



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



Slovensko
Zdravniško
Društvo

15. DNEVI INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE

***NEOADJUVANTNO SISTEMSKO
ZDRAVLJENJE PRI SOLIDNIH RAKIH***

LJUBLJANA
14 in 15. november 2019

Strokovni odbor:

prof. Branko Zakotnik, dr.med.
izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
dr. Simona Borštnar, dr.med.
doc. dr. Erika Matos, dr.med.
doc. dr. Cvetka Grašič-Kuhar, dr.med.

Organizacijski odbor:

izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
doc. dr. Erika Matos, dr.med.
dr. Simona Borštnar, dr.med.
Marko Boc, dr.med.
doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.

Uredniki zbornika:

Marko Boc, dr.med.
doc. dr. Erika Matos, dr.med.
doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.

Organizator in izdajatelj (založnik):

Onkološki inštitut Ljubljana
Sekcija za internistično onkologijo
Katedra za onkologijo

Ljubljana, november 2019

VSEBINA:

| | |
|--|-----|
| Program srečanja..... | 4 |
| <i>Matos E., Borštnar S., Cankar K., Čavka L., Dobovišek L., Geršak K., Jerič-Horvat V., Kovač A., Rajer M., Starman T.:</i> Pomen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja pri raku dojk..... | 5 |
| <i>Grašič-Kuhar C., Zupančič T., Geršak K.:</i> Pomen neodjuvantnega sistemskega zdravljenja pri ORL rakih..... | 39 |
| <i>Čufer T., Mrak L.:</i> Pomen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja pri raku pljuč..... | 86 |
| <i>Zakotnik B., Unk M., Turnšek N.:</i> Pomen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja pri sarkomih..... | 106 |
| <i>Boc M., Reberšek M., Knez-Arbeiter J.:</i> Pomen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja pri rakih zgornjih prebavil | 123 |
| <i>Mesti T., Bogdan L.:</i> Pomen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja pri raku spodnjih prebavil | 140 |
| <i>Ocvirk J., Leskovšek K.:</i> Pomen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja raka trebušne slinavke | 155 |
| <i>Škrbinc B., Borštnar S., Babić D., Kovač A., Dobovišek L., Čavka L., Jerič-Horvat V.:</i> Pomen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja pri raku sečnega mehurja | 173 |
| <i>Škof E., Mrak L.:</i> Pomen neodjuvantnega sistemskega zdravljenja pri ginekoloških rakih | 186 |

PROGRAM SREČANJA:

ČETRTEK, 14.11.2019

- 13.30-13.50 Prihod in prijava udeležencev
Moderatorica: doc. dr. Erika Matos, dr. med.
- 13.50-14.00 Uvod (doc. dr. Erika Matos, dr. med.)
- 14.00-15.00 Pomen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja pri raku dojk
(dr. Simona Borštnar, dr. med., doc. dr. Erika Matos, dr. med., Kaja Cankar, dr.med., Luka Čavka dr.med., Luka Dobovišek dr.med., Klara Geršak dr.med., Valentina Jerič-Horvat dr.med., Anja Kovač, dr.med., doc. dr. Mirjana Rajer dr.med., Tajda Starman, dr.med.)
- 15.00-16.00 Pomen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja pri ORL rakih
(doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med., Tina Zupančič, dr.med., Geršak Klara, dr.med.)
- 16.00-16.20 Satelitno predavanje (Roche)
- 16.20-16.50 Odmor
Moderator: doc. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.
- 16.50-17.50 Pomen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja pri raku pljuč
(prof. dr. Tanja Čufer, dr. med., Loredana Mrak, dr.med.)
- 17.50-18.50 Pomen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja pri sarkomih
(prof. dr. Branko Zakotnik, dr. med., mag. Mojca Unk, dr. med., dr. Nina Turnšek, dr.med.)
- 18.50-19.20 Zaključki prvega dne (doc. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.)

PETEK, 15. 11. 2019

- Moderatorica: asist. mag. Zvezdana Hlebanja, dr. med.*
- 9.00-10.00 Pomen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja pri rakih zgornjih prebavil
(Marko Boc, dr. med., doc. dr. Martina Reberšek, dr. med., Jasna Knez-Arbeiter, dr.med.)
- 10.00-11.00 Pomen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja pri rakih spodnjih prebavil (asist. dr. Tanja Mesti, dr. med., Lucija Bogdan, dr.med.)
- 11.00-11.20 Satelitno predavanje (Takeda)
- 11.20-11.50 Odmor
- 11.50-12.50 Pomen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja pri raku trebušne slinavke
(izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med., Katja Leskovšek, dr.med.)
- 12.50-13.50 Pomen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja pri raku sečnega mehurja (dr. Breda Škrbinc, dr. med., dr. Simona Borštnar, dr.med., Dijana Babić dr.med., Anja Kovač dr.med., Luka Dobovišek dr. med., Luka Čavka dr.med., Valentina Jerič Horvat dr.med.)
- 13.50-14.10 Odmor
Moderatorica: doc. dr. Erika Matos, dr. med.
- 14.10-15.10 Pomen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja pri ginekoloških rakih
(doc. dr. Erik Škof, dr. med., Loredana Mrak, dr.med.)
- 15.10-15.40 Zaključki drugega dne (doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.)
- 15.40-15.50 Zaključek 15. dnevov internistične onkologije (doc. dr. Erika Matos, dr. med.)

Neoadjuvantno zdravljenje raka dojk

Erika Matos

Simona Borštnar

Dan internistične onkologije 14.11.2019

Definicija patološkega popolnega odgovora

Namen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja

Patološki popolni odgovor kot cilj kliničnih raziskav

Novosti v neoadjuvantnem zdravljenju trojno negativnih rakov

Novosti v neoadjuvantnem zdravljenju HER2 pozitivnih rakov

Združena analiza 12 kliničnih raziskav neoadjuvantne KT (N=11955)

Namen raziskave:

- ▶ ugotoviti povezavo med patološkim popolnim odgovorom (pCR) in časom brez ponovitve bolezni (EFS) ter celotnim preživetjem (OS),
- ▶ razpoznati ustrezno definicijo pCR, ki najbolje napoveduje izhod bolezni (EFS, OS),
- ▶ razpoznati pod tipe, pri katerih pCR najbolje napoveduje izhod bolezni (EFS, OS) in
- ▶ ugotoviti ali večji delež pCR dosežen z določenim zdravljenjem napoveduje boljši izhod bolezni (EFS, OS)

| | | | |
|--|--|--|--|
| AGO 1 N = 668 Standardna vs. dozno-gosta neoadjuvantna KT ¹ | GeparTrio-Pilot N = 285 pCR s podaljšano neoadjuvantno KT ⁵ | NSABP B-27 N = 2411 Neoadjuvantna KT vs. adjuvantna KT ⁷ | NOAH N = 334 Neoadjuvantna KT ± trastuzumab za 1 leto ¹⁰ |
| GeparDuo N = 904 Neoadjuvantna dozno-gosta KT vs. Sekventna KT ² | GeparTrio N = 2072 pCR s podaljšano neoadjuvantno KT ⁶ | NSABP B-18 N = 1523 Neoadjuvantna KT vs. adjuvantna KT ⁸ | TECHNO N = 217 pCR pri bolnikih sz neoadjuvantno KT in trastuzumabom za 1 leto ¹¹ |
| PREPARE N = 733 Primerjava dveh neoadjuvantnih KT shem ³ | EORTC 10994/ BIG 1-00 N = 1856 Neoadjuvantna KT z antraciklinsko shemo vs. Shemo s taksanani ⁴ | ECTO N = 1355 Neoadjuvantna KT vs. adjuvantna KT ⁹ | GeparQuattro N = 1421 Primerjava treh neoadjuvantnih shem KT plus trastuzumaba pri HER2-pozitivnih tumorjih ¹² |

1. Untch M, et al. *J Clin Oncol* 2009; **27**:2938–2945. 2. von Minckwitz G, et al. *J Clin Oncol* 2005; **23**:2676–2685. 3. Untch M, et al. *Ann Oncol* 2011; **22**:1999–2006. 4. Bonnefoi H, et al. *Lancet Oncol* 2011; **12**:527–539. 5. von Minckwitz G, et al. *Ann Oncol* 2005; **16**:56–63. 6. von Minckwitz G, et al. *J Natl Cancer Inst* 2008; **100**:552–562. 7. Bear HD, et al. *J Clin Oncol* 2006; **24**:2019–2027. 8. Wolmark N, et al. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; **30**:96–102. 9. Gianni L, et al. *J Clin Oncol* 2009; **27**:2474–2481. 10. Gianni L, et al. *Lancet Oncol* 2014; **15**:640–647. 11. Untch M, et al. *J Clin Oncol* 2011 **29**:3351–3357. 12. von Minckwitz G, et al. *J Clin Oncol* 2010; **28**:2015–2023.

Cortazar P et al. *Lancet* 2014; **384**: 164–72

Definicija patološkega popolnega odgovora

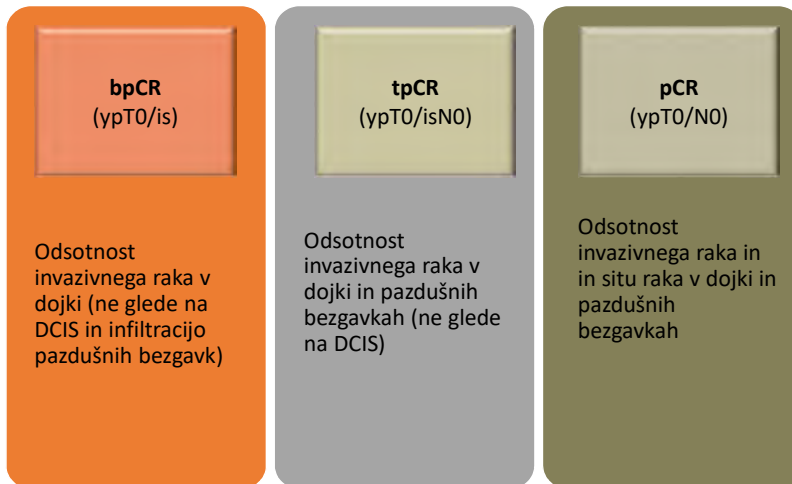
Namen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja

Patološki popolni odgovor kot cilj kliničnih raziskav

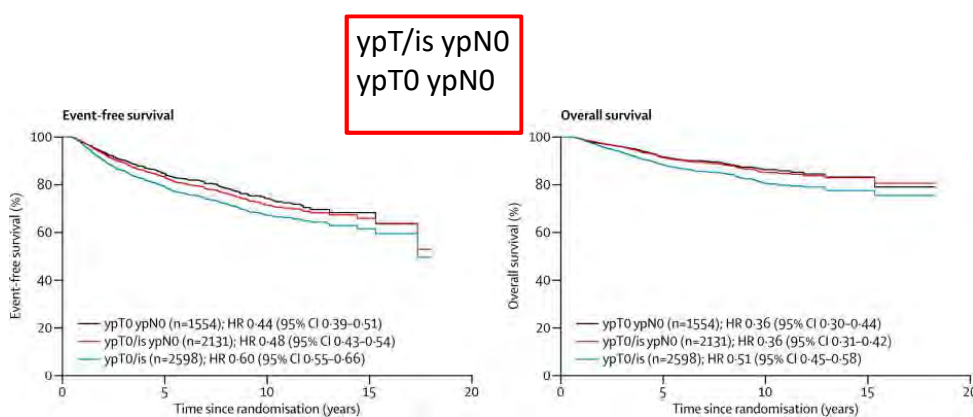
Novosti v neoadjuvantnem zdravljenju trojno negativnih rakov

Novosti v neoadjuvantnem zdravljenju HER2 pozitivnih rakov

Definicija patološkega popolnega odgovora



Katera definicija pCR najbolje napoveduje izhod bolezni



ypT0ypN0= odsotnost invazivnega raka in in situ raka v dojki in pazdušnih bezgavkah
 ypT0/isypN0= odsotnost invazivnega raka v dojki in pazdušnih bezgavkah (ne glede na DCIS)
 ypT0/is= odsotnost invazivnega raka v dojki (ne glede na DCIS in infiltracijo pazdušnih bezgavk)

Cortazar P et al. Lancet 2014; 384: 164–72

Definicija patološkega popolnega odgovora

Namen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja

Patološki popolni odgovor kot cilj kliničnih raziskav

Novosti v neoadjuvantnem zdravljenju trojno negativnih rakov

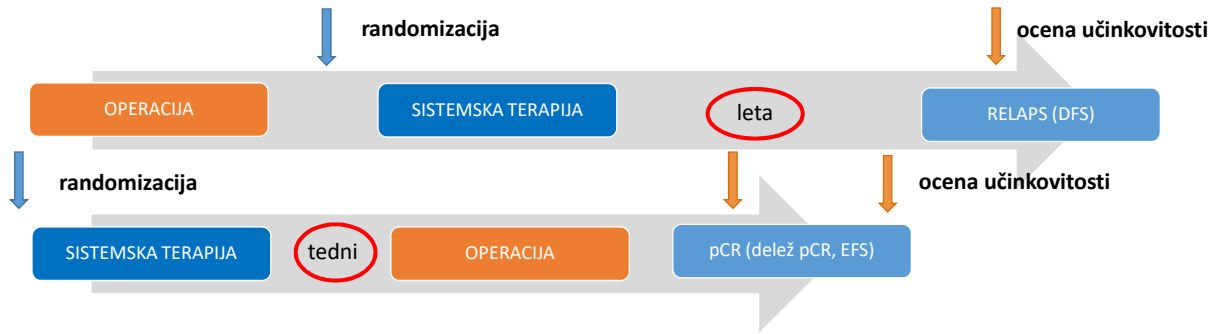
Novosti v neoadjuvantnem zdravljenju HER2 pozitivnih rakov

Namen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja

- ▶ Vpliv na kirurško zdravljenje:
 - Zveča operabilnost in delež ohranitvenih operacij¹
 - Zmanjša zaplete operativnega zdravljenja ²
 - Zmanjša potrebo po kirurški reoperaciji zaradi rezidualnega tumorja³
- ▶ Učinku prilagojeno zdravljenje:
 - Prekinitev/sprememba neuspešnega predoperativnega zdravljenja
 - Odločitev o dopolnilnem sistemskega zdravljenju, če ni dosežen popoln odgovor
- ▶ Napoved izhoda bolezni glede na odgovor (patološka remisija):
 - Patološka popolna remisija napoveduje dober izhod bolezni⁴
- ▶ Hitrejši prenos spoznanj iz kliničnih raziskav:
 - Patološka kompletna remisija kot dober (nadomestni) pokazatelj dolgoročne uspešnosti določene vrste zdravljenja?

¹Kaufmann, et al. Ann Surg Oncol 2012; ²Abt, et al. JAMA Surg 2014; ³Jeevan, et al. BMJ 2012; ⁴Cortazar et al. Lancet 2014

Zakaj je neoadjuvantno sistemsko zdravljenje pomembno za ovrednotenje učinka novih oblik zdravljenja?



Prednosti raziskav v predoperativnem zdravljenju v primerjavi z dopolnilnim:

- ▶ Hiter razvoj dogodka (krajše trajanje raziskav)
- ▶ Možnost translacijskih raziskav (primerjava lastnosti tumorja pred in po sistemski terapiji)
- ▶ Potrebno manjše število bolnikov

Guidance for Industry Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval

Additional copies are available from:
Office of Communications, Division of Drug Information
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Ave., Bldg. 51, rm. 2201
Silver Spring, MD, 20992-0902
Tel: 301-796-3400, Fax: 301-847-8714, Email: druginfo@fda.hhs.gov
<http://www.fda.gov/Drugs/Guidance/Compliance/RegulatoryInformation/Guidance/cdr4de5ind.htm>

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

October 2014
Clinical/Medical

VI. IMPLEMENTATION OF THE GUIDANCE

Since the release of the draft version of this guidance in May 2012, the FDA has participated in public discussions regarding this pathway for drug development. In March 2013, the FDA and the American Society of Clinical Oncology co-sponsored a public neoadjuvant breast cancer workshop with an international panel of breast cancer experts seeking to discuss the use of pCR to support accelerated approval.⁷ The panel concluded that a large improvement in pCR rate based upon analysis of a full intent-to-treat population was reasonably likely to predict clinical benefit, and that the potential advantages of granting accelerated approval based upon pCR from a neoadjuvant randomized controlled trial generally outweighed concerns. The panel emphasized that such trials should be limited to high-risk patients, and that a confirmatory trial should be ongoing at the time of accelerated approval.

Definicija patološkega popolnega odgovora

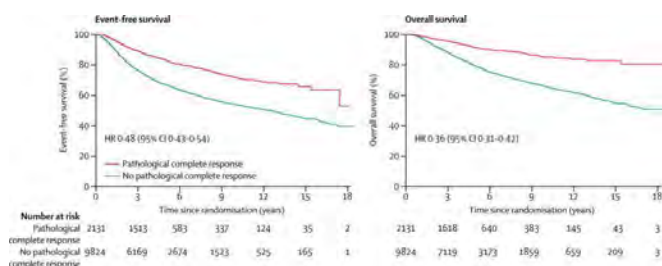
Namen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja

Patološki popolni odgovor kot cilj kliničnih raziskav

Novosti v neoadjuvantnem zdravljenju trojno negativnih rakov

Novosti v neoadjuvantnem zdravljenju HER2 pozitivnih rakov

Povezava med pCR ter EFS in OS

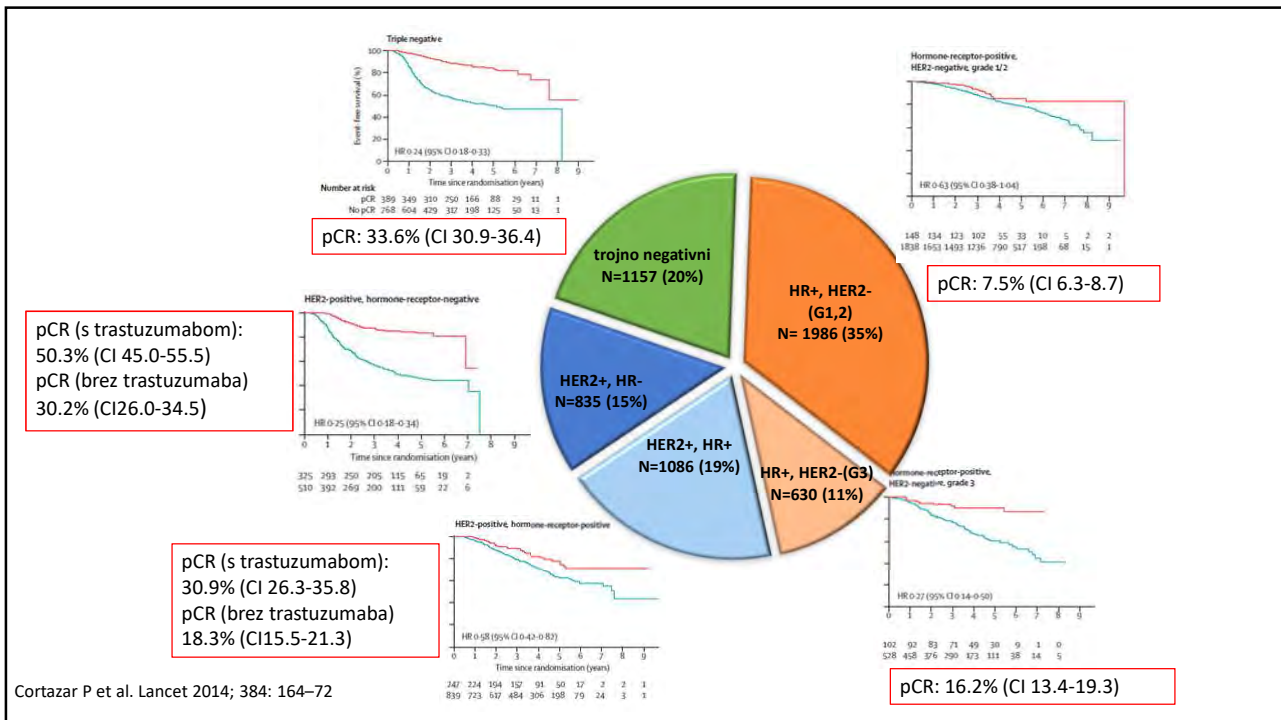


Dosežen pCR je povezan z boljšim dolgoročnim izходом bolezni:

- daljši EFS
- daljši OS.

- **pCR**= odsotnost invazivnega raka v dojki in pazdušnih bezgavkah po predoperativni KT
- **EFS**= čas brez napredovanja bolezni (od randomizacije do lokalnega/lokoregionalnega napredovanja bolezni, pojava oddaljenih zasevkov ali smrt iz kateregakoli razloga)
- **OS**= celotno preživetje (od randomizacije do smrti)

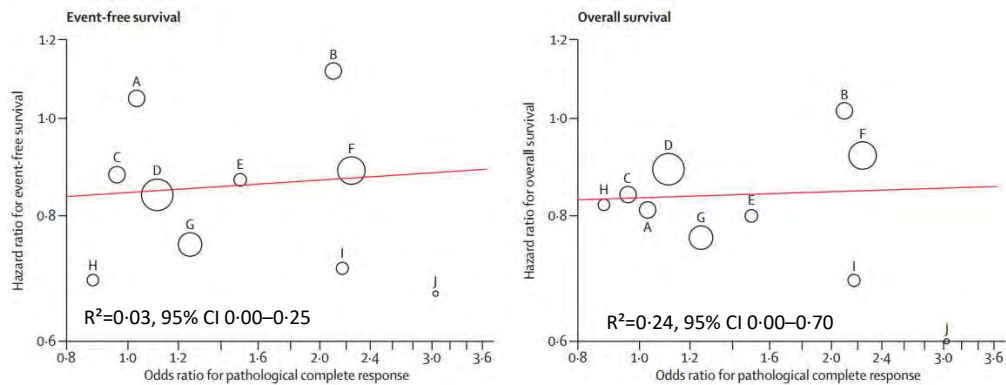
Cortazar P et al. Lancet 2014; 384: 164–72



Indikacije za neoadjuvantno zdravljenje

- Stadij: II in III
 - HER2 pozitivni rak dojke
 - TNBC
 - luminalni B tip raka dojke

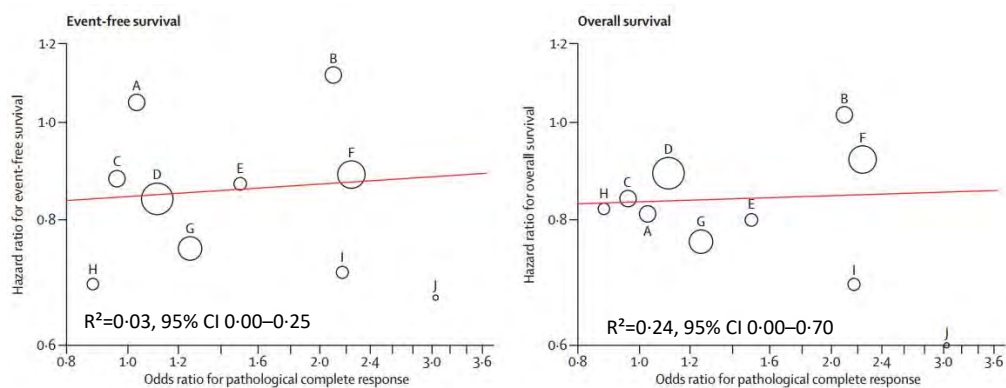
Povezava med deležem bolnikov z doseženim pCR in izходом bolezni



Povezanost med deležem pCR, ki ga dosežemo z določenim zdravljenjem in dolgoročnim izходом bolezni je **SLABA!**

Cortazar P et al. Lancet 2014; 384: 164–72

Povezava med deležem bolnikov z doseženim pCR in izходом bolezni



Možni razlogi zakaj delež pCR ni koreliral z izходом bolezni:

- heterogena populacija
- majhen delež pCR pri HR+
- majhen delež bolnic zdravljenih s tarčno terapijo

Cortazar P et al. Lancet 2014; 384: 164–72

Definicija patološkega popolnega odgovora

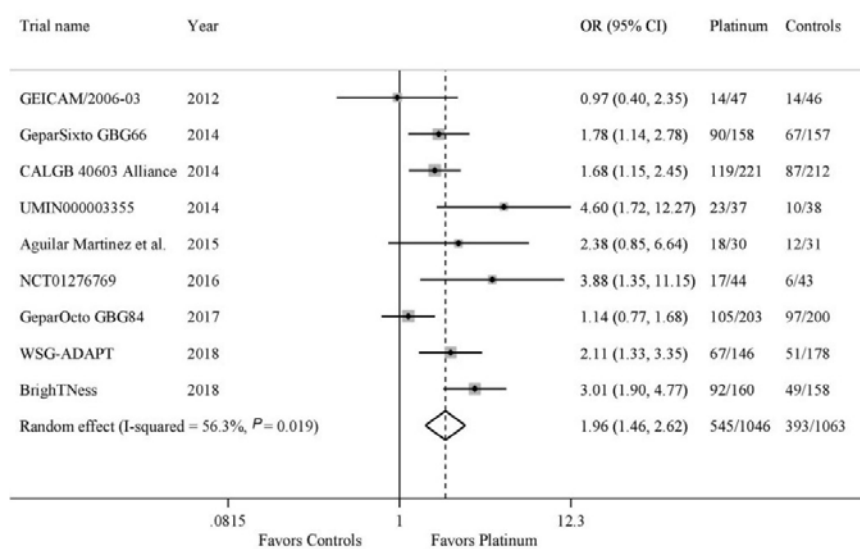
Namen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja

Patološki popolni odgovor kot cilj kliničnih raziskav

Novosti v neoadjuvantnem zdravljenju trojno negativnih rakov

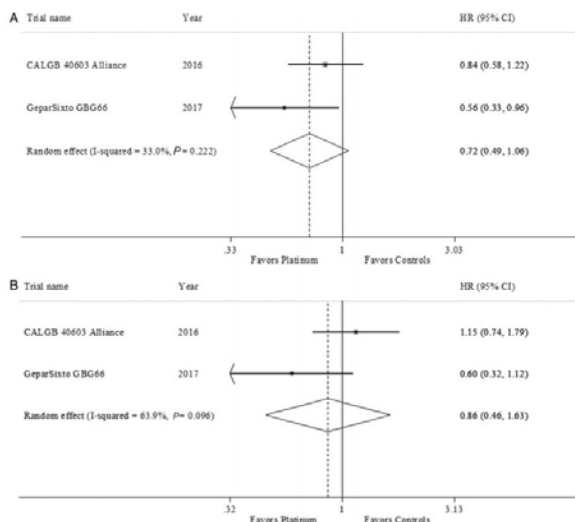
Novosti v neoadjuvantnem zdravljenju HER2 pozitivnih rakov

Delež pCR po NKT z/brez preparatov platine pri bolnikih s TNRD



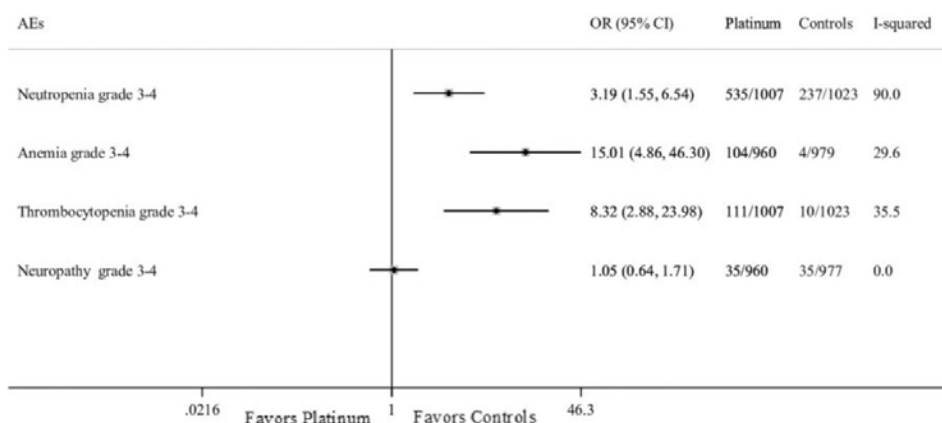
F Poggio, et al. Annals of Oncology 2018; 29 (8)

Preživetje brez ponovitve bolezni (EFS, A) in celotno preživetje (OS, B) bolnikov zdravljenih z NKT z/brez preparatov platine



F Poggio, et al. Annals of Oncology 2018; 29 (8)

Neželeni učinki stopnje 3 ali 4 v NKT z/brez preparatov platine



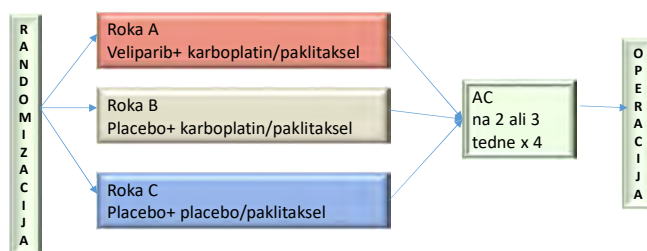
F Poggio, et al. Annals of Oncology 2018; 29 (8)

gBRCA in odgovor na neoadjuvantno KT s solmi platine

| Avtor | Značilnost tumorja | Shema | Št. bolnikov | pCR |
|-----------------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------|
| Byrski ^{1,2} | BRCA1 mutacija | KT brez soli platine | 90 | 14(16%) |
| | BRCA1 mutacija | Cisplatin 75 mg/m ² x 4 | 107 | 65 (61%) |
| Silver ³ | brez BRCA mutacije | Cisplatin 75 mg/m ² x 4 | 26 | 4 (15%) |
| | BRCA 1 mutacija | Cisplatin 75 mg/m ² x 4 | 2 | 2 (100%) |

¹Byrski T et al. JCO 2009; ²Byrski T et al. Breast Cancer Res Treat 2014; ³Silver DF et al. JCO 2010

Klinična raziskava "BrihgTNess"

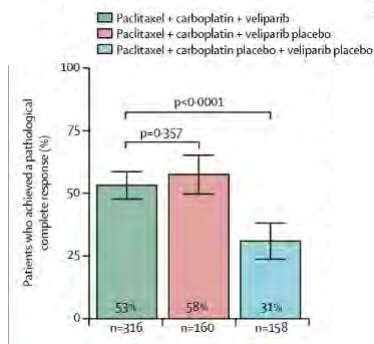


- N=624
- F3, randomizirana, dvojno slepa, multicentrična
- Stadij: T2-4 N0-2 ali T1 N1-2
- Načrtovana podanaliza glede na:
 - BRCA status;
 - NO vs 1-2
 - AC na 2 ali 3 tedne

- Primarni cilj: pCR (ypT/is ypN0)
- Sekundarni cilji: EFS, OS, možnost ohranitvene operacije
- Terciarni cilji: QoL, RCB

Loibl S et al. Lancet Oncol 2018

Klinična raziskava "BrihgTNess"



- Dodatek karboplatina in velipariba k paklitakeslu je ↑pCR.
- Dodatek velipariba h kombinaciji karboplatina in paklitaksela ni izboljšal pCR.
- Analiza dobrobiti karboplatina k paklitakeslu ni bila predvidena, opravljena ad hoc:
 - pCR: 31% vs. 58% (p<0.0001)



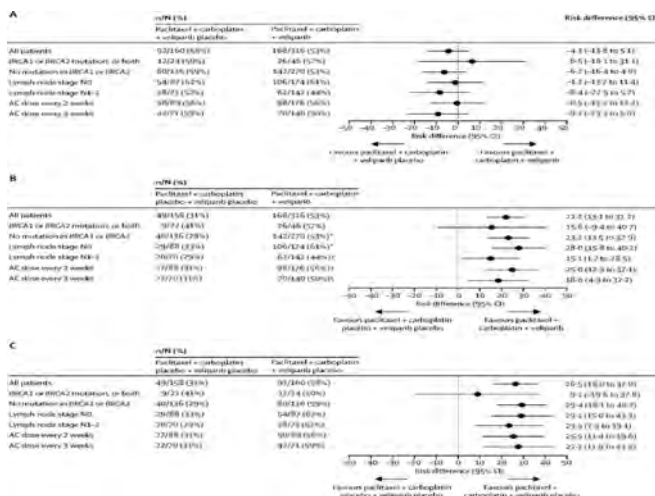
Izboljšani pCR gre najbrž na račun karboplatina



Dodatek karboplatina k paklitakeslu se za visokorizične bolnice s TNBC zdi SMISELEN!

Loibl S et al. Lancet Oncol 2018

Klinična raziskava "BrihgTNess" – BRCA status



Dodatek velipariba h karboplatinu ne izboljša pCR BRCA mut/wt

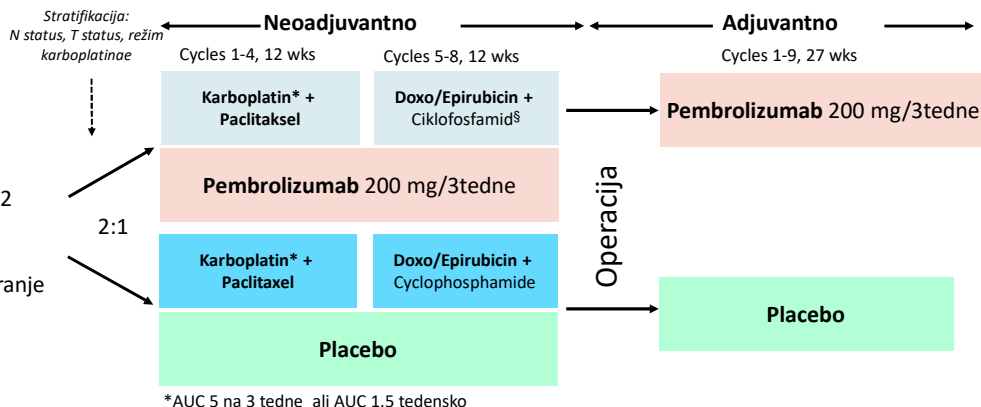
Dodatek karboplatina z ali brez velipariba izboljša pCR BRCA wt, ne pa tudi BRCA mut

Loibl S et al. Lancet Oncol 2018

Klinična raziskava "KEYNOTE-522"

Imunoterapija za (neo)adjuvantno zdravljenje TNBC

- Bolnice ≥ 18 let
- T1cN1-2 or T2-4N0-2
- TNBC
- ECOG PS 0/1
- Tkivo za PD-L1 testiranje



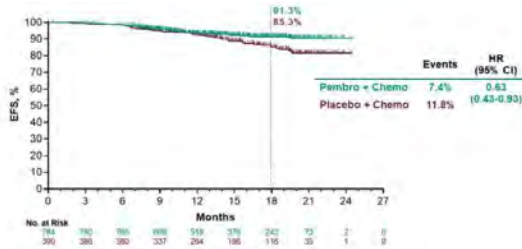
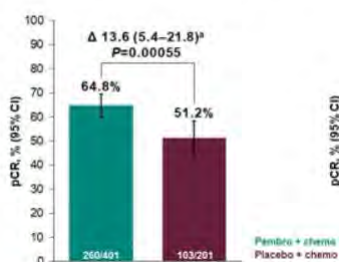
- Primarni cilj: pCR (ypT0/Tis ypN0), EFS
- Sekundarni cilji: pCR (ypT0 ypN0 and ypT0/Tis), OS, EFS, neželeni učinki

Schmid. ESMO 2019. Abstr LBA8_PR.

Slide credit: clinicaloptions.com

Klinična raziskava "KEYNOTE-522"

Primary Endpoint: ypT0/Tis ypN0



N=1174

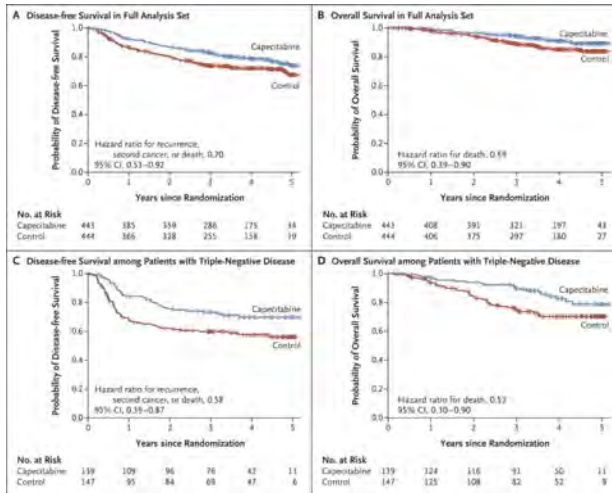
Korist dodatka pembrolizumaba ne glede na PDL1 status:
pCR PDL1 poz.: 68.9% vs. 54.9%
pCR PDL1 neg.: 45.3% vs. 30.3%

Dodatek pembrolizumaba izboljša EFS:
Za 37% zmanjšano tveganje za ponovitev ali smrt.

Schmid. ESMO 2019. Abstr LBA8_PR.

Klinična raziskava CREATE X

Adjuvantno zdravljenje po neoadjuvantnem.



Masuda N et al. NEJM 2017

- N=910
- Randomizirana: Kapecitabin vs. brez terapije
- Za bolnike s HER2 neg. RD, ki po neoadjuvantni KT z antraciklini in taksani ne dosežejo pCR
- 8 ciklov kapecitabin 1250mg/m² 14 dni/3t
- Primarni cilj: DFS
- Sekundarni cilj: OS

- Dopolnilno zdravljenje s kapecitabinom pomembno podaljša DFS in OS bolnikom, ki po neoadjuvantnem zdravljenju ne dosežejo pCR.
- Dobrobit je večja pri bolnikih s TNBC:
 - Za 42% zmanjša tveganje za ponovitev bolezni.
 - Za 48% zmanjša tveganje za smrt.

Mednarodna priporočila glede uporabe soli platine v neoadjuvantnem zdravljenju

ESMO Clinical Practice Guidelines

The addition of a platinum compound (usually carboplatin) to preoperative ChT allows for an increase in the pCR rate in triple-negative tumours. Data on the effect of those compounds on long-term outcomes are conflicting, in particular in patients with deleterious BRCA1/2 mutations [1, C] [182–185], thus strong recommendations regarding selection of patients who may benefit from addition of carboplatin cannot be given (see Figure 2).

St. Gallen International Consensus Guidelines

- a Some panelist prefer including platinum-based chemotherapy in women with BRCA1/2 associated breast cancers though data for this are inconsistent.

NCCN

Ni v priporočilih za neoadjuvantno/adjuvantno zdravljenje

Trenutna priporočila izbora neoadjuvante KT za HER2 negativne rake

- Kemoterapija z antraciklini in taksani v sosledju (npr):
 - FEC na 3 tedne 3-4x → DOCE₁₀₀ na 3 tedne 3-4x
 - FA(E)C na 3 tedne 3x → Paklitaksel₈₀ tedensko x 12
 - AC_{DD} x 4 na 2 tedna 4x → Paklitaksel₈₀ tedensko x 12
 - AC_{DD} x 4 na 2 tedna 4x → Paklitaksel₁₇₅ na 2 tedna x 4
- Soli platine (še) niso vključene v trenutna priporočila
KT NAJ BO ZAKLJUČENA PRED OPERACIJO !
- Bolniki s TNBC, ki ne dosežejo pCR, naj dobijo adjuvantno kapecitabin:
 - 1250mg/m²/12 ur 14 dni 6-8 ciklov
- Bolniki s hormonski odvisnim rakom naj nadaljujejo z dopolnilno HT

Definicija patološkega popolnega odgovora

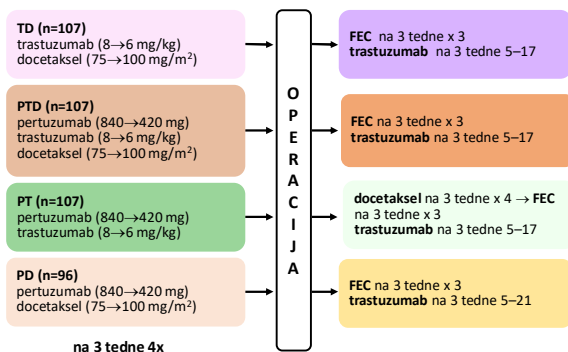
Namen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja

Patološki popolni odgovor kot cilj kliničnih raziskav

Novosti v neoadjuvantnem zdravljenju trojno negativnih rakov

Novosti v neoadjuvantnem zdravljenju HER2 pozitivnih rakov

“NeoSphere” – načrt raziskave



Multicentrična, odprta, randomizirana, F2
N=417
Bolniki z operabilnim, lokalno napredovalim ali vnetnim HER2 pozitivnim rakom dojke

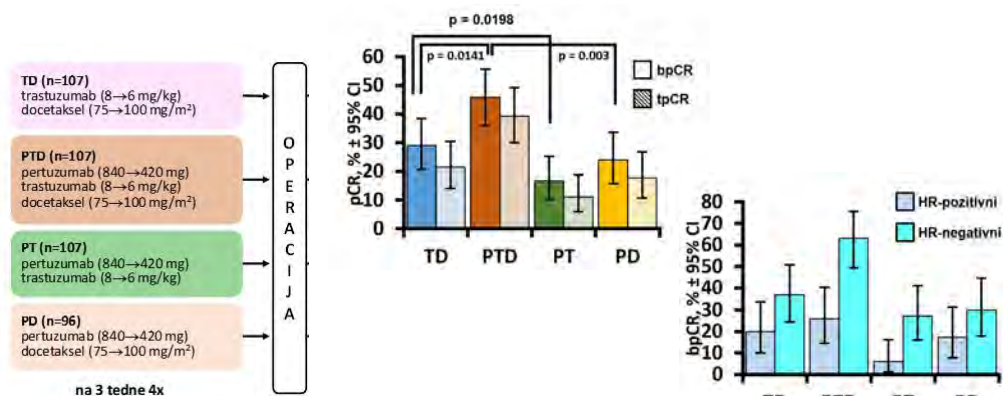
- Primarni cilj: bpCR (ypT0/is)
- Sekundarni cilji: PFS*, DFS**, varnost
- Predvidene podanalize:
 - PFS glede na status HR
 - Povezava med PFS in tpCR

*PFS: čas brez napredovanja bolezni (izhodišče opazovanja je randomizacija)

**DFS: čas brez napredovanja bolezni (izhodišče opazovanja je operacija)

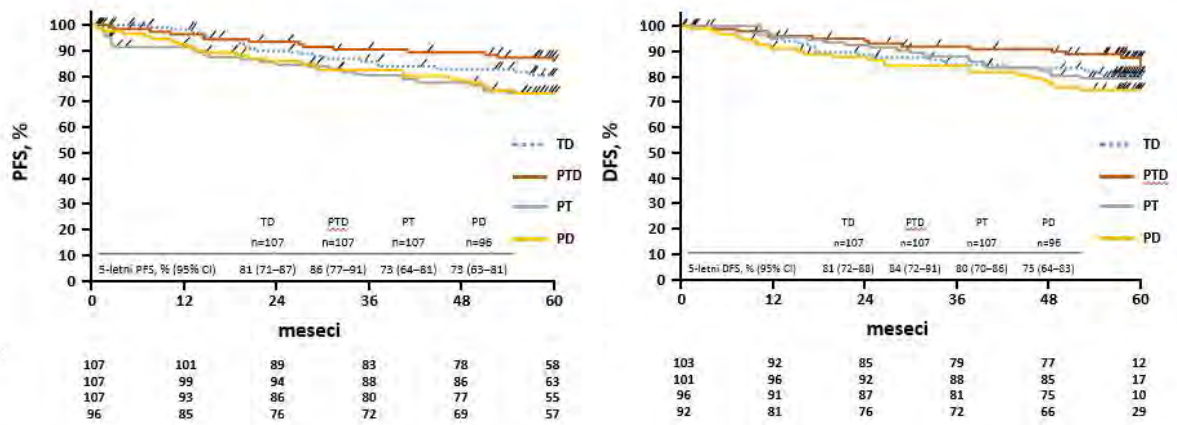
Gianni L et al. Lancet Oncol 2012; Gianni L et al. Lancet Oncol 2016

“NeoSphere” – rezultati pCR



Gianni L et al. Lancet Oncol 2012; Gianni L et al. Lancet Oncol 2016

NeoSphere: rezultati- čas brez napredovanja bolezni



PFS=čas brez napredovanja bolezni (izhodišče opazovanja je randomizacija)

DFS=čas brez napredovanja bolezni (izhodišče opazovanja je operacija)

KATHERINE: Mednarodna, randomizirana, odprta raziskava faze III trastuzumab emtanzina vs trastuzumaba kot adjuvante terapije HER2+ zgodnjega raka dojk

Stratifikacija glede na stadij, status HR, enojno vs dvojno neoadjuvantno anti-HER2-tarčno terapijo, patološki status pazdušnih bezgavk po neoadjuvantni terapiji

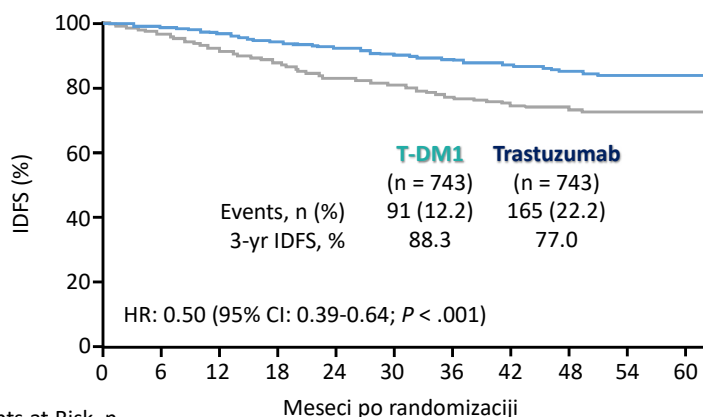


Randomizacija znotraj 12 tednov po kirurgiji; obsevanje in/ali hormonska terapija po lokalnih standardih. *minimalno 9 tednov taksanov in trastuzumaba.

- Primarni cilj: preživetje brez invazivne ponovitve bolezni (IDFS)
- Sekundarni cilji: preživetje brez oddaljenih zasevkov, celotno preživetje (OS), varnost

Geyer. SABCS 2018. Abstr GS1-10. von Minckwitz. NEJM. 2019;380:617.

KATHERINE: IDFS



| | Meseci po randomizaciji | | | | | | | | | | |
|---------------------|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| Patients at Risk, n | 743 | 707 | 681 | 658 | 633 | 561 | 409 | 255 | 142 | 44 | 4 |
| T-DM1 | 743 | 707 | 681 | 658 | 633 | 561 | 409 | 255 | 142 | 44 | 4 |
| Trastuzumab | 743 | 676 | 635 | 594 | 555 | 501 | 342 | 220 | 119 | 38 | 4 |

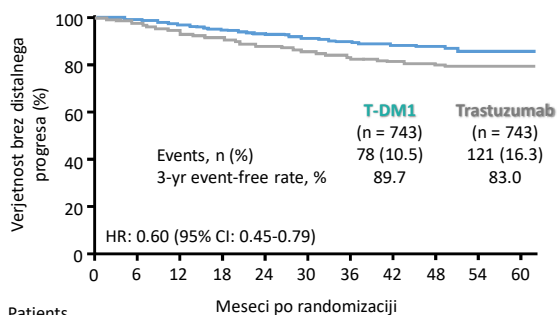
Geyer. SABCS 2018. Abstr GS1-10. von Minckwitz. NEJM. 2019;380:617.

| Prvi pojav invazivnega dogodka% | T-DM1 | T |
|---------------------------------|-------|-------------------|
| Vsi | 12.2 | 22.2 |
| Razsoj v oddaljene organe | 10.5* | 15.9 [†] |
| Lokoregionalni razsoj | 1.1 | 4.6 |
| Kontralateralni rak dojke | 0.4 | 1.3 |
| Smrt brez predhodnega progressa | 0.3 | 0.4 |

Razsoj v CŽS: *5.9% vs [†]4.3%.

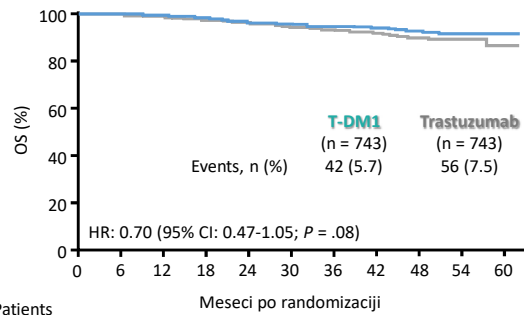
KATHERINE: sekundarni cilji

Razsoj v oddaljene organe



| | Meseci po randomizaciji | | | | | | | | | | |
|---------------------|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| Patients at Risk, n | 743 | 707 | 682 | 661 | 636 | 564 | 412 | 254 | 143 | 45 | 4 |
| T-DM1 | 743 | 707 | 682 | 661 | 636 | 564 | 412 | 254 | 143 | 45 | 4 |
| Trastuzumab | 743 | 679 | 643 | 609 | 577 | 520 | 359 | 233 | 126 | 41 | 4 |

Celokupno preživetje (OS)



| | Meseci po randomizaciji | | | | | | | | | | |
|---------------------|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Patients at Risk, n | 743 | 719 | 702 | 693 | 668 | 648 | 508 | 345 | 195 | 76 | 12 |
| T-DM1 | 743 | 719 | 702 | 693 | 668 | 648 | 508 | 345 | 195 | 76 | 12 |
| Trastuzumab | 743 | 695 | 677 | 657 | 635 | 608 | 471 | 312 | 175 | 71 | 8 |

Geyer. SABCS 2018. Abstr GS1-10. von Minckwitz. NEJM. 2019;380:617.

Trenutna priporočila izbora neoadjuvante KT za HER2 pozitivne rake

- Kemoterapija v sosledju antraciklinov in taksanov+ trastuzumab + pertuzumab (npr):
 - FEC na 3 tedne 3x → DOCE₁₀₀ na 3 tedne 3x + trastuzumab + pertuzumab na 3 tedne
 - AC na 3 tedne x 4 → DOCE₁₀₀ na 3 tedne 4x + trastuzumab + pertuzumab na 3 tedne
- TCH+ pertuzumab

KT NAJ BO ZAKLJUČENA PRED OPERACIJO !

- Po operaciji nadaljevanje zdravljenja s trastuzumabom + pertuzumabom do skupno 1 leta (+ HT pri HR pozitivnih).
- če pCR ni dosežen: trastuzumab emtanzin do skupno 1 leta (ZDRAVLJENJE ŠE NI ODOBRENO) (+ HT pri HR pozitivnih)

Zaključki

- Prednosti neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja danes so pretvorba neoperabilnih rakov dojk v operabilne in zvišanje deleža ohranitvenih operacij ter zmanjšanje deleža disekcij pazdušnih bezgavk, ob enakem vplivu na dolgoročni izhod bolezni kot ga ima dopolnilno sistemsko zdravljenje.
- Patološki popoln odgovor (ne glede na definicijo) napoveduje dober izhod bolezni, predvsem pri bolnikih z bolj agresivnimi oblikami raka: trojno negativni in HER2 pozitivni raki.
- Odgovor na neoadjuvantno zdravljenje nas vodi pri izbiri dopolnilnega zdravljenja.
- Čeprav patološki popoln odgovor ni dokončno razpoznan kot zadovoljiv nadomestni končni cilj v kliničnih raziskavah, pa je neoadjuvantno zdravljenje privlačno za translacijske raziskave, omogoča tudi hitrejše in cenejše ovrednotenje učinkovitosti novih, predvsem tarčnih zdravil.

Neoadjuvantno sistemsko zdravljenje raka dojke na Onkološkem inštitutu Ljubljana v obdobju 2008-2018

Kaja Cankar, Luka Čavka, Luka Dobovišek, Klara Geršak, Valentina Jerič Horvat, Anja Kovač Mirjana Rajer, Tajda Starman

Doc. dr. Erika Matos, dr. Simona Borštnar

Dnevi internistične onkologije, OIL, november 2019

- pri zbiranju podatkov so sodelovala tudi študentka medicine Eva Godina.
- za pomoč se ji najlepše zahvaljujemo.

ZAHVALE

- retrospektivna opazovalna raziskava
- vključeni bolniki z rakom dojke, ki so bili zdravljeni z neoadjuvantno sistemsko terapijo v obdobju 2008-2018 na OI Ljubljana
- srednji čas opazovanja 55 mesecev
- deskriptivna analiza in analiza preživetja po Kaplan-Meier metodi (preživetje brez bolezni, celokupno preživetje)

OSNOVNI PODATKI

Pregledanih 4.500 DIB, opravljenih na OIL 2008-2018

Izključene (n=3947)
- niso bile neoadjuvantno zdravljene
- drug rak

Neoadjuvantno zdravljenje n=553

Izključene (n=16)
- primarno metastatske (n=11)
- niso bile operirane (n=7)

Vključene v analizo n=537

IZBOR BOLNIKOV

| Značilnosti bolnikov | Vsi bolniki (n=537) |
|----------------------------------|---------------------|
| Starost (leta), mediana (razpon) | 50,0 (22,4-85,6) |
| Starost po kategorijah | |
| - <35 let | 55 (10,2 %) |
| - 35-50 let | 225 (41,9 %) |
| - 51-64 let | 196 (36,5 %) |
| - 65-75 let | 49 (9,1 %) |
| - > 75 let | 12 (2,2 %) |
| Menopavzni status | |
| - pre/perimenopavzne | 288 (53,6 %) |
| - pomenopavzne | 229 (42,6 %) |
| - neznano | 20 (3,7 %) |
| Odkrit v DORI | |
| - da | 33 (6,1 %) |
| - ne | 504 (93,9 %) |

REZULTATI

| Značilnosti tumorja | Vsi bolniki (n=537) |
|--|---------------------|
| Vnetni | |
| - da | 124 (23,1 %) |
| - ne | 413 (76,9 %) |
| Klinični stadij T | |
| - T1 (0-20 mm) | 27 (5,0 %) |
| - T2 (20-50 mm) | 195 (36,3 %) |
| - T3/4 (> 50 mm) | 315 (58,9 %) |
| Pozitivne aksilarne bezgavke (klinično/slikovno/citološko) | |
| - da | 424 (79,0%) |
| - ne | 113 (21,0%) |
| Histologija | |
| - invazivni duktalni karcinom | 501 (93,3 %) |
| - invazivni lobularni karcinom | 29 (5,4 %) |
| - ostali (mucinozni, metaplastični, papilarni) | 7 (1,3 %) |

REZULTATI – ZNAČILNOSTI TUMORJA

| Značilnosti tumorja | Vsi bolniki (n=537) |
|----------------------|---------------------|
| Hormonski receptorji | |
| - pozitivni | 359 (66,9 %) |
| - negativni | 178 (33,1 %) |
| HER-2 status | |
| - pozitiven | 169 (31,5 %) |
| - negativen | 368 (68,5 %) |
| Gradus | |
| - 1 | 2 (0,4 %) |
| - 2 | 181 (33,7 %) |
| - 3 | 346 (64,4 %) |
| - Neznani | 8 (1,5 %) |
| Ki67 | |
| - <14% | 18 (3,4 %) |
| - 14-30 % | 170 (31,7 %) |
| - > 30 % | 238 (44,3 %) |
| - neznan | 111 (20,7 %) |

REZULTATI- ZNAČILNOSTI TUMORJA

| Neoadjuvantno sistemsko zdravljenje | Vsi bolniki (n=537) |
|---|---------------------|
| - antraciklini | 74 (13,8 %) |
| - antraciklini+taksani (dozno gost režim) | 74 (13,8 %) |
| - antraciklini+taksani (drugi) | 365 (68,0 %) |
| - CMF | 2 (0,4 %) |
| - hormonska terapija | 12 (2,2 %) |
| - drugo (samo taksani, kombinacije s platino) | 10 (1,9 %) |
| HER-2 zdravljenje | n=142 (26,4 %) |
| - trastuzumab | 134 (94,4 %) |
| - trastuzumab+pertuzumab | 5 (3,5 %) |
| - lapatinib | 3 (2,1 %) |
| Prekinitev neoadjuvantne sistemske terapije | |
| - da | 27 (5,0 %) |
| - da, progres/stagnacija | 11 (2,0 %) |
| - da, neželeni učinki | 14 (2,6 %) |
| - da, želja bolnice | 2 (0,4 %) |
| - ne | 501 (93,3 %) |
| - neznan | 9 (1,7%) |

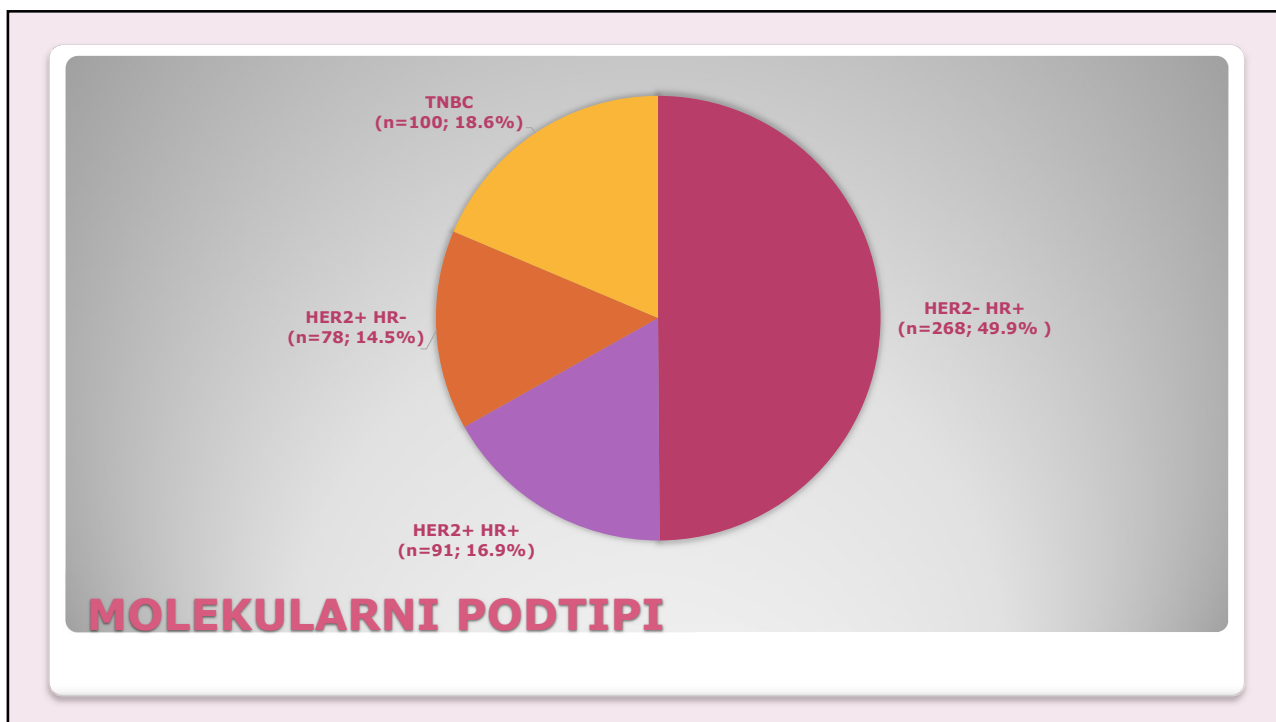
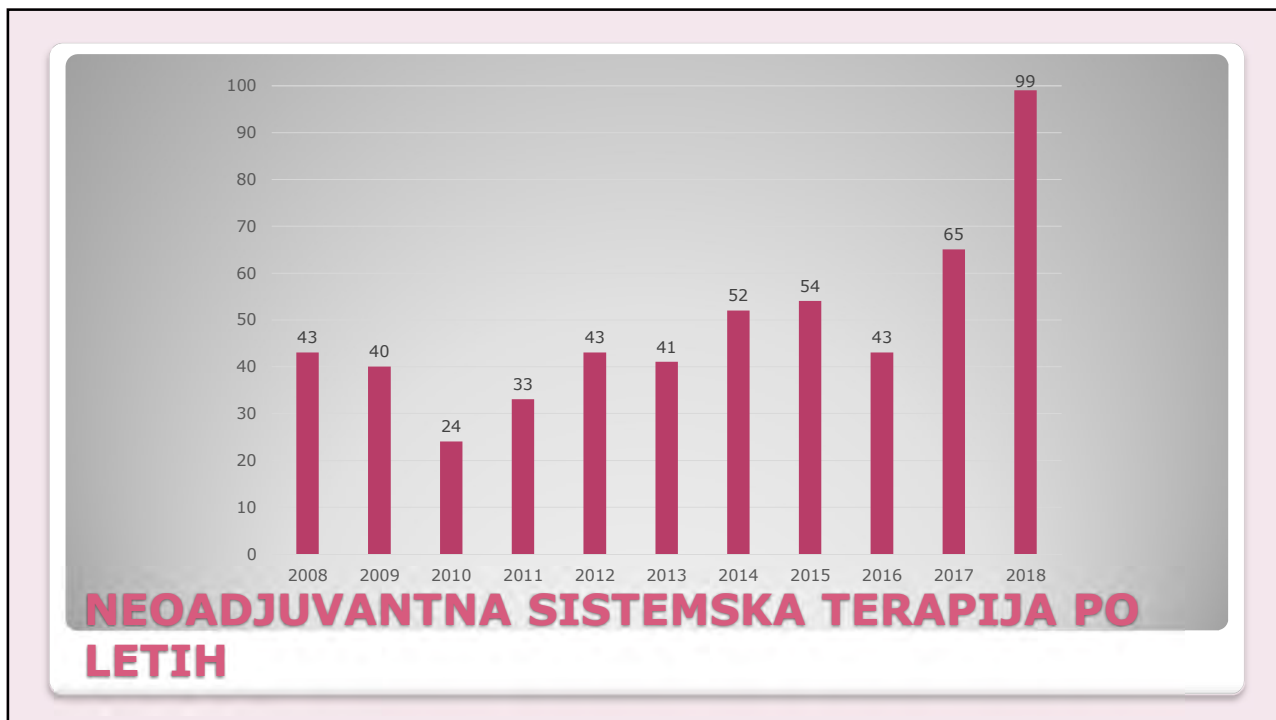
REZULTATI – NEOADJUVANTNA ST

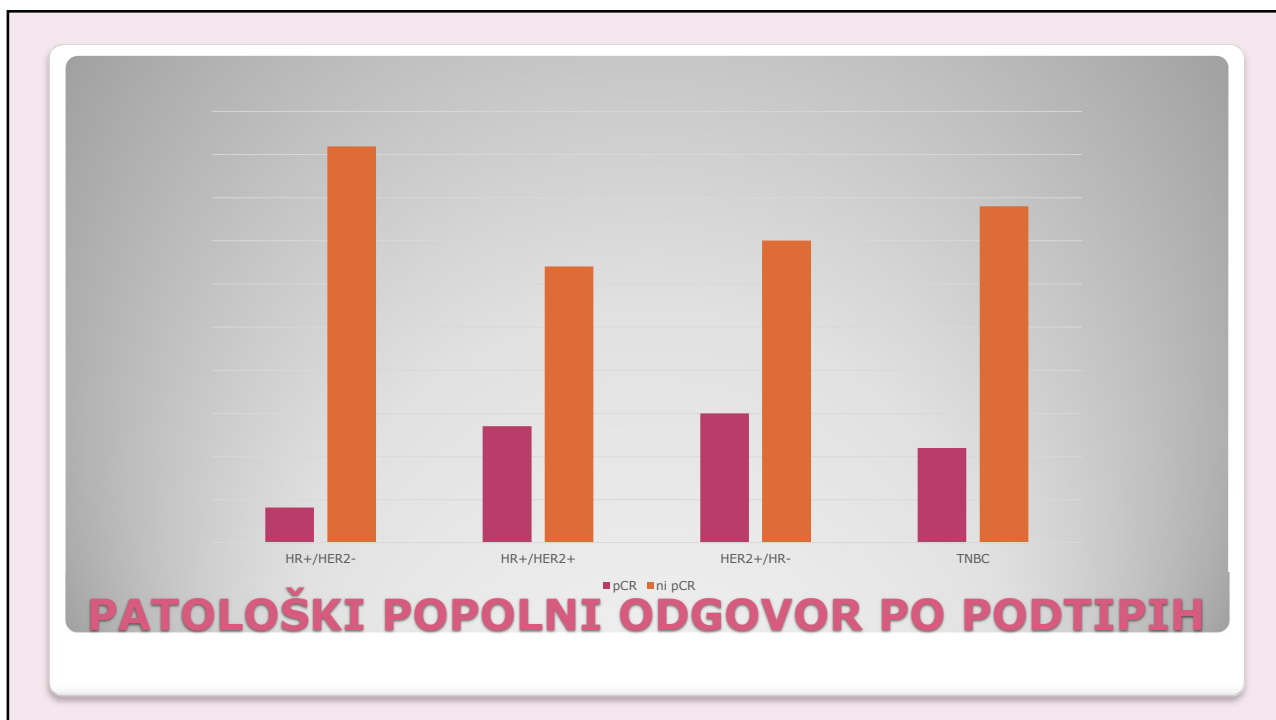
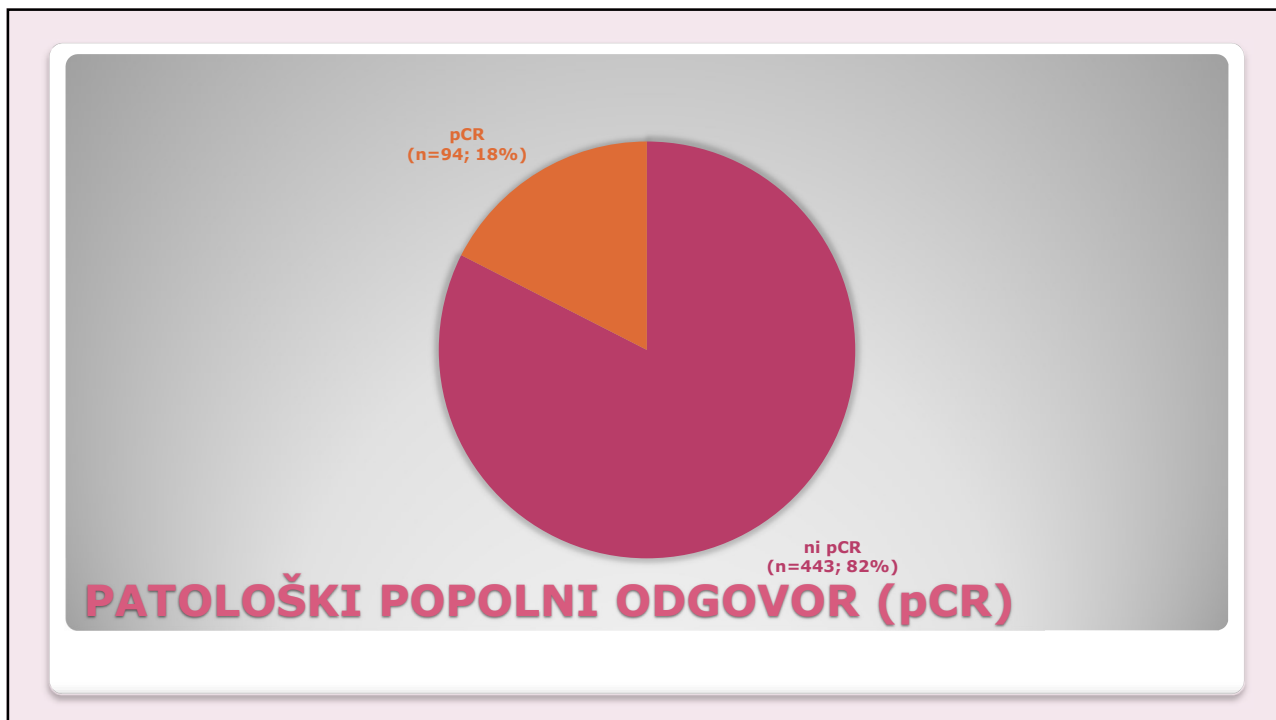
| Operativno zdravljenje | Vsi bolniki (n=537) |
|--------------------------------------|---------------------|
| - tumorektomija + varovalna bezgavka | 70 (13,0 %) |
| - tumorektomija + disekcija aksile | 56 (10,4 %) |
| - mastektomija + varovalna bezgavka | 62 (11,5 %) |
| - mastektomija + disekcija aksile | 394 (65,0 %) |
| Rekonstrukcija | |
| - da | 124 (23,1 %) |
| - ne | 413 (76,9 %) |
| Preventivna mastektomija | |
| - da | 75 (14,0 %) |
| - ne | 462 (86,0 %) |

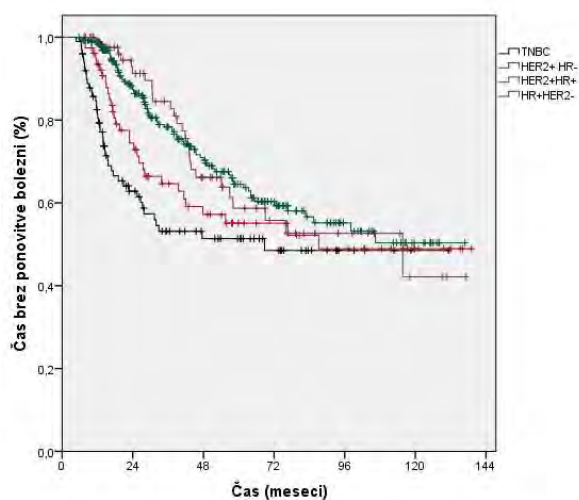
REZULTATI – OPERACIJA

| Dopolnilno zdravljenje | Vsi bolniki (n=537) |
|----------------------------------|---------------------|
| Dopolnilno sistemsko zdravljenje | 447 (83,2 %) |
| - hormonska terapija | 340 (63,3 %) |
| - kemoterapija | 65 (12,10 %) |
| - antiHER-2 | |
| - trastuzumab | 167(31,1 %) |
| - trastuzumab+pertuzumab | 1 (0,2 %) |
| Obsevanje | |
| - da | 500 (93,1 %) |
| - ne | 37 (6,9 %) |

REZULTATI – DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE

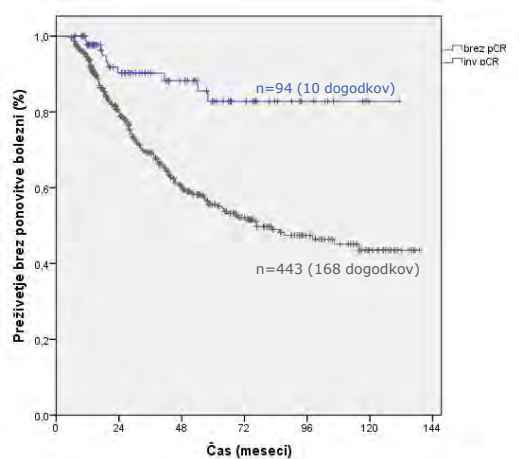






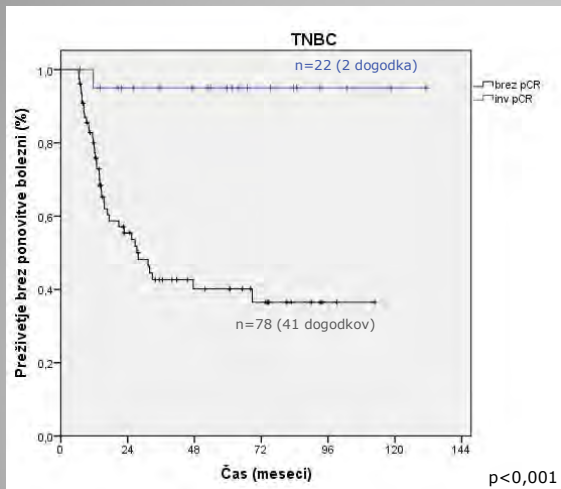
| PODSKUPINA | ŠT. BOLNIKOV | ŠT. DOGODKOV |
|------------|--------------|--------------|
| HR+HER2- | 268 | 78 |
| HR+HER+ | 91 | 26 |
| HR-HER+ | 78 | 31 |
| TNBC | 100 | 43 |
| Skupaj | 537 | 178 |

PREŽIVETJE BREZ BOLEZNI GLEDE NA PODTIP

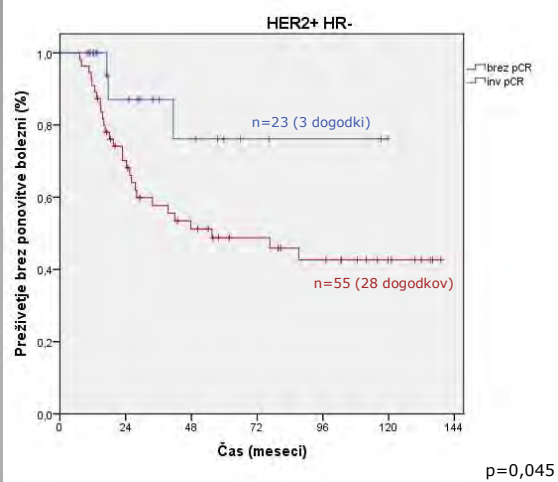


$p < 0,001$

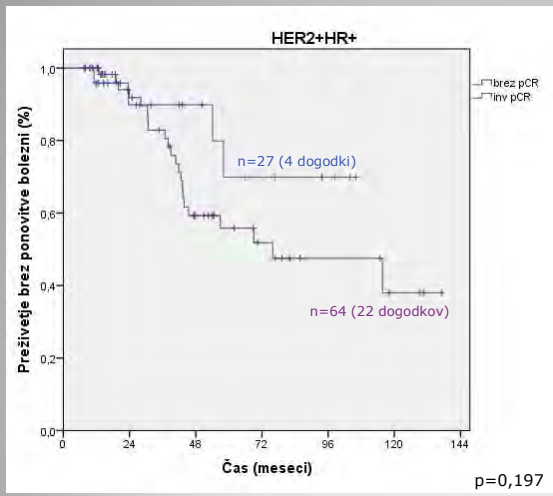
PREŽIVETJE BREZ BOLEZNI GLEDE NA pCR - VSI PODTIPI



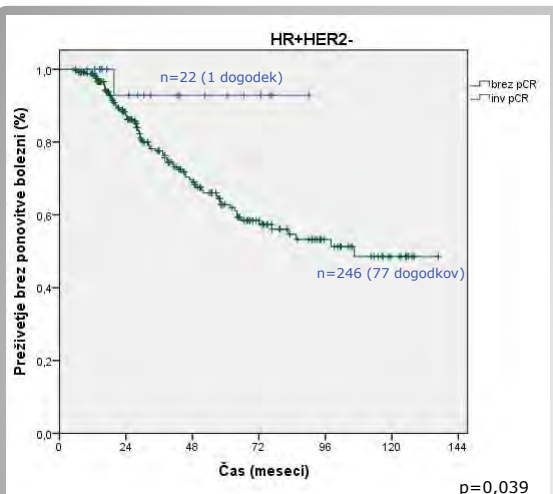
PREŽIVETJE BREZ BOLEZNI GLEDE NA pCR PO PODTIPIH



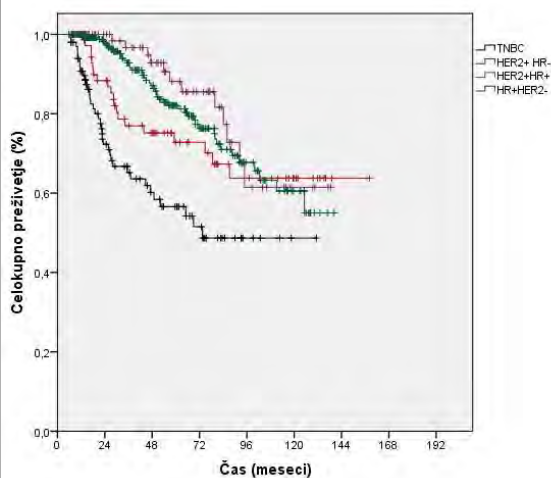
PREŽIVETJE BREZ BOLEZNI GLEDE NA pCR PO PODTIPIH



PREŽIVETJE BREZ BOLEZNI GLEDE NA pCR PO PODTIPIH

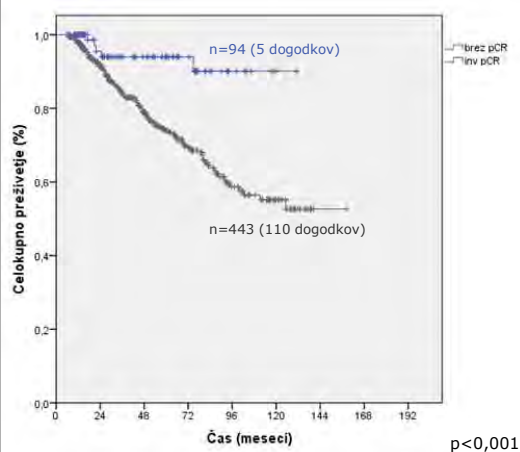


PREŽIVETJE BREZ BOLEZNI GLEDE NA pCR PO PODTIPIH

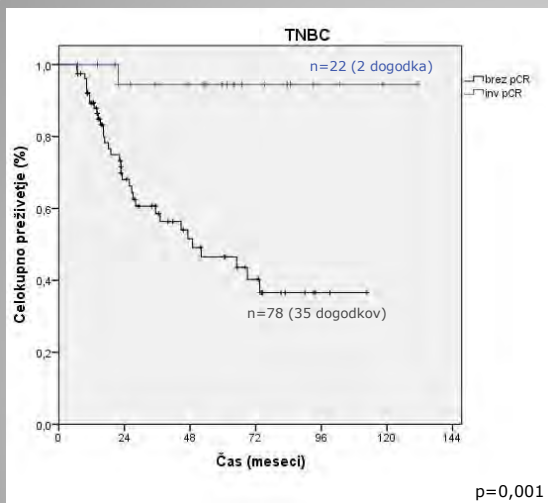


| PODSKUPINA | ŠT. BOLNIKOV | ŠT. DOGODKOV |
|------------|--------------|--------------|
| HR+HER2- | 268 | 46 |
| HR+HER+ | 91 | 12 |
| HR-HER+ | 78 | 20 |
| TNBC | 100 | 37 |
| Skupaj | 537 | 115 |

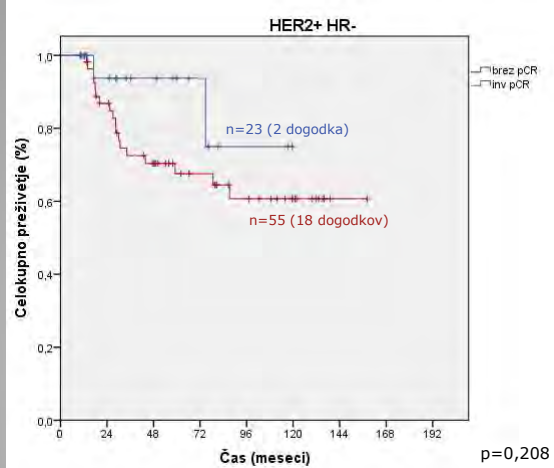
CELOKUPNO PREŽIVETJE GLEDE NA PODTIP



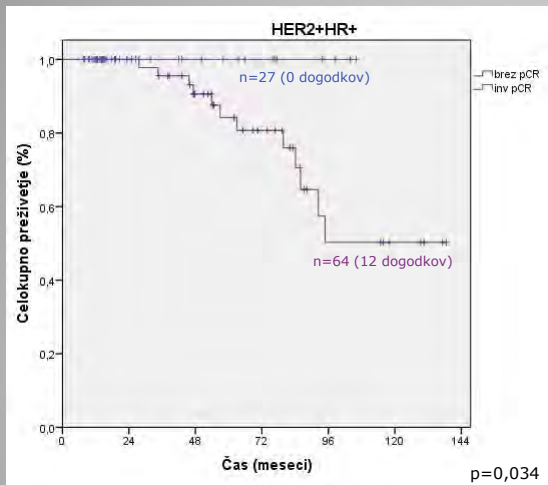
CELOKUPNO PREŽIVETJE GLEDE NA pCR - VSI PODTIPI



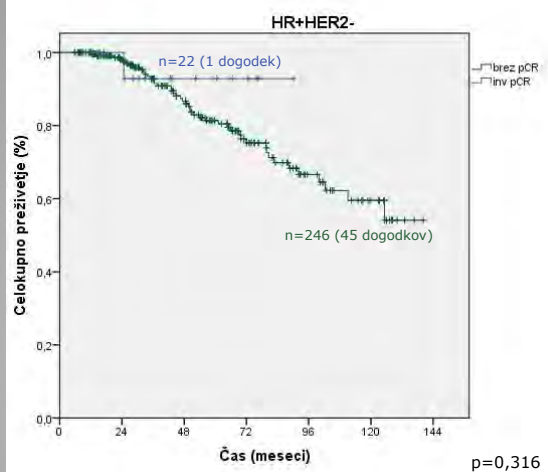
CELOKUPNO PREŽIVETJE GLEDE NA pCR PO PODTIPIH



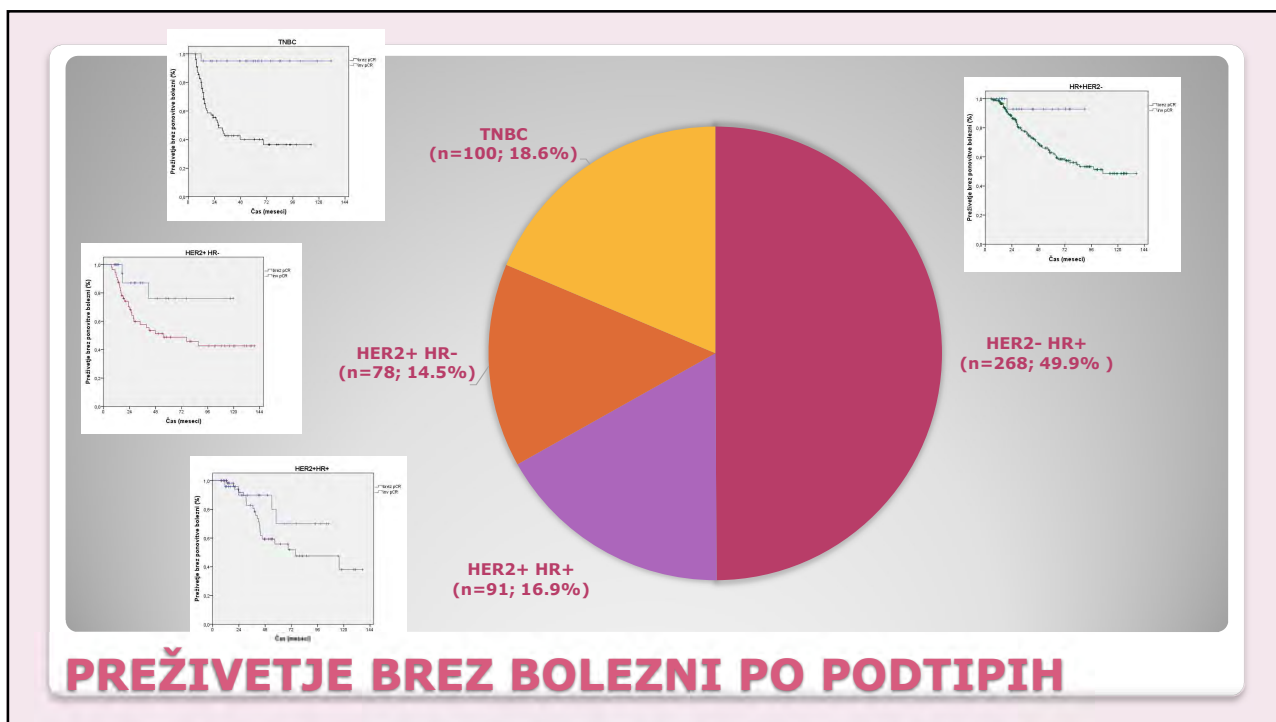
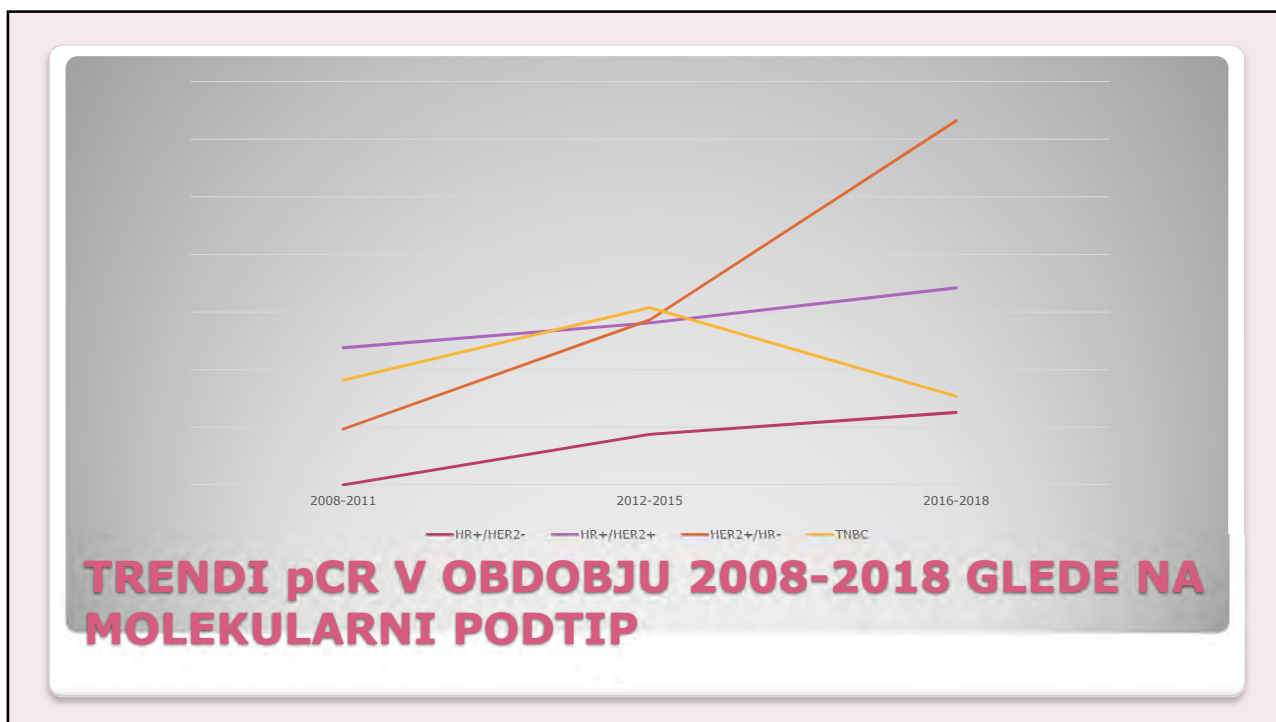
CELOKUPNO PREŽIVETJE GLEDE NA pCR PO PODTIPIH



CELOKUPNO PREŽIVETJE GLEDE NA pCR PO PODTIPIH



CELOKUPNO PREŽIVETJE GLEDE NA pCR PO PODTIPIH



- Število bolnikov, ki so prejeli neoadjuvantno sistemsko zdravljenje, narašča z leti.
- V primerjavi s celotno populacijo bolnic z rakom dojke smo v analizi (pričakovano) ugotovili:
 - Visok delež mladih bolnic, višjih stadijev, vnetnih karcinomov
 - Visok delež bolnikov s HER2 pozitivnim in trojno negativnim rakom dojke
 - Nizek delež dobro diferenciranih tumorjev
- Delež patoloških popolnih odgovorov je v naši analizi 18 % (tudi v Cortazar P et al. Lancet 2014).
- Delež patoloških popolnih odgovorov je višji pri in bolnicah s HER2 pozitivnim in trojno negativnim rakom dojke.
- Izid bolezni je pri bolnicah s patološkim popolnim odgovorom boljši od izhoda bolezni brez doseženega popolnega odgovora, ne glede na podtip.

ZAKLJUČKI

Neoadjuvantna sistemska terapija raka glave in vratu

Doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar
Onkološki inštitut Ljubljana

Dnevi internistične onkologije, 14. 11. 2019

1

Neoadjuvantna
terapija (NAT)

indukcijska

predoperativna

- Terapevtske modalitete, ki jih bolnik prejme pred operacijo
- Namen:
 - zmanjšanje volumna tumorja
 - Spremeniti inoperabilni v operabilni tumor
 - Tu kirurg nima izbire
 - Tu je kirurgija predvidena že vnaprej kot integralni del zdravljenja
- Bolj restriktivna definicija NAT:
 - Tumor je tehnično možno ekscidirati, tudi za celo izgube organa ali visokih periooper. rizikov.

Nekoč: samo RT

Danes: predvsem
terapija z zdravili
(NAST)

Dnevi internistične onkologije, 14. 11. 2019

2

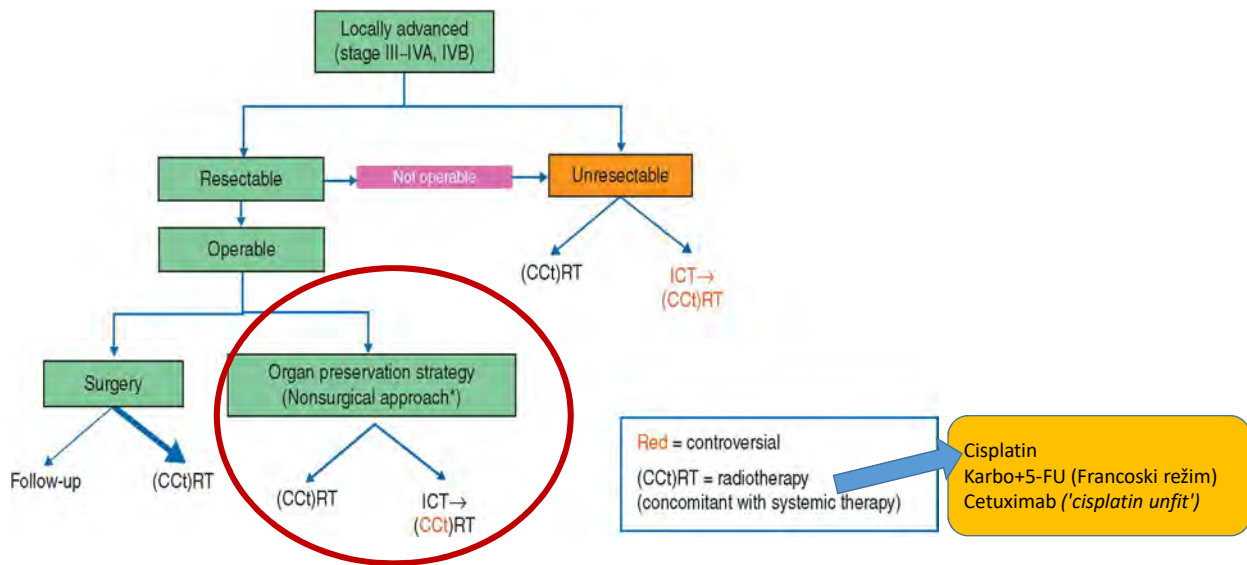
Vloga IKT pri lokalno napredovanih rakih glave in vratu

- Dve situaciji

ohranitev organa: ohranitev grla

Izboljšanje izida zdravljenja v primerjavi s standardnim zdravljenjem (CRT)

Current standard-of-care paradigm in LA SCCHN.



Ohranitev larinksa

- Edina situacija, kjer je širok konsenz, da pri resektabilni bolezni uporabimo IKT
- Primerna za bolnike s ca. larinksa ali ca. hipofarinksa, ki bi potrebovali totalno laringektomijo
- Imajo **2 možnosti ohranitvenega zdravljenja**
 - IKT→CRT
 - CRT
- Pri obeh je po neuspelem ohranitvenem zdravljenju možnost **rešilne operacije**

Dnevi internistične onkologije, 14. 11. 2019

5

| Raziskava | Leto n | Raziskovalne skupine | Izid (ORR, OS, PFS) | Ohranitev larinksa | Opombe |
|--------------------------------------|---|---|---|--|--|
| VA trial | 1991 N=332 | 3x IKT (PF)→RT OP→RT (tedanji standard) Po 2. ciklusu KT evaluacija; če PR: še 3.c. KT, nato RT, sicer OP+RT | CR: 31%, PR 54% OS 2 leti: 68%, OS 3 leta: 53% Več LR v KT roki, manj DR. Ni razlike v OS! | 64% | T4, destrukcija hrustanca vs. T3: več rešilnih laringektomij |
| RTOG 91-11 | 2003 | IKT (PF)→RT (responders) RT CRT | mFU: 3,8 let OS enak! | Največ CRT! 72 vs. 84 vs. 67% IKT vs. RT=NS | Preživetje po rešilni laringektomiji se ni razlikovalo. |
| RTOG 91-11 Analiza po 10. letih | 2013 N=520 | idem | mFU: 10,8 let OS enak! Trend k slabšemu OS pri CRT v. IKT (HR 1,25 (0,98-1,61); <i>cancer and treatment unrelated deaths in CRT</i>) | IKT in CRT boljše od RT HR=0,75 IKT vs. RT=NS | Ni razlike v pozni toksičnosti Prezervacija larinksa >70% po 3., 5., in 10. letih (ASCO 2015) |
| GORTEC Dodatek docetaksel! | 2000-2001 Larinks, hipofarinks N=213 | IKT (CF vs. TCF), glede na RR: RT ali OP. <small>Dnevi internistične onkologije, 14. 11. 2019</small> | RR večji pri TCF: 80% vs. 59% OS, DFS: ni razlike | Večja pri TCF: 70% vs. 58% | Nižji RR pri PF v GORTEC vs. RTOG 91-11 6 |

Zaključki:

Dolgoročni podatki so bolj v prid IKT→RT kot za CRT

Dokončne zaključke bomo dobili po zaključku raziskave francoske skupine:
SARTORL trial (najboljša CRT vs. najboljša sekvenčna th.)

T2-3
N0-2c
Larinks
hipofarinks

TCF→RT
vs.
CRT (cis 100)

Dnevi internistične onkologije, 14. 11. 2019

7

Študije, ki so vključevale bolnike z resektabilno boleznijo, niso dokazale dobrobita v preživetju z IKT glede na lokoregionalno th., razen če gre za prezervacijo organa

Induction chemotherapy in patients with resectable head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis

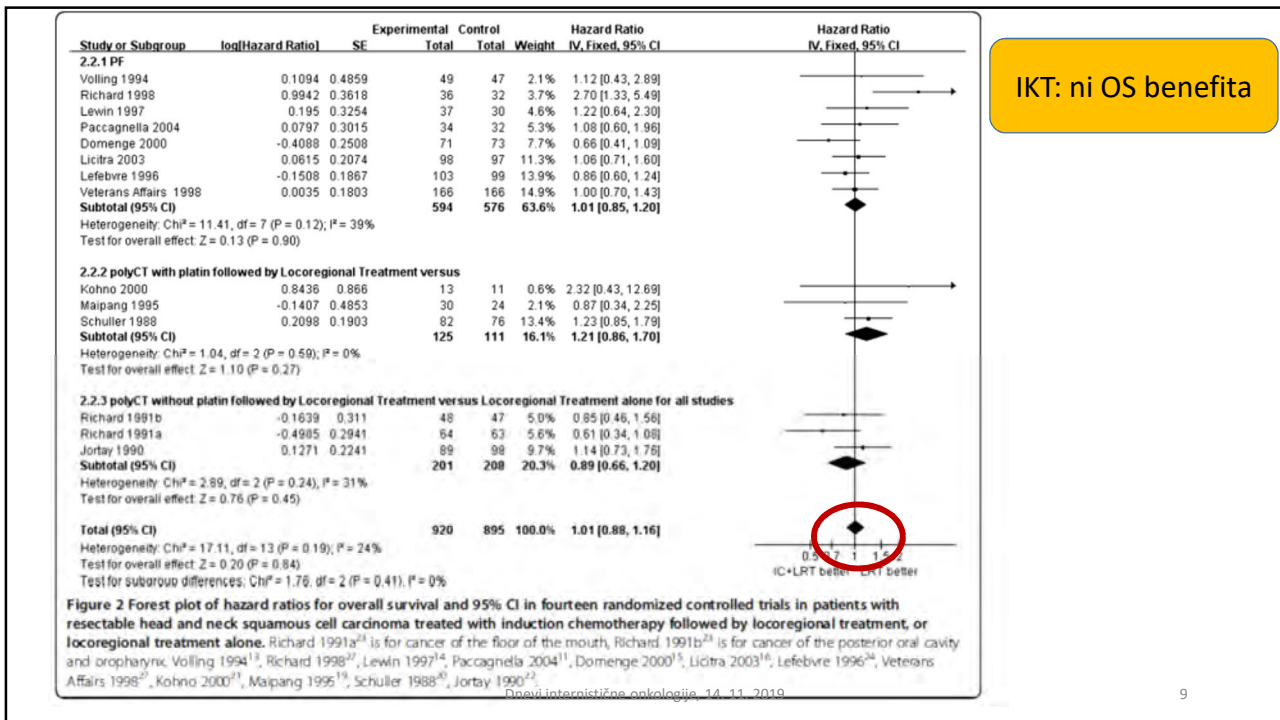
Ma et al. World Journal of Surgical Oncology 2013, 11:67
<http://www.wjso.com/content/11/1/67>

meta-analysis of randomized trials (1965–2011)

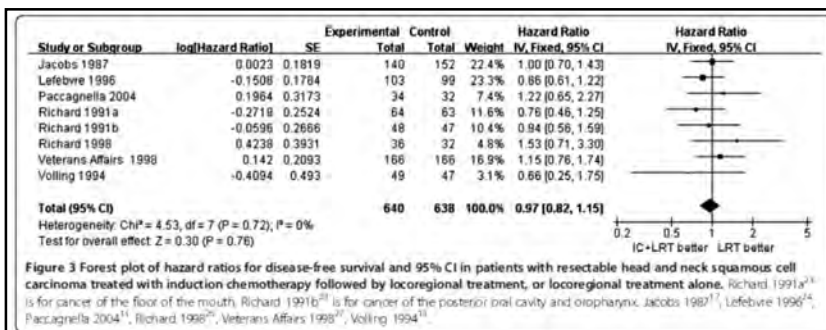
Fourteen trials (2099 patients)

Dnevi internistične onkologije, 14. 11. 2019

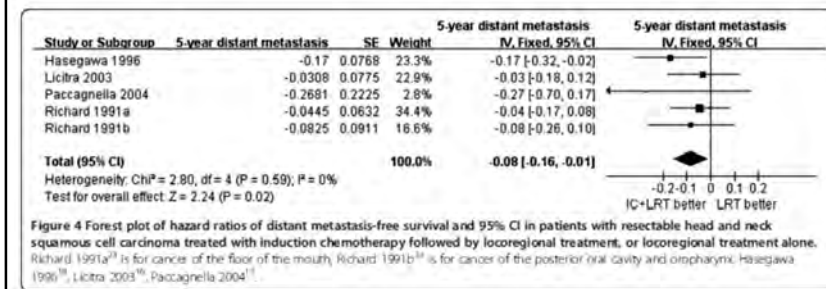
8



IKT: ni OS benefita



DFS enak



Manj oddaljenih zasevkov po IKT

Identifikacija biomarkerjev za benefit IKT

Preoperativna KT pri operabilnem raku ustne votline

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26318725>

Metaanaliza 2 raziskav, n= 226, LRFS, PFS, OS enak, podanaliza: cN2 imajo OS benefit

Druga raziskava: ni benefita, vendar manj fibroze in disfagije po IKT+OP (manj obsežna op.?)

IKT z namenom, da bi izbrali manj intenzivno zdravljenje v okviru RT (ne CISPLATIN): NI dokazov!!!

TREMPIN: francoski, larinks
TCF, nato RT/cis ali RT/CET:

Nobene razlike v OS, ohranitvi
larinksa

GORTEC 2007-02

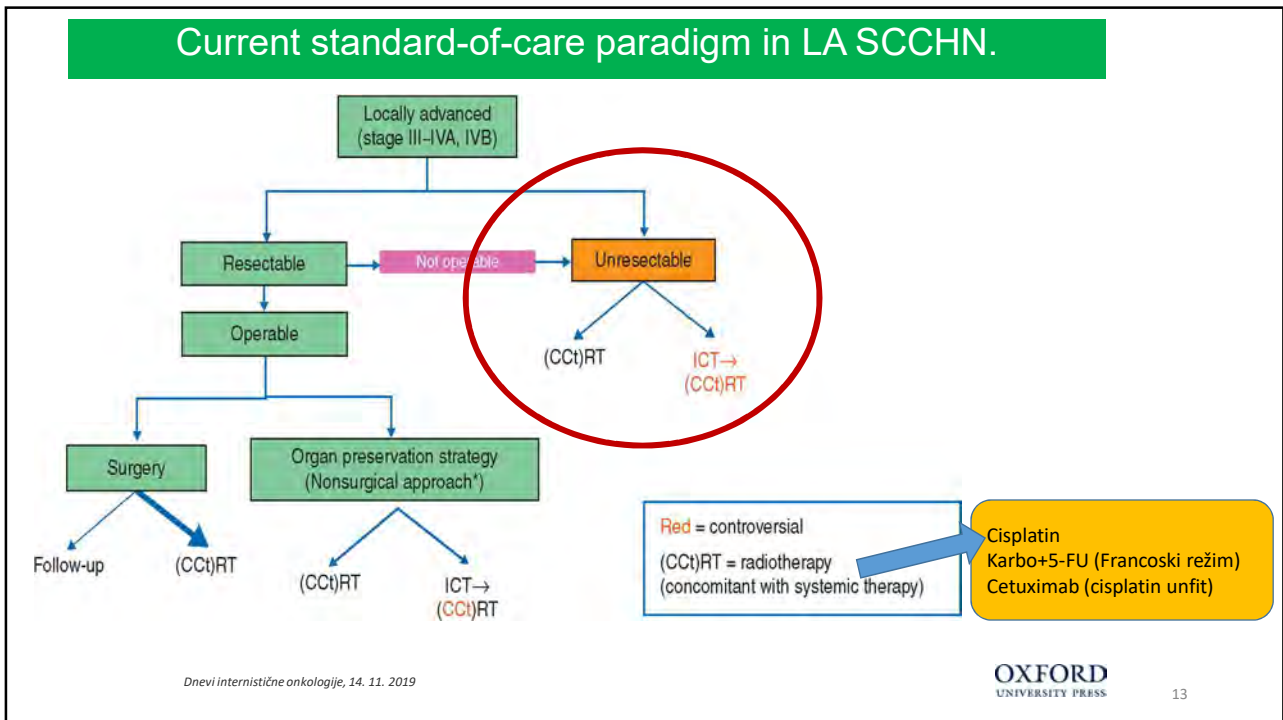
Stadij 2c ali višji, TCF, nato RT+karbo/5-FU ali RT + cet,

PFS, OS, LRR=, vendar 7% smrtnost med IKT!!!

Ni OS benefita cet, je pa toksičnost

Enako Španci: 2007-01
Ni razlike v RR, LRC, OS še ni

Raziskave pri HPV+OPC - v teku



Najučinkovitejša shema IKT je TCF (docetaksel/cisplatin/5-FU)

Primerjava CF vs. TCF

Pri neresektibilni bolezni je edina *level evidence IA* IKT, nato RT, ne CRT

Dnevi internistične onkologije, 14. 11. 2019

14

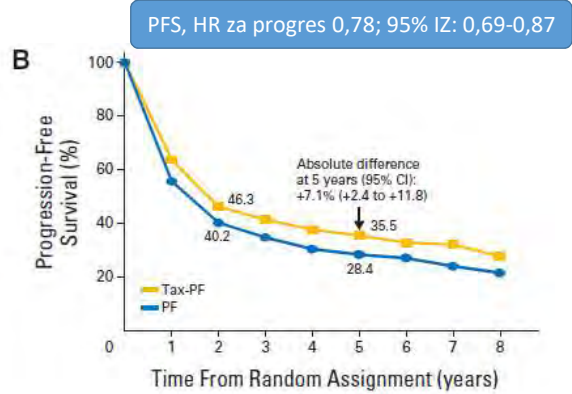
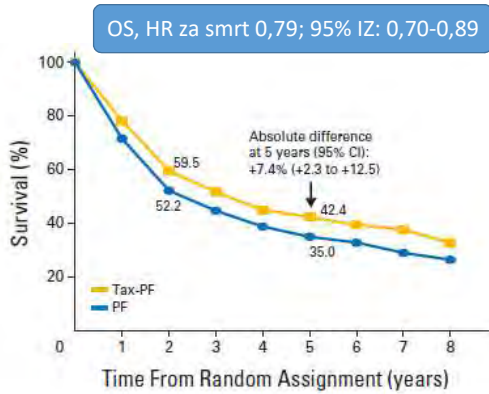
Taxane-Cisplatin-Fluorouracil As Induction Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancers: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer Group

J Clin Oncol 31:2854-2860. © 2013

Pierre Blanchard, Joan Bourhis, Benjamin Lucas, Marshall R. Posner, Jan B. Vermorken, Juan J. Cruz Hernandez, Abderrahmane Bourredjem, Gilles Calais, Adriano Puccignolo, Ricardo Hin, and Jean-Pierre Pignon on behalf of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group

TCF vs. CF zniža tveganje za progres in smrt relativno za 20% in absolutno za 7%.

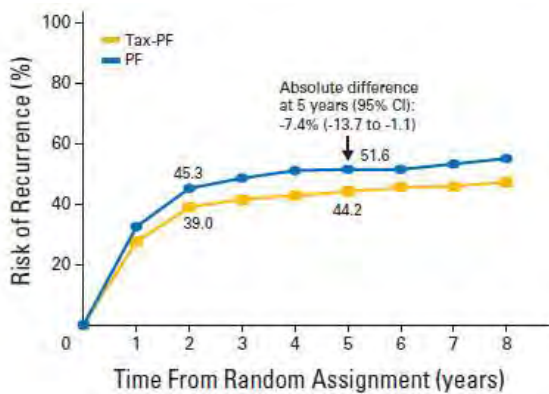
Five randomized trials representing 1,772 patients



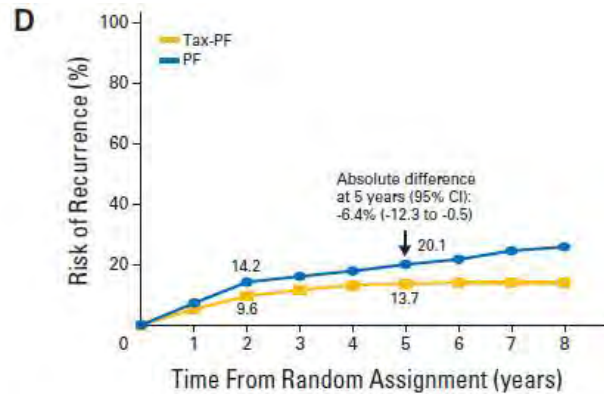
Dnevi internistične onkologije, 14. 11. 2019

15

Lokoregionalne ponovitve za -7%



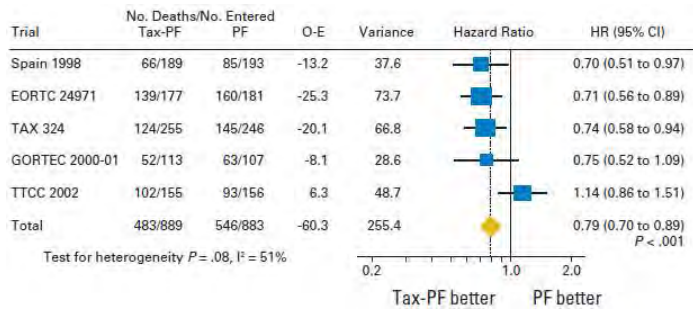
Oddaljene ponovitve za -6%



Dnevi internistične onkologije, 14. 11. 2019

16

Boljši OS pri TCF



TPE
TPFE-preveč toksično!

TCF je stroškovno učinkovitejši!
2 režima:
TAX323/TAX 324
Modificiran TCF!

EORTC TAX323: ↑ global QoL (EORTC C30) za 9,5 točk po 6 mesecih od začetka th.

10 točk = klinično pomembno izboljšanje QoL

Večja varnost pri TCF

-več bolnikov zaključilo th.
-manj toksičnih smrti (2,3 vs. 5,5%)
-manj odlaganja terapije
-manj G3/4 toksičnosti (slabosti, bruhanja, stomatitis, poslabšanje sluha) – verjetno na račun nižjih odmerkov cisplatina in 5-FU v shemi TCF
-več levkopenij, nevtropenij in FN (primarna profilaksa FN!)

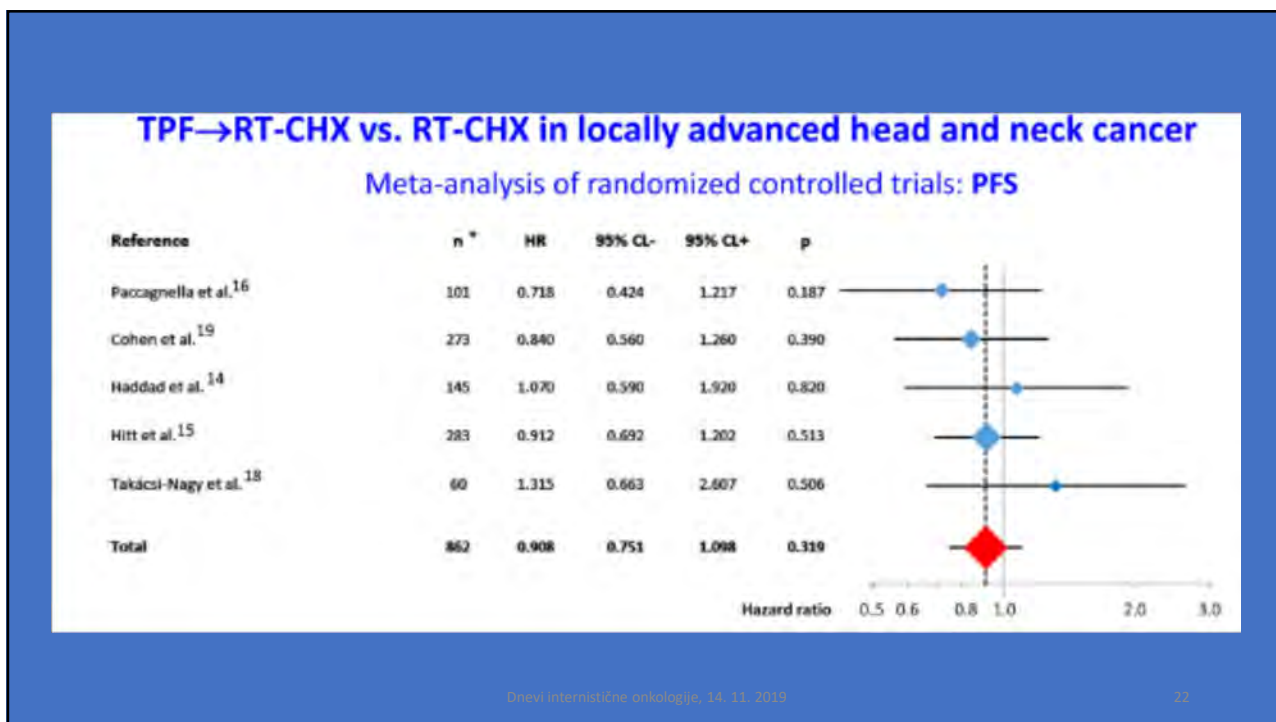
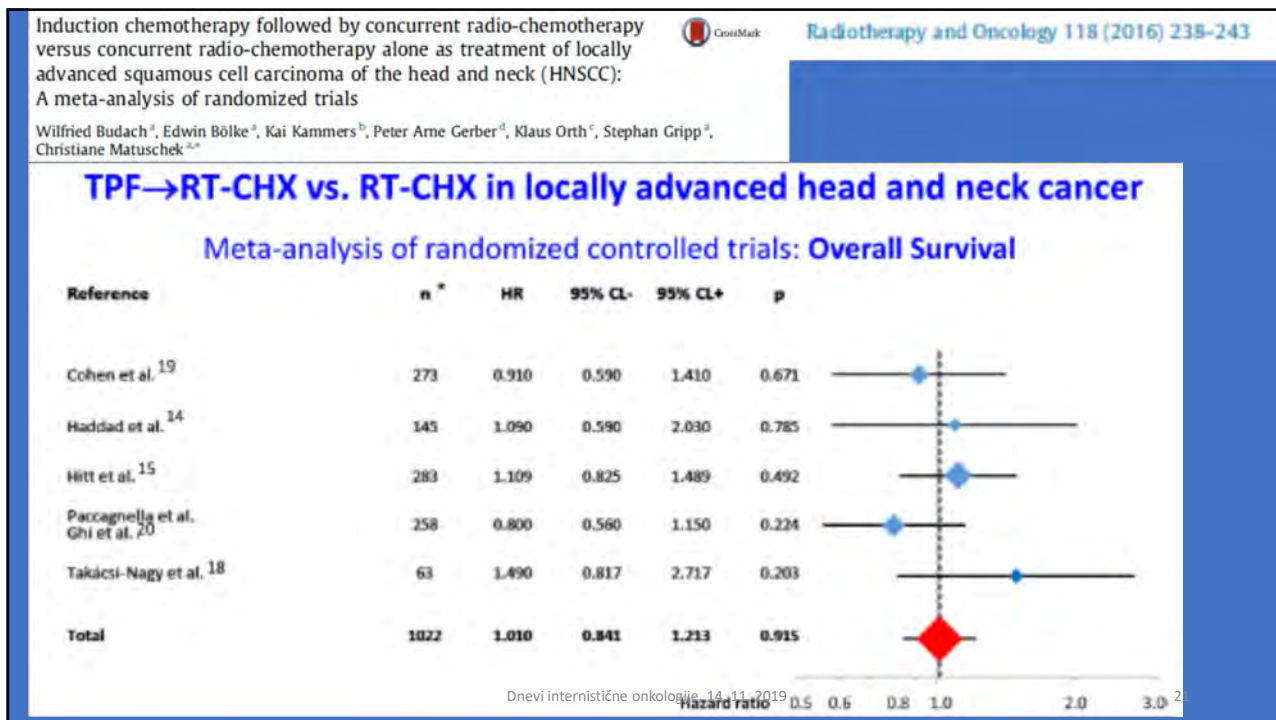
Vloga IKT s TCF vs IKT s CF, nato RT, pri neresektabilni bolezni je jasna (TCF je boljši)

Vloga IKT nato CRT vs. samo CRT pri ostaja kontroverzna

Sekvenčna th je bolj toksična od konkurentne!

| | | | | | |
|---|---------|--|---|---|--|
| DeCIDE [28] | 285 | TPF → chemo-RT ^a versus chemo-RT | N2 or N3 disease | OS: no difference | Serious AEs were significantly more common in the ICT arm |
| TCF za strogo selekcionirano populacijo! | | Post IKT: reducirane doze cisplatina/samo RT/RTcet/RTcarbo! | | | |
| PARADIGM [29] | 145 | TPF → chemo-RT ^b versus cisplatin-RT | Unresectable disease | OS: no difference | Febrile neutropenia was numerically more common in the ICT → chemo-RT arm than in the chemo-RT arm |
| Prezgodaj zaključena! | | | | | |
| TREMLIN faza II | | | | | |
| RTOG 91-11 [49, 76] | 517-520 | PF → RT/surgery + RT versus cisplatin-RT versus RT | Glottic/supraglottic stages III-IV LA SCC | LFS: similar efficacy between PF → RT and cisplatin-RT | Higher rate of non-treatment-/disease-related death occurred with cisplatin-RT versus PF → RT and RT alone |
| EORTC 24954 [48] | 450 | A: PF → RT/surgery versus B: (PF → RT) × 3 → PF | Resectable laryngeal/hypopharyngeal disease | Larynx preservation: OS with functional larynx was numerically improved in arm B versus A | Grade 3/4 mucositis was numerically lower in arm B versus A |
| Italian trial [27] | 414 | TPF → cisplatin-RT or cetuximab-RT versus cisplatin-RT or cetuximab-RT | Stages III-IV disease of the oral cavity, oropharynx, hypopharynx | •OS: Higher with TPF than without •LRC: Higher with TPF than without | Induction TPF did not affect compliance to cetuximab-RT and cisplatin-RT |

| Randomizirane študije : IKT-CRT vs. CRT: pomanjkanje zaključenih raziskav! | | | | | | |
|---|--------------------------------|-----|---|--|---|---|
| Raziskava | Tip | n | Vključitveni kriteriji | Režim zdravljenja | Cilji - izidi th. | Zapleti |
| Cohen, Čikago DECIDE | Randomizirana faza III, odprta | 285 | N3/N3 2004-2009 | 2xTCF, CRT vs. CRT (doce, 5-FU, hidroksiurea) | OS 3 leta: ni razlike (75% vs. 73%) RFS 3 leta: ni razlike (67% vs. 59%) | Več levkopenij in neutropenij pri IKT |
| Haddad, Boston, PARADIGM | Randomizirana faza III | 145 | Neresektabilni/mejno resekt. T3/4 ali N2/3 /ohranitev organa, 2004-08 | 3xTCF, CRT vs. CRT (doce ali karbo ali 2x cis) | OS 3 leta: ni razlike (73% vs 78%) | 16 vs. 1 FN v IKT |
| Hitt, Španija | Randomizirana faza III | 439 | Lokalno napredovali | 3xCF ali 3xTCF, CRT vs. CRT (3x cis 100) | PFS ni razlike OS ni razlike | Obvladljiva toksičnost IKT |
| Pacagnela, Italija | Randomizirana faza III | 101 | Stadij III/IV | 3xTCF, CRT vs. CRT(cis, 5-FU) | PFS ni razlike OS ni razlike Radiološki CR: 50% vs. 22% | |
| Takacs-Nagy Budimpešta | Randomizirana faza II | 66 | Neresektabilni Stadij III, IV | 2xTCF, CRT (cis 100) vs. CRT (cis 100) | Lokalna, LRC, PFS, OS: ni razlike 63% vs. 70% radiol. CR | 3 smrti po IKT, več G3/4 neutropenij, več pozne toksičnosti (G2/3 kserostomije v IKT) |



Zaključki:

- Oba režima zdravljenja (TCF indukcijska KT, ki ji sledi CRT ali samo CRT) **sta učinkovita** pri zdravljenju lokalno napredovalih rakov glave in vratu
- IKT ne podaljša OS ali PFS
- Glede na to, da je **celoten čas zdravljenja** pri IKT+CRT bistveno **daljši** in je **več hematološke toksičnosti**, se **uporaba IKT ne priporoča** kot standardno zdravljenje

Kdaj pa vseeno prihaja v poštev IKT?

- Zelo rizični za oddaljene zasevke:
 - N2c (multiple bezgavke)
 - N3 (velike bezgavke)
 - nizko ležeče bezgavke
 - Ca. hipofarinksa
- Situacije, kjer pričakuješ hiter odgovor in s tem odložiš potrebo po PEG-u
- Bolniki brez pridruženih bolezni (NE: z aterosklerozo, koronarno boleznijo, jetrno cirozo)

Raziskava DECIDE

Katere opcije so najboljše po TCF kemoterapiji?

- Samo RT: največ dokazov pri raziskavah za ohranitev organa
- CRT s Cisplatin 100 mg/m² po TCF (cis 75 mg/m²): nizka adherenca, visoka toksičnost (tedenski cis 40 mg/m²: 2x več bolnikov prejelo planirano dozo, 2-letni OS enak; ni priporočljivo aplicirati 300 mg/m² post TCF!!!
- Karboplatin (TAX 324) ali cis+5-FU konkurentno z RT (Italijani): varno, ni pa primerjave s standardom RT+cis
- CRT: metaanaliza: cisplatin je standard, cetuximab in karboplatin nista ekvivalentna!
- karbo ali cetuksimab: alternativa pri cisplatin - neprimernih bolnikih

Dnevi internistične onkologije, 14. 11. 2019

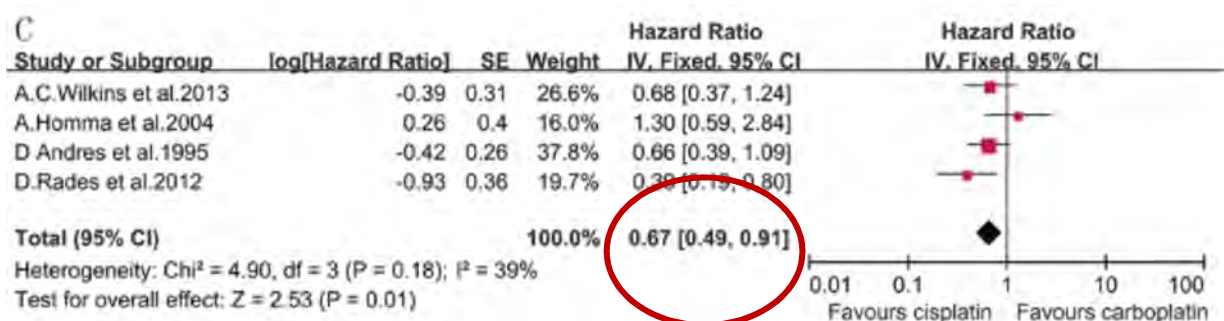
25

A meta-analysis comparing cisplatin-based to carboplatin-based chemotherapy in moderate to advanced squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN)

Oncotarget, Vol. 7, No. 6

Published: January 09, 2016

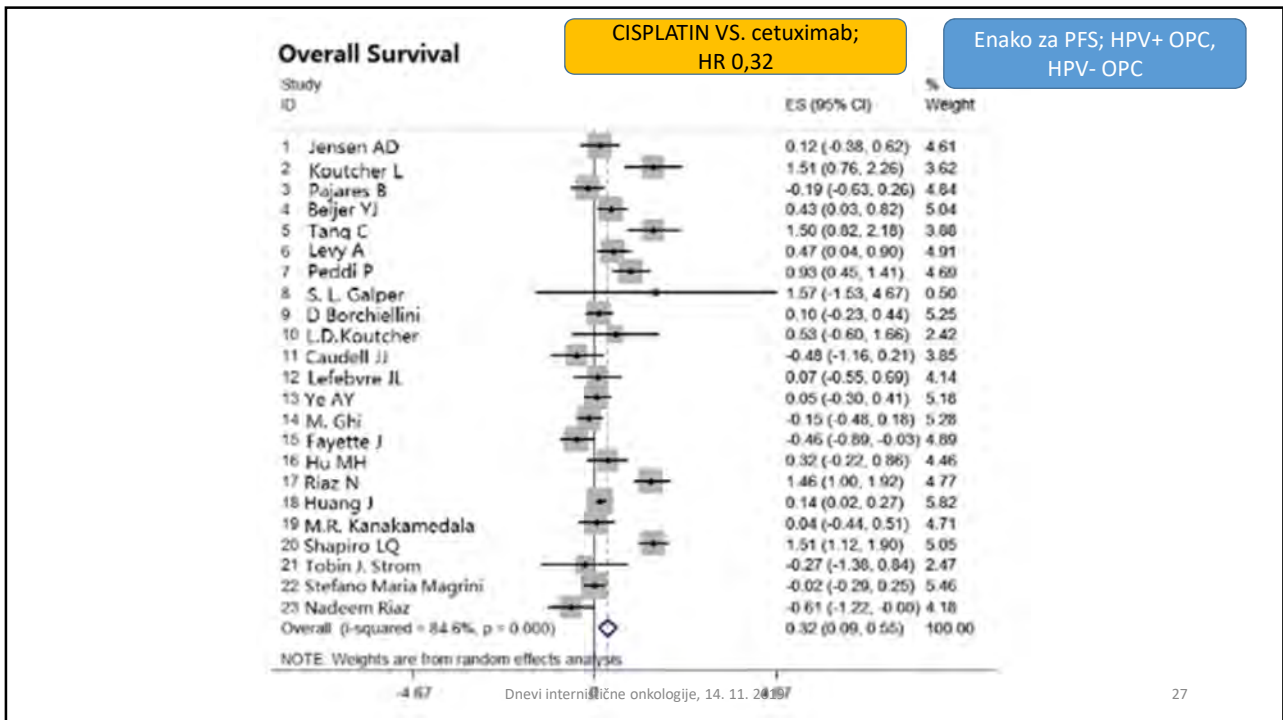
CISPLATIN VS. KARBOPLATIN, HR 0,67



OS 5 let

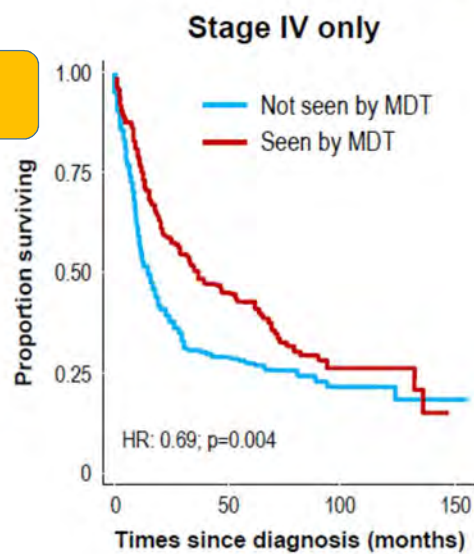
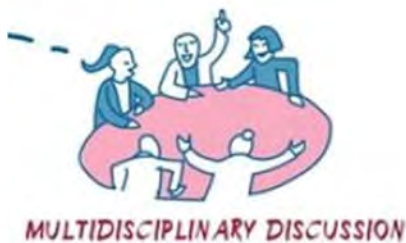
Dnevi internistične onkologije, 14. 11. 2019

26



Zelo pomembna je presoja na MULTIDISCIPLINARNEM KONZILIJU!

Izid bolnikov obravnavanih na MDT je boljši!



Zaključki

- Če uporabimo IKT, je zlati standard TCF (bolj varna od CF)
- Trenutno je po priporočilih edina indikacija ohranitev organa-larinksa (pri bolnikih, ki bi potrebovali totalno laringektomijo: TCF indukcija, pri responderjih sledi RT, pri ostalih OP.
- Morebitne vloge TCF: pri operabilni bolezni: lahko zmanjša lokalne in oddaljene ponovitve in zveča možnost ohranitve organa in funkcije
- Pri neresektibilni bolezni TCF vs. CF izboljša preživetje
- Ne moremo reči, da je TCF+RT boljša od samo CRT, vseeno nekateri podskupine bolnikov lahko imajo korist: visokorizični za oddaljene zasevke in tisti s prezervacijo organa
- Optimalna CRT po IKT ni znana

Odgovor na indukcijsko kemoterapijo pri lokalno napredovalem raku glave in vratu

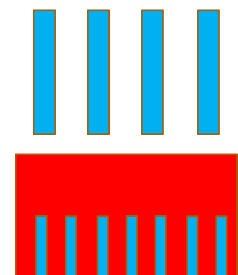
PRIKAZ REZULTATOV

Avtorji in sodelujoči: doc.dr.CVETKA GRAŠIČ KUCHAR dr.med., prof.dr.PRIMOŽ STROJAN dr.med., prof.dr.BRANKO ZAKOTNIK dr.med.

Predstavlja: Klara Geršak

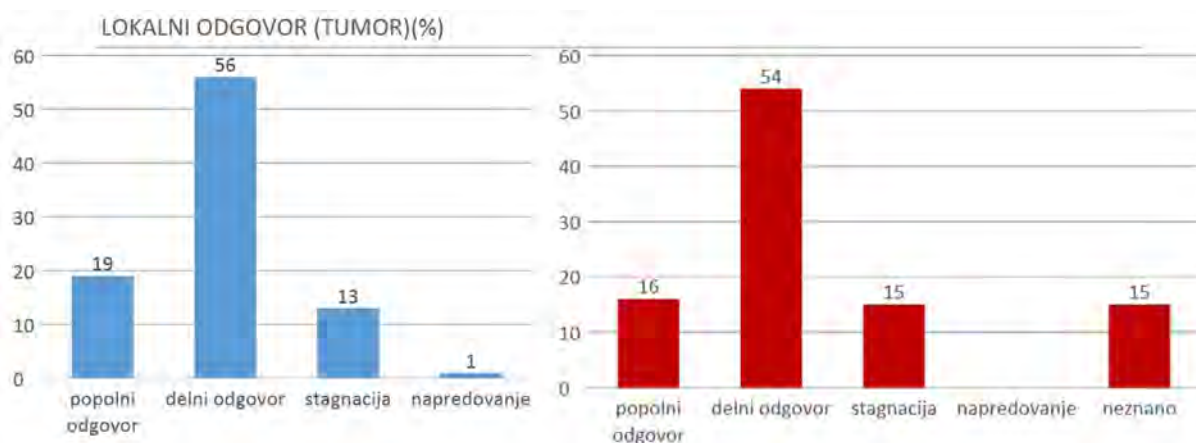
Retrospektivna analiza podatkov zdravljenja z IKT na OI Ljubljana

- IKT (shema TCF): **5-fluorouracil** 750 mg/m² v 24-urni kontinuirani infuziji 4 dni zapored, **docetaksel** 75 mg/m² v enourni infuziji in **cisplatin** 75 mg/m² v triurni infuziji, oba 2. dan.
- Predvideni so bili trije ali štirje cikli IKT v razmiku treh tednov.
- **Evaluacija** učinka IKT je bila narejena po drugem ciklu IKT (klinični pregled).
- Po zaključeni IKT so bili bolniki zdravljeni s KRT s **cisplatinom** (30 mg/m² tedensko) in obsevanjem (70 Gy, v odmerkih 2 Gy/dan, 5 odmerkov/teden).



| | | | | | | | |
|--|--------------------------|----|----|---|-------------------------|----|----|
| <p>Od 15. 02. 2008 do 15. 12. 2014 smo z IKT zdravili 95 bolnikov.</p> <p>Srednja starost bolnikov ob diagnozi 56 let (35–75).</p> <p>77 % kadilci, 72 % prekomerno alkohol, 66 % oboje, 3 HPV+.</p> <p>61 % poročenih, 18 % pridružene bolezni.</p> <p>Analiza 9/2016.</p> | | | | | REZULTATI | | |
| | | | n | % | | | |
| | MESTO PRIMARNEGA TUMORJA | n | % | | | | |
| | Ustna votlina | 61 | 64 | | | | |
| | Ustni del žrela | 19 | 20 | | | | |
| | Spodnji del žrela | 1 | 1 | | | | |
| | Grlo | 3 | 3 | | | | |
| | Nosna votlina | 4 | 4 | | | | |
| | Origo ignota | | | | | | |
| | GRADUS | | | | | | |
| Gradus I | 7 | 7 | | | | | |
| Gradus II | 30 | 32 | | | | | |
| Gradus III | 30 | 32 | | | | | |
| Neznani gradus | 28 | 29 | | | | | |
| | | | | | n | % | |
| | | | | | STADIJ PRIMARNEGA MESTA | | |
| | | | | | T0 | 4 | 4 |
| | | | | | T1 | 7 | 7 |
| | | | | | T2 | 9 | 10 |
| | | | | | T3 | 18 | 19 |
| | | | | | T4 | 57 | 60 |
| | | | | | N0 | 7 | 7 |
| | | | | | N1 | 8 | 9 |
| | | | | | N2 | 40 | 42 |
| | | | | | N3 | 40 | 42 |

REZULTATI



Po IKT rešilne kirurgije ni bilo.

Rezultati preživetja

Srednji čas spremljanja bolnikov je bil **56 mesecev** (rang 1–83).

DOGODKI:

PONOVITEV: pri 50 bolnikih (**53 %**)

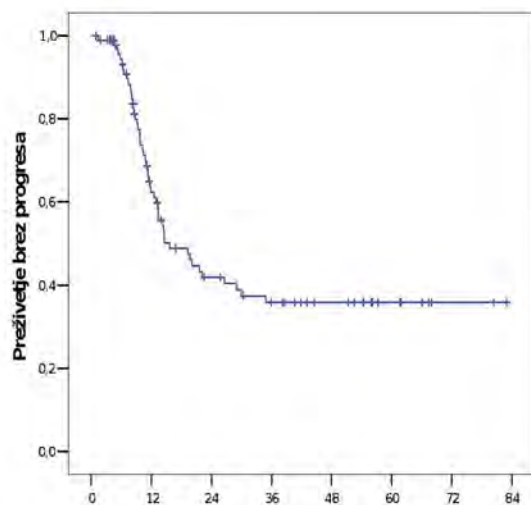
SMRT: umrlo je 70 bolnikov (**74 %**). Pri 20 bolnikih vzrok smrti ni bilo napredovanje tumorja.

Smrt med IKT: 5 (4 okužbe, 1 izkrvavitev)

Smrt med KRT: 5

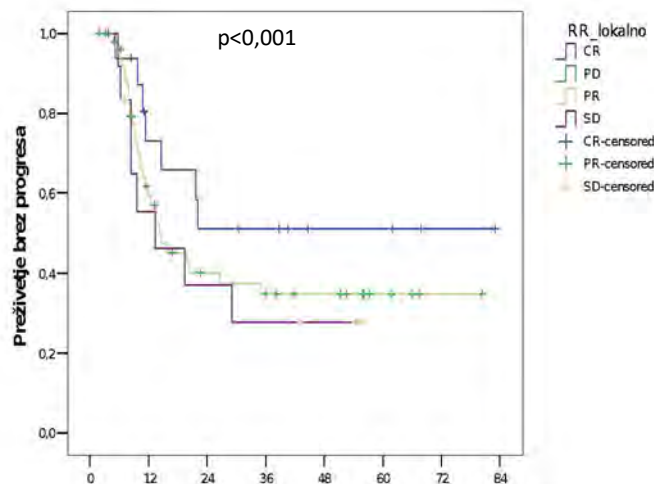
Srednji PFS je bil **15,7 mesecev**, srednje **OS** je znašalo **20 mesecev**. Triletno OS je bilo 34 %.

PREŽIVETJE BREZ PROGRESA

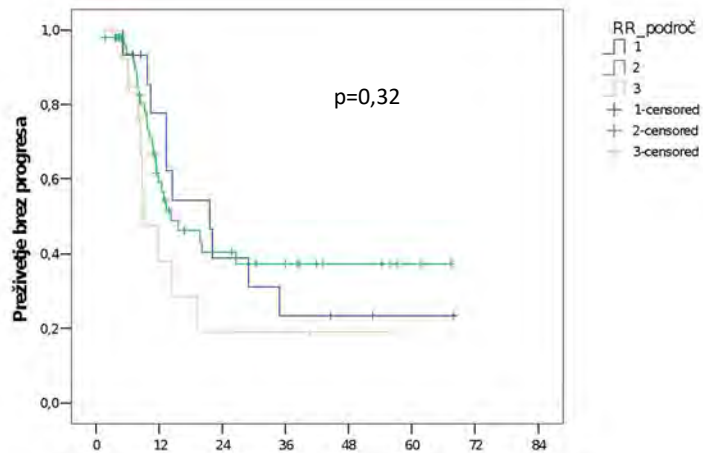


Srednji PFS je bil 15,7 mes

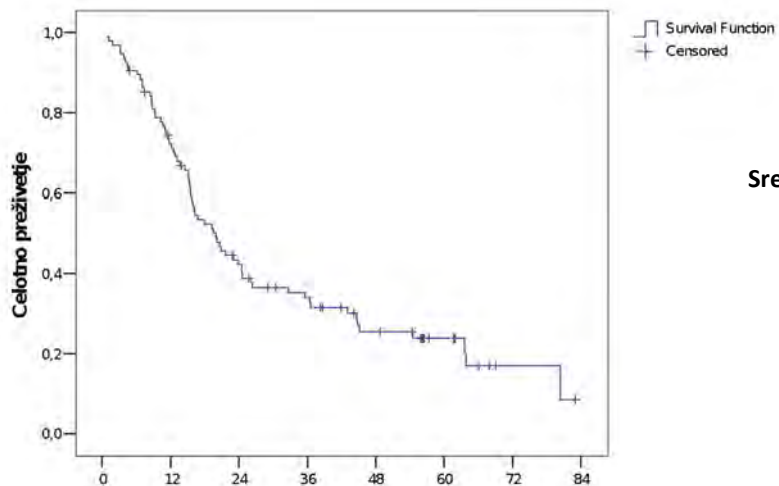
PFS glede na lokalni odgovor



PFS glede na regionalni odgovor

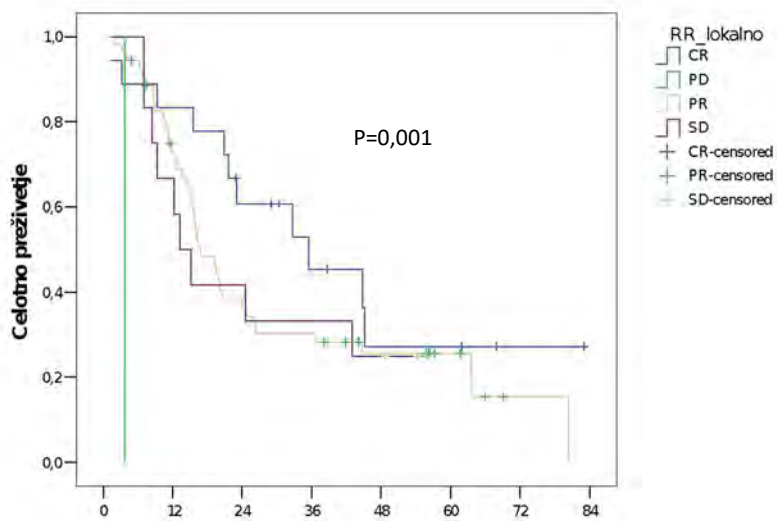


CELOTNO PREŽIVETJE

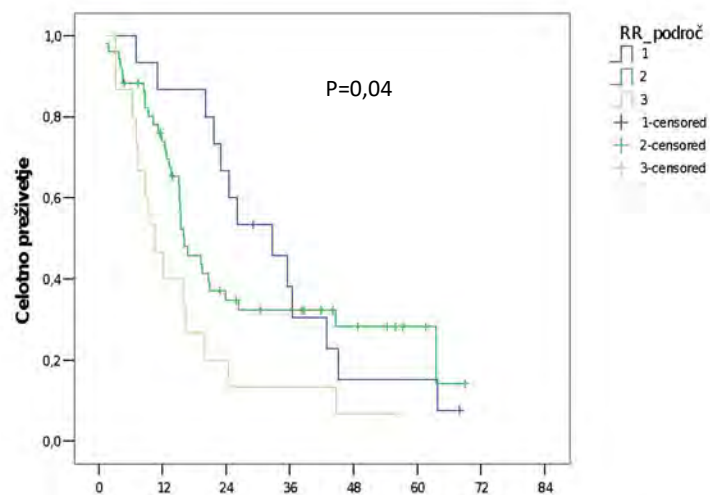


Srednje preživetje
20 mesecev

OS glede na lokalni odgovor



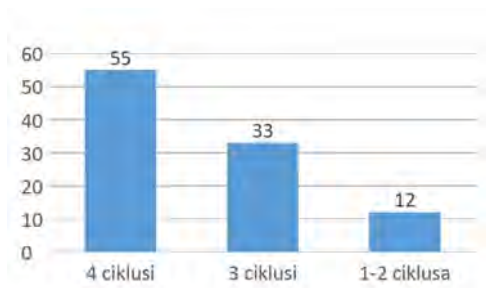
OS glede na regionalni odgovor



Prognostični dejavniki za preživetje brez progressa in celotno preživetje

| | PFS HR (95 % IZ) | p | OS HR (95 % IZ) | p |
|--------------------|---------------------|-------|--------------------|------|
| T (stadij tumorja) | 0,81 (0,60-1,11) | 0,21 | (0,65-0,93) | 0,65 |
| N (stadij bezgavk) | 1,48 (1,01-2,18) | 0,049 | 1,49 (1,07-2,09) | 0,02 |
| Odgovor lokalno | 1,55 (1,00-2,59) | 0,05 | 1,54 (0,69-1,26) | 0,04 |

PRENOSLJIVOST ZDRAVLJENJA z IKT



50,5 % primarna profilaksa FEBRILNE NEVTROPENIJE
6 % sekundarna profilaksa

| Zapleti IKT | % bolnikov |
|---------------------------|-------------------------|
| okužba | 43 |
| FN | 15 (9 % kljub G-CSF) |
| Odlog KT | 15 |
| Znižanje odmerka KT | 21 |
| Stomatitis | 15 |
| Driska | 40 |
| Periferna polinevropatija | 12 |
| PEG/NGS | 10 |

Ohranitev grla

Predstavitev rezultatov

Avtorji: Klara Geršak, Gaber Plavc

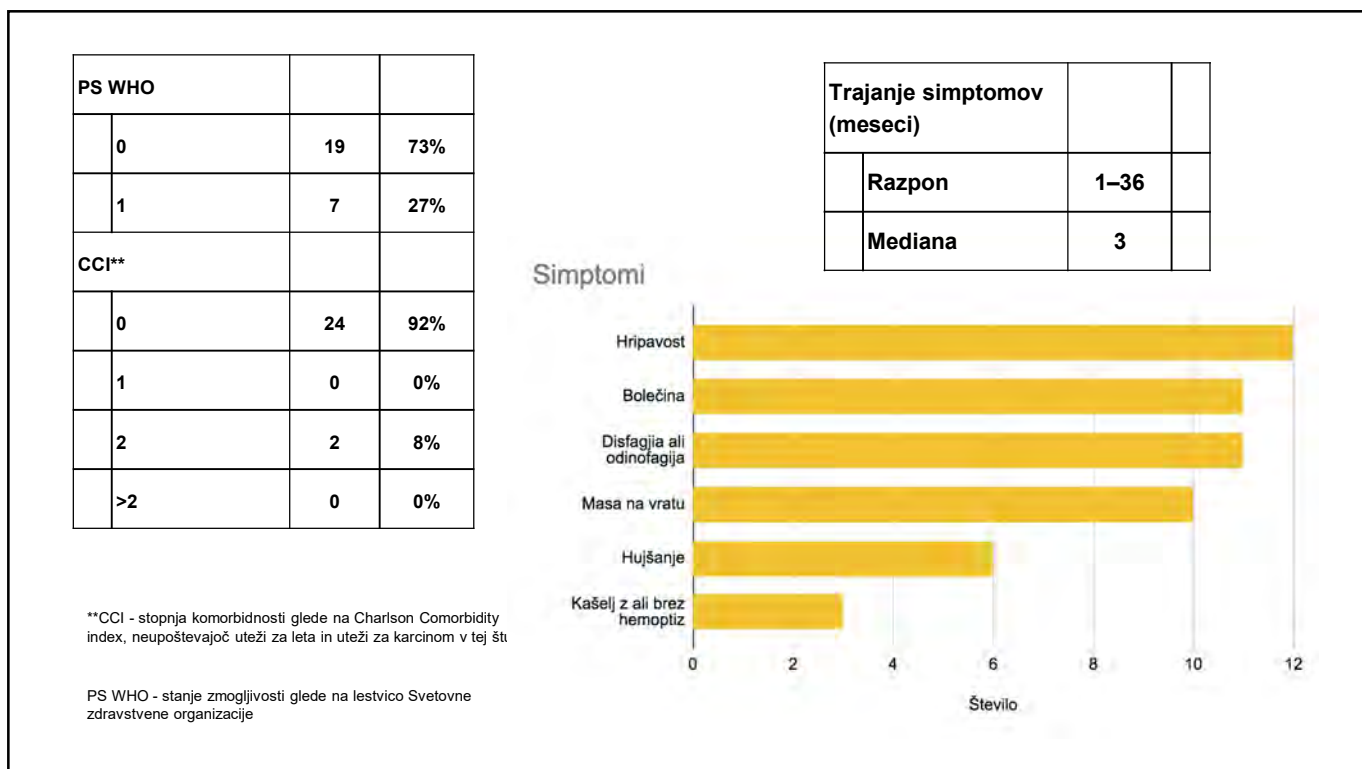
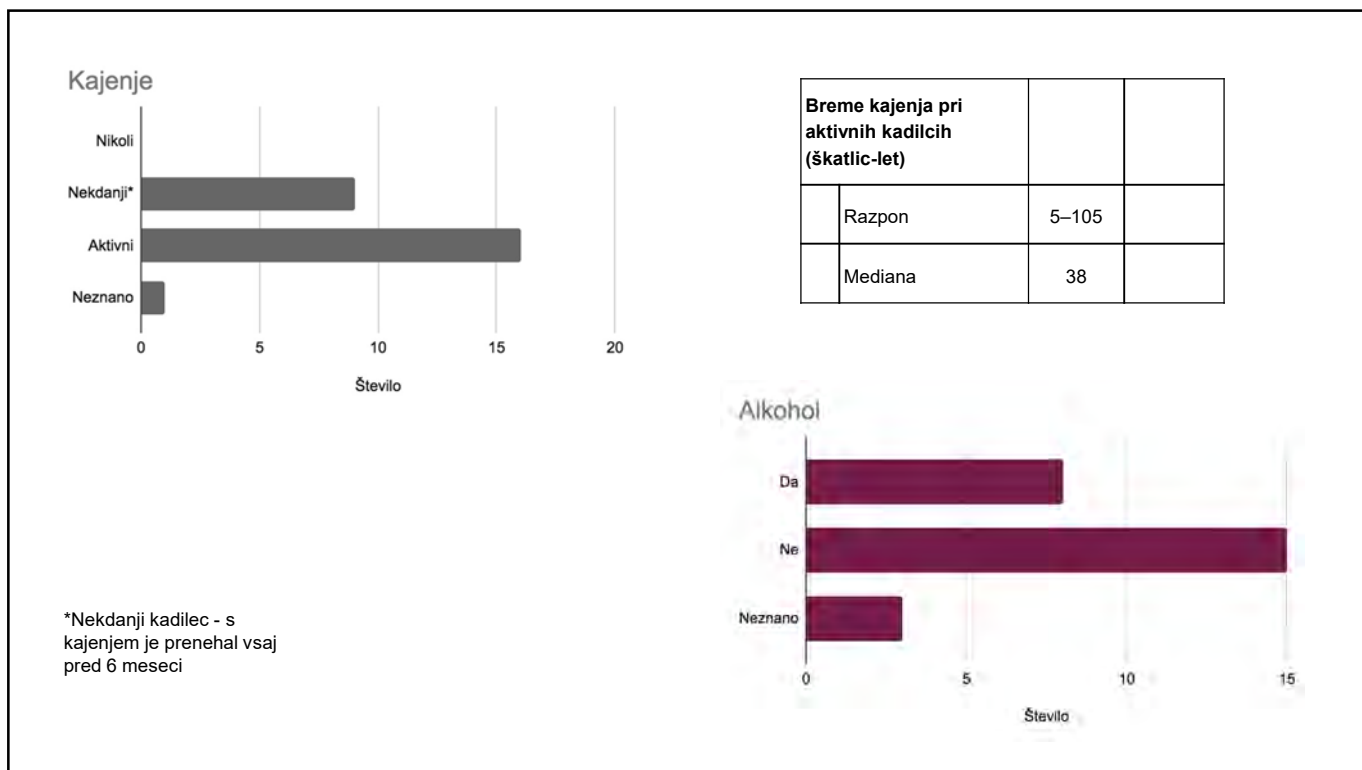
Mentoriji: Cvetka Grašič Kuhar, Strojjan Primož

Dnevi internistične onkologije, 14.11.2019

Retrospektivna analiza podatkov
zdravljenja raka hipofarinksa in grla z IKT + RTKT
na OI od leta 2016-2019

DEMOGRAFSKI PODATKI

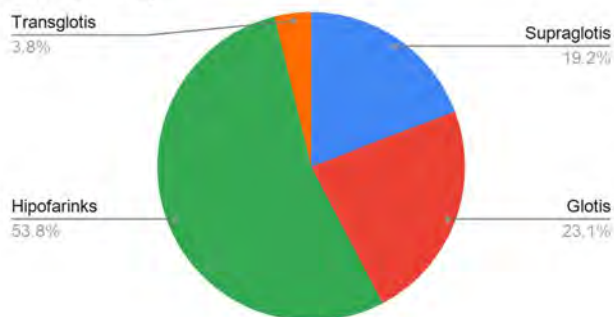
| | | Število | Odstotek vseh (N=26) |
|-----------------------|---------|-----------|----------------------|
| Leto diagnoze | | | |
| | 2016 | 11 | 42% |
| | 2017 | 6 | 23% |
| | 2018 | 1 | 4% |
| | 2019 | 8 | 31% |
| Starost (leta) | | | |
| | Razpon | 47–72 | |
| | Mediana | 59 | |
| Spol | | | |
| | Moški | 20 | 77% |
| | Ženski | 6 | 23% |
| BMI | | | |
| | Razpon | 19,8–32,7 | |
| | Mediana | 23.9 | |



KLINIČNI PODATKI

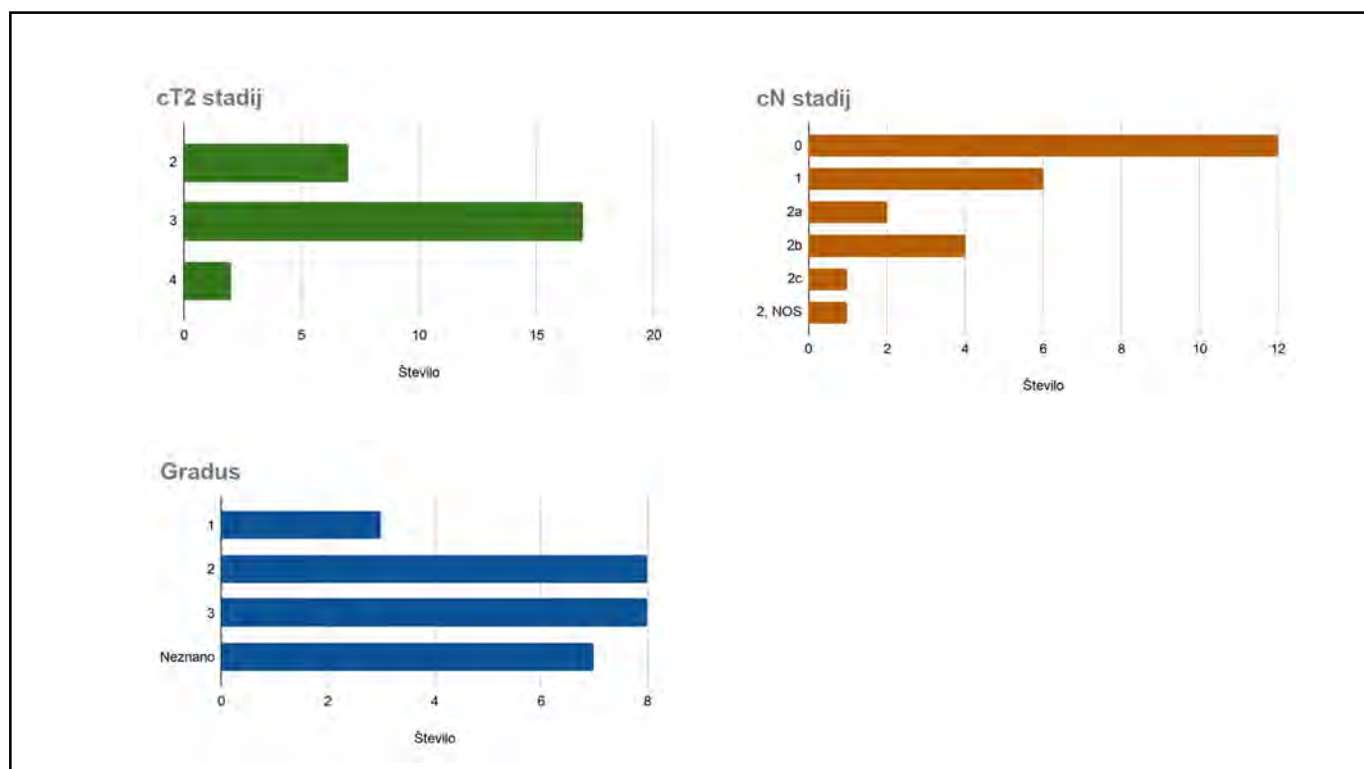
| | Število | Odstotek vseh (N=26) |
|--|---------|----------------------|
| Opravljen izhodiščni CT vratu | | |
| Da | 18 | 69% |
| Ne | 5 | 19% |
| Neznano | 3 | 12% |
| Čas od diagnoze do opravljenega CT vratu (dnevi)* | | |
| Razpon | 0–50 | |
| Mediana | 6 | |

Lokalizacija



*kot dan diagnoze se upošteva dan, ko je bilo odvzet vzorec tumorja za citopatološko ali histopatološko preiskavo

NOS - not otherwise specified, brez dodatne opredelitve



INDUKCIJSKA KEMOTERAPIJA

IKT
(shema TCF):

- fluorouracil 750 mg/m² v 24-urni kontinuirani infuziji 4 dni zapored
- docetaksel 75 mg/m² v enurni infuziji
- cisplatin 75 mg/m² v triurni infuziji, oba 2. dan

(shema TKF):

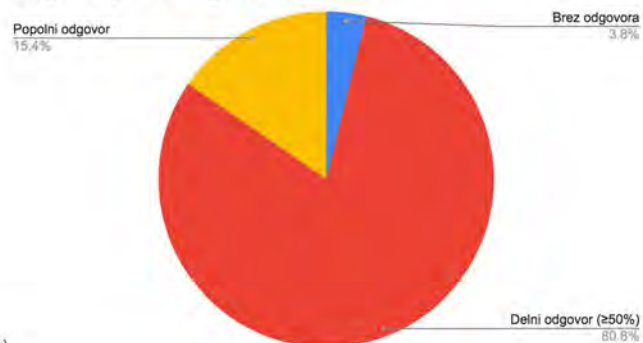
- fluorouracil 750 mg/m² v 24-urni kontinuirani infuziji 4 dni zapored
- docetaksel 75 mg/m² v enurni infuziji
- karboplatin AUC 5 v polurni infuziji, oba 2. dan

| | | Število | Odstotek vseh (N=26) |
|--|---------|---------|----------------------|
| Čas od diagnoze do začetka iKT (dnevi)* | | | |
| | Razpon | 5-114 | |
| | Mediana | 20.5 | |
| Število ciklov iKT | | | |
| | 2 | 20 | 77% |
| | 3 | 6 | 23% |
| Shema 1. cikel | | | |
| | TCF | 24 | 92% |
| | TKF | 2 | 8% |
| Shema 2. cikel | | | |
| | TCF | 22 | 85% |
| | TKF | 4 | 15% |
| Shema 3. cikel | | | |
| | TCF | 4 | 67% |
| | TKF | 2 | 33% |

| Znižanje ail opustitev odmerka** | | | |
|---|-------------------------------|---|-----|
| | docetaksel | 9 | 16% |
| | cisplatin | 6 | 12% |
| | 5-FU | 8 | 14% |
| Razlog za TKF*** | | | |
| | Naglušnost | 2 | 50% |
| | Ledvična okvara | 2 | 50% |
| Razlog za znižanje odmerka**** | | | |
| | Naglušnost | 1 | 11% |
| | Gastrointestinalna toksičnost | 3 | 33% |
| | Febrilna nevtropenija | 3 | 33% |
| | Drugo***** | 3 | 33% |

| Klinična ocena odgovora na iKT po katerem ciklu***** | | | |
|---|--------|----|-----|
| | prvem | 25 | 96% |
| | drugem | 1 | 4% |

Odgovor primarnega tumorja na iKT



Odgovor patoloških bezgavk na iKT



NADALJEVANJE ZDRAVLJENJA (RTKT)

Režim RTKT:

RT:

TD na primarni tumor 70 Gy

KT:

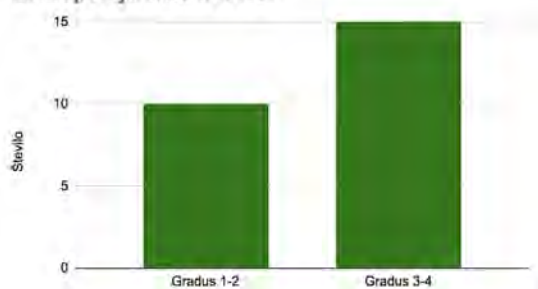
Cisplatin 40mg/m² (1x tedensko) (max. ciklusov 7) ali
Karboplatin AUC 1,5 (1x tedensko)

| | | Število | Odstotek vseh (N=26) |
|--|--------------------------------|---------|----------------------|
| Vrsta radikalnega zdravljenja | | | |
| | Operacija in pooperativna RTKT | 1 | 4% |
| | RTKT | 25 | 96% |
| Čas od zadnjega cikla iKT do začetka RTKT (dnevi) | | | |
| | Razpon | 12–45 | |
| | Mediana | 26 | |
| Celokupni čas zdravljenja (tedni)* | | | |
| | Razpon | 12–24 | |
| | Mediana | 14 | |
| Tehnika obsevanja | | | |
| | IMRT | 12 | 46% |
| | VMAT | 14 | 54% |

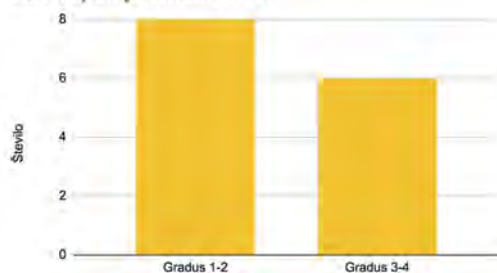
| Število ciklov sočasne KT** | | | |
|---|---------------------|-----|-----|
| | Razpon | 1–7 | |
| | Mediana | 5 | |
| | 5 ciklov ali več*** | 23 | 88% |
| Število ciklov sočasnega cisplatina (40mg/m²) | | | |
| | Razpon | 0–7 | |
| | Mediana | 5 | |
| | 5 ciklov ali več*** | 18 | 69% |
| Razlog za uvedbo karboplatina namesto cisplatina | | | |
| | Ledvična okvara | 4 | 67% |
| | Drugo**** | 2 | 33% |
| Razlog za prejetje manj kot 5 ciklov sočasne KT | | | |
| | Hematotoksičnost | 2 | 67% |
| | Odklanjanje | 1 | 33% |

| Izguba telesne teže tekom celotnega zdravljenja | | | |
|---|--|----|-----|
| | Bolniki, ki so izgubili >5% izhodiščne teže | 12 | 46% |
| | Bolniki, ki so izgubili >10% izhodiščne teže | 7 | 27% |
| Izguba telesne teže tekom obsevanja | | | |
| | Bolniki, ki so izgubili >5% teže med RT | 19 | 73% |
| | Bolniki, ki so izgubili >10% teže med RT | 7 | 27% |

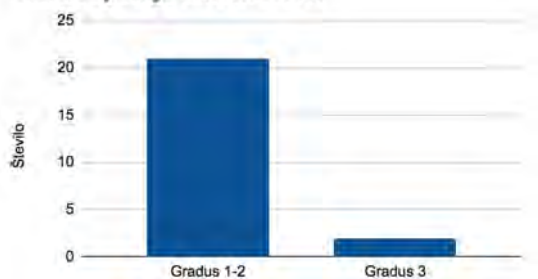
Limfopenija tekom RTKT



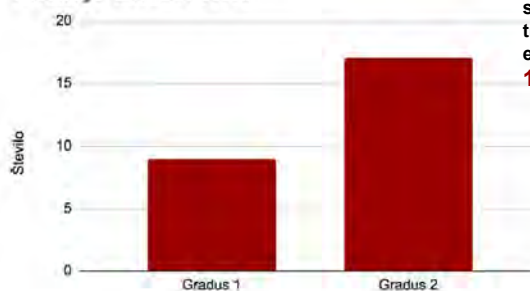
Nevtropenija tekom RTKT



Trombopenija tekom RTKT



Anemija tekom RTKT



Število
bolnikov, ki
so potrebovali
transfuzijo
eritrocitov =
14 (54%)

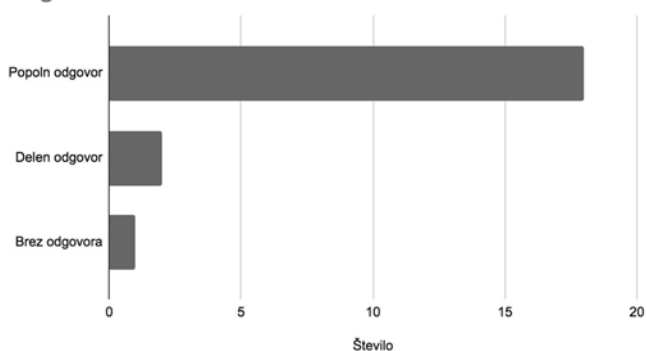
| | | | |
|---------------------------------|-----------------------|----|-----|
| Radiomukozitis | | | |
| | Gradus 1-2 | 22 | 85% |
| | Gradus 3 | 3 | 12% |
| | Neznano | 1 | 4% |
| Riodermatitis | | | |
| | Gradus 1-2 | 23 | 88% |
| | Gradus 3 | 2 | 8% |
| | Neznano | 1 | 4% |
| Disfagija | | | |
| | Gradus 1-2 | 19 | 73% |
| | Gradus 3 | 4 | 15% |
| | Vstavitev NGS med RT | 2 | 8% |
| Ostala toksičnost med RT | | | |
| | Slabost gradusa 3 | 3 | 12% |
| | Febrilna nevtropenija | 1 | 4% |

IZID ZDRAVLJENJA

- Uspešnost zdravljenja se ovrednoti 3 mesece po zaključenem obsevanju
- 5 bolnikov je z obsevanjem zaključilo pred manj kot 3 meseci

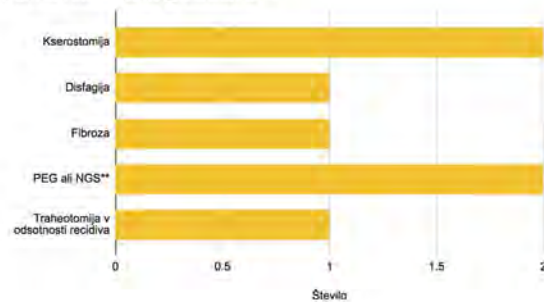
| | | Število | Odstotek |
|---|------------------|---------|----------|
| Ocena odgovora na zdravljenje* | | | |
| | Da | 21 | 81% |
| | Ne | 5 | 19% |
| Način ocene odgovora | | | |
| | CT vratu | 15 | 71% |
| | PET-CT | 7 | 33% |
| | Endoskopija | 5 | 24% |
| | Samo endoskopija | 2 | 10% |
| Interval med zaključkom RTKT in oceno odgovora (tedni) | | | |
| | Razpon | 7–26 | |
| | Mediana | 14 | |

Odgovor na RTKT



*** pozna toksičnost ocenjena pri 20 bolnikih

Pozna toksičnost gradusa 3***



| Recidiv**** | | **** ena regionalna in ena lokoregionalna ponovitev bolezni | |
|-----------------------------------|---|---|------------|
| | Bolniki s ponovitvijo bolezni***** | 2 | 10% |
| Čas sledenja (meseči)***** | | | |
| | Razpon | 0–43 | |
| | Mediana | 23 | |
| Vitalni status***** | | | |
| | Živ brez bolezni v tej študiji | 18 | 86% |
| | Mrtev zaradi bolezni v tej študiji | 2 | 10% |
| | Mrtev zaradi drugih bolezni | 1 | 5% |

| Čas sledenja (meseči) | |
|------------------------------|----------|
| 0-5 | 5 (19%) |
| 6-11 | 3 (12%) |
| 12-23 | 5 (19%) |
| 24-43 | 13 (50%) |

**** le pri 20 bolnikih je čas sledenja daljši od 3 mesecev

***** od diagnoze do zadnjega kontakta/smrti

***** le pri 21 bolnikih je bila opravljena slikovna/endoskopska diagnostika po zaključenem zdravljenju za oceno učinka terapije

1. klinični primer:
Zdravljenje lokalno napredovalega raka
glave in vratu z indukcijsko KT

15. dnevi internistične onkologije

Tina Zupančič

Doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar

Ljubljana, 14. 11. 2019

BA, 1949, ♂

- December 2012; 63 let
- **Družinska anamneza:** Mama umrla zaradi akutne levkemije v starosti 50 let, oče najverjetneje imel Ca. pljuč (kadilec), umrl v starosti 73 let, tudi več tet in stricev imelo malignome.
- **Ostale bolezni:** Več manjši poškodb, brez znanih kroničnih bolezni.
- **Alergije:** Niso poznane.
- **Socialna anamneza:** Poročen, 2 otroka, metalurški tehnik, najprej delal v železarski proizvodnji, nato vrsto let v komerciali.
- **Razvade:** Nikoli kadil, alkohol le ob izjemnih priložnostih.
- **Redna terapija:** Ne prejema.

Sedanja anamneza

- I mesec **zatrđlina na vratu D**, oteženo požiranje, občutek **cmoka**, shujšal ni, brez bolečin.
- Na I. ORL pregledu ugotovljena **povečana in pordela D tonzila** – citološka punkcija pokaže na gnojno vnetje, prejme Amoksiklav, vendar brez učinka, napoten na ORL UKC LJ.



Diagnostični postopki

- **CT vratu:** D ob SCM 5 x 1,3 cm centralno **cistična bezgavka**, ki odriva karotidni prostor medialno. V **orofarinksu D** v višini spodnje roba mandibule in tonzile 2 x 2 cm velika lezija, ki povzroča asimetrijo struktur in boči steno farinksa.
- **Biopsija:** Planocelularni **Ca orofarinksa**, HPV 16/18 in p16 pozitivna.



Klinični status

- **Splošni klinični status:**
Kompenziran, PS po WHO 0,
TT 73 kg, TV 177 cm. Ostalo bp.
 - **Lokalni klinični status:**
Deviacija jezika D, v desni
tonzilarni loži velik eksofitičen
tumor premera 3 cm, ki zajema
prednji nebni lok in preko
tonzilarni lože sega na mehko
nebo za 1/3, navzdol sega v
glosotonzilarni sulkus. Ćrlo bp.
Na vratu bezgavka D 6x5 cm, ki
sega od I-III regije.
 - Klinični stadij IVB (T3N3M0)*
- * AJCC Cancer Staging Manual, 7th Edition
(2010). www.springerlink.com



Cobo F, Talavera Carneo P, Garcia Lopez C, et al. Human Papillomavirus Associated with Papillary Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx in a Renal Transplant Recipient. Infection 34(3): 2006; 176-80



1. ORL-KT konzilij

- **Plan zdravljenja:**
 - Indukcijska KT po shemi TCF 2-3 krat,
 - radikalna KT-RT,
 - vključitev v klinično študijo ORL 201 I (bolniki prejeli ali cetuximab ali cisplatin ob RT).



Indukcijska KT (1)

- **1. cikel** 17. 12.- 21. 12. 2012: **100% TCF + G-CSF**
- Potek brez posebnosti, nekaj slabosti, 1 teden po KT nastanek pustuloznega izpuščaja D glutealno, brez sistemskih znakov za okužbo
- Dokazan virus **Herpes simplex tipa II** ter **Staf. aureus**; prejemal Anaclosil + Valtrex in nato profilaksa z Valtrexom



Indukcijska KT (2)

- **2. cikel** 7. 1. – 11. 1. 2013: **100% TCF + G-CSF**
- 10. 1. 2013: 2. ORL-KT konzilij
- **Klinično:** v D regiji v regiji II **ni več tipati jasne rezistence**, v sprednjem nebem loku na D strani vidna še 0,5 cm velika **ulceracija in rdečina**.
- **Mnenje:** Dober regres Tu, prejme še 1xTCF ter uvrstitev na pripravo za obsevanje.



Indukcijska KT (2)

- **3. cikel** 28. 1.-1. 2. 2013: **100% TCF + G-CSF**
 - **I. naložitveni odmerek cetuximaba** 13. 2. 2013: (*študija ORL 2011*)
-



Radikalna KT-RT (1)

- Pričetek 20. 2. 2013 + 2. aplikacija cetuximaba in cisplatina 30 mg/m² tedensko.
 - 28. 2. 2013: **Ocena izpuščaja ob cetuximabu** – brez kožne toksičnosti po 2. aplikaciji, nadaljuje samo s tedenskim cisplatinom in RT.
 - Med KT-RT **dober klinični odgovor.**
 - Vmes razvoj **radiomukozitisa** in potreba po **hospitalizaciji** za podporno zdravljenje, vključen v **ambulanto za klinično prehrano.**
 - 12. 4. 2013 zaključil KT-RT, **TD 70 Gy.**
-



Redne kontrole (1)

- **I. kontrola 3. 7. 2013:**
 - V orofarinksu ni patoloških sprememb,
 - na vratu v D regiji I še minimalen ploščat ostanek bezgavke (0,5 x 0,5 cm).
- **Kontrolni CT ORL področja 10. 7. 2013:**
 - Postobsevalne spremembe, brez znakov za lokoregionalni recidiv, apikalni deli pljuč bp.
- **Nadaljnje kontrole: bp**
- **CT ORL področja 10. 2. 2015:**
 - manjše postobsevalne spremembe v žrelu in grlu,
 - brez znakov za recidiv.
- **CT toraksa 11. 2. 2015:** Ni znakov za razsoj.
- V nadaljnih kontrolah klinični status bp, ugotovljena **hipotiroza**, uvedena substitucija.
- **Zadnja kontrola 27. 6. 2018:** Brez znakov za ponovitev, **zaključeno sledenje na OI.**

Zaključek

- Indukcijska kemoterapija ima pomen pri izbranih primerih lokalno napredovalega (N3) raka glave in vratu.

1. klinični primer: Metastatski karcinom nazofarinksa

15. dnevi internistične onkologije

Tina Zupančič

Doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar

Ljubljana, 14. 11. 2019

RC, 1957, ♂

- September 2014; 57 let
- **Družinska anamneza:** Oče v starosti 56 let umrl zaradi Ca želodca ali pljuč, brat ugotovljen Ca ledvice.
- **Ostale bolezni:** V otroštvu spontani pnevmotoraks, sedaj ima HLP.
- **Alergije:** Aspirin, cvetni prah.
- **Socialna anamneza:** Poročen, 2 otroka, trgovski poslovođa.
- **Razvade:** "socialni kadilec", alkohol zmerno, zadnji mesec abstiniira.
- **Redna terapija:** Statin.

Sedanja anamneza

- I leto neboleča **zatrđlina L na vratu**, čez nekaj mesecev še **šumenje v L ušesu**, opravil ORL pregled, kjer z audiometrijo ugotovljena **perceptivna naglušnost**. Čez nekaj mesecev so se pojavile **hemoptize**, opravil pregled pri pulmologu, ki je bil bp.
- Kmalu **poslabšanje šumenja v ušesih**, pogosto **zamašena L nosnica** in **krvavitve iz nje**. Občasno bolečine v **L čeljusti**, shujšal ni, splošno počutje dobro.
- Ponovni ORL pregled: **Pat. sprememba v epifarinsku** ob faringealnem ustju tube auditivne ter **rezistenca na vratu** v II. regiji **2,9 x 1,5 cm** in v III. regiji **2,1 x 1,2 cm**.
- Napoten na ORL UKC MB.



Diagnostični postopki (1)

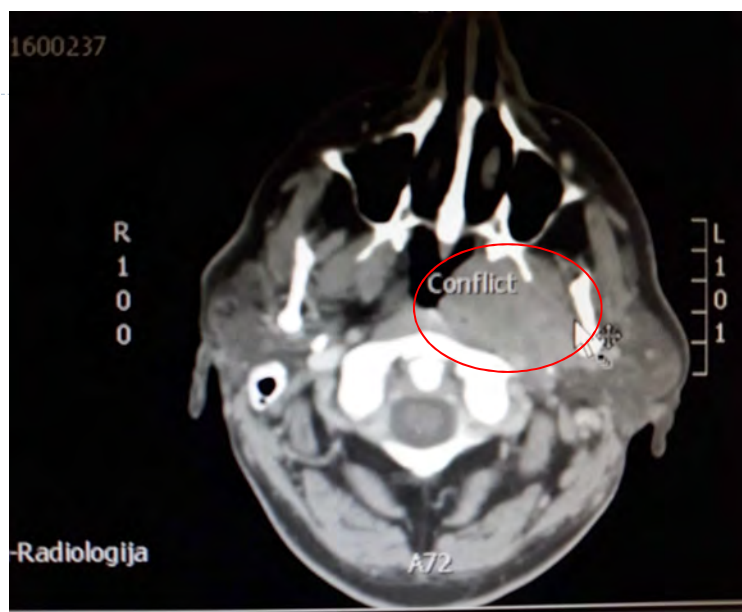
- 26. 8. 2014 Panendoskopija:
 - Pri **endoskopiji** skozi D nosnico je v **epifarinksu viden tu**, ki izpolnjuje celotno L polovico epifarinska in sega preko mediane linije na drugo stran.
 - Pri **faringoskopiji** na L strani viden tu, ki zajema celoten torus tubaris in celotno steno epifarinska. Tu je eksofitičen, močno vaskulariziran.
 - **Biopsija Tu**: nediferenciran **Ca nazofarinksa**, deloma nekrotičen, brez limfovaskularne invazije, EBV +.



Diagnostični postopki (2)

- **CT glave:** Tu epifarinksa, ki prodira parafaringealno vse do lat. stene sp. čeljustnice in sega v stiloidni prostor; sega do baze lobanje, ne vrašča intrakranialno.
- **UZ trebuha:** Suspektne spremembe za metastaze; v VI. seg. $8,4 \times 3,5$ cm velika sprememba, v VII. seg. 2×2 cm, med V. in VII. seg. $5,7 \times 3,5$ cm.
- **Biopsija jeter:** nediferenciran Ca, najverjetneje depozit nazofaringealnega Ca.
- **Klinični stadij:** IVC (T3N1M1)*

▶ * AJCC Cancer Staging Manual, 7th Edition (2010). www.springerlink.com



Klinični status in laboratorijske vrednosti

- **Splošni klinični status:** Kompenziran, PS po WHO 0, TT 74 kg, TV 169 cm. **Povečana jetra**, segajo v epigastrij in pod LRL, **obojestransko ingvinalno po I bezgavka** – L 3x1,5 cm in D 0,5x1 cm.
- **Lokalni klinični status:** L na vratu v II. regiji bezgavka **3 x 2 cm** (za SCM), v III. regiji **1,5 x 1 cm**, v V. regiji **0,5 x 0,5 cm**.
- **Laboratorijske vrednosti:**
 - **LDH 7,47** µkat/L, **AST 0,75** µkat/L, **Ca 2,57** mmol/L



1. ORL-KT konzilij

- Najprej sistemska KT, glede na odgovor odločitev glede zdravljenja primarnega Tu.



Sistemsko zdravljenje (1)

- **I. cikel 8. 9. - 12. 9. 2014: 100% TCF + G-CSF**
- Ob ciklusu nekaj slabosti, nato driska (G II), vendar že navaja bistveno izboljšanje sluha, počutje dobro.
- Ob tem **normalizacija LDH in AST.**



2. ORL-KT konzilij

- 23. 10. 2014 (ob 3. ciklusu KT):
- **Klinično:** Na lat. strani epifarinksa še vidno ležišče tumorja, ne sega več mediano, **brez prepričljivih bezgavk na vratu.**
- **Mnenje:** Nadaljevanje s KT do skupno 6 ciklusov, ponovno predstavitev za radikalno KT-RT.



Sistemska terapija (2)

- UZ trebuha 14. 11. 2014: Slabo omejena hipoehogena formacija v V. seg. 2,2 x 1,5 cm.
- Tekom sistemske terapije ugotovljene blaga hipoMg, potek sicer brez zapletov, brez nižanja odmerkov.
- 26. 12. 2014: Zaključek sistemske terapije (6 x TCF).



3. ORL-KT konzilij

- 4. 12. 2014: Odličen odgovor na indukcijsko kemoterapijo, nadaljevanje z radikalno KT-RT.



Radikalna KT-RT

- 19. 1. 2015 - 4. 3. 2015: **TD 70 Gy**, 35 frakcij, cisplatin 40 mg/m²
- Ob tem večkrat **hipoMg G III** in **hipoCa G I-II**, potreba po parenteralnem nadomeščanju, prisotna blaga do zmerna **polinevropatija**.



Redne kontrole (1)

- **I. kontrola 24. 3. 2015:**
 - Navaja **suha usta**, blago **polinevropatijo**.
 - Klinično: **Brez znakov za ostanek bolezni**.
 - UZ trebuha: **Kompletna remisija v jetrih**.
 - Lab: **Brez odstopanja**.
- **PET/CT 15. 6. 2015:**
 - Kompletna remisija v jetrih** in na mestu **primarnega tumorja**.



Redne kontrole (2)

- Brez kliničnih znakov za ponovitev bolezni.
- Laboratorijske vrednosti: bp.
- UZ trebuha: brez znakov za metastaze.
- CT vratu: Brez znakov za progres.
- PET/CT januarja 2018: kompletna remisija
- Zadnji CT vratu 18.9.2019: Brez znakov za recidiv.



Zaključki

Tudi za M1 nazofarinksa ima obsevanje primarnega tumorja pomen: tu je vodilo v ozdravitev.



HEAD AND NECK CANCER, EXCLUDING THYROID

11090 Chemotherapy plus local regional radiotherapy versus chemotherapy alone in primary metastatic nasopharyngeal carcinoma: A randomised, open-label, phase III trial

ML_002; # 1007; J. You^{1,2}, J. Peng^{1,2}, H. Huang^{1,2}, X. Zhou^{1,2}, G. Shen^{1,2}, J. Mo^{1,2}, Zhong^{1,2}, Department of Head and Neck Cancer, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, China; Department of Radiotherapy, Oncology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, China; Department of Radiotherapy, Oncology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou, China

Background: The role of locoregional radiotherapy in patients with primary metastatic nasopharyngeal carcinoma (mNPC) is unclear.

Methods: In an open-label, phase 3, multicentre randomised controlled trial, patients with primary mNPC, staged at T1-2 at the diagnosis of mNPC were enrolled. Key secondary end points were OS or PFS evaluated by imaging study after three cycles of chemotherapy according to the RECIST 1.1 criteria at least 20. Eligible patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either chemotherapy plus radiotherapy or chemotherapy alone. Chemotherapy regimens were fluorouracil at 100 mg/m² and cisplatin at 100 mg/m² on day 1 once every 3 weeks for a maximum of six cycles. The primary endpoint was OS. This study is fully registered on CTX (clinicaltrials.gov). Safety analyses were done in patients receiving allocated treatment. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02111990, and is ongoing.

Results: Between April 2014 and August 2018, 134 eligible patients were randomly assigned to receive chemotherapy plus radiotherapy (n=67), or chemotherapy alone (n=67). In August 2018, the randomisation was temporarily suspended due to an imbalance in deaths between the two groups and the ad hoc OS, and the ethics committees of RECIST, both recommended that the trial be permanently closed to new patient recruitment after USAM confirmed the previously identified imbalance with this additional follow-up data in February 2019. The median follow-up time for OS was 25.3 months. The median OS was 60.2 months (95%CI 25.5-84.7) in the chemotherapy plus radiotherapy group and 24.3 months (95%CI 15.3-32.7) in the chemotherapy alone (HR 0.45 95%CI 0.28-0.80, P=0.007). No significant difference between the two treatment groups were observed in terms of haemoglobin toxicity and gastrointestinal toxicity. The frequency of grade 3-4 skin reactions and grade 3-4 mucositis in chemotherapy plus radiotherapy was significantly higher than those in chemotherapy alone groups (P<0.05).

Conclusions: Chemotherapy plus radiotherapy significantly improved overall survival in primary metastatic nasopharyngeal carcinoma with acceptable toxicity and tolerability.

Clinical trial identification: NCT02111990. Dates first: April 1, 2014.

Legal entity responsible for the study: The authors.

Funding: The Program of Sun Yat-sen University for Clinical Research 5010 Program.



Neoadjuvantno zdravljenje raka pljuč

prof.dr. Tanja Čufer, dr.med.

Klinika Golnik

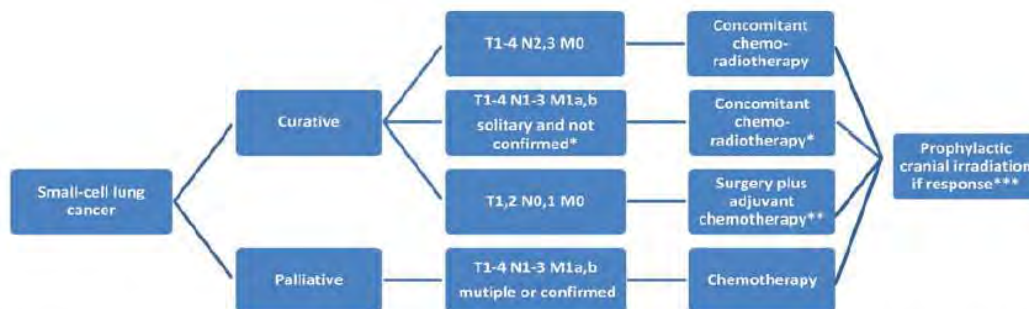
Medicinska fakulteta Ljubljana, Slovenija

Dnevi internistične onkologije, 2019

Razkritje

- Sodelovanje v svetovalnih odborih in predavanja za:
AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Roche,
MSD, Pfizer.

Drobnocelični rak pljuč: ESMO smernice



*if no confirmation of solitary metastasis is obtained, radiotherapy may be added after first response evaluation and is omitted in case of obvious metastatic involvement

** concomitant chemoradiotherapy as an alternative option

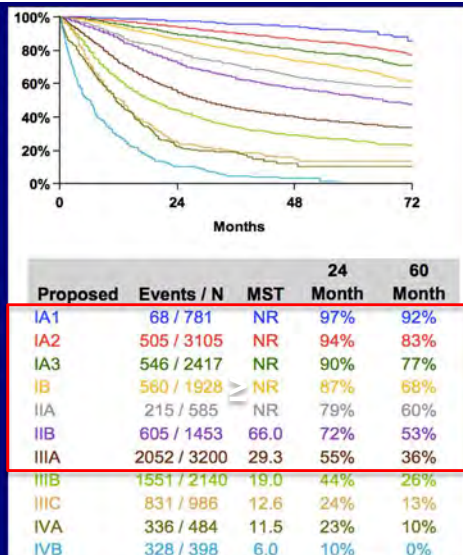
*** or stable disease in case of localised disease

- Neoadjuvantno sistemsko zdravljenje pri DRP zaenkrat nima mesta.
- Le okoli 5% bolnikov St T1-2N0M0, ti po operaciji prejemo adjuvantno KT.

Fruh M, et al. Ann Oncol 2013

Nedrobnocelični rak pljuč (NDRP)

Preživetja bolnikov z NDRP



Goldstraw P, et al. J Thorac Oncol 2016.

Obdobje 1999 – 2010, 7 TNM klasifikacija

- ≈ 1,800,000 bolnikov z rakom pljuč
 - Okoli 85% NDRP
 - Okoli 25% potencialno operabilnih
- ≈ 380,000 operabilnih bolnikov
 - 5-letno preživetje: 92% - 36%
 - Značilno slabša preživetja pri St ≥ II
 - Potrebno je učinkovitejše adj/neoadjuvantno zdravljenje

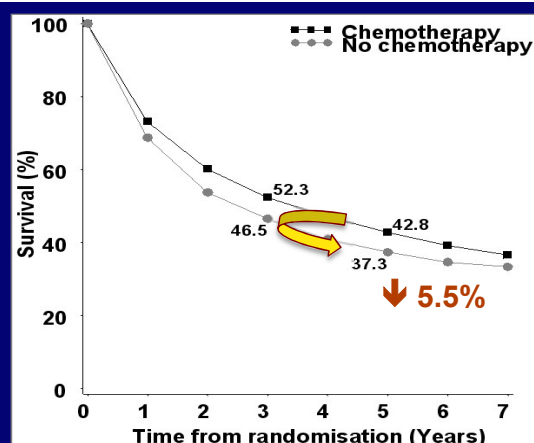
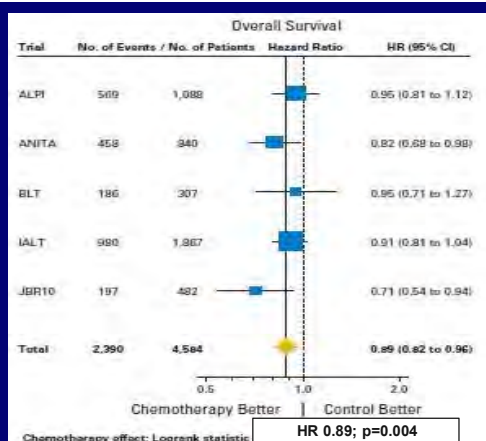
Smisel neoadjuvantnega zdravljenja NDRP



- Boljše celokupno preživetje
 - Odgovor in srednja preživetja pri razsejanem NDRP
 - Platina vsebujoča KT: 20- 30%, ≈ 9 mes
 - Tarčno zdravljenje (EGFR, ALK, ROS1, BRAF): 70-80%, 19 do 38 mes
 - Imunoterapija: 20-57%, 15-30 mes, 2-letna preživetja do 50%
- Ohranitvene operacije
 - Standard lobektomija ali pulmektomija

Neoadjuvantna kemoterapija NDRP

Adjuvantna kemoterapija NDRP: LACE metaanaliza

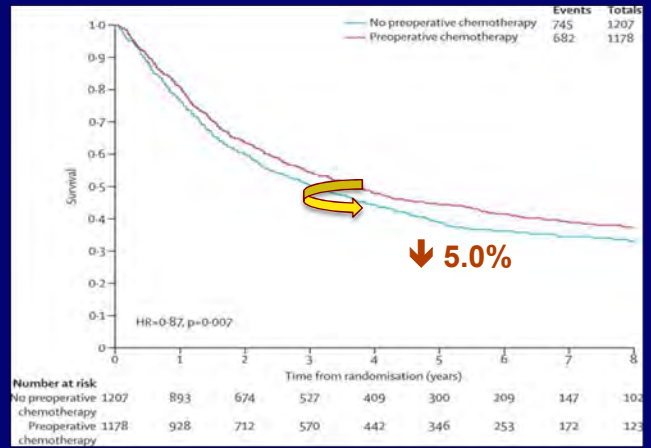


- Adjuvantna KT s platino zniža relativno tveganje smrti za 11%.
- Absolutna dobrobit 5,5%, ne glede na starost, histologijo in PS do 2.

Pignon JP, et al. J Clin Oncol 2008.

Neoadjuvantna kemoterapija pri operabilnem NDRP

- Metaanaliza: 15 raziskav, 2385 bolnikov St IB-IIIa
 - 13% relativno znižanje tveganja smrti (HR = 0.87; 95% CI 0.78 – 0.96; p= 0.007); 5% absolutna dobit
 - Ni povezave med neoadj. KT in R0 resekcijo
 - pCR okoli 4 % (0% -16%), podatki iz individualnih raziskav



- Zadržki pri operabilnem NDRP: napredovanje bolezni ob KT, višja po-operativna smrtnost.
- Adjuvantna KT ostaja standard pri operabilnem NDRP !

NSCLC Meta-analysis Coll. Group, Lancet 2014. Hellmann M et al., Lancet Oncol 2014.

Neoadjuvantna kemoterapija pri potencialno operabilnem NDRP Stadij IIIa

| Raziskava | Zdravljenje | Štev. bolnikov | Srednje preživetje | 5-letno preživetje, % |
|-------------------------|-------------------|----------------|--------------------|-----------------------|
| Intergroup ¹ | RT+KT → krg* → KT | 202 | 23.6 | 27.2 |
| | RT+KT → KT | 194 | 22.2 | 20.3 |
| EORTC ² | KT 3c → Resp → RT | 165 | 17.5 | 14 |
| | KT 3c → krg** | 167 | 16.4 | 15.7 |

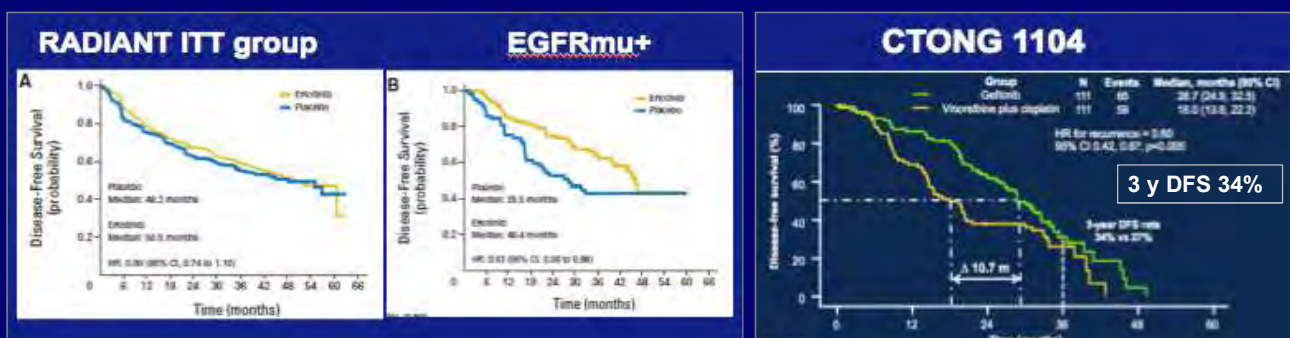
*81% krg, 71% R0, 35% pulmektomija; ** 50% R0, pCR 5%, 47% pulmektomija; Resp Odgovor na zdravljenje

- V Inetrgroup raziskavi značilno boljša preživetja bolnikov v skupini neoadj RT+KT in R0 lobektomija.
- Neoadjuvantna KT, ki ji sledi krg zdravljenje je smiselna pri potencialno operabilnih bolnikih z majhnim obsegom N2 bolezni in posledično možno lobektomijo.
- Standard zdravljenja Stadija III je zaenkrat konkomitantna kemo-radioterapija, kateri sledi v primeru klinične dobiti KT-RT imunoterapija (PACIFIC raziskava).

1. Albain KS, et al. Lancet 2009; 2. van Meerbeek JP, et al. J Natl Cancer Inst. 2007.

Neoadjuvantno tarčno zdravljenje NDRP

Adjuvantno tarčno zdravljenje NDRP



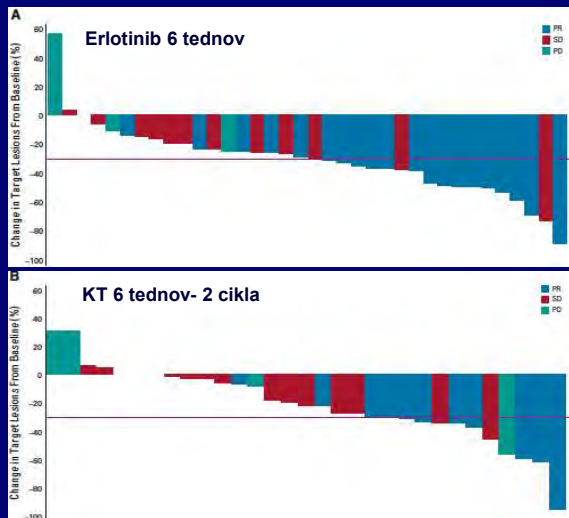
- Adjuvantno tarčno zdravljenje še ni standard pri nobenem od molekularno odvisnem NDRP.
- Največ podatkov pri EGFR+ raku; podatki dosedanjih faza 3 raziskav (problem metodologije, staging, trajanje tarčne terapije, brez kombinacije s KT, itd) niso zadostni za standardno uporabo.
- Velike prospektivne raziskave so v teku (ADAURA, ALCHEMIST, etc.)

Kelly K, et al. J Clin Oncol 2015.

Wu Y-L, et al. ASCO 2017, Abstr 8500.

Neoadjuvantno tarčno zdravljenje NDRP

EMERGING-CTONG 1103, faza 2: Neoadjuvantni erlotinib vs KT St IIIA-N2



| Izhod | Erlotinib N = 37 | KT N = 34 |
|-------|---------------------|--------------|
| ORR | 54.1% | 34.3% |
| MPR | 9.7% | 0% |
| pCR | 0% | 0% |
| mPFS | 21.5 mes | 11.4 mes* |
| OS | 45.8 mes | 39.2 mes |

ORR celokupni odgovor po RECIST 1.1; MPR pomemben patološki odgovor; pCR popoln patološki odgovor; mPFS srednji čas do napredovanja bolezni; OS celokupno preživetje, * statistično značilno

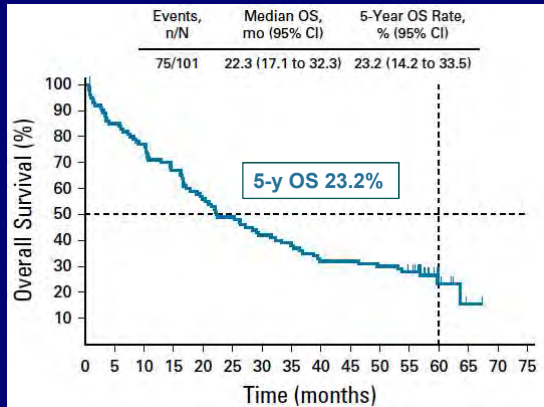
- Potrebne so večje raziskave; problem majhno število bolnikov z določeno molekularno tarčo in St IIIA-N2.
- Možnost spremljanja odgovora z tcDNA!

Zhong WZ et al. J Clin Oncol 2019.

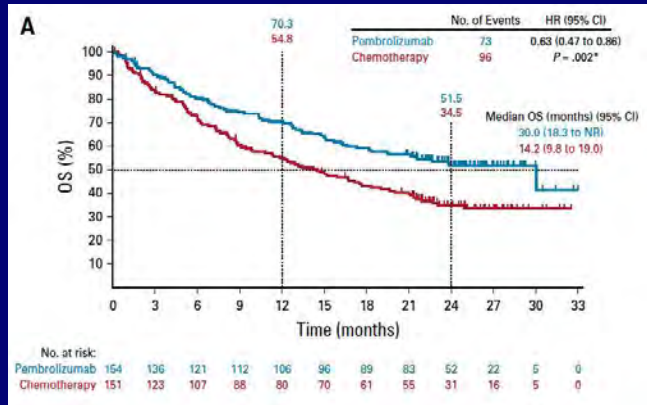
Neoadjuvantna imunoterapija NDRP

Imunotearpija razsejanega NDRP

KN-001, zdravljenje s pembrolizumabom



KN-24, zdravljenje ≥50% PD-L1 s pembrolizumabom



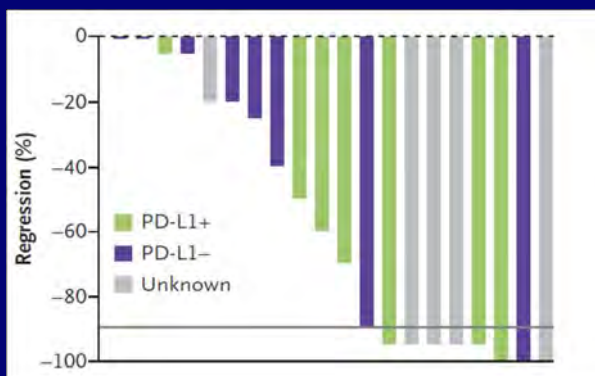
Dolgotrajna preživetja – Ozdravitev ?

Garon EB, et al. J Clin Oncol 2019; Reck M et al., J Clin Oncol 2019

Neoadjuvantno zdravljenje s PD1 inhibitorjem

CM159, faza :Neoadjuvantno zdravljenje z 2 odmerkoma Nivolumaba pri operabilnem St I,II in IIIA

Pomemben patološki odgovor glede na PD-L1



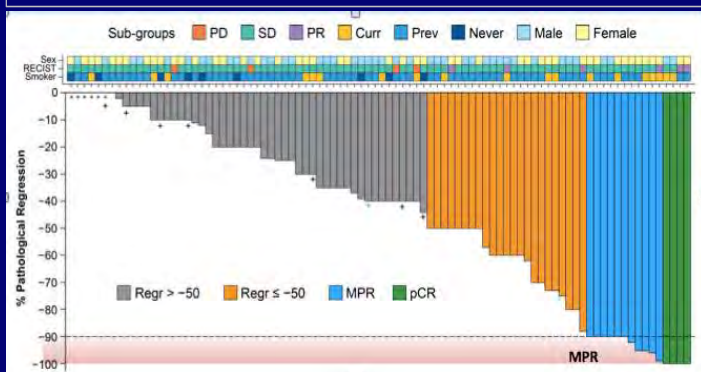
| Izhod | Število bolnikov |
|------------|------------------|
| ORR | 2/20 (10%) |
| MPR | 9/20 (45%) |
| pCR | 3/20 (15%) |
| 24-mes DFS | 69% |

- Visok delež MPR in pCR!
- Slaba povezava med MPR in PD-L1 ekspresijo
- Slaba povezava med ORR RECIST1.1 in MRP
- Varnost zadvoljiva, 5% ≥ G3, 0%G5.
- 21 krg, 20/21 krg, 20 R0 resekcija

Forde PM, et al. N Engl J Med 2018.

Neoadjuvantno zdravljenje s PD-L1 inhibitorjem

LCMC3, faza 2: Neoadjuvantno zdravljenje z 2 odmerkoma Atezolizumaba pri St I,II in IIIA/ resektabilen IIIB



| Izhod | Število bolnikov |
|-------|------------------|
| ORR | 6/90 (7%) |
| MPR | 15/77 (19%) |
| pCR | 4/77 (5%) |

- Visok MPR ni potrjen.
- Slaba povezava med MPR in PD-L1/TMB.
- Varnost: 6% ≥ G3, 2% G5.
- 101 vključenih, 90 krg, 77 R0 resekcija.
- 11/101 potencialno operabilnih bolnikov je izgubilo možnost krg zdravljenja!

David Kwiatkowski, et al. 2019 ASCO.

Neoadjuvantno zdravljenje s PD1 +/- CTLA4 inhibitorjem

NEOSTAR, faza 2: Neoadjuvantno zdravljenje z 3 odmerki Nivolumaba ali Nivolumaba + Ipilimumamaba pri St I,II in IIIA

| Evaluabilni (Resekcija) | Skupaj N = 37 | Nivo N = 21 | Nivo+Ipi N = 16 |
|-------------------------|------------------|----------------|--------------------|
| MPR | 11 (30%) | 4 (19%) | 7 (44%) |
| pCR | 8 (22%) | 2 (10%) | 6 (38%) |

- Visok MPR pri kombiniranem zdravljenju.
- Blaga povezava med PD-L1i in pCR ter ORR.
- Varnost: 12% G3, 4% G5 nivo; 8% G3 nivo + ipi.
- 44 vključenih, 37 krg, 7/44 potencialno operabilnih bolnikov je izgubilo možnost krg zdravljenja!

Cascone T, et al. 2019 ASCO.

Neoadjuvantno zdravljenje s kombinacijo PD1 inhibitorja in KT

NADIM, faza 2: Neoadjuvantno zdravljenje z 3 odmerki Nivolumaba plus KT ter 1 letom adj nivolumaba pri St IIIA

| Izhod | Število bolnikov |
|-------|------------------|
| ORR | 36/41 (78.5%) |
| MPR | 35/40 (85.4%) |
| pCR | 25/41 (71.4%) |

- Zelo visok MPR in pCR za St III A.
- Podatkov o primarnem cilju 24-mes DFS še ni.
- Varnost zadovoljiva, nobeden od bolnikov ni bil izključen iz krg zaradi NU.
- 46 vključenih, 41/46 krg, 41 R0, 5/46 ni imelo krg zdravljenja.

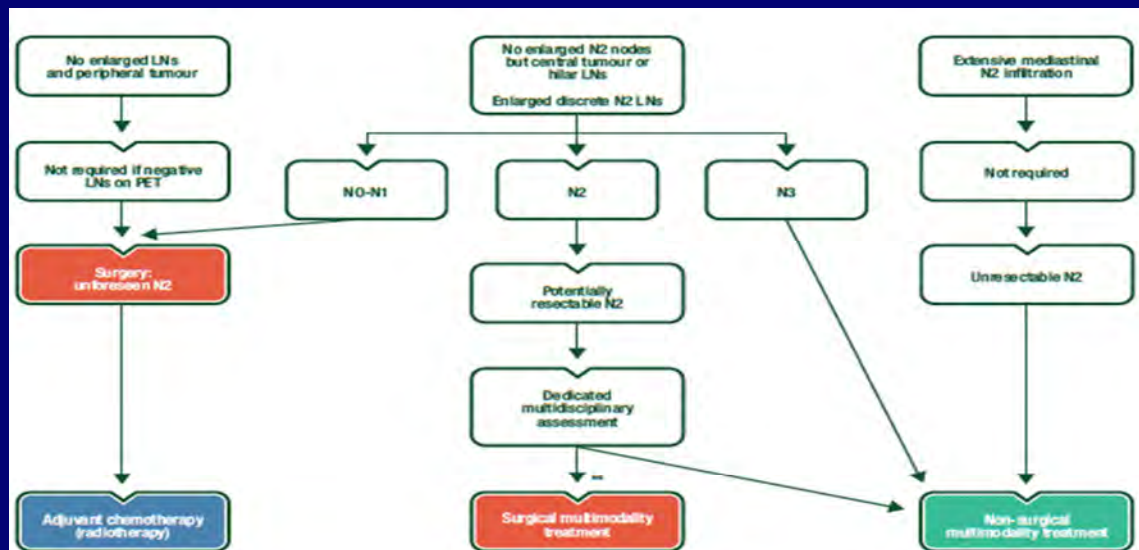
Provencio M, et al. 2019 ASCO.

Neoadjuvantna kemoimunoterapija NDRP: Potekajoče raziskave faza 3

| Študija (NCT) | N | Stadij | Zasnova študije | ALK/EGFR | Cikli | Adj IT | Primarni cilji |
|--------------------------|-----|-----------|---|----------|-------|--------|----------------|
| CheckMate 816 (02998528) | 350 | IB-III A | <ul style="list-style-type: none"> • Nivo+Platina dvojček • Nivo+Ipi (zaprta 2018) • Platina dvojček | NE | 3 | NE | EFS, pCR |
| Keynote 671 (03425643) | 786 | II-III A | <ul style="list-style-type: none"> • Pembro+Platina dvojček • Platina dvojček | DA | 4 | DA | EFS, OS |
| IMPower030 (03456063) | 374 | II-III B | <ul style="list-style-type: none"> • Atezo+Platina dvojček • Platina dvojček | NE | 4 | DA | MPR, EFS |
| AEREAN (03800134) | 300 | IIA-III B | <ul style="list-style-type: none"> • Durva+Platina dvojček • Platina dvojček | DA | 4 | DA | MPR |
| NCT04025879 | 452 | IIA-III B | <ul style="list-style-type: none"> • Nivo+Platina dvojček • Platina dvojček | DA | NR | DA | EFS |

ClinicalTrials.gov

ESMO Smernice, 2017



Postmus PE, et al. Ann Oncol 2017.

Neoadjuvantno sistemsko zdravljenje raka pljuč, zaključki

- Neoadjuvantna ST nima vloge pri DRP.
- Pri NDRP neoadjuvantna KT na osnovi platine nudi enako celokupno preživetja kot adjuvantna KT.
- Zaradi možnosti napredovanja bolezni ob neoadj KT, nizkem pCR (5-10%) in večjem deležu perioperativnih zapletov, se pri operabilni bolezni priporoča adjuvantna KT.
- Neoadjuvantna KT se zato priporoča samo pri bolnikih s potencialno operabilno N2 boleznijo.
- Raziskave neoadjuvantnega tarčnega zdravljenja so zelo omejene, za kakršenkoli zaključek so potrebne dodatne raziskave.
- Neoadjuvantna IT ali kombinacija IT+KT sta v individualnih faza 2 raziskavah vodili v razmeroma visok pCR (do 38% in 71%) ter MRP (do 45% in 85%). **Velike prospektivne raziskave**, ki bodo pokazale učinkovitost in varnost tega zdravljenja pa so še v teku!

Primeri neoadjuvantnega zdravljenja raka pljuč



LOREDANA MRAK, DR. MED.
PROF. DR. TANJA ČUFER, DR. MED.
KLINIKA GOLNIK

DNEVI INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE, 2019

Primer 1 - Anamneza in klinični pregled

66-letni ♂, bivši kadilec

Prejšnje in spremljajoče bolezni:

- Stanje po OP in KT zaradi ca sigme I. 2006
- Astma

Družinska anamneza:

- Mama ca pljuč

Simptomi:

- Dispneja ob naporu

Klinični pregled:

- PS WHO 0, bp



Primer 1 - Diagnostika

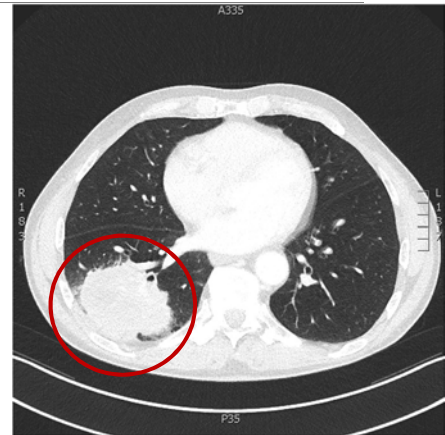
Anatomski stadij

- CT toraksa, abdomna, CŽS: 79 mm velika tu formacija v DSR, lokoregionalne bezgavke, abdomen in CŽS bp
- PET-CT: potrdi stadij bolezni

Patomorfologija

- TBB DB9: Epidermoidni karcinom
- Molekularni označevalci: PD-L1 10%

**Epidermoidni ca pljuč,
stadij T4N0M0 - IIIA**



Vprašanje 1: Kakšno standardno zdravljenje priporočate?

- 1) OP → adj. KT
- 2) Neoadj. KT → OP
- 3) OP → adj. KT in IT
- 4) Konkomitantna KT-RT → IT

Primer 1 - Zdravljenje

Vključitev v klinično študijo - IMPower030 (NCT03456063)

- Resektabilni NDRP stadij II-IIIB
- 4 x KT ± Atezolizumab → OP → Atezolizumab ali brez adj. TH



Cis/Gem + študijsko zdravilo

- Sopojava: 1x G3 neutropenija (1x ↓ odmerka KT), G1 anemija in utrujenost



Pred uvedbo TH



PR po 2. ciklusu



PR po 4. ciklusu

**PR po
RECIST**

Primer 1 - Zdravljenje

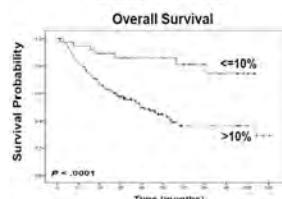
Opravljena D spodnja lobektomija z limfadenektomijo

- Patološki odgovor: izvid v delu

pCR in MPR pri neoadjuvantni th pri NDRP

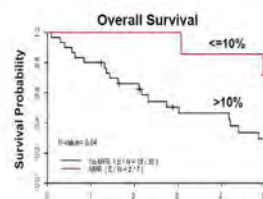
| Neoadjuvantna TH | pCR, % | MPR, % |
|---|--------|--------|
| Kemoterapija ¹ | 4 | 22 |
| Imunoterapija – mono ²⁻⁶ | 5-16 | 19-45 |
| Imunoterpija – kombinacija ⁵ | 38 | 44 |
| Kemoterapija – Imunoterapija ⁷ | 71 | 85 |
| Tarčno zdravljenje ⁸ | 0 | 10 |

Histopathologic Response Criteria Predict Survival of NSCLC Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy



Pataer A et al., J Thorac Oncol, 2012

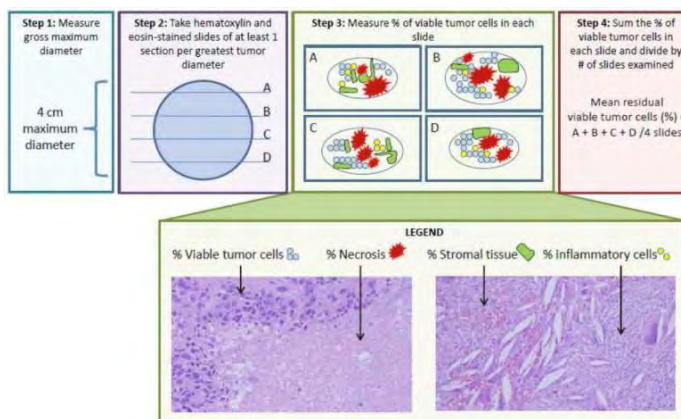
Neoadjuvant Cisplatin Docetaxel Followed by Surgery and Erlotinib in NSCLC Patients



Cascone T et al. Ann Thorac Surg, 2017

1. Hellmann MD et al. Lancet 2014; 2. Kwiatkowski D et al. Ab 8503, ASCO 2019; 3. Forde PM et al. NEJM, 2018; 4. Reuss JE et al. Ab 8254, ASCO 2019; 5. Cascone T et al. Ab 8504, ASCO 2019; 6. Li N et al. Ab P1.18-06, WCLC 2019; 7. Provencio M et al. Ab 8509, ASCO 2019; 8. Zhong WZ et al. J Clin Oncol 2019

Pomemben patološki odgovor – MPR (≤10% vitalnih tumorskih celic)



Hellmann MD, et al. Lancet Oncol 2014

Faza I/II študije neoadjuvantnega zdravljenja z imunoterapijo pri NDRP

| Študija (Faza) | N | Stadij | Zasnova študije | ORR, % | MPR, % | PCR, % | RFS |
|---|-----|----------------|--|----------------|----------------|----------------|------------|
| CheckMate-159 (F I) ^{1,2} | 21 | I(>2 cm) -IIIA | • 2 cikla Nivo | 10 | 45 | 15 | 69% - 24 M |
| LCMC3 (F II) ³ | 101 | IB-IIIB | • 2 cikla Atezo | 7 | 19 | 5 | NR |
| NEOSTAR (F II) ⁴ | 44 | I-IIIA | • 3 cikla Nivo (23 bol) • 3 cikla Nivo-Ipi (21 bol) | 20 (22 vs. 19) | 30 (19 vs. 44) | 22 (10 vs. 38) | NR |
| ChiCTR-OIC-17013726 (F Ib) ⁵ | 40 | IB-IIIA | • 2 cikla Sintilimab | 21,6 | 40,5 | 16,2 | NR |
| NADIM (F II) ⁶ | 46 | IIIA | • 3 cikli KT + Nivo → OP → 1 leto Nivo | 78,5 | 85,4 | 71,4 | NR |

1. Forde PM et al. NEJM. 2018; 2. Reuss JE et al. Abstract 8254, ASCO 2019; 3. Kwiatkowski D et al. Abstract 8503, ASCO 2019; 4. Cascone T et al. Abstract 8504, ASCO 2019; 5. Li N et al. Abstract P1.18-06, WCLC 2019; 6. Provencio M et al. Abstract 8509, ASCO 2019

Primer 2 – Anamneza in klinični pregled

36-letni ♂, nekadilec

Prejšnje in spremljajoče bolezni:

- Brez

Družinska anamneza:

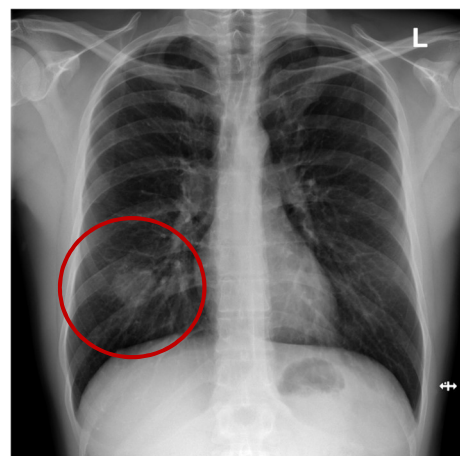
- Negativna za rakave bolezni

Simptomi:

- 3 M suh kašelj in dispneja ob naporu, utrujenost, 1x hemoptiza

Klinični pregled:

- PS WHO 1, sicer bp



Primer 2 - Diagnostika

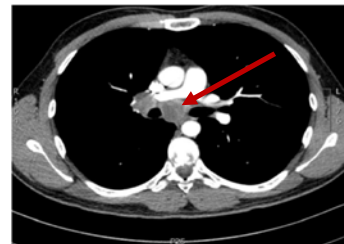
Anatomski stadij

- CT toraksa, abdomna, CŽS: 36 mm velik tumor v DSR, 10 mm zasevek v DSR, povečane hilusne in subkarinalne bezgavke do 25 mm, abdomen in CŽS bp
- PET-CT: potrdi stadij bolezni

Patomorfologija

- TBB, PBP DB8 in PBP 7: Adenokarcinom
- Molekularni označevalci: ALK pozitiven
- EGFR, ROS1 negativen

**ALK pozitiven adenoca
pljuč, stadij T4N2M0 - IIIB**



Vprašanje 2: Ali so potrebne dodatne preiskave?

- 1) PD-L1
- 2) MRI CŽS
- 3) Druge preiskave
- 4) NE

Vprašanje 3: Kakšno standardno zdravljenje priporočate?

- 1) OP → adj. KT
- 2) Neoadj. ALK TKI → OP
- 3) Neoadjuvantna KT → OP
- 4) Konkomitantna KT-RT → IT

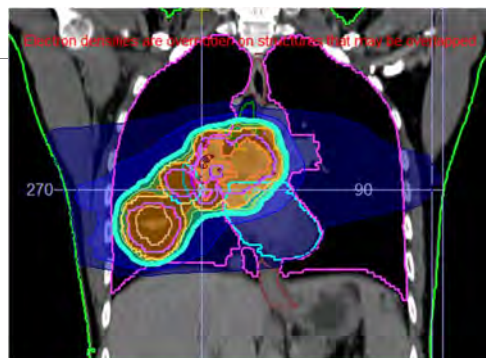
Faza I/II študije neoadjuvantnega zdravljenja s tarčnimi zdravili pri NDRP

| Študija (Faza) | N | Stadiji | Zasnova študije | Adjuvantna TH | ORR, % | MPR, % | PCR, % |
|------------------------------|----|-----------|---|---------------|--------------|----------|--------|
| Emerging (F II) ¹ | 72 | IIIA(N2) | <ul style="list-style-type: none"> • 42 D Erlo • 2 cikla KT | DA | 54,1 34,3 | 9,7 0 | 0 0 |
| Case series ² | 11 | IIIA-IIIB | • 28 – 120 D Crizo | DA | 91 | NR | 18 |
| Sakula (F II) ³ | 7 | IIIA | • 3 M Ceri | DA | 100 | 57 | 28,5 |

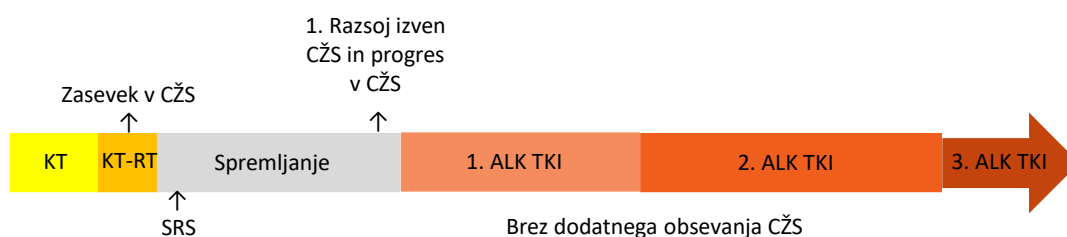
1. Zhong WZ et al. J Clin Oncol 2019; 2. Zhang C et al. J Thorac Oncol 2019; 3. Zenke Y et al. Abstract P1.18-04, WCLC 2019

Primer 2 - Zdravljenje

- 3 x Cis/Pem
 - Sopotjavi: 1x G3 neutropenija (zamik KT), G1 slabost, bruhanje, utrujenost
 - **SD** – po 2. ciklusu → **inoperabilen proces**
- KT-RT → TD 60 Gy v 30 fr, 1x Cis/Eto
 - Glavobol med KT-RT → MR CŽS pokaže solitarni 3 mm zasevek v CŽS
- SRS zasevka v CŽS
 - TD 24 Gy v 1 fr



Primer 2 - Zaključek



Gospod po 3 letih živ, na 3. liniji proti ALK usmerjenega zdravljenja

Hvala za pozornost!

ZAHVALA DR. ĆIRIĆ, DR. MOHORČIČ, DR. UNK IN DR. KERNU!

15. dnevi internistične onkologije
Neoadjuvantno sistemsko zdravljenje pri solidnih rakih

POMEN NEOADJUVANTNEGA SYSTEMSKEGA ZDRAVLJENJA PRI SARKOMIH

MAG. M. UNK, DR. MED.
PROF. DR. B. ZAKOTNIK, DR. MED.

Ljubljana, 14.-15.11.2019

- VSEBINA:
 - NEOADJUVANTNO ZDRAVLJENJE SARKOMOV MEHKIH TKIV
 - NEOADJUVANTNO ZDRAVLJENJE KOSTNIH SARKOMOV
 - NEOADJUVANTNO ZDRAVLJENJE VRETNASTOCELIČNIH SARKOMOV
 - NEOADJUVANTNO ZDRAVLJENJE OKROGLOCELIČNIH SARKOMOV
 - NEOADJUVANTNO ZDRAVLJENJE GASTROINTESTINALNIH TUMORJEV
- KLINIČNI PRIMER

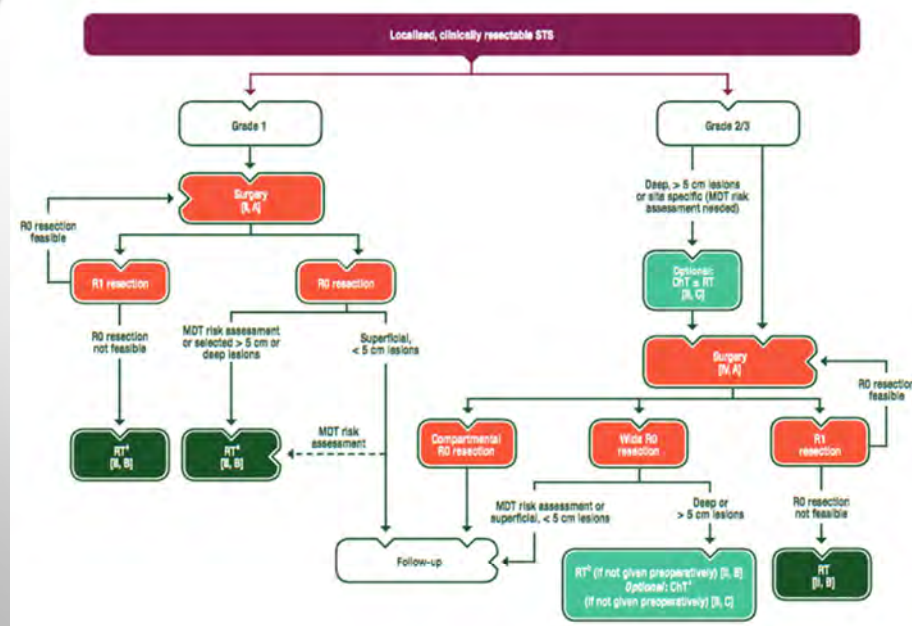
ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE SARKOMOV MEHKIH TKIV

• ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE:

- 2 META-ANALIZI RANDOMIZIRANIH KLINIČNIH RAZISKAV
 - LANCET 1997: 6% ABSOLUTNO IZBOLJŠANJE LRFS, 10% ABSOLUTNO IZBOLJŠANJE DMFS, 4% ABSOLUTNO IZBOLJŠANJE OS
 - CANCER 2008: 5% ABSOLUTNO IZBOLJŠANJE LRFS, 10% ABSOLUTNO IZBOLJŠANJE DMFS, 11% ABSOLUTNO IZBOLJŠANJE OS
- EORTC KLINIČNA RAZISKAVA (G3 IN VELIKI TUMORJI)
 - LANCET ONCOL 2012: TREND ZA IZBOLJŠAN RFS/OS PRI VELIKIH TUMORJIH, VIŠOKEGA GRADUSA
- RETROSPEKTIVNE VELIKE SERIJE
 - DOBROBITI LE PRI DOLOČENIH PODSKUPINAH BOLNIKOVI
 - KRATKA SPREMLJANJA IN S TEM VPRAŠLJIVA INTERPRETACIJA
- "FRUSTACI"-JEVA RAZISKAVA (JCO 2001)
 - G3, >5 CM, OKONČINE Z RAMENSKIM IN MEDENIČNIM OBRČEM
 - UP-DATE: ONCOLOGY 2003 IZBOLJŠANJE RFS/OS

V kolikor se odločimo za adjuvantno kemoterapijo, jo lahko uporabimo tudi neoadjuvantno. Izboljšan lokalni nadzor bolezni. Lažja kirurgija.

LRFS: local relaps free survival; DMFS: distant metastases free survival; OS: overall survival; RFS: relaps free survival



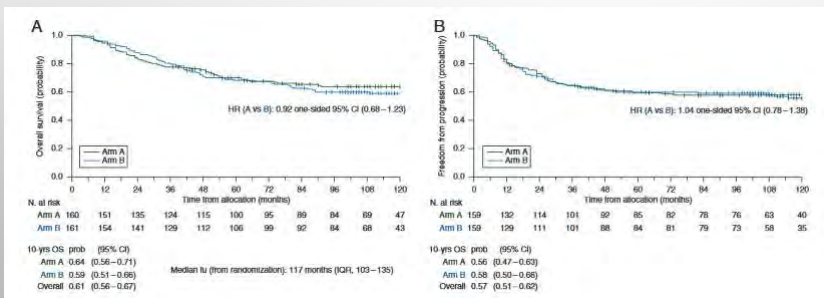
ESMO guidelines, 2018

Short, full-dose adjuvant chemotherapy (CT) in high-risk adult soft tissue sarcomas (STS): long-term follow-up of a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group

G3 globoki ≥ 5 cm

Epi 120 mg/m² + IFO 9 g/m² /21 dni x 3 → op +/- RT

Epi 120 mg/m² + IFO 9 g/m² /21 dni x 3 → op +/- Rt → Epi+ifo x 2



srednje spremljanje 10 let

Granchi et al, Ann Oncol 2016

Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial

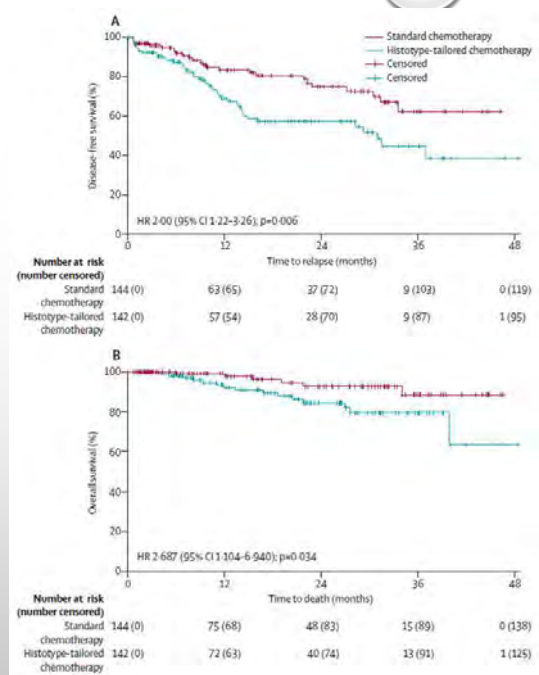
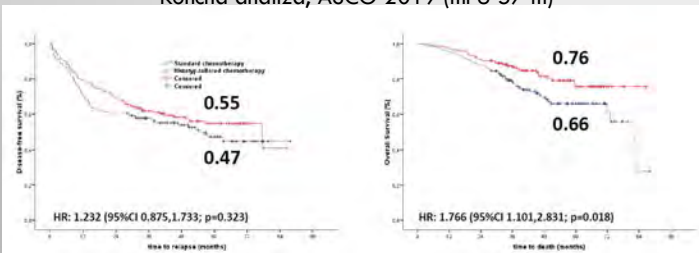
G3 globoki ≥ 5 cm

Kemoterapija glede na histološki podtip x 3 → op +/- RT
MLPS: Trabectedin 1,3 mg/m² / 3 t
LMS: GEM 1800 mg/m² + DTIC 500 mg/m² / 14 d
UPS: GEM 900 mg/m² day 1-8 + TAX 75 mg/m² / 3 t
SySa: HD-IFX 14 g/m² v 14 d/28 d
MPNST: IFX 9g/m² + Etoposide 450 mg/m² / 3 t

Epi 120 mg/m²+ IFX 9g/m²/3 t x 3 → op +/- RT

- ❖ samo okončine in ramenski ter medenični obroči
- ❖ samo 5 histoloških podtipov

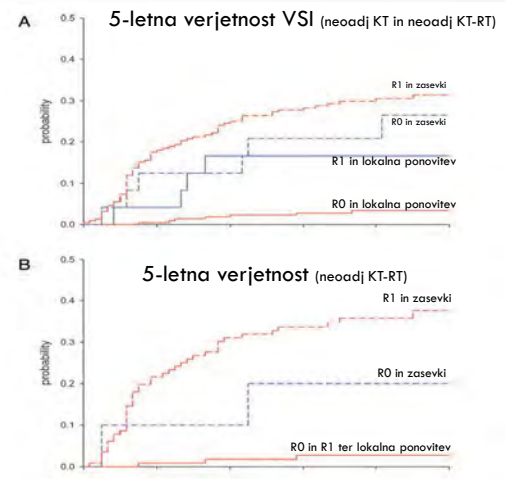
Končna analiza, ASCO 2019 (mFU 57 m)



Grandi et al, Lancet Oncol 2016

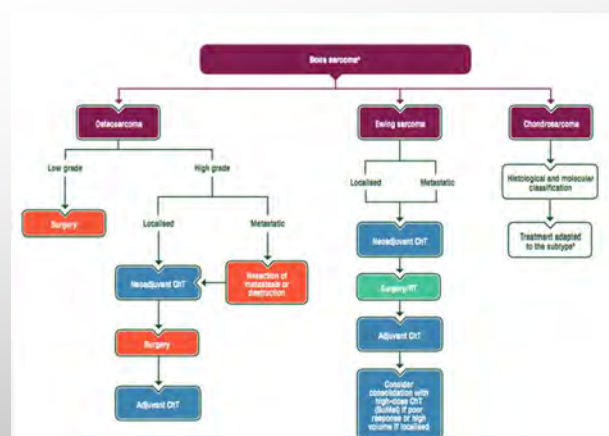
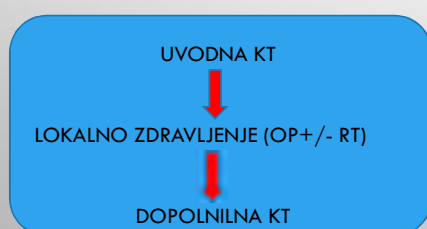
NOV STANDARD ZA VSE SARKOME MEHKIH TKIV Z VISOKIM TVEGANJEM?

- KEMOSENZITIVNOST
 - 80 % VISOKOMALIGNIH STS OKONČIN IN TRUPA:
 - NEDIFERENCIIRAN PLEOMORFNI SARKOM
 - SINOVIJSKI SARKOM
 - VISOKO MALIGNI MIKSOIDNI LIPOSARKOM
 - LEIOMIOSARKOM
 - MALIGNI TUMOR OVOJNICE PERIFERNEGA ŽIVCA
- OHRANITEV FUNKCIJE
- RO OPERACIJA IN VPLIV
 - NA LOKALNO PONOVIJEV
 - POJAV ZASEVKOV



NEOAJUVANTNO ZDRAVLJENJE KOSTNIH SARKOMOV

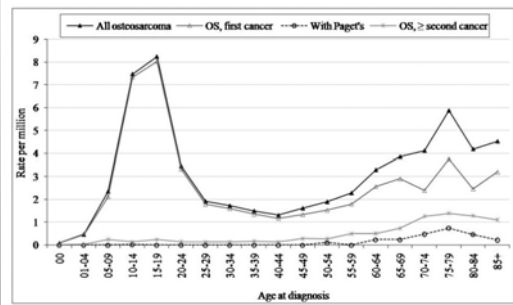
- ZANESLJIVA HISTOLOŠKA DIAGNOZA
- MULTIMODALNO ZDRAVLJENJE
- KLINIČNA RAZISKAVA
- OBSEG OPERACIJE MORA BITI DOLOČEN PRED PRIČETKOM NEOADJ KT (KONZILIJ)
- BOLNIKI Z RESEKTABILNO METASTATSKO BOLEZNIJO SE ZDRAVIJO PO ISTIH PRINCIPIH KOT BOLNIKI Z OMEJENO BOLEZNIJO



Bromer et al. Eur J Surg Oncol 2009; Melick et al. JCO 2002; Picci et al. JCO 1994; ESMO guidelines 2018

AYA (ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS)

ADOLESCENTI IN MLADI ODRASLI: 15-39 LET



osteosarkom

Tab. 1 Patientenzahlen und ihre relativen Häufigkeiten nach Geschlecht und Alter

| Altersgruppe | Geschlecht männlich | | Geschlecht weiblich | | gesamt | |
|--------------|---------------------|------|---------------------|------|--------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| < 5 Jahre | 20 | 3,5 | 25 | 6,5 | 45 | 4,8 |
| 5-9 Jahre | 74 | 13,2 | 70 | 18,2 | 144 | 15,2 |
| 10-14 Jahre | 157 | 27,9 | 115 | 30,0 | 272 | 28,8 |
| 15-19 Jahre | 170 | 30,2 | 97 | 25,3 | 267 | 28,3 |
| 20-24 Jahre | 80 | 14,2 | 39 | 10,2 | 119 | 12,6 |
| > 24 Jahre | 61 | 10,9 | 37 | 9,8 | 98 | 10,4 |
| Summe | 562 | 100 | 383 | 100 | 945 | 100 |

Ewingov sarkom

Mirabello et al. Cancer 2009; Hense et al. Klin Padiatr 1999

OSTEOSARKOM

1600 THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE June 19, 1986

THE EFFECT OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY ON RELAPSE-FREE SURVIVAL IN PATIENTS WITH OSTEOSARCOMA OF THE EXTREMITY

MICHAEL P. LINK, M.D., ALLEN M. GOORIN, M.D., ANGELA W. MISER, M.D., ALEXANDER A. GREEN, M.D., CHARLES B. PRATT, M.D., JEAN B. BELASCO, M.D., JON PRITCHARD, F.R.C.P., JAMES S. MALPAS, F.R.C.P., ALAN R. BAKER, M.D., JOHN A. KIRKPATRICK, M.D., ALBERTO G. AYALA, M.D., JONATHAN J. SHUSTER, Ph.D., HERBERT T. ABELSON, M.D., JOSEPH V. SIMONE, M.D., AND TERESA J. VIETTI, M.D.

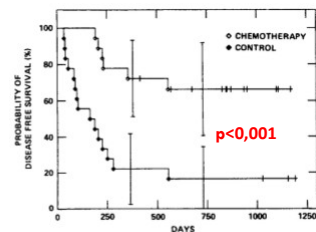


Figure 3. Life-Table Analysis of Relapse-Free Survival after Surgery in Patients Accepting Randomization.

2-letni RFS
17 vs 66 %

A Comparison of Two Short Intensive Adjuvant Chemotherapy Regimens in Operable Osteosarcoma of Limbs in Children and Young Adults: The First Study of the European Osteosarcoma Intergroup

By Vivian H.C. Bramwell, Marion Burgers, Rodney Sneath, Robert Souhmi, Allan T. van Oosterom, P.A. Youke, Jacques Rousseau, David Spooner, Alan W. Croft, Rainier Samens, Jean Pringle, Archibald J. Malcolm, Jan van der Eijken, Denis Thomas, B. Uscinska, David Machin, and Martine van Glabbeke

cisplatin/doksorubicin enakovreden trojčku z MTX (odmerki!!!)

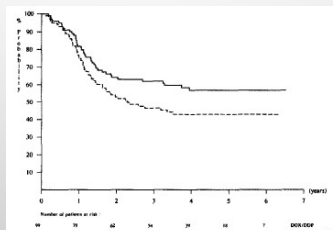


Fig 2. DFS by chemotherapy arm. —, DOX/CDDP; ---, HDMTX/DOX/CDDP. Log-rank P = .05.

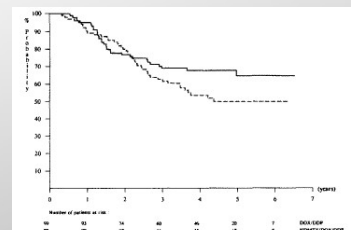


Fig 3. Overall survival by chemotherapy arm. —, DOX/CDDP; ---, HDMTX/DOX/CDDP. Log-rank P = .10.

Link et al, NEJM 1986; Bramwell et al, JCO 1992

OSTEOSARKOM

META-ANALIZA NEOADJ RAZISKAV: 3 VS 2 CITOSTATIKA

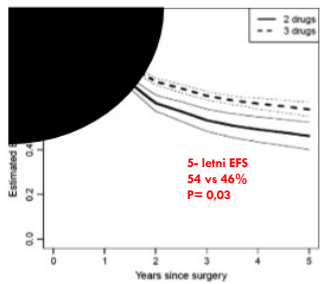


Fig. 4 - Estimated events free survival (EFS) based on meta-analysis of 5 two-drug regimens versus 8 three-drug regimens. Mean values of EFS are estimated along with their confidence intervals: HR = 0.701; 95% CI (0.615-0.799).

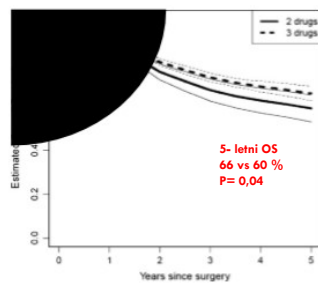
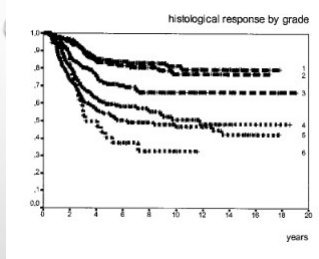


Fig. 5 - Estimated overall survival (OAS) based on meta-analysis of 5 two-drug regimens versus 8 three-drug regimens. Mean value of OAS are estimated along with their confidence intervals: HR = 0.792; 95% CI (0.677-0.926).

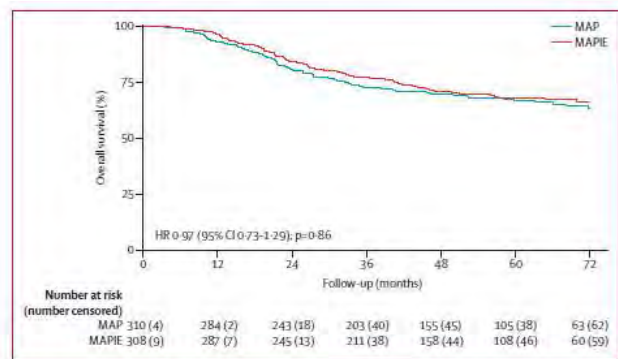
- 4 aktivni citostatiki niso superiorni trem
- Če shema 3 citostatikov ne vsebuje HD MTX, je inferiorna shemi 3 citostatikov z HD MTX

Amigo et al. EJC 2011

EURAMOS-1 (STAROST ≤ 40 LET)



slab odg. na KT (≥10% viabilnega tumorja); 5-I OS 45-55 %
 dober odg. na KT (<10% viabilnega tumorja); 5-I OS 75-80 %



dotadek ifosfamida in etoposida h postoperativni kemoterapiji ne izboljša preživetja (intenzifikacija sheme nima dobrobiti pri bolniku s slabo prognozo – „non responder“)

slab odgovor na predop KT = slaba prognoza; VENDAR: če ne nadaljuješ s KT, še slabša prognoza

Blanc et al. JCO 2002; Marino et al. Lancet 2016

EWINGOVA SKUPINA

- EWINGOV SARKOM
- PERIFERNI NEVROEKTODERMALNI TUMORJI KOSTI
- PRIMITIVNI SARKOMI KOSTI

STANDARDNA KEMOTERAPIJA.
DOKSO/DAKTINO, VINKRISTIN, CIKLOFOSFAMID

EKSPERIMENTALNA KEMOTERAPIJA
STANDARDNA KT V ALTERACIJI Z IFO/ETO

dokso max: 375 mg/m²
MO in M1
30 let

t(11,22)

Figure 1. Event-free Survival According to Study Group and the Presence or Absence of Metastatic Disease.

5-letni EventFreeSurvival: 69 vs 54 %; P=0.005
Celokupno 5-letno preživetje: 72 vs 61%; P=0.01

Figure 2. Event-free Survival According to Study Group and Tumor Site among Patients without Metastases.

| No. at Risk | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 |
|-------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Nonmetastatic, experimental therapy | 157 | 144 | 138 | 130 | 96 | 88 |
| DAK, vte, experimental therapy | 45 | 39 | 32 | 25 | 14 | 12 |
| Nonmetastatic, standard therapy | 157 | 149 | 141 | 137 | 105 | 79 |
| DAK, vte, standard therapy | 50 | 47 | 39 | 33 | 18 | 11 |

Greier et al. NEJM 2003

EWINGOVA SKUPINA

- STANDARD: VINKRISTINE, DOKSORUBICIN IN CIKLOFOSFAMIDE (VDC), IZMENJAJE Z IFOSFAMID IN ETOPOSID (IE)
- RAZISKAVA PRI OTROCIH JE PRIMERJALA "DOSE DENSE" NA 2 VS STANDARD NA 3 TEDNE.

IZBOLJŠAN 5-LETNI EFS (73% VS. 65%, P = .048) Z „DOSE DENSE“ SHEMO. SOPOJAVOV JE BILO PRIMERLJIVO

- RAZISKAVA PRI ODRASLIH POKAŽE, DA JE "DOSE DENSE" KEMOTERAPIJA VDC/IE IZVEDLJIVA PRI ODRASLIH, BREZ POMEMBNIH ZMANJŠANJ ODMERKA. REZULTATI SO PRIMERLJIVI S HISTORIČNIMI KOHORTAMI.

A

5-letni EFS: 73 vs 65%; P=0,048

otroci

B

5-letni OS 83 vs 77%; P=0,056

C PREŽIVETJE

3-letno OS 63%
Log-rank p = .0291

odrasli

D EFS

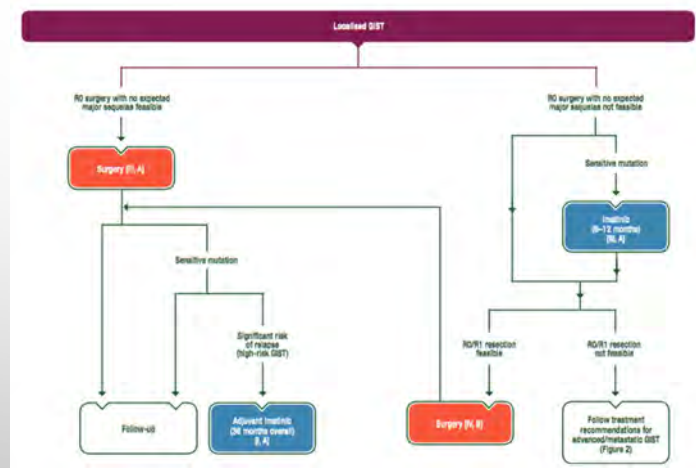
3-letni EFS 52%
Log-rank p = .0010

Greier et al. NEJM 2003; Womak et al. JCO 2013; Lu et al. Oncologist 2019; Davis et al. J Am Aging Assoc 2014

NEOAJUVANTNO ZDRAVLJENJE PRI GIST

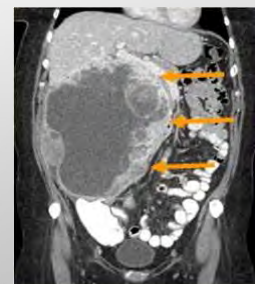
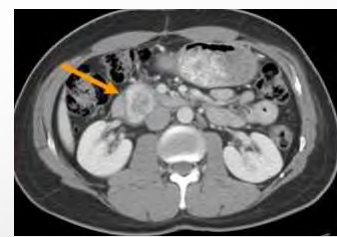
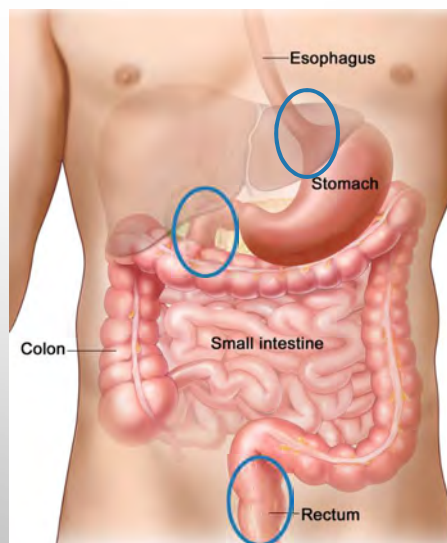
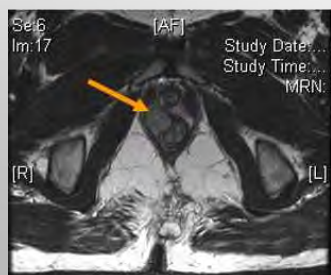
• KDAJ?

- INOPERABILNI ALI MEJNO OPERABILNI
- OPERACIJA BI IMELA VELIKO POSLEDIC (MULTIVISCERALNA)
- MNENJE KIRURGA
- KONZILIJ

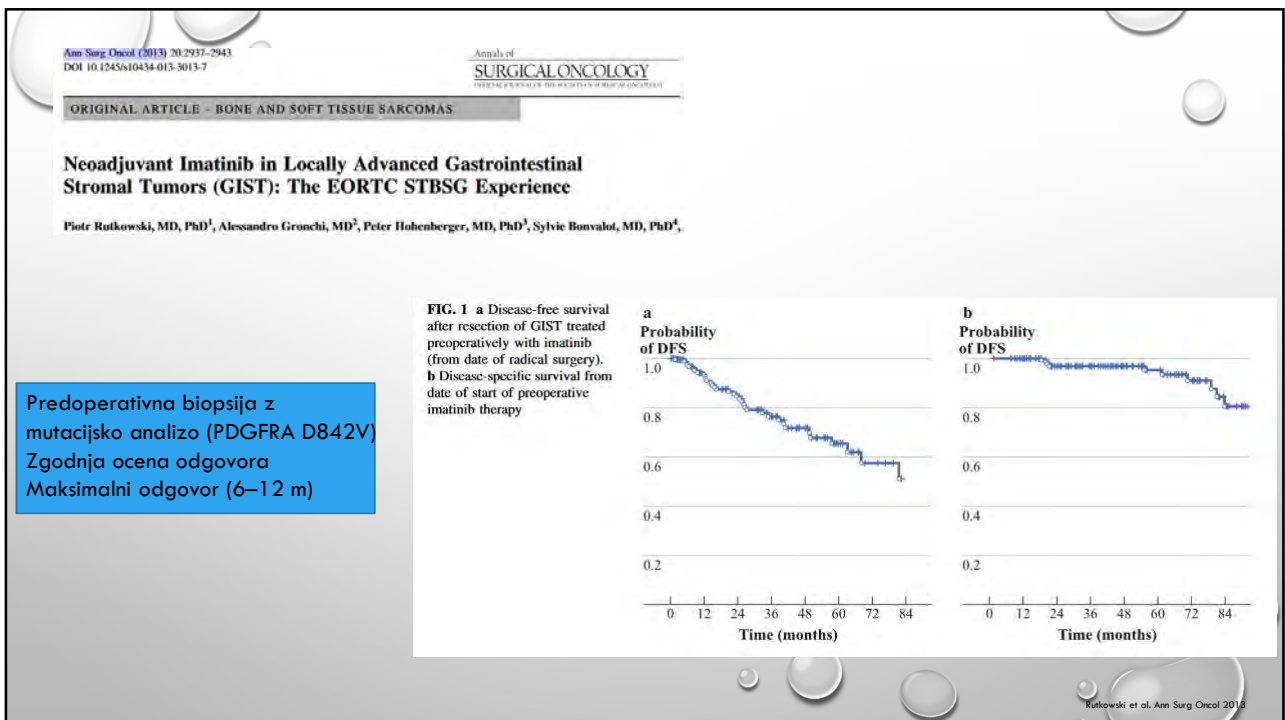
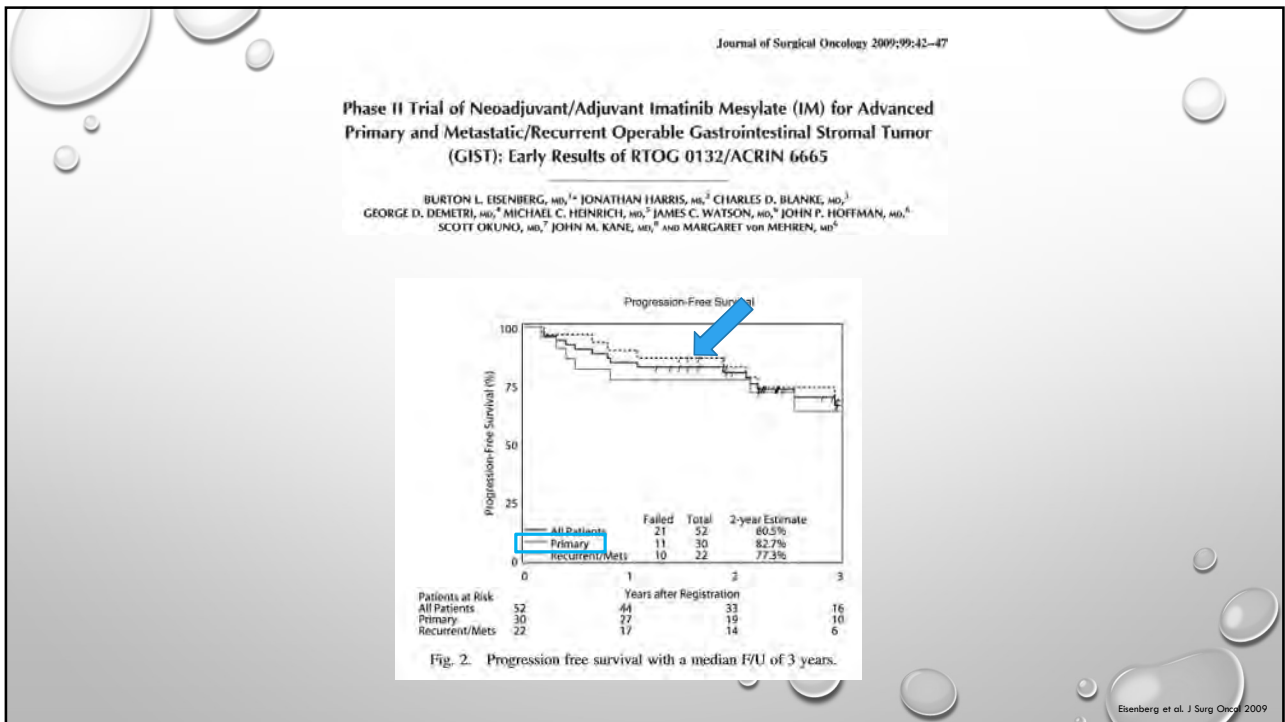


Esmo guidelines, 2018; Eisenberg et al. J Surg Oncol 2009; Wang et al. ASCO 2011.

KDAJ?



<https://stephensoncancercenter.org>



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

EJSO
The Journal of Cancer Surgery
www.ejsso.com

ELSEVIER

EJSO xx (2015) 1–6

If your lump is bigger than a golf ball and growing,
think Sarcoma

IN POMISLI NA NEOADJUVANTNO ZDRAVLJENJE!

R. Nandra^{a,*}, J. Forsberg^b, R. Grimer^a

^a Bone Tumor Service, The Royal Orthopaedic Hospital, Bristol Road South, Birmingham B31 2AP, United Kingdom

^b Section of Orthopaedics and Sports Medicine, Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

(Neo)-adjuvantno zdravljenje bolnika s sarkomom mehkih tkiv - Klinični primer

asist. dr. Nina Turnšek, dr.med.
Sektor internistične onkologije
Onkološki inštitut Ljubljana

DIO, 14.-15. november 2019

Klinični primer

- Moški, 48 let, PS 0
- FA: mati limfom (65 let), oče rak trebušne slinavke (69 let)
- Brez pridruženih bolezni

- 2 meseca zatrdlina desnega stegna, ki raste, občasno skeli
- UZ (UKC Mb, 03/2019): lobulirana solidna tumorska formacija v spodnjih 2/3 desnega stegna posteromedialno pod mišicami 13x6x5.6 cm – razmerja do mišic ni mogoče zanesljivo opredeliti
- Rtg pc: nejasna formacija retrosternalno

Vprašanje #1

Katere diagnostične preiskave bi priporočali pri bolniku?

1. MRI desnega stegna, tankoigelna aspiracijska biopsija v področni zdravstveni ustanovi
2. CT desnega stegna, debeloigelna biopsija v referenčni ustanovi
3. MRI desnega stegna, debeloigelna biopsija, CT prsnega koša v področni zdravstveni ustanovi
4. PET-CT, debeloigelna biopsija v referenčni ustanovi
5. MRI desnega stegna, tankoigelna aspiracijska biopsija v referenčni ustanovi

Klinični primer ... nadaljevanje

- MRI desnega stegna (04/2019):

heterogena, centralno nekrotična tu formacija v dorzalni loži D stegna, prečno 10x7.5 cm, vzdolžno 14-15 cm s psevdokapsulo, odriva femoralno žilje in n. ishiadicus, leži med mišicami, brez vraščanja v podkožno maščevje

MTB#1: UZ vodena DIB, CT prsnega koša in abdomna

- CT T: dve drobni leziji do 2 mm v DZR in DSR.
- CT A: posamezne mejno povečane bezgavke v mezenteriju – reaktivno
- UZ vodena DIB: **sinovijski sarkom, G3, FISH: translokacija gena SYT**

Vprašanje #2

Kakšno zdravljenje bi priporočali bolniku?

1. Operacija → adjuvantna KT + RT
2. Neoadjuvantna KT → operacija → adjuvantna RT
3. Neoadjuvantna KT+RT → operacija
4. Samo operacija
5. Vključitev v klinično raziskavo

Klinični primer ... nadaljevanje

MTB#2: neo-adjuvantna KT – RT; spremljanje sprememb v pljučih

Maj 2019:

- Pred uvedbo zdravljenja na novo oteklina leve podlahti → UZ doppler ven: povrhnji tromboflebitis in GVT v. basilice; uveden NMH v terapevtskem odmerku
- 1. ciklus neo-adjuvantne KT (antraciklini + ifosfamid)
- Po 1. ciklu KT: visoko febrilno stanje, pekoče mikcije, brez hematurije. Nevtro 1.4 x 10⁹/L (G I – II); flebitis po KT desne kubitalne vene → Th: ciprofloksacin (750 mg) in amoksiklav;

Vprašanje # 3

Katere postopke bi priporočali pri bolniku v nadaljevanju zdravljenja?

1. Opustitev enega citostatika + priključitev sočasne RT
2. Nadaljevanje KT v polnem odmerku, sekundarna profilaksa z GCSF + priključitev sočasne RT
3. Redukcija odmerka obeh citostatikov + priključitev sočasne RT
4. Prenehanje KT in čimprejšnji začetek RT
5. Definitivna kirurgija

Klinični primer... nadaljevanje

Junij 2019:

- Neoadjuvantna KT: 2. cikel antraciklin + ifosfamid (100%); + sekundarna profilaksa s kratkodelujočim GCSF 5 dni
- Pričetek sočasne RT (predvideno TD 50,4 Gy v 28 fr)
- AE: trombocitopenija G 1 → ↓ Fragmin 7.500 IE/24h

Julij 2019:

- Neoadjuvantna KT: 3. ciklusu antraciklin + ifosfamid (100%), GCSF
- AE: radiodermatitis G1

- Klinično: tumor desnega stegna zmešan, neboleč, cca. 18x15 cm

Vprašanje #4

Kakšne postopke priporočate pri bolniku po zaključenih 3 cikli neoadjuvantne KT?

1. Zaključiti KT s 3 cikli in dokončati sočasno RT → kirurško zdravljenje
2. Nadaljevati s še 2 cikloma neoadjuvantne KT v polnem odmerku (klinični odgovor?) in konkomitantno RT → kirurško zdravljenje
3. Nadaljevati neoadjuvantno KT v reduciranem odmerku in sočasno RT → kirurško zdravljenje
4. Zaključiti KT s 3 cikli in dokončati sočasno RT → kirurško zdravljenje → 2 cikla adjuvantne KT
5. Vključitev v klinično raziskavo

Klinični primer ... nadaljevanje

Julij – Avgust 2019:

- Neoadjuvantna KT: 4. in 5. ciklus v 100% odmerku, zaključek 12.8.2019
- ob zaključku obsevanja radiodermatitis G2, utrujenost G 2
- Klinično: zelo dobra PR

Klinični primer ... nadaljevanje

- MRI desnega stegna **po** zaključku neoadjuvantnega zdravljenja (26.8.): dobra PR tumorja, tumor še vedno v kontaktu s femoralnim žiljem in n. ishiadicus
- CT prsnega koša: popoln regres drobne nodularne spremembe v DZR (zasevek!); nodus v DSR brez dinamike

MTB#3: indicirana je kirurška resekcija

Klinični primer ... nadaljevanje

- Histopatološki izvid:
rezidualni sinovijski sarkom z obsežnimi regresivnimi spremembami (60-70% celotnega tumorja), d = 7 cm; (tumor obdan z vezivno ovojnico in ozko plastjo maščevja, ki ga loči od globokega resekcijskega roba)

Pooperativno:

- Celulitis pooperativne rane (E. coli in S. aureus)

Vprašanje # 5

Katere postopke priporočate pri bolniku po zaključenem zdravljenju?

1. Ne potrebuje spremljanja
2. Le klinično spremljanje na 3 mesece prvi dve leti, nato 1x letno
3. MRI stegna na 6 mesecev, Rtg p/c na 3 mesece, CT prsnega koša na 6 mesecev prvi 2-3 leta, nato 1x letno
4. MRI stegna na 6 mesecev, CT prsnega koša 1x letno
5. UZ stegna in Rtg p/c na 3 mesece

Pomen neoadjuvantnega (perioperativnega) sistemskega zdravljenja pri rakah zgornjih prebavil

Marko Boc, dr.med.

Ljubljana, 14.& 15. november 2019

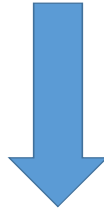
KARCINOM ŽELODCA – AGRESIVNA BOLEZEN

- SKORAJ **2/3** BOLNIKOV OB ODKRITJU Z T3-T4 TUMORJI
 - 85% BOLNIKOV – METASTAZE V LOKOREGIONALNIH BEZGAVKAH
- OPERIRANI BOLNIKI PO R0 RESEKCIJI
 - S_{5y} - STADIJ I = 70-75%
 - S_{5y} >STADIJ IIB = <35%
- PRI **40-65%** BOLNIKOV PO KURATIVNI OPERACIJI SE BOLEZEN PONOVI
- METASTATSKI BOLNIKI
 - mS 8-11m, S_{5y} <10%

World Journal of Gastroenterology. 20 (7): 1635–49.
Ann Surg. 2005 Jan; 241(1): 27–39.

PRED PRIČETKOM TERAPIJE

MULTIDISCIPLINARNI KONZILIJ (KIRURG, RADIOTERAPEVT,
INTERNISTIČNI ONKOLOG, RADIOLOG)



PLAN ZDRAVLJENJA


Smyth EC et al. Ann Oncol (2016) 27 (suppl 5): v38-v49

CILJI PERIOPERATIVNEGA ZDRAVLJENJA

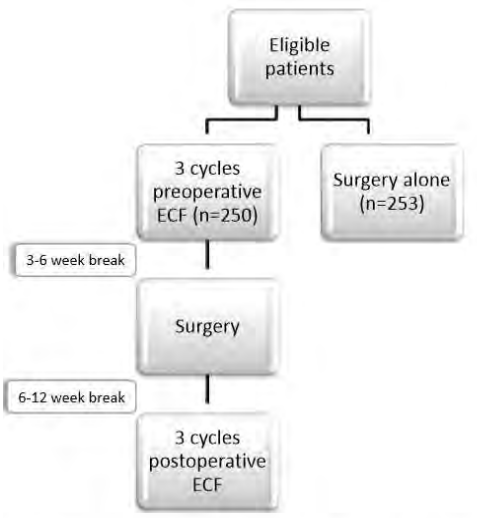
- ZMANJŠANJE TUMORJA → večja možnost radikalne resekcije
- Zgodnje zdravljenja MIKROMETASTAZ



**VEČJA MOŽNOST OZDRAVITVE, MANJ LOKALNIH
PONOVIČEV, PODALJŠANJE ČASA DO PONOVIČEV,
PODALJŠANJE PREŽIVETJA**



MAGIC (n=503)



```

graph TD
    A[Eligible patients n=503] --> B[3 cycles preoperative ECF n=250]
    A --> C[Surgery alone n=253]
    B -- "3-6 week break" --> D[Surgery]
    D -- "6-12 week break" --> E[3 cycles postoperative ECF]
            
```

Eligibility criteria


Stage ≥ II gastric, gastroesophageal junction, or lower oesophageal adenocarcinoma (after 1999)

No metastases

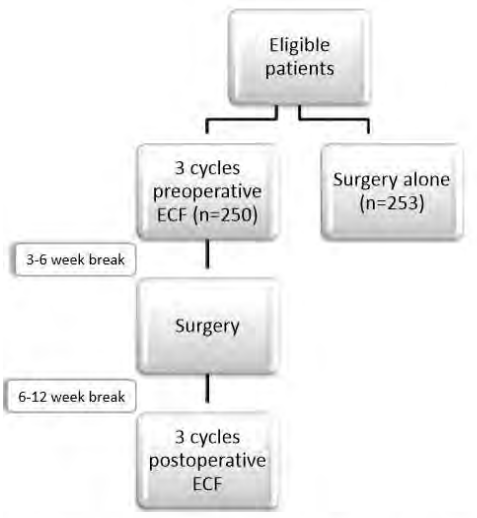
ECOG 0-1

| MAGIC preoperative patient characteristics | | |
|--|---------------|-----------------|
| | Surgery alone | Chemo + surgery |
| Median age | 62 | 62 |
| Sex | | |
| Male | 191 (75%) | 205 (82%) |
| Female | 62 (25%) | 45 (18%) |
| Site of disease | | |
| Gastric | 187 (74%) | 185 (74%) |
| Oesophagus | 36 (14%) | 37 (15%) |
| GOJ | 30 (12%) | 28 (11%) |

ECF, epirubicin 50mg/m², cisplatin 60mg/m² and continuous 5-fluorouracil 200mg/m²/d Cunningham D et al. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.



MAGIC (n=503)



```

graph TD
    A[Eligible patients n=503] --> B[3 cycles preoperative ECF n=250]
    A --> C[Surgery alone n=253]
    B -- "3-6 week break" --> D[Surgery]
    D -- "6-12 week break" --> E[3 cycles postoperative ECF]
            
```

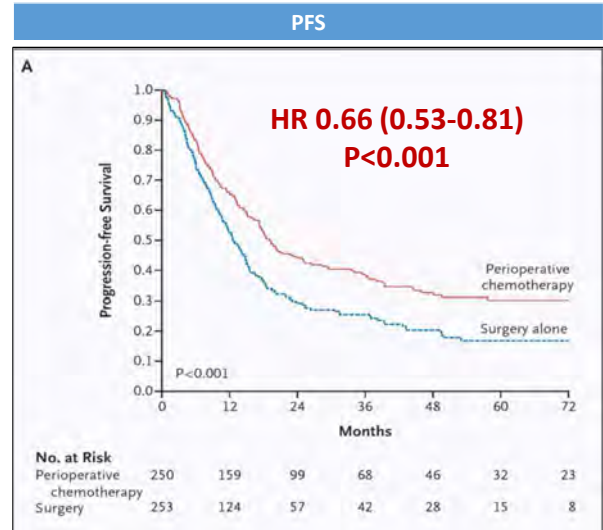
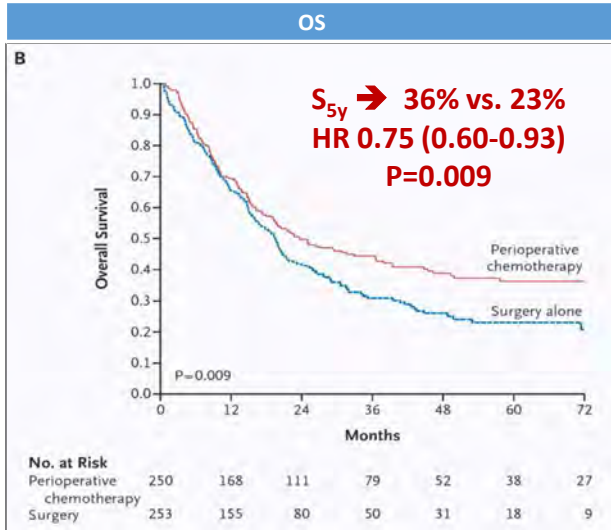
| MAGIC post-operative patient characteristics | | |
|--|---------------|--|
| | Surgery alone | Chemo + surgery |
| Surgery | | |
| Curative | 66/250 (66%) | ↑ curative resections 169/244 (69%) |
| Palliative | 70/250 (28%) | 44/244 (18%) |
| Other | 17/250 (6%) | 27/244 (13%) |
| ypT stage | | ↑ early T stage |
| T1 | 16/193 (8%) | 27/172 (16%) |
| T2 | 55/193 (29%) | 62/172 (36%) |
| T3 | 106/193 (55%) | 75/172 (44%) |
| T4 | 16/193 (8%) | 8/172 (4%) |
| ypN Stage (gastric) | | ↑ early N stage |
| N0 | 42/156 (27%) | 42/135 (31%) |
| N1 | 68/156 (43%) | 72/135 (53%) |
| N2 | 34/156 (23%) | 19/135 (14%) |
| N3 | 12/156 (8%) | 2/135 (2%) |

ZMANJŠANJE OBSEGA BOLEZNI

ECF, epirubicin 50mg/m², cisplatin 60mg/m² and continuous 5-fluorouracil 200mg/m²/d Cunningham D et al. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.



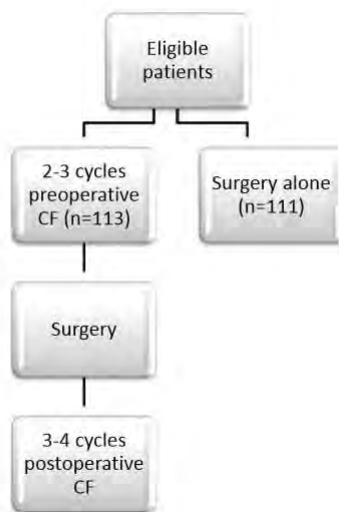
MAGIC (n=503)



Cunningham D et al. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.



FNCLCC (n=224)



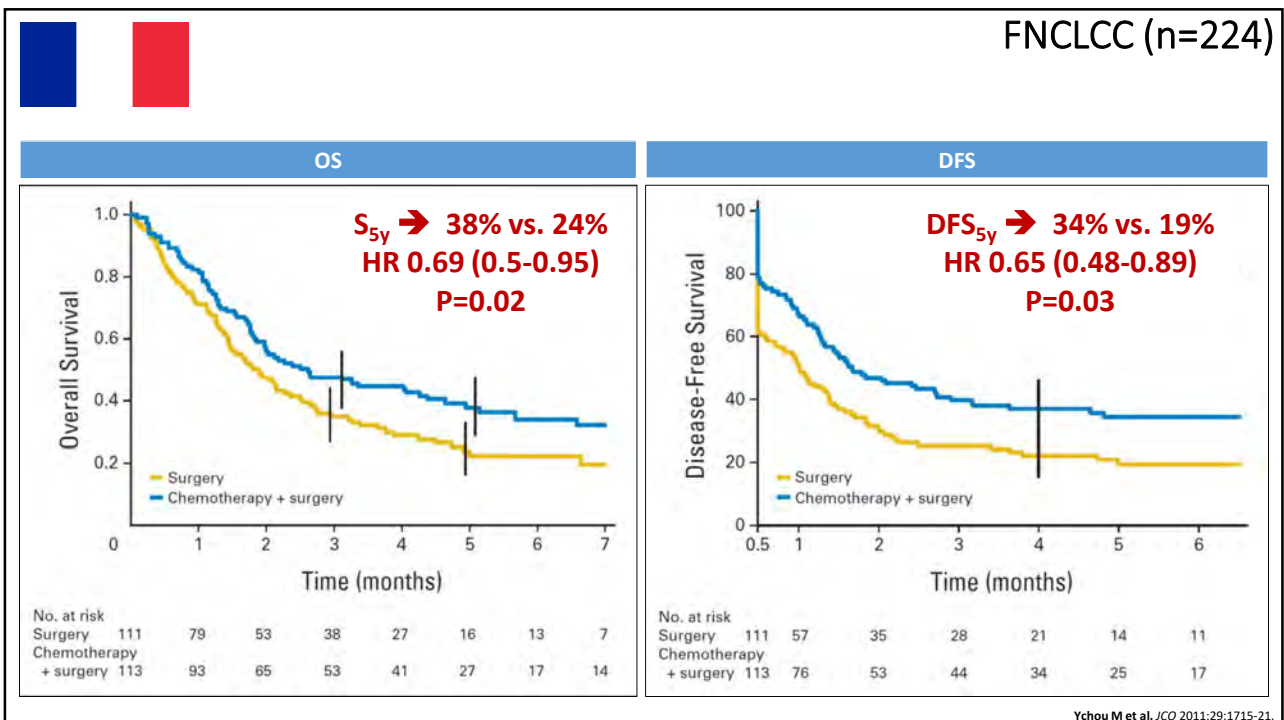
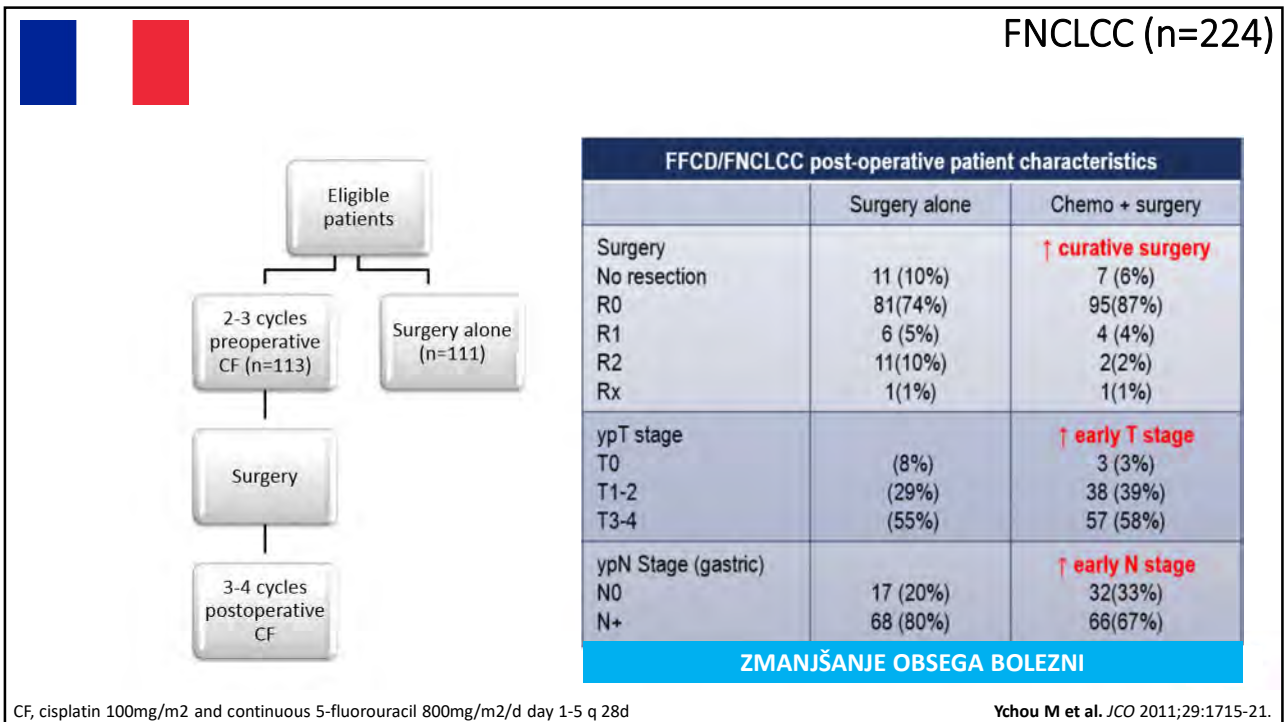
Eligibility criteria
 Lower oesophageal or GOJ adenocarcinoma (gastric after 1998)
 No metastases
 ECOG 0-1

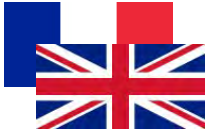
FFCD/ACCORD preoperative patient characteristics

| | Surgery alone | Chemo + surgery |
|-----------------|---------------|-----------------|
| Median age | 63 | 63 |
| Sex | | |
| Male | 91 (82%) | 96 (85%) |
| Female | 20 (18%) | 17 (15%) |
| Site of disease | | |
| Gastric | 28 (13%) | 27(9%) |
| Oesophagus | 15 (25%) | 10 (24%) |
| GOJ | 70 (62%) | 74(67%) |

CF, cisplatin 100mg/m2 and continuous 5-fluorouracil 800mg/m2/d day 1-5 q 28d

Ychou M et al. *JCO* 2011;29:1715-21.






MAGIC & FNCLCC

1. ~10% bolnikov ni končalo predoperativnega zdravljenja
2. ~ 50% ni bilo zmožno pooperativnega zdravljenja

| | MAGIC 3 cycles ECF | FFCD/FNCLCC 2-3 cycles CF |
|-----------------------------|---|--|
| Pre-operative chemotherapy | 3 cycles: n= 215 (91%) | 1 cycle: n=11 (10%) 2 cycles: n=85 (75%) 3 cycles: n= 13 (12%) 87% had minimum 2 cycles |
| Surgery | 229 (92%) | 109 (97%) |
| Post-operative chemotherapy | Any chemotherapy: n=137 (55%) 3 cycles: n= 104 (42%) | Any chemotherapy: n=54 (50%) 1 cycle: n=6 (6%) 2 cycles: n=7 (6%) 3 cycles: n= 16 (15%) 4 cycles: n=25 (23%) |

Ychou M et al. *JCO* 2011;29:1715-21.
Cunningham D et al. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.



EORTC 40954

uT3/4 Nx
M0
Stomach
+
Cardia

RANDOMISATION

CTX

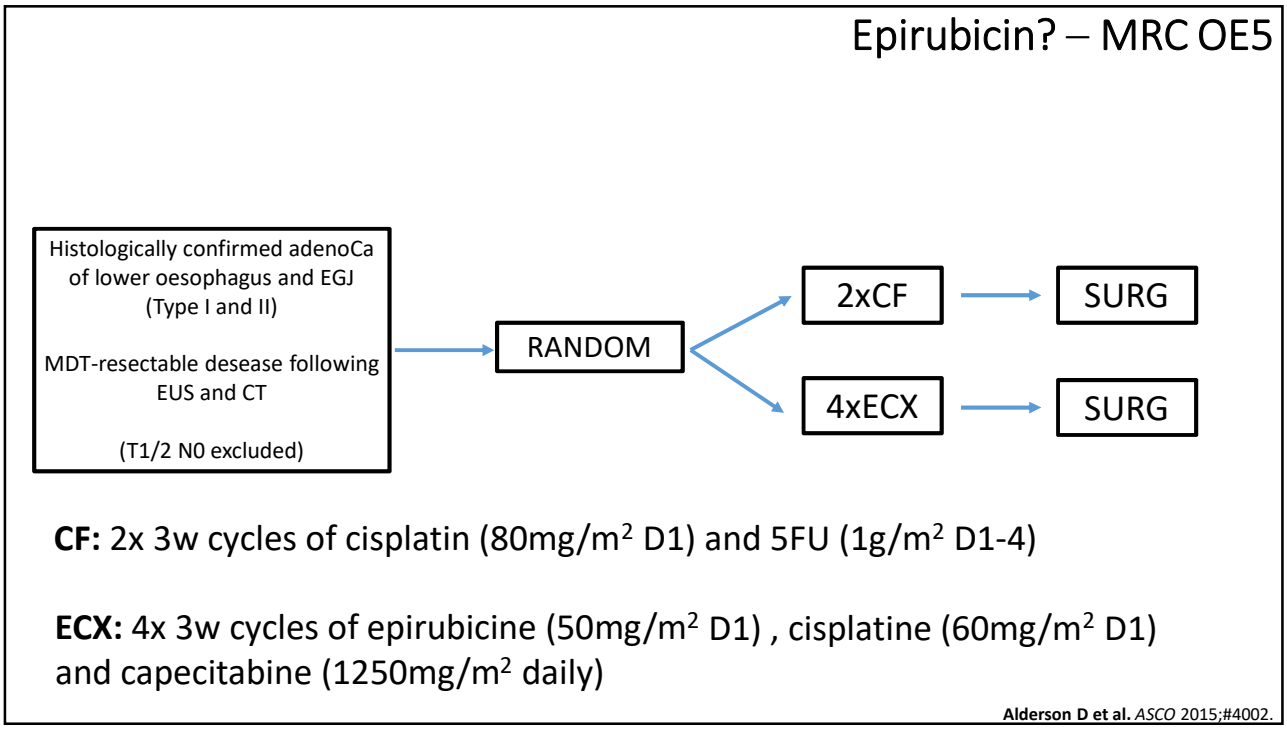
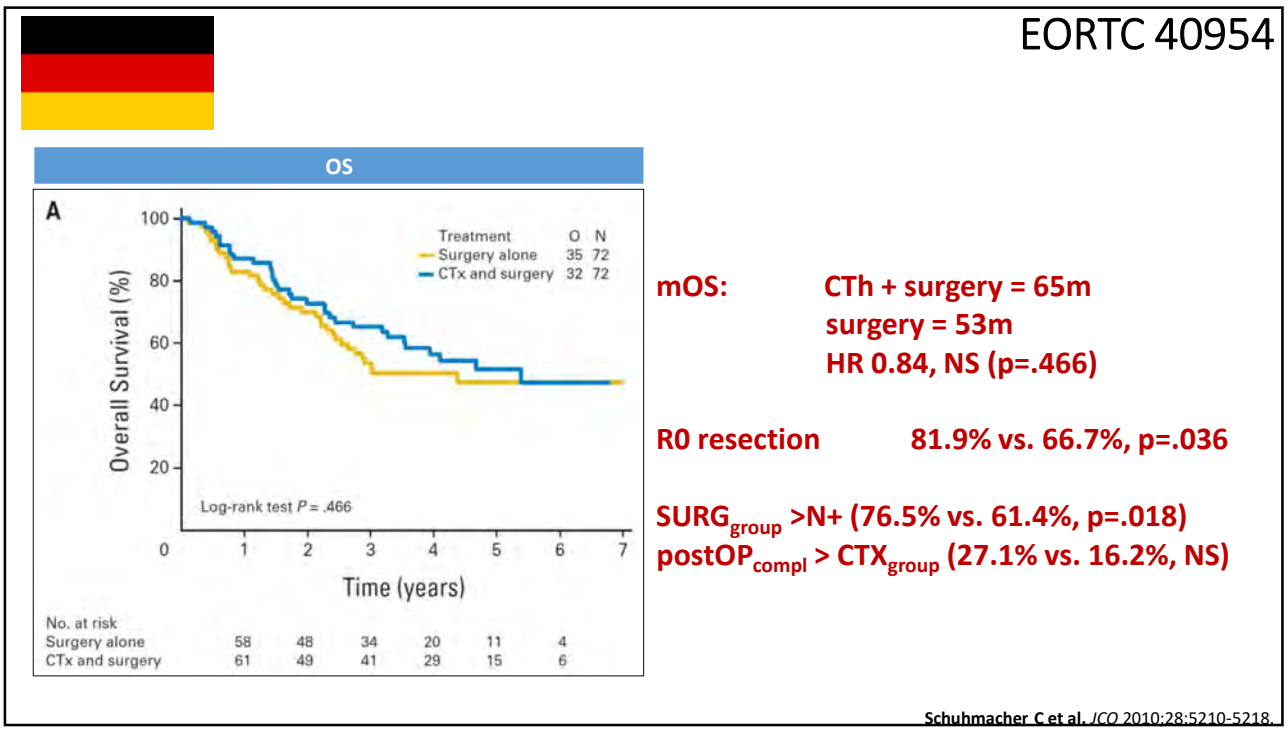
→

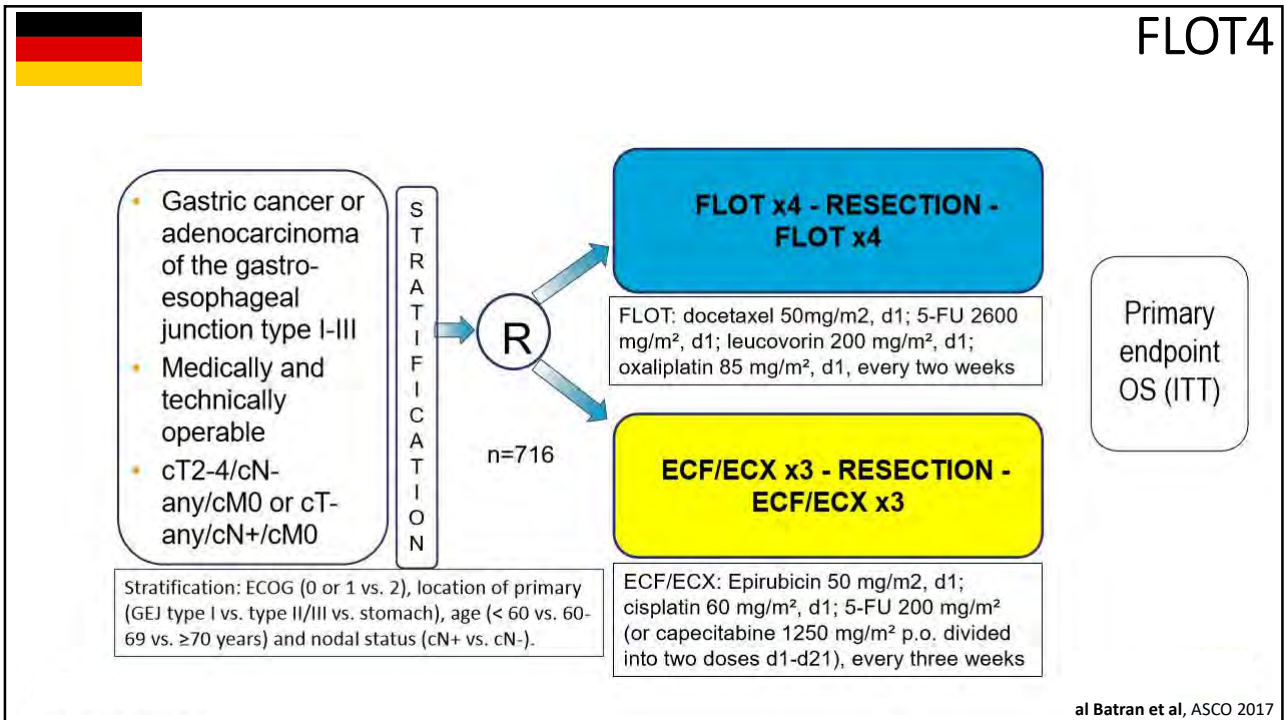
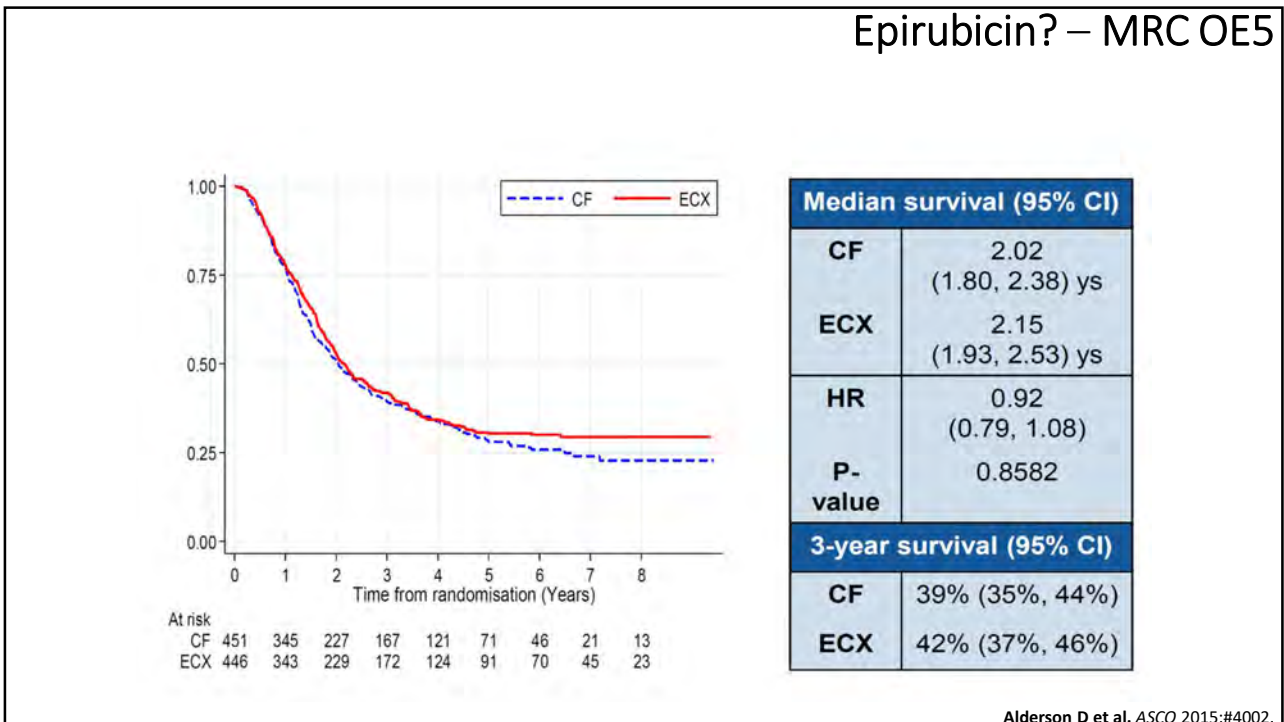
SURG


SURG

PE: survival

Schumacher C et al. *JCO* 2010;28:5210-5218.








FLOT4

| | ECF/ECX (n=360) | FLOT (n=356) | |
|-------------------------------|-----------------|---------------|-------|
| Resection surgery | 313/360(87%) | 336/356 (94%) | 0.001 |
| R0 resection rate | 276/360 (77%) | 300/356 (84%) | 0.011 |
| Any surgical complication | 188/341 (55%) | 188/345 (55%) | |
| Median duration hospital stay | 16 days | 15 days | |
| Death 90 days | 26 (8%) | 16 (5%) | |

✓ VEČ R0 RESEKCIJ Z KT PO SHEMI FLOT VS . ECX/ECF
 ✓ ENAKA MORBIDITETA IN MORTALITETA MED KT PO SHEMI FLOT VS. ECX/ECF

al Batran et al, ASCO 2017




Peri-operativna kemoterapija pri zdravljenju karcinoma želodca TAXANI – FLOT4

| | ECF/ECX (n=360) | FLOT (n=356) | |
|------------|-----------------|-----------------|--------------|
| ypT stage | | | |
| ≤T1 | 53 (15%) | 88(25%) | 0.001 |
| T2 | 44 (12%) | 44(12%) | |
| T3 | 175 (49%) | 165(46%) | |
| T4 | 47(13%) | 37(10%) | |
| NA | 41(11%) | 22(6%) | |
| ypN stage | | | |
| N0 | 146(41%) | 174(49%) | 0.029 |
| N1 | 44(12%) | 55(16%) | |
| N2 | 54(15%) | 47(13%) | |
| N3 | 73(20%) | 57(16%) | |
| NA | 43(12%) | 23(7%) | |

✓ VEČJI ODSOTOK ZMANJŠANJA T STADIJA PRI KT PO SHEMI FLOT VS. ECX/ECF
 ✓ VEČJI ODSOTOK PATOLOŠKIH KOMPLETNIH REMISIJ 15.6% VS. 5.8% (Pauligk et al. ASCO 2015;#4016.)


al Batran et al, ASCO 2017



FLOT4

| Grade 3-4 >5% | ECF/ECX (N=354) | FLOT (N=354) | P-value (Chi-Square) |
|----------------|-----------------|--------------|----------------------|
| Diarrhea | 13 (4%) | 34 (10%) | 0.002 |
| Vomiting | 27 (8%) | 7 (2%) | <0.001 |
| Nausea | 55 (16%) | 26 (7%) | 0.001 |
| Fatigue | 38 (11%) | 25 (7%) | |
| Infections | 30 (9%) | 63 (18%) | <0.001 |
| Leukopenia | 75 (21%) | 94 (27%) | |
| Neutropenia | 139 (39%) | 181 (51%) | 0.002 |
| Sensory | 7 (2%) | 24 (7%) | 0.002 |
| Thromboembolic | 22 (6%) | 9 (3%) | 0.03 |
| Anemia | 20 (6%) | 9 (3%) | 0.04 |

al Batran et al, ASCO 2017




FLOT4

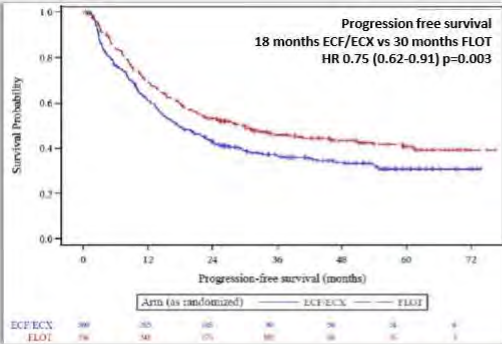
| | ECF/ECX (n=360) | FLOT (n=356) |
|----------------------------------|-----------------|--------------|
| Completed pre-operative chemo | 327 (91%) | 320 (90%) |
| Surgery | 340 (94%) | 336 (94%) |
| Started post-operative chemo | 187 (52%) | 213 (60%) |
| Completed protocol post-op chemo | 133 (37%) | 162 (46%) |

✓ VEČJI ODSOTOK BOLNIKOV ZAČNE IN KONČA POOPERATIVNI DEL ZDRAVLJENJA PRI KT PO SHEMA FLOT vs. ECX/ECF

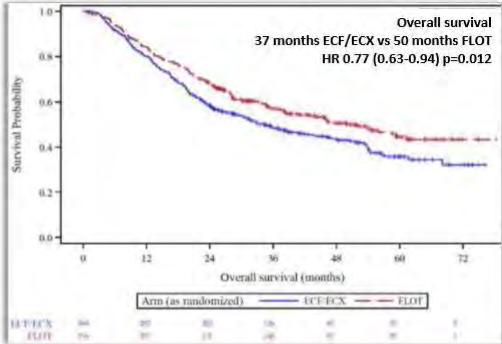
al Batran et al, ASCO 2017



FLOT4



Progression free survival
18 months ECF/ECX vs 30 months FLOT
HR 0.75 (0.62-0.91) p=0.003



Overall survival
37 months ECF/ECX vs 50 months FLOT
HR 0.77 (0.63-0.94) p=0.012

| Projected PFS rates | | |
|---------------------|-------|------|
| | ECF/X | FLOT |
| 2 year | 43% | 53% |
| 3 year | 37% | 46% |
| 5 year | 31% | 41% |

| Projected OS rates | | |
|--------------------|-------|------|
| | ECF/X | FLOT |
| 2 year | 59% | 68% |
| 3 year | 48% | 57% |
| 5 year | 36% | 45% |

✓ **PODALJŠANJE PREŽIVETJA BREZ PONOVIŠTVE IN CELOKUPNEGA PREŽIVETJA PRI KT PO SHEMA FLOT vs. ECF/ECX**

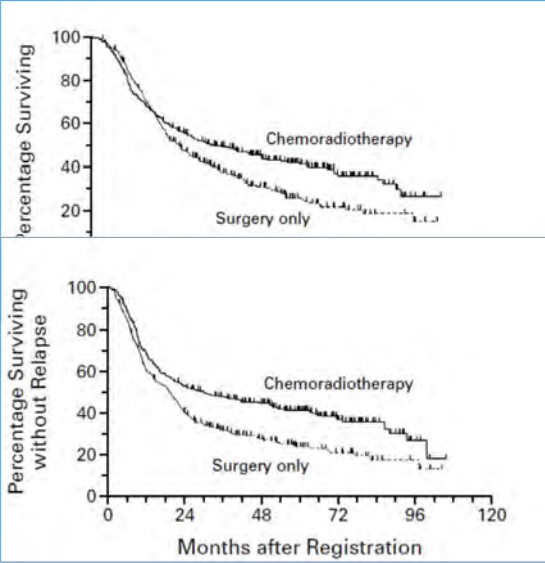
al Batran et al, ASCO 2017

DOPOLNILNA KEMORADIOTERAPIJA

mOS 36m vs 27m
S_{3y} 50% vs. 41%¹
Lokalna ponovitev 19% vs 29%
FU_{10y} še vedno signifikantna razlika v preživetju²

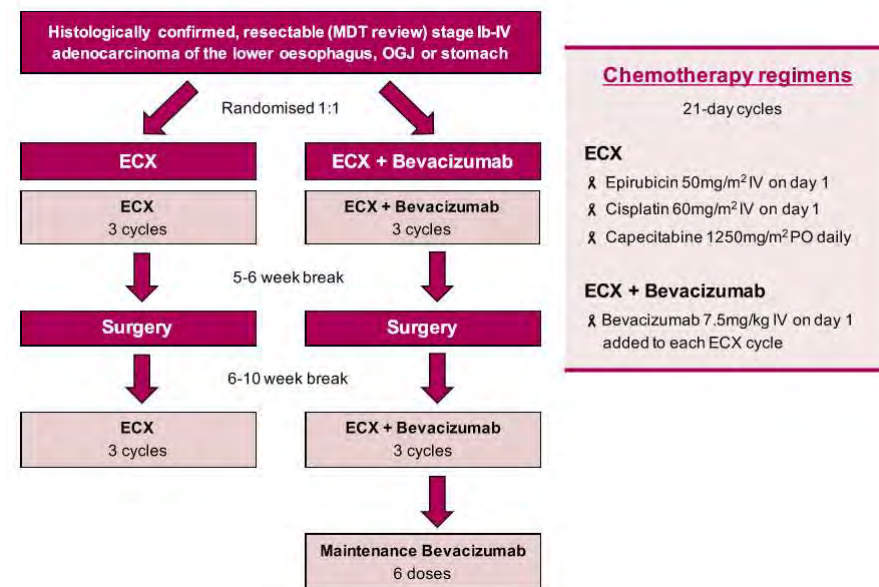
T3/4 tumorji v 69%
N+ bolezen v 85%

Signifikantno manj lokalnih ponovitev po D1 resekciji (2% vs 8%)
Brez signifikantne razlike v lokalnih ponovitvah pri D2 resekciji



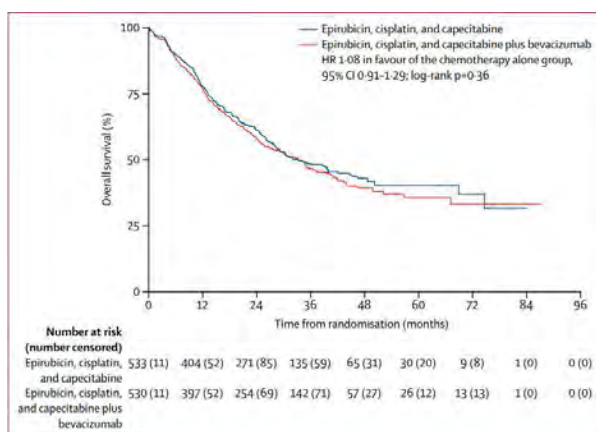
1. Macdonald JS et al. N Engl J Med 2001; 345: 725–730.
2. Smalley SR et al. J Clin Oncol 2012; 30: 2327–2333.

Peri-operativna kemoterapija pri zdravljenju karcinoma želodca DODATEK BEVACIZUMABA – ST03 MAGIC



Lancet Oncol 2017; 18: 357–70

Peri-operativna kemoterapija pri zdravljenju karcinoma želodca DODATEK BEVACIZUMABA – ST0-3/MAGIC-B



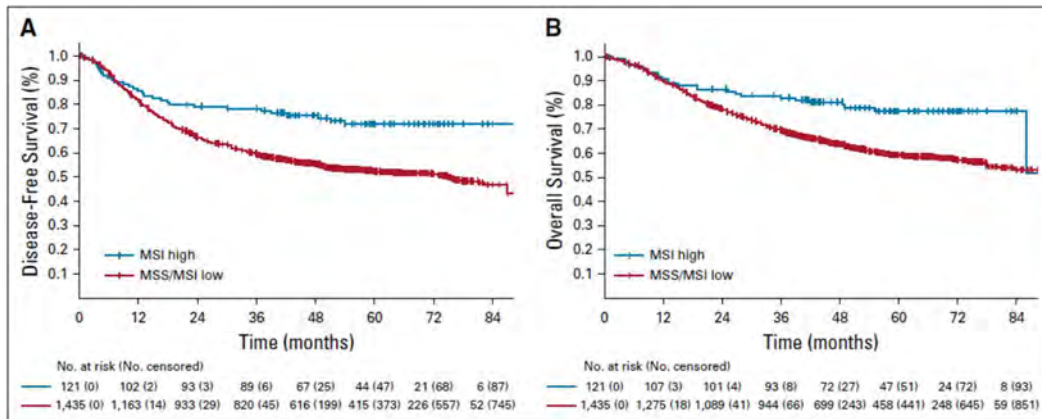
| Overall survival | | |
|-----------------------|-------|-------------------------|
| Median OS | ECX | 33.97 months |
| | ECX+B | 34.46 months |
| Hazard Ratio (95% CI) | | 1.067 (0.8911 to 1.279) |
| Log-rank p-value | | 0.4784 |

| 3-year overall survival (95% CI) | |
|----------------------------------|------------------------|
| ECX | 48.9% (43.6% to 53.8%) |
| ECX+B | 47.6% (42.3% to 52.7%) |

- ✓ DODATEK BEVACIZUMABA SISTEMSKI KT V PERIOPERATIVNO NE DOPRINESE K UČINKOVITOSTI TERAPIJE, TAKO GLEDE PREŽIVETJA, KOT TUDI GLEDE ODGOVORA NA ZDRAVLJENJE IN ŠTEVILA RO RESEKCIJ
- ✓ ENAKO ZAENKRAT VELJA TUDI ZA OSTALA PREIZKUŠENA TARČNA ZDRAVILA (TRASTUZUMAB, PERTUZUMAB, ITD.)

Lancet Oncol 2017; 18: 357–70.
Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v38–v49, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw350.

Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer



JCO 2019.

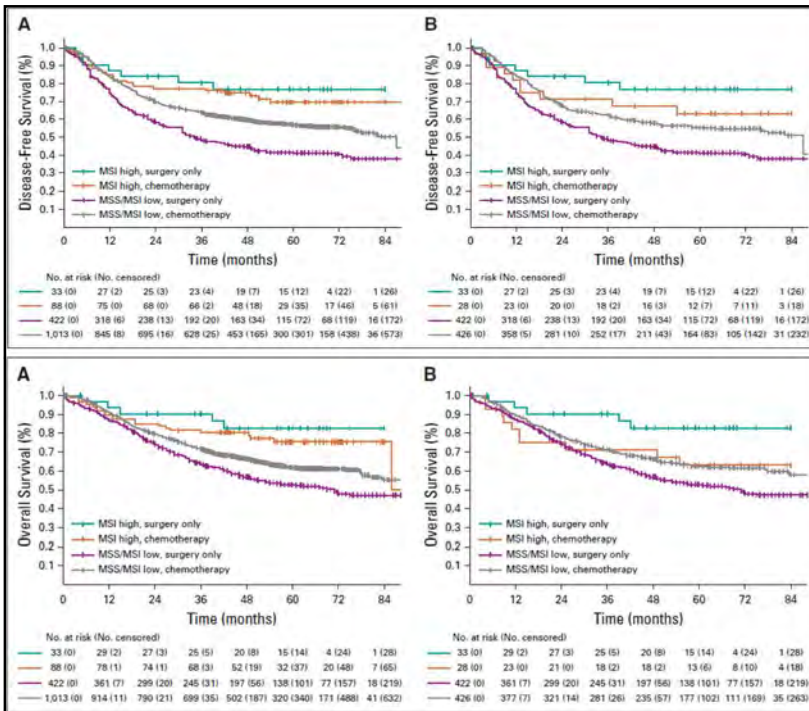


TABLE 2. Analyses of MSI Predictive Role: Impact of Chemotherapy in MSI-High and MSS/MSI-Low Gastric Cancer

| Treatment Comparison by MSI Status and Survival Type | MAGIC + CLASSIC + ITACA-S + ARTIST | | | |
|--|------------------------------------|---|---------------------|------|
| | No. of Events | 5-Year Survival, % (95% CI) | HR (95% CI) | P |
| DFS | | | | |
| MSS/MSI low: CT + surgery v surgery only | 431 v 247 | 56.9 (53.8 to 60.2) v 41.2 (36.6 to 46.4) | 0.65 (0.53 to 0.79) | .133 |
| MSI high: CT + surgery v surgery only | 25 v 7 | 69.8 (60.4 to 80.7) v 76.9 (63.2 to 93.6) | 1.27 (0.53 to 3.04) | |
| OS | | | | |
| MSS/MSI low: CT + surgery v surgery only | 368 v 198 | 62.0 (58.9 to 65.3) v 52.8 (48.0 to 58.0) | 0.75 (0.60 to 0.94) | .180 |
| MSI high: CT + surgery v surgery only | 21 v 5 | 75.4 (66.4 to 85.6) v 82.8 (70.1 to 97.8) | 1.50 (0.55 to 4.12) | |


MSS/MSI-Low Subgroups

| MAGIC + CLASSIC | | | |
|-----------------|---|---------------------|------|
| No. of Events | 5-Year Survival, % (95% CI) | HR (95% CI) | P |
| 190 v 247 | 55.3 (50.7 to 60.4) v 41.2 (36.6 to 46.4) | 0.66 (0.53 to 0.81) | .147 |
| 10 v 7 | 63.2 (47.4 to 84.4) v 76.9 (63.2 to 93.6) | 1.45 (0.51 to 4.17) | |
| 156 v 198 | 62.4 (57.8 to 67.4) v 52.8 (48.0 to 58.0) | 0.74 (0.59 to 0.93) | .070 |
| 10 v 5 | 63.1 (47.2 to 84.4) v 82.8 (70.1 to 97.8) | 2.18 (0.69 to 6.94) | |

JCO 2019.

ZAKLJUČEK

- Perioperativna kemoterapija (pre in po-OP) predstavlja standard zdravljenja pri nemetastatskem resektabilnem karcinomu želodca \geq stadij IB:
 - perioperativna kemoterapija naj vključuje derivate platine in 5-FU,
 - dodatek epirubicina opcijski (toksičnost),
 - dodatek taksanov (FLOT) izboljša odgovor na zdravljenje, podaljša preživetje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje
- Bolniki z višjim lokalnim stadijem bolezni, mejno operabilni ali neoperabilni
 - Predoperativna kemoradioterapija
- Tarčna zdravila zaenkrat nimajo vloge v neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju raka želodca
- MSI status?



Pomen (neo)adjuvantne kemoterapije pri raku želodca

klinični primer

Jasna Knez Arbeiter, dr. med.

Doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.

DIO 2019

Sektor za internistično onkologijo, OI Ljubljana

jul/2018

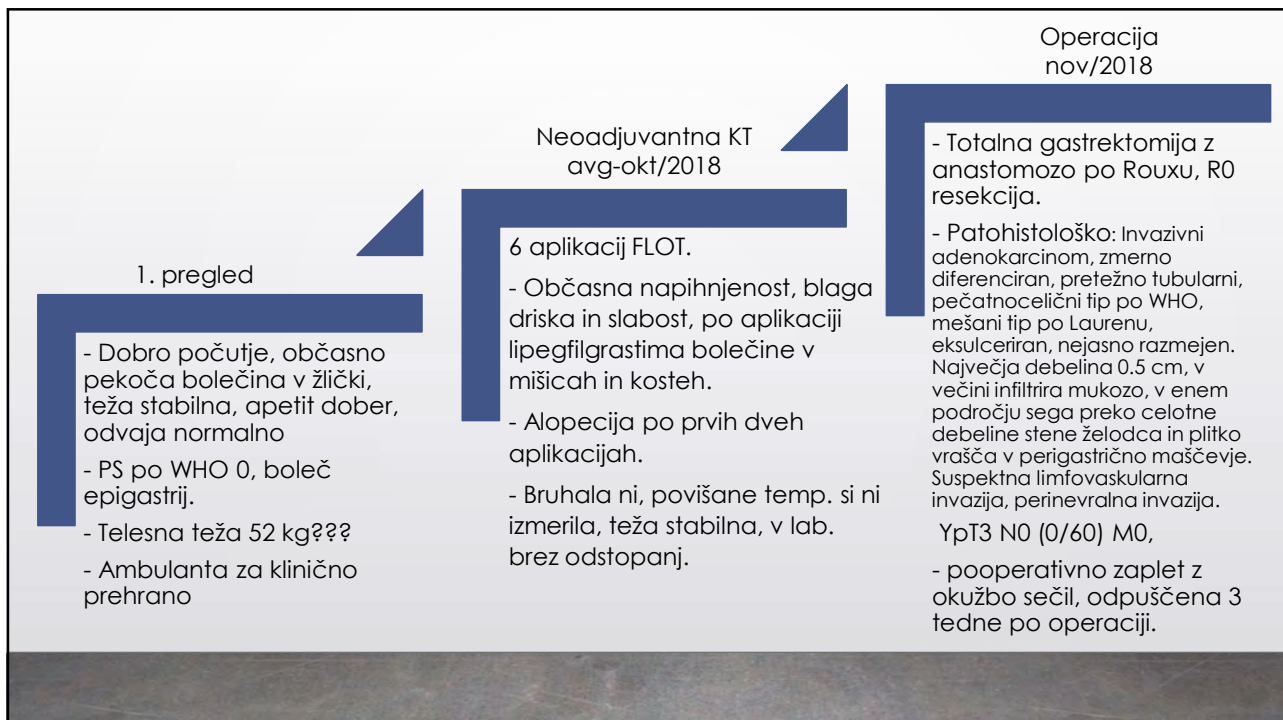
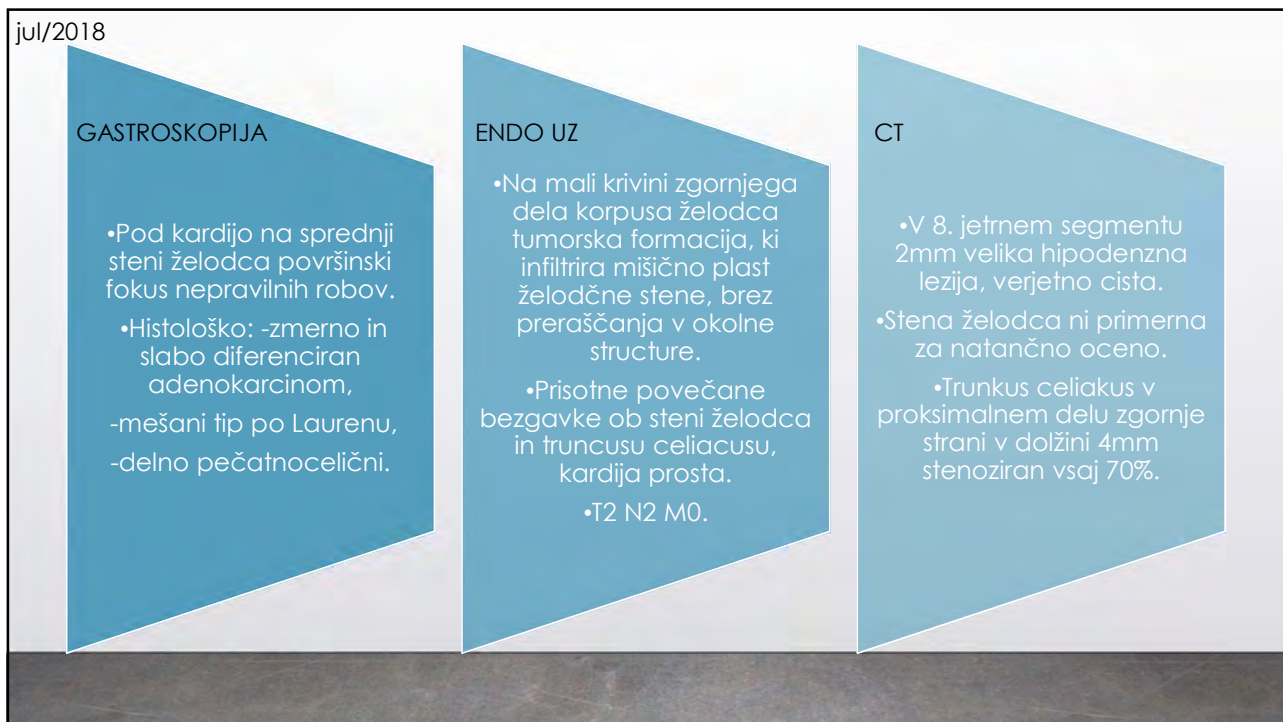


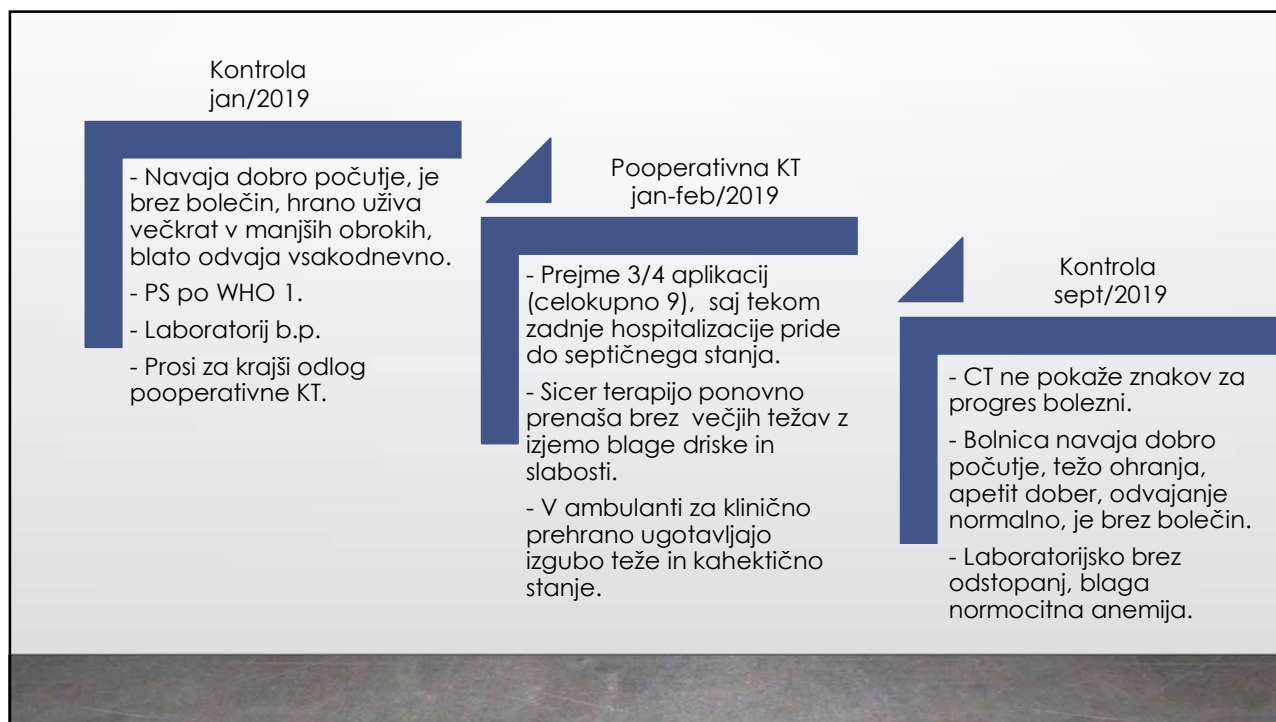
53 let

56kg

- Ulkus želodca Forrest IIa
- 5x rodila
- Brez drugih pridruženih bolezni

- Pekoča bolečina v predelu žilčike pred 5 leti, endoskopsko ugotovljen gastritis, terapija z zpč.
- Pred 1 mesecem bolečina v žilčki, nenadna slabost brez bruhanja, 2x melena.
- Pozitiven hematest blata, Hb 92g/L.





POMEN NEOADJUVANTNEGA SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA PRI RAKIH SPODNJIH PREBAVIL

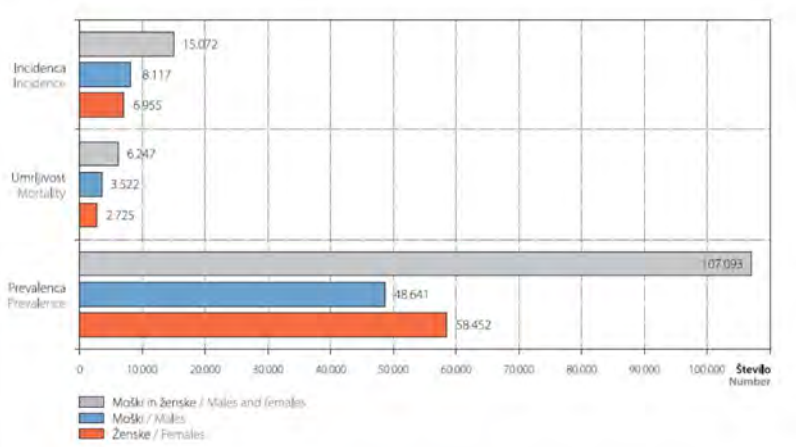
ASIST. DR. TANJA MESTI, DR.MED.

DIO 2019

15.11.2019, OI LJUBLJANA

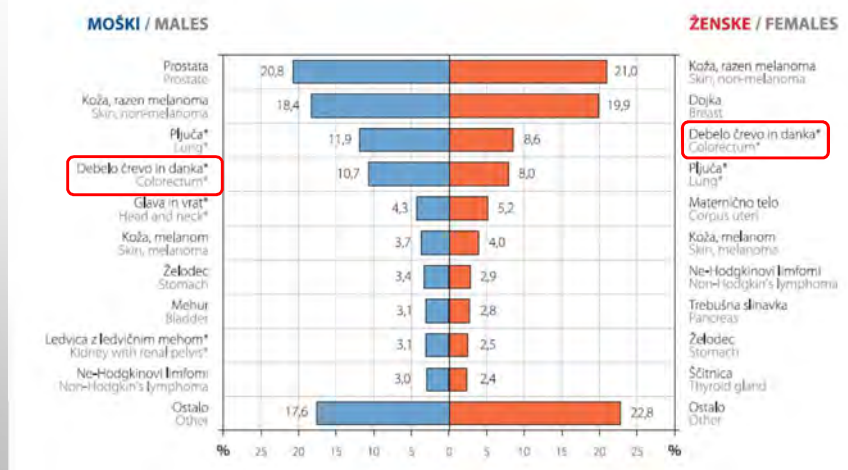
INCIDENCA

Slika 1: Breme raka, Slovenija 2016.
Figure 1: Cancer burden, Slovenia 2016.



INCIDENCA

Slika 3: Najpogostejše lokacije raka in njihov odstotni delež po spolu in pri obeh spolih skupaj, Slovenija 2016.
Figure 3: The leading cancer sites with percentage distribution by sex and for both sexes together, Slovenia 2016.



Cancer in Slovenia 2016. Ljubljana: Institute of Oncology Ljubljana, Epidemiology and Cancer Registry, Cancer Registry of Republic of Slovenia, 2019.

INCIDENCA

Tabela 2: Incidenca, groba incidenčna stopnja in po svetovni, evropski ter slovenski standardni populaciji standardizirane incidenčne stopnje raka, Slovenija 2016.

Table 2: Incidence, crude incidence rate and according to World, European and Slovenian standard population standardized cancer incidence rates, Slovenia 2016.

| Sita MKB ICD code | Primarna lokacija Primary site | Spol Sex | Število Number | Groba incidenčna stopnja na 100.000 Crude incidence rate per 100,000 | SSS* – svetovni standard ASIR** – World standard | SSS* – evropski standard ASIR** – European standard | SSS* – slovenski standard ASIR** – Slovenian standard |
|----------------------|--|-------------|-------------------|---|---|--|--|
| C00–C96 | Vse lokacije All sites | M+Z | 15072 | 730,1 | 350,4 | 497,4 | 590,4 |
| | | M | 8117 | 792,8 | 403,8 | 588,3 | 712,4 |
| | | Z | 6955 | 668,5 | 311,9 | 432,9 | 564,0 |
| C00–C14 | Usta in žrelo Mouth and pharynx | M | 255 | 24,9 | 14,1 | 19,3 | 21,6 |
| | | Z | 98 | 9,4 | 5,1 | 6,8 | 7,7 |
| C15 | Polžnik Oesophagus | M | 50 | 4,9 | 2,7 | 3,8 | 4,3 |
| | | Z | 14 | 1,3 | 0,6 | 0,9 | 1,0 |
| C16 | Želodec Stomach | M | 272 | 26,6 | 12,6 | 19,2 | 23,6 |
| | | Z | 495 | 16,4 | 6,1 | 9,1 | 10,9 |
| C18 | Debelo črevo Colon | M | 514 | 50,2 | 24,2 | 36,6 | 45,8 |
| | | Z | 393 | 37,8 | 15,1 | 22,2 | 27,0 |
| C19–C20 | Rektum in rektosigmoidna zveza Rectum and rectosigmoid junction | M | 357 | 34,9 | 17,7 | 26,0 | 31,2 |
| | | Z | 204 | 19,6 | 8,0 | 11,7 | 14,2 |
| C22 | Jetra in intrahepatični vodi Liver and intrahepatic bile ducts | M | 148 | 14,7 | 6,5 | 9,0 | 12,2 |
| | | Z | 61 | 5,9 | 2,1 | 3,3 | 4,0 |
| C23–C24 | Žolčnik in žolčevodi Gallbladder and biliary tract | M | 100 | 9,8 | 4,4 | 6,9 | 8,6 |
| | | Z | 97 | 9,3 | 3,1 | 4,8 | 6,0 |
| C25 | Trebušna slinavka Pancreas | M | 194 | 18,9 | 9,2 | 13,8 | 17,1 |
| | | Z | 195 | 18,7 | 6,9 | 10,3 | 12,7 |
| C32 | Grlo Larynx | M | 92 | 9,0 | 4,7 | 6,7 | 7,7 |
| | | Z | 17 | 1,6 | 0,8 | 1,1 | 1,3 |
| C33–C34 | Sapnik, sapniki in pljuča Trachea, bronchus and lung | M | 966 | 94,3 | 47,1 | 69,2 | 82,6 |
| | | Z | 555 | 53,3 | 23,9 | 34,2 | 39,5 |
| C43 | Maligni melanom kože Malignant melanoma of skin | M | 304 | 29,7 | 16,7 | 23,1 | 27,2 |
| | | Z | 276 | 26,5 | 15,0 | 19,6 | 22,0 |
| C44 | Druge maligne neoplazme kože Skin, other malignomas | M | 1491 | 145,6 | 69,3 | 105,7 | 131,5 |
| | | Z | 1459 | 140,2 | 56,1 | 81,5 | 97,7 |

Cancer in Slovenia 2016. Ljubljana: Institute of Oncology Ljubljana, Epidemiology and Cancer Registry, Cancer Registry of Republic of Slovenia, 2019.

Tabela 14: Eno-, tro- in pet-letno čisto preživetje (s 95 % intervalom zaupanja) bolnikov, zbolelih za izbranimi raki v letih 2012–2016 po spolu.

Table 14: One-, three- and five-year net survival (with 95% confidence interval) of patients diagnosed with selected cancers in period 2012–2016 by sex.

| Šifra MKB ICD code | Primarna lokacija Primary site | Spol Sex | Eno-letno preživetje (95 % interval zaupanja) | | Tro-letno preživetje (95 % interval zaupanja) | | Pet-letno preživetje (95 % interval zaupanja) | |
|-----------------------|--|-------------|--|-----------|--|-----------|--|-----------|
| | | | One-year survival (95% confidence interval) | | Three-year survival (95% confidence interval) | | Five-year survival (95% confidence interval) | |
| | | | | | | | | |
| C00–C96 brez C44** | Vse lokacije All sites | M+Z | 73,7 | 73,3–74,1 | 62,1 | 61,7–62,6 | 58,0 | 57,5–58,5 |
| | | M | 72,0 | 71,5–72,6 | 59,9 | 59,3–60,6 | 56,3 | 55,5–57,0 |
| | | Z | 75,8 | 75,2–76,3 | 64,8 | 64,1–65,4 | 60,1 | 59,4–60,9 |
| C00–C14 | Usta in žrelo Mouth and pharynx | M | 72,3 | 69,9–74,8 | 51,0 | 48,3–54,0 | 43,7 | 40,7–46,9 |
| | | Z | 85,0 | 81,3–88,9 | 72,5 | 67,6–77,9 | 65,9 | 59,0–73,6 |
| C15 | Požiralnik Oesophagus | M | 41,2 | 36,3–46,8 | 14,7 | 11,3–19,2 | 10,5 | 7,4–14,8 |
| | | Z | 39,0 | 29,4–51,7 | 13,7 | 7,7–24,2 | 14,2 | 8,0–25,1 |
| C16 | Želodec Stomach | M | 52,9 | 50,2–55,7 | 34,6 | 32,0–37,5 | 31,6 | 28,7–34,7 |
| | | Z | 48,4 | 45,7–52,7 | 34,7 | 30,9–37,8 | 30,7 | 27,7–34,7 |
| C18 | Debelo črevo Colon | M | 79,7 | 77,9–81,5 | 67,3 | 65,1–69,6 | 62,0 | 59,2–64,8 |
| | | Z | 75,2 | 73,2–77,4 | 64,0 | 61,5–66,5 | 61,0 | 58,1–64,1 |
| C19–C20 | Rektum in rektosigmoidna zveza Rectum and rectosigmoid junction | M | 85,0 | 83,2–86,8 | 70,6 | 68,2–73,2 | 66,2 | 63,2–69,4 |
| | | Z | 79,0 | 76,4–81,8 | 64,3 | 61,0–67,9 | 57,7 | 53,9–61,9 |
| C22 | Jetra in intrahepatični vodi Liver and intrahepatic bile ducts | M | 33,0 | 29,7–36,7 | 16,6 | 13,9–19,7 | 11,7 | 9,2–14,9 |
| | | Z | 31,8 | 26,5–38,1 | 12,9 | 9,3–17,9 | 8,0 | 4,8–13,2 |
| C23–C24 | Žolčnik in žolčevodi Gallbladder and biliary tract | M | 36,0 | 31,5–41,1 | 18,6 | 15,0–23,1 | 14,7 | 11,2–19,3 |
| | | Z | 30,5 | 26,7–34,9 | 16,3 | 13,2–20,1 | 13,6 | 10,5–17,7 |
| C25 | Trebušna slinavka Pancreas | M | 22,1 | 19,6–24,9 | 7,4 | 5,8–9,3 | 4,8 | 3,4–6,7 |
| | | Z | 23,8 | 21,1–26,8 | 9,1 | 7,4–11,3 | 6,0 | 4,5–8,1 |
| C32 | Grlo Larynx | M | 86,3 | 82,8–90,0 | 69,8 | 65,0–75,0 | 62,3 | 56,4–68,7 |
| | | Z | * | * | * | * | * | * |
| C33–C34 | Sapnik, sapnici in pljuča Trachea, bronchus and lung | M | 40,7 | 39,2–42,2 | 20,0 | 18,8–21,3 | 15,4 | 14,2–16,8 |
| | | Z | 49,6 | 47,5–51,7 | 28,3 | 26,5–30,3 | 22,0 | 20,2–24,1 |
| C43 | Maligni melanom kože Malignant melanoma of skin | M | 97,9 | 96,7–99,1 | 91,9 | 89,7–94,1 | 90,5 | 87,5–93,7 |
| | | Z | 97,8 | 96,6–98,9 | 93,7 | 91,7–95,8 | 91,0 | 88,2–93,9 |
| C44 | Druge maligne neoplazme kože Skin, other malignomas | M | ** | ** | ** | ** | ** | ** |
| | | Z | ** | ** | ** | ** | ** | ** |
| | Vse maligne neoplazme | M | 78,7 | 77,1–80,1 | 63,8 | 62,8–65,8 | 57,5 | 56,3–58,8 |
| | | Z | 78,7 | 77,1–80,1 | 63,8 | 62,8–65,8 | 57,5 | 56,3–58,8 |

Cancer in Slovenia 2016. Ljubljana: Institute of Oncology Ljubljana, Epidemiology and Cancer Registry, Cancer Registry of Republic of Slovenia, 2019

Tabela 8: Incidenca raka (brez primerov registriranih samo iz zdravniških poročil o vzroku smrti) po stadiju, lokaciji in spolu, Slovenija 2016.

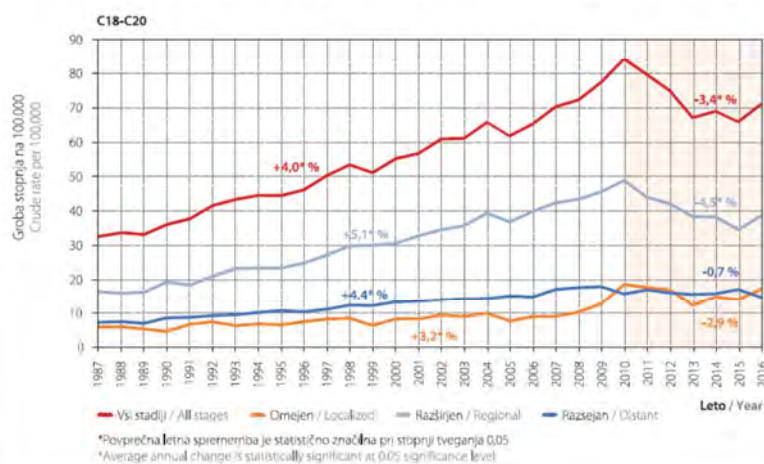
Table 8: Cancer incidence (without cases registered from death certificates only) by stage, by site and by sex, Slovenia 2016.

| Šifra MKB ICD code | Primarna lokacija Primary site | Spol Sex | Število novih primerov Number of new cases | Stadij | | | | | | | |
|-----------------------|---|-------------|---|-----------|------|-----------|------|----------|------|---------|-----|
| | | | | Omejen | | Razširjen | | Razsejan | | Neznan | |
| | | | | Število | %* | Število | %* | Število | %* | Število | %* |
| | | | | Localized | | Regional | | Distant | | Unknown | |
| | | Number | %* | Number | %* | Number | %* | Number | %* | | |
| C00–C80 | Vse lokacije All sites | M+Z | 13904 | 7774 | 55,9 | 3542 | 25,5 | 2403 | 17,3 | 185 | 1,3 |
| | | M | 7491 | 4134 | 55,2 | 1921 | 25,6 | 1334 | 17,8 | 102 | 1,4 |
| | | Z | 6413 | 3640 | 56,7 | 1621 | 25,3 | 1069 | 16,7 | 83 | 1,3 |
| C18 | Debelo črevo Colon | M | 514 | 131 | 25,5 | 268 | 52,1 | 109 | 21,2 | 6 | 1,2 |
| | | Z | 390 | 87 | 22,3 | 218 | 55,9 | 80 | 20,5 | 5 | 1,3 |
| C19 | Rektosigmoidna zveza Rectosigmoid junction | M | 64 | 13 | 20,3 | 30 | 46,9 | 20 | 31,3 | 1 | 1,6 |
| | | Z | 40 | 7 | 17,5 | 28 | 70,0 | 5 | 12,5 | 0 | 0 |
| C20 | Rektum Rectum | M | 293 | 74 | 25,3 | 167 | 57,0 | 50 | 17,1 | 2 | 0,7 |
| | | Z | 164 | 38 | 23,2 | 84 | 51,2 | 37 | 22,6 | 5 | 3,0 |

Cancer in Slovenia 2016. Ljubljana: Institute of Oncology Ljubljana, Epidemiology and Cancer Registry, Cancer Registry of Republic of Slovenia, 2019

Slika 9a: Časovni trend grobe letne incidenčne stopnje raka debelega črevesa in danke (C18–C20) za oba spola skupaj po stadijih s povprečno letno spremembo za dve obdobji: pred pričetkom presejalnega programa Svit (1987–2009) in od pričetka presejalnega programa Svit (2010–2016), Slovenija 1987–2016.

Figure 9a: Time trend of crude annual incidence rates for colon and rectum cancers (C18–C20) for both sexes together by stage with average annual change for two periods: before the start of screening program Svit (1987–2009) and since the start of screening programme Svit (2010–2016), Slovenia 1987–2016.



Cancer in Slovenia 2016. Ljubljana: Institute of Oncology Ljubljana, Epidemiology and Cancer Registry, Cancer Registry of Republic of Slovenia, 2019.

ZDRAVLJENJE ZGODNJE OBLIKE RAKA DČ

- ADJUVANTNO DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE

STADIJ III

STADIJ II Z RIZIČNIMI DEJAVNIKI

| ↑ prognozo | ↓ prognozo |
|------------------|----------------|
| T3 | T4 |
| Perforacija ∅ | Perforacija |
| Obstrukcija ∅ | Obstrukcija |
| ≥ 12 LV | < 12 LV |
| G1, G2 | G3 |
| LVI ∅ | LVI |
| PNI ∅ | PNI |
| Adjuvantna Cht ∅ | Adjuvantna Cht |

NEOAJUVANTNO ZDRAVJENJE DČ?!

3504: FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer – Seymour MT, et al

Study objective

- To investigate the efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy in patients with colon cancer compared with surgery then chemotherapy

Key patient inclusion criteria

- Operable, non-obstructed colon cancer
- T3-4, N0-2, M0 (n=1052)



PRIMARY ENDPOINT

- 2-year DFS

SECONDARY ENDPOINTS

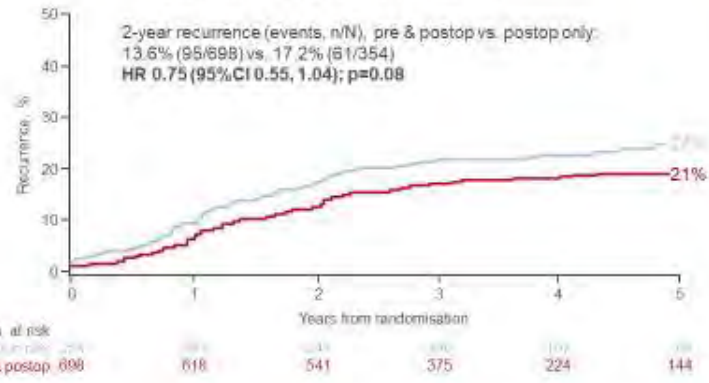
- Resection rate, safety

Seymour MT, et al. J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 3504.

3504: FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer – Seymour MT, et al

Key results

Recurrence – by treatment allocation



Seymour MT, et al. J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 3504

3504: FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer – Seymour MT, et al

Key results (cont.)

| Local pathological score*, % | Pre & postop CT (n=698) | Postop CT only (n=353) | p-value |
|---------------------------------|-------------------------|------------------------|---------|
| Did not proceed to surgery | 0.6 | 0.6 | |
| Surgery but no resection | 0.3 | 1.1 | |
| R2 – microscopically incomplete | 0.5 | 1.1 | 0.001 |
| R1 – microscopically incomplete | 4.2 | 6.6 | |
| R0 – microscopically complete | 93.1 | 88.4 | |

*Concordance of local vs. central assessment of resection margins = 99% (n=904)

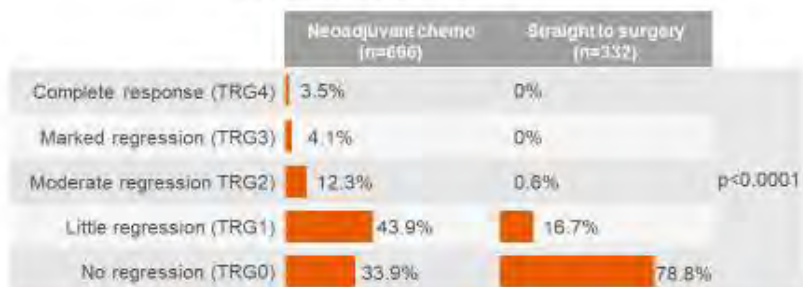
Seymour MT, et al. J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 3504

3504: FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer – Seymour MT, et al

Key results (cont.)

Tumour regression grade (TRG)* at surgery

91% scored blind by central pathologist
9% scored by local pathologists



*Dworak et al. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:19–23.

Seymour MT, et al. *J Clin Oncol* 2019;37(suppl):abstr 3504.

NEOAJUVANTNO ZDRAVJENJE DČ ZAKLJUČEK

- **SIGNIFIKANTNEGA VPLIVA NA DFS – NI**
- **SIGNIFIKANTNI VPLIV NA DOWN-STAGING**
- **SIGNIFIKANTNO ↓ INKOMPLETNIH RESEKCIJ**

NEOADJUVANTNO ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA RAKA DANKE

- ↓ LOKALNIH PONOVIČEV
- ↑ CELOKUPNO PREŽIVETJE IN PREŽIVETJE BREZ PONOVIČVE BOLEZNI
- OHRANITEV KAKOVOSTI ŽIVLJENJA – OHRANITEV ANALNEGA SFINKTRA

DOLOČANJE TVEGANJA

- ODDALJENOST OD CRM
- GLOBINA MESOREKTALNE INVAZIJE
- ZAJETJE BEZGAVK
- EMVI

OCENA STADIJA -MRI

- VISOKO KAKOVOSTNI MRI:

CRM

EKSTRAMURALNA VENSKA INVAZIJA (EMVI)

ZAJETJE LEVATORJEV

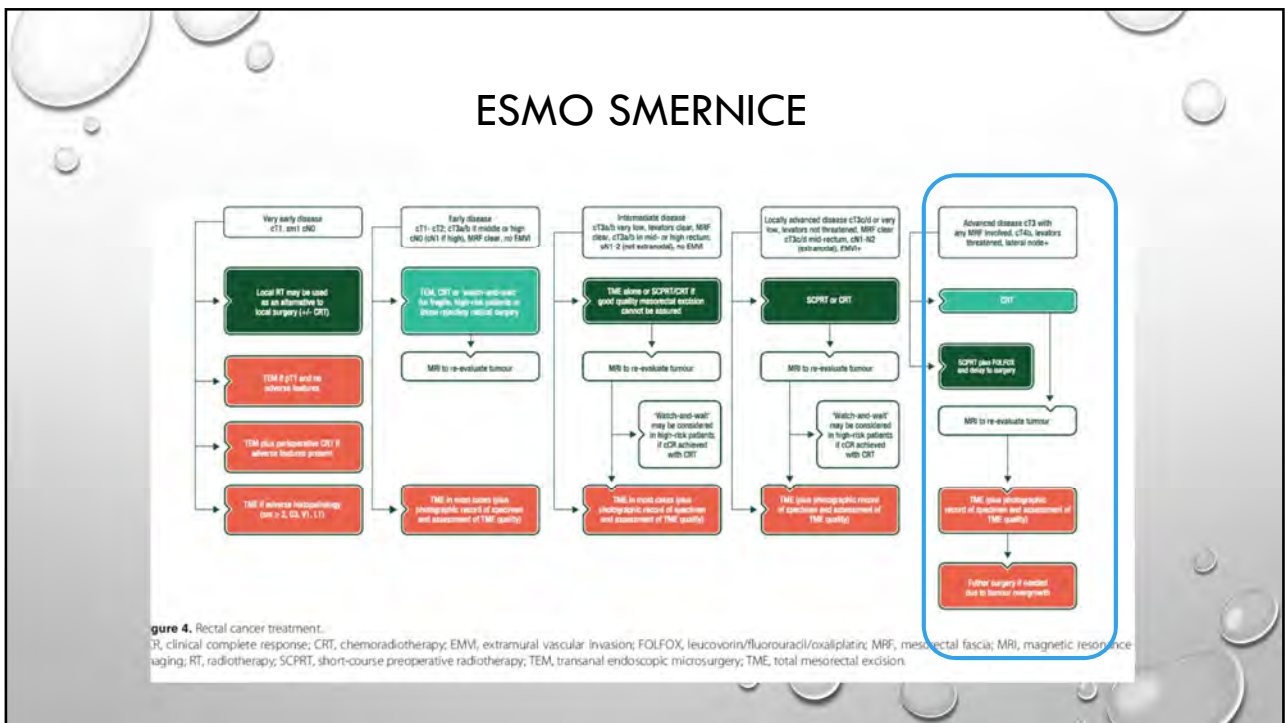
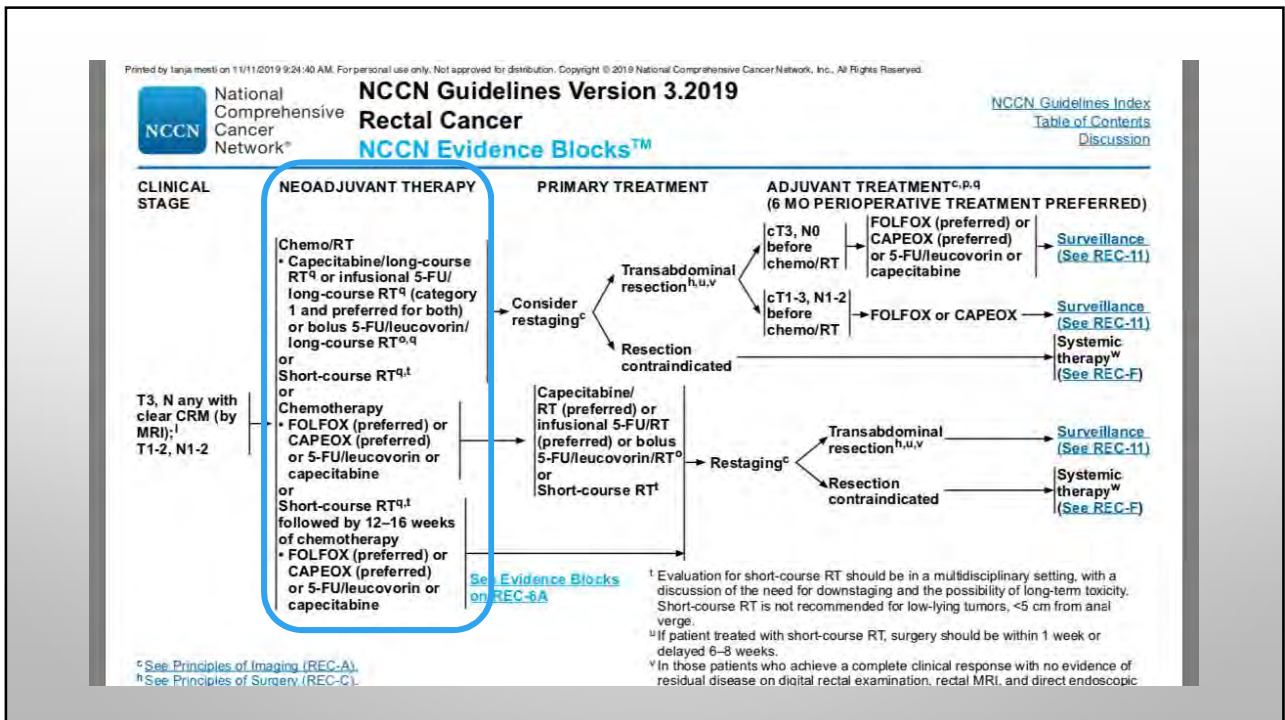
CT SUBSTADIJ (CT3C AND CT3D)

CN STADIJ

- Kururg
- Neoadjuvantna CRT, SCRT ali KT+ CRT/SCRT

MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA

- KRATEK REŽIM RT, OPERACIJA V NEKAJ DNEH
- KRATEK REŽIM RT, ODLOG DO OPERACIJE
- DOLG REŽIM CRT, OPERACIJA 6-10 TEDNOV PO ZAKLJUČKU
- DOLG REŽIM CRT, W&W (NCCN, ESMO)
- NEOADJUVANTNO XELOX/FOLFOX, SLEDI DOLG REŽIM CRT, ODLOG DO OPERACIJE (NCCN)
- KRATEK REŽIM RT, SLEDI XELOX/FOLFOX, ODLOG DO OPERACIJE (ESMO)



PREOPERATIVNA VS. POSTOPERATIVNA CRT

- ↓ TOKSIČNOST
- ↑ OHRANITEV ANALNEGA SFINKTRA
- ↑ KOMPLIANCA
- ↑ OBČUTLJIVOST NA ZDRAVLJENJE
- ↑ LOKALNA KONTROLA

KRATEK IN DOLGI REŽIM OBSEVANJA

- KRATEK 5X5 GY
 - ↓ AKUTNA TOKSIČNOST
 - ↑ PRIJAZNO ZA BOLNIKA
- DOLG 50,4 – 54 GY V 5,5-6 ZAPOREDNIH TEDNIH
 - ↓ POZNA TOKSIČNOST
 - V KOMBINACIJI S KT

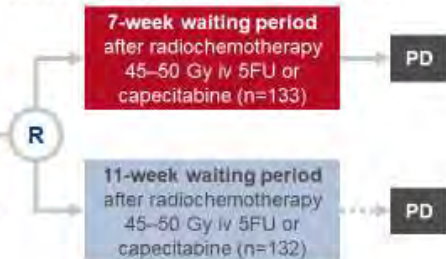
483: Does a longer waiting period after neoadjuvant radiochemotherapy improve the oncological prognosis of rectal cancer? Three-year follow-up results of the GRECCAR-6 randomized multicentre trial – Lefevre JH, et al

Study objective

- To assess whether a long waiting period between radiochemotherapy and resection in patients with rectal cancer impacts the rate of cPR (ypT0N0) in the GRECCAR6 trial

Key patient inclusion criteria

- Mid-low rectal cancer
 - cT3-T4N0 or TxN+ M0
 - ECOG PS 0–1
- (n=265)



PRIMARY ENDPOINT

- Pathologic complete response (ypT0N0) rate

SECONDARY ENDPOINTS

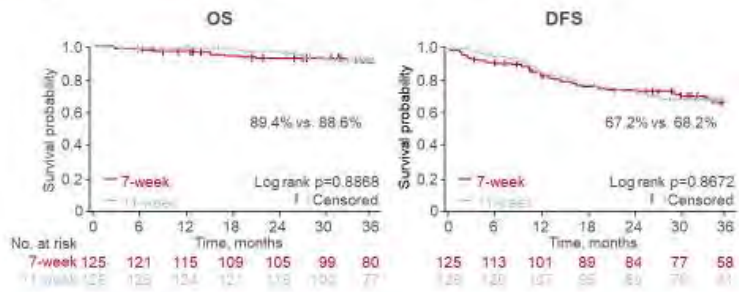
- OS, DFS, rate of recurrence

Lefevre JH, et al. J Clin Oncol 2019;37(Suppl) Abstr 483

483: Does a longer waiting period after neoadjuvant radiochemotherapy improve the oncological prognosis of rectal cancer? Three-year follow-up results of the GRECCAR-6 randomized multicentre trial – Lefevre JH, et al

Key results

- The pathologic complete response (ypT0N0) rate was 15% and 17.4% in the 7- and 11-week groups, respectively (p=0.5983)



Lefevre JH, et al. J Clin Oncol 2019;37(Suppl) Abstr 483

483: Does a longer waiting period after neoadjuvant radiochemotherapy improve the oncological prognosis of rectal cancer? Three-year follow-up results of the GRECCAR-6 randomized multicentre trial – Lefevre JH, et al

Key results (cont.)

| Outcomes at 3 years, % | 7-week | 11-week | p-Value |
|-------------------------------------|--------|---------|---------|
| Metastatic recurrence | 24.3 | 25.4 | 0.8589 |
| Local recurrence | 8.6 | 9.7 | 0.5780 |
| in patients achieving ypT0N0 (n=43) | | | |
| OS | 89 | 95 | 0.2597 |
| Metastatic recurrence | 5 | 29 | 0.0045 |
| Local recurrence | 11 | 0 | 0.0357 |

Conclusions

- In patients with rectal cancer, there was no difference on pathologic complete response rate or survival and recurrence between a 7- or 11-week waiting period after neoadjuvant radiochemotherapy
- It is suggested that surgery should be performed around 7–8 weeks after radiochemotherapy in the absence of a rectal sparing strategy

Lefevre JH, et al. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):Abstr 483

486: Total neoadjuvant therapy with short course radiation compared to concurrent chemoradiation in rectal cancer – Chapman W Jr, et al

Study objective

- To assess whether short course radiation in the total neoadjuvant therapy setting impacts outcomes as compared with concurrent chemoradiation

Key patient inclusion criteria

- Stage II or III rectal cancer (n=388)

Flowchart:

```

    graph LR
      A[Key patient inclusion criteria  
• Stage II or III rectal cancer  
(n=388)] --> B((R))
      B --> C[Short course radiation in total  
neoadjuvant therapy setting  
(SC-TNT)*  
(n=152)]
      B --> D[Concurrent chemoradiation  
(CRT)†  
(n=236)]
      C --> E[PD]
      D --> F[PD]
    
```

ENDPOINTS

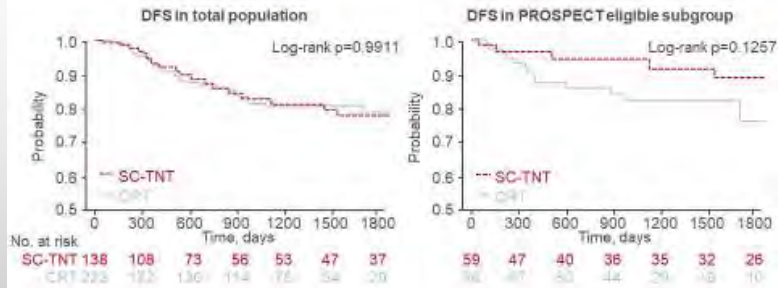
- Downstaging by pCR and neoadjuvant rectal (NAR) score, DFS

*25–35 Gy 5 fractions followed by CAPOX or FOLFOX;
 †50–55 Gy 25–28 fractions with concurrent 5FU or capecitabine

Chapman W Jr, et al. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):Abstr 486

486: Total neoadjuvant therapy with short course radiation compared to concurrent chemoradiation in rectal cancer – Chapman W Jr, et al

Key results



Chapman W Jr, et al. J Clin Oncol 2019;37(Suppl) Abstr 486

486: Total neoadjuvant therapy with short course radiation compared to concurrent chemoradiation in rectal cancer – Chapman W Jr, et al

Key results (cont.)

| Outcomes, % | Short course radiation | Concurrent chemoradiation | p-value |
|----------------|------------------------|---------------------------|---------|
| Downstaging | | | |
| pCR | 38 (25) | 45 (19) | 0.16 |
| NAR <a | 55 (36) | 65 (28) | 0.07 |
| Any recurrence | 21 (14.9) | 32 (14.3) | 0.87 |

Conclusion

- In patients with rectal cancer, the use of short course radiation demonstrated comparable effectiveness as concurrent chemoradiation with similar DFS although short course radiation may provide better downstaging

Chapman W Jr, et al. J Clin Oncol 2019;37(Suppl) Abstr 486

ZAKLJUČKI

- **NEOADJUVANTNA KT UČINKOVITA PRI ZGODNJEM RAKU DEBELEGA ČREVESA**
- **NEOADJUVANTNA KT/RT PRI ZGODNJEM RAKU DANKE:**
 - **KRATKOTRAJNI REŽIM RT! – BOLJŠI DOWNSTAGING, OB PODOBNIM DFS KOT DOLGI REŽIM RT**
 - **OPERACIJA PO 7 TEDNIH! - NI RAZLIKE MED 7 ALI 11 TEDNIH PAVZE PO KT/RT**

Pomen neoadjuvantnega zdravljenja raka trebušne slinavke

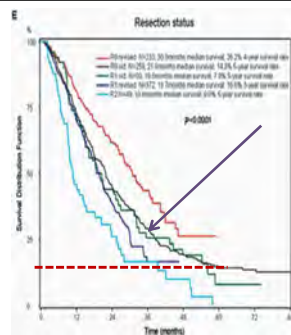
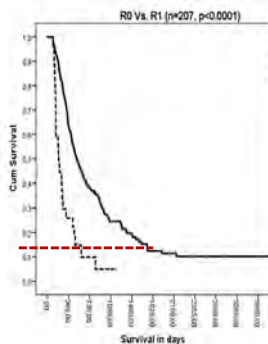
Janja Ocvirk

Ljubljana, 15.11.2019

Currability of the resection:

R0 vs. R1 (all, n = 223)

| | P1 | P2 | All | p |
|-----------------------------------|-------------|---------------------|--------------------------|-------|
| R 0 resection (n = 223) | 70 84.3% | 124 88.6% | 194 87% | 0.239 |




16.7 vs. 6.5 months, Log Rank < C

Hinner Hartwig, MD; Dinko Haskovc, MD; Ulf Hoyer, MD; Alexander Ghob, Frank Bergmann, MD; Oliver Strobel, MD; Markus W. Blichner, MD; and Jens Werner, MD

Limitations of adjuvant treatment

- Approximately 20% of patients with PC are candidates for surgery at diagnosis
- R0 resection rates for resectable PC is 50–70%
- This percentage is lower in borderline disease
- Administration of planned adjuvant chemotherapy may be limited by post-operative complications and early relapse
- It is reported that between 25-50% of patients received no post-operative chemotherapy

Versteijne et al, BJS 2018;
Ducreux et al, Ann Oncol 2015.



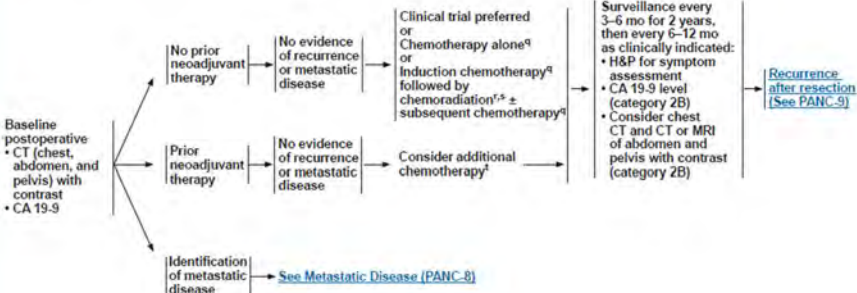
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2019
Pancreatic Adenocarcinoma

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

POSTOPERATIVE ADJUVANT TREATMENT^{1,2}

SURVEILLANCE



¹See [Principles of Chemotherapy \(PANC-F\)](#).

²Adjuvant treatment should be administered to patients who have adequately recovered from surgery; treatment should be initiated within 12 weeks. If systemic chemotherapy precedes chemoradiation, restaging with imaging should be done after each treatment modality.

³See [Principles of Radiation Therapy \(PANC-G\)](#).

⁴Patients who have received neoadjuvant chemoradiation or chemotherapy may be candidates for additional chemotherapy following surgery and multidisciplinary review. The adjuvant therapy options are dependent on the response to neoadjuvant therapy and other clinical considerations.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2019, 11/26/18 © 2018 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PANC-5

Adjuvant therapy

R0 resection

- Gemcitabin + capecitabine - PS (2)
- mFOLFIRINOX - PS (0-1)

R1 resection

- RT+ChT
- mFOLFIRINOX - PS (0-1)

Adjuvant therapy

- Results of numerous randomized trials and meta-analysis: survival is prolonged if patients are resected after R0 and additionally treated with adjuvant ChT

Objectives of neo-adjuvant treatment

- Increase the rate of R0 resections
- Increase OS in these patients
- Early treatment of micrometastatic disease
- May reduce unnecessary surgical resection in patients with aggressive disease that develop early recurrence

However...

- Tumour tissue is needed before treatment; this can be difficult
- Biliary drainage with a metal stent may be needed

OS, overall survival.

Neoadjuvant treatment

- Data on neoadjuvant therapy are limited
- Schemes vary: most recommended
 - m- FOLFIRINOX
 - gemcitabine + nab-paclitaxel

FOLFIRINOX versus gemcitabine/nab-paclitaxel for neoadjuvant treatment of resectable and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma:

- In a propensity matched analysis of 166 patients using the same preoperative variables, the average treatment effect of FOLFIRINOX was to increase OS by 4.9 months above G-nP (P=0.012).
- Conclusions: FOLFIRINOX and Gem Abraxane are viable options for neoadjuvant treatment of PDA. In this study, FOLFIRINOX was associated with a 4.9 month improvement in OS when compared to G-nP in the neoadjuvant setting after adjusting for covariates.

Dhir M, Zenati MS, Hamad A, et al: FOLFIRINOX versus gemcitabine/nab-paclitaxel for neoadjuvant treatment of resectable and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: A propensity matched analysis. 2018 Society of Surgical Oncology Annual Cancer Symposium. Abstract 7. Presented March 23, 2018.

What is the best treatment option for this patient?

- We do not have data from many randomised phase III trials
- Most studies reported an incremental change in the rate of R0 resections with neo-adjuvant treatment
- However, most studies were with old or less effective chemotherapy
- Available data for active, modern regimens come from single-centre trials

What is the best treatment option for this patient?

Neo-adjuvant versus Adjuvant – chemoradiation (CRT)



N=110 BRPC planned, N=57 BRPC enrolled, Primary endpoint: 2-year survival

| | Neoadjuvant CRT | Adjuvant CRT | |
|------------------------------|-----------------|--------------|------------------|
| 2-year survival – ITT | 40% | 26% | P=0.004 |
| Median OS (months) - ITT | 21 | 12 | HR 1.97; P=0.028 |
| R0 resection rate - ITT | 51% | 26% | P=0.004 |
| R0 resection rate - resected | 82% | 33% | P=0.010 |
| Positive lymph nodes | 0.5±0.9 | 1.9±1.6 | P=0.004 |

Jang J-Y, et al. Annals of Surgery 2018.

Neoadjuvant therapy utilization for pancreatic cancer among high volume surgical centers: Is it a marker of quality?

- Of 20,119 patients undergoing resection at 107 high volume centers, 2,952 (14.7%) received neoadjuvant therapy.
- These five hospitals had the longest median OS at 28.9 months, compared to 21.1 months for low neoadjuvant utilizers (p<0.0001). R0 resection occurred more frequently at high neoadjuvant centers (86% vs 77% at low neoadjuvant centers, p<0.0001).

Fisher A, Abbott D, Campbell-Flohr S, et al: Neoadjuvant therapy utilization for pancreatic cancer among high volume surgical centers: Is it a marker of quality? 2018 Society of Surgical Oncology Annual Cancer Symposium. Abstract 59. Presented March 23, 2018.

Median survival after upfront resection data from the literature

Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer

E. Tomason¹, J. A. Vogel², M. G. Bronkhorst³, J. R. C. Bouffard⁴, J. W. Whitlock⁵, J. G. Hwang⁶, C. H. A. van Rijckevorsel⁷, R. G. van Leeuwen⁸, C. E. N. Rhee⁹ and G. van Tilburg¹⁰ on behalf of the Dutch Pancreatic Cancer Group

Table 3 Median overall survival, resection rate and R0 rate after upfront surgery reported in 12 studies

| Reference | No. of patients | Median age (years) | Median OS (months) | Resection rate, ITT (%) | R0 rate (%) | Patients with positive lymph nodes (%) ^a |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|---|
| Casadei et al. ¹⁵ | 20 | 67.5 | 19.5 | 75 | 33 | 87 |
| Golcher et al. ¹⁶ | 53 | 65.1 | 14.4 | 70 | 70 | 57 |
| Bao et al. ¹⁷ | 78 | 68.1 | 17.9 | 77 | 75 | 58 |
| Rapitis et al. ¹⁸ | 102 | 64.1 | 12 | 32.7 | n.r. | n.r. |
| Tzeng et al. ¹⁸ | 52 | 61.9 | 25.3 | 92 | 81 | 81 |
| Fujii et al. ¹⁹ | 71 | 63 | 13.1 | 70 | 40 | 92 |
| Fujii et al. ²¹ | 233 | 67 | 23.5 | 97.6 | 70.1 | 71 |
| Barbier et al. ²² | 85 | 64 | 17 | 79 | 67 | 64 |
| Pisapalozova et al. ²³ | 92 | 65.1 | 13 | 74 | 79 | 62 |
| Kato et al. ²⁴ | 624 | 63.8 | 12.6 | 86.4 | 65.9 | 57 |
| Hirono et al. ²⁵ | 331 | R: n.r. BR-A: 69.6 | R: 20.9 BR-V: 16.3 BR-A: 12.4 | R: 89.5 BR-V: 92 BR-A: 83.1 | R: n.r. BR-V: n.r. BR-A: 62.1 | R: n.r. BR-V: n.r. BR-A: 74.8 |
| Murakami et al. ²⁶ | 25 | 67.1 | 11.6 | 92 | 17 | 78 |
| Total | 1746 | Range 61.9-69 | 14.8 | 81.3 (79.4, 83.1) | 66.9 (64.2, 69.6) | 64.8 (62.0, 67.5) |

Values in parentheses are 95 per cent confidence intervals. ^aAmong patients who underwent resection of pancreatic cancer. †Mean age, ‡Including patients with unresectable pancreatic tumours, who were not reported separately. §Including patients who received neoadjuvant treatment. OS, overall survival; ITT, intention to treat; R, resectable; n.r., not reported; BR-V, borderline resectable with venous involvement; BR-A, borderline resectable with arterial involvement.

14.2 months (P1) vs. 15.7 months (P2)
Log Rank = 0.16

Median survival after neoadjuvant onco data from the literature

Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer

E. Tomason¹, J. A. Vogel², M. G. Bronkhorst³, J. R. C. Bouffard⁴, J. W. Whitlock⁵, J. G. Hwang⁶, C. H. A. van Rijckevorsel⁷, R. G. van Leeuwen⁸, C. E. N. Rhee⁹ and G. van Tilburg¹⁰ on behalf of the Dutch Pancreatic Cancer Group

Table 4 Median overall survival, resection rate and R0 rate after neoadjuvant treatment reported in 35 studies

| Reference | No. of patients | Median age (years) | Median OS (months) | Resection rate, ITT (%) | R0 rate (%) | Patients with positive lymph nodes (%) ^a |
|-----------------------------------|-----------------|--------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---|
| Palmer et al. ²⁷ | 50 | 66 | 15.6 | 54 | 74 | 56 |
| Casadei et al. ¹⁵ | 19 | 71.5 | 22.4 | 61 | 64 | 55 |
| Golcher et al. ¹⁶ | 33 | 65.5 | 17.4 | 58 | 90 | 32 |
| Esch et al. ²⁸ | 86 | 55.9 | 22.7 | 74 | 98 | 38 |
| Heinrich et al. ²⁹ | 29 | 55 | 26.5 | 89 | 80 | 64 |
| La Scodari et al. ³⁰ | 41 | 59.3 | 9.4 | 63 | 81 | 50 |
| Tamini et al. ³¹ | 34 | 61.6 | 15.5 | 50 | 100 | 24 |
| Small et al. ³² | 17 | 62 | R: 10.2 BR: 11.2 | R: 45 BR: 30 | n.r. | 0 |
| Esmat et al. ³³ | 13 | 60 | 24.1 | 69 | 92 | n.r. |
| Kim et al. ³⁴ | 62 | 64.1 | R: 26.5 BR: 16.4 | R: 67 BR: 72 | 85 | 44 |
| O'Reilly et al. ³⁵ | 38 | 73 | 27.2 | 71 | 74 | 67 |
| Shah et al. ³⁶ | 13 | 64 | 11 | 62 | n.r. | 13 |
| Dalrymple et al. ³⁷ | 19 | 61 | 10 | 60 | 78 | n.r. |
| Cheng et al. ³⁸ | 38 | 66 | 32 | 82 | 97 | 10 |
| Katz et al. ³⁹ | 22 | 64 | 21.7 | 68 | 93 | 33 |
| Oh et al. ⁴⁰ | 38 | 59 | 21.2 | 61 | 78 | 4 |
| Tzeng et al. ¹⁸ | 141 | 63 | 19.1 | 59.6 | 91.7 | 48.8 |
| Tzeng et al. ¹⁸ | 115 | 65.5 | 28 | 89.9 | 99.8 | 51.5 |
| Fujii et al. ²¹ | 21 | 66 | 29.1 | 86 | 100 | 17 |
| Fujii et al. ²¹ | 40 | 65 | 24.9 | 90 | 88 | 39 |
| Hepco et al. ⁴¹ | 11 | 61.6 | 20 | 70 | 100 | n.r. |
| Mason et al. ⁴² | 18 | 63 | 21.7 | 80 | 97 | 33 |
| Takai et al. ⁴³ | 30 | 61.8 | 19.2 | 70 | n.r. | n.r. |
| Barbier et al. ²² | 88 | 65 | 15 | 43 | 92 | 29 |
| Patel et al. ⁴⁴ | 18 | 67 | 16.6 | 50 | 89 | n.r. |
| Pisapalozova et al. ²³ | 144 | 64 | 15 | 53.0 | 79.2 | 28 |
| Choung et al. ⁴⁵ | 57 | 64.1 | 16.4 | 56 | 97 | 34 |
| Dhoke et al. ⁴⁶ | 50 | 63.5 | 17.2 | 58 | 93 | 28 |
| Boone et al. ⁴⁷ | 81 | 64.1 | R: 20 BR: 22 | R: 95 BR: 80 | R: 86 BR: 70 | n.r. |
| Rose et al. ⁴⁸ | 84 | 66 | 23.6 | 48 | 87 | 58 |
| Moring et al. ⁴⁹ | 14 | 67.2 | 14.4 | 29 | 100 | n.r. |
| She et al. ⁵⁰ | 99 | R: 66.41 BR: 66.01 BR-A: 66.01 | R: 59.3 BR: 59.6 BR-A: 16 | R: 100 BR: 91 BR-A: 64 | R: 98 BR: 87 BR-A: 81 | n.r. |
| Rasthik et al. ⁵¹ | 121 | 67 | 17 | 45.5 | 98.4 | 63.6 |
| Hirono et al. ²⁵ | 46 | 69.6 | 15 | 67 | 80 | 78 |
| Murakami et al. ²⁶ | 25 | 67.1 | 11.6 | 92 | 17 | 78 |
| Total | 1736 | Range 59-73 | 16.8 months | 66.0 (63.7, 68.2) | 86.8 (84.6, 89.7) | 43.8 (42.4, 47.1) |

- Neo adj. Onco:**
- Less resections
 - More R0
 - More N0
 - Improved long-term survival

Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05)

PRESENTED AT: **2019 Gastrointestinal Cancers Symposium** | #GI19
Slides are property of the author. Permission required for reuse. Presented by: Michiaki Unno, Tohoku University

Presented By Michiaki Unno at 2019 Gastrointestinal Cancer Symposium

Prep-02/JSAP-05 phase II/III study

Resectable PDAC

R

Surgery + Adjuvant (S-1) Up-S N=180

Neoadjuvant (GS) + Surgery + Adjuvant (S-1) NAC-GS N=180

Stratification

- CA19-9
- Institutions

Primary endpoint

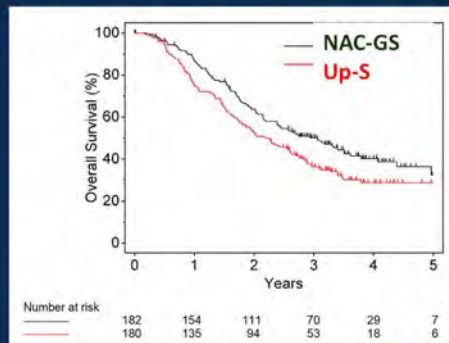
- Overall survival in PIII
- Resection rate in PII

Enrollment was started on Jan. 4th, 2013

PRESENTED AT: **2019 Gastrointestinal Cancers Symposium** | #GI19
Slides are property of the author. Permission required for reuse. Presented by: Michiaki Unno, Tohoku University

Presented By Michiaki Unno at 2019 Gastrointestinal Cancer Symposium

Overall Survival (ITT)



- Overall survival
 - NAC-GS: **36.72** months (28.68 – 43.32)
 - Up-S: **26.65** months (21.00 – 31.32)
 - HR: 0.72 (95%CI: 0.55– 0.94)
 - stratified log-rank test: p=0.015
- 2-year OS
 - 63.7% vs 52.5%

PRESENTED AT: **2019 Gastrointestinal Cancers Symposium** | #GI19
 Slides are property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: Michiaki Unno, Tohoku University

Presented By Michiaki Unno at 2019 Gastrointestinal Cancer Symposium

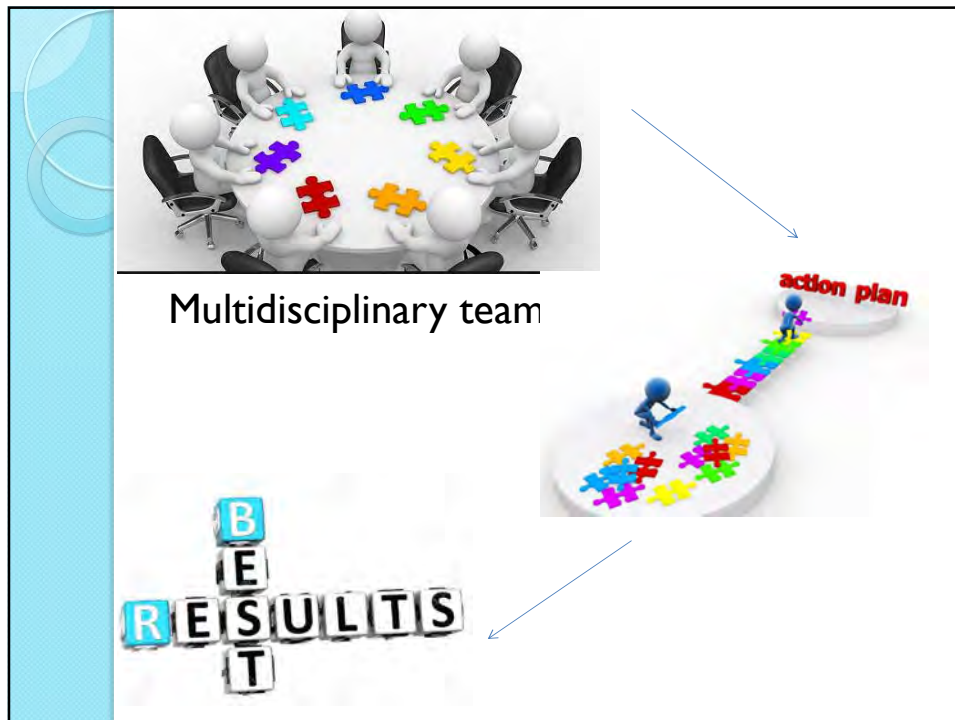
Summary

- The median OS was 36.72 months in NAC-GS group as compared with 26.65 months in Up-S group (HR for death, 0.72, 95%CI 0.55-0.94, p=0.015).
- Grade 3 or 4 adverse events frequently (72.8%) observed in NAC-GS were leukopenia or neutropenia. However, NAC-GS was safe and feasible.
- Lymph node metastasis was significantly decreased in NAC-GS group (59.6% vs 81.5%)

PRESENTED AT: **2019 Gastrointestinal Cancers Symposium** | #GI19
 Slides are property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: Michiaki Unno, Tohoku University

Presented By Michiaki Unno at 2019 Gastrointestinal Cancer Symposium



How do we define borderline resectable PC?

- A **multidisciplinary team** is required for definition of borderline resectable pancreatic cancer
- **Borderline resectable** lesions can be defined as those where there is a high likelihood of an **incomplete resection**


National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines, Version 3.2017 Pancreatic Adenocarcinoma.
www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf. Accessed 28 September 2017.

Borderline resectable

Neoadjuvant treatment

- mFOLFIRINOX
- (Gemcitabine based ChT)
- RT+ChT

Printed by Jajna Ocvirk on 3/6/2019 8:54:53 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2019 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.



**National
Comprehensive
Cancer
Network®**

NCCN Guidelines Version 1.2019
Pancreatic Adenocarcinoma

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

BORDERLINE RESECTABLE^{1,1} NO METASTASES

Borderline resectable

- Biopsy, EUS-FNA preferred^{1,p}
- Consider staging laparoscopy¹
- Baseline CA 19-9ⁿ

Biopsy positive → Consider ERCP with stent placement^q → Neo-adjuvant therapy^m → Pancreatic protocol CT or MRI (abdomen) • Chest/pelvic CT^c • Post-treatment CA 19-9ⁿ → Consider staging laparoscopy if not previously performed

Biopsy positive → Repeat biopsy → Biopsy positive → Same as above

Cancer not confirmed (exclude autoimmune pancreatitis) → Refer to high-volume center for evaluation

TREATMENT

Surgical resection¹ → [See Adjuvant Treatment and Surveillance \(PANC-5\)](#)

Unresectable at surgery^{1,q} → [See PANC-4](#)

Disease progression precluding surgery¹ → [See Locally Advanced \(PANC-6\) or Metastatic Disease \(PANC-8\)](#)

¹Imaging with contrast unless contraindicated.

^{1p}See Principles of Stent Management (PANC-B).

^{1q}See Criteria Defining Resectability Status (PANC-C).

²See Principles of Surgical Technique (PANC-D) and Pathologic Analysis: Specimen Orientation, Histologic Sections, and Reporting (PANC-E).

³See Principles of Diagnosis, Imaging, and Staging (PANC-A).

⁴There is limited evidence to recommend specific neoadjuvant regimens off-study, and practices vary with regard to the use of chemotherapy and chemoradiation. See Principles of Chemotherapy (PANC-F) for acceptable neoadjuvant options. Subsequent chemoradiation is sometimes included; see Principles of Radiation Therapy (PANC-G). Most NCCN Member Institutions prefer neoadjuvant therapy at or coordinated through a high-volume center.

⁵Elevated CA 19-9 does not necessarily indicate cancer or advanced disease. CA 19-9 may be elevated as a result of biliary infection (cholangitis), inflammation, or obstruction, benign or malignant. In addition, CA 19-9 will be undetectable in Lewis antigen-negative individuals (See Discussion).

⁶See Principles of Palliation and Supportive Care (PANC-H).

⁷Core biopsy recommended, if possible, to obtain adequate tissue for possible ancillary studies.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PANC-3

Conclusions

- Pancreatic cancer surgery requires an experienced team and high-volume centres
- Adjuvant treatment is still the standard, although neo-adjuvant treatment has a good rationale
- Adjuvant treatment in super-fit patients: mFOLFIRINOX, in remaining patients gemcitabine (+/- CPC in R0) can be considered
- Borderline patients have to be discussed in multidisciplinary groups.
- Neo-adjuvant treatment is preferred, with active chemotherapy treatments

LOKALNO NAPREDOVALI TUMOR TREBUŠNE SLINAVKE

(PRIKAZ PRIMERA)

Katja Leskovšek, dr. med.

Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

Oktober 2018

57 ♂

Hujšanje, zmanjšan apetit, bolečina v trebuhu (ki se širi navzad)

CT trebuha: hipodenzen infiltrat **korpusa pankreasa**
- obrašča lienalno veno in arterijo, vrašča v razcepišče celiakalnega trunkusa, tesen kontakt z zač. delom skupne hepatične arterije in z dorzalno steno želodca

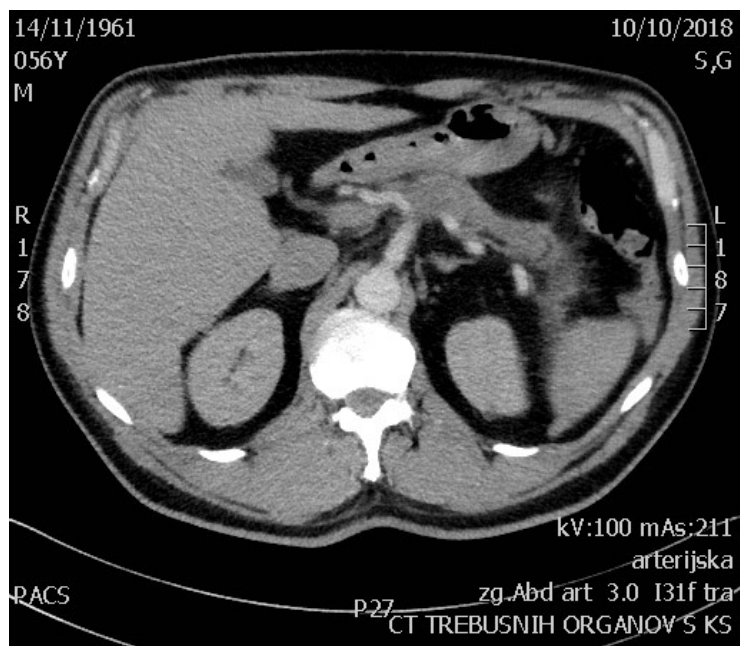
- spremenjeno peripankreatično maščevje
- 12 mm bezgavka med skupno hepatično art. in dorz. steno želodca

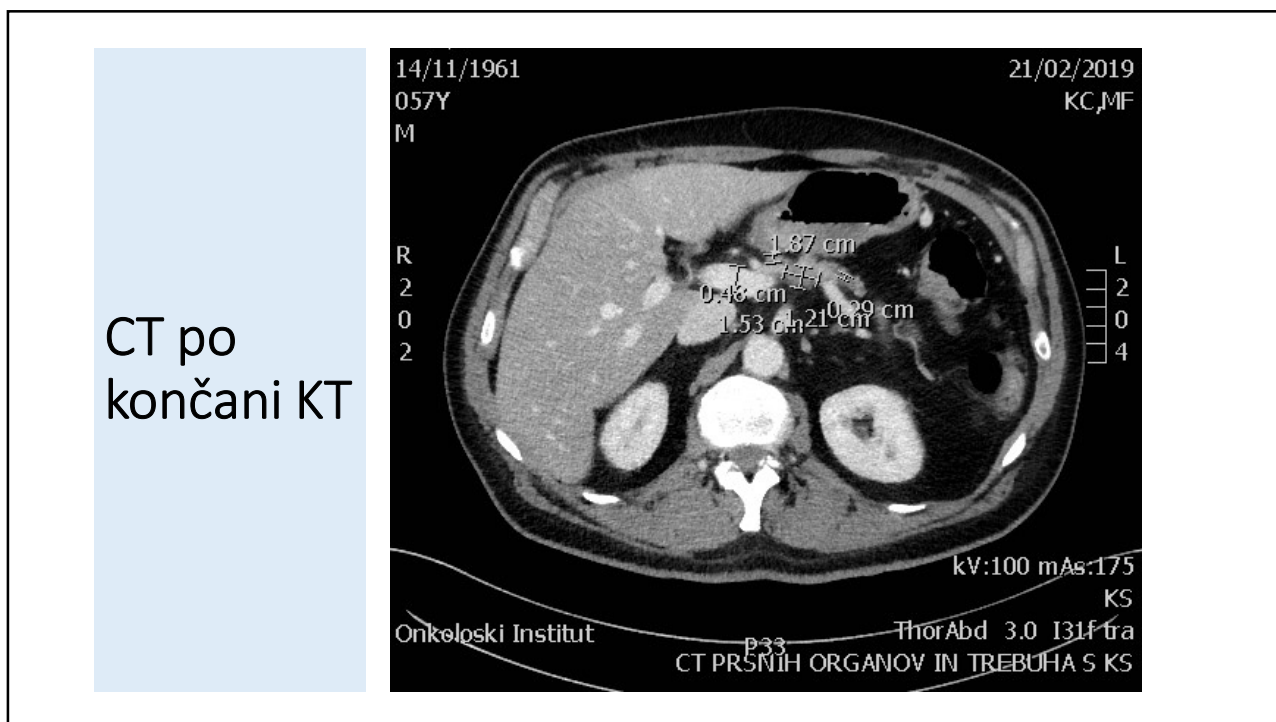
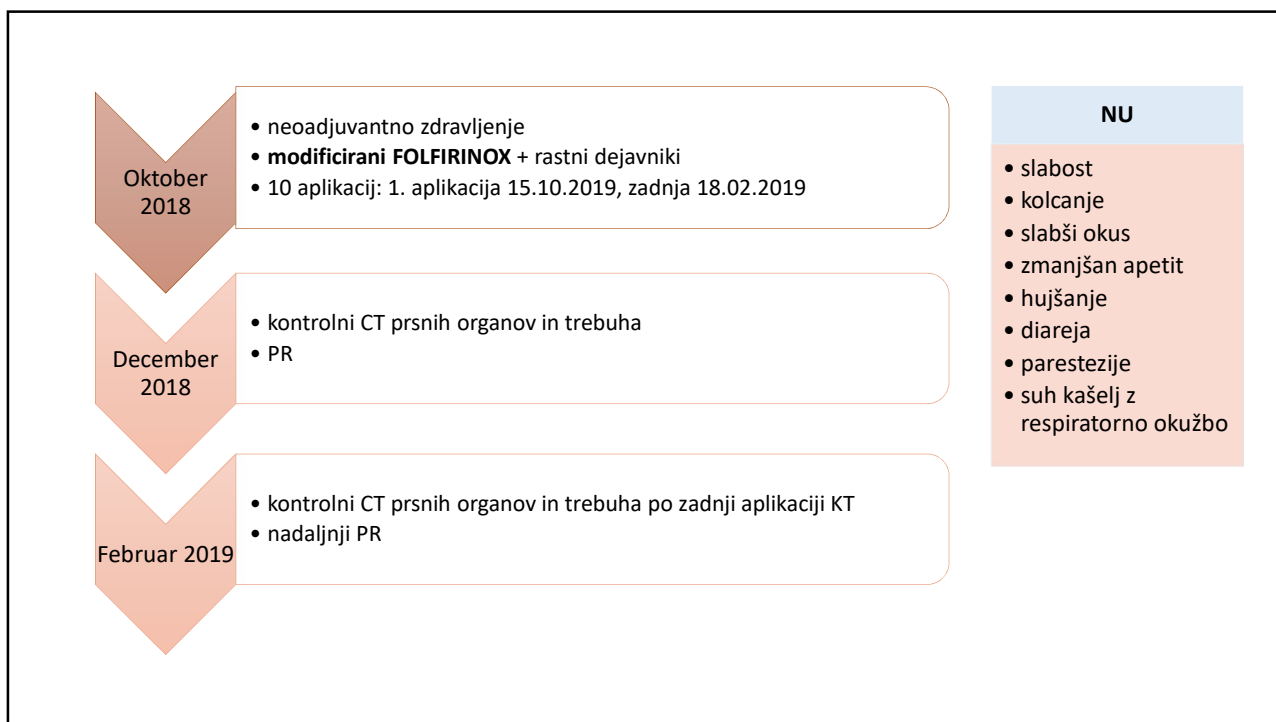
1. pregled pri internistu onkologu

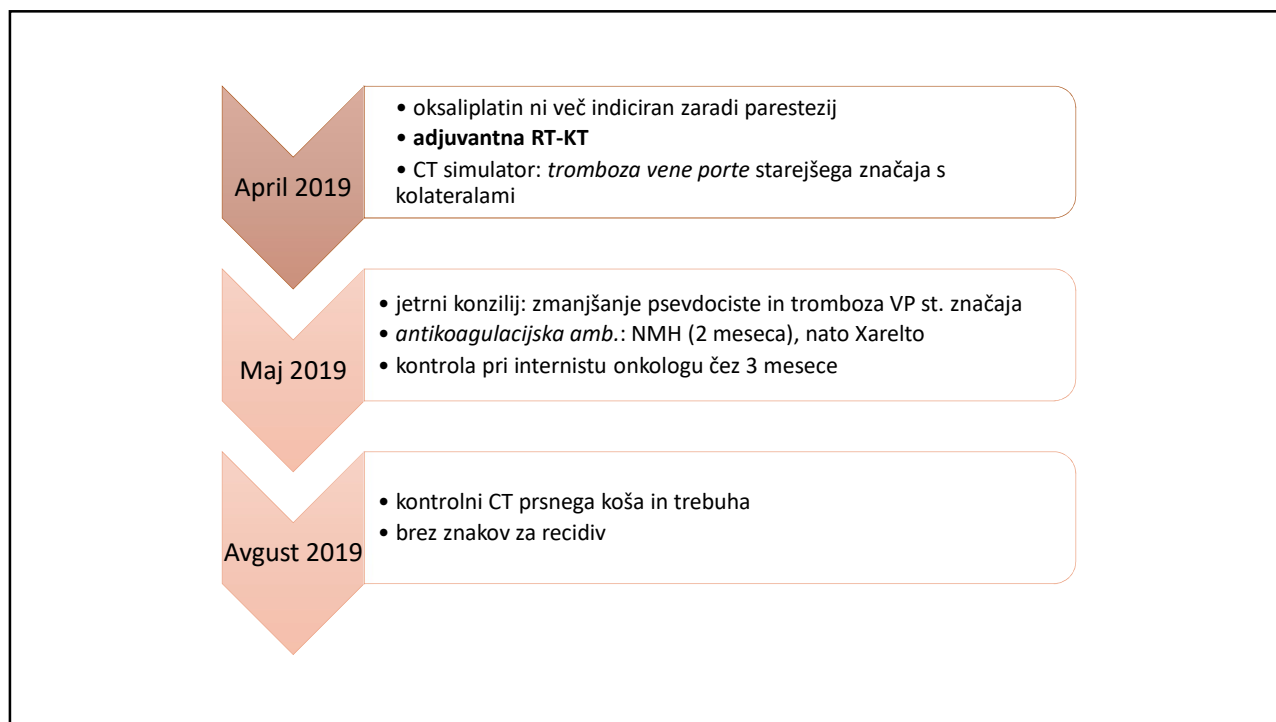
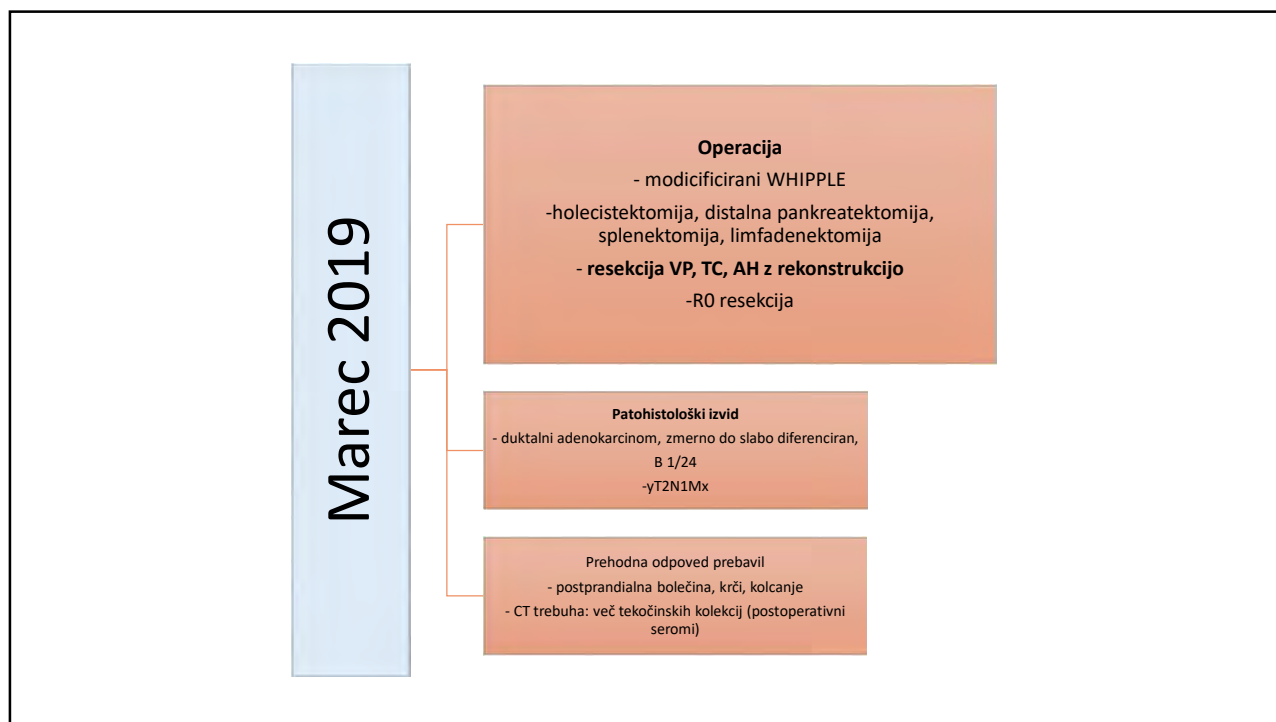
1. pregled pri internistu onkologu

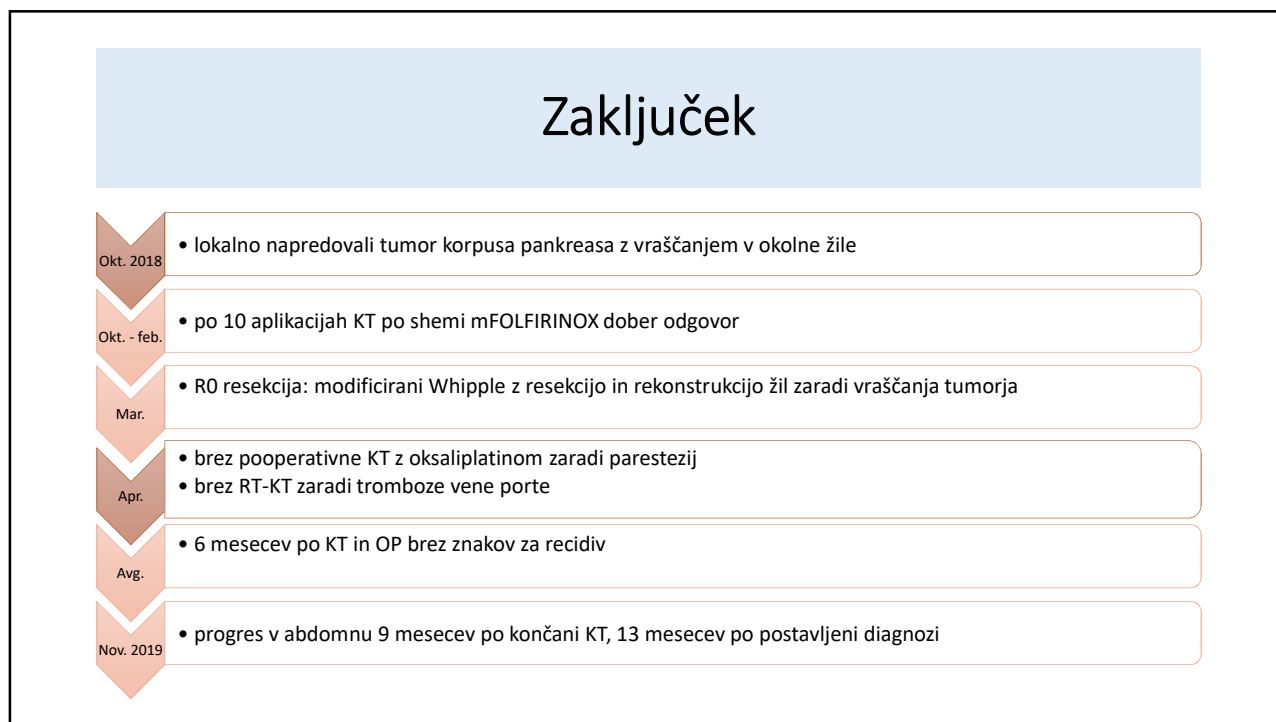
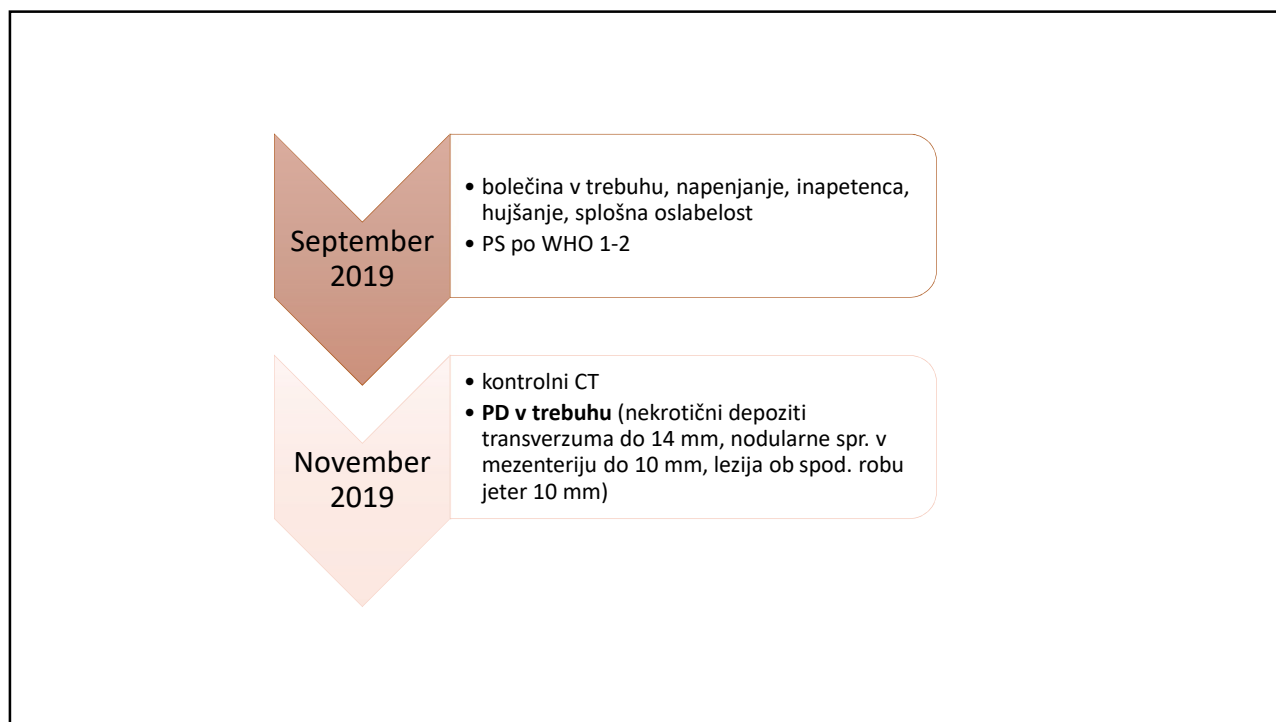
- DA: negativna za rakava obolenja
- Pridružene bolezni:
 - ankilozirajoči spondilitis
 - PSVT
 - BCC na nogi (resekcija R0 - jan. 2018)
 - sindrom nemirnih nog
 - hiperlipidemija
- PS po WHO 0
- Ca 19-9: 92

CT pred
pričetkom
KT











Hvala!



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Pomen neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja pri raku sečnega mehurja

Specializanti: Dijana Babić, Anja Kovač, Luka Dobovišek, Luka Čavka, Valentina Jerič Horvat

Mentorici: Breda Škrbinc, Simona Borštnar

OI Ljubljana

DIO 2019

14.-15.11.2019

Tabela 8: Incidenca raka (brez primerov registriranih samo iz zdravniških poročil o vzroku smrti) po stadiju, lokaciji in spolu, Slovenija 2016.

Table 8: Cancer incidence (without cases registered from death certificates only) by stage, by site and by sex, Slovenia 2016.

| Šifra MKB ICD code | Primarna lokacija Primary site | Spol Sex | Število novih primerov Number of new cases | Stadij | | | | | | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------|---|---------|------|-----------|------|----------|------|---------|-----|
| | | | | Omejen | | Razširjen | | Razsejan | | Neznan | |
| | | | | Število | %* | Število | %* | Število | %* | Število | %* |
| | | | | Stage | | | | | | | |
| Localized | | Regional | | Distant | | Unknown | | | | | |
| Number | %* | Number | %* | Number | %* | Number | %* | | | | |
| C65 Ledvični meh Renal pelvis | | M | 22 | 8 | 36,4 | 7 | 31,8 | 7 | 31,8 | 0 | 0 |
| | | Ž | 11 | 5 | — | 3 | — | 3 | — | 0 | — |
| C66 Sečevod Ureter | | M | 15 | 10 | 66,7 | 2 | 13,3 | 3 | 20,0 | 0 | 0 |
| | | Ž | 5 | 3 | — | 1 | — | 0 | — | 1 | — |
| C67 Sečni mehur Bladder | | M | 251 | 197 | 78,5 | 32 | 12,7 | 20 | 8,0 | 2 | 0,8 |
| | | Ž | 114 | 76 | 66,7 | 31 | 27,2 | 7 | 6,1 | 0 | 0 |



Tabela 4: Incidenca raka po lokaciji, spolu in starosti, Slovenija 2016.

Table 4: Cancer incidence by site, by sex and by age, Slovenia 2016.

| Šifra MKB ICD code | Primarna lokacija Primary site | Spol Sex | Vse starosti All ages | Starost Age | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|-----------------------------------|-------------|--------------------------|----------------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | | 0– | 5– | 10– | 15– | 20– | 25– | 30– | 35– | 40– | 45– | 50– | 55– | 60– | 65– | 70– | 75– | 80+ |
| C65 | Ledvični meh Renal pelvis | M | 22 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 4 | 6 | 2 | 4 | 4 |
| | | Ž | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | 1 | 6 |
| C66 | Sečevod Ureter | M | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 4 | 3 | 1 | 5 |
| | | Ž | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 |
| C67 | Sečni mehur Bladder | M | 252 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 8 | 13 | 16 | 37 | 37 | 41 | 39 | 59 |
| | | Ž | 115 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 8 | 13 | 18 | 13 | 17 | 41 |



clinical practice guidelines

Annals of Oncology

—> Denotes recommended therapy

- - -> Denotes optional therapy

Presentation

1. Painless haematuria (80% of patients)
2. Irritative symptoms (e.g. dysuria, frequency, urgency) (invasive or high grade tumours)
3. Bone pain (advanced metastatic cases) or flank pain (from retroperitoneal metastases or ureteral obstruction)

4. 15% bolnikov razvije MI bolezen iz predhodno neinvazivne bolezni

Workup

1. History and physical examination
2. Cystoscopic evaluation including biopsy by transurethral resection (TUR) with bimanual examination
3. Urine cytology
4. Blood work (Haematology and biochemistry)
5. Upper urinary tract imaging (mainly CT urogram, alternatively intravenous or retrograde pyelogram) (to exclude 2.5% of patients who have synchronous upper tract urothelial cancer)
6. Metastatic workup in patients with high risk of metastases [CT scan of chest, abdomen and pelvis, liver function tests, bone scan (especially in those with bone pain, elevated calcium or alkaline phosphatase)]

Staging and Grading (refer to Tables 1 and 2)

Management of Local Disease

Organ Preservation Therapy

Management of Metastatic Disease

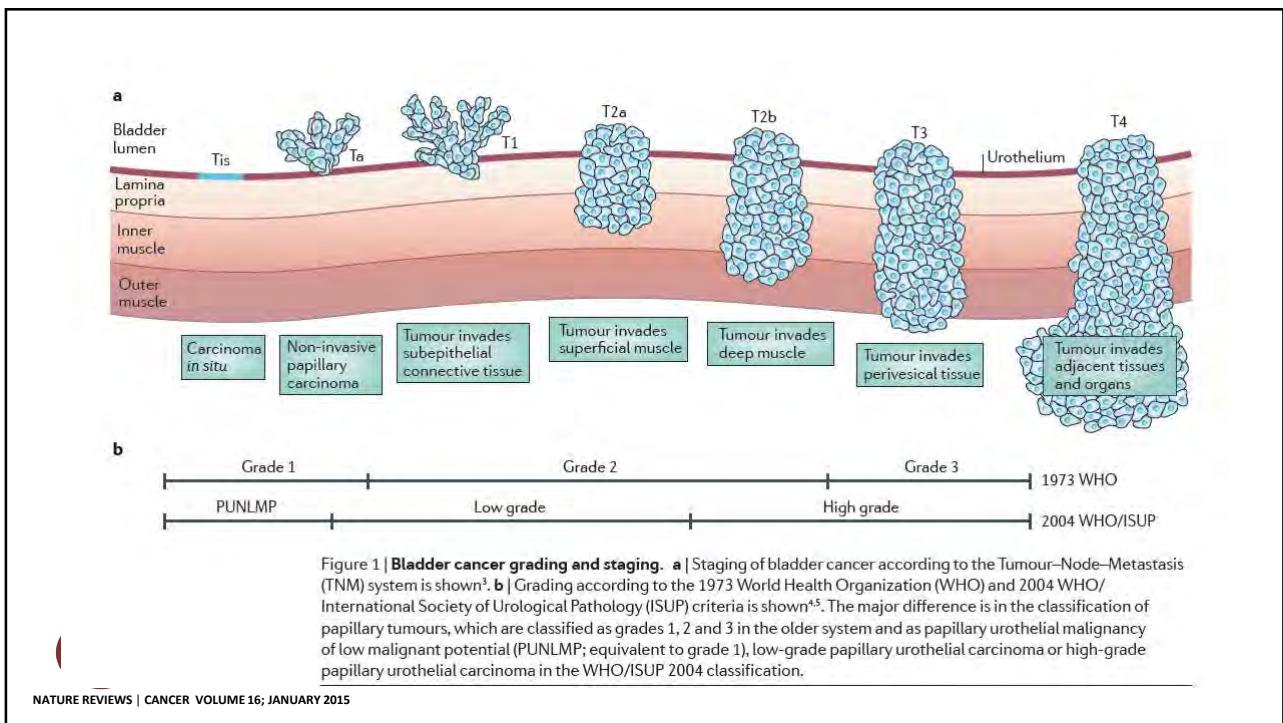
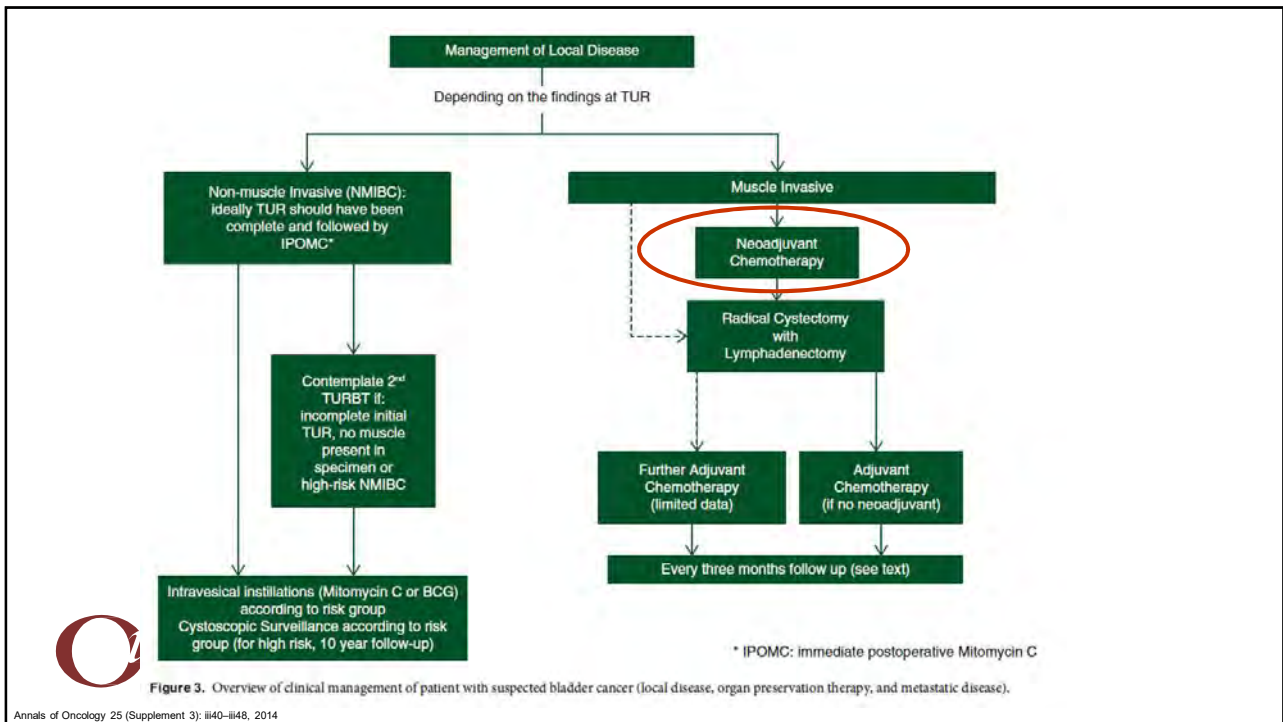


Table 1. American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System for Bladder Cancer 8th ed., 2017

T Primary Tumor
TX Primary tumor cannot be assessed
T0 No evidence of primary tumor
Ta Noninvasive papillary carcinoma
Tis Urothelial carcinoma in situ: "flat tumor"
T1 Tumor invades lamina propria (subepithelial connective tissue)
T2 Tumor invades muscularis propria
 pT2a Tumor invades superficial muscularis propria (inner half)
 pT2b Tumor invades deep muscularis propria (outer half)
T3 Tumor invades perivesical tissue
 pT3a Microscopically
 pT3b Macroscopically (extravesical mass)
T4 Extravesical tumor directly invades any of the following: prostatic stroma, seminal vesicles, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall
 T4a Extravesical tumor invades prostatic stroma, seminal vesicles, uterus, vagina
 T4b Extravesical tumor invades pelvic wall, abdominal wall

N Regional Lymph Nodes
NX Lymph nodes cannot be assessed
N0 No lymph node metastasis
N1 Single regional lymph node metastasis in the true pelvis (perivesical, obturator, internal and external iliac, or sacral lymph node)
N2 Multiple regional lymph node metastasis in the true pelvis (perivesical, obturator, internal and external iliac, or sacral lymph node metastasis)
N3 Lymph node metastasis to the common iliac lymph nodes

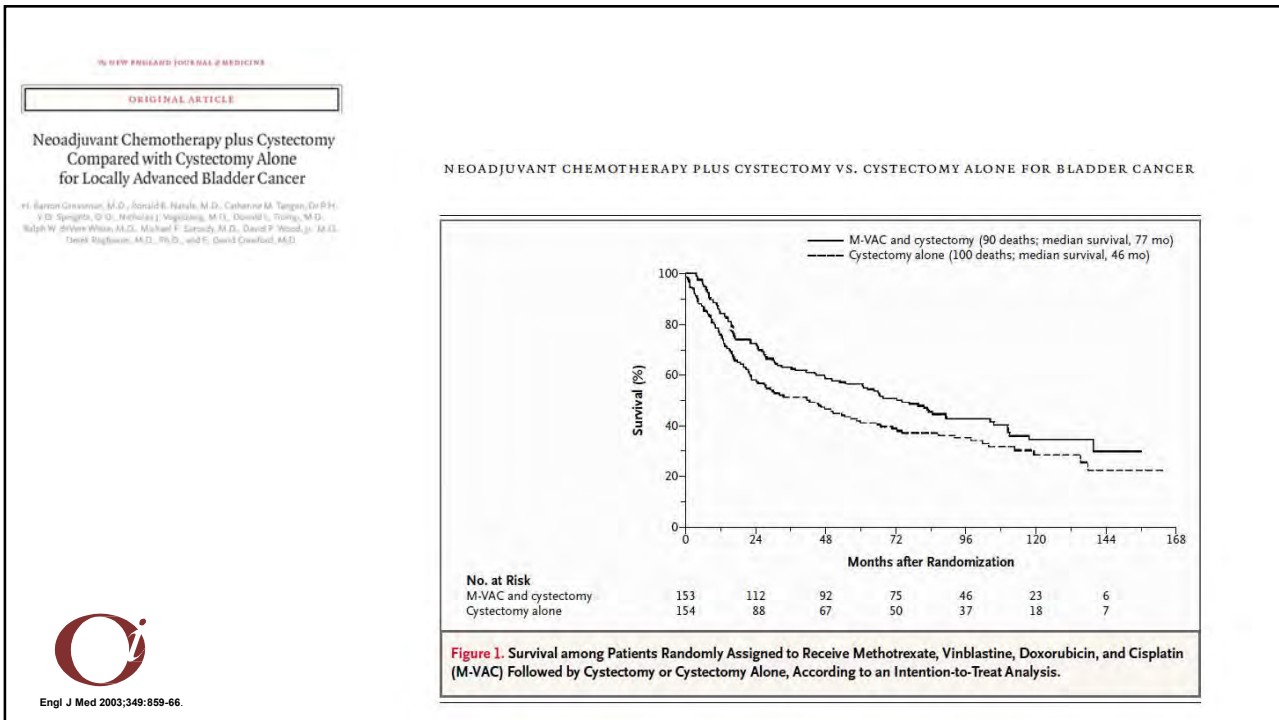
M Distant Metastasis
M0 No distant metastasis
M1 Distant metastasis
 M1a Distant metastasis limited to lymph nodes beyond the common iliacs
 M1b Non-lymph-node distant metastases

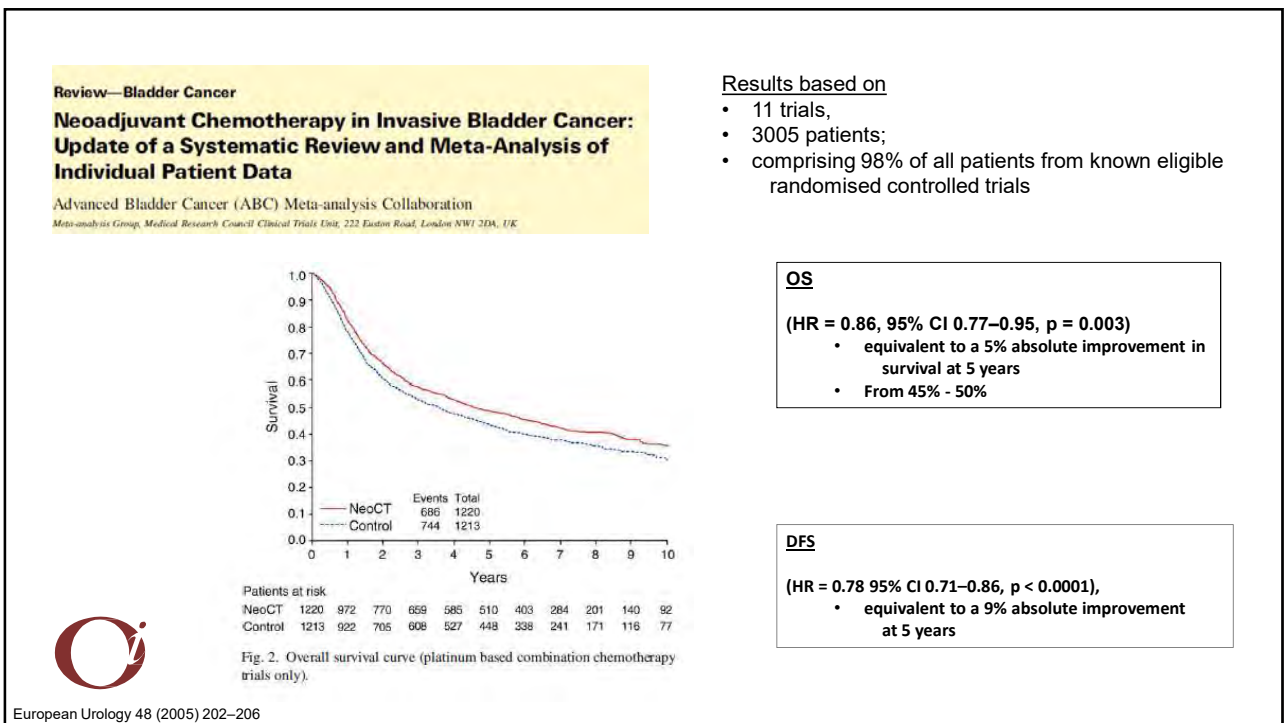
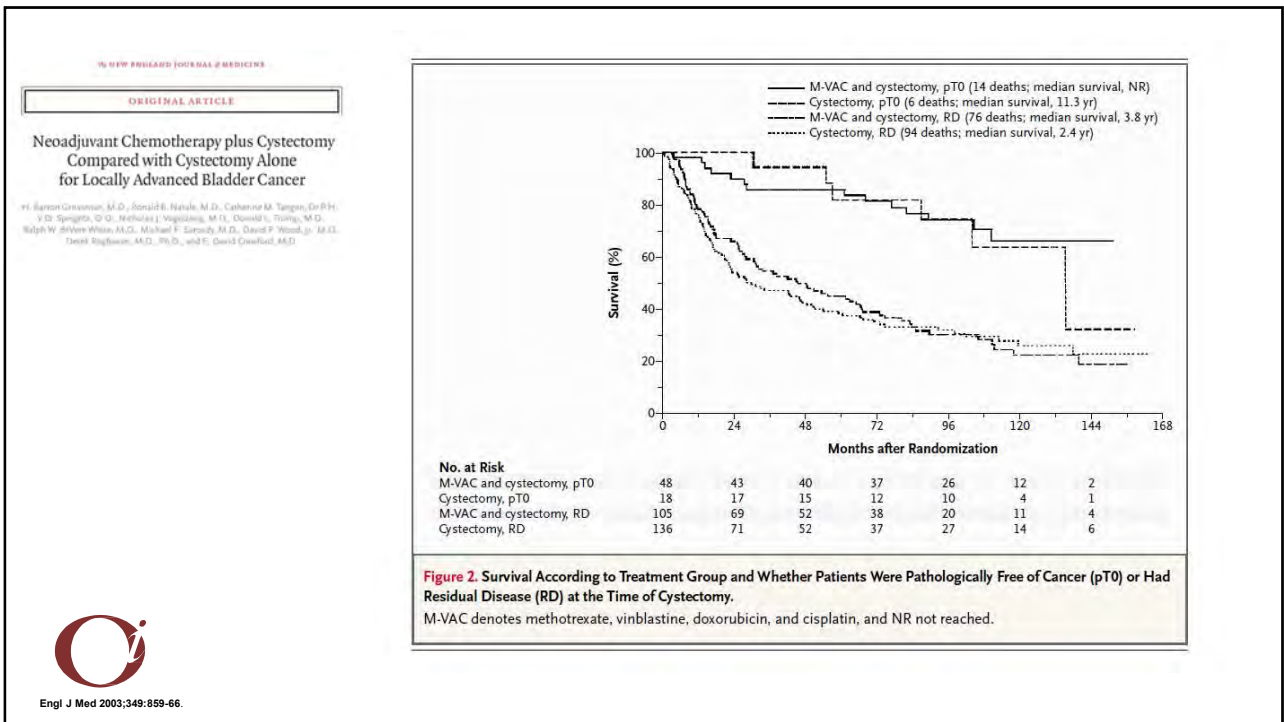
Histologic Grade (G)
 For urothelial histologies, a low- and high-grade designation is used to match the current World Health Organization/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) recommended grading system:
LG Low-grade
HG High-grade
 For squamous cell carcinoma and adenocarcinoma, the following grading schema is recommended:
GX Grade cannot be assessed
G1 Well differentiated
G2 Moderately differentiated
G3 Poorly differentiated

Table 2. AJCC Prognostic Groups

| | T | N | M | | T | N | M |
|-------------------|--------|----|----|-------------------|--------|-------|-----|
| Stage 0a | Ta | N0 | M0 | Stage IIIB | T1-T4a | N2,N3 | M0 |
| Stage 0is | Tis | N0 | M0 | Stage IVA | T4b | Any N | M0 |
| Stage I | T1 | N0 | M0 | Stage IVB | Any T | Any N | M1a |
| Stage II | T2a | N0 | M0 | | Any T | Any N | M1b |
| | T2b | N0 | M0 | | | | |
| Stage IIIA | T3a | N0 | M0 | | | | |
| | T3b | N0 | M0 | | | | |
| | T4a | N0 | M0 | | | | |
| | T1-T4a | N1 | M0 | | | | |

[Continued](#)





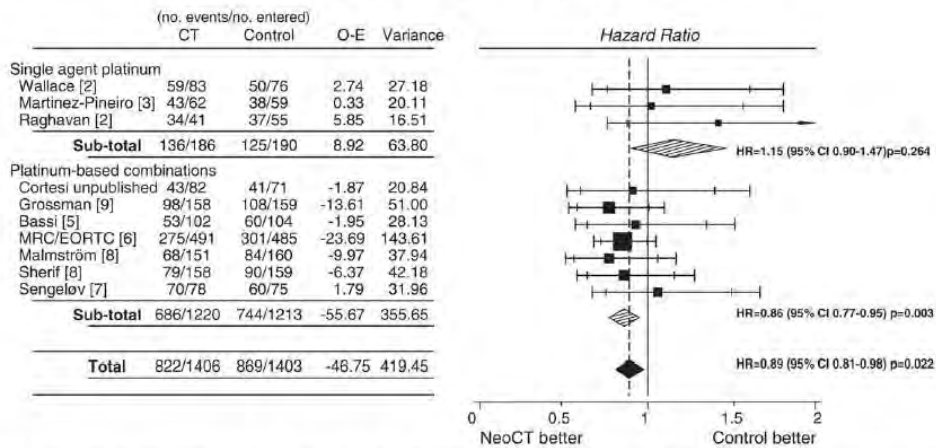


Fig. 1. Hazard ratio plot for overall survival CT = chemotherapy. O-E = observed minus expected events. Each trial is represented by a square, the centre of which gives the hazard ratio for that trial. Size of the square is proportional to the information in that trial. Ends of horizontal bars denote the 95% CI and inner bars mark the 95% CI. Trials are ordered chronologically by start date (oldest first). The black diamond gives the overall hazard ratio for the combined results of all trials; the centre denotes the hazard ratio, the extremities the 95% CI. Single-agent platinum: Heterogeneity $\chi^2 = 1.11$ ($p = 0.57$); Inconsistency $I^2 = 0\%$. Platinum-based combinations: Heterogeneity $\chi^2 = 2.81$ ($p = 0.83$); Inconsistency $I^2 = 0\%$. All trials: Heterogeneity $\chi^2 = 8.67$ ($p = 0.57$); Inconsistency $I^2 = 0\%$.



Accelerated Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin Is Safe, Effective, and Efficient Neoadjuvant Treatment for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of a Multicenter Phase II Study With Molecular Correlates of Response and Toxicity

Elizabeth R. Plimack, Jean H. Hoffman-Censits, Ronaldo Viterbo, Edouard J. Trabulsi, Eric A. Ross, Richard E. Greenberg, David Y.T. Chen, Cosme D. Lallas, Yu-Ning Wong, Jianqing Lin, Alexander Kutikov, Efrat Douan, Timothy A. Brennan, Norma Palma, Esol Dulacini, Reza Mehravaz, Stephen A. Boorjian, William Kevin Kelly, Robert G. Uzzo, and Gary R. Hudes

Hipoteza:

- 3 cikli ddMVAC, ki jih pacient prejme v 6 tedenskem časovnem intervalu privedejo do enakega deleža patoloških popolnih remisij kot zdravljenje s standardnimi kombinacijami KT s cisplatinom, ki jih pacient prejme v časovnem intervalu 12 tednov,
- Profil ogrožujočih neželenih učinkov pri tem ostaja sprejemljiv

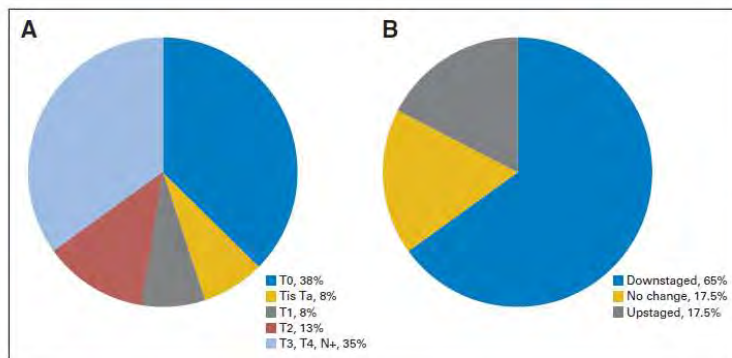


Fig 1. Pathologic response and down-staging. (A) Pathologic response and (B) pathologic compared with clinical stage.

Review—Bladder Cancer

Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer: Update of a Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data

Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration
 Meta-analysis Group, Medical Research Council Clinical Trials Unit, 222 Euston Road, London NW1 2DA, UK

Fig 2. (A) Relapse-free (RFS) and (B) overall survival (OS) by pathologic complete response (pCR) rate; (C) RFS and (D) OS for patients downstaged to non-muscle-invasive disease.

Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours

C.N. Sternberg*, P. de Mulder, J.H. Schornagel, C. Theodore, S.D. Fossa, A.T. van Oosterom, J.A. Wijes, M. Spina, C.J. van Groeningen, B. Ducas, J.T. Roberts, C. de Ballincourt, L. Collette, the EORTC Genito-Urinary Cancer Group

Fig. 2 – Progression-free survival.

| HD-M-VAC | M-VAC |
|---------------------|------------------|
| median: 9.7 months | 6.0 months |
| 5-yr: 16.6% (95%CI) | 8.0% (7.3-12.9%) |

Logrank P=0.001
HR=0.73 (95% CI: 0.56-0.95)

J Clin Oncol 32:1895-1901.

EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 42 (2006) 50-54

Neoadjuvant Dose Dense MVAC versus Gemcitabine and Cisplatin in Patients with cT3-4aN0M0 Bladder Cancer Treated with Radical Cystectomy

Homayoun Zargar, Jay B. Shah, Bas W. van Rhijn, Siamak Daneshmand, Trinity J. Bivalacqua, Philippe E. Spiess, Peter C. Black and Wassim Kassouf*

THE JOURNAL OF UROLOGY Vol. 199, 1452-1458, June 2016

Dose dense MVAC prior to radical cystectomy: a real-world experience

Homayoun Zargar¹, Jay B. Shah², Elisabeth E. Fransen van de Putte³, Kylea R. Potvin⁴, Kamran Zargar-Shostari⁵, Bas W. van Rhijn¹, Siamak Daneshmand⁶, Jeff M. Holzbeierlein⁷, Philippe E. Spiess⁸, Eric Winquist⁴, Simon Horenblas⁹, Colin Dinney², Peter C. Black¹, Wassim Kassouf⁸

World J Urol (2017) 35:1729-1736

Original Article

Comparative Effectiveness of Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin as Neoadjuvant Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer

Matthew D. Galsky, MD¹; Sumanta K. Pal, MD²; Simon Chowdhury, MRCP³; Lauren C. Harshman, MD⁴; Simon J. Crabb, MRCP⁵; Yu-Ning Wong, MD⁶; Evan Y. Yu, MD⁷; Thomas Powles, MRCP⁸; Erin L. Moshier, PhD⁹; Sylvain Ladoire, MD¹⁰; Syed A. Hussain, MD¹¹; Neeraj Agarwal, MD¹²; Utkar N. Vashampayan, MD¹³; Federica Recine, MD¹⁴; Dominik Berthold, MD¹⁵; Andrea Necchi, MD¹⁶; Christine Theodore, MD¹⁷; Matthew I. Mikowsky, MD¹⁸; Joaquim Bellmunt, MD¹⁹; and Jonathan E. Rosenberg, MD²⁰

for the Retrospective International Study of Cancers of the Urothelial Tract (RISC) Investigators

Cancer 2015;121:2586-93.



PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

| Perioperative chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant) |
|--|
| Preferred regimens <ul style="list-style-type: none"> • DDMVAC (dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) with growth factor support for 3 or 4 cycles^{1,2} • Gemcitabine and cisplatin for 4 cycles^{3,4} |
| Other recommended regimens <ul style="list-style-type: none"> • CMV (cisplatin, methotrexate, and vinblastine) for 3 cycles⁵ |

- For patients who are not candidates for cisplatin, there are no data to support a recommendation for perioperative chemotherapy.
- Randomized trials and meta-analyses show a survival benefit for cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy (3 or 4 cycles) in patients with muscle-invasive bladder cancer.^{7,6,7}
- Meta-analysis suggests a survival benefit to adjuvant therapy for pathologic T3, T4 or N+ disease at cystectomy.⁷
- Neoadjuvant chemotherapy is preferred over adjuvant-based chemotherapy on a higher level of evidence data.
- DDMVAC is preferred over standard MVAC based on category 1 evidence for metastatic disease showing DDMVAC to be better tolerated and more effective than conventional MVAC in advanced disease.^{2,6} Based on these data, the traditional dose and schedule for MVAC is no longer recommended.
- Perioperative gemcitabine and cisplatin is a reasonable alternative to DDMVAC based on category 1 evidence for metastatic disease showing equivalence to conventional MVAC in the setting of advanced disease.^{4,3}
- For gemcitabine/cisplatin, both 21- and 28-day regimens are acceptable. Better dose compliance may be achieved with fewer delays in dosing using the 21-day schedule.¹⁰
- Neoadjuvant chemotherapy may be considered for select patients with UTUC, particularly for higher stage and/or grade tumors, as renal function will decline after nephroureterectomy and may preclude adjuvant therapy.
- Carboplatin should not be substituted for cisplatin in the perioperative setting.
 - ▶ For patients with borderline renal function or minimal dysfunction, a split-dose administration of cisplatin may be considered (such as 35 mg/m² on days 1 and 2 or days 1 and 8) (category 2B). While safer, the relative efficacy of the cisplatin-containing combination administered with such modifications remains undefined.
- For patients with borderline renal function, estimate GFR to assess eligibility for cisplatin.

Panel: Consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy

Patients meeting at least one of the following are considered "unfit"

- WHO or ECOG performance status of 2, or Karnofsky performance status of 60-70%
- Creatinine clearance (calculated or measured) less than 1 mL/s
- CTCAE version 4, grade 2 or above audiometric hearing loss
- CTCAE version 4, grade 2 or above peripheral neuropathy
- NYHA class III heart failure

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events. NYHA=New York Heart Association.

If cisplatin-based chemotherapy cannot be given, neoadjuvant chemotherapy is not recommended



OHRANITVENO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S KARCINOMOM SEČNEGA MEHURJA

Pacienti primerni za ohranitveno zdravljenje

- Začetne faze MI ca sečnega mehurja (cT1, cT2)
- V okviru TURB makroskopsko popolna resekcija tumorja
- Ni obstrukcije votlega sistema sečil

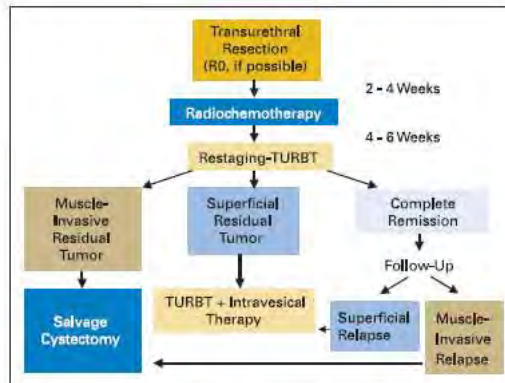


Fig 1. Current schema at the University of Erlangen, Germany, for trimodality treatment of invasive bladder cancer with selective bladder preservation. TURBT, transurethral resection of the bladder tumor.



J Clin Oncol 24:5536-5544.



Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 46, No. 2, pp. 403-409, 2000
Copyright © 2000 Elsevier Science Inc.
Printed in the USA. All rights reserved.
0360-3016/00/5-see front matter

PII S0360-3016(99)00385-5

CLINICAL INVESTIGATION

Bladder

PROGNOSTIC FACTORS IN INVASIVE BLADDER CARCINOMA TREATED BY COMBINED MODALITY PROTOCOL (ORGAN-SPARING APPROACH)

TADEJA MATOS, M.D.,* TANJA CUFER, M.D., PH.D.,* JOZICA CERVEK, M.D.,* SIMONA BORŠTNAR, M.D.,* BORUT KRAGELJ, M.D.,* AND MIRJANA ŽUMER-PREGELJ, M.D.†

*Institute of Oncology, and †Department of Urology, University Medical Center, Ljubljana, Slovenia



Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 41, No. 2, pp. 273-278, 1998
Copyright © 1998 Elsevier Science Inc.
Printed in the USA. All rights reserved.
0360-3016/98 \$10.00 + .00

PII S0360-3016(98)00013-3

Clinical Investigation

INVASIVE BLADDER CANCER: OUR EXPERIENCE WITH BLADDER SPARING APPROACH

JOZICA CERVEK, M.D.,* TANJA CUFER, PH.D., M.D.,* BRANKO ZAKOTNIK, M.D.,* BORUT KRAGELJ, M.D.,* SIMONA BORŠTNAR, M.D.,* TADEJA MATOS, M.D.* AND MIRJANA ŽUMER-PREGELJ, M.D.†

*Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia; and †Department of Urology, University Medical Center, Ljubljana, Slovenia



CLINICAL INVESTIGATION

Bladder

PROGNOSTIC FACTORS IN INVASIVE BLADDER CARCINOMA TREATED BY COMBINED MODALITY PROTOCOL (ORGAN-SPARING APPROACH)

TADEJA MATOS, M.D.,* TANJA CUFER, M.D., PH.D.,* JOZICA CERVEK, M.D.,* SIMONA BORSTNAR, M.D.,* BORUT KRAGELJ, M.D.,* AND MIRJANA ZUMER-PREGELJ, M.D.†

*Institute of Oncology, and †Department of Urology, University Medical Center, Ljubljana, Slovenia

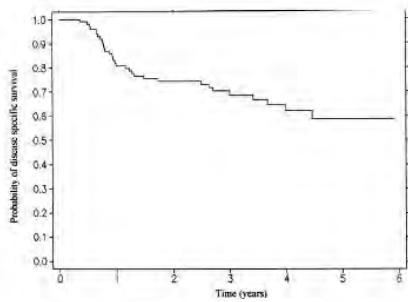


Fig. 1. Disease-specific survival of all 105 patients.



The disease-specific 3.5-year survival was 67%

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 46, No. 2, pp. 403–409, 2000

Table 1. Patient and primary tumor characteristics at the beginning of treatment

| Characteristics | Number | % |
|---------------------------------|------------|------|
| Patients | 105 | 100 |
| Gender | | |
| males | 83 | 79.0 |
| females | 22 | 21.0 |
| Median age (range) | 62 (34–77) | |
| Performance status | | |
| 0 | 71 | 67.6 |
| 1 | 30 | 28.6 |
| 2 | 4 | 3.8 |
| Hemoglobin concentration | | |
| ≥ 120 g/L | 83 | 79.0 |
| < 120 g/L | 16 | 15.2 |
| unknown | 6 | 5.8 |
| Clinical tumor stage (T) | | |
| cT1 | 7 | 6.7 |
| cT2, 3 | 78 | 74.3 |
| cT4 | 20 | 19.0 |
| Histologic tumor type* | | |
| transitocell ca. G2 | 25 | 23.8 |
| transitocell ca. G3 | 59 | 56.2 |
| transitocell ca with metaplasia | 17 | 16.2 |
| anaplastic ca. | 4 | 3.8 |
| Obstructive uropathy | | |
| present | 27 | 25.7 |
| absent | 78 | 74.3 |
| Transurethral resection | | |
| complete | 27 | 25.7 |
| incomplete | 68 | 64.8 |
| unknown | 10 | 9.5 |

* G = grade.

CLINICAL INVESTIGATION

Bladder

PROGNOSTIC FACTORS IN INVASIVE BLADDER CARCINOMA TREATED BY COMBINED MODALITY PROTOCOL (ORGAN-SPARING APPROACH)

TADEJA MATOS, M.D.,* TANJA CUFER, M.D., PH.D.,* JOZICA CERVEK, M.D.,* SIMONA BORSTNAR, M.D.,* BORUT KRAGELJ, M.D.,* AND MIRJANA ZUMER-PREGELJ, M.D.†

*Institute of Oncology, and †Department of Urology, University Medical Center, Ljubljana, Slovenia

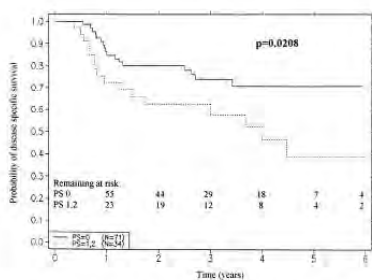


Fig. 2. Disease-specific survival by performance status (PS).

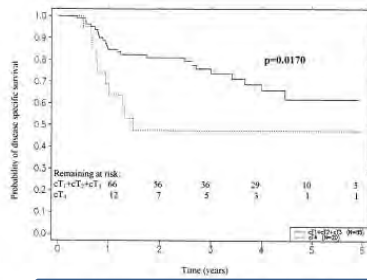


Fig. 3. Disease-specific survival by clinical T-stage.

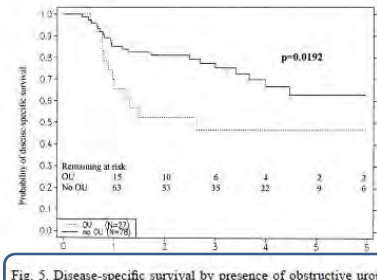
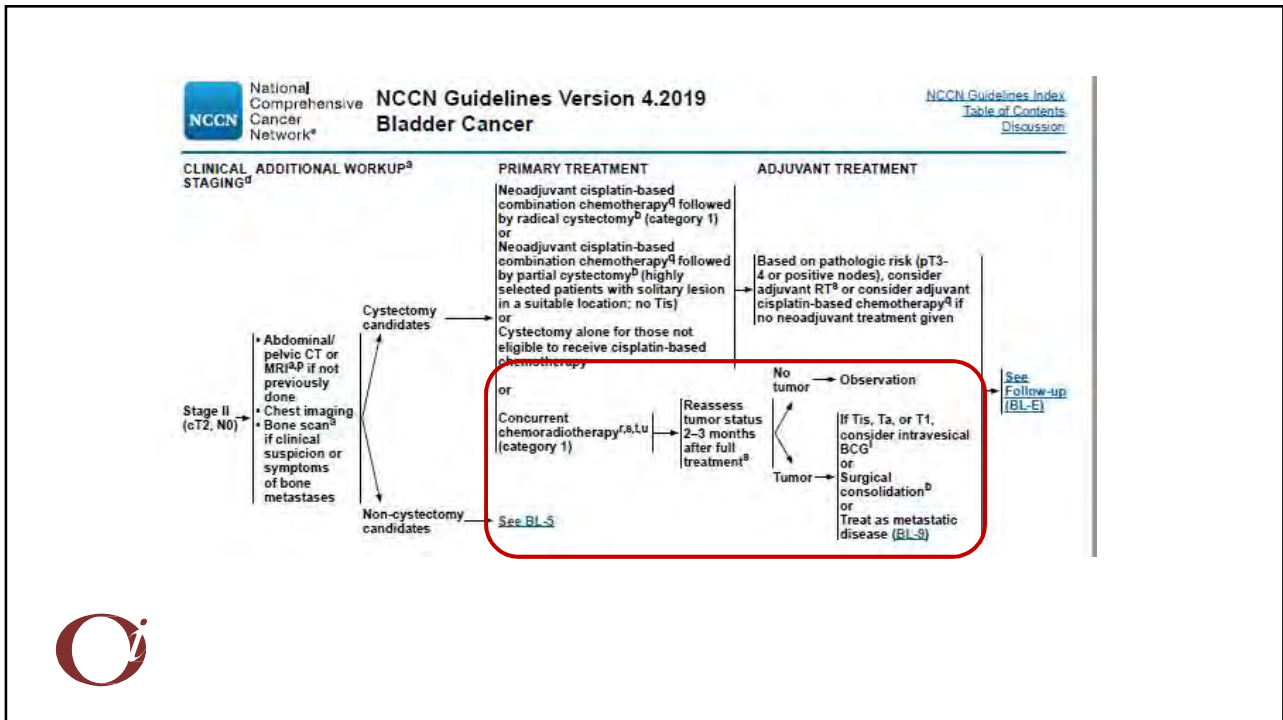
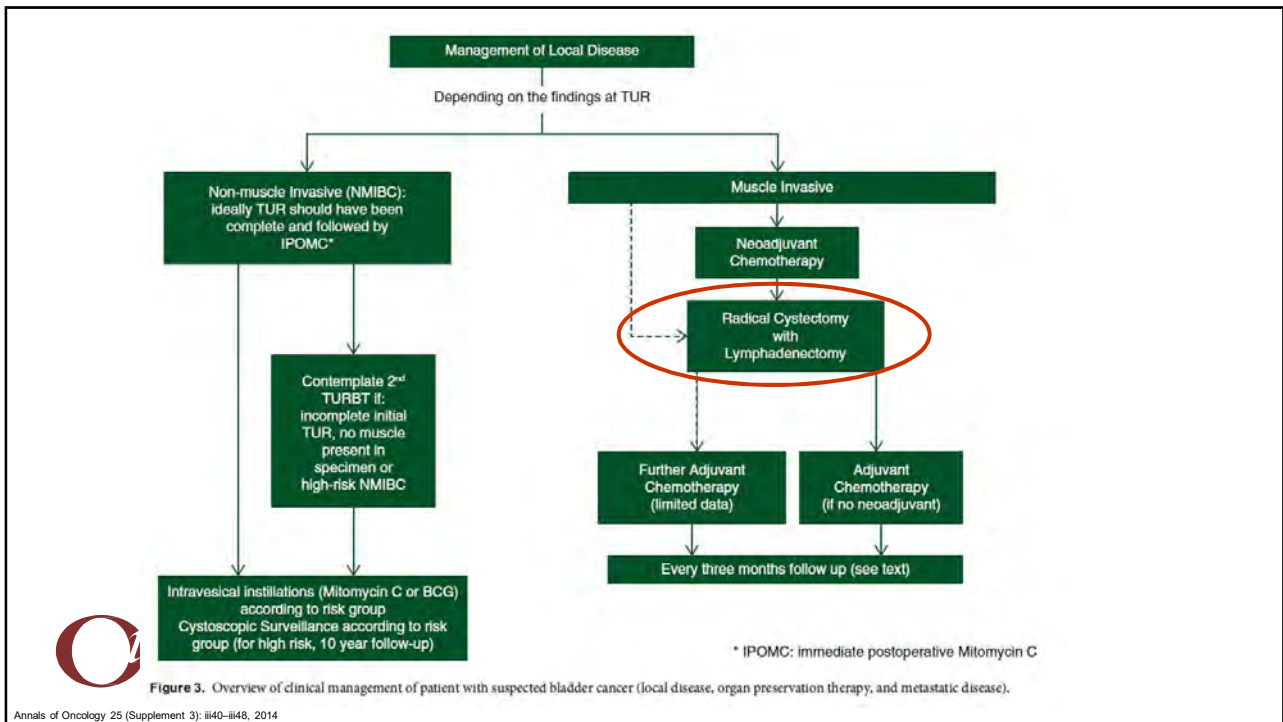
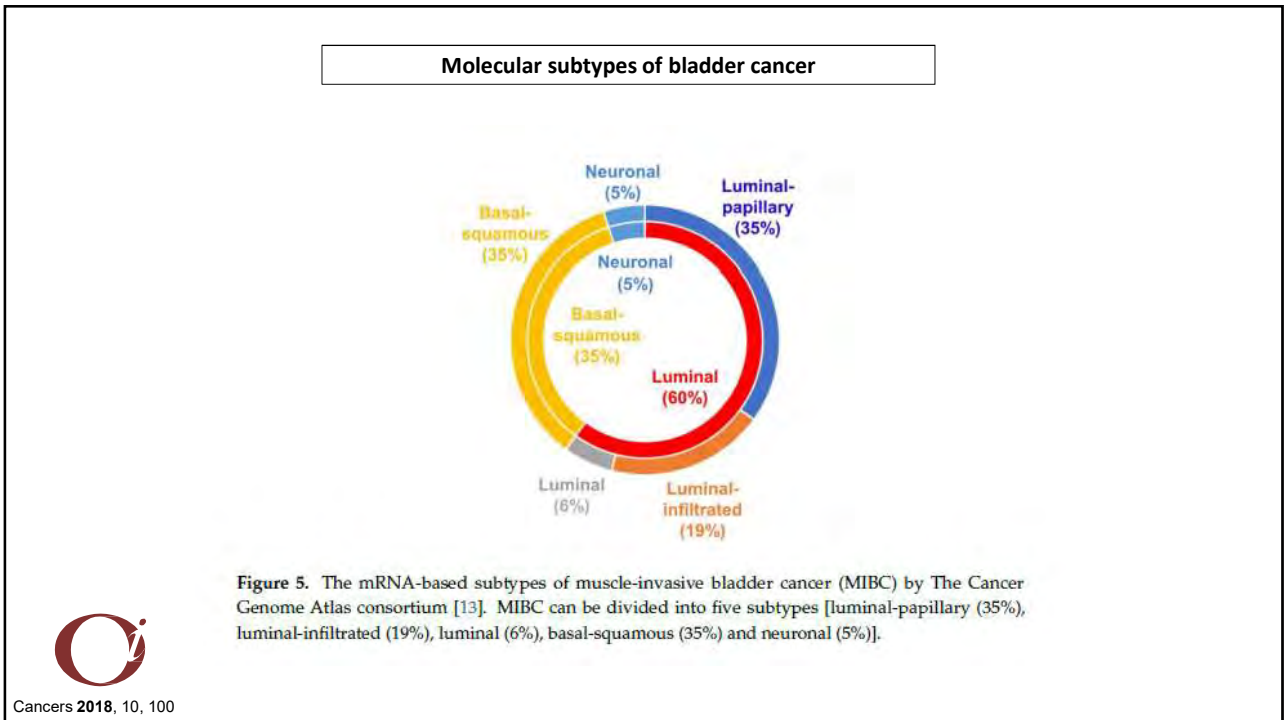
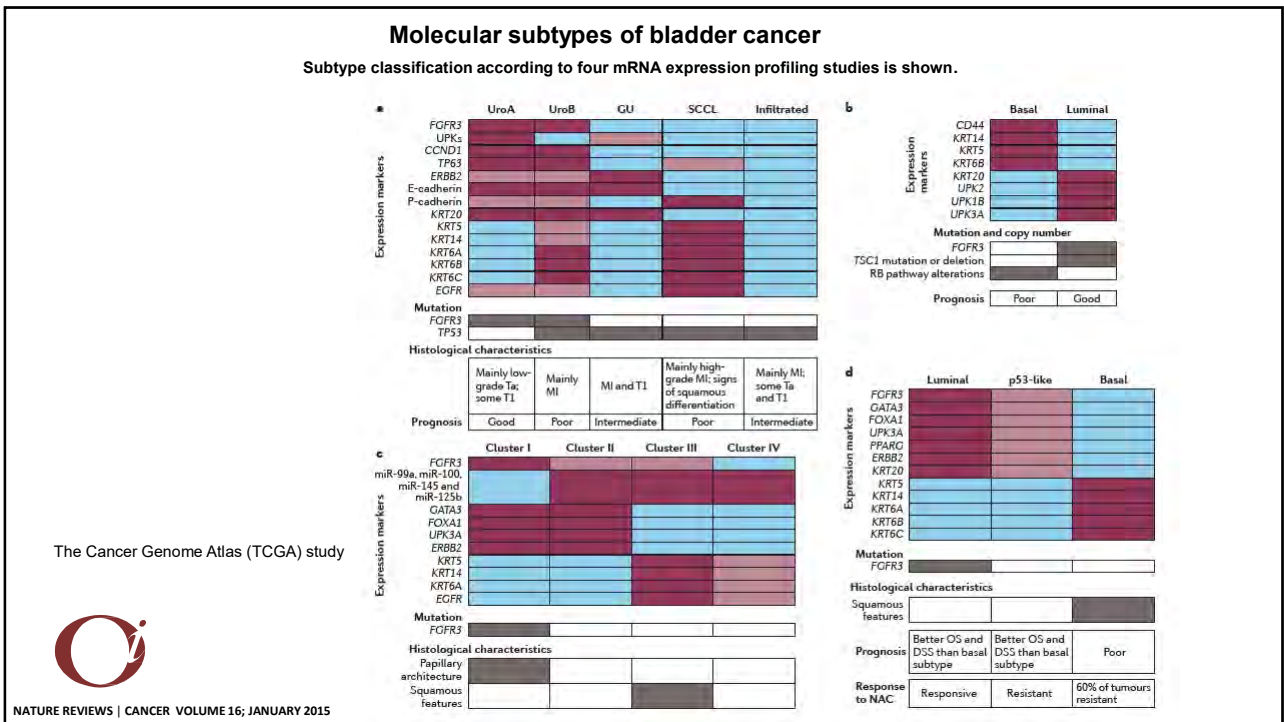


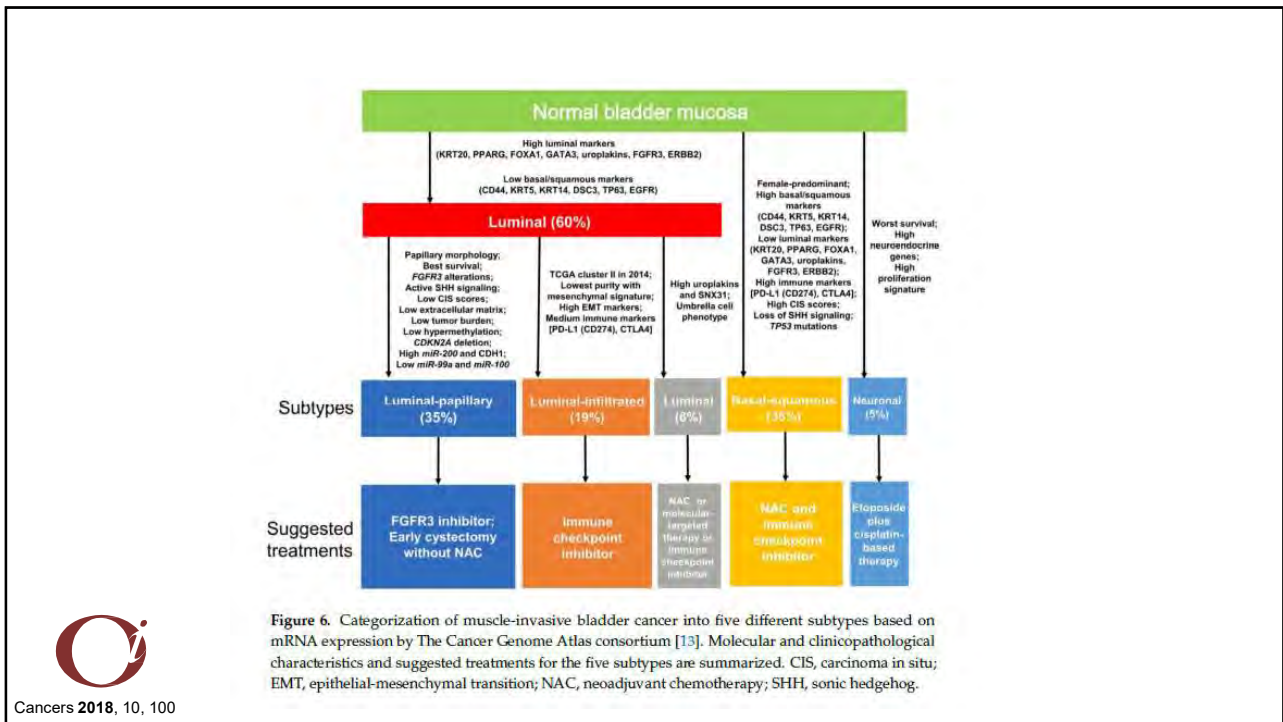
Fig. 5. Disease-specific survival by presence of obstructive uropathy (OU).



Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 46, No. 2, pp. 403–409, 2000









 ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Pomen neoadjuvantnega sistemskega
zdravljenja pri ginekoloških rakih

Erik Škof



Dan internistične onkologije
15. November 2019




 ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Neoadjuvantno zdravljenje pri ginekoloških rakih

- 1. Rak jajčnikov
 - je del standardnega zdravljenja
- 2. Rak materničnega telesa
 - ni del standardnega zdravljenja
- 3. Rak materničnega vratu
 - ni del standardnega zdravljenja




ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

1. RAK JAJČNIKOV – klinične značilnosti

- Kljub napredkom medicine
 - ni učinkovite preventive
 - ni zgodnjega odkrivanja
 - presejanje ni učinkovito (UZ, ginekološki UZ, tumorski označevalci CA-125, HE4)
 - ni zgodnjih kliničnih znakov
 - simptomi/znaki praviloma znak razširjene bolezni (ascites, obstipacija, bolečine v trebuhu, težko dihanje,...)
- **Posledično:**
 - večina bolnic (80%) ima ob diagnozi napredovalo bolezen (stadij III/IV)*

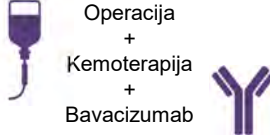
* Register raka RS 2016 3



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

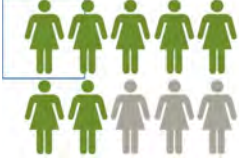
INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

1. RAK JAJČNIKOV – bolezen se pogosto ponovi




Operacija
+
Kemoterapija
+
Bavacizumab

10-18 mesecev
PFS^{2,3,4}



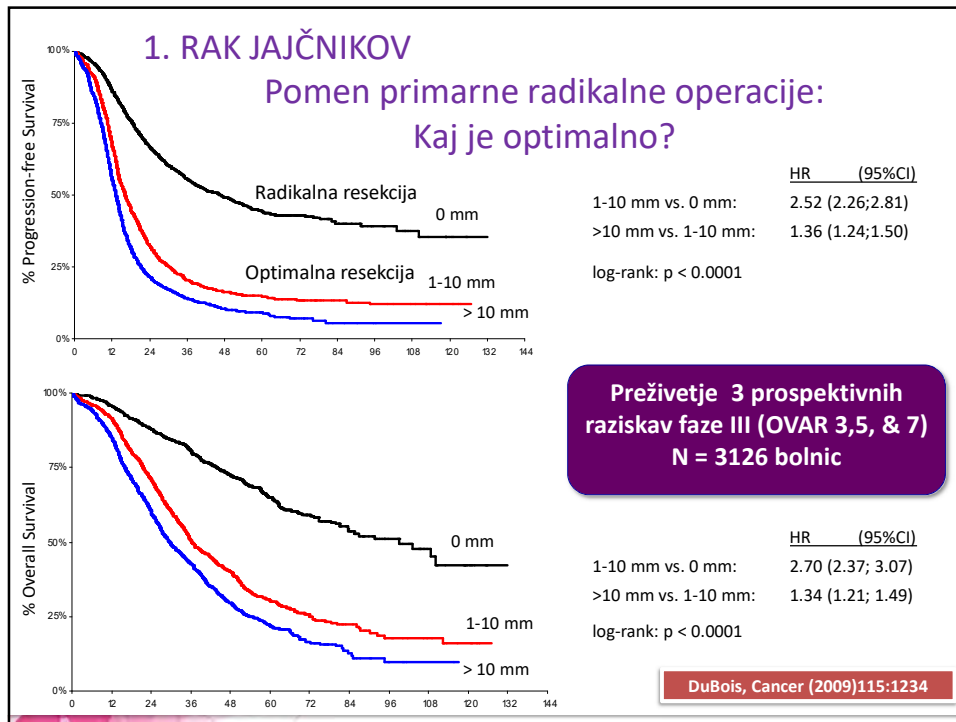
~70%
bolnic ima ponovitev
bolezni 3 leta od
pričetka zdravljenja¹



38% 40 mes.
5-letno preživetje⁵ OS⁴

Potrebno je izboljšati učinkovitost primarnega zdravljenja z namenom izboljšanja izhoda zdravljenja bolnic z rakom jajčnikov¹⁻⁵

1. Ledermann, J. A. et al. Ann. Oncol. 2013 , 2. Bookman, M. A. et al. J. Clin. Oncol. 2009; 3. Burger, R. A. et al. N. Engl. J. Med. 2011; 4. Perren, T. J. et al. N. Engl. J. Med. 2011; 5. de Angelis R et al. Lancet Oncol 2014.



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

1. RAK JAJČNIKOV – pomen primarne radikalne resekcije

Which residual tumor must be achieved in every stage to improve prognosis ?

| FIGO stage | No residual tumor | Any residual tumor | HR (95% CI) |
|--------------------------|-------------------|--------------------|---|
| Median Survival (Months) | | | |
| FIGO IIB-IIIB | 108.6 | 48.3 | + 60.3 Mos. 0.37 (0.30; 0.47) |
| FIGO IIIC | 81.1 | 34.2 | + 46.9 Mos. 0.36 (0.31; 0.42) |
| FIGO IV | 54.6 | 24.6 | + 30.0 Mos. 0.49 (0.34; 0.70) |

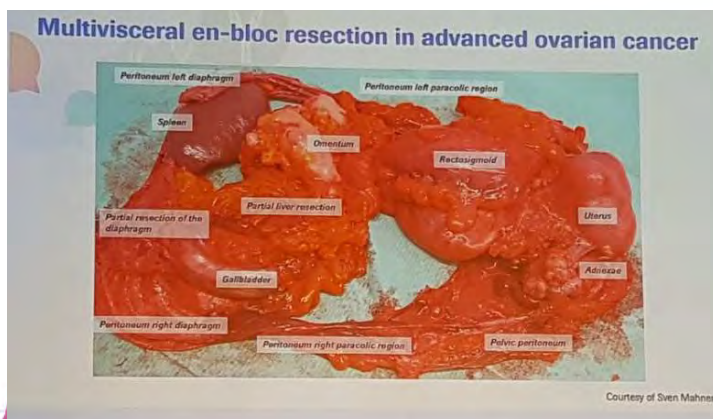
HR = Hazard Ratio, reference class for HR is "Any residual tumor"

Du Bois A. Cancer 2009, 15: 1234-44

6



1. Rak jajčnikov - primarna radikalna operacija



- Dejstvo: - ni možno pri vseh bolnicah
 - bolnice morajo biti sposobne prejeti tudi po-operativno kemoterapijo
 - sama kirurgija ne omogoča ozdravitve !




1. Rak jajčnikov - Vloga neoadjuvantne kemoterapije

- Kaj je - operabilno/neoperabilno
 - resektabilno/neresektabilno ?

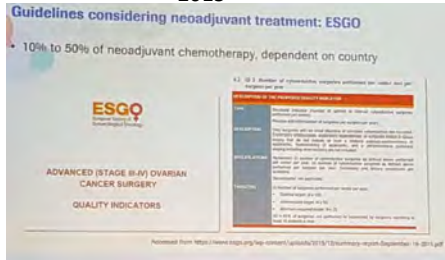


Navodila za „kirurge“ glede na obseg bolezni

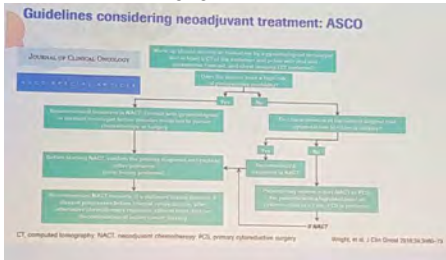

ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA
INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

1. Rak jajčnikov: ESGO/ASCO/ESMO priporočila glede NACT

2015




2016



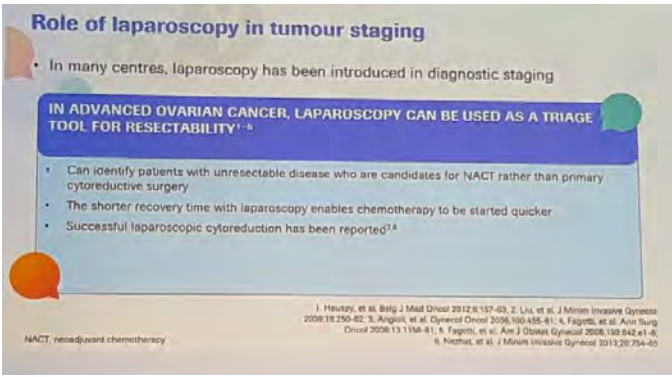
2019

ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease

N Colombo,¹ C Sessa,² A du Bois,³ J Ledermann,⁴ WG McCluggage,⁵ I McNeish,⁶ P Morice,⁷ S Pignata,¹ I Ray-Coquard,⁸ I Vergote,^{9,10,11} T Baert,¹² I Belaroussi,¹³ A Dashora,¹⁴ S Cibrecht,^{10,11} F Planchamp,¹⁵ & D Querfeld,¹⁶ on behalf of the ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA
INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

1. Rak jajčnikov: Vloga laparoskopije pri NACT



Dvojen pomen laparoskopije:

Ocena operabilnosti + Histološka verifikacija





ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

1. Rak jajčnikov: neoadjuvantna kemoterapija ali operacija?

- **Bolezen**
 - Razširjenost
 - FIGO IIIC-difuzna karcinoza, infiltriran mezenterij,....
 - Diagnostika:
 - Slikovne preiskave: CT, MRI, PET-CT
 - Laparoskopija
 - Histološki/molekularni tipi?
- **Bolnik**
 - splošno stanje (performens)
 - pridružene bolezni
 - ? sposoben za multivisceralne resekcije
 - ? Sposoben za pooperativno KT
- **Kirurg/Ustanova**
 - Obvlada multivisceralne resekcije
 - Tim
 - kirurgov/anesteziologov





ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA


1. Rak jajčnikov: neoadjuvantna kemoterapija ali operacija?

- **Bolezen**
 - Razširjenost
 - FIGO IIIC-difuzna karcinoza, infiltriran mezenterij,....
 - Diagnostika:
 - Slikovne preiskave: CT, MRI, PET-CT
 - Laparoskopija
 - Histološki/molekularni tipi ?
- **Bolnik**
 - splošno stanje (performens)
 - pridružene bolezni
 - ? sposoben za multivisceralne resekcije
 - ? Sposoben za pooperativno KT
- **Kirurg/Ustanova**
 - Obvlada multivisceralne resekcije
 - Tim kirurgov/anesteziologov

Pomemben vpliv

Pomemben vpliv

Vpliv ?
ESGO certifikat
(terciarni center v SLO)




 ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

 INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

1. Rak jajčnikov – 4 randomizirane raziskave (NACT vs. OP)

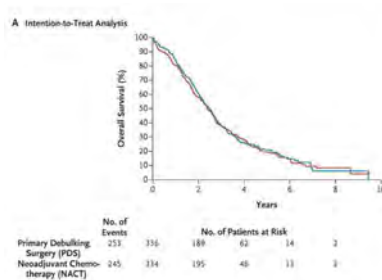
| Študija | Stadiji | N | Roki | R0 | R1 | mPFS, M | mOS, M | p |
|--------------------------|---------|-----|------|----|-----|---------|-------------|----|
| EORTC ¹ | IIIC-IV | 670 | NACT | 51 | 81 | 12 | 30 | NS |
| | | | OP | 19 | 42 | 12 | 29 | |
| CHORUS ² | II-IV | 550 | NACT | 39 | 73 | 12 | 24,1 | NS |
| | | | OP | 17 | 41 | 10,7 | 22,6 | |
| JCOG 0602 ^{3,4} | III-IV | 301 | NACT | 64 | 82 | 16,4 | 44,3 | NS |
| | | | OP | 12 | 37 | 15,1 | 49 | |
| SCORPION ^{5,6} | IIIC-IV | 171 | NACT | 58 | 100 | 14 | NR | / |
| | | | OP | 46 | 93 | 15 | 41 | |

1. Vergote I et al. NEJM 2010; 2. Kehoe S et al. Lancet 2015; 3. Onda T et al., Eur. J. Cancer 2016; 4. Onda T et al. ASCO Abstract 2018. 5. Fagotti A et al. Eur. J. Cancer 2016; 6. Fagotti A et al. ASCO Abstract 2018


 ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

 INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

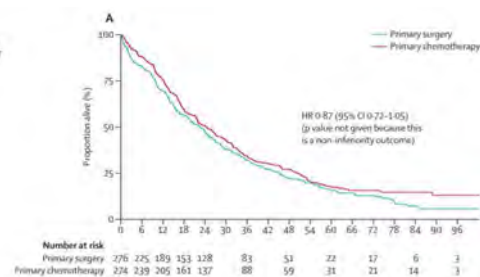
1. Rak jajčnikov: Primerjava preživetja med NACT in OP



EORTC 55971
OS: 30 M vs. 29 M

Prednosti NACT:

- Manjši kirurški poseg
- 2x večji delež radikalne resekcije
- Zdravljenje „slabših“ bolnikov



CHORUS
OS: 24 M vs. 23 M

Kritike:

- Vprašljiva kakovost kirurgov/centrov
- „slaba kirurgija“ v obeh raziskavah
- le 20% bolnikov radikalno operiranih
- Slabo preživetje v obeh raziskavah

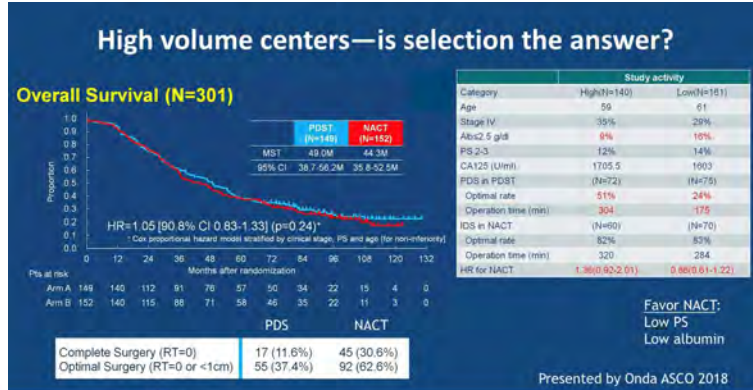


ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

1. Rak jajčnikov: Primerjava preživetja med NACT in OP

JCOG 0602



Zdravljenje v „terciarni ustanovi“ – boljša prognoza ! (NACT in OP)

Onda T et al. ASCO Abstract 2018



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

1. Rak jajčnikov: Vloga histologije pri odločitvi glede NACT ali OP

Could histology weigh into the balance of NACT vs. PDS?

- One argument proposed for NACT: make the inoperable → operable

In chemosensitive high grade serous ovarian cancer (HGSOC)
RR=75%

- Rare subtypes of ovarian cancer, not nearly as chemosensitive

Response rates to 1st line platinum-based chemotherapy


| | Activity (RR) | Subtypes |
|---------------------------------|---------------|--------------------------------|
| Low grade serous ovarian cancer | <5% | Clear cell |
| Clear cell ovarian cancer | 20% to 40% | Mucinous, Endometrioid, Serous |
| Mucinous ovarian cancer | 13% to 50% | |

For rare subtypes of OC: Risk of progression under NACT

- Loss of opportunity:

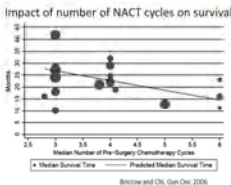
candidate for a morbid but feasible PDS → not being candidate for surgery at all.

Presented By Alexandra Leary at 2016 ASCO Annual Meeting


ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA
INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

1. Rak jajčnikov: Koliko ciklov neoadjuvantne KT?

Could NACT promote chemoresistance?




Bhooze and Oki, Gyn Onc, 2006

→ Negative prognostic impact is proportional to number of cycles of NACT

ESGO/ASCO priporočilo:

- **operacija po 3-4 ciklusu NACT** (v primeru CR, PR ali S)
- ni dokazov od dobiti > 4 ciklov
- bojimo se rezistence

Po operaciji se priporoča še 3 cikluse KT
(NACT → OP → KT)


ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA
INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

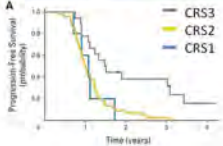
1. Rak jajčnikov: Odgovor na NACT vpliva na prognozo

Development and validation of a Chemotherapy Response Score (CRS) to quantify pathological response to NACT in HGSO

Criteria for the Chemotherapy Response Score (CRS)

- CRS3** Complete or near complete pathological response
- CRS2** Appreciable pathological response
- CRS1** No or minimal tumor response

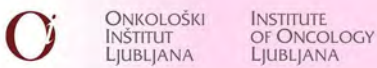
PFS according to pathological response score (CRS)



Complete or near-complete path response (CRS3):



- ➔ improved PFS: 18mo vs 12mo, p<0.001
- ➔ decreased risk of platinum-resistant relapse (HR=0.08, p<0.01)
- ➔ non-significant improvement in OS

Böhm et al. JCO 2015



1. Rak jajčnikov - Neoadjuvantno zdravljenje ali operacija?

- Je vrstni red res pomemben ?
 - OP+KT ali NACT+OP+KT - temeljno zdravljenje
 - Kemoterapija s platino je sinonim za to bolezen

- 5-letno preživetje – le 40%
- Celokupno preživetje – le cca 40 mesecev 
- Nujno je izboljšati preživetje !
 - Novosti :
 - zaviralci PARP v vzdrževalnem zdravljenju
 - pomen bioloških označevalcev (npr.BRCA) 
 - Nujen je **DOBER HISTOLOŠKI VZOREC** pred zdravljenjem s KT



1. Rak jajčnikov: Novost iz ESMO 2018

Vzdrževalno zdravljenje z olaparibom v primarnem zdravljenju BRCA+ raka jajčnikov

SOLO-1 –mednarodna multicentrična raziskava faze III

- Novo odkrita bolezen, stadij FIGO III–IV, high-grade serozni ali endometrioidni rak jajčnikov, rak tube ali primarni peritonealni rak
- Germinalna ali somatska mutacija BRCA 1/2
- ECOG st. zmogljivosti 0–1
- **Citoreduktivna operacija***
- Ob kemoterapiji s platino dosežen kompletni ali delni odgovor na zdravljenje

Olaparib 2x300 mg tbl (N=260)

Placebo (N=131)

2:1 randomizacija


Stratifikacija glede na odgovor na kemoterapijo

- Zdravljenje do progressa bolezni
- Bolnice brez znakov bolezni zdravljene **2 leti**
- Bolnice z delnim odgovorom so nadaljevale z zdravljenjem več kot 2 leti

2 leti vzdrževalnega zdravljenja →

| Primarni cilj |
|--|
| • PFS |
| Sekundarni cilji |
| • PFS - centralna analiza • PFS2 • Celokupno preživetje • Čas od randomizacije do prve naslednje terapije ali smrti • Čas od randomizacije do druge naslednje terapije ali smrti • Kvaliteta življenja (FACT-O) |

*Primarna ali intervalna optimalna operacija pri stadiju III ali hipojsija in/ali primarna ali intervalna operacija pri stadiju IV
 ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-O = Funkcijska ocena zdravljenja raka ovarjev; FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics;
 PFS = preživetje brez ponovitve bolezni; PFS2 = čas do drugega progressa bolezni ali smrti; PARP = poli (ADP-riboza) polimeraza; BRCA+ = mutacija v genih BRCA 1/2



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

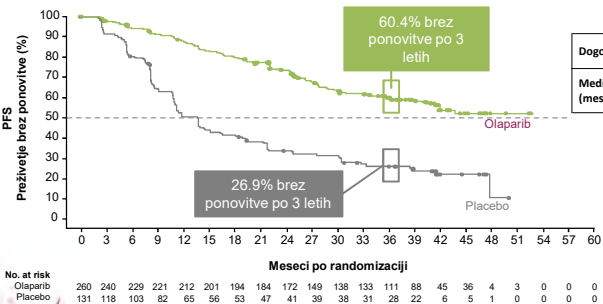
INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

1. Rak jajčnikov: SOLO-1:

Olaparib za 70% zmanjša tveganje za ponovitev bolezni ali smrt v primerjavi s placebo¹

Mediani čas sledenja: 41 mesecev

- mediani PFS v roki z olaparibom ni bil dosežen (13.8 mesecev v skupini s placebo)¹




| | Olaparib | Placebo |
|-----------------------|--|-----------|
| Dogodki, N (%) | 102 (39.2) | 96 (73.3) |
| Mediani PFS (mesecev) | NR | 13.8 |
| | HR=0.30 95% CI: 0.23, 0.41 p<0.001 | |

Primarni cilj:
PFS

| No. at risk | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 | 54 | 57 | 60 |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Olaparib | 260 | 240 | 229 | 221 | 212 | 201 | 194 | 184 | 172 | 149 | 138 | 133 | 111 | 88 | 45 | 36 | 4 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Placebo | 131 | 118 | 103 | 82 | 65 | 56 | 53 | 47 | 41 | 39 | 38 | 31 | 28 | 22 | 6 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

- DCO: May 2018; Mediani FU: olaparib, 40.7 mesecev, placebo, 41.2 mesecev
- Analiza je bila napravljena po 198 dogodkih (progres bolezni) – pri 50.6% bolnicah
- PFS = preživetje brez ponovitve bolezni; DCO = datum analize podatkov; HR = hazard ratio; CI = confidence interval
- 1. Moore K et al. N. Engl. J. Med. (2018) ePub ahead of print; 2. Moore K et al. Oral presentation LBA7_PR, ESMO (2018)

Ni še podatkov o celokupnem preživetju



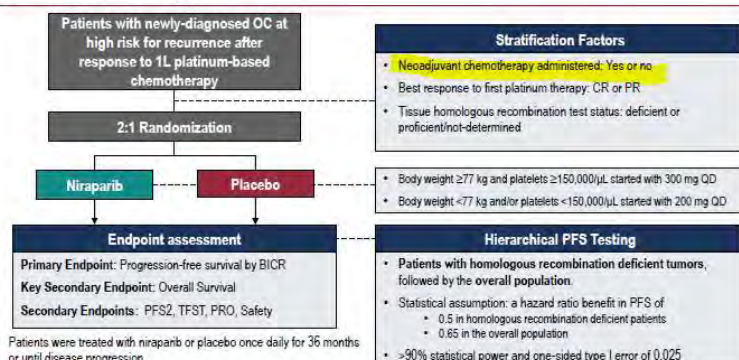
ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

1. Rak jajčnikov: Novost iz ESMO 2019

Niraparib Therapy in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer (PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012)

PRIMA Trial Design



Stratification Factors

- Neoadjuvant chemotherapy administered: Yes or no
- Best response to first platinum therapy: CR or PR
- Tissue homologous recombination test status: deficient or proficient/not-determined
- Body weight ≥77 kg and platelets ≥150,000/μL started with 300 mg QD
- Body weight <77 kg and/or platelets <150,000/μL started with 200 mg QD

Hierarchical PFS Testing

- Patients with homologous recombination deficient tumors, followed by the overall population.
- Statistical assumption: a hazard ratio benefit in PFS of
 - 0.5 in homologous recombination deficient patients
 - 0.65 in the overall population
- >90% statistical power and one-sided type I error of 0.025

Patients were treated with niraparib or placebo once daily for 36 months or until disease progression

ESMO congress 2019

1L, first-line; BICR, blinded independent central review; CR, complete response; OC, ovarian cancer; PFS2, progression-free survival 2; PR, partial response; PRO, patient-reported outcomes; TFST, time to first subsequent therapy.



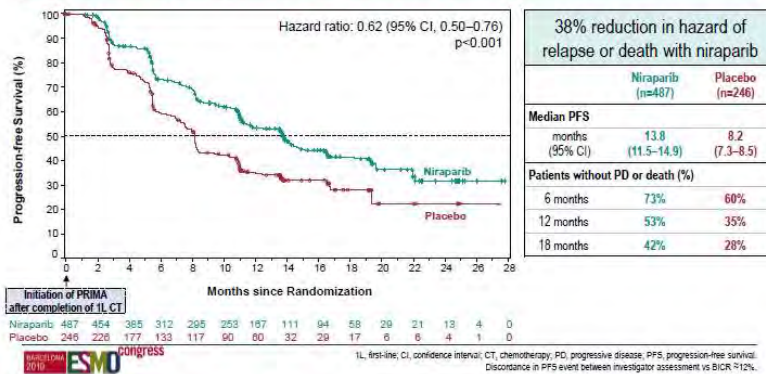
ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

1. Rak jajčnikov: Novost iz ESMO 2019

Niraparib Therapy in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer (PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012)

PRIMA Primary Endpoint, PFS Benefit in the Overall Population



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

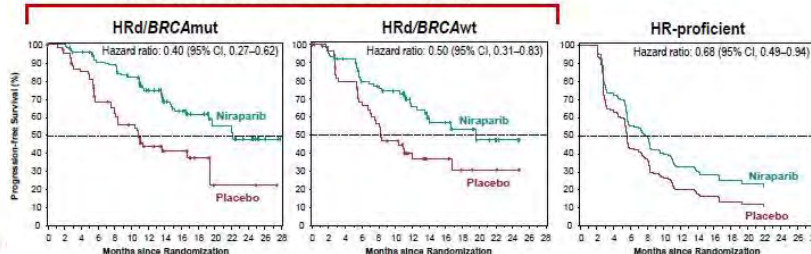
INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

1. Rak jajčnikov: Novost iz ESMO 2019

Niraparib Therapy in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer (PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012)

PRIMA PFS Benefit in Biomarker Subgroups


Homologous Recombination Deficient (HRd)



- Niraparib provided similar clinical benefit in the HRd subgroups (BRCAmut and BRCAwt)
- Niraparib provide clinically significant benefit in the HR-proficient subgroup with a 32% risk reduction in progression or death

ESMO 2019 CONGRESS

CI, confidence interval; HR, homologous recombination; mut, mutation; PFS, progression-free survival wt, wild-type.



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA
INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

1. Rak jajčnikov – vloga neoadjuvantnega zdravljenja

Dejstva:

- Najpomembnejši prognostični dejavnik je **radikalna operacija** (brez makroskopskega ostanka), ki je lahko dosežena:
 - s primarno operacijo („level 1 evidence“), ki ji sledi adjuvantna KT ali
 - z operacijo, po predhodni neoadjuvantni KT in („ni level 1 evidence“)
- Odločitev glede vrste začetka zdravljenja se sprejme **v terciarni ustanovi**, glede na:
 - Obseg bolezni in stanja bolnice (performans, pridružene bolezni), histološki tip,...
- Vedno večji pomen imajo **molekularni dejavniki** (npr. BRCA), zato je nujno pridobiti histološki vzorec pred pričetkom zdravljenja s kemoterapijo
- **Ozdravitev** omogoča le kombinirano zdravljenje z radikalno operacijo in kemoterapijo (+ vzdrževalno zdravljenje z zaviralci PARP?)


Slovenska priporočila za zdravljenje raka jajčnikov. Onkologija 2016


ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA
INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

2. Rak materničnega telesa – vloga neoadjuvantnega zdravljenja

- **Ni del standardnega zdravljenja**
- Le izjemoma:
 1. Lokalno zdravljenje ni možno
 2. Ohranitev plodne sposobnosti

Slovenska priporočila za zdravljenje raka materničnega telesa. Onkologija 2018




ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

2. Rak materničnega telesa – vloga neoadjuvantnega zdravljenja

- Lokalno zdravljenje ni možno:
 - Lokalno inoperabilna bolezen pri bolnicah, ki so bile pred leti zdravljenje z obsevanjem predela medenice zaradi drugege raka (npr. Ca rektuma, Ca colli uteri)
 - **Kemoterapija** (pakli/karbo)
 - Po 3 ciklusih ocena operabilnosti
 - Velika verjetnost, da bo neoperabilno - paliativno zdravljenje



Slovenska priporočila za zdravljenje raka materničnega telesa. Onkologija 2018



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

2. Rak materničnega telesa – vloga neoadjuvantnega zdravljenja

- **Ohranitev plodne sposobnosti**
 - Če je nizko tveganje za ponovitev:
 - endometroidni tip G1
 - začetni stadij – FIGO IA (MRI, ekspertni UZ)
 - Starost < 40 let
 - Bolnica podpiše privolitev k „nestandardnem zdravljenju“
 - Terciarna ustanova (ginekologi, onkologi, psiholog...)
- **Hormonska terapija s progestini**
 - 6 - 12 mesecev (vsake 3 mesece abrazija/endo UZ)
 - V primeru CR svetujemo čimprejšnjo zanositev
 - Uspešnost – cca 50%
 - Verjetnost za ponovitev do 40%
 - Nosečnost zmanjša verjetnost ponovitve



Slovenska priporočila za zdravljenje raka materničnega telesa. Onkologija 2018



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA


INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

3. Rak materničnega vratu – vloga neoadjuvantnega zdravljenja

- **Ni del standardnega zdravljenja**
- Le izjemoma:
 1. Lokalno zdravljenje z RT/KT ni možno
 2. Ohranitev plodne sposobnosti

1. ESGO-ESTRO-SGO priporočila. Int J Gynecol Cancer 2018
2. Slovenska priporočila za zdravljenje RMV. Onkologija 2019





ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

3. Rak materničnega vratu – vloga neoadjuvantnega zdravljenja

- **Ni del standardnega zdravljenja**

VOLUME 38 NUMBER 18 JUNE 1, 2018

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial

Julia Cigna, Anita Mikolajevič, Polona Ruzič, Urška Mikolajevič, Rajko Hovmelj, Sreja Kacin, Olegoč, Blažko Erkin, Renej Pogoren, Tadej Stepišnik, Jov Čadež, Aneta Gal, Nela Kamen, T. Sonja Sklar, Aneta Črnčič, Irena Komisar, Mladen Galis, Svetlana Mihan, Miroslava Tlatar, Sreja Štepec, and Rajko Buhar

ABSTRACT

Purpose
We compared the efficacy and toxicity of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus standard cisplatin-based chemoradiation in patients with locally advanced squamous cervical cancer.


Patients and Methods
This was a single-center, phase III, randomized controlled trial (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02023228). Eligible patients were between 18 and 65 years old and had stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer. They were randomly assigned after stratification by stage, to receive either three cycles of neoadjuvant chemotherapy using paclitaxel and carboplatin once every 2 weeks followed by radical hysterectomy or standard radiotherapy with concomitant cisplatin once every week for 5 weeks. Patients in the neoadjuvant group received postoperative adjuvant radiation or concomitant chemoradiation and cisplatin, if indicated. The primary end point was disease-free survival (DFS), defined as survival without relapse or death related to cancer, and secondary end points included overall survival and toxicity.

Results
Between September 2003 and February 2016, 630 patients were randomly assigned, of whom 633 (216 patients in the neoadjuvant chemotherapy plus surgery group and 317 patients in the concomitant chemoradiation group) were included in the final analysis, with a median follow-up time of 28.5 months. The 3-year DFS in the neoadjuvant chemotherapy plus surgery group was 69.3% compared with 76.7% in the concomitant chemoradiation group (hazard ratio, 1.35; 95% CI, 1.12 to 1.62; P = .001), whereas the corresponding 3-year OS rates were 76.9% and 74.7%, respectively (hazard ratio, 1.02; 95% CI, 0.75 to 1.39; P = .87). The observed incidence at 24 months or later after treatment completion in the neoadjuvant chemotherapy plus surgery group versus the concomitant chemoradiation group were rectal (2.3% v 2.5%, respectively), bladder (1.6% v 2.5%, respectively), and vaginal (12.0% v 25.6%, respectively).

Conclusion
Cisplatin-based concomitant chemoradiation resulted in superior DFS compared with neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in locally advanced cervical cancer.

RT / KT je zlati standard¹

1. ESGO-ESTRO-SGO priporočila. Int J Gynecol Cancer 2018
2. Slovenska priporočila za zdravljenje RMV. Onkologija 2019





ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA


3. Rak materničnega vratu – vloga neoadjuvantnega zdravljenja

1. Če lokalno zdravljenje z RT ali RT/KT ni možno:

- zdravljenje z NACT ne izboljša preživetja v primerjavi z OP¹⁻⁴

1. Rydzewska L, et al. Cochrane Database Syst Rev 2012
2. Randomized phase III study EORTC Gynecological Cancer Group. NCT00039338.
3. [Kim HS](#), et al. [Eur J Surg Oncol](#) 2013.
4. Katsumata N, et al. Br J Cancer 2013





ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA


INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

3. Rak materničnega vratu – vloga neoadjuvantnega zdravljenja

2. Ohranitev plodne sposobnosti

- NACT ➡ trahelektomija
- Indikacija^{1,2}:
 - Tumor >2cm
 - Negativne pelvične bezgavke
 - Bolnice seznanjene z večjim tveganjem za ponovitev (privolitev)
- Rezultati³:
 - Uspeh NACT: v 89%
 - Zanosilo: 31% bolnic
 - Relaps bolezni: 8% (2x več kot običajno)

1. ESGO-ESTRO-SGO priporočila. Int J Gynecol Cancer 2018
2. Slovenska priporočila za zdravljenje RMV. Onkologija 2019
3. Pareja R, et al. Gynecol Oncol 2015



Zaključki:



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Neoadjuvantno zdravljenje pri ginekoloških rakih

- 1. Rak jajčnikov
 - je del standardnega zdravljenja
- 2. Rak materničnega telesa
 - ni del standardnega zdravljenja
- 3. Rak materničnega vratu
 - ni del standardnega zdravljenja



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

- Hvala lepa!





Zdravljenje bolnice z napredovalim karcinomom jajčnika

Dnevi internistične onkologije, 2019

Ljubljana

LOREDANA MRAK, DR. MED.
DOC. DR. ERIK ŠKOF, DR. MED.

Anamneza



Maj 2015

44-letna, premenopavzalna ♀

❖ Prejšnje in spremljajoče bolezni:

- st. po ulkusu dvanajstnika, GERB

❖ Družinska anamneza:

- babica rak dojke 70 let, mama rak grla 55 let

❖ Ginekološka anamneza:

- 3xP, 1xA, LLETZ zaradi CIN III

Simptomi: bolečine v trebuhu, povečanje obsega trebuha, zmanjšan apetit

Diagnostika



Ginekološki pregled in UZ: PS 1, cistična tvorba desnih adneksov

Laboratorijski izvidi: povišan CA-125

➤ **Anatomski stadij**

- ❖ CT trebuha: 11 cm tu formacija D ovarija, ascites, karcinomatosa omentuma, depoziti pod D hemidiafragma
- ❖ Diagnostična laparoskopija: FIGO IIIC → **inoperabilen proces**, opravljena adneksektomija z biopsijami peritoneja

➤ **Patomorfologija**

- ❖ Slabo diferenciran serozni karcinom jajčnika

Serozni ca jajčnika visokega gradusa (HGS), FIGO IIIC

Primarno zdravljenje



Neoadjuvantna KT (jun - sep 2015): 4 ciklusi paklitaksel/karboplatin

- ❖ ↓ ascitesa po 1. ciklusu
- ❖ Normalizacija Ca-125 po 3. ciklusu
- *Sopojavi*: mišično skeletna bolečina G1, neutropenija G2 (dodatek G-CSF)
- CT trebuha: operabilna bolezen

Intervalna citoredukcijska operacija (nov 2015):

- ❖ **Histerektomija z omentektomijo in debulking, R0**
+ intraperitonealna KT (cisplatin) v sklopu študije
- ❖ Histologija resektata: serozni adenoca z regresivnimi spremembami – CRS nedoločen

KT ob intervalni citoredukcijski operaciji

Preživetje bolnic s ca jajčnika zdravljenih na OI v letih 2005-2007

→ Študija: **Vloga 1x intraperitonealna KT s cisplatinom med intervalno op**

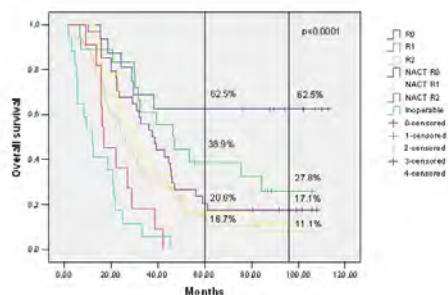
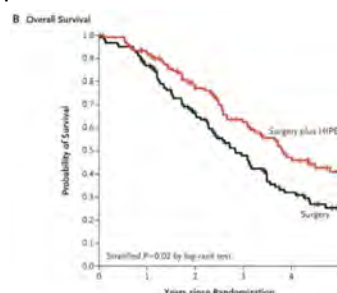


Figure 3: Five-year and eight-year survival rates of patients after different surgical outcomes

Znani podatki za 1x HIPEC med intervalno op



Škof E. et al, Radiol Oncol 2016

Van Driel WJ et al, NEJM 2018

Vprašanje 1: Ali po intervalni citoredukcijski operaciji nadaljujemo s KT?

1. Da, še 3 cikle v vsakem primeru
2. Da, še 3 cikle v primeru vitalnega ostanka bolezni
3. Ne

Nadaljevanje primarnega zdravljenja



Pooperativna KT (dec 2015 – jan 2016): 3 ciklusi paclitaksel/karboplatin z G-CSF

- *Sopojavi:* mišično skeletna bolečina G1

15 mesecev vzdrževalni bevacizumab (dec 2015 - mar 2017)

- *Sopojavi:* epistakse G1

Opravi genetsko svetovanje in testiranje za zarodno BRCA 1/2 mutacijo →
BRCA 1 pozitivna

Zdravljenje ponovitve



18 mesecev po zaključku primarnega zdravljenja s KT (jun 2017):

- **Povišan Ca-125**
- Asimptomatska
- PET-CT: **progres obolenja** v toraksu (do 3 cm) in abdomnu
→ proces inoperabilen

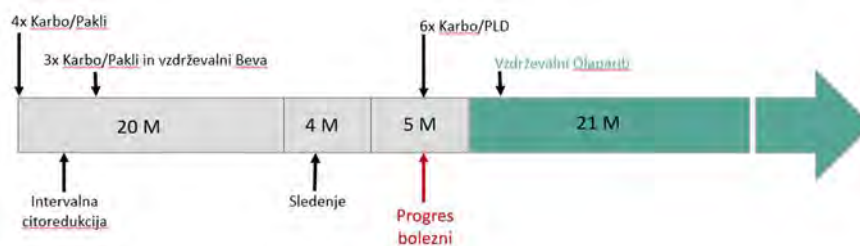
Indicirano zdravljenje s KT 2. reda na bazi platine + PARP inh.

Zdravljenje ponovitve in sledenje



2. red sistemske terapije:

- ❖ 6 ciklov PLD/karboplatin (avg 2017 – jan 2018)
 - *Sopjavi*: slabost in zaprtost G1
 - Dosežena **remisija bolezn**i z normalizacijo Ca-125
 - ❖ Pričeto vzdrževalno zdravljenje z **olaparibom (feb 2018)**
 - *Sopjavi*: prehodna anemija, utrujenost in slabost, vse G1
-
- ❖ **21 mesecev na vzdrževalnem zdravljenju z olaparibom**
 - ❖ Dobra kvaliteta življenja, brez znakov za ponovitev bolezn



Hvala za pozornost!

SIMPOZIJ SO PODPRLE NASLEDNJE DRUŽBE:

ROCHE

TAKEDA

MSD

SWIXX BioPharma (prej AMICUS)

PHARMASWISS

EWOPHARMA

TEVA

BAYER

ASTRA ZENECA

ELI LILLY

JANSSEN

MERCK

PFIZER

NOVARTIS

MEDIAS

SANOFI GENZYME

AMGEN