - a case report

Alja Drobnič, dr.med.<sup>1,2</sup>, Marko Boc dr.med.<sup>1,2</sup>, dr. Neva Volk, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvleček

Rak debelega črevesa in danke je med najpogostejšimi raki. Ob postavitvi diagnoze ima 23 % bolnikov razsejano obliko bolezni, 5-letno čisto preživetje bolnikov z razsejano boleznijo je 9 %. Z imunoterapijo lahko pri tumorjih z mutacijami v MMR (*mismatch repair*) genih oziroma visoko mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI-H) dosežemo dolgotrajen odgovor na zdravljenje. V nadaljevanju je predstavljen primer bolnika na zdravljenju s pembrolizumabom, pri katerem smo dosegli regres bolezni.

**Ključne besede:** razsejani adenokarcinom rektuma, pembrolizumab, hipotiroza

### Abstract

Colorectal cancer is among the most common cancers. At diagnosis, 23% of patients have disseminated form of the disease, the 5-year net survival of patients with disseminated disease is 9%. With immunotherapy in tumors with mutations in MMR (*mismatch repair*) genes or high microsatellites instability (MSI-H), we can achieve a long-term response to treatment. We present a case report of a patient treated with pembrolizumab, in whom we achieved disease regression.

**Key words:** disseminated rectal adenocarcinoma, pembrolizumab, hypothyroidism

### 1. Uvod

Rak debelega črevesa in danke je po podatkih Registra raka RS v Sloveniji 4. najpogostejši rak. V obdobju od leta 2012 do leta 2016 je imelo 23 % bolnikov ob postavitvi diagnoze že razsejano obliko bolezni; 5-letno čisto preživetje teh bolnikov pa je bilo 9%. Po podatkih iz literature so pri približno 5% razsejanih kolorektalnih karcinomov ugotavljali mutacije v MMR (*mismatch repair*) genih oziroma visoko mikrosatelitno nestabilnost (MSI-H) tumorjev. Z imunoterapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko pri MSI-H tumorjih dosežemo dolgotrajen odgovor na zdravljenje. Tovrstno zdravljenje je že umeščeno v zadnje slovenske smernice za zdravljenje razsejanega raka debelega črevesa in danke. Najpogostejši neželeni učinki ob zdravljenju z imunoterapijo so utrujenost, artralgijske bolečine, slabost, driska, pruritus in hipotirozoidizem.

### 2. Prikaz primera

61-letni bolnik je bil septembra leta 2013 pregledan v področni bolnišnici zaradi hujšanja, krvi na blatu in povišane telesne temperature. S kolonoskopijo so ugotavljali tumorsko formacijo rektuma na globini 8 cm, histološki izvid biopsije lezije je potrdil, da gre za dobro do zmerno diferenciran adenokarcinom. MR medenice je pokazal obsežno tumorsko formacijo srednje in zgornje tretjine rektuma, ki je zajemala celoten obod rektuma, široko infiltrirala mezorektalno fascijo po levi strani, vraščala v levi semenski mešiček in mišico levator ani ter infiltrirala preko presakralne fascije v presakralno maščevje, stadij T4N3. V okviru zamejitvenih preiskav je opravil CT trebušnih in prsnih organov ter MR jeter, kjer ni bilo videti znakov za z oddaljen razsoj bolezni. Tumorska markerja CEA in CA 19-9 sta bila v mejah normale.

Bolnik je zdravljenje začel novembra 2013 s predoperativno radiokemoterapijo po dolgem režimu s kapecitabinom. Po kontrolnem MR medenice februarja 2014, ki je pokazal regres tumorske formacije rektuma in manj izrazite tumorske spremembe presakralnega maščevja levo, je bil bolnik 5.3.2014 operiran, narejena je bila abdominoperinealna ekscizija po Milesu z vezikulo seminalis in kokcigealno kostjo. V histopatološkem izvidu resektata so opisali rezidualni adenokarcinom rektuma, ki vrašča v perirektalno

maščevje, s prisotno rezidualno vaskularno invazijo in brez perinevralne invazije ter status bezgavk 0/18, stadij ypT3N0. Po operaciji je okreval brez večjih težav in se nato redno sledil pri lečečem kirurgu do maja 2020, ko so s slikovnimi preiskavami v okviru rednega sledenja ugotavljali progres bolezni. Na MR jeter so bile vidne metastaze v vseh jetrnih segmentih razen v prvem, velike do 7,5 cm, na peritoneju in ob pilorusu želodca ter sumljive bezgavke v porti hepatis. CT trebušnih organov pa je poleg že opisanih sprememb pokazal še lokalni recidiv na mestu odstranjenega rektuma. Na CT prsnih organov ni bilo znakov za razsoj bolezni v prsni koš.

Po predstavitvi na gastro konziliju je bil bolnik za nadaljnje zdravljenje napoten v ambulanto internistične onkologinje, kjer je bil ob prvem pregledu močno oslabel, v zgornjem delu trebuha je čutil bolečine, ponovno je začel hujšati. V laboratorijskih izvidih sta izstopali anemija s hemoglobinom 59 g/L in akutno poslabšanje ledvične funkcije s kreatininom 142 umol/L, hematest blata je bil pozitiven. Povišala sta se tudi tumorska markerja, ki sta znašala CEA 17,3 ug/L in CA 19-9 844 kU/L. Na UZ trebuha je bila na novo vidna hidronefroza gradusa 3 obojestransko, zato so mu obojestransko vstavili perkutani nefrostomi. Dogovorili so se tudi za nujno obsevanje zasevkov ob dvanajstniku in fundusu želodca, ki so bili najverjetnejši vzrok za prikrito krvavitev iz prebavil in anemijo. Po navedenih posegih in korekciji anemije s transfuzijo 6 enot koncentriranih eritrocitov, se je bolnikovo klinično stanje izboljšalo, stabiliziral se je tudi hemogram, tako da je lahko pričel s sistemskim zdravljenjem. Genotipizacija somatskih mutacij iz tumorskega tkiva je pokazala, da gre za PAN-RAS nemutiran in BRAF nemutiran tumor, bolnik je prejel prvo aplikacijo sistemske terapije po shemi XELIRI + cetuksimab. Naknadno so sporočili popravek izvida genotipizacije somatskih mutacij iz tumorskega tkiva; tumor je bil prekvalificiran v KRAS mutiran, BRAF nemutiran, ERBB2 nemutiran, mikrosatelitno nestabilen (MSI-H) tumor, gospod je zdravljenje nadaljeval s kemoterapijo po shemi XELIRI. Po treh ciklih sistemske terapije je oktobra 2020 prišlo do nadaljnega napredovanja bolezni, tako klinično kot tudi po kontrolnih CT preiskavah. Na CT trebušnih organov so opisali progres metastaz po peritoneju, v trebušni steni spredaj in na novo depozit ob vijugi izpeljane kolostome. Po predhodni odobritvi s strani zavarovalnice smo zdravljenje v drugem redu nadaljevali z imunoterapijo s pembrolizumabom. Prvi kontrolni CT trebušnih organov marca 2022 je pokazal regres metastaz v jetrih, depozitov po peritoneju in lokalnega recidiva; blago povečanje metastaz periportalno in nov patološki infiltrat ob pielonu leve ledvice. Tumorska markerja sta upadla in sta sedaj v mejah normale. Bolnik nadaljuje zdravljenje s pembrolizumabom. Kontrolne CT preiskave so kažejo na regres oziroma stagnacijo bolezni. Ob zdravljenju s pembrolizumabom je pri bolniku prišlo do tiroiditisa s hipotirozo, povzročenega z imunoterapijo. Od maja 2021 je na substitucijski terapiji z Euthyroxom, redno se spremlja pri tirologu.

### 3. Zaključek

Z zdravljenjem z imunoterapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko pri tumorjih z mutacijami v MMR genih oziroma visoko mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI-H) dosežemo dolgotrajen odgovor na zdravljenje. Tovrstno zdravljenje je že umeščeno v zadnje slovenske smernice za zdravljenje bolnikov z razsejanim rakom debelega črevesa in danke. Opisan je primer bolnika, pri katerem smo z zdravljenjem s pembrolizumabom dosegli regres oziroma stagnacijo bolezni v II. redu sistemskega zdravljenja razsejane bolezni. Pri bolniku je ob tem prišlo do z imunoterapijo povzročene tiroiditisa s hipotirozo, kar je, po podatkih iz raziskav, eden izmed najpogostejših neželenih učinkov zdravljenja z imunoterapijo.

### Literatura

- Breclj E, Velenik V, Reberšek M, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. September 2020 [citirano dne 28.10.2022]. Dostopno na: [priporocila za obravnavo bolnikov z rakom debelega crevesa in danke 2020.pdf \(onko-i.si\)](#)
- Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW et al. KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022 May;23(5):659-670. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00197-8. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35427471; PMCID: PMC9533375.

- Le DT, Kim TW, Van Cutsem E et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):11-19. doi: 10.1200/JCO.19.02107. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31725351; PMCID: PMC7031958.



## Sistemsko zdravljenje raka jetrnih celic Systemic treatment of hepatocellular carcinoma

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

<sup>3</sup>Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem

### Izveček

Rak jetrnih celic - hepatocelularni karcinom (HCC) je pogost rak z omejenimi učinkovitimi možnostmi zdravljenja. Napredujevali HCC se zdravi s sistemsko terapijo, ki je vrsto let bila omejena na eno samo učinkovino – tirizinkinazni inhibitor sorafenib. V zadnjih letih pa so potekale številne klinične raziskave, ki so prinesle več novih učinkovitih zdravljenj, tako da sodobno sistemsko zdravljenje vključuje peroralne zaviralce tirozin kinaze (TKI) in intravenske zaviralce imunskih nadzornih točk in zaviralce angiogeneze, seveda pod pogojem, da je delovanje jeter še zadovoljivo ohranjeno. V zadnjih 3 letih je bilo s strani EMA odobrenih več novih učinkovin za zdravljenje HCC: kombinacija atezolozumaba in bevacizumaba, kakor tudi lenvatinib in durvalumab v prvi liniji ter regorafenib, nivolumab, pembrolizumab in kabozantinib kot druga linija zdravljenja. Dokazano je, da vse te terapije podaljšujejo skupno preživetje bolnikov in zdi se, da imajo razumen varnostni profil. Več potekajočih kliničnih raziskav proučuje različne kombinacije imunoterapij ali pa imunoterapij v kombinaciji s tarčnimi zdravili. Rezultati teh raziskav bodo pomagali določiti optimalno izbiro, čas in pa tudi optimalno zaporedje učinkovin.

**Ključne besede:** hepatocelularni karcinom, sistemsko zdravljenje, imunoterapija, tarčna terapija

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common cancer with limited effective options treatment. Advanced HCC is treated with systemic therapy, which for many years was limited to a single one active ingredient - tyrosine kinase inhibitor sorafenib. In recent years, however, many clinical studies have been conducted which have brought several new effective treatments, so that modern systemic treatment includes oral tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and intravenous immune checkpoint inhibitors and angiogenesis inhibitors, provided, of course, that liver function is still satisfactorily preserved. It has been on the sidelines for the past 3 years EMA approved several new agents for the treatment of HCC: the combination of atezolozumab and bevacizumab, as well as first-line lenvatinib and durvalumab and regorafenib, nivolumab, pembrolizumab and cabozantinib as a second line of treatment. All of these therapies have been shown to prolong the overall survival of patients and have a reasonable safety profile. Several ongoing clinical trials are studying different combinations of immunotherapy or immunotherapy in combination with targeted drugs. The results of this research will help to determine the optimal choice, time and also the optimal sequence of active ingredients.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, systemic treatment, immunotherapy, target therapy

### 1. Uvod

Primarni rak jeter je šesti najpogosteje diagnosticiran rak in četrti najpogostejši vzrok smrti zaradi raka po vsem svetu. Incidenca hepatocelularnega karcinoma (HCC), najpogostejše vrste primarnega raka jeter (75 % primerov), narašča. Ocenjeno je, da se je pojavnost bolezni v zadnjih 3 desetletjih skoraj potrojila, s premikom v smeri pojavljanja v mlajših letih. Najpogostejši dejavniki tveganja za razvoj HCC so kronična okužba z virusom hepatitisa B, kronična okužba z virusom hepatitisa C, prekomerno uživanje alkohola in metabolni sindrom z nealkoholno maščobno boleznijo jeter. Okužba z virusom hepatitisa B je najpogostejša etiologija v jugovzhodni Aziji in podsaharski Afriki, medtem ko sta nealkoholna maščobna bolezen jeter in okužba z virusom hepatitisa C bolj izraziti v Združenih državah, pri nas pa prekomerno uživanje alkohola. Pred odobritvijo sorafeniba nobeno zdravilo ni pokazalo izboljšanja splošnega preživetja (OS) pri tej populaciji bolnikov, ki jih je težko zdraviti.

V nasprotju s citotoksično kemoterapijo lahko tarčna zdravila delujejo kot citostatiki, pri čemer morebitno povečanje vnetja vodi do odziva tumorja brez merljive spremembe velikosti. Merila za oceno odziva pri solidnih tumorjih (RECIST) ocenjujejo spremembe velikosti tumorja, ne upoštevajo pa nekroze tumorja, kar je pogost pojav po lokoregionalni in sistemski terapiji. Tako naj bi RECIST podcenjeval odziv na nekatere načine zdravljenja pri HCC. Spremenjeni RECIST (mRECIST) je bil razvit leta 2010, da bi preseegli to omejitev in se osredotočili na merjenje živih delov tumorja.

Nedavna uvedba imunsko ciljne terapije je oceni odziva HCC dodala še eno plast kompleksnosti. Medtem ko so nekateri bolniki pričakovali zmanjšanje ali stabilizacijo svoje bolezni, drugi doživljajo začetno povečanje tumorskega bremena, znano kot psevdonapredovanje, povezano z infiltracijo rakave strome z vnetnimi celicami. Merila z imunskim odzivom so bila predlagana kot alternativa RECIST za oceno odziva na imunoterapijo (iRECIST).

Sorafenib je multikinazni peroralni zaviralec z antiproliferativnimi in antiangiogenimi lastnostmi, ki deluje tako, da zavira receptorje vaskularnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGFR) -2 in -3 tirozin kinaze, receptor trombocitnega rastnega dejavnika (PDGFR) - $\beta$  tirozin kinaze in hitro pospešene fibrosarkomske kinaze. Od leta 2007 je sorafenib prva linija zdravljenja neoperabilnega HCC (BCLC stopnja C z napredovanjem stopnje A po Child-Pughu ali BCLC stopnja B po lokoregionalnem zdravljenju) na podlagi koristi v celokupnem preživetju (OS) v fazi 3 arziškave SHARP (sorafenib v napredni Hepatocelularni karcinom). V primerjavi s placebom pri napredovalnem HCC je sorafenib podaljšal OS za 2,8 meseca (mediana OS, 10,7 meseca v primerjavi s 7,9 meseca; razmerje ogroženosti [HR], 0,69; 95 % IZ, 0,55-0,87;  $P < 0,001$ ) in je bilo prvo sredstvo, ki je dokazalo korist pri preživetju. Sorafenib so dobro prenašali, pri čemer so poročali o driski, utrujenosti in kožni reakciji dlani in stopal kot o glavnih neželenih učinkih, povezanih z zdravljenjem.

Kombinacije sorafeniba z drugimi učinkovinami v prvi liniji do danes niso dale pozitivnih rezultatov. Sorafenib je ostal edina razpoložljiva sistemska terapija za napredovali HCC, dokler niso bile leta v zadnjih letih končane raziskave in odobrene nove terapije

## **2. Zaviralci multikinaze in antiangiogeni agensi**

Lenvatinib je peroralni TKI receptorja za rastni dejavnik fibroblastov (FGFR), VEGFR, PDGFR- $\alpha$ , preurejenega med transfekcijo (RET) in KIT. V preskušanju neinferiornosti faze 322 je bilo ugotovljeno, da lenvatinib ni slabši, vendar ne statistično boljši od sorafeniba glede OS (mediana OS, 13,6 meseca proti 12,3 meseca; HR, 0,92; 95 % IZ, 0,79-1,06). Poleg tega je lenvatinib pokazal statistično značilno povečanje ORR v primerjavi s sorafenibom (ORR, 24,1 % proti 9,2 %; razmerje obetov, 3,13; 95 % IZ, 2,15-4,56;  $P < 0,001$ ), največjo razliko pa je povzročila stopnja delnega odgovora (23 % v primerjavi z 9 %). Bolniki z več kot 50 % jeter, prizadetimi zaradi HCC, očitno invazijo žolčevoda in/ali invazijo glavne portalne vene, so bili izključeni iz študije. Neželeni učinki, vključno s hipertenzijo, drisko, nizkim apetitom in izgubo teže, so se pojavili pri tretjini bolnikov.

Regorafenib je peroralni zaviralec receptorja angiopoetina-1 (Tie2), VEGFR, PDGFR in FGFR, ki so ga preučevali pri bolnikih, pri katerih je bolezen ob sorafenibu napredovala in je pokazal izboljšanje mediane OS za 3 mesece v primerjavi s placebom. Hipertenzija je bila najpogostejši neželeni učinek, ki se je pojavil pri 15 % bolnikov na regorafenibu, sledila pa ji je kožna reakcija dlani in stopal.

Kabozantinib je TKI z majhno molekulo in deluje proti c-Met, VEGFR-2, AXL in RET.<sup>24</sup> Abou-Alfa in sodelavci so preučevali uporabo kabozantiniba v primerjavi s placebom pri bolnikih z napredovalim HCC, ki so napredovali na sorafenibu. Opazili so izboljšanje mediane OS (10,2 meseca v primerjavi z 8,0 meseci; HR, 0,76; 95 % IZ, 0,63-0,92;  $P = 0,005$ ). Sindrom roka-noga in hipertenzija sta bila najpogostejša neželena učinka pri zdravljeni populaciji. To preskušanje je vodilo do odobritve kabozantiniba pri napredovalnem HCC po napredovanju na sorafenibu. Omeniti velja, da je 27 % bolnikov pred preskušanjem kabozantiniba prejelo 2 predhodni sistemski učinkovini, vključno s sorafenibom. Zaradi tega je kabozantinib zlasti zdravilo izbire poleg zdravljenja druge izbire pri napredovalnem HCC.

Ramucirumab, intravensko človeško monoklonsko protitelo, usmerjeno proti VEGFR-2, so ovrednotili pri populaciji bolnikov z napredovalim HCC, pri katerih je bolezen napredovala po zdravljenju s sorafenibom ali ga niso prenašali. Post-hoc analiza podskupin preskušanja REACH je pokazala izboljšano preživetje pri bolnikih z izhodiščno koncentracijo  $\alpha$ -fetoproteina v serumu nad 400 ng/mL v primerjavi z manj kot 400 ng/mL (mediana OS, 7,8 meseca proti 4,2 meseca; HR, 0,67; 95-odstotni IZ, 0,51–0,9; P=,006). Rezultati potrditvenega randomiziranega kontroliranega preskušanja REACH-2 so bili podobni prejšnjim opažanjem z ramucirumabom, kar je podaljšalo OS pri tej podskupini bolnikov (mediana OS, 8,5 meseca proti 7,3 meseca; HR 0,71; 95 % IZ, 0,53-0,95; P=.0199). Hipertenzija in hiponatremija sta bila edina neželena učinka stopnje 3, ki sta se pojavila pri več kot 5 % bolnikov. Na podlagi izsledkov preskušanja REACH-2 ostaja ramucirumab edino sistemsko zdravilo, ki dokazuje klinično korist pri populaciji, izbrani z biomarkerji, pri HCC.

### 3. Imunoterapija

HCC je imunogeni rak, kar se deloma dokazuje s prisotnostjo limfocitov, ki infiltrirajo tumor, v mikrookolju tumorja. Nasprotno pa so študije pokazale tudi prisotnost imunosupresivnega intratumoralnega okolja, ki ga poganja stalna izpostavljenost jeter antigenom preko portala sistema in imunske disfunkcije, povezane s cirozo. Te spremembe so odgovorne za pojav imunskega pobega in naredijo HCC privlačno tarčo za imunoterapijo, zlasti za zaviralce imunskih nadzornih točk. Monoklonska protitelesa, ki ciljajo na citotoksični protein T-limfocitov 4, programirano celično smrt-1 (PD-1) in programiran smrtni ligand 1 (PD-L1), so pokazala aktivnost pri številnih malignih obolenjih, vključno z raki prebavil.

Nivolumab, zaviralec PD-1, (CheckMate-040), so testirali pri bolnikih z napredovalim HCC s predhodno izpostavljenostjo sorafenibu ali brez nje. Ta študija je pokazala ORR 15 %. (95 % IZ, 6 %–28 %) oziroma 20 % (95 % IZ, 15 %–26 %) v fazi stopnjevanja oziroma ekspanzije. V vsaki od dveh faz so bili opaženi trije popolni in številni delni odgovori. Odziv tumorja je bil podaljšan z mediano OS 15,6 meseca (95 % IZ, 13,2-18,9 meseca) v kohorti razširitve zdravljenja. Osnovna ekspresija tumorja PD-L1 ni napovedala odziva na terapijo. Najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravljenjem, so bili izpuščaji, pruritus in utrujenost. Za potrditev klinične koristi nivolumaba pri HCC so potrebna nadaljnja preskušanja.

Pembrolizumab je zaviralec PD-1, ki je bil preizkušan po napredovanju ali intoleranci za sorafenib. ORR je bil podoben nivolumabu (17 %; 95 % IZ, 11 %–26 %)., z 1 popolnim in 17 delnimi odgovori. Izboljšanja v medianem splošnem preživetju (13,9 v primerjavi z 10,6 meseca, HR 0,78, 95 % IZ 0,61–0,998) in preživetju brez napredovanja bolezni (3 v primerjavi z 2,8 meseca) niso bila pomembna, ker vnaprej določene meje učinkovitosti niso bile dosežene. Vendar je bila stopnja objektivnega odziva višja pri pembrolizumabu (18,3 v primerjavi s 4,4 odstotka), pri pembrolizumabu je bilo več popolnih odzivnikov (šest v primerjavi z nobenim), odzivi pa so bili trajni (povprečno trajanje odziva 13,8 meseca, razpon od 1,5 do 23,6+ mesecev).

Z dodatkom več TKI in zaviralcev imunskih kontrolnih točk v oborožitev učinkovin, usmerjenih proti napredovalemu HCC, naslednji logični korak v razvoju zdravil vključuje kombinirane terapije in iskanje pravega načina za zaporedje zdravil, da bi povečali korist preživetja. Kombinacije, ki se trenutno proučujejo, vključujejo 2 zaviralca imunske kontrolne točke, ogrodje zaviralca imunske kontrolne točke s TKI, imunoterapijo z lokoregionalno terapijo, kot tudi povezavo TKI s transarterijsko kemoembolizacijo.

Podatki iz kliničnih raziskav kjer so kombinirano zdravljenje atezolizumab (zaviralec PD-L1) z bevacizumabom (protitelo proti VEGF), primerjali z sorafenibom v prvi liniji, so pokazali izboljšan ORR za 34 % in povečano celokupno preživetje za, kar je vodilo v spremembo priporočil zdravljenja za napredovali HCC. Kombinacija atezolizumaba in bevacizumaba je novi standard zdravljenja v prvi liniji, saj je najbolj učinkovita. V zadnji analizi je bilo pri medianem spremljanju 15,6 meseca mediano celotno preživetje s kombinirano terapijo bistveno boljše (19,2 v primerjavi s 13,4 meseca, ocenjeno HR za smrt 0,66, 95 % IZ 0,52-0,85). Stopnje objektivnega odziva so bile skoraj trikrat višje pri kombiniranem zdravljenju (30 proti 11 odstotkom). Neželeni učinki stopnje 3 ali 4, povezani z zdravljenjem, so se pojavili pri podobnem odstotku bolnikov v vsaki skupini (43 proti 46 odstotkom), vendar so bili hipertenzija,

zvišanje transaminaz in proteinurija pogostejši pri kombiniranem zdravljenju; driska je bila pogostejša pri sorafenibu.

Kombinirano zdravljenje je bilo povezano tudi z zmanjšanim tveganjem za poslabšanje več z boleznijo povezanih simptomov (npr. anoreksije, driske, utrujenosti, bolečine) v primerjavi s samim sorafenibom.

Raziskava, ki je proučevala kombinacijo durvalumaba (zaviralec PD-L1) in tremelimumaba (citotoksičnega zaviralca proteina 4, povezanega s T-limfociti) 3. faze HIMALAYA, kot zdravljenje prve izbire pri bolnikih z napredujočim hepatocelularnim karcinomom, je pokazala izboljšanje do napredovanje v primerjavi s sorafenibom. V rezultatih, predstavljenih na ASCO Gastrointestinal (GI) Cancer Symposium 2022, je kombinirano zdravljenje z durvalumabom in enim začetnim odmerkom tremelimumaba zagotovilo znatno daljše mediano skupno preživetje v primerjavi s sorafenibom (16,4 v primerjavi s 13,3 meseca, HR za smrt 0,78, 95 % IZ). 0,65-0,92). Kombinirano zdravljenje je bilo povezano tudi z višjo objektivno stopnjo odziva (20 v primerjavi s 5 odstotki) in triletnim celokupnim preživetjem (31 v primerjavi z 20 odstotki), čeprav je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni podobna (3,8 v primerjavi s 4,1 meseca). Pri monoterapiji z durvalumabom v primerjavi s samo sorafenibom je bil opažen tudi trend k boljšemu medianemu celotnemu preživetju.

#### 4. Zaključek

Področje zdravljenja HCC se hitro spreminja. Za zdravljenje napredujočega HCC je zdaj na voljo več peroralnih zaviralcev kinaze in več zdravil iz skupien imunoterapije. V raziskavi 3. faze preučujejo različne kombinacije zdravil v različnih linijah terapije z upanjem, da bodo OS bolnikov razširili nad trenutne standarde. Na področju obvladovanja HCC se pričakujejo nadaljnje odobritve zdravil in zgodnejša uporaba sistemskega zdravljenja. Kljub vsem tem farmakološkim napredkom pa ostaja preprečevanje HCC bistvenega pomena. Cepljenje proti virusu hepatitisa B, presejanje in zdravljenje virusa hepatitisa C, abstinenca od alkohola, izguba teže pri debelih bolnikih in aktivno spremljanje bolnikov s cirozo za razvoj sumljivih jetrnih lezij so pomembni ukrepi, ki dokazano pomagajo zmanjšati breme napredujočega HCC. HCC je morda v porastu, vendar lahko boljše razumevanje njegovega nastanka, zgodnjega odkrivanja in obvladovanja prispeva k zaježitvi epidemije.

#### Literatura

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378–390.
- European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182–236.
- Kim MN, Kim BK, Han K-H, Kim SU. Evolution from WHO to EASL and mRECIST for hepatocellular carcinoma: considerations for tumor response assessment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(3):335–348.
- Wolchok JD, Hoos A, O'Day S et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15(23):7412–7420.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378–390.
- Bruix J, Qin S, Merle P et al. RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):56–66.
- Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(1):54–63.

- Zhu AX, Park JO, Ryoo B-Y et al. REACH Trial Investigators. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):859–870.
- Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J et al. REACH-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib [published online June 1, 2018] *J Clin Oncol.* doi:10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.4003.
- Jindal V. Immune checkpoint inhibitors in gastrointestinal malignancies. *J Gastrointest Oncol.* 2018;9(2):390–403.
- El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017;389(10088):2492–2502.
- Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38:193.
- Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2022; 76:862.
- Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA (abstract 379). *J Clin Oncol* 2022.40.4\_suppl.379, Abstrat available online at <https://meetinglibrary.asco.org/record/204878/abstract> (Accessed on March 21, 2022).

## Sistemsko zdravljenje hepatocelularnega karcinoma – prikaz primera Systemic treatment of hepatocellular carcinoma – a case report

Katja Leskovšek, dr.med.<sup>1,2</sup>, prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

<sup>3</sup>Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem

### Izveček:

Hepatocelularni karcinom (HCC) je peti najpogostejši rak v svetu po incidenci in tretji po umrljivosti. Leta 2019 je v Sloveniji za HCC zbolelo 260 ljudi. 5-letno preživetje znaša okrog 11 %. V več kot 80 % nastane iz ciroze jeter, najpogosteje kot posledica kroničnega hepatitisa B ali C (HBV, HCV) in prekomernega uživanja alkohola. BCLC klasifikacija razvrsti bolnike v pet kategorij oz. stadijev, od česar je odvisen način zdravljenja in prognoza. Prognoza pa je odvisna od jetrne funkcije, faktorjev povezanih s tumorjem in stanja zmogljivosti. Lokalne možnosti zdravljenja z resekcijo, presaditvijo in ablacijo jeter so potencialno kurativna zdravljenja. Kemoembolizacija in sistemske zdravljenje pa lahko pomembno podaljšata preživetje bolnikov. V sistemske zdravljenju je trenutno na voljo zdravljenje z imunoterapijo, biološko in tarčno terapijo.

**Ključne besede:** hepatocelularni karcinom, ciroza, kronični hepatitis, BCLC klasifikacija, imunoterapija.

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common cancer worldwide in terms of incidence and third in terms of mortality. In 2019, 260 people fell ill with HCC in Slovenia. 5-year survival is around 11%. In more than 80% it arises from cirrhosis of the liver, most often as a result of chronic hepatitis B or C (HBV, HCV) and excessive consumption of alcohol. The BCLC classification classifies patients into five categories or stages, of which it depends on the method of treatment and the prognosis. The prognosis depends on liver function, factors related to tumors and performance conditions. Local treatment options include liver resection, transplantation, and ablation potentially curative treatments. Chemoembolization and systemic treatment can prolong patient survival significantly. In systemic treatment, immunotherapy treatment is currently available, biological and targeted therapy.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, cirrhosis, chronic hepatitis, BCLC classification, immunotherapy.

## 1. Uvod

HCC je najpogostejši primarni tumor jeter. Danes ga vse pogosteje prepoznamo v zgodnejših stadijih, kar omogočajo rutinsko presejanje bolnikov z znano cirozo, slikovna diagnostika in serumske meritve alfa-fetoproteina (AFP). Najpogosteje zaseva v pljuča, sledijo bezgavke, kosti in nadledvičnice. Lokaliziran HCC je običajno asimptomatski, napredoval je povezan z nespecifičnimi simptomi in znaki kot so slabost, hujšanje, utrujenost, zlatenica in bolečina v zgornjem delu trebuha. Biopsija je potrebna kadar rezultati multifazne CT ali MR preiskave ne zadostijo kriterijem za HCC in kadar jetra niso cirotično spremenjena. Zdravljenje HCC je kompleksno, zato o zdravljenju odloča multidisciplinarni konzilij, ki ga sestavljajo onkolog, gastroenterolog, kirurg, (interventni) radiolog in izkušen patolog. Večina bolnikov ima ob postavitvi diagnoze napredovalo obliko bolezni, le manjši delež je sposoben za potencialno kurativno zdravljenje. Kemoterapija ni učinkovita, saj je HCC eden izmed najbolj kemorezistentnih rakov. Dolga leta je bilo na voljo le sistemske zdravljenje s sorafenibom. Danes je na podlagi več kliničnih študij na voljo kombinacija atezolizumaba in bevacizumaba, ki je terapija izbora prvega reda za BCLC C (ter tudi B) pri jetrni cirozi Child-Pugh A. Alternativno predstavlja tarčno zdravljenje z multikinaznimi inhibitorji sorafenibom ali lenvatinibom. V drugem redu je možno zdravljenje tudi z regorafenibom, kabozantinibom ali ramucirumabom ter imunoterapijo v kombinaciji nivolumaba in ipilimumaba ali s pembrolizumabom.

## 2. Prikaz primera

60-letna bolnica z depresijo in prekomerno telesno težo je bila konec meseca decembra leta 2016 operirana zaradi tumorja v jetrih. Opravljena je bila bisegmentektomija 2. in 3. segmenta jeter. Patohistološki izvid je govoril za dobro diferenciran HCC, stadija T2N0M0, z resekcijo v zdravo. Bolnica je bila po operaciji redno spremljana pri kirurghih. Novembra leta 2018 je prišlo do recidiva s tremi lezijami v jetrih, tumorski markerji so bili v mejah normale. Ob tem je bolnica navajala zmerno bolečino pod desnim rebrnim lokom. Predvidena je bila laparotomija in elektrokemoterapija, vendar je intraoperativni ultrazvok pokazal, da gre za multipli HCC z vsaj sedmimi lezijami. Opravljena je bila le holecistektomija zaradi kroničnega holecistitisa. Po obravnavi dokumentacije na hepatobiliarnem konziliju je bila v novembru leta 2018 zdravljena s selektivno intraarterijsko radioembolizacijo (SIRT).

Julija leta 2019 je opravila kontrolno MR preiskavo jeter, ki je pokazala recidiv v jetrih, na RTG pljuč pa sta bili vidni dve okrogli zgostitvi. Za razjasnitev omenjenih sprememb je opravila CT prsnega koša, ki je pokazal, da gre za razsoj HCC v pljuča. Avgusta je pričela s sistemskim zdravljenjem I. reda s sorafenibom na Gastroenterološki kliniki. Po 4. mesecih je zaradi neželenih učinkov (sindrom roka-noga, mravljinčenje, stomatitis, driska) nadaljevala z zdravljenjem v polovičnem odmerku in z vmesnimi prekinitvami vse do junija leta 2021. Takrat je CT evaluacija pokazala počasno večanje zasevkov v pljučih, pojavila se je tudi dispneja. Zdravljenje s sorafenibom je bilo zaključeno.

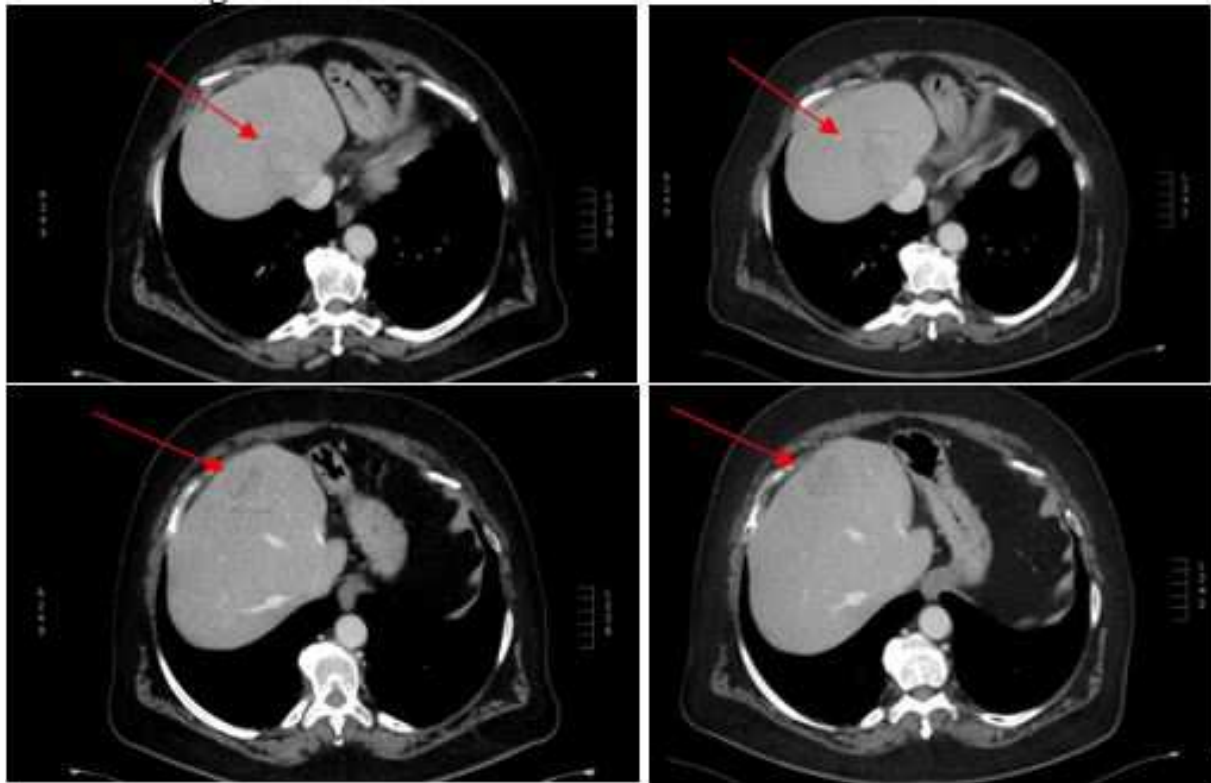
Bolnica je zdravljenje nadaljevala na Onkološkem inštitutu. Ob prvem pregledu je bila v dobrem stanju zmogljivosti, brez dispneje, navajala je artralgijske. V laboratorijskih izvidih sta bila blago povišana holestazna encima do 2.5 x nad zgornjo mejo normale, AFP je bil v mejah normale. Avgusta leta 2021 je pričela z zdravljenjem II. reda z imunoterapijo s pembrolizumabom. Ob zdravljenju se je nekoliko poslabšala artralgijska, ki je bila ob neopioidnih analgetikih obvladljiva. Od ostalih neželenih učinkov je imela suho kožo s srbečico in slabost, vsi gradusa I. Po 10. aplikaciji se je pojavila driska, ki je izzvenela po krajši prekinitvi in nizkem odmerku Medrola.

Prva CT evaluacija decembra leta 2021 je pokazala delni regres v jetrih in stagnacijo zasevkov v pljučih, naslednja evaluacija marca leta 2022 pa stagnacijo bolezni. Tumorski marker AFP je bil ves čas v mejah normale. Leto po pričetku zdravljenja z imunoterapijo, avgusta leta 2022, je CT evaluacija pokazala povečanje lezij v jetrih, progres v bezgavke mediastinuma in hilusov, na novo je bil viden zasevek v laparotomijski brazgotini in stagnacija v pljučih. Zdravljenje s pembrolizumabom je bilo zaključeno po skupno 15. aplikacijah. Uvedeno je bilo sistemsko zdravljenje III. reda z lenvatinibom, ob katerem je bolnica zaenkrat brez neželenih učinkov.

TARČNO ZDRAVLJENJE	IMUNOTERAPIJA	TARČNA TERAPIJA
<b>Sorafenib 400 mg/ 12h:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- od avgusta 2019 do junija 2021;</li><li>- po 4. mesecih nadaljevanje s ½ odmerkom;</li><li>- več vmesnih prekinitiv zdravljenja.</li></ul>	<b>Pembrolizumab 200 mg/ 3 tedne:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- od avgusta 2021 do avgusta 2022;</li><li>- skupno 15 aplikacij.</li></ul>	<b>Lenvatinib 8 mg/ 24h:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- od avgusta 2022.</li></ul>

Tabela 1: Časovnica zdravljenja

### 3. Slikovna diagnostika



Slika 1: Primerjava CT trebuha s kontrastnim sredstvom decembra 2021 (levo zgoraj in spodaj) in CT avgusta 2022 (desno zgoraj in spodaj) prikazuje povečanje dveh merljivih lezij v jetrih po 15. aplikacijah

### 4. Zaključek

Breme HCC v svetu se povečuje, predvsem na račun slabe precepljenosti proti hepatitisu B v zgodnjem otroštvu in zamujenega zdravljenja hepatitisa C. Vse pogostejša je tudi ciroza, ki je posledica nealkoholne zamaščenosti jeter. Ozdravitev HCC je možno doseči z resekcijo ali s presaditvijo jeter, ki sta možni v zgodnjih stadijih in ob ohranjeni jetrni funkciji oz. pri izbranih bolnikih. Pomembno vlogo imajo tudi lokalne metode zdravljenja.

Sistemsko zdravljenje igra ključno vlogo pri napredovalih oblikah HCC. Standard zdravljenja v prvem redu je kombinacija atezolizumaba in bevacizumaba, ki je v raziskavi IMbrave 150 statistično pomembno podaljšala preživetje bolnikov napram sorafenibu. V drugem redu se priporoča zdravljenje s sorafenibom, lenvatinibom, regorafenibom, kabozantinibom ali ramucirumabom.

### Literatura

- Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.*2018;29(4):iv238-55.
- NCCN Guidelines Version 3.2022 Hepatobiliary Cancers. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf)
- Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. IMbrave150: updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.*2021;39(suppl 3):267.



## Novosti v sistemskem zdravljenju karcinoma pankreasa Novelties in the systemic treatment of pancreatic carcinoma

Marija Ignjatović, dr. med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izveček

Rak trebušne slinavke je v 90% primerov pankreatični duktalni adenokarcinom (PDAC). Čeprav ta predstavlja 3% vseh malignomov, je odgovoren za 5% smrti zaradi rakavih bolezni. Je "tih" rak, zato ga po navadi odkrijemo v napredovali fazi bolezni, ko radikalna operacija ni več možna. Le 25% bolnikov ima ob postavitvi diagnoze potencialno ozdravljivo bolezen. Neoadjuvantna sistemska terapija je indicirana za zdravljenje bolnikov z mejno resektabilnim PDAC. Adjuvantna sistemska terapija se priporoča pri vseh bolnikih, vključno s tumorji stadija 1, ki niso bili zdravljeni z neoadjuvantno sistemsko terapijo in so po resekciji PDAC. Paliativna sistemska terapija je edina možnost zdravljenja bolnikov z lokalno napredovalim neresektabilnim in metastatskim PDAC.

**Ključne besede:** pankreatični duktalni adenokarcinom; epidemiološke značilnosti; neoadjuvantna sistemska terapija; adjuvantna sistemska terapija; paliativna sistemska terapija

### Abstract

Pancreatic cancer is pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) in 90% of cases. Although it represents 3% of all malignancies, is responsible for 5% of cancer deaths. It's a "silent" cancer, so it is usually discovered in an advanced stage of the disease, when radical surgery is no longer possible. Only 25% of patients have a potentially curable disease upon diagnosis. Neoadjuvant systemic therapy is indicated for treatment of patients with borderline resectable PDAC. Adjuvant systemic therapy is recommended in all patients, including stage 1 tumors, who have not been treated with neoadjuvant systemic therapy and underwent surgical resection of PDAC. Palliative systemic therapy is the only treatment option for patients with local advanced unresectable and metastatic PDAC.

**Keywords:** pancreatic ductal adenocarcinoma; epidemiological characteristic; neoadjuvant systemic therapy; adjuvant systemic therapy; palliative systemic therapy

## 1. Uvod

Rak trebušne slinavke je v 90% primerov pankreatični duktalni adenokarcinom (PDAC). Čeprav je trenutno 12. najpogostejši rak (3% vseh rakavih bolezni, ~ 500.000 novih primerov na leto), je po umrljivosti na 7. mestu. (5% vseh smrti zaradi rakave bolezni, ~ 470.000 umrlih zaradi PDAC). Napovedi za prihodnost so slabe. Predvideva se, da se bo število na novo zbolelih bolnikov za PDAC skoraj podvojilo v naslednjih 20 letih ter da bo 2. najpogostejši rak glede umrljivosti bolnikov z rakom, takoj za rakom pljuč. 5-letno preživetje se počasi izboljšuje in trenutno iznaša 10%.

PDAC velja za "tih" rak. Simptomi in znaki bolezni so nespecifični. Po navadi se pojavijo pozno, ko je bolezen že toliko napredovala, da ozdravitev ni več možna. Le 25% bolnikov ima ob postavitvi diagnoze potencialno ozdravljivo bolezen. To so bolniki z resektabilnim (15%) in mejno resektabilnim (10%) PDAC. Preostali bolniki imajo lokalno napredovali neresektabilni (35-40%) ali metastatski (35-40%) PDAC, ki je neozdravljiv.

Sistemska terapija ima pomembno vlogo "pomočnika" v neoadjuvantnem in adjuvantnem zdravljenju PDAC, medtem ko je v paliativnem zdravljenju le-ta glavna.

## 2. Neoadjuvantna sistemska terapija (NAST)

Glavna indikacija za NAST je mejno resektabilni PDAC, vendar je v zadnjem času vse več mnenj, da prihaja v poštev tudi pri bolnikih z resektabilnim PDAC. Cilji prej omenjenega zdravljenja so:

- zmanjšanje velikosti tumorja in R0 resekcija,
- zmanjšanje števila pozitivnih bezgavk in uničenje morebitnih mikrometastaz,
- boljša selekcija bolnikov za operativno zdravljenje (pri določenih bolnikih bo prišlo do razsoja boleznih že med zdravljenjem z NAST).

Pred začetkom NAST je potrebno verificirati tumor. Po navadi se to opravi z biopsijo s tanko iglo (FNA) pod kontrolo endo ultrazvoka. V primeru obstruktivskega ikterusa, je potrebno le-tega razrešiti. Na voljo imamo več možnosti zdravljenja z NAST. Izbor je odvisen od starosti, fizične zmogljivosti bolnika in pridruženih boleznih.

	<b>Objektivni odgovor na zdravljenje</b>
Gemcitabin	10%
Gemcitabin + nabpaklitaksel	23%
<b>mFOLFIRINOX</b>	<b>39%</b>

Tabela 1: NAST in odgovor na zdravljenje

Ni enotnega mnenja glede NAST in sočasnega obsevanja. Podatki so si nasprotujoči, načeloma se ga ne svetuje. V prid slednjemu kažejo tudi rezultati klinične raziskave ALLIANCE (NAST vs NAST + RT), ki so bili objavljeni leta 2021. Bolniki, ki so bili zdravljeni le z NAST so imeli boljše rezultate (več bolnikov je bilo operiranih, več je bilo doseženih R0 resekcij, imeli so boljše 18-mesečno preživetje).

### 3. Adjuvantna sistemska terapija (AST)

5-letno preživetje radikalno operiranih bolnikov je slabo (~20%). Samo operativno zdravljenje ne zadošča za dolgotrajni nadzor boleznih, zato je potrebna še AST. Le-ta je indicirana pri vseh bolnikih, ki niso bili zdravljeni z NAST in so po resekciji PDAC, vključno s tumorji stadija 1.

Z AST je zaželeno začeti 4 do 8 tednov po operaciji, v primeru pooperativnih komplikacij, kar ni redkost, v 12 tednih po zaključenem operativnem zdravljenju.

Izbor AKT je ponovno odvisen od starosti bolnika in njegove fizične zmogljivosti ter pridruženih boleznih.

	<b>5-letno celokupno preživetje</b>
Brez KT	10%
Gemcitabin	21%
Gemcitabin + kapecitabin	28%
<b>mFOLFIRINOX</b>	<b>43%</b>

Tabela 2: AKT in 5-letno preživetje

Tudi pri adjuvantnem zdravljenju so si nasprotujoči podatki glede AST in sočasnega obsevanja. Smernice niso enotne. Zaradi lokalne kontrole pride mogoče v poštev pri bolnikih z R1 resekcijo in pozitivnimi bezgavkami.

### 4. Paliativna sistemska terapija (PST)

Večina bolnikov ima ob postavitvi diagnoze lokalno napredovalo bolezen ali so prisotni oddaljeni zasevki. Prav tako pri večini bolnikov, ki so bili zdravljeni z NAST ali AST, bo prišlo do ponovitve boleznih. Srednje

preživetje nezdravljenih bolnikov je le 3 do 4 mesece. Ob uporabi ST se je to skromno izboljšalo za 6 do 12 mesecev odvisno od uporabljene kemoterapije. Dezmoplastična stroma in mikrookolje tumorja, "voznik" mutacije ter pomanjkanje biomarkerjev so eni izmed razlogov slabše uspešnosti zdravljenja PDAC.

	Odgovor na zdravljenje (%)	Čas do napredovanja bolezni (meseči)	Celokupno preživetje (meseči)
Gemcitabin	8	3.5	5.6
Gemcitabin + nabpaklitaksel	23	5.5	8.5
<b>(m)FOLFIRINOX</b>	<b>32</b>	<b>6.4</b>	<b>11.1</b>

Tabela 3: PST v 1. liniji zdravljenja

	Odgovor na zdravljenje (%)	Celokupno preživetje (meseči)
Nanoliposomalni irinotekan	16.2	6.1
Pembrolizumab ( <i>MSI-H, dMMR, TMB &gt; 10 mut/MB</i> )	18	
Larotrectinib/Entrectinib ( <i>NTRK+</i> )	75	

Tabela 4: PST v 2. liniji zdravljenja

## 5. Zaključek

PDAC je veliki problem. Število na novo zbolelih bolnikov raste iz leta v leto, prav tako umrljivost. Še vedno ima večina bolnikov ob postavitvi diagnoze neozdravljivo bolezen. V zadnjem času vedno bolj poudarjajo pomen neoadjuvantnega zdravljenja v primeru lokalno napreodovalih, resektabilnih in mejno resektabilnih tumorjev. Zaradi agresivne narave tumorja se adjuvantno sistemsko zdravljenje priporoča pri vseh operiranih bolnikih s stadijem 1, 2 in 3. PST omogoča boljšo kakovost življenja bolnikov in daljše preživetje, ki je boljše ob uporabi kombinacije citostatikov, vendar na račun več neželenih sopojavnov. Rezultati kliničnih raziskav, ki so bili predstavljeni v letošnjem letu, žal, bistveno ne bodo spremenili sistemsko zdravljenje PDAC.

## Literatura

- Prirejeno po Rahib L, et al. Cancer Res 2014;74:2913
- Ryan DP, et al. N Engl J Med 2014;371:1039; 2 Cascinu S, et al. Ann Oncol 2010;21(suppl 5):v55; 3 Wolfgang CL, et al. CA Cancer J Clin 2013;63:31.
- Pancreatic Cancer ESMO Patient Guide Series based on the ESMO Clinical Practice Guidelines, 2018
- Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, Busch ORC, Wilmink JW, Daams JG, van Eijck CHJ, Groot Koerkamp B, Rasch CRN, van Tienhoven G; Dutch Pancreatic Cancer Group. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. Br J Surg. 2018 Jul;105(8):946-958. doi: 10.1002/bjs.10870. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29708592; PMCID: PMC6033157.

- Gemenetzis G, Groot VP, Blair AB, Laheru DA, Zheng L, Narang AK, Fishman EK, Hruban RH, Yu J, Burkhart RA, Cameron JL, Weiss MJ, Wolfgang CL, He J. Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection. *Ann Surg.* 2019 Aug;270(2):340-347. doi: 10.1097/SLA.0000000000002753. PMID: 29596120; PMCID: PMC6985003.
- Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluyi O, O'Reilly DA, Cunningham D, Wadsley J, Darby S, Meyer T, Gillmore R, Anthony A, Lind P, Glimelius B, Falk S, Izbicki JR, Middleton GW, Cummins S, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby T, Ma YT, Patel K, Sherriff D, Soomal R, Borg D, Sothi S, Hammel P, Hackert T, Jackson R, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Mar 11;389(10073):1011-1024. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28129987.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls) (Accessed on May 18, 2022)
- Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v56-68. doi: 10.1093/annonc/mdv295. Erratum in: *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv167-iv168. PMID: 26314780.
- Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, Mohile SG, Mumber M, Schulick R, Shapiro M, Urba S, Zeh HJ, Katz MH. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016 Jul 20;34(21):2541-56. doi: 10.1200/JCO.2016.67.5553. Epub 2016 May 31. PMID: 27247221.
- Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, Copur MS, Crane CH, Garrido-Laguna I, Krishnamurthi S, Moravek C, O'Reilly EM, Philip PA, Ramanathan RK, Ruggiero JT, Shah MA, Urba S, Uronis HE, Lau MW, Laheru D. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018 Aug 20;36(24):2545-2556. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9636. Epub 2018 May 23. PMID: 29791286; PMCID: PMC7504972.

## Zdravljenje duktalnega adenokarcinoma pankreasa – prikaz treh primerov Treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma - three case reports

Ela Markočič-Rojc, dr.med.<sup>1,2</sup>, Marija Ignjatović, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izveček

Duktalni adenokarcinom ima slabo preživetje. V zadnjem času ni bistvenih novosti v zdravljenju, ki se razlikuje glede na razširjenost bolezni in molekularne značilnosti tumorja. V prispevku so predstavljeni primeri treh bolnikov z različno napredovalim rakom pankreasa. Prvi je imel mejno resektabilen tumor in smo ga zdravili neoadjuvantno s sistemsko terapijo po shemi FOLFIRINOX, a se je po operaciji izkazalo, da gre za metastatsko bolezen, zato smo uvedli sistemsko zdravljenje po shemi gemcitabin + nab-paklitaksel. Drugi je primer bolnika, ki smo ga zdravili adjuvantno s kemoterapijo z gemcitabinom in kapecitabinom ter radioterapijo. Tretji bolnik pa je bil zdravljen s paliativnim sistemskim zdravljenjem zaradi metastaske bolezni. Po začetnem zdravljenju po shemi FOLFIRINOX smo uvedli vzdrževalno zdravljenje s PARP inhibitorjem, saj je imel mutacijo BRCA.

**Ključne besede:** duktalni adenokarcinom pankreasa, kemoterapija, PARP inhibitor, adjuvantno zdravljenje, neoadjuvantno zdravljenje.

### Abstract

Ductal adenocarcinoma has a poor survival rate. Recently, there have been no significant novelties in the treatment and it varies according to the prevalence of the disease and the molecular characteristics of the tumor. They are presented in this paper by case reports of three patients with pancreatic cancer of different stages. The first one had a marginally resectable tumor and we treated him neoadjuvantly with systemic therapy with FOLFIRINOX regimen, but after surgery it turned out that it is a metastatic disease, so we introduced systemic treatment with gemcitabine + nab paclitaxel. The second is the case report of a patient who was treated adjuvantly with chemotherapy with gemcitabine and capecitabine and radiotherapy. The third patient was treated with palliative systemic therapy due to metastatic disease. After the initial treatment with FOLFIRINOX scheme, maintenance was introduced with a PARP inhibitor as he had a BRCA mutation.

**Key words:** pancreatic ductal adenocarcinoma, chemotherapy, PARP inhibitor, adjuvant treatment, neoadjuvant treatment.

### 1. Uvod

Najpogostejši rak pankreasa je duktalni adenokarcinom. Ima eno od najslabših preživetij med raki v Sloveniji. Ob postavitvi diagnoze je operabilen le pri 15-20% bolnikov. Za ostale pride v poštev le paliativno sistemsko zdravljenje. V zadnjem času so vse bolj aktualni biomarkerji, ki nam pomagajo izbrati najbolj učinkovito zdravljenje za bolnika.

V nadaljevanju so predstavljeni primeri treh bolnikov z različno napredovalim rakom pankreasa.

### 2. Prvi primer – neoadjuvantno zdravljenje

Leta 2020 je 64-letni bolnik zbolel s tihim ikterusom. V lokalni bolnišnici je opravil slikovno diagnostiko in vstavev stenta v žolčevod z ERCP. Z eksplorativno laparotomijo z biopsijo so ugotavljali lokalni mejno resektabilni adenokarcinom vratu trebušne slinavke. Sklep konzilija je bil, da je bolnik kandidat za sistemsko zdravljenje in nato ponovno oceno glede eventuelne operabilnosti tumorja.

V eni od ambulant internističnih onkologov na Onkološkem inštitutu je bila uvedena sistemsko terapija po shemi modificirani FOLFIRINOX. Opravili smo tudi določitev biomarkerjev (NTRK, MMR, BRCA), ki so bili negativni. Na kontrolnih CT-jih prsnega koša in trebuha februarja 2021 je bila vidna stagnacija bolezni in dve drobni novonastali spremembi v jetrih za sledenje. Nadaljevali smo s sistemsko terapijo.

Maja 2021 so CT-ji pokazali regres primarnega tumorja in neopredeljenih sprememb v jetrih. Opravili smo še MRI zgornjega abdomna, ki je pokazal ostanek tumorja v vratu pankreasa, z možnimi patološkimi bezgavkami v okolici. Spremembe v jetrih so imele benigne karakteristike. Po pogovoru s kirurgom smo ponovili CT trebuha v treh fazah, na podlagi katerega se je kirurg odločil za operacijo. V vmesnem obdobju je bolnik po šestih ciklih terapije po shemi modificirani FOLFIRINOX prejemal terapijo po shemi FOLFIRI.

Avgusta 2021 je bila narejena totalna pankreatektomija, splenektomija in holecistektomija z biopsijo sprememb v jetrih. Patološko je šlo za pT2N1M1 R1 – biopsija spremembe v jetrih je pokazala, da gre za zasevek adenokarcinoma. Po operaciji je bolnik potreboval nadomestno zdravljenje z inzulinom.

Septembra 2021 smo beležili upad tumorskih markerjev in se odločili za sledenje. Novembra je prišlo do porasta markerjev brez prepričljivih znakov za napredovanje bolezni, zato smo nadaljevali s sledenjem.

Decembra 2021 so tumorski markerji še dodatno porastli, CT-ji pa so pokazali progres bolezni, zato smo januarja 2022 uvedli sistemsko terapijo I. reda po shemi gemcitabin + nab-paklitaksel. Marca 2022 je po CT-jih prišlo do progressa, a so tumorski markerji upadli, zato smo nadaljevali s terapijo po enaki shemi.

Bolnik je bil nekomplianten in je večkrat prišel na kontrolo s povišanimi vrednostmi krvnega sladkorja, ker se ni držal navodil iz diabetološke ambulante o shemi inzulina. Maja 2022 je bil krvni sladkor tako povišan, da smo ga iz ambulante napotili na internistično prvo pomoč. Od tam so ga poslali na sprejem v lokalno bolnišnico. Opuščen je bil z navodili o kontroli čez 1 teden v diabetološki ambulanti. Dogovorjeni smo bili, da nas po odpustu kontaktira za datum naslednjega pregleda na Onkološkem inštitutu. Bolnik se na kontrolo v diabetološki ambulanti ni zglasil, prav tako nas ni kontaktiral.

### **3. Drugi primer – adjuvantno zdravljenje**

Leta 2018 je 66-letni bolnik zaradi tihega ikterusa opravil diagnostiko v lokalni bolnišnici. Ugotavljali so operabilen tumor pankreasa, zato je bila napravljena operacija po Whippleju. Patološko je šlo za adenokarcinom glave trebušne slinavke, R1 resekcija, pozitivne so bile 3 od 15 bezgavk. Predstavljen je bil na konziliju, ki je bil mnenja, da je bolnik kandidat za dopolnilno radioterapijo in kemoterapijo.

V ambulanti internistične onkologije smo uvedli dopolnilno zdravljenje po shemi gemcitabin + kapecitabin zaradi slabše splošne kondicije. Po dveh ciklih je bolnik imel radioterapijo s kapecitabinom, preden smo nadaljevali s kemoterapijo po enaki shemi.

Po šestih ciklih zdravljenja je opravil CT-je prsnega koša in trebuha, ki niso pokazali znakov razsoja. Odločili smo se za sledenje, kjer je vztrajalo stabilno stanje do decembra 2019. Takrat je CT prsnega koša pokazal znake pljučne embolije, zato je bil bolnik hospitaliziran na Kliničnem oddelku za žilne bolezni UKC Ljubljana. Uvedli so antikoagulatno zdravljenje z varfarinom.

Marca 2020 je bila na CT-ju prsnega koša vidna manjša sprememba v desnem spodnjem pljučnem režnju za spremljanje, med tem ko je bil CT trebuha v mejah normale.

Zaradi melene je bil junija 2020 hospitaliziran na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo. Ugotavljali so aktivno krvavitev iz ulkusa anastomoze.

Bolnik je še naprej bil redno sleden, CT-ji so bili brez dinamike do marca 2022. Takrat se je sprememba v desnem spodnjem pljučnem režnju povečala. Napotili smo ga na Kliniko Golnik, kjer so potrdili, da gre za zasevek adenokarcinoma pankreasa. Po mnenju konzilija je bolnik opravil SBRT junija 2022. Kontrolni CT-ji v septembru so pokazali popoln regres spremembe DSpPR, v ostalem pa brez dinamike.

### **4. Tretji primer – zdravljenje metastatske bolezni**

50-letni bolnik s tihim ikterusom je oktobra 2019 opravil diagnostiko v lokalni bolnišnici. Ugotavljali so operabilni tumor pankreasa in opravili operacijo po Whippleju. Patološko je šlo za duktalni adenokarcinom glave pankreasa, pT3 N2, R1. Konzilij je bil mnenja, da je bolnik kandidat za dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo in radioterapijo.

V ambulanti internistične onkologije smo ponovili CT-je prsnega koša in trebuha pred predvideno uvedbo adjuvantne kemoterapije. Ugotovili smo razsoj v jetrih, pljučih in retroperitoneju. Uvedli smo sistemsko terapijo I. reda po shemi modificirani FOLFIRINOX. CT-ji so aprila 2020 pokazali regres sprememb. Nadaljevali smo z zdravljenjem.

Maja 2020 smo dobili izvid genetskega testiranja. Pri bolniku je šlo za različico BRCA2:c.7892T>C p.(Leu2631Pro). Ožji konzilij za genetsko svetovanje in testiranje je bil mnenja, da je bolnik kandidat za zdravljenje s PARP inhibitorji.

Po 5 ciklikih zdravljenja z modificiranim FOLFIRINOX-om je prišlo do slabšanja anemije in nevtropenije gradusa 2 kljub sekundarni preventivi z rastnimi dejavniki). Bolnik je nadaljeval z vzdrževalnim zdravljenjem s PARP inhibitorjem olaparibom. Avgusta 2020 so CT-ji pokazali stagnacijo bolezni, decembra pa popoln regres bolezni v pljučih, jetrih, vidne so le bezgavke, ki so bile mejne velikosti vendar manjše kot ob začetku zdravljenja. Bolnik nadaljuje z vzdrževalnim zdravljenjem, hodi na redne kontrole v ambulantno in opravlja redne CT kontrole, ki so brez dinamike. Ob tem je brez neželenih učinkov in je aktiven.

## 5. Zaključek

Rak pankreasa ima slabo prognozo in v zadnjih letih ni bilo bistvenih novosti v zdravljenju. Kljub temu pa ne smemo pozabiti na manjše skupine bolnikov, ki imajo zaradi specifičnih mutaciji več možnosti zdravljenja z novimi zdravili.

## Literatura

- M. Ducreux, A.S. Cuhna, C. Caramella, A. Hollebecque, P. Burtin, D. Goéré, T. Seufferlein, K. Haustermans, J.L. Van Laethem, T. Conroy, D. Arnold. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 26 (2015), pp. v56-v68, 10.1093/annonc/mdv295
- Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
- Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA*. 2021;326(9):851–862. doi:10.1001/jama.2021.13027

## Transplantacijska onkologija Transplant oncology

prof. dr. Blaž Trotovšek, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvleček

Incidenca malignih tumorjev jeter, tako primarnih kot sekundarnih se povečuje v svetovnem merilu. Radikalna kirurška odstranitev tumorjev in regionalnih bezgavk, ob pogosti hkratni uporabi intervencijskih radioloških metod, kemoterapije in imunoterapije, še vedno predstavlja zlati standard in omogoča najdaljše preživetje. Vse pomembnejša in tudi z dokazi podprta postaja transplantacijska onkologija. Največjo težavo predstavlja pomanjkanje organov primernih za presaditev. Presaditev jeter je po uvedbi Milanskih kriterijev, postala indikacija za presaditev bolnikov s hepatoceličnim rakom v cirotičnih jetrih. Presaditev je metoda izbora tudi jetrnem epitelioidnem hemangioendoteliomu in neresektabilnih zasevkih nevroendokrinih neoplazem v jetrih. Širjenje kriterijev pri bolnikih s hepatoceličnim rakom in presaditve jeter pri drugih malignih tumorjih jeter je danes predmet številnih raziskav.

Bolnikovemu splošnemu stanju, stanju jetrnega parenhima in stadiju bolezni prilagojeno zdravljenje, z uporabo različnih metod zdravljenja po presoji multidisciplinarne skupine strokovnjakov danes nudi bolniku največje upanje na dolgotrajno preživetje ob zadovoljivi kvaliteti življenja.

**Ključne besede.** Presaditev jeter, hepatocelični rak, rak žolčevodov, jetrni zasevki, preživetje.

### Abstract

The incidence of malignant liver tumors, both primary and secondary, is increasing worldwide. Radical surgical removal of tumors and regional lymph nodes, with the frequent simultaneous use of interventional radiological methods, chemotherapy and immunotherapy, still represents the gold standard and enables the longest survival. Transplant oncology is becoming increasingly important and evidence-based. The biggest problem is the lack of organs suitable for transplantation. After the introduction of the Milan criteria, liver transplantation became an indication for transplantation of patients with hepatocellular cancer in cirrhotic livers. Transplantation is also the method of choice for hepatic epithelioid hemangioendothelioma and unresectable tumors of neuroendocrine neoplasms in the liver. The expansion of criteria in patients with hepatocellular cancer and liver transplantation in other malignant liver tumors is the subject of many researches today. Treatment adapted to the patient's general condition, the condition of the liver parenchyma and the stage of the disease, using different treatment methods according to the judgment of a multidisciplinary group of experts, today offers the patient the best hope for long-term survival with a satisfactory quality of life.

**Key words:** Liver transplantation, hepatocellular carcinoma, bile duct cancer, liver transplants, survival.

### 1. Uvod

Pomembna novost je vpeljava presaditve jeter (PJ) v zdravljenje malignih jetrnih tumorjev, tako primarnih kot tudi zasevkov. Tako imenovana »transplantacijska onkologija« na področju jeter je trenutno predmet številnih raziskav. Uvajanje PJ v onkološko zdravljenje in uporaba transplantacijskih kirurških tehnik pri klasičnih resekcijah, pomembno pripomore k širjenju indikacij in povečanju števila bolnikov, ki jih lahko radikalno kirurško zdravimo in jim pomembno podaljšamo preživetje. Napredek na področju zdravljenja je večplasten. Na eni strani boljša diagnostika omogoča zgodnejše odkrivanje in natančnejšo opredelitev tumorjev in s tem tudi zgodnejše in uspešnejše predvsem kirurško zdravljenje. Neoadjuvantno zdravljenje s kemoterapijo, imunoterapijo in radioterapijo, postopki interventne radiologije in številni drugi omogočajo boljšo pripravo bolnikov za operativni poseg in nekaterim bolnikom, predhodno neprimernim za radikalno zdravljenje, le tega omogočijo. Izboljšana perioperativna priprava s prehransko podporo in vodenje po



posegu sta povečala število bolnikov, ki jih lahko kirurško uspešno zdravimo. Multidisciplinarni pristop je danes temelj sodobnega dela in nujen za doseganje boljših rezultatov.

PJ je vse bolj prepoznana metoda zdravljenja različnih boleznih s terminalno odpovedjo organa z namenom ozdravitve. Napredek v operativni tehniki, izbiri bolnikov in preprečevanju zavrnitve presajenih organov je privedel do izboljšanja preživetja po PJ. Enoletno preživetje po PJ danes dosega do 90% in petletno več kot 70%. Leta 1996 uvedeni Milanski kriteriji izbire bolnikov s hepatoceličnim rakom (HCC) so vodili do pomembnega izboljšanja preživetja in zmanjšanja števila ponovitev osnovne bolezni. Premišljena izbira bolnikov je ključ do uspeha PJ pri zdravljenju malignih tumorjev. Vloga PJ v onkologiji se neprestano spreminja. Kirurške tehnike presaditve in onkoloških resekcij na področju hepatopankreatobiliarne (HPB) kirurgije so se in se razvijajo hkrati. Tehnike, ki so se izkazale za uspešne pri PJ, danes uspešno uporabljamo pri resekcijah tumorjev. Avtotransplantacija jeter z ex vivo resekcijo sicer neodstranljivih tumorjev, »ante situ« resekcija s hipotermično perfuzijo in »en block« mobilizacija več organov so le nekatere med njimi. Prava vrednost in vpliv na preživetje tovrstnih zelo zahtevnih posegov še ni dokončno opredeljena. Takšni posegi se lahko izvajajo zgolj pri skrbno izbranih bolnikih v ustanovah, kjer hkrati poteka program presaditev in onkološke HPB kirurgije. Razvoj imunosupresivnih zdravil je omogočil preboj na področju uporabe PJ. V zgodnjem obdobju po PJ se danes uporabljajo protokoli prilagojeni posameznim skupinam bolnikov s kombinacijo več zdravil, večinoma steroidov, mikofenolat mofetila in kalcineurinskih inhibitorjev (CNI – tacrolimus, cyclosporine, idr.). Pomen m-TOR inhibitorjev (Evrolimus), ki bi lahko igrali pomembno vlogo predvsem v transplantacijski onkologiji še ni klinično potrjen. Vpliv na imunski sistem v preprečevanju zavrnitve predstavlja pri PJ zaradi malignih boleznih težavo, saj poveča tveganje za ponovitev bolezni. Njihova doživljenjska uporaba že sama po sebi poveča tudi tveganje za nastanek novih, raznovrstnih malignih boleznih.

Veliko težavo na področju PJ pri zdravljenju malignih boleznih predstavlja optimalna časovna uvrstitev PJ v zdravljenje. Alokacijski algoritmi, ki temelje na različnih točkovnikih, ne spodbujajo PJ pri bolnikih z ohranjeno funkcijo organa, kamor sodi velika večina bolnikov z maligno boleznijo. Ob pomanjkanju primernih organov je zato dostopnost do PJ pri bolnikih z malignimi boleznimi manjša. Uporaba dela organa živih dajalcev je ena od možnosti za skrajšanje čakalne dobe le teh bolnikov. Čeprav je poseg standarden predvsem v državah z nerazvitim darovanjem po možganski smrti, je poseg zahteven in ni razširjen po zahodnih državah, kjer je darovanje po smrti najbolj razvito.

Med splošno sprejete indikacije za PJ pri malignih boleznih danes štejemo: HCC znotraj Milanskih meril, jetrni epitelioidni hemangioendoteliom in neresektabilne zasevke nevroendokrinih neoplazem nizkega malignega potenciala omejene na jetra in z izvorom v prebavilih. Veliko raziskav poteka na področju zdravljenja s PJ predvsem pri perihilarnem holangiokarcinomu (pCCC) in neresektabilnih zasevkih kolorektalnega raka, manj pri intrahepatalnem holangiokarcinomu (iCCC). Med maligne tumorje jeter kjer PJ v bližnji prihodnosti ne bo ena od možnosti zdravljenja sodijo HCC v necirotičnih jetrih, fibrolamelarni karcinom jeter in angiosarkom jeter. Veliko je tudi poročil o posameznih primerih PJ zaradi drugih izjemno redkih malignih tumorjih z različnimi rezultati.

## **2. Hepatocelični karcinom (HCC)**

HCC je najpogostejši primarni rak jeter (> 80%) in je četrti najpogostejši z rakom povezan vzrok za umrljivost. Pri več kot 80% bolnikov se razvije v jetrni cirozi nastali zaradi različnih vzrokov. Kadar jetrna funkcija ni okrnjena, je resekcija s tumorjem prizadetega dela jeter metoda izbora. Na to vpliva tudi pomanjkanje za presaditev primernih organov. Navkljub temu, rezultati nekaterih študij kažejo boljše 5 in desetletno preživetje z nižjim številom ponovitev HCC po PJ v primerjavi z resekcijami. Nekateri bolniki s HCC v cirozi kljub določeni prednosti (MELD + 10 točk) na čakalni listi za PJ ne dočakajo le te zaradi rasti ali razsoja tumorja. PJ se zdi boljša možnost saj hkrati zdravimo osnovno bolezen – cirozo in maligno bolezen, kot posledico le te.

Izbira bolnikov za PJ je ključnega pomena. Milanski kriteriji za PJ pri HCC so danes splošno sprejeto merilo. Vključujejo vse bolnike z enim tumorjem velikim do 5 cm v premeru in tiste z dvema ali tremi tumorji premera do 3 cm, brez vraščanja v velike žile in razsoja izven jeter. Pričakovano petletno preživetje po PJ je višje od 70% s pričakovano ponovitvijo bolezni pri 10% to 15% bolnikov. Z razvojem vseh elementov zdravljenja s presaditvijo je prišlo do širjenja indikacij preko Milanskih kriterijev. UCSF (ang. University of California San Francisco) kriteriji so bili uvedeni v letu 2007. Vključujejo bolnike, ki imajo tumor premera do 6.5 cm ali 2 do 3 tumorje z največjim do 4.5 cm premera in vsoto vseh premerov manjšo

od 8 cm. Kmalu za tem so bili sprejeti tudi spremenjeni Milanski kriteriji imenovani "ang. up-to-seven criteria" kjer vsota števila tumorjev in premer največjega ne presega števila 7.

Vključitev biokemičnih parametrov v merila izbora je pomembna zaradi ocene biološkega potenciala tumorjev, saj le ta vpliva na potek bolezni in tako posredno tudi na izbor bolnikov za PJ. Najpogosteje uporabljeni biološki označevalec za HCC je zagotovo alfa-1-fetoprotein (AFP). Serumske vrednosti nad 1000 ng/ml so dober pokazatelj za prisotnost vraščanja v žile in pomemben napovedni dejavnik ponovitve bolezni po PJ. Pri bolnikih, ki so jim presadili del jeter živega dajalca so AFP vključili v razširjena merila (premer tumorja  $\leq 5$  cm, število tumorjev  $\leq 5$  in AFP  $\leq 500$  ng/ml). Ob uporabi teh meril se je bolezen ponovila pri 7.3% bolnikov v petih letih po PJ in število bolnikov primernih za presaditev se je povečalo za 19% v primerjavi z uporabo Milanskih kriterijev.

Različna sodobna merila so združena v tako imenovani »*Metroticket*«. Posplošeno ta merila prikazuje, da se pri bolnikih z višjim številom in večjim premerom tumorjev tveganje za umrljivost in ponovitev bolezni povečuje. AFP kot biokemijski marker agresivnosti tumorja je vključen v *Metroticket* 2.0, ki dopolnjuje napovedno vrednost modela. Model napoveduje 70% petletno preživetje pri bolnikih s HCC pri AFP pod 200 ng/ml in vsoti števila tumorjev velikosti največjega v cm, ki ne presega 7. Pri vrednosti AFP 200-400 ng/ml pred PJ, vsota števila tumorjev in velikost največjega v cm ne sme presegati 5 in pri AFP med 400 and 1000 ng/ml 4, da dosežemo podobno preživetje. Model je bil izpopolnjen z vključitvijo modificiranih RECIST kriterijev kot merila učinkovitosti neoadjuvantnih terapij. *Metroticket* z vsemi posodobitvami tako vse natančneje pomaga pri oceni tveganja za ponovitev bolezni in z njo povezane smrti.

### **3. Jetrni epitelioidni hemangioendoteliom (JEHE)**

JEHE je zelo redek primarni jetrni sarkom z incidenco 1-2 /1,000,000, ki je pogostejši pri ženskah. Naravni potek JEHE je nepredvidljiv, od počasi napredujočega do zelo agresivnega poteka. Pri 21% bolnikov je omejen na jetra. Zadnjih nekaj let je PJ metoda izbora zdravljenja. Raziskava Evropskega registra presaditev jeter (ang. European Liver Transplant Registry) je pri 59 bolnikih z JEHE, ki so jim presadili jetra, ugotovila pet- in desetletno preživetje 83% in 72%. Tudi pri bolnikih z izven jetrno razširjenostjo bolezni ni bilo slabše, saj je bilo desetletno preživetje 78%. V drugi raziskavi so ob spremljanju 149 bolnikov s PJ med 1984 in 2014 zaradi JEHE potrdili te rezultate s pet- in desetletnim preživetjem 80% in 74%. Bolniki so bili v tej raziskavi uvrščeni na listo pred PJ krajši čas, le 4 mesece. Največjo nevarnost za ponovitev bolezni po PJ zagotovo predstavljata vraščanje v večje jetrne žile in prizadetost regionalnih bezgavk. Analiza rezultatov po PJ pri bolnikih z JEHE in tistih s HCC znotraj Milanskih kriterijev je pokazala primerljivo preživetje. PJ torej verjetno omogoča dolgoročno preživetje pri bolnikih z JEHE, tudi ob prisotnosti izven jetrne razširjenosti bolezni.

### **4. Jetrni zasevki neuroendokrinih neoplazem (JZNN)**

Klinični potek pri bolnikih z neuroendokrinimi neoplazmami (NEN) je zelo različen in večinoma odvisen od stopnje diferenciacije samega tumorja. Pri dobro diferenciranih NEN (G1/G2), ki pogosto rastejo počasi, je potek običajno počasen in neagresiven. Slabše diferencirani tumorji rastejo veliko bolj agresivno in zgodaj zasevajo. PJ je na mestu kadar je bolezen omejena na jetra in predvsem pri bolnikih katerih NEN imajo izvor v prebavnem traktu. Presaditev pri NEN z izvorom drugje (npr. pljuča) je redko upravičena navkljub nekaterim obetavnim objavljenim rezultatom. Ocena prisotnosti oddaljenih zasevkov je pomembna za odločitev o PJ kot metodi zdravljenja. Metodi izbora za potrditev oddaljenih zasevkov NEN je PET/CT z [68Ga] Ga-DOTA-TATE, ki je trenutno najobčutljivejša metoda. Pri polovici bolnikov so zasevki omejeni samo na jetra. Kljub temu je samo 0.2-0.3% vseh PJ opravljenih pri bolnikih z JZNN. Raznolikost kliničnega poteka in številne možnosti zdravljenja (resekcija, ablacija, transarterijski posegi, zdravljenje z radionuklidom vezanim na peptidni receptor in različna medikamentna zdravljenja) otežujejo umestitev PJ pri zdravljenju JZNN. Pričakovano splošno petletno preživetje po PJ zaradi JZNN je 63% z visokim deležem ponovitve bolezni (31% to 57%). Sočasne večje resekcije, slabša diferenciacija tumorja in hepatomegalija so povezane z neugodnim izhodom in predstavljajo kontraindikacije za PJ. Leta 2007 so bili predstavljeni Milanski kriteriji izbora pri NEN za PJ. Ob upoštevanju le teh dosežemo lahko izjemno dobro pet- in desetletno preživetje 97% in 89%. Preživetje po PJ se je pokazalo za statistično značilno daljše kot pri 46 bolnikih s primerljivim tumorskim bremenom in JZNN brez PJ, kjer je bilo pet- in desetletno

preživetje 50.9% in 22.4%. Tudi stopnja ponovitve bolezni je nizka (13%) kar je podobno kot pri bolnikih s HCC znotraj Milanskih kriterijev zdravljenih s PJ.

## 5. Perihilarni holangiokarcinom (pCCC)

Polovico vseh holangiokarcinomov predstavlja pCCC, ki se pogosto razvije pri bolnikih s primarnim sklerozirajočim holangitisom (PSC). Radikalna resekcija nudi bolnikom do 50% možnosti petletnega preživetja. Žal velika večina bolnikov ni primerna za kirurško zdravljenje predvsem zaradi razširjenosti bolezni, okvare jeter ali lokalne neodstranljivosti. Zato je PJ ena od možnosti, saj predstavlja najradikalnejšo obliko resekcije. Ob začetnih slabih rezultatih s petletnim preživetjem 0-25% je navdušenje hitro izginilo. Po uvedbi neoadjuvantnega zdravljenja (kemo, tele-radio in brahiterapije) in skrbne izbire bolnikov (laparoskopska limfadenektomija pred PJ) so bili rezultati navdušujoči, z nizko stopnjo ponovitve bolezni (23%) in petletnim preživetjem 65%. Vendar je izpad s čakalne liste za PJ zaradi napredovanja bolezni zelo visok (0-66%). Izjemni rezultati so bili povod, da lahko bolniki pridobe dodatne točke na čakalni listi, med drugimi tudi pri Eurotransplantu.

Še vedno ostaja odprto vprašanje uspešnosti PJ v primerjavi s klasično resekcijsko terapijo. Primerjave resekcije in PJ za zdravljenje pCCC kažejo nasprotujoče si rezultate. Zadnja primerjava je pokazala, da je preživetje po PJ boljše tudi takrat (54% proti 29%) kadar opravimo resekcijo pri bolnikih, ki izpolnjujejo kriterije za PJ (tumor < 3 cm, brez širjenja v bezgavke in izven jeter). Tudi multicentrična raziskava je potrdila te rezultate, saj je bilo petletno preživetje po PJ 64% in po resekciji 18%. Večina raziskav upošteva zgoraj navedena merila za PJ pri pCCC in pristop z neoadjuvantnim zdravljenjem. Sami protokoli neoadjuvantnega zdravljenja se razlikujejo in pred uvajanjem morajo vsi bolniki imeti dominantno zožitev žolčevoda in pozitivno biopsijo po krtačenju ali povišan CA19-9 (nad 100 U/ml) brez holangitisa. Vloga sočasne cefalične pankreatoduodenektomije še ni razjasnjena.

## 6. Intrahepatični holangiokarcinom (iCCC)

Je drugi najpogostejši primarni jetrni karcinom, katerega incidenca narašča. Pojavi se lahko v jetrih s cirozo ali brez nje. Radikalna resekcija jeter in limfadenektomija je metoda izbora kadar je izvedljiva. Zdravljenje iCCC s PJ ni razširjeno zaradi slabih rezultatov (petletno preživetje 0-30%). Večina obetajočih rezultatov je iz manjših raziskav, ki so vključevale bolnike z naključno odkritimi iCCC manjšimi od 2 cm. Pri teh bolnikih so ugotavljali petletno preživetje 51% in pri 36% se v tem obdobju bolezen ni ponovila. V drugi raziskavi so bolniki z naključno odkritimi tumorji manjšimi od 2 cm po PJ imeli petletno preživetje 65% in tisti z večjimi le 45%. Pri prvih se je bolezen v petih letih ponovila pri 18% in pri drugih v 39%. Ugotovimo lahko, da navkljub nekaterim spodbudnim rezultatom, PJ pri iCCC ni standardno zdravljenje in je bolj domena kliničnih študij pri bolnikih z iCCC  $\leq 2$  cm, ki so sposobni za neoadjuvantno zdravljenje in je le to tudi učinkovito.

## 7. Zasevki kolorektalnega raka

Zaradi slabih rezultatov v preteklosti je bila PJ kot metoda zdravljenja neodstranljivih zasevkov kolorektalnega raka (ZKRR) v jetrih opuščena, a ponovno zbujajo zanimanje po uspehih v zadnjih letih. Polovica bolnikov s kolorektalnim rakom, ki je ena od najpogostejših malignih bolezni, kadarkoli v poteku bolezni razvije jetrne zasevke, ki najodločilneje vplivajo na preživetje bolnikov. Metoda izbora zdravljenja ZKRR je resekcija in kadar je možna omogoča petletno preživetje 30% do 60% tudi v bolj napredovalih stadijih bolezni. Vendar je tovrstno zdravljenje možno zgolj pri četrtini bolnikov. Kadar kirurško zdravljenje ni možno je preživetje bolnikov slabše. V raziskavi SECA-I leta 2013 v katero so bili vključeni bolniki z neodstranljivimi ZKRR, so po PJ ugotavljali 60% petletno preživetje. Žal je bila ponovitev bolezni zelo pogosta, vendar je bilo zdravljenje le te z resekcijami in kemoterapijo uspešno. V nadaljevanju raziskave imenovanem SECA-II je bilo petletno preživetje še boljše (83%). Ponovitev bolezni so ugotavljali pri 65% bolnikov po treh letih. Po letu 2005 se je preživetje bolnikov s ZKRR zdravljenih s PJ pomembno izboljšalo, medtem je pogostost ponovitve bolezni ostala enaka.

Najpomembnejša se zdi pravilna izbira bolnikov z neodstranljivimi ZKRR zdravljenimi s PJ. Neodvisni napovedni dejavniki neuspeha so: tumor večji od 5,5 cm, CEA višji od 80  $\mu\text{g/l}$ , interval krajši od dveh let po odstranitvi kolorektalnega raka do PJ zaradi ZKRR in neučinkovita kemoterapija. Dobro vodilo za oceno

tveganja neuspeha zdravljenja s PJ je točkovnik Oslo. Vrednost 2 ali manj Oslo točkovnika zagotavlja petletno preživetje dveh tretjin bolnikov zdravljenih s PJ in pri višjih vrednostih zgolj 17%. Trenutno mednarodna priporočila priporočajo PJ pri neodstranljivih ZKRR ob: boleznih omejeni izključno na jetra, vrednosti točkovnika OSLO  $\leq 2$ , minimalni imunosupresiji in agresivnem zdravljenju ponovitev bolezni ob ponovitvi. Vloga mTOR zaviralcev, navkljub njihovem pričakovanemu proti tumorskemu delovanju, ni bila potrjena. Ugotavljali so pomembno višjo stopnjo zavrnitev v primerjavi z običajnimi protokoli, ki temelje na uporabi kalcineurinskih zaviralcev.

Potekajo številne študije, ki poskušajo odgovoriti na številna vprašanja povezana s PJ pri neodstranljivih ZKRR v jetrih.

Odgovori bodo zagotovo dopolnili zakladnico znanja in PJ še bolj trdno umestili kot eno od možnih oblik zdravljenja ZKRR.

## 8. Zaključki

Hiter razvoj vseh področij medicine vodi v zgodnejše odkrivanje tako benignih kot tudi rakavih bolezni jeter. PJ postaja vse bolj uveljavljen način zdravljenja tudi malignih bolezni jeter. Izbor primernih bolnikov, ki bodo od imeli od PJ največjo korist, je predmet številnih raziskav. Večje število pridobljenih primernih organov za presaditev bo omogočilo širjenje dejavnosti tudi na področju PJ pri tumorjih jeter.

## Literatura

- Hibi T, Sapisochin G. What is transplant oncology? *Surgery*. 2019; 165: 281-5.
- Durand F. How to improve long-term outcome after LT? *Liver Int*. 2018; 38 Suppl 1: 134-8.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. LT for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996; 334: 693-9.
- Menahem B, Lubrano J, Duvoux C, Mulliri A, Alves A, Costentin C, et al. LT versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: An attempt to perform an ideal meta-analysis. *Liver Transpl*. 2017; 23: 836-44.
- Mazzaferro V. Results of LT: with or without Milan criteria? *Liver Transpl*. 2007; 13: S44-47.
- Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After LT for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2018; 154: 128-39.
- Lerut JP, Orlando G, Adam R, Schiavo M, Klempnauer J, Mirza D, et al. European Liver Transplant R. The place of LT in the treatment of hepatic epitheloid hemangioendothelioma: report of the European liver transplant registry. *Ann Surg*. 2007; 246: 949-57.
- Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J, Miceli R, Bhoori S, Bongini M, et al. The Long-Term Benefit of LT for Hepatic Metastases from Neuroendocrine Tumors. *Am J Transplant*. 2016; 16: 2892-902.
- Ethun CG, Lopez-Aguilar AG, Anderson DJ, Adams AB, Fields RC, Doyle MB, et al. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease. *Ann Surg*. 2018; 267: 797-805.
- Hibi T, Rela M, Eason JD, Line PD, Fung J, Sakamoto S, et al. Liver Transplantation for Colorectal and Neuroendocrine Liver Metastases and Hepatoblastoma. Working Group Report From the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation*. 2020; 104: 1131-1135.

## MR staging karcinoma rektuma – kaj želi klinik izvedeti od radiologa MR staging of rectal carcinoma - what the clinician needs to know from the radiologist

Anja Meden Boltežar, dr. med.<sup>1,2</sup>, Nina Boc, dr. med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Inštitut za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvleček

Pri bolnikih s karcinomom rektuma je v sklopu zamejitvenih preiskav glede na trenutne smernice potrebno opraviti MR preiskavo medenice. Pri tem je pomembna tako tehnična izvedba preiskave, kot tudi struktura samega izvida, ki ga pripravi radiolog. Ključni podatki, ki jih mora vsebovati izvid so: T in N status, oddaljenost od anokutane in anorektalne linije, podatek o infiltraciji analnega kompleksa, odnos tumorja glede na mezorektalno fascijo in podatek o ekstramuralni vaskularni invaziji. Za dobro izvedbo preiskave in pripravo izvida je ključna komunikacija med napotnim zdravnikom in radiologom. Podatki s katerimi želi radiolog razpolagati med pripravo izvida so: izvid digitorektalnega pregleda, izvid rektoskopije ali kolonoskopije z opisano globino na kateri leži tumorska formacija in patohistološki izvid tumorske formacije. Dobra komunikacija v smislu posredovanja izvidov vseh opravljenih preiskav in kliničnega statusa je še toliko bolj pomembna v sklopu sledenja po neoadjuvantnem zdravljenju, saj je le s slikovnimi preiskavami včasih težko ločiti med postterapevtskimi spremembami in ostankom tumorja.

**Ključne besede:** MR medenice, karcinom rektuma, zamejitvene preiskave, sledenje po neoadjuvantnem zdravljenju

### Abstract

In patients with rectal carcinoma, a magnetic resonance (MR) imaging of the pelvis is required according to the current guidelines. Both, the technical execution MR and the structure of the report itself, prepared by the radiologist, are important here. The key data that must be included in the report are: T and N status, distance from the anocutaneous and anorectal lines, data on infiltration of the anal complex, relationship of the tumor to the mesorectal fascia and data on extramural vascular invasion. Communication between the referring clinician and the radiologist is crucial for the successful execution of the examination and the preparation of the report. The data that the radiologist needs from the clinician during the preparation of the report are: the results of the digitorectal examination, the results of the rectoscopy or colonoscopy with the described depth at which the tumor formation lies and the pathohistological result of the tumor formation. Good communication in the sense of conveying the results of all tests performed and the clinical status is all the more important as part of the follow-up after neoadjuvant treatment, since it is sometimes difficult to distinguish between post-therapeutic changes and residual tumor with imaging alone.

**Key words:** MRI of the pelvis, rectal carcinoma, restrictive investigations, follow-up after neoadjuvant treatment

### 1. Uvod

Magnetna resonanca (MR) medenice je ena izmed ključnih diagnostičnih metod v sklopu zamejitvenih preiskav, ki so potrebne pred začetkom zdravljenja karcinoma rektuma glede na aktualne slovenske smernice zdravljenja karcinoma debelega črevesja in danke. Omenjena preiskava je prav tako nujna v primeru restaginga. Z MR preiskavo medenice pridobimo podatek o lokalnem obsegu bolezni, oceno razširjenosti bolezni pa nam poda CT preiskava prsnega koša in trebuha opravljena po intravenozni aplikaciji kontrastnega sredstva. Da je opravljena MR preiskave tudi diagnostična, je potrebno zadostiti nekaterim tehničnim kriterijem, ki so vezani na samo izvedbo omenjene preiskave. Preiskava mora biti opravljena z zunanjo tuljavo 1,5T ali 3,0T. Rutinski protokol naj bi zajemal T2 poudarjene sekvence, sekvence z difuzijo (DWI), ki so še posebej pomembne pri ponovni preiskavi za oceno učinka zdravljenja, debelina rezin ne sme presegati 3 mm, tranzverzalne in koronarne sekvence morajo biti angulirane glede

na kot rektuma, v primeru nizkoležečih tumorjev pa je potrebna tudi angulacija glede na analni kanal za natančno oceno prizadetosti sfinktra. Kot možnosti izboljšanja kvalitete same preiskave je v literaturi mogoče zaslediti tudi klistiranje bolnika pred preiskavo, uporabo spazmolitika, ki ga bolniku apliciramo intramuskularno z namenom zmanjšanja artefaktov zaradi peristaltike črevesja pri visoko ležečih tumorjih in polnjenje rektuma z gelom, ki naj bi zmanjšalo možnost nastanek artefaktov zaradi intraluminalnih plinov. Nobena od omenjenih metod ni brez slabosti in posledično ni del splošnega konsenza.

## **2. Kaj želi klinik izvedeti**

Za klinika je bolj kot podatek o izvedbi same preiskave pomembna struktura izvida MR medenice pri bolniku s karcinomom rektuma. Izvid, ki ga pripravi radiolog mora zajemati sledeče podatke o tumorju: oddaljenosti spodnjega roba tumorja od anorektalne črte in anorektalne linije v cm, dolžino tumorja v cm, izgled in tip rasti tumorja ( polipoiden / soliden / mucinozen), T stadij - globina invazije tumorja, infiltracija analnega kompleksa in puborektalne mišice, N stadij – status bezgavk, CRM – najmanjša razdalja tumorja do MRF v mm in mesto najmanjše oddaljenosti od MRF z opisom lege glede na uro in EMVI - ektramuralna vaskularna invazija. Na tem mestu velja omeniti, da je poleg vsega zgoraj naštetega ključen tudi izčrpen in natančen anatomski opis tumorja, ki lahko poda ključne informacije v primeru dilem glede nadaljnjega zdravljenja. Za natančno in zanesljivo interpretacijo MR preiskave, je ključna tudi komunikacija med klinikom in radiologom.

## **3. Kaj potrebuje radiolog za uspešno pripravo izvida**

Podatki s katerimi želi radiolog razpolagati že pred pripravo izvida so: digitorektalni status, izvid rektoskopije ali kolonoskopije z opisano globino na kateri leži tumorska formacija in patohistološki izvid vzorca tkiva odvzetega iz tumorske formacije. Ker z MR preiskavo ne moremo natančno ločiti med 62 T1 in T2 tumorji, je na tem mestu ključen tudi podatek o tem ali je bolnik predhodno opravil endoskopski UZ (EUZ) in izvid opravljenega EUZ. Posebna entiteta je tudi sledenje bolnikov s karcinomom rektuma v sklopu neoperativnega pristopa po totalnem neoadjuvantnem zdravljenju (watch & wait). Pred MR medenice v sklopu restaginga po zaključenem totalnem neoadjuvantnem zdravljenju je potrebno opraviti digitorektalni pregled, endoskopski pregled ter pridobiti izvid in slikovni material izhodiščnega MR medenice pred zdravljenjem. Z EUZ, CT in MR preiskavami lahko precej zanesljivo ocenimo regres tumorja po terapiji, težavo pa predstavljajo postterapevtske spremembe, ki jih s slikovnimi metodami težje razlikujemo od ostanka tumorja. Kljub temu, da je MR medenice najbolj zanesljiva metoda za oceno morebitnega ostanka tumorja, pa mora biti tako kot zamejitvena preiskava tudi tehnično pravilno izvedena, pri čemer so ključne T2 obtežene sekvence in DWI. Ključni podatki, ki jih mora radiolog navesti v izvidu opravljene preiskave so: prisotnost ostanka tumorja in/ali fibroze, oddaljenost spodnjega dela ostanka tumorja od anokutane in anorektalne linije, velikost tumorja in tumorskega ostanka znotraj MRF, velikost in število suspektnih bezgavk znotraj in izven MRF, najmanjša razdalja tumorja do MRF in mesto najmanjše oddaljenosti od MRF z opisom lege glede na uro. Izvid MR medenice v sklopu restaginga je veliko bolj poveden ob korelaciji z izvidom digitorektalnega pregleda, izvidom endoskopske preiskave ter predhodnimi slikovnimi preiskavami, za kar je ponovno ključna dobra komunikacija med klinikom in radiologom.

## **3. Zaključek**

Za dobro izvedbo MR preiskave in pripravo izvida je ključna komunikacija med napotnim zdravnikom in radiologom. Podatki s katerimi želi radiolog razpolagati med pripravo izvida so: izvid digitorektalnega pregleda, izvid rektoskopije ali kolonoskopije z opisano globino na kateri leži tumorska formacija in patohistološki izvid tumorske formacije. Dobra komunikacija v smislu posredovanja izvidov vseh opravljenih preiskav in kliničnega statusa je še toliko bolj pomembna v sklopu sledenja po neoadjuvantnem zdravljenju, saj je le s slikovnimi preiskavami včasih težko ločiti med postterapevtskimi spremembami in ostankom tumorja.

Ključni podatki, ki jih mora radiolog navesti v izvidu opravljene preiskave so: prisotnost ostanka tumorja in/ali fibroze, oddaljenost spodnjega dela ostanka tumorja od anokutane in anorektalne linije, velikost

tumorja in tumorskega ostanka znotraj MRF, velikost in število suspektnih bezgavk znotraj in izven MRF, najmanjša razdalja tumorja do MRF in mesto najmanjše oddaljenosti od MRF z opisom lege glede na uro. Izvid MR medenice v sklopu restaginga je veliko bolj poveden ob korelaciji z izvidom digitorektalnega pregleda, izvidom endoskopske preiskave ter predhodnimi slikovnimi preiskavami, za kar je ponovno ključna dobra komunikacija med klinikom in radiologom.

## Literatura

- Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke [Internet]. Onko-i.si. 2020 [pridobljeno 17. 10. 2022]. Dostopno na spletni strani: [https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna\\_knjiznica/smernice/priporocila\\_za\\_obravnavo\\_bolnikov\\_z\\_rakom\\_debelega\\_crevesa\\_in\\_danke\\_2020.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/priporocila_za_obravnavo_bolnikov_z_rakom_debelega_crevesa_in_danke_2020.pdf).
- Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmocker S, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgical Oncology*. 2012;19(7):2212–23.
- Beets-Tan RG, Lambregts DM, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European society of gastrointestinal and abdominal radiology (ESGAR) consensus meeting. *European Radiology*. 2017;28(4):1465–75.
- Horvat N, Carlos Tavares Rocha C, Clemente Oliveira B, Petkovska I, Gollub MJ. MRI of rectal cancer: Tumor staging, imaging techniques, and Management. *RadioGraphics*. 2019;39(2):367–87.
- Santiago I, Figueiredo N, Parés O, Matos C. MRI of rectal cancer—relevant anatomy and staging key points. *Insights into Imaging*. 2020;11(1).

## Kratek režim obsevanja ali kemoradioterapija ali brez obsevanja v predoperativnem zdravljenju raka danke?

### Short radiation regimen or chemoradiotherapy or no radiation in the preoperative treatment of rectal cancer?

prof. dr. Vaneja Velenik, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>1</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

#### Izveček

Zdravljenje raka danke se je v zadnjem desetletju korenito spremenilo. Predoperativni kratek režim obsevanja ali kemoradioterapija ostajata zlati standard. Z namenom doseganja čim višjega deleža popolnih odgovorov na zdravljenje in s tem izogib operaciji, ki jo lahko spremljajo številni zapleti ter slabša kakovost življenja, se je uveljavil koncept totalnega neoadjuvantnega zdravljenja in strategija sledenja pri bolnikih s popolnim kliničnim odgovorom. Pri podskupini bolnikov z rakom danke, ki izražajo mikrosatelitno nestabilnost, pa imunoterapija odpira novo možnost uspešnega zdravljenja, pri kateri se bolnik lahko izogne vsem standardnim modalitetam, kot so obsevanje, kemoterapija in operacija.

**Ključne besede:** kratek režim obsevanja, kemoradioterapija, totalno neoadjuvantno zdravljenje, imunoterapija

#### Abstract

The treatment of rectal cancer has changed radically in the last decade. Preoperative short radiation regimen or chemoradiotherapy remains the gold standard. In order to achieve the highest possible proportion of complete responses to treatment and thereby avoid surgery, which can be accompanied by numerous complications and a lower quality of life, the concept of total neoadjuvant treatment and a follow-up strategy in patients with a complete clinical response has been established. For a subset of rectal cancer patients who express microsatellite instability, however, immunotherapy opens up a new possibility of successful treatment, in which the patient can avoid all standard modalities such as radiation, chemotherapy and surgery.

**Key words:** short radiation regimen, chemoradiotherapy, total neoadjuvant treatment, immunotherapy

## 1. Predoperativno obsevanje

V predoperativnem zdravljenju raka danke lahko uporabimo različne strategije : kratek režim obsevanja (5x5 Gy) s takojšnjo ali odloženo operacijo ter dolg režim obsevanja (28x1,8 Gy) s konkomitantno kemoterapijo (ti.kemoradioterapija). Prvi je terapija izbire v Evropi, drugi pa v ZDA. Zaradi kratkotrajnega zdravljenja je kratek režim cenejši, za bolnika je udobnejši, komplanca je boljša. Odložena operacija omogoča zmanjšanje tumorja in posledično višji delež operacij z ohranitvijo danke, ki pa je v primerjavi s kemoradioterapijo nižji. Kemoradioterapijo poleg višjega deleža ohranitve danke spremlja tudi manjša morbiditeta in boljša kakovost življenja. Rezultati nekaterih prospektivnih raziskav nakazujejo, da v dolgoročnem izhodu bolezni med njima ni razlik, le pri primarno nizko ležečih tumorjih je po kratkem režimu delež lokalnih ponovitev statistično značilno višji. Vkolikor se v Slovenji odločimo za kemoradioterapijo, se le-ta od ostalih centrov razlikuje v hipofrakcionaciji, tj. obsevanju z višjimi dnevni odmerki v krajšem času (22x2,1-2,2 Gy), kemoterapijo s kapecitabinom pa bolniki prejema od prvega do zadnjega dne obsevanja brez prekinitve ob neobsevalnih dneh (vikendih, praznikih).

## 2. Totalno neoadjuvantno zdravljenje

Tako kratek režim kot kemoradioterapija sta lahko sestavni del totalnega neoadjuvantnega zdravljenja (TNT), pri katerem je vsa kemoterapija (KT) vmeščena v preoperativno obdobje. Indikacije za TNT so v



ameriških smernicah zelo široke in ga priporočajo pri vseh lokalno napredovalih tumorjih. V Evropi ga omejujemo le na tumorje z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (T4, N2, s tumorjem zajeta mezorektalna fascija, patološke lateralne bezgavke ali ekstramuralna venska invazija). Kombinacije systemskega zdravljenja in obsevanja so lahko različne: uvodni kemoterapiji sledi obsevanje po kratkem režimu ali kemoradioterapija, ali obratno, kemoterapijo apliciramo v konsolidacijskem obdobju pred operacijo. V Sloveniji TNT zajema štiri kroge uvodne KT, kemoradioterapijo in dva konsolidacijska kroga KT. S tem pristopom dosegamo pri tumorjih z najvišjim tveganjem za ponovitev bolezni kar 31% delež popolnih odgovorov na zdravljenje (kliničnih ali patoloških). Nedavno objavljeni rezultati raziskave RAPIDO, v kateri so primerjali klasično zdravljenje (predoperativno kemoradioterapijo, operacijo in pooperativno KT) s TNT (kratek režim obsevanja s konsolidacijsko KT), kažejo na višjo učinkovitost TNT: višji delež popolnih patohistoloških odgovorov (28.4% proti 14.3%), nižji delež pojava oddaljenih zasevkov (20% proti 26.8%) ter nižji delež bolnikov z neuspešnim zdravljenjem karcinoma (23.7% proti 30.4%). Delež radikanih resekcij je bil primerljiv, prav tako 3-letno preživetje in lokalna kontrola. V podobno zasnovani raziskavi STELLAR pa so bolniki zdravljeni s TNT imeli celo boljše 3-letno celokupno preživetje (86.5% proti 75.2%).

Primerjava učinkovitosti indukcijske oziroma konsolidacijske KT ob kemoradioterapiji v OPRA raziskavi je po 3 letih sledenja bolnikov pokazala jasno prednost konsolidacijskega pristopa: pri 58% bolnikov, zdravljenih s konsolidacijsko KT, je prišlo do popolnega kliničnega odgovora na zdravljenje in s tem do možnosti ohranitve danke v primerjavi z le 43%, zdravljenih z uvodno KT. Raziskovalci predvidevajo, da je prednost pričetka zdravljenja s kemoradioterapijo v daljšem časovnem intervalu od zaključka obsevanja do kontrolnih preiskav pred operacijo in s tem dana možnost nadaljnega zmanjševanja tumorja vse do popolnega odgovora.

### 3. Imunoterapija

S predoperativnim multimodalnim zdravljenjem in operacijo sicer dosegamo popolni patohistološki odgovor pri četrtini do tretjini bolnikov, vendar je le-to povezano z izrazitimi zapleti in toksičnostjo – vključno s perioperativno smrtnostjo, črevesno, urinsko disfunkcijo, neplodnostjo, trajno kolostomo in slabšo kakovostjo življenja. Zaradi zapletov po operaciji in visokega deleža bolnikov s popolnim odgovorom in s tem dobro prognozo se uveljavlja neoperativni pristop zdravljenja. Bolniki s popolnim kliničnim odgovorom, ki so le sledeni, imajo primerljivo preživetje kot tisti, ki so tudi operirani.

V želji doseganja čim višjega deleža popolnih kliničnih odgovorov se preizkušajo različne strategije, predvsem intenzifikacija kemoterapevtskega ali obsevalnega zdravljenja, v zadnjem obdobju pa tudi imunoterapija.

Imunoterapija je spremenila potek številnih vrst raka, ki so imeli v preteklosti slabo prognozo, kot so napredovali pljučni rak, melanom, rak mehurja ter rak glave in vratu. V zadnjih nekaj letih se vloga imunoterapije glede pri raku debelega črevesa veča, zlasti v podskupinah z mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI), pri katerih se kaže učinkovitost zaviralcev programirane smrti (PD-1). Nedavno objavljeni rezultati raziskave Andreje Čerček s sodelavci, v kateri so bolniki z rakom danke in MSI prejeli 6 mesecev dostarlimab kot uvodno zdravljenje, so zamajali temelje prepričanja o potrebi predoperativne kemoterapije in obsevanja. Pri zaporednih 14 bolnikih je prišlo do popolnega kliničnega odgovora, tako da niso potrebovale ne kemoterapije ne obsevanja. Po letu dni sledenja pri nikomer niso ugotovili progressa osnovne bolezni.

### Literatura

- Peeters KCMJ, van de Velde CJ, Leer JWH, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients — a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005;23:6199-205.
- Tuta M, Boc N, Brecelj E, Peternel M, Velenik V. Total neoadjuvant therapy vs standard therapy of locally advanced rectal cancer with high-risk factors for failure. *World J Gastrointest Oncol*. 2021;13(2):119-130.

- Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM. Et al. 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 Jan;22(1):29-42.
- Goffredo P, Quezada-Diaz FF, Garcia-Aguilar J, Smith JJ. Non-Operative Management of Patients with Rectal Cancer: Lessons learnt from the OPRA Trial. *Cancers* 2022; 14 (13):3204.
- Jin J, Tang Y , Hu C , Jiang LM , Jiang J , Li N , et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *J Clin Oncol* 2022; 40(15):1681-92.
- Cercek A, Sinopi J, Weiss J, Shia J, Lemandola-Essel M, El Dika IH, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *New Engl J Med* 2022; 386:2363-76.

## Oligometastatski rak debelega črevesa in danke: prikaz primera Oligometastatic colorectal cancer: a case report

Luka Puzigača, dr.med.<sup>1,2</sup>, asist. mag. Ajra Šečerov-Ermenc, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvleček

Rak debelega črevesa in danke lahko napreduje v oligometastatsko bolezen. Napredki v zgodnjem odkrivanju in intenzivnem sistemskem zdravljenju omogočajo čedalje boljše odgovore na zdravljenje in dolgoročno sistemsko kontrolo bolezni. Pojavlja se vprašanje dolgoročnega vodenja oligometastatskih bolnikov. Kirurška resekcija zasevkov lahko pripomore k izboljššanem preživetju, omogoča kurativnost posega ali podaljša interval brez sistemskega zdravljenja, je pa pogosto omejena z anatomijo, invazivnostjo in morbiditeto takšnega pristopa. Stereotaktično obsevanje (SBRT) zasevkov omogoča zelo učinkovito in natančno zdravljenje zasevkov v nizkem številu obsevalnih odmerkov in s tem zelo dobro in dolgoročno lokalno kontrolo z minimalno invazivnostjo in morbidnostjo. Ta prikaz primera prikazuje zgodbo bolnika, zdravljenega na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

**Ključne besede:** oligometastatski rak debelega črevesa in danke, stereotaktično obsevanje (SBRT)

### Abstract

Colorectal cancer can progress to oligometastatic disease. Advances in early detection and intensive systemic treatment enable increasingly better responses to treatment and long-term systemic control of the disease. The question of long-term management of oligometastatic patients arises. Surgical resection of implants may contribute to improved survival, enable curative intervention or prolong the systemic treatment-free interval, but is often limited by the anatomy, invasiveness and morbidity of such an approach. Stereotactic radiation (SRS) of metastases enables very effective and precise treatment with a low number of radiation doses and thus very good and long-term local control with minimal invasiveness and morbidity. This case report shows the story of a patient treated at the Oncology Institute in Ljubljana.

**Key words:** oligometastatic colorectal cancer, stereotactic radiation (SRS)

### 1. Uvod

Stereotaktično obsevanje (SBRT) je natančna, visokodozna metoda lokalnega zdravljenja, kjer se s pomočjo linearnega pospeševalnika na tarčo aplicira visoka doza sevanja, v nizkem številu frakcij. Znanstveno-tehnološki napredek ter sprememba miselnosti in doktrin v onkologiji omogočata širjenje indikacij, kjer je radikalno zdravljenje še vedno mogoče in učinkovito, in vse več bolnikov, nekoč predvidenih le za najboljše podporno zdravljenje, sedaj lahko zdravimo z radikalnim namenom. Cilj tega prikaza primera je ilustracija uporabe SBRT pri oligometastatskih bolnikih.

### 2. Klinični primer

67-letni bolnik je prvič prišel v obravnavo na OI februarja 2018. Šlo je za bolnika brez družinske obremenjenosti z malignimi boleznimi, s sladkorno boleznijo tip 2, arterijsko hipertenzijo, bipolarno motnjo, znanim sistolnim šumom ter prekomerno prehranjenostjo. Ob dolgotrajni obstipaciji in občasnih hemohezijah je pri bolniku bila sprožena diagnostika, izvid kolonoskopije je pokazal 50x70 mm eksulceriran, infiltrativno rastoč tumor v rektumu, 9 cm od anokutane linije, torej v srednji tretjini. Slikovna diagnostika je tumor opredelila kot cT3 N2 MRF- EMVI- (MR), brez razsoja v trebuhu ali prsnem košu (CT). Sledila je predstavitev na gastro konziliju, ki je indiciral zdravljenje.

Bolnik je prejel 2 ciklusa sistemske kemoterapije s kapecitabinom. Zaradi blažjih stranskih učinkov ob prvem ciklusu, je odmerek pri drugem bil prilagojen navzdol. Načrtovano je bilo obsevanje z IMRT tehniko, v 22-tih frakcijah, do tumorske doze TD = 46,2 Gy. Obsevan volumen je vključeval primarni

tumor, mezorektum ter lokoregionalne bezgavčne lože. Načrtovano je bilo tudi konkomitantno zdravljenje s tedenskim kapecitabinom med obsevanjem s ciljem radiosenzibilizacije, a vendar smo že pred aplikacijo prvega konkomitantnega ciklusa beležili akutno poslabšanje stanja. Kreatinin se je višal, krvni sladkorji so bili zelo slabo urejeni, prav tako smo beležili nenaden porast jetrnih parametrov. Ugotavljali smo toksično jetrno reakcijo na kapecitabin, po hospitalnem zdravljenju je bolnik bil odpuščen ter nadaljeval obsevanje ambulantno. Ob takšni reakciji je konkomitantna kemoterapija bila ukinjena. Zadnjih 5 dni obsevanja je prejemal dnevno sistemsko zdravljenje s 5-fluorouracilom in levofolinatom, kar je dobro prenašal.

Deset tednov po zaključku obsevanja je bolnik bil operiran na OI, opravljena je bila obsežna adhezioliza in nizka sprednja resekcija s totalno mezorektalno ekscizijo ter razbremenilno transverzostomo. Dokončni patološki izvid je pokazal adenokarcinom rektuma, ypT3, z infiltracijo subseroze, limfovaskularno invazijo, brez perinevralne invazije. Stopnja resekcije po Dworaku je bila gradus 1. Vse pregledane bezgavke so bile negativne, 0/20, torej ypN0. Vzorec je bil odstranjen v zdravo, R0. Po posegu je bolnik postal septičen, potreboval je hospitalizacijo na oddelku za intenzivno terapijo. Ob antibiotiku se je stanje umirilo, po enem tednu je odpuščen na kirurški oddelek, od tam pa v nadaljno domačo oskrbo.

Multidisciplinarni konzilij je pri bolniku indiciral nadaljevanje zdravljenja s kapecitabinom. Prejel je nadaljne 4 cikle brez večjih težav. Sledilo je sledenje na pol leta s slikovno diagnostiko in rednim sledenjem tumorskih markerjev.

Septembra 2020 je tumorski marker CEA prvič porastel nad mejo normale, rast se je nadaljevala tudi do aprila 2021. Slikovna diagnostika s CT trebuha maja 2021 je pokazala novonastalo 55 mm veliko lezijo v 2. segmentu jeter, kar je bilo potrjeno še z MR jeter. Indicirana je bila leva hepaktektomija, ampak je pred tem bila ugotovljena huda aortna stenoza in pancitopenija ob mielodisplastičnem sindromu po radiokemoterapiji. Po treh mesecih razširjene multidisciplinarne diagnostike je za poseg vendarle bil zavrnjen s strani anesteziologov zaradi izjemno visokega tveganja za hude zaplete.

Konzilij je decembra 2021 svetoval stereotaktično obsevanje zasevka. Vključen je bil v OLIGOCARE študijo. Načrtovano je bilo stereotaktično obsevanje brez markacije z zlatimi zrni. Januarja 2022 je prejel tumorsko dozo TD = 50 Gy v petih frakcijah. Obsevanje je prestal v celoti brez težav. Aprila 2022 smo beležili ponoven porast markerja CEA, diagnostika je pokazala novo nastali zasevek v sakrumu v masi lateralis levo, na nivoju S2. Konzilij je ponovno svetoval stereotaktično obsevanje zasevka, kar je bilo izvedeno julija 2022 do tumorske doze TD = 35 Gy v petih frakcijah, brez zapletov. Pred obsevanjem smo konzultirali hematologe, ki niso imeli zadržkov do obsevanja S2 v luči evenutelnega mielodisplastičnega sindroma.

Slikovna diagnostika obeh sprememb kaže na pomemben regres obeh obsevanih zasevkov, zadnja kontrola tumorskih markerjev septembra 2022 je pokazala nizek CEA, znotraj mej normale. Ob mielodisplastičnem sindromu bolnik potrebuje pogoste transfuzije koncentriranih eritrocitov. S kontrolami pri nas nadaljuje naprej.

### 3. Razprava

Raziskava SABR COMET je prva randomizirana raziskava faze 2, ki je pokazala dobrobit uporabe SBRT pri oligometastatskih rakih debelega črevesa in danke v primerjavi s standardnim zdravljenjem, prav tako pri tudi določenih drugih histologijah, kot so rak dojke, pljuč ali prostate. Študija je pokazala pomembno izboljšanje celokupnega preživetja in časa do progressa bolezni brez večje toksičnosti, 21,3% bolnikov v SBRT roki je do sedaj že več kot pet let brez ponovitve bolezni.

Glavni izziv je premalo prospektivnih randomiziranih raziskav, ki bi podpirale takšen način zdravljenja. OLIGOCARE študija, v katero je vključen tudi naš bolnik, je ena izmed študij, ki bo lahko podala nove podatke in dokaze smiselnosti takšnega zdravljenja.

Finančen vpliv je tudi pomemben. Študija Nevensa in soavtorjev iz leta 2020 ugotavlja, da je cenovna učinkovitost SBRT sprejemljiva, prav tako opisuje in predvideva širšo uporabo SBRT za kontrolo

oligometastatske bolezni ter dramatično rast števila na ta način zdravljenih bolnikov, celo do 400% do leta 2025.

#### 4. Zaključek

Tekom celotnega zdravljenja smo pri bolniku opazili visoko breme kroničnih pridruženih bolezni, kar je omejevalo terapevtske pristope, prinašalo dodatne zaplete ter slabšalo okrevanje med etapami zdravljenja. V starajoči se populaciji zahodnega sveta lahko pričakujemo porast incidence takšnih komorbidnih primerov. Stereotaktično obsevanje zasevkov ter lokalnih progresov nam omogoča minimalno invazivno, visoko natančno lokalno zdravljenje z visoko stopnjo lokalne kontrole. Takšen pristop omogoča cenovno učinkovit, časovno hiter, v veliki večini ambulanten pristop k zdravljenju bolnikov z oligometastatsko boleznijo, pri samih bolnikih pa daljše preživetje in višjo kakovost življenja z manjšimi posledicami zdravljenja.

#### Literatura

- Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, Dingemans AC, Fournier B, Hurkmans C, Lecouvet FE, Meattini I, Méndez Romero A, Ricardi U, Russell NS, Schanne DH, Scorsetti M, Tombal B, Verellen D, Verfaillie C, Ost P. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol.* 2020 Jan;21(1):e18-e28. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1. PMID: 31908301.
- Harrow S, Palma DA, Olson R, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, Lock M, Rodrigues GB, Yaremko BP, Schellenberg D, Ahmad B, Senthil S, Swaminath A, Kopek N, Liu M, Schlijper R, Bauman GS, Laba J, Qu XM, Warner A, Senan S. Stereotactic Radiation for the Comprehensive Treatment of Oligometastases (SABR-COMET): Extended Long-Term Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022 Nov 15;114(4):611-616. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.05.004. Epub 2022 May 26. PMID: 35643253.
- Nevens D, Kindts I, Defourny N, Boesmans L, Van Damme N, Engels H, Van de Voorde C, Lievens Y. The financial impact of SBRT for oligometastatic disease: A population-level analysis in Belgium. *Radiother Oncol.* 2020 Apr;145:215-222. doi: 10.1016/j.radonc.2020.01.024. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32065901.

# Visokodozno obsevanje z ogljikovimi ioni pri bolniku z inoperabilnim recidivom karcinoma danke – prikaz primera

## High-dose carbon ion irradiation in a patient with inoperable rectal carcinoma recurrence - case report

asist. mag. Franc Anderluh, dr.med<sup>1,3</sup>, Marko Boc, dr.med.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>3</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izveček

V prispevku je prikazan klinični primer bolnika z inoperabilnim recidivom karcinoma danke, ki je bil zdravljen z visokodoznim obsevanjem z ogljikovimi ioni v protonskem centru v tujini. Obsevanja s protoni ali težkimi ioni v Sloveniji zaenkrat še ne moremo zagotoviti, zato moramo vse bolnike za katere presodimo, da bi imeli od tovrstnega zdravljenja korist, napotiti na zdravljenje v enega od protonskih centrov v tujini. V primerjavi z obsevanjem s fotoni, lahko zaradi specifičnih fizikalnih lastnosti protonskih delcev in težkih ionov, pri obsevanju z njimi bistveno zmanjšamo volumne v obsevalna polja zajetih zdravih tkiv, v določenih kliničnih situacijah pa tumorje tudi obsevamo z višjimi dozami.

**Ključne besede:** recidivni karcinom danke, obsevanje s protoni

### Abstract

The article presents a clinical case of a patient with inoperable rectal carcinoma relapse who was treated with high-dose carbon ion irradiation at a proton center abroad. Irradiation with protons or heavy ions cannot be guaranteed in Slovenia for the time being, so we must refer all patients who we judge would benefit from this type of treatment to one of the proton centers abroad. Compared to irradiation with photons, due to the specific physical properties of proton particles and heavy ions, when irradiating with them, we can significantly reduce the volumes in the radiation fields of covered healthy tissues, and in certain clinical situations tumors can also be irradiated with higher doses.

**Key words:** recurrent rectal carcinoma, proton irradiation

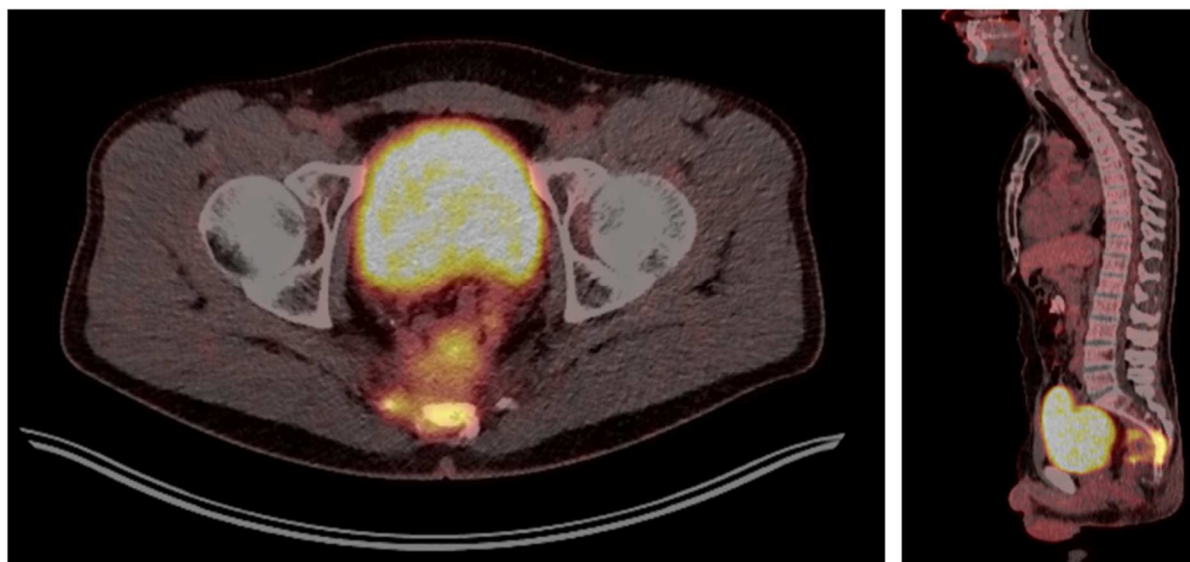
## 1. Uvod

Radikalno zdravljenje lokoregionalno napredovalega raka danke je vedno multimodalno. Glede na stadij bolezni, bolnikovo splošno stanje zmogljivosti in njegove pridružene bolezni se lahko v sklopu primarnega zdravljenja odločamo za predoperativno obsevanje po kratkem režimu 5x5 Gy z ali brez odloga do operacije in pri izbranih bolnikih za pooperativno kemoterapijo, tako imenovano »klasično« radiokemoterapijo po dolgem režimu z odlogom do operacije in pri izbranih bolnikih za pooperativno kemoterapijo ali za kompletno predoperativno radiokemoterapijo z odlogom do operacije. Za vse tri režime zdravljenja velja, da se lahko v primeru kliničnega kompletnega odgovora na predoperativno zdravljenje, namesto za operacijo odločimo tudi za neoperativni pristop (angl. »*watch and wait*«). V primeru, da pri bolniku po primarnem zdravljenju kasneje pride do ponovitve bolezni lokoregionalno, je odločitev o načinu zdravljenja odvisna predvsem od tega ali je bolnik v sklopu primarnega zdravljenja že bil deležen tudi zdravljenja z obsevanjem. V Sloveniji bolnike z rakom danke v sklopu dolgega režima obsevanja (bodisi v sklopu primarnega zdravljenja ali pri zdravljenju recidivnih tumorjev v kolikor niso bili obsevani že v sklopu primarnega zdravljenja) obsevamo na linearnih pospeševalnikih s fotoni energij  $\geq 6$  MV z 22 doznimi odmerki (frakcijami) in dvema doznima nivojema – 22 x 1,9 Gy (41,8 Gy) na elektivni volumen in 22 x 2,1-2,2 Gy (46,2 Gy za tumorje T3 in 48,4 Gy za T4) na tumor z varnostnim robom. V nadaljevanju prispevka je prikazan primer bolnika z inoperabilnim recidivom karcinoma danke, ki je bil zdravljen z visokodoznim obsevanjem z ogljikovimi ioni v protonskem centru v tujini.

## 2. Prikaz primera

Pri 42-letnem bolniku je bila junija 2019 zaradi adenokarcinoma danke v eni od splošnih bolnišnic opravljena primarna resekcija. Tumor je bil v stadiju pT2 N0 (0/48) M0, z resekcijo v zdravo (R0 resekcija), prisotna pa je bila perinevralna invazija. Glede na nizek stadij bolezni je bilo na konziliju za tumorje prebavil na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (OIL) podano mnenje, da pooperativno specifično onkološko zdravljenje ni indicirano in so bile svetovane redne kontrole pri kirurgu.

Marca 2019 je bil pri bolniku kolonoskopsko intraluminalno verificiran recidiv adenokarcinoma na anastomozi. Na CT trebuha je bila opisovana tumorska formacija ob anastomozi in za zasevek sumljiva sprememba velikosti 7 mm v desnem spodnjem pljučnem režnju, na MR medenice je bil viden recidiv, ki je rasel od spodnjega roba vretenca S3 navzdol in preraščal v sakralne kosti in neuroforamne po desni strani, na PET-CT pa so opisovali obsežen presakralni recidiv v predelu anastomoze, ki verjetno prerašča na seminalne vezikle ter navzad v dolžini vsaj 6 cm vrašča v sakrum od višine spodnjega roba S3 navzdol. Patološko kopičenje je obsegalo področje velikosti 5,5 x 6 x 5 cm in je zajemalo tudi neuroforamne desno (slika 1). Opisovan je bil tudi 5 mm velik nodul v desnem spodnjem pljučnem režnju, ki je bil sumljiv za zasevek.



Slika 1: PET-CT pred pričetkom zdravljenja z obsežnim patološkim kopičenjem v predelu recidiva presakralno.

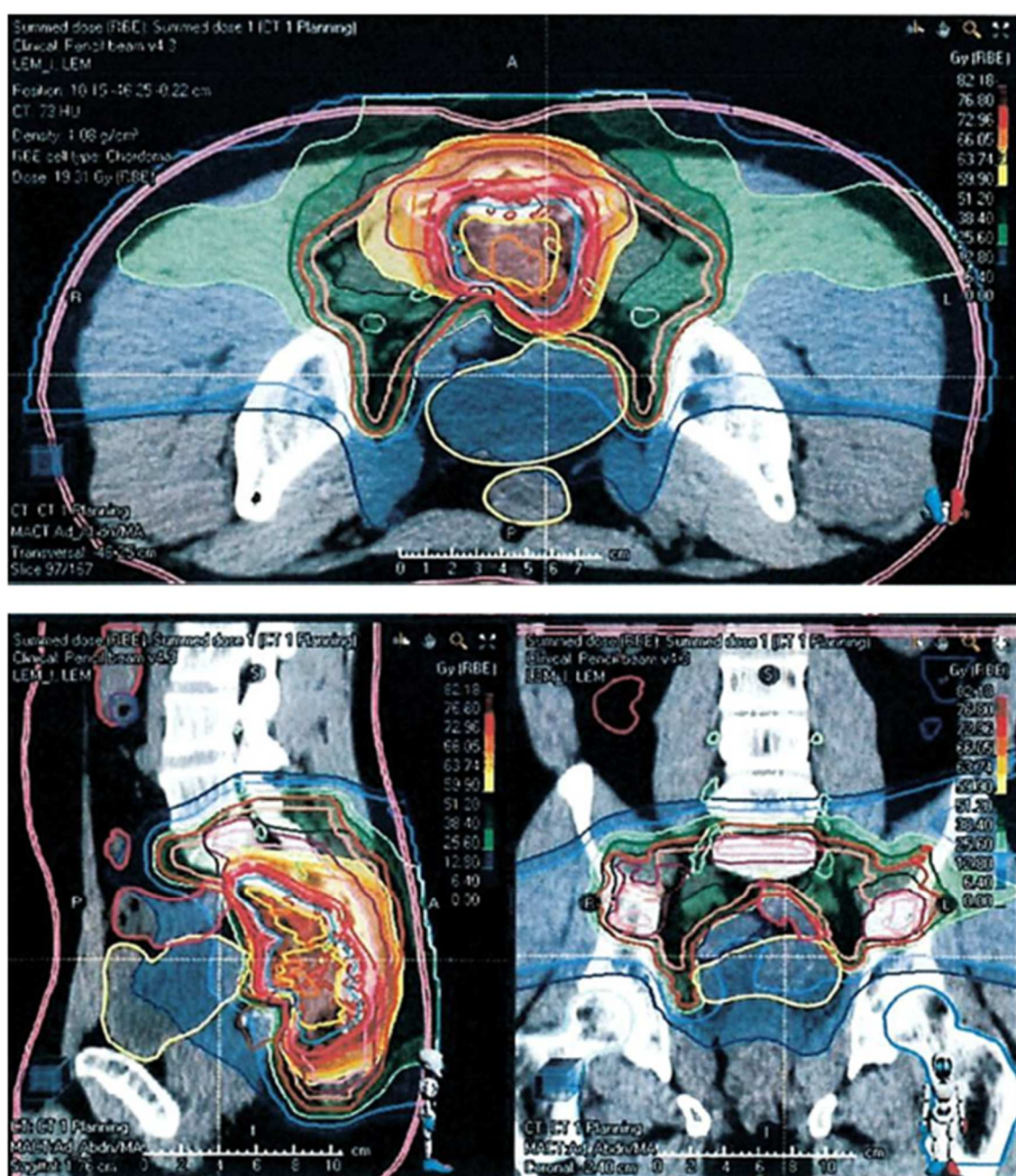
Na prvem pregledu na OIL je v kirurški ambulanti bolnik navajal erektilne motnje, pekoče mikcije in bolečine v križu, na rektalnem pregledu je bil spodnji rob tumorja tipen na konici prsta. Krvni izvidi in tumorska markerja CEA in CA 19-9 so bili v mejah normale. Konzilij je glede na bolnikovo starost, odlično splošno kondicijo in dejstvo, da je bil recidiv s strani kirurgov ocenjen kot inoperabilen, svetoval poskus kompletne predoperativne radiokemoterapije s kapecitabinom in oksaliplatinom.

Bolnik je s sistemskim zdravljenjem pričel aprila 2021. Po dveh cikli kemoterapije je bil na kontrolnem MR opisovan delni regres recidiva. Na pogovoru v radioterapevtski ambulanti, kjer mu je bil s strani radioterapevta predstavljen načrt zdravljenja z obsevanjem na OIL, je bolnik povedal, da je sam vzpostavil kontakt s protonskim centrom v tujini in so ga zanimala možnosti zdravljenja z obsevanjem s protoni ali težkimi ioni. Takrat smo prejeli tudi izvid dodatnih molekularno-genetskih preiskav, na osnovi katerih se je v nadaljnje sistemsko zdravljenje uvedel še cetuksimab.

Po petih cikli kemoterapije je bil na PET-CT opisovan kompletan regres spremembe v desnem spodnjem pljučnem režnju in izrazit regres patološkega infiltrata presakralno in v predelu anastomoze, na MR pa obsežne fibrozne spremembe v predelu predhodno vidnega recidiva, znotraj katerih se diferencira vitalni ostanek tumorske formacije, ki meri 17 x 27 mm, izgleda dobro omejen in ne vrašča več neposredno v skelet sakruma in trtice. Jasne destrukcije skeleta ali patoloških bezgavk ni bilo videti. Konzilij je glede na dober odgovor na sistemsko zdravljenje svetoval nadaljevanje le tega in po prejetih osmih ciklih tudi

obsevanje v tujini. Takrat je bil z naše strani vzpostavljen uraden kontakt s protonskim centrom v Avstriji, kjer so po pregledu bolnikove dokumentacije podali mnenje, da je bolnik primeren kandidat za zdravljenje v njihovi ustanovi.

Bolnik je novembra 2021, po prejetih osmih cikli kemoterapije, v tujini opravil obsevanje recidiva v medenici z ogljikovimi ioni. Obsevan je bil s tremi doznimi nivoji, pri čemer so bili v CTV1 (CTV – angl. »clinical target volume«) zajeti GTV (GTV – angl. »gross tumor volume«; tumor viden na planirnem MR in PET-CT), CTV 2 in presakralne bezgavke, v CTV2 recidiv v celotnem obsegu pred pričetkom sistemskega zdravljenja in v CTV3 GTV s 5 mm varnostnim robom. V PTV1-3 (PTV – angl. »planning target volume«) so bili zajeti ustrezni CTV-ji s 5 mm varnostnim robom. Bolnik je bil obsevan v 16 frakcijah, 4x na teden, za preračun doze je bil uporabljen poseben algoritem za ogljikove ione. Na CTV1 je prejel 38,4 Gy RBE (RBE – relativna biološka učinkovitost) po 2,4 Gy na frakcijo, na CTV2 57,6 Gy RBE (3,6 Gy na frakcijo) in na CTV3 76,8 Gy RBE (4,8 Gy na frakcijo). Obsevalni načrt je prikazan na sliki 2. Bolnik se je med zdravljenjem z obsevanjem počutil dobro in ga je zaključil brez zabeleženih neželenih stranskih učinkov gradusa 2 ali 3.



Slika 2: Obsevalni načrt za obsevanje presakralnega recidiva z ogljikovimi ioni. Obsevan s 16 frakcijami, štirikrat tedensko, v treh doznih nivojih: CTV1: 38,4 Gy RBE, CTV2: 57,6 Gy RBE in CTV3: 76,8 Gy RBE.

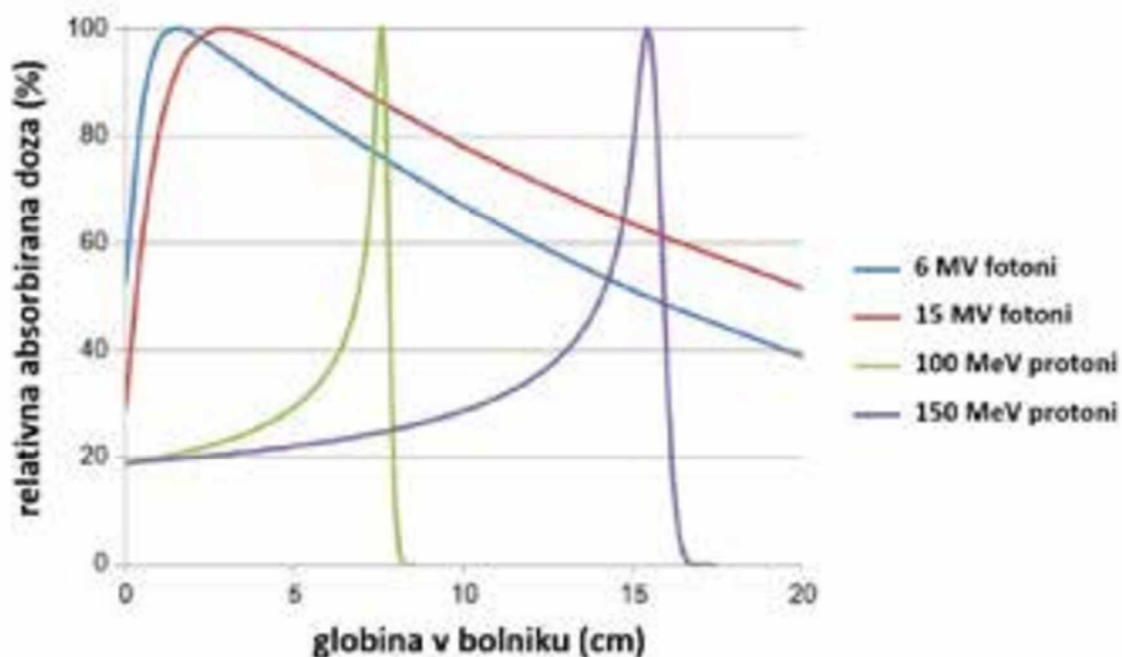


Po zaključenem obsevanju je konzilij svetoval nadaljnje vzdrževalno sistemsko zdravljenje s kapecitabinom in cetuksimabom in kontrolne slikovne preiskave 8-10 tednov po zaključenem obsevanju. Marca 2022 na kontrolnem CT prsnega koša in trebuha lezije v desnem spodnjem pljučnem režnju ni bilo več videti, prav tako ni bilo opisovanih kakršnihkoli drugih patoloških sprememb, ki bi nakazovale na morebiten razsoj bolezni. Na MR je bil opisan dodaten regres recidiva z vitalnim ostankom velikosti 14x19 mm (prej 17x27 mm) in izrazito fibrozo mehkih tkiv v okolici.

Na kontrolnem MR avgusta 2022 je bil opisan popolni radiološki regres recidiva. Med danko in trtico so bile presakralno prisotne le obsežne fibrozne spremembe, ki segajo od višine S2 do terminalnega dela trtice, morebitnih področij z restrikcijo difuzije ali patološko spremenjenih bezgavk ni bilo videti. Na zadnji kontroli v radioterapevtski ambulanti je v oktobru 2022 (11 mesecev po zaključenem obsevanju) navajal le težave s strani kože kot posledica sistemskega zdravljenja, zanikal pa je kakršnekoli večje težave s strani prebavnega trakta.

### 3. Razprava

V Sloveniji v dveh centrih z radioterapevtskimi zmogljivostmi (OIL in Univerzitetni klinični center Maribor) lahko glede na strojne zmogljivosti bolnikom v sklopu klinične radioterapije zagotavljamo zdravljenja z obsevanjem z rentgenskimi žarki ter elektroni in fotoni različnih energij. V protonskih centrih v tujini bolnikom omogočajo tudi obsevanja s protoni in drugimi težkimi delci, ki se od prej omenjenih žarkov razlikujejo po svojih fizikalnih dozimetričnih značilnostih. Protoni in drugi težki delci namreč večino svoje energije oddajo v določeni globini, ki je odvisna od njihove kinetične energije (Bragg-ov vrh; slika 3).



Slika 3: Primerjava relativnih globinskih porazdelitev absorbirane doze ionizirajočega sevanja v bolniku za dve pogosti fotonski in dve protonski energiji.

Pri obsevanju s protoni ali težkimi delci lahko tako načrtujemo obsevanje tumorja na mestu Bragg-ovega vrha in tako, v primerjavi z obsevanjem s fotoni, bistveno zmanjšamo vstopno in izstopno dozo in s tem z obsevanjem povezane poškodbe zdravih tkiv v tarčnih volumnih v neposredni okolici tumorja oziroma na poti obsevalnih žarkov. Poleg tega lahko zaradi specifičnih fizikalnih lastnosti protonskih žarkov v določenih kliničnih situacijah, v primerjavi z obsevanjem s fotoni, tudi dvignemo prejeta obsevalno dozo na mestu tumorja. To je še posebej pomembno pri obsevanju otrok in odraslih bolnikov z dobro prognozo ali tistih, kjer se tumorji nahajajo v neposredni bližini na učinke ionizirajočega sevanja bolj občutljivih

zdravih tkiv. V Sloveniji centra, ki bi omogočal obsevanje s protoni ali težkimi ioni še nimamo in moramo zato vse bolnike, kjer obstajajo indikacije za tovrstno zdravljenje, napotiti na zdravljenje v tujino.

V večini centrov po svetu se, v sklopu zdravljenja primarnega ali recidivnega raka danke, praviloma še vedno odločajo za zdravljenje z obsevanjem s fotoni, je pa v strokovni literaturi vedno več podatkov tudi o rezultatih zdravljenja z obsevanjem s protoni. Ti so kar se preživetij in lokalne kontrole tiče primerljivi tistim kjer bolnike obsevajo s fotoni, so pa pri obsevanjih s protoni v obsevalna polja zajeti bistveno manjši volumni zdravih tkiv.

V prispevku opisan bolnik bi v primeru, da bi bil z obsevanjem zdravljen na OIL na mesto recidiva s fotoni prejel 48,4 Gy v 22 frakcijah, v protonskem centru v tujini pa je bil z ogljikovimi ioni obsevan do bistveno višje doze 76,8 Gy RBE, pri kateri je 11 mesecev po zaključenem obsevanju po MR prišlo do kliničnega kompletnega odgovora.

## Literatura

- Breclj E, Velenik V, Reberšek M, Boc N, Oblak I, Zadnik V, Krajc M, Frković Grazio S, Gašljević G, Novaković S, Ebert Moltara M, Anderluh F, Šečerov Ermenc A, Edhemović I, Pilko G, Petrič R, Trotovšek B, Rotovnik Kozjek N, Josimović T, Škufca Smrdel AC, Popovič P, Hunt YM, Kramer S, Ocvirk J, Jeromen Peressutti A, Omejc M, Potrč S, Krebs B, Štabuc B, Tomažič A, Mušič M, Volk N, Boc M, Hlebanja Z, Mesti T, Ignjatović M, Blatnik A, Hribernik N, Benedik J. Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. *Onkologija* 2020; 2: 60-92.
- Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 28 (Supplement 4): iv22-iv40.
- But-Hadzic J, Anderluh F, Breclj E, Edhemovic I, Secerov-Ermenc A, Hudej R, Jeromen A, Kozelj M, Krebs B, Oblak I, Omejc M, Vogrin A, Velenik V. Acute toxicity and tumor response in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy with shortening of the overall treatment time using intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost: a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96(5): 1003-10.
- Casar B, Strojjan P. Radioterapija s protonskimi žarki. *Onkologija* 2018; 1: 12-16.
- Fok M, Toh S, Easow J, et al. Proton beam therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2021; 38: article 101638.

# Vloga radioterapije pri oligometastatskih gastrointestinalnih rakih

## The role of radiotherapy in oligometastatic gastrointestinal cancers

Peter Korošec, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvleček

Zdravljenje s stereotaktično radioterapijo (SBRT) se je v zadnjih letih tudi pri oligometastatskem gastrointestinalnem raku izkazalo za eno izmed pomembnejših možnosti lokalnega ablativnega zdravljenja, ki izboljšuje tako lokalno kontrolo, preživetje brez bolezni, kot tudi celokupno preživetje. Ob tem pa se je stereotaktično obsevanje izkazalo za varno metodo. Glede na lokacijo zasevkov so najpogosteje obsevani zasevki v jetrih in pljučih. Zaradi višje radiorezistentence zasevkov je potrebna večja izsevana doza (BED  $\geq 100$  Gy). Za čim manj stranskih učinkov pa je potrebna uporaba sistemov, ki zmanjšujejo gibanje tarče in povečujejo natančnost obsevanja. Večina dokazov do sedaj sicer temelji na retrospektivnih analizah in manjših prospektivnih študijah faze I in II. Rezultati prospektivnih študij faze III pa nam bodo v prihodnosti potrdili kdaj in kateri pacienti bodo imeli od zdravljenja z obsevanjem največjo korist.

**Ključne besede:** Gastrointestinalni raki, stereotaktično obsevanje, oligometastatska bolezen

### Abstract

In recent years, treatment with stereotactic radiotherapy (SBRT) has proven to be one of the most important local ablative treatment options for oligometastatic gastrointestinal cancer, which improves both local control, disease-free survival, and overall survival. However, stereotactic radiation has proven to be a safe method. Depending on the location of the nodules, the most frequently irradiated nodules are in the liver and lungs. A higher radiation dose (BED  $\geq 100$  Gy) is required due to the higher radioresistance of the metastases. In order to minimize side effects, it is necessary to use systems that reduce the movement of the target and increase the accuracy of irradiation. Most of the evidence so far is based on retrospective analyzes and smaller prospective phase I and II studies. The results of prospective phase III studies will confirm in the future when and which patients will benefit the most from radiation treatment.

**Key words:** Gastrointestinal cancers, stereotactic radiation, oligometastatic disease

## 1. Uvod

Oligometastatska bolezen (OMB) je vmesna faza med lokalno razširjeno boleznijo in polimetastatsko boleznijo, pri kateri je breme bolezni še majhno in ima lokalno zdravljenje pomembno vlogo. Sama karakterizacija, definicija in zdravljenje oligometastatske bolezni pa je v zadnjih letih močno napredovalo. Kot ena izmed učinkovitih lokalnih ablativnih metod se je izkazalo tudi stereotaktično obsevanje. To je obsevanje izredno visoke natančnosti, pri katerem ima izsevana doza ablativni učinek. Skoraj četrtnina pacientov z gastrointestinalnim rakom ima sicer že ob postavitvi diagnoze dokazano polimetastatsko bolezen. Najpogostejše lokacije zasevkov so jetra, pljuča in kosti.

## 2. Zdravljenje

Pomen uporabe lokalnih metod zdravljenja, ki pri bolnikih z oligometastatskimi gastrointestinalnimi raki, izboljšujejo tako celokupno preživetje kot lokalno kontrolo so potrdili izsledki številnih tako prospektivnih kot retrospektivnih študij. Že leta 1999 je bila objavljena prospektivna raziskava, ki je potrdila izboljšanje celokupnega preživetja bolnikov s kolorektalnim rakom in metastazami v jetrih, pri katerih je bila opravljena resekcija metastaz v primerjavi s skupino brez resekcije. Leta 2017 je bila objavljena pomembna prospektivna študija, ki je primerjala učinek dodatka lokalnega zdravljenja (radiofrekvenčna ablacija ali kirurška resekcija) pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z razsojem v jetra, ki so bili primarno zdravljeni s sistemsko terapijo. Dokazano je bilo statistično pomembno izboljšanje celokupnega preživetja

v skupini, ki je prejela dodatek lokalnega zdravljenja. Študije starejše od desetih letih, so večinoma kot izbirno metodo lokalnega zdravljenja vključevale operacijo. V zadnjem desetletju, predvsem pa v zadnjih letih pa je opazen izrazit porast študij, ki kot lokalno metodo zdravljenja uporabljajo SBRT. Zaenkrat sicer še vedno večina pridobljenih rezultatov zdravljenja oligometastatskega gastrointestinalnega raka s SBRT temelji na retrospektivnih analizah ter metaanalizah in na manjših prospektivnih študijah faze I in II. Izrednega pomena je bila leta 2019 objavljena prospektivna randomizirana študija faze II (SABR COMET), ki je vključevala več vrst oligometastatskih rakov (rak dojke, rak prostate, pljučni rak in kolorektalni rak), z do največ 5 metastazami. Dokazala je statistično pomembo izboljšanje celokupnega preživetja in preživetja brez progressa bolezni v skupini zdravljenih s SBRT, kot v skupini zdravljenih le z paliativnim zdravljenjem. Prav tako je več retrospektivnih analiz potrdilo, da zdravljenje s SBRT omogoča tako izboljšanje lokalne kontrole, preživetja brez progressa bolezni kot tudi celokupnega preživetja. Vendar pa so bili učinki SBRT v primerjavi z metastazami drugih vrst raka inferiorni. Izkazalo se je namreč da so metastaze gastrointestinalnega raka v primerjavi z drugimi metastazami, bolj radiorezistentne in je posledično za dobro lokalno kontrolo potrebna večja izsevana doza ( $BED \geq 100$  Gy). Poleg tega na učinkovitost SBRT vplivajo tudi drugi pomembni dejavniki. Značilno pomemben je volumen obsevane metastaze. Pri volumnih  $\geq 17,5$  cc je bila tako lokalna kontrola kot preživetje pomembno slabša. Prav tako so bile potrjene razlike med vplivom SBRT jetrnih in pljučnih metastaz. Lokalna kontrola 74 je bila v primeru pljučnih metastaz boljše. Raziskovali so tudi učinek zdravljenja s sistemsko terapijo pred SBRT, v večini študij je v skupini pacientov, ki so pred SBRT prejeli sistemsko terapijo, bila lokalna kontrola slabša. Najpogostejše uporabljene frakcionacije so med tri in pet frakcijami z izsevano dozo med 30 in 60 Gy. Pacienti pa so obsevani vsak drugi dan. SBRT jeter spada med tehnično zahtevnejša obsevanja tudi zaradi gibanja tarče, kar je posledica dihanja in različne polnjenosti priležnih votlih organov. Poleg tega je vidljivost zasevkov na računalniški tomografiji pogosto slaba. Toksičnost in stranski učinki SBRT jeter so na splošno nizki. V študijah so bili stranski učinki  $\geq G3$ , redki, večinoma pod 5%, in odvisni od povprečne doze na jetra. Pogostejši so bili stranski učinki G1 in G2, v smislu slabosti, utrujenosti in prehodnega porasta transaminaz.

### 3. Zaključek

Zdravljenje s SBRT oligometastatske oblike gastrointestinalnega raka je mogoče tako pri novonastali OMB, kot tudi pri ponovljeni OMB ali inducirani OMB. Temeljnega pomena je pravilna izbira pacientov, ki poteka na multidisciplinarnem konziliju. Trenutno sicer poteka večje število prospektivnih študij faze II in III zdravljenja OMB s SBRT. V prihodnosti lahko tako pričakujemo izsledke, ki nam bodo še podrobneje razjasnili, kateri oligometastatski pacienti in kdaj imajo največ koristi od lokalnega zdravljenja s SBRT.

### Literatura

- Sheikh S, Chen H, Sahgal A, Poon I, Erler D, Badellino S, Dagan R, Foote MC, Louie AV, Redmond KJ, Ricardi U, Biswas T. An analysis of a large multi-institutional database reveals important associations between treatment parameters and clinical outcomes for stereotactic body radiotherapy (SBRT) of oligometastatic colorectal cancer. *Radiother Oncol.* 2022 Feb;167:187-194. doi: 10.1016/j.radonc.2021.12.018. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34952002.
- Harrow S, Palma DA, Olson R, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, Lock M, Rodrigues GB, Yaremko BP, Schellenberg D, Ahmad B, Senthil S, Swaminath A, Kopek N, Liu M, Schlijper R, Bauman GS, Laba J, Qu XM, Warner A, Senan S. Stereotactic Radiation for the Comprehensive Treatment of Oligometastases (SABR-COMET): Extended Long-Term Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022 May 26;S0360-3016(22)00412-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.05.004. Epub ahead of print. PMID: 35643253.
- Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, Dingemans AC, Fournier B, Hurkmans C, Lecouvet FE, Meattini I, Méndez Romero A, Ricardi U, Russell NS, Schanne DH, Scorsetti M, Tombal B, Verellen D, Verfaillie C, Ost P. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol.* 2020 Jan;21(1):e18-e28. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1. PMID: 31908301.

- Lehrer EJ, Singh R, Wang M, Chinchilli VM, Trifiletti DM, Ost P, Siva S, Meng MB, Tchelebi L, Zaorsky NG. Safety and Survival Rates Associated With Ablative Stereotactic Radiotherapy for Patients With Oligometastatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2021 Jan 1;7(1):92-106. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.6146. PMID: 33237270; PMCID: PMC7689573.
- Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, Pierie JE, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Local treatment of unresectable colorectal liver metastases: results of a randomized phase II trial. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109: 1–17.

## Sodobno zdravljenje lokalno napredovalega in recidivnega raka danke Modern treatment of locally advanced and recurrent rectal cancer

dr. Erik Brecelj, dr.med.

<sup>1</sup>Sektor kirurških strok, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izveček

Zdravljenje lokalno napredovalega in recidivnega raka danke je zahtevno. Z uvedbo boljše diagnostike, novih načinov predoperativnega zdravljenja na eni strani in z bolj agresivno kirurško terapijo na drugi strani dosegamo več R0 resekcij, ki edine omogočajo potencialno ozdravitev. Še vedno pa so ti posegi za bolnike neredko mutilantni. Z ustreznimi tehnikami rekonstrukcije dosegamo večjo možnost resektabilnosti, hkrati pa so posledice kirurškega zdravljenja manjše. Pomembna pri vrnitvi bolnika v normalno življenje sta prehranska podpora in rehabilitacija. Tako kompleksno zdravljenje je možno samo v multidisciplinarnem timu.

**Ključne besede:** karcinom danke, lokalno napredovali rak danke, recidivni rak danke, kirurške rekonstrukcije, perioperativna oskrba

### Abstract

Treatment of locally advanced and recurrent rectal cancer is challenging. By introducing better diagnostics, new methods of preoperative treatment on the one hand, and with more aggressive surgical therapy on the other hand, we are achieving more R0 resections, which are the only ones that allow a potential cure. Still, these interventions are often mutilating for patients. With appropriate reconstruction techniques, we achieve a greater chance of resectability, while at the same time the consequences of surgical treatment are reduced. Nutritional support and rehabilitation are important in returning the patient to a normal life. Such complex treatment is possible only in a multidisciplinary team.

**Key words:** rectal carcinoma, locally advanced rectal cancer, recurrent rectal cancer, surgical reconstructions, perioperative care

## 1. Uvod

Zdravljenje raka danke je v zadnjih desetletjih doživelo velik napredek. Uvedba nove kirurške tehnike - totalne mezorektalne ekscizije in predoperativne radiokemoterapije sta imela za posledico izboljšanje rezultatov zdravljenja, z več R0 resekcij in bistveno manj lokalnimi recidi. V primerih lokalno napredovalih in recidivnih rakov danke je še vedno nujno bolj agresivno zdravljenje s kirurškim posegom v t.i. ekstreamektalni plasti. Pelvične eksenteracije zahtevajo resekcijo tumorja skupaj z vsaj dvema medeničnima organa. V takih primerih se je pogosto potrebno posluževati različnih vrst rekonstrukcij v medenici.

## 2. Sodobna diagnostika in zdravljenje

Zlati standard pri oceni lokalne razširjenosti tumorja je magnetna resonanca medenice s senzitivnostjo do 100% in specifičnostjo do 98% pri T3 in T3 karcinomih rektuma. Zelo pomembna je tudi preiskava z magnetno resonanco po zaključenem predoperativnem zdravljenju zaradi ocene učinka terapije in ocene vitalnosti tumorja. To nam omogoča narediti natančen plan operacije z namenom doseči R0 resekcijo. Zavedati se je potrebno, da v spremembah, ki na magnetni resonanci delujejo kot brazgotina po odgovoru na neoadjuvantno zdravljenje, obstaja možnost mikroskopskih ostankov tumorja.

Velik pomen pri zdravljenju napredovalih tumorjev ima kompletno neoadjuvantno zdravljenje z namenom znižanja stadija tumorja in povečanja možnosti R0 resekcije. Načini zdravljenja varirajo med centri; ponekod zdravijo s t.i. indukcijsko kemoterapijo(s kemoterapijo pred radiokemoterapijo) ali konsolidacijskim režimom (kemoradioterapija pred kemoterapijo). Študije so pokazale več kompletnih

odgovorov na predoperativno zdravljenje pri bolnikih s totalnim neoadjuvantnim zdravljenjem v primerjavi s konvencionalno radiokemoterapijo. Trenutno potekata dve randomizirani multicentrični študiji pri lokalno napredovalem recidivnem karcinomu rektuma. V študiji PelvEx II primerjajo učinek indukcijske kemoterapije, ki ji sledi radiokemoterapija, nasproti samo zdravljenju s kemoterapijo pri neoadjuvantnem zdravljenju recidivnega karcinoma rektuma. V GRECCAR 15 študiji primerjajo kemoterapijo, ki ji sledi reradiacija recidiva s samo kemoterapijo v drugi skupini.

Bolnike, ki imajo kompleten odgovor tumorja na neoadjuvantno zdravljenje (pri lokalno napredovalem karcinomu rektuma 20-25% bolnikov) lahko samo spremljamo in operiramo, če se tumor ponovi, kar se zgodi v okrog 30%.

Bolniki z lokalno napredovalimi tumorji so pogosto podhranjeni in v slabi psihofizični kondiciji. V takem stanju imajo večjo možnost pooperativnih zapletov. Zato je pomembno, da jim pred specifičnim onkološkim zdravljenjem v t.i. programu prehabilitacije izboljšamo njihovo psihofizično stanje. Prehabilitacija zajema prehransko podporo, fizioterapijo in psihološko pomoč. Bolnike je potrebno spremljati skozi cel potek zdravljenja in tudi po končanem onkološkem zdravljenju.

Kirurška resekcija tumorja z kirurškim robom v zdravem je najpomembnejši prognostični faktor pri zdravljenju karcinoma rektuma. Pri napredovalih tumorjih je cilj eksenterativne kirurgije odstranitev tumorja z vsemi organi v katere tumor vrašča. Odločitev o tako radikalnem zdravljenju je potrebno »tehtati« s posledicami za bolnika in kvaliteto njegovega življenja po operaciji. Zato je pomembna tudi ustrezna edukacija bolnika o zdravljenju in posledicah. Kirurški posegi so vedno bolj obsežni, kar je pred leti veljalo kot inoperabilno postaja operabilno. V študijah opisujejo R0 resekcije pri recidivnem karcinomu rektuma v 55-80% s 5-letnim preživetjem 28-50%.

Z razvojem novih kirurških tehnik je omejitev pri resekcijah napredovalih tumorjev v medenici vedno manj. Še nedolgo nazaj so bili edem spodnje okončine, hidronefroza, invazija v ishiadični foramen zaradi infiltracije tumorja ali zajetje nevrovaskularnih struktur lateralnega kompartmenta medenice razlogi za inoperabilnost tumorja, danes so le relativni. Prav tako je bila kontraindikacija za kirurško zdravljenje vraščanje tumorja v zgornja vretenca sakralne kosti. Možno je narediti segmentno resekcijo sakruma, anteriorno sakrektomijo z resekcijo samo sprednjega kortikalisa sakruma ali visoko subkortikalno sakrektomijo (HiSS-ang. High subcortical sacrectomy). S tem lahko ohranimo sakralne živce in stabilnost medeničnega obroča. Pri vraščanju tumorja v lateralno steno medenice je možna en bloc resekcija tumorja z s strukturami lateralne stene; žil iliake interne, obturatorne in piriformne mišice, sakrospinoznega in sakrotuberoznega ligamenta. Za doseg R0 resekcije se lahko resekira ishiadični živec. Tak bolnik mora imeti po operaciji ustrezno rehabilitacijo. Možna je resekcija skupnega ali zunanega iliakalnega žilja. Potrebna je hkratna rekonstrukcija arterije zaradi ishemije noge. Če pričakujemo dolgo operacijo lahko že pred pelvično operacijo naredimo ekstraanatomski žilni obvod (femoro-femoralni, aksilo-femoralni). Pri cistektomijah je standard izpeljava Brickerjevega mehurja, redkeje izpeljava urostome.

Še vedno pa so absolutne kontraindikacije za operacijo: slabo splošno stanje bolnika, obojestrano vraščanje v ishiadične živce, vraščanje v kost na več mestih. Relativne kontraindikacije so; preraščanje art. in vene iliake externe, vraščanje v sakrum nad nivojem S2, preraščanje skozi ishiadični foramen in neresektabilne oddaljene metastaze.

Po obsežnih resekcijah se lahko razvije sindrom prazne medenice s kroničnim abscesom in nevarnostjo razvoja ileusa ob ujetju tankega črevesa v medenici. Takšen prostor je možno zapolniti z mišično-kutanimi režnji ali omentumom ali narediti rekonstrukcijo s sintetično mrežico. Na podlagi podatkov iz literature ne moremo sklepati katera vrsta rekonstrukcije je najbolj primerna. Uporaba režnjev je možna pri rekonstrukciji nožnice, najpogosteje zadnje stene po eksciziji zaradi vraščanja tumorja. Pri večjih defektih se najpogosteje uporablja vertikalni mišično- kutani reženj preme trebušne mišice (ang. vertical rectus abdominis myocutaneus flap-VRAM). Zahtevne so rekonstrukcije po resekcijah sakruma. Te operacije se izvajajo redko.

Metastatska bolezen ni razlog, da ne operiramo bolnikov z lokalno napredovalim primarnim ali recidivnim tumorjem, če je možna R0 resekcija tumorja v medenici in metastaz. Pri oligometastatski bolezni pride v poštev sinhrona operacija primarnega tumorja in metastaz.

Pogosto kljub obsežni operaciji tumor ni odstranjen v zdravo. Nekatere študije so pokazale obetavne rezultate intraoperativnega obsevanja v medenici z enkratno dozo (10-20Gy). Obsevanje je usmerjeno na mesto, kjer je najbolj vprašljiv rob. Možna sta dva načina obsevanja; z visoko dozno brahiterapijo ali z elektroni. Kljub temu, da je to obsevanje »dodano« že k predoperativni radioterapiji bolniki niso imeli več zapletov po dodatnem intraoperativnem obsevanju.

Pri bolnikih, kjer je jasno, da tumor ni operabilen, pride v poštev paliativno obsevanje in razni paliativni posegi; izpeljava kolo-stome, uretero-stome, obvodi na črevesju zaradi obstrukcije, nefrostoma. Zelo pomembna je analgetska terapija. Le izjemoma je smiselno narediti paliativno eksenteracijo.

Perioperativno je bolnike po eksenteraciji smiselno voditi po principih ERAS programa saj so v študijah dokazali, da imajo ti bolniki, kljub obsežni operaciji, v ERAS programu krajšo hospitalizacijo z manj zapleti. Tudi po odpustu bolniki zahtevajo spremljanje in čimprejšnje diagnosticiranje poznih zapletov zaradi zdravljenja. Potrebujejo usmerjeno rehabilitacijo in prehransko podporo.

### 3. Zaključek

Zdravljenje lokalno napredovalih in recidivnih karcinomov zahteva multidisciplinaren pristop. Z razvojem predoperativnega zdravljenja, novih kirurških pristopov in z ustreznimi rekonstruktivnimi posegi dosežemo boljše rezultate zdravljenja z več radikalnimi odstranitvami tumorjev in manj lokalnimi recidivi. Pomembna je celostna obravnava bolnikov s prehransko podporo in rehabilitacijo. Še vedno pa ima zelo pomembno mesto paliativna oskrba.

### Literatura

- Contemporary Management of Locally Advanced and Recurrent Rectal Cancer: Views from the PelvEx Collaborative. *Cancers (Basel)* 2022 Feb 24;14(5).
- Tuta M, Boc N, Brecelj E, Peternel M, Velenik V. Total neoadjuvant therapy vs standard therapy of locally advanced rectal cancer with high-risk factors for failure. *World J Gastrointest Oncol* 2021 Feb 15;13(2):119-30.
- Minimum standards of pelvic exenterative practice: PelvEx Collaborative guideline. *Br J Surg* 2022 Sep 28.
- Shaikh I, Holloway I, Aston W, Littler S, Burling D, Antoniou A, et al. High subcortical sacrectomy: a novel approach to facilitate complete resection of locally advanced and recurrent rectal cancer with high (S1-S2) sacral extension. *Colorectal Dis* 2016 Apr;18(4):386-92.
- Shaikh I, Aston W, Hellawell G, Ross D, Littler S, Burling D, et al. Extended lateral pelvic sidewall excision (ELSiE): an approach to optimize complete resection rates in locally advanced or recurrent anorectal cancer involving the pelvic sidewall. *Tech Coloproctol* 2014 Dec;18(12):1161-8.
- Johnson YL, West MA, Gould LE, Drami I, Behrenbruch C, Burns EM, et al. Empty pelvis syndrome: a systematic review of reconstruction techniques and their associated complications. *Colorectal Dis* 2022 Jan;24(1):16-26.
- Mirnezami R, Chang GJ, Das P, Chandrakumaran K, Tekkis P, Darzi A, et al. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. *Surg Oncol* 2013 Mar;22(1):22-35.
- Harji D, Mauriac P, Bouyer B, Berard X, Gille O, Salut C, et al. The feasibility of implementing an enhanced recovery programme in patients undergoing pelvic exenteration. *Eur J Surg Oncol* 2021 Dec;47(12):3194-201.
- Palliative pelvic exenteration: A systematic review of patient-centered outcomes. *Eur J Surg Oncol* 2019 Oct;45(10):1787-95.



## **Predstavitev projekta OREH- Organizirana celostna rehabilitacija bolnikov z rakom debelega črevesa in danke**

### **Presentation of the OREH project - Organized holistic rehabilitation of patients with colon and rectal cancer**

doc. dr. Gašper Pilko, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor operativnih strok, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

#### **Izveček**

Celostna rehabilitacija vključuje aktivne postopke, s katerimi onkološkim bolnikom omogočimo najboljše telesno, duševno in socialno delovanje od diagnoze dalje. Številne klinične raziskave kažejo, da onkološko zdravljenje povzroča številne posledice, kar bolnikom prinaša mnogotere težave, zaradi katerih se njihovo življenje korenito spremeni. Celostna rehabilitacija za onkološke bolnike se danes v Sloveniji ne izvaja na ravni države. Bolniki so deležni rehabilitacije po onkološkem zdravljenju sporadično in v neenakomernem obsegu v posameznih ustanovah, kjer se zdravijo bolniki z rakom in v zdravstvenih domovih. V okviru projekta Organizirane celostne rehabilitacije bolnikov z rakom debelega črevesa in danke bomo poiskovali ugotoviti, ali je kakovost življenja bolnikov z rakom debelega črevesa in danke, ki so vključenih v interventno skupino boljša. S primerjavo interventne in kontrolne skupine bomo ugotovili tudi, kako je intervencija vplivala na trajanje njihove bolniške odsotnosti in na invalidsko upokojevanje. Na osnovi analize rezultatov bomo pripravili načrtovano oceno potreb po celostni rehabilitaciji za rak debelega črevesa in danke, ki bo podlaga za načrtovanje resursov na državni ravni.

**Ključne besede:** celostna rehabilitacija, posledice zdravljenja, kakovost življenja, rak debelega črevesa in danke

#### **Abstract**

Comprehensive rehabilitation includes active procedures that enable oncology patients to have the best physical, mental and social functioning from diagnosis onwards. Numerous clinical studies show that oncological treatment causes many consequences, which brings many problems to patients, due to which their lives change radically. Comprehensive rehabilitation for oncology patients is currently not carried out at the national level in Slovenia. Patients receive rehabilitation after oncological treatment sporadically and to an uneven extent in individual institutions where cancer patients are treated and in medical centers. Within the framework of the project Organized comprehensive rehabilitation of patients with colon and rectal cancer, we will try to determine whether the quality of life of patients with colon and rectal cancer, who are included in the intervention group, is better. By comparing the intervention and control groups, we will also determine how the intervention affected the duration of their sick leave and disability retirement. Based on the analysis of the results, we will prepare a planned assessment of the needs for comprehensive rehabilitation for colon and rectal cancer, which will be the basis for resource planning at the national level.

**Key words:** comprehensive rehabilitation, consequences of treatment, quality of life, colon and rectal cancer

#### **1. Uvod**

Celostna rehabilitacija vključuje aktivne postopke, s katerimi onkološkim bolnikom omogočimo najboljše telesno, duševno in socialno delovanje od diagnoze dalje. Celostna rehabilitacija zajema medicinsko, psihološko, socialno in poklicno rehabilitacijo ter poteka od postavitve diagnoze raka do vračanja bolnikov na delovno mesto oziroma v vsakdanje življenje.

#### **2. Epidemiologija**

Epidemiološki kazalci kažejo, da je rak v Sloveniji veliko javnozdravstveno breme, saj je med vzroki smrti na prvem mestu pri moških in na drugem mestu pri ženskah. V zadnjih letih zbolijo v Sloveniji za rakom

na leto več kot 13 500 bolnikov, umre pa jih nekaj več kot 5 800. V Sloveniji danes živi že okoli 100 000 ljudi, ki so kadarkoli zboleli za eno od oblik raka.

Letno za rakom debelega črevesa in danke v Sloveniji zbolijo okrog 1.400 oseb. Rak debelega črevesa in danke je bolezen z visoko obolenostjo in umrljivostjo. V Sloveniji je po pogostnosti pojavljanja drugi najpogostejši rak in hkrati drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi rakavega obolenja.

Vse bolj uspešno zdravljenje raka omogoča boljše preživetje. V zadnjih 20 letih se je tako povečalo preživetje bolnikov z rakom na debelem črevesu in danki za 14 %, iz 48 % na 62 %.

### 3. Posledice zdravljenja

Številne klinične raziskave kažejo, da onkološko zdravljenje povzroča številne posledice, kar bolnikom prinaša mnogotere težave, zaradi katerih se njihovo življenje korenito spremeni. Kakovost njihovega življenja je lahko zaradi nezaželenih stranskih učinkov onkološkega zdravljenja okrnjena tako med samim zdravljenjem kot tudi še vrsto let po njem.

Bolniki z rakom debelega črevesa in danke imajo lahko po zdravljenju različne zdravstvene, psihološke, reproduktivne, genetske, socialne in zaposlitvene težave. Pozni neželeni učinki s katerimi se soočajo so periferna nevropatija, utrujenost, kognitivne motnje, stiska, depresija in tesnoba, spremenjena samopodoba, kronične driske, inkontinenca za blato in urin, povečana frekvenca odvajanja blata, motnje prehranjevanja, hujšanje, izguba okusa, suha usta, kardiovaskularne bolezni, spolna disfunkcija, težave s stomo, kronična bolečina, ter posledično težave z vračanjem na delovno mesto.

Z natančnimi podatki o rehabilitaciji onkoloških bolnikov v Sloveniji ne razpolagamo. Celostna rehabilitacija za onkološke bolnike se danes v Sloveniji ne izvaja na ravni države. Bolniki so deležni rehabilitacije po onkološkem zdravljenju sporadično in v neenakomernem obsegu v posameznih ustanovah, kjer se zdravijo bolniki z rakom in v zdravstvenih domovih.

Področje celostne rehabilitacije za onkološke bolnike se sistemsko razvija v Sloveniji od leta 2017 v okviru Državnega programa obvladovanja raka. Rehabilitacija je del zdravljenja raka, vendar pa mora biti ta del oskrbe bolnikov z rakom bolj koordiniran in organiziran, saj ustrezna in pravočasna rehabilitacija izboljšuje kakovost življenja bolnikov in omogoča hitrejšo ter boljše socialno vključitev, kar predvidevajo tudi cilji na področju celostne rehabilitacije v okviru Državnega programa obvladovanja raka 2022-26.

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana je v teku Pilotna raziskava o individualizirani celostni rehabilitaciji bolnikov z rakom dojk 2019-2022, kjer se poskusno uvaja individualizirana celostna rehabilitacija za zagotavljanje kakovostnejšega življenja bolnikov z rakom dojk.

### 4. Izvedba projekta

V raziskavo bomo vključili 150 bolnikov v starosti med 25. in 65 letom, ki jim je bila postavljena diagnoza raka debelega črevesa ali danke na Onkološkem inštitutu Ljubljana od januarja 2023 dalje.

Vzorec bolnikov v intervencijski skupini bo vključeval 75 bolnikov. Ti bolniki bodo poleg pregleda pri onkologu ob diagnozi, 6 mesecev po diagnozi in 12 mesecev po diagnozi izpolnili vprašalnika za triažiranje in standardiziran vprašalnik o kakovosti življenja.

Vprašalnik bo vseboval vprašanja iz naslednjih 16 sklopov:

- Duševna stiska, depresivnost, anksioznost
- Utrudljivost
- Kognitivne motnje
- Stiska zaradi spremenjene samopodobe
- Bolečina
- Težave s stomo
- Prehrana
- Zdrav življenjski slog
- Spolne težave
- Urogenitalni trakt
- Težave gastrointenstilnega trakta
- Kardiovaskularni sistem
- Alopecija

- Suha usta
- Periferna nevropatija
- Poklicna rehabilitacija

Multidisciplinarna skupina strokovnjakov bo pripravila smernice in klinično pot za celostno rehabilitacijo onkoloških bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. Tako smernice kot klinična pot predvidevajo individualizirano celostno rehabilitacijo, ki je zasnovana v okviru Državnega programa obvladovanja raka 2017-21, pri čemer je prilagojena specifikam bolnikov z rakom debelega črevesa in danke.

Multidisciplinarni timski konzilij bo nato bolnike v interventni skupini glede na podane samoocene v trižnem vprašalniku napotil na nadaljnje obravnave po mreži izvajalcev, kot jo predvideva klinična pot. V skladu s priporočili za klinično prehrano bomo pri vseh bolnikih izvajali presejanje za prehransko ogroženost in uvedli individualno naravnano prehransko podporo in terapijo motenj prehranskih stanj.

Kontrolno skupino bo sestavljalo 75 bolnikov. Ti bolniki bodo ob kontrolnem pregledu pri onkologu ob diagnozi, 6 mesecev po diagnozi in 12 mesecev po diagnozi izpolnjevali trižni vprašalnik in standardiziran vprašalnik o kakovosti njihovega življenja, sicer pa bo njihova obravnava standardna.

## 5. Cilji projekta

Ugotoviti želimo potrebe po posameznih sklopih celostne rehabilitacije na reprezentativnem vzorcu 75 bolnikov z rakom debelega črevesa in danke, ki bodo vključeni v interventno skupino, kar bo podlaga za načrtovanje potreb po resursih za izvajanje celostne rehabilitacije onkoloških bolnikov z rakom debelega črevesa in danke na nacionalni ravni.

Poleg tega želimo oceniti ustreznost predlagane klinične poti na reprezentativnem vzorcu bolnikov z rakom debelega črevesa in danke v interventni skupini ter pripraviti prilagoditve strokovnih smernic ter klinične poti celostne rehabilitacije onkoloških bolnikov z rakom debelega črevesa in danke na osnovi rezultatov raziskave.

S pomočjo kontrolne skupine 75 bolnikov, katerim celostna rehabilitacija ne bo na voljo želimo oceniti, ali se je kakovost življenja bolnikov z rakom debelega črevesa in danke, vključenih v predlagani sistem celostne rehabilitacije, izboljšala, ter ugotoviti, kako je intervencija vplivala na trajanje bolniškega staleža in na invalidsko upokojevanje.

## 6. Zaključek

Z izvedbo projekta pričakujemo, da bo celostna rehabilitacija bolnikov z rakom debelega črevesa in danke omogočala boljše kvaliteto življenja teh bolnikov. Pričakujemo tudi, da bo ob boljši kvaliteti življenja celostna rehabilitacija zmanjšala bolniške odsotnosti in invalidsko upokojevanje.

## Literatura

- Zadavec-Zaletel, L. ; Kurir-Borovčič, M.: Idejna zasnova in strategija celostne rehabilitacije onkoloških bolnikov, Zbornik 32. Onkološki vikend, Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva : Onkološki inštitut, 2019, 15-21.
- American Cancer Society, Colorectal cancer survivorship care guidelines. CA Cancer J Clin. 2015;65(6):428–455.
- Asher A., Myers JS. (2015). The Effect of Cancer Treatment on Cognitive Function, Clin. Adv. Hematol. Oncol. 2015 (13): 7.
- Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. Nat Rev Clin Oncol. 2014;11(10):597-609. doi:10.1038/nrclinonc.2014.127.
- Brown, M., Farquhar-Smith, P., Pain in cancer survivors; filling in the gaps, BJA: British Journal of Anaesthesia, Volume 119, Issue 4, October 2017, Pages 723–736, <https://doi.org/10.1093/bja/aex202>.
- EORTC questionnaires, vir: <https://qol.eortc.org/questionnaires>.

- Henry DH, Viswanathan HN, Elkin EP, Traina S, Wade S, Cella D. Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the U.S. *Support Care Cancer*. 2008;16(7):791-801.
- Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD007566.
- Reese JB, Finan PH, Haythornthwaite JA, Kadan M, Regan KR, Herman JM, Efron J, Diaz LA Jr, Azad NS. Gastrointestinal ostomies and sexual outcomes: a comparison of colorectal cancer patients by ostomy status. *Support Care Cancer*. 2014 Feb;22(2):461-8.
- Shabbir, J. and Britton, D.C. (2010) Stoma Complications: A Literature Overview. *Colorectal Disease*, 12, 958-964. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.02006.x>.

## D3 limfadenektomija pri desni hemikolektomiji D3 lymphadenectomy in right hemicolectomy

Sonja Kramer, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvelek

Pri resektabilnem raku kolona je indicirano kirurško zdravljenje. Namen tega zdravljenja je radikalna odstranitev tumorja z žilnim pecljem po principu kompletne mezokolične ekscizije. Pri desni hemikolektomiji, ki je standardna operacija pri raku slepiča, cekuma in ascendentnega kolona se zadnje desetletje izpostavlja D3 limfadenektomija. Nekatere raziskave so pokazale, da D3 v primerjavi z D2 limfadenektomijo omogočala daljše preživetje brez bolezni. D3 limfadenektomijo so nekatere azijske države že uvedle med priporočila za kirurško zdravljenje raka kolona. Kljub temu ni dovolj trdnih dokazov, da bi podobne smernice sprejeli tudi drugod po svetu.

**Ključne besede:** rak debelega črevesa, desna hemikolektomija, D3 limfadenektomija

### Abstract

Surgical treatment is indicated for resectable colon cancer. The aim of this treatment is the radical removal of the tumor with a vascular stalk according to the principle of complete mesocolic excision. For right hemicolectomy, which is a standard operation for cancer of the appendix, cecum and ascending colon, D3 lymphadenectomy has been performed in the last decade. Some studies have shown that D3 compared to D2 lymphadenectomy allowed longer disease-free survival. Some Asian countries have already introduced D3 lymphadenectomy among the recommendations for the surgical treatment of colon cancer. Nevertheless, there is not enough solid evidence to adopt similar guidelines elsewhere in the world.

**Key words:** colon cancer, right hemicolectomy, D3 lymphadenectomy

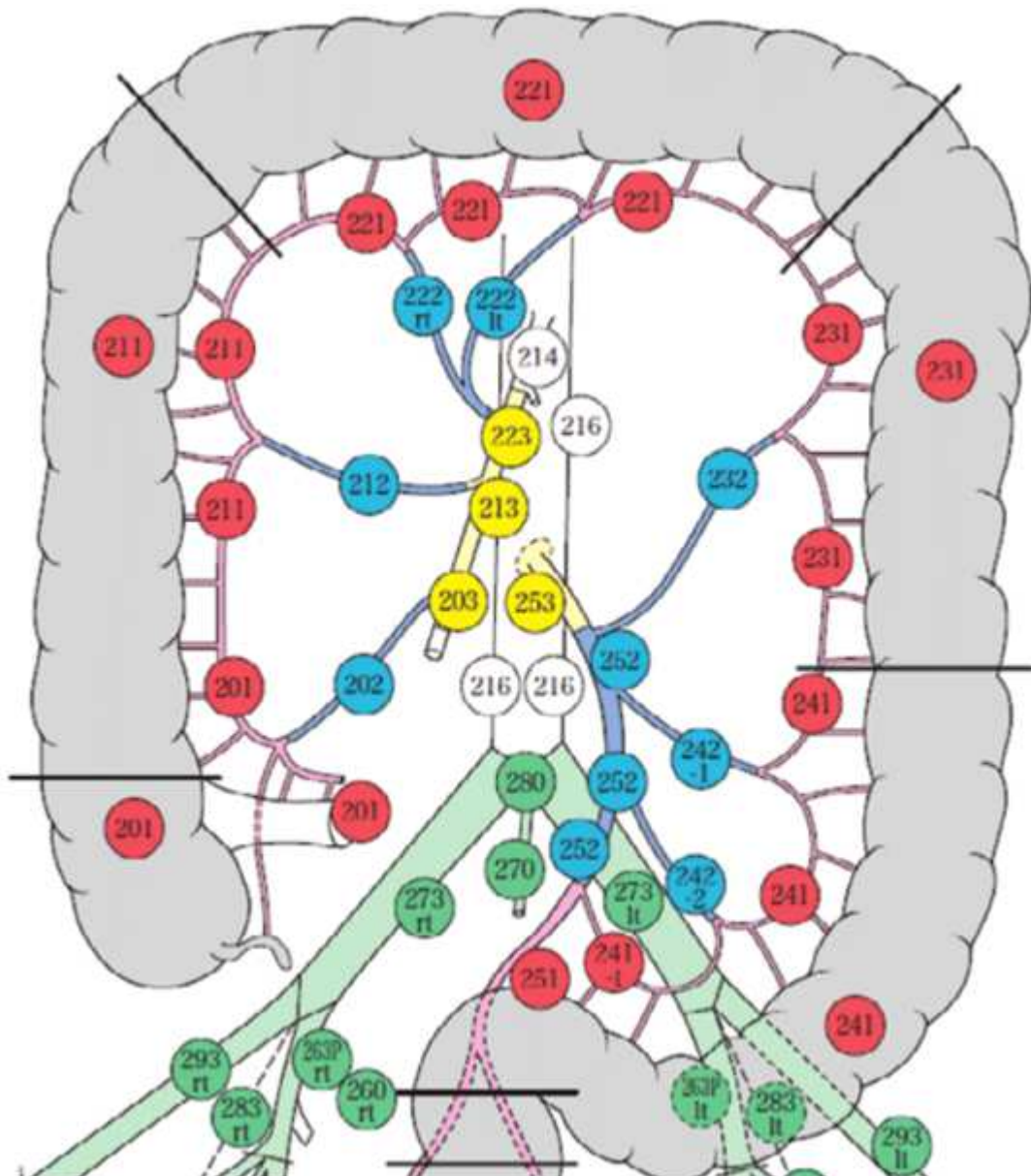
### 1. Uvod

Nedavne retrospektivne študije bolnikov z resektabilnim rakom širokega črevesa so pokazale daljše preživetje brez bolezni po kompletni mezokolični eksciziji (CME) z visoko ligaturo pripadajočih žil in odstranitvijo apikalnih bezgavk v primerjavi z nestandardno resekcijo. CME je radikalna resekcija tumorja kolona (R0 resekcija) s centralno ligaturo žil in odstranitvijo področnih bezgavk. Pri tumorjih slepiča, cekuma in desnega kolona je tako indicirana desna hemikolektomija z visokimi ligaturami ileokolične arterije, desne kolike in desne veje arterije kolike medije. Odstranijo se vse bezgavke, ki ležijo v mezokoličnem maščevju distalno od odcepišča navedenih žil. V opisu CME ni natančno določeno kateri nivo bezgavk je odstranjen ampak je govora le o odstranitvi bezgavk, ki ležijo ob žilnem peclju, ki določa nivo resekcije. Zasevki v bezgavkah, ki ležijo proksimalno od odcepišča so prisotni v 3 – 11% karcinomov kolona in so bolj verjetni pri višjih T stadijih karcinoma. Te bezgavke so še redkeje (0-4%) preraščene ob odsotnosti zasevkov v bezgavkah bližje tumorju (t.i. »skip metastaze«). D3 limfadenektomija pri desni hemikolektomiji predstavlja resekcijo bezgavk, ki se nahajajo centralneje od odcepišča ileokolične arterije in vene in desne veje arterije kolike medije (Slika 1). Omenjene žile izhajajo oz. se vtakajo v arterijo (AMS) in veno mezenteriko superior (VMS).

### 2. D3 limfadenektomija in pregled literature

Odstranitev bezgavk po principu D3 limfadenektomije pomeni preparaciji tkiva tik ob AMS in VMS oz. pred in za žilami. To seveda predstavlja večje tveganje za poškodbo žil in posledično intraoperativno krvavitev, ki terja rekonstrukcijo bodisi AMS oz. VMS. V primerjavi z levim kolonom in rektumom obstaja več anatomskih različic pri poteku žil, ki prehranjujejo desni kolon. Potek arterij in ven v mezenteriju desnega kolona je precej variabilen, vključno z različno dolžino gastrokoličnega trunkusa (Henle),

nadštevilčne arterije kolike medije in variabilne srednje količne vene. Poškodba AMS ali VMS ima lahko usodne posledice v moteni prekrvavitvi tankega črevesa s posledično parezo črevesa ali celo gangreno. Opisujejo tudi pogostejše poškodbe dvanajstnika in trebušne slinavke, ki ležita v neposredni bližini odcepišč desne količne arterije in vene oz kolke medije. V preteklosti je bila vrednost limfadenektomije pri kolektomiji predvsem v določanju stadija. V prvih smernicah kirurškega združenja kolorektalnih kirurgov iz Združenih držav Amerike (ASCRC) so se pojavila priporočila za odstranitev najmanj 12 bezgavk v preparatu za določitev stadija. Po letu 2000 pa so se pojavile raziskave, ki so dokazale da je večji obseg limfadenektomije povezan z boljšim preživetjem bolnikov z rakom kolona, predvsem pri stadiju II. Zlasti v Aziji so se razmnožile raziskave, ki so dokazovale pomembnost odstranitve čim večjega števila bezgavk pri resektabilnem raku kolona, podobno kot pri raku želodca z namenom izboljšanja preživetja. Trenutne smernice Japonskega združenja za kolorektalni rak iz leta 2019 priporočajo odstranitev četrtega nivoja bezgavk oz. D3 limfadenektomijo že pri T2 tumorjih desnega kolona. To opravičujejo s pojavom zasevkov v 1% centralnih bezgavk pri stadiju tumorja T2 in nezanesljivo predoperativno oceno globine invazije primarnega tumorja (stadij T). Tudi letošnje smernice ASCRC izpostavljajo D3 limfadenektomijo kot možnost za izboljšanje preživetja bolnikov z rakom kolona 82 ampak je ne priporočajo pri rutinskih operacijah. Namesto D3 limfadenektomije priporočajo odstranitev klinično suspektnih bezgavk, ki ležijo izven polja CME. Namen tega prispevka je bil osvetliti morebitne prednosti D3 limfadenektomije pri desni hemikolektomiji glede na zaključene raziskave, ki so trenutno dostopne. Pri pregledu literature obstaja kar nekaj različnih definicij obsega limfadenektomije pri operaciji desnega kolona. Različne raziskave primerjajo med seboj CME z D2 limfadenektomijo, D2 z D3 limfadenektomijo, Obstaja tudi izraz centralna vaskularna ligatura, kar ni povsem jasno opredeljeno. Rezultatov teh raziskav ne moremo primerjati med seboj ker nimajo poenotenih definicij obsežnosti posega. To lahko pojasni tudi nasprotujoče si izsledke, ki govorijo bodisi v prid obsežnejši limfadenektomiji ali pa ne pokažejo bistvene razlike pri preživetju brez bolezni oz. celokupnem preživetju bolnikov z rakom kolona po desnostranski hemikolektomiji z manj oz. bolj obsežno odstranitvijo bezgavk. Primerjave bi bile tudi bolj natančne pri razvrstitvi bolnikov glede na stadij. Liu s sodelavci je v letošnjem letu objavil pregledni članek, ki je zaobjel sedem raziskav objavljenih med leti 2016 in 2019, ki so primerjale nivo D3 in D2 limfadenektomije. Vključeni so bili podatki 1368 bolnikov, ki so imeli napravljeno desno hemikolektomijo. Šlo je za nerandomizirane raziskave. Rezultati so pokazali večje število pridobljenih bezgavk (za osem) in manjšo izgubo krvi med operacijo pri D3 limfadenektomiji. Ni bilo razlik v dolžini operacije, morbiditeti, mortaliteti, okužbah in dehiscenci anastomoze in trajanju hospitalizacije. Le tri oz. dve raziskavi sta primerjali 3 in 5 letno celokupno Slika 1: D3 limfadenektomija pri desni hemikolektomiji 83 preživetje, ki je bilo statistično značilno boljše v skupini z D3 limfadenektomijo. Članek je do objavljenih rezultatih navajal precej zadržkov (nerandomizirane, retrospektivne raziskave) in zaključil, da bi za spremembo smernic z močnim priporočilom za obsežnejšo limfadenektomijo potrebovali večje multicentrične randomizirane raziskave. V teku je raziskava COLD, prospektivna randomizirana multicentrična raziskava ki bo zajela primere 700 bolnikov in ki primerja D2 in D3 limfadenektomijo. Preliminarni rezultati s 100 primeri opisujejo enako število odstranjenih bezgavk, brez razlik v morbiditeti, v skupini z D3 limfadenektomijo pa je bilo odstranjenih več metastatsko preraščenih bezgavk. Onkoloških rezultatov še niso pridobili. Pred kratkim se je zaključila tudi multicentrična kitajska raziskava RELARC, ki je primerjala CME z D2 limfadenektomijo in je zajela primere 995 bolnikov z rakom desnega kolona. Primerjali so izide zdravljenja bolnikov po laparoskopski desni hemikolektomiji, kjer je bila pojavnost zapletov podobna kot pri bolnikih z D2 limfadenektomijo, bilo pa je več poškodb žilja (3% in 1%). Pri D3 limfadenektomiji je bilo 3% centralnih bezgavk metastatskih, »skip metastaz« niso našli.



Slika 1: D3 limfadenektomija pri desni hemikolektomiji

### 3. Zaključek

Limfadenektomija pri operaciji raka desnega kolona ima po sedanjih dognanjih tako diagnostično kot tudi terapevtsko vrednost. Obsežnost limfadenektomije in s tem razmejitev operativnega posega kljub številnim raziskavam ni povsem jasno začrtana. Potrebno je naprej poenotiti definicije oz nivoje limfadenektomije in primerjati izide zdravljenja tudi z upoštevanjem bioloških značilnosti tumorjev in TNM stadija.

### Literatura

- Hohenberger, W et al. "Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome." *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* vol. 11,4 (2009): 354-64; discussion 364-5. doi:10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x
- Le Voyer, T E et al. "Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 21,15 (2003): 2912-9. doi:10.1200/JCO.2003.05.062

- Chang, George J et al. “Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review.” *Journal of the National Cancer Institute* vol. 99,6 (2007): 433-41. doi:10.1093/jnci/djk092
- Vogel, Jon D et al. “The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer.” *Diseases of the colon and rectum* vol. 65,2 (2022): 148-177. doi:10.1097/DCR.0000000000002323
- Hashiguchi, Yojiro et al. “Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer.” *International journal of clinical oncology* vol. 25,1 (2020): 1-42. doi:10.1007/s10147-019-01485-z
- Bertelsen, Claus A et al. “5-year outcome after complete mesocolic excision for right-sided colon cancer: a population-based cohort study.” *The Lancet. Oncology* vol. 20,11 (2019): 1556-1565. doi:10.1016/S1470-2045(19)30485-1
- Koh, Frederick H, and Ker-Kan Tan. “Complete mesocolic excision for colon cancer: is it worth it?.” *Journal of gastrointestinal oncology* vol. 10,6 (2019): 1215-1221. doi:10.21037/jgo.2019.05.01
- Liu, Sailiang et al. “D3 Versus D2 Lymphadenectomy in Right Hemicolectomy: A Systematic Review and Meta-analysis.” *Surgical innovation* vol. 29,3 (2022): 416-425. doi:10.1177/15533506211060230.
- Karachun, A et al. “Short-term outcomes of a multicentre randomized clinical trial comparing D2 versus D3 lymph node dissection for colonic cancer (COLD trial).” *The British journal of surgery* vol. 107,5 (2020): 499-508. doi:10.1002/bjs.11387
- Xu, Lai et al. “Short-term outcomes of complete mesocolic excision versus D2 dissection in patients undergoing laparoscopic colectomy for right colon cancer (RELARC): a randomised, controlled, phase 3, superiority trial.” *The Lancet. Oncology* vol. 22,3 (2021): 391-401. doi:10.1016/S1470-2045(20)30685-9



## Klinična prehrana onkološkega bolnika – ESPEN in ESMO smernice Clinical nutrition of the oncology patient - ESPEN and ESMO guidelines

Karla Berlec, dr.med.<sup>1,3</sup>, izr. prof. dr. Nada Rotovnik-Kozjek, dr.med.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Oddelek za klinično prehrano, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>3</sup>Medicinska Fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani

### Izvleček

Rakasta kaheksija je presnovna motnja, ki je povezana s slabšo kakovostjo življenja, slabšim odzivom na zdravljenje, številnejšimi zapleti med zdravljenjem in krajšim preživetjem. Rakasta bolezen je za človeško telo stres, ki mu sledi celoviti neuroendokrini in vnetni odziv. Spremeni se potreba po posameznih hranilih in uporaba hranil, presnovne spremembe so še dodatno poglobijo zaradi zdravljenja. Zato bolniki potrebujejo presnovnim potrebam prilagojeno prehrano. Ta se doseže z opredelitvijo njihovega prehranskega stanja. Prehransko stanje se lahko opredeli s prehranskim presejanjem ali natančnejšo oceno prehranskega stanja, katerega izvede ustrezno izobražen zdravnik, medicinska sestra ali klinični dietetik. S prehransko podporo onkoloških bolnikov preprečujemo podhranjenost bolnikov, katera močno pospeši kahektične procese, z njo poskušamo čim dlje ohranjati funkcionalno mišično maso ter s tem bolnikovo kondicijo in kvaliteto življenja. Prehranska podpora in terapije motenj prehranskega stanja predstavljajo del sodobne multidisciplinarnе terapije onkoloških bolnikov, ki se izvaja po modelu vzporednih terapevtskih poti.

**Ključne besede:** kaheksija, podhranjenost, rak, prehranska terapija

### Abstract

Cancer cachexia is a metabolic disorder that is associated with a worse quality of life, worse response to treatment, more complications during treatment and shorter survival. Cancer is a stress for the human body, followed by a comprehensive neuroendocrine and inflammatory response. The need for individual nutrients and the use of nutrients change, the metabolic changes are further deepened by the treatment. Therefore, patients need a diet adapted to their metabolic needs. This is achieved by defining their nutritional status. Nutritional status can be determined through nutritional screening or a more accurate assessment of nutritional status performed by an appropriately trained physician, nurse or clinical dietitian. With nutritional support for oncology patients, we prevent malnutrition in patients, which greatly accelerates cachectic processes, and with it we try to maintain functional muscle mass as long as possible and thus the patient's condition and quality of life. Nutritional support and therapies for nutritional status disorders are part of the modern multidisciplinary therapy of oncology patients, which is implemented according to the model of parallel therapeutic pathways.

**Key words:** cachexia, malnutrition, cancer, nutritional therapy

### 1. Uvod

Pri onkoloških bolnikih je pogosteje kot pri splošni populaciji prisotna prehranska ogroženost in bolezenska stanja, ki jih diagnosticiramo kot *Motnje prehranskega stanja* (Tabela 1).

### Motnje prehranskega stanja

- podhranjenost/nedohranjenost
- čezmerna telesna masa
- debelost
- motnje mikrohranil (elektroliti, elementi v sledovih)
- sindrom ponovnega hranjenja

Motnje prehranskega stanja	S prehranjenostjo povezane motnje
<ul style="list-style-type: none"><li>• podhranjenost</li><li>• čezmerna telesna masa</li><li>• debelost</li><li>• motnje mikrohranil (elektroliti, vitamini, elementi v sledovih)</li><li>• sindrom ponovnega hranjenja</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• krhkost</li><li>• sarkopenija</li></ul>

Tabela 1: Motnje prehranskega stanja in z njimi povezana bolezenska stanja

Najpogosteje ugotavljajo različne oblike *podhranjenosti*, ki zelo pogoste tudi v primerjavi z drugimi kroničnimi bolniki (Tabela 2). Patogeneza podhranjenosti pri bolnikih z rakom je kompleksna. Bolniki imajo pogosto zmanjšan vnos hrane zaradi dejavnikov, ki so povezani z rakastimi boleznimi ali njihovo terapijo. Ob tem pa rakaste bolezni in njihova terapija povzročajo razvoj *kaheksije*. *Rakasta kaheksija* je presnovna motnja, ki je povezana s slabšo kakovostjo življenja, slabšim odzivom na zdravljenje, številnejšimi zapleti med zdravljenjem in krajšim preživetjem. Podhranjenost razvoj kaheksije pospešuje, ocenjeno je, da 10-20% bolnikov z rakom umre zaradi posledic podhranjenosti in ne same rakaste bolezni. Zato spada zgodnja prepoznavna prehranske ogroženosti in motenj prehranskega stanja med ključne ukrepe za izboljšanje učinkovitosti zdravljenja, zmanjšanje sopojavov zdravljenja in izboljšanje preživetja.

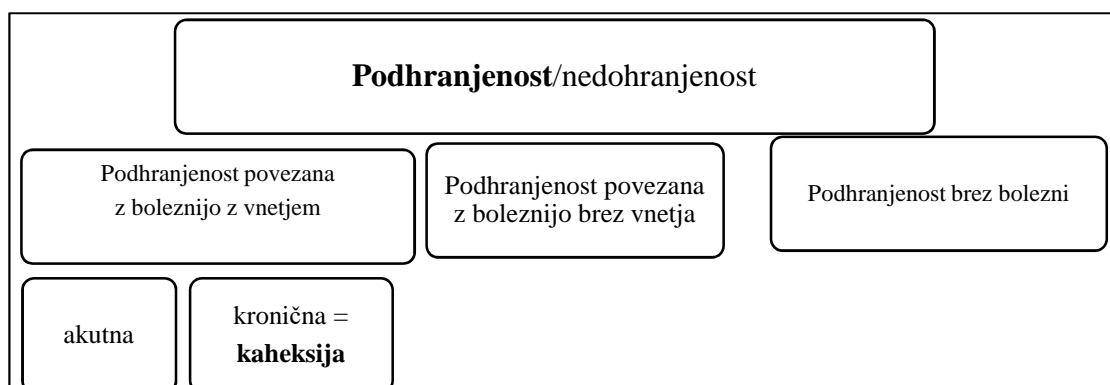


Tabela 2: Oblike podhranjenosti

## 2. Prehranska obravnava in terapija bolnikov z rakom

Zgodnja prepoznavna bolnikov z rakom, ki so ogroženi za razvoj podhranjenosti in kaheksije, je še toliko bolj pomembna omogoča bolj uspešno zdravljenje podhranjenosti in kaheksije (2). Dva koraka, ki omogočita optimalno prehransko obravnavo bolnikov z rakom, sta:

- 1) Pri vsakem bolniku z rakom, ne glede na telesno maso (lahko je tudi pri debelih na primer prisotna sarkopenična debelost), je potrebno *redno presejanje na prehransko ogroženost in kaheksijo* ter pri ogroženih bolnikih individualno naravnana prehranska obravnava.
- 2) Prehranski ukrepi naj bodo *del multimodalnega zdravljenja rakastih bolnikov* in vedno individualno naravnani ter usmerjeni na ustrezno energijsko in beljakovinsko podporo, zdravljenje motenj prehranjenosti, modulacijo vnetnih sprememb in ustrezno prehrano pri telesni dejavnosti.

Pri prehranski obravnavi bolnikov z rakom je potrebno prepoznati patofiziološke mehanizme nastanka rakaste kaheksije. Rakasta kaheksija je namreč specifična oblika kaheksije, ki je posledica systemskega vnetnega odziva in nevrohumoralnih sprememb na različne rakaste bolezni in njihovem zdravljenju. Na razvoj presnovnih sprememb, ki so značilne za rakasto kaheksijo, odločilno pripomore izhodiščno prehransko in presnovno stanje posameznika ter nekateri faktorji, ki izvirajo iz nekaterih rakastih celic.

#### Med značilne presnovne spremembe spadajo:

- Povečana poraba energije (zlasti v prvi fazi kaheksije);
- Povečan obrat beljakovin, povečana sta tako razgradnja kot tudi izgradnja beljakovin;
- V ospredju je povečana razgradnja beljakovinskih struktur v pusti masi, predvsem mišicah, in izgradnja vnetnih beljakovin v jetrih in imunskem sistemu. Ker je zvišana razgradnja mišičnih beljakovin, ki predstavljajo največji delež telesne puste mase, zato predstavljajo meritve s katerimi ocenimo delež mišične mase v sestavi telesa, tudi oceno za prehransko stanje posameznika.
- Ker z razvojem kaheksije popuščajo fiziološki mehanizmi adaptacije na stradanje in se zaradi vpliva nekaterih citokinskih mediatorjev vnetja (na primer TNF alfa) na center za regulacijo apetita v hipotalamusu razvije anoreksije in posledično hipofagija, je zaradi tega v ospredju še dodatno predvsem izguba puste mase. Bolniki s sindromom rakaste kaheksije tako tudi ob normalnemu vnosu hrane izgubljajo telesno maso;
- Spremenjena je tudi presnova ogljikovih hidratov in maščob. Povečana je predvsem glukoneogeneza iz aminokislin, laktata, glicerola, ki je vnos glukoze ne inhibira.
- Zaradi stresne hormonske nastavitve se razvija inzulinska rezistenca;
- Povečana je lipoliza in vnos glukoze prav tako ne inhibira oksidacije maščob. Hkrati je zmanjšana tudi lipogeneza. To vid v zvišanje plazemske ravni nezaestrenih maščobnih kislin in zvišanje plazemske ravni lipidov ter razvoju dislipidemij;

Spremembe presnove pri bolnikih z rakom tako določajo tudi spremembe v porabi različnih hranil, ki jih bolniki z rakom vnesejo v telo s hrano in predstavljajo izhodišče za nastavitev prehranske podpore in terapije. Ker razvoj rakaste kaheksije zajema širok spekter od normalnega prehranskega stanja preko prekaheksije do različnih oblik podhranjenosti, vsak bolnik z rakom potrebuje prehransko oceno. Podhranjenost pri bolniku z rakom je praviloma povezane s presnovnimi spremembami ob klinično izraženi kaheksiji in se zaradi napredovanja rakaste bolezni ali nezdravljena kaheksije lahko razvije v refraktarno kaheksijo. Optimalno obdobje za začetek prehranske terapije tako predstavlja prekaheksija, ko pri onkološkem bolniku presnovne spremembe še niso zelo izrazite in lahko že s prilagajanjem normalne prehrane preprečujemo razvoj kaheksije. V obdobju refraktarne kaheksije pa s prehranskimi ukrepi ne dosežemo izboljšanja. Pri teh bolnikih se je potrebno držati načel paliativne medicine, ko pomembnost prehrane sovpadajo z osebniimi željami bolnika.

### **3. Splošni koncepti prehranske terapije pri bolnikih z rakom**

Splošna izhodišča za prehransko obravnavo, podporo in terapijo so prikazana v Sliki 1 in 2. Za bolnike je ključno, da zaznamo prehransko ogrožene bolnike in s prehransko terapijo pričnemo takoj ko zaznamo motnje prehranskega stanja. V smernicah ESPEN za prehrano bolnikov z rakom je tako izpostavljeno, da *s prehransko terapijo začnemo takoj pri vseh podhranjenih bolnikih in pri tistih, za katere predvidevamo, da ne bodo mogli uživati hrane sedem dni ali več*. Analize klinične prakse kažejo, da po navadi bolniki z rakom zaužijejo do 50 odstotkov priporočenega vnosa energije in beljakovin. To pomeni, da je potrebno pri večini bolnikov ključni čas za ukrepanje takoj, ko se diagnosticira onkološka bolezen. Zato je bil že leta 2010 predlagan koncept vzporednih terapevtskih poti, ki predstavlja strokovno izhodišče za celostno obravnavo bolnikov z rakom. Ta izhodišča so podlaga za vzpostavitev klinične poti prehranske obravnave in terapije

pri vsakem posamezniku, ki zboli za rakasto boleznijo ter z ukrepi klinične prehrane omogočajo učinkovitejšo in uspešnejše obvladovanje bremena rakastih bolezni.

Glede na strokovna priporočila se povečane potrebe po makrohranilih pri bolnikih z rakom poskuša sprva zagotoviti s prilagoditvijo običajne prehrane, šele nato z uvajanjem medicinske prehrane. V primeru insulinske rezistence je treba povečati vnos beljakovin in maščob na račun nižjega vnosa ogljikovih hidratov. Ne priporoča se uporaba velikih ali dodatnih odmerkov mikrohranil ter vitaminov in mineralov. Kadar pričakovanega dnevnega vnosa ni mogoče doseči z običajno hrano, dodajamo *medicinsko prehrano* v obliki oralnih prehranskih dopolnil, ki so namenjeni terapiji motenj prehranskega stanja onkoloških bolnikov in jih lahko predpisujemo tudi na recept. Redkeje kot obliko medicinske prehranske terapije uporabimo enteralno prehrano ali pa v primeru odpovedi prebavil parenteralno prehrano. Te oblike prehranske terapije vedno uvedemo po predhodni prehranski obravnavi.

#### **4. Farmakonutricija in zdravila za terapijo podhranjenosti in kaheksije**

Farmakonutricija predstavlja terapevtsko možnost ko z posameznimi hranili v farmakoloških odmerkih, ki jih ne moremo zagotoviti z normalno prehrano, vplivamo na modulacijo patofizioloških sprememb pri različnih bolezenskih stanjih. Pri bolnikih z rakom se uveljavlja uporaba farmakonutricije za imonodulacijo in regulacijo vnetja ter presnovnih procesov. V klinični praksi kot obliko farmakonutricije uporabljamo oralna prehranska dopolnila, ki vsebujejo farmakološke odmerke eikozapentaenojske kisline. Ta pripomore k zmanjšanju razgradnje proteinov ter upočasnjuje nastanek provnetnih citokinov. Priporočeni odmerek eikozapentojske kisline je 1,6–2 g dnevno. Ob tem je potrebno zagotoviti dovolj velik vnos energije iz drugih virov, saj se sicer imunomodulatorne maščobe porabijo za bolnikove osnovne energetske potrebe. Njihova uporaba je priporočena predvsem pri bolnikih z rakom, ki so prehransko ogroženi in/ali kahektični ter so na aktivnem zdravljenju. Uporaba razvejanih glutamina, aminokislin in beta hidroksimetilbutirata še ni zadosti proučena za rutinsko uporabo kot oblika farmakonutricije pri bolnikih z rakom, zato se za uporabo teh farmakonutrientov odločamo individualno.

Za izboljšanje apetita in zmanjšanje vnetja se v klinični praksi pogosto uporabljajo kortikosteroidi, megesterol acetat, nesteroidni antirevmatiki in prokinetiki. Njihovo uporaba naj bi bila kratkotrajna in individualno prilagojena zaradi možnih sopojavov zdravljenja. Na primer, uporaba kortikosteroidov, ki so sicer dobri spodbujevalci apetita in učinkovito zmanjšujejo vnetje, naj bi bila omejen na 1-3 tedne, zaradi njihovega vpliva na propadanje mišic, povečano možnost okužb in razvoja inzulinske rezistence. Neželeni so tudi sopojavi megesterol acetata, ki se prav tako uporablja kot spodbujevalec apetita. Povečal naj bi možnost pojava trombemboličnih zapletov in vpliva na povečanje maščobne mase. Za priporočeno uporabo kanaboidov kot terapije anoreksije in motenj okušanja prav tako še nimamo zadosti kliničnih podatkov.

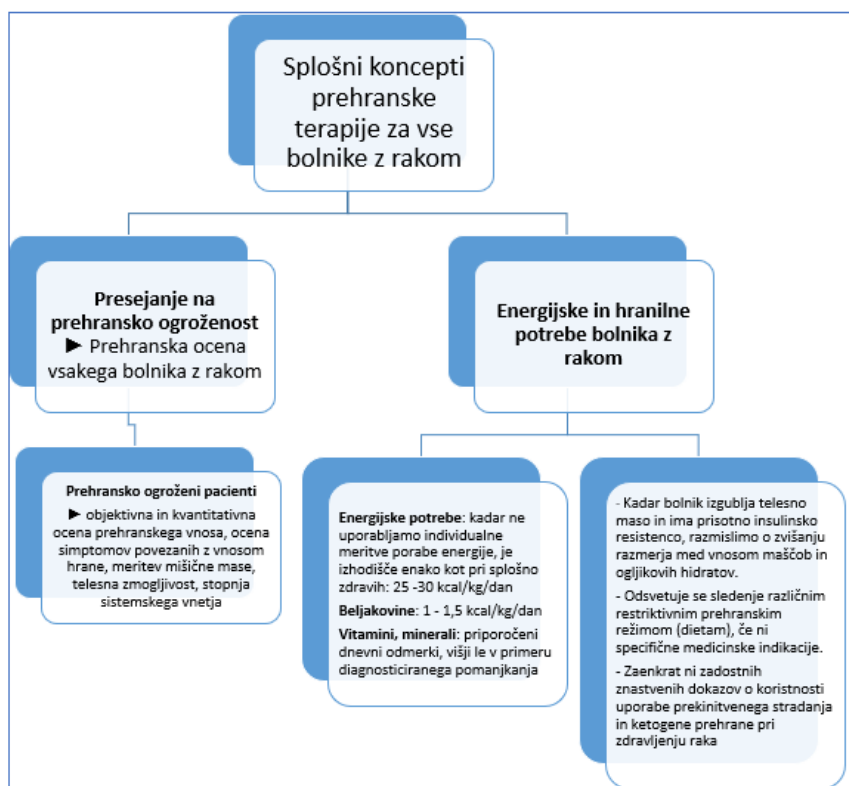
#### **5. Prehranske intervencije za specifične kategorije bolnikov**

V Sliki 3 so prikazana strokovna izhodišča za prehranske intervencije pri bolnikih po zdravljenju raka in paliativnih bolnikih. Pri tistih, ki so preživeli rakasto bolezen, je posebej poudarjeno priporočilo za redno telesno dejavnost, ki naj vsebuje tudi individualno prilagojeno vadbo moči, in vzdrževanje zdrave telesne mase. Ker pri oceni puste telesne mase vrednotimo predvsem delež puste telesne v odnosu do maščobne, je smiselno redno spremljanje telesne mase z meritvijo sestave telesa. Kadar je potrebna regulacija telesne mase v smeri zniževanja maščobne mase, je v nujen individualno prilagojen prehranski načrt. Pri paliativnih bolnikih se prehranski cilji pogosto spreminjajo, vedno pa so v ospredju bolnikove želje. Onkološke bolnike z napredovalimi raki redno prehransko obravnavamo in v dogovoru z bolnikom nato skušamo zdraviti motnje prehranskega stanja takrat, kadar bolnik to želi in/ali obstaja možnost izboljšanja njegove kvalitete življenja. Še posebej je potrebno razmisliti o uvajanju paliativne parenteralne prehrane na domu pri bolnikih, ki imajo odpoved prebavil zaradi napredovanja rakave bolezni.

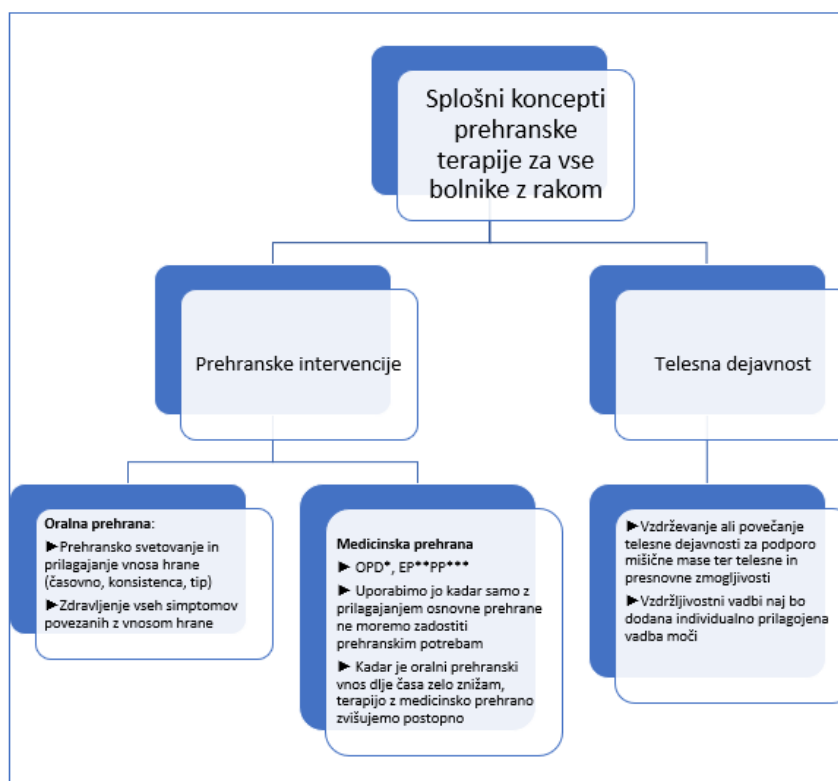
#### **6. Zaključek**

V prispevku je prikazana uporaba klinične prehrane kot del celostne obravnave bolnikov z rakom. Prehranska podpora in terapije motenj prehranskega stanja predstavljajo del sodobne multidisciplinarne

terapije onkoloških bolnikov se izvaja po modelu vzporednih terapevtskih poti. Ukrepi klinične prehrane na bodo vedno personalizirani in na ta način dosežemo njihovo največjo učinkovitost ter lahko pomembno vplivamo na uspešnost zdravljenja in preživetje bolnikov z rakom. Ker so onkološki bolniki bolj prehransko ogroženi glede na ostalo populacijo in druge bkronične bolnike, se moramo še bolj zavedati, da so pacienti tisti, ki plačajo ceno. Zato se moramo zavedati se moramo, da so vedno pacienti tisti, ki plačajo ceno za pomanjkljivo prehransko podporo in terapijo.

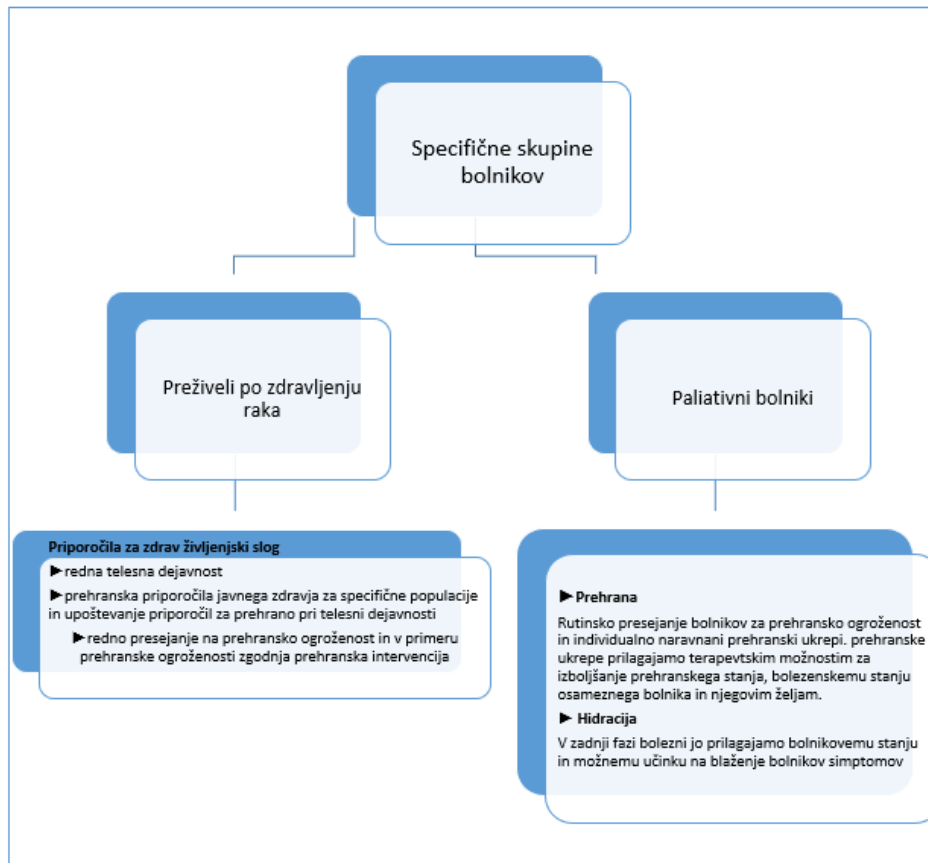


Slika 1: Splošni koncepti prehranske terapije za vse onkološke bolnike: prehranska obravnava in prehranske potrebe



Slika 2: Splošni koncepti prehrane onkološkega bolnika: prehranske intervencije in telesna dejavnost

\*OPD – oralni prehranski dodatki, \*\*EP – enteralna prehrana, \*\*\*PP – parenteralna prehrana



Slika 3: Prehranske intervencije za specifične skupine bolnikov

## Literatura

- Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017; 36 (1): 49–64.
- Effective and actionable recommendations for the implementation of optimal nutritional cancer care. Dostopno na: <https://european-nutrition.org/recommendations>
- Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P et al. ESPEN Practical guidelines: Clinical nutrition in cancer. *Clin Nutr.* 2021; 40: 2898–913.
- Arends J, Strasser F, Gonella S, Solheim TS, Madeddu C, Ravasco P, Buonaccorso L, de van der Schueren MAE, Baldwin C, Chasen M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines☆. *ESMO Open.* 2021 Jun;6(3):100092. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100092.
- Muscaritoli M, Molino A, Ginia A, et al. The “parallel pathway”: a novel nutritional and metabolic approach to cancer patients. *Intern Emerg.* 2010. Dostopno na DOI 10.1007/s11739-010-0426-1
- Blaž Kovač M, Rotovnik Kozjek N. Klinična prehrana. *Med Razgl.* 2020.
- Dupertuis YM, Meguid MM, Pichard C. Advancing from immunonutrition to a pharmacutrition: a gigantic challenge. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14: 690-5.
- Jones NE, Heyland DK. Pharmacutrition: a new emerging paradigm. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(4):398-403.
- Muscaritoli M, Molino A, Scala F, Christoforidi K, Manneh-Vangramben I, De Lorenzo F. Nutritional and metabolic derangements in Mediterranean cancer patients and survivors: the ECPC 2016 survey. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(3):517-25.

## Rezultati študije RAPIDO

### Results of the RAPIDO study

doc. dr. Ibrahim Edhemović, dr. med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor kirurških strok, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

#### Izvleček

3-letno preživetje brez bolezni pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom danke je trenutno približno 50 %. Standardno zdravljenje bolnikov z visokim tveganjem za lokalno in/ali sistemsko ponovitev bolezni vključuje predoperativno radioterapijo po dolgem protokolu (5 tednov) v kombinaciji s kemoterapijo (neoadjuvantna kemoradioterapija). Dokazano je, da neoadjuvantna kemoradioterapija izboljša lokalno kontrolo, vendar ne vpliva na preživetje. Sistemski recidivi ostajajo velik problem pri lokalno napredovalem raku danke. Z namenom zmanjšanja oddaljenih metastaz brez ogrožanja lokoregionalnega nadzora z uporabo radioterapije po kratkem režimu, ki ji sledi kemoterapija in odložena operacija je bila sestavljena in izvedena študija RAPIDO (Rectal cancer And Preoperative Induction therapy followed by Dedicated Operation – RAPIDO). Šlo je za multicentrično, mednarodno študijo faze 3 v kateri je sodelovalo 54 onkoloških centrov med katerimi tudi Onkološki inštitut v Ljubljani.

**Ključne besede:** rak danke, RAPIDO študija

#### Abstract

The 3-year disease-free survival rate for patients with locally advanced rectal cancer is currently approximately 50%. Standard treatment for patients at high risk of local and/or systemic disease recurrence includes preoperative radiotherapy following a long protocol (5 weeks) in combination with chemotherapy (neoadjuvant chemoradiotherapy). Neoadjuvant chemoradiotherapy has been shown to improve local control but not to affect survival. Systemic recurrences remain a major problem in locally advanced rectal cancer. The RAPIDO (Rectal cancer And Preoperative Induction therapy followed by Dedicated Operation - RAPIDO) study was designed and implemented with the aim of reducing distant metastases without jeopardizing locoregional control by using radiotherapy after a short regimen, followed by chemotherapy and delayed surgery. It was a multicenter, international phase 3 study in which 54 oncology centers participated, including the Oncology Institute in Ljubljana.

**Key words:** rectal cancer, the RAPIDO study

#### 1. Uvod

3-letno preživetje brez bolezni pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom danke je trenutno približno 50 %. Standardno zdravljenje bolnikov z visokim tveganjem za lokalno in/ali sistemsko ponovitev bolezni vključuje predoperativno radioterapijo po dolgem protokolu (5 tednov) v kombinaciji s kemoterapijo (neoadjuvantna kemoradioterapija). Dokazano je, da neoadjuvantna kemoradioterapija izboljša lokalno kontrolo, vendar ne vpliva na preživetje. Različne študije pri bolnikih z rakom danke, ki so preučevale učinek adjuvantne pooperativne kemoterapije, niso izboljšale preživetja. Eden izmed vzrokov za to je lahko posledica dejstva, da je operacija raka danke (TME) povezana z visoko stopnjo zapletov, zato velik delež bolnikov ne more prejeti kemoterapije po operaciji. Alternativni pristop temu je predoperativna sistemska terapija. Pri tem načinu zdravljenja, ki vključuje radioterapijo po kratkem protokolu (5 dni), lahko zagotovimo lokalno bolezn, saj so različne študije pokazale lokalni nadzor tumorja v daljšem (nekaj mesečnem) obdobju. V tem obdobju je bolnik v dobrem stanju, tako da lahko prejme tudi optimalno in celotno zdravljenje z kemoterapijo. Da bi preverili to tezo, so avtorji študije zastavili in izvedli študijo RAPIDO (Rectal Cancer And Preoperative Induction Therapy Followed by Dedicated Operation). Avtorji so domnevali, da se s tem predlaganim protokolom učinkovito doseže lokalna kontrola bolezni in tudi učinek na morebitne mikrometastaze ter, da kombinacija obojega bo povzročila boljše preživetje. Avtorji

te študije so te rezultate primerjali s standardnim zdravljenjem (neoadjuvantna kemoterapija, ki ji sledi operacija TME in neobvezna adjuvantna kemoterapija). Med ostalim so rezultati študije RAPIDO pokazali, da radioterapija po kratkem protokolu, ki ji sledi 18- tedenska kemoterapija pred operacijo, zmanjša verjetnost neuspeha zdravljenja pri visoko tveganem lokalno napredovalem raku danke in zmanjša verjetnost pojava oddaljenih metastaz. Ugotovili so tudi visoko stopnjo patološkega popolnega odgovora – z možnostjo ohranitve organa in visok delež bolnikov, ki so prejeli celotno zdravljenje z dobrim prenašanjem.

## **2. Zaključek**

Zdravljenje po tem protokolu lahko predstavlja nov standard oskrbe bolnikov z visoko tveganim lokalno napredovanim rakom danke. Študija je bila dizajnirana v University Medical Center Groningen v sodelovanju z Karolinska University Hospital, Leiden University Medical Center, Uppsala University Hospital, Dutch Cancer Society. To je multicentrična (54 centrov) in mednarodna (Nizozemska, Švica, Španija, Slovenija, Danska, Norveška, ZDA) študija v kateri je sodeloval tudi Onkološki inštitut v Ljubljani.

## **Literatura**

- Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM, Roodvoets AGH, Nagtegaal ID, Beets-Tan RGH, Blomqvist LK, Fokstuen T, Ten Tije AJ, Capdevila J, Hendriks MP, Edhemovic I, Cervantes A, Nilsson PJ, Glimelius B, van de Velde CJH, Hospers GAP; RAPIDO collaborative investigators. 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 Jan;22(1):29-42. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6. Epub 2020 Dec 7. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):e42. PMID: 33301740.



**SPONZORJI:**

**MSD**

**Bristol Myers Squibb/Swixx Biopharma**

**Teva**

**Servier**

**Amgen**

**Roche**

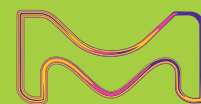
**Merck**

**Bayer**

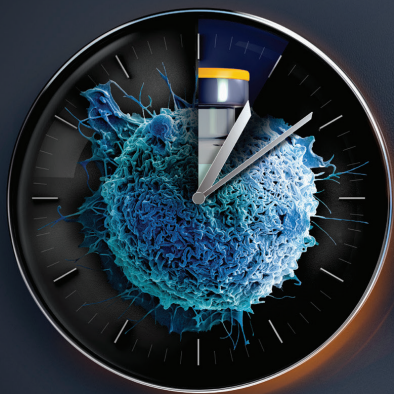
**AstraZeneca**

**Lilly**





Pravi čas



Izbrani bolnik



Najboljši odziv



Naše poslanstvo se nadaljuje

**ERBITUX**  
CETUXIMAB

**MERCK**

### Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

**Sestava:** En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG<sub>1</sub> protitelo. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Začetni odmerek je 400 mg cetuksimaba na m<sup>2</sup> telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m<sup>2</sup>. **Kontraindikacije:** Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitve terapije s cetuksimabom. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB), med katerimi so bili tudi smrtni primeri. Take bolnike je treba skrbno spremljati. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (≥ 3. stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, obstaja večje tveganje za pojav hude nevtropenije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotskičnih učinkovin kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan. **Interakcije:** Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevtropenije. V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hipomagneziemija, povečanje ravnih jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerne reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): dehidracija, hipokalcemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzeja, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Pakiranje: 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine. **Način in režim izdaje:** Izdaja zdravila je le na recept-H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** maj 2022.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

O domnevnem neželenem učinku lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si) ali na [drug.safety.easterneurope@merckgroup.com](mailto:drug.safety.easterneurope@merckgroup.com).

Samo za strokovno javnost.

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

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



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 endoteljskega rastnega dejavnika (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor).<sup>1</sup>



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.<sup>1</sup>

# VEČ ČASA

za več trenutkov, ki štejejo

Podaljša celokupno preživetje  
v 3. liniji zdravljenja bolnikov z mCRC in mGC<sup>2,3</sup>



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

**Skratšajn 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).

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 endoteljskega 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:** Priporočeni začetni odmerek zdravila Lonsurf pri odraslih je 35 mg/m<sup>2</sup>/odmerek peroralno dvakrat dnevno na 1. do 5. dan in 8. do 12. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja, najpozneje 1 uro po zaključku jutranjega in večernega obroka (20 mg/m<sup>2</sup>/odmerek dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Odmerek, izračunan glede na telesno površino, ne sme preseči 80 mg/odmerek. Možne prilagoditve odmerka glede na varnost in prenašanje zdravila: dovoljena so zmanjšanja odmerka na najmanjši odmerek 20 mg/m<sup>2</sup> dvakrat dnevno (oz. 15 mg/m<sup>2</sup> dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Potem ko je bil odmerek zmanjšan, povečanje ni dovoljeno.

**KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov. **OPOMORI LA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Supresija kostnega mozga: Pred uvedbo zdravljenja in po potrebi za spremljanje toksičnosti zdravila, najmanj pred vsakim ciklom zdravljenja, je treba pregledati celotno krvno sliko. Zdravljenja ne smete začeti, če je absolutno število nevtrofilcev < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, če je število trombocitov < 75 x 10<sup>9</sup>/l ali če se je pri bolniku zaradi predhodnih zdravljenj pojavila klinično pomembna nehematološka toksičnost 3. ali 4. stopnje, ki še traja. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi morebitnih okužb, uvedbi je treba ustrezne ukrepe, kot je klinično indicirano. **Toksičnost za prebavila:** Potrebna je uporaba antiemetikov, antiidiaroidov ter drugih ukrepov, kot je klinično indicirano. Če je potrebno, prilagodite odmerke. **Ledvična okvara:** Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih s končno stopnjo ledvične okvare. Bolnike z ledvično okvaro je potrebno med zdravljenjem skrbno spremljati; bolnike z zmerno ali hudo ledvično okvaro je treba zaradi hematološke toksičnosti bolj pogosto spremljati. **Jetna okvara:** Uporaba zdravila Lonsurf pri bolnikih z obstoječo zmerno ali hudo jetrno okvaro ni priporočljiva. **Proteinurija:** Pred začetkom zdravljenja in med njim je priporočljivo spremljanje proteinurije z urinskimi testnimi lističi. **Pomožne snovi:** 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. didovudin), 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:** nevtropenija, levkopenija, anemija, trombotopenija, zmanjšan apetit, diareja, navzea, bruhanje, utrujenost. **Pogosti:** okužba spodnjih dihal, febrilna nevtropenija, limfopenija, hipalbuminemija, disgeevzija, periferna nevropatija, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtje, stomatitis, boleznj ustne votline, hiperbilirubinemija, sindrom palmarne plantarne eritrosesestezije, 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, nevtropenična sepsa, okužba zgornjih dihal, konjunktivitis, bolečina zaradi raka, pancitopenija, granulocitopenija, monocitopenija, eritropenija, levkocitoza, monocitoza, dehidracija, hiperkalemija, hipokalcemija, hiponatremija, hipomatriemija, hipomatriemija, hipokalcemija, protin, anksioznost, nespečnost, nevtrotoksičnost, disestezija, hiperestezija, hipostezijska, sinkopa, parestezija, pekoč občutek, letargija, omotica, glavobol, zmanjšana ostrina vida, zamegljen vid, diplopija, katarakta, suho oko, vrtoglavica, neugodje v ušesu, angina pectoris, aritmija, palpitacije, embolija, hipertenzija, hipotenzija, vročinski oblivi, pljučna embolija, pleuralni izliv, izcedek iz nosu, distonija, orofaringealna bolečina, epistaksa, kašelj, hemoragični enterokolitis, krvavitve v prebavilih, akutni pankreatitis, ascites, ileus, subileus, kolitis, gastritis, reflukсни gastritis, ezofagitis, moteno praznjenje želodca, abdominalna distenzija, analno vnetje, razjede v ustih, dispnejska, gastroezofagealna refluksna bolezen, proktalgijska, bukalni polip, krvavitve dlesni, glositis, parodontalna bolezen, bolezen zob, siljenje na bruhanje, flatulenca, slab zadah, hepatotoksičnost, razširitev žolčnih vodov, luščenje kože, urtikarija, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, eritem, akne, hiperhidroza, žulj, bolečina v vratu, otekanje sklepov, artralgijska, bolečina v kosteh, mialgija, mišično-skeletna bolečina, mišična oslabeleost, mišični krči, bolečina v okončinah, ledvična odpoved, neefektivni cistitis, motnje mikcije, hematurija, levkociturija, motnje menstruacije, poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja, bolečina, občutek spremembe telesne temperature, snerzoza, nelagodje, zvišanje kreatinina v krvi, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, povečanje mednarodnega umerjenega razmerja (INR), podaljšanje aktivirane parcijalne trombolastinskega časa (aPTT), zvišanje sečnine v krvi, znižanje laktatne dehidrogenaze v krvi, znižanje celokupnih proteinov, zvišanje C-reaktivnega proteina, zmanjšan hematokrit. **Post-marketingiške 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 zapleti prevelikega odmerjanja je supresija kostnega mozga. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI:** Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, antiemetična, oznaka ATC: L01BC59. Zdravilo Lonsurf sestavljata antineoplastični timidinski nukleozidni analog, trifluridin, in zaviralec timidin-fosforilaze (TPaze), tipiracilijev klorid. Po privzemu 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. TPaze hitro razgradi trifluridin in njegova presnova po peroralni uporabi je hitra zaradi učinka prvega prehoda, zato je v zdravlivo vključen zaviralec TPaze, tipiracilijev klorid. **PAKIRANJE:** 20 filmsko obloženih tablet. **NAČIN PREDPISOVANJA 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 celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri:** Servier Pharma d.o.o., Podmliščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, tel: 01 563 48 11, www.servier.si.



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](http://www.onko-i.si/strokovna_knjiznica)