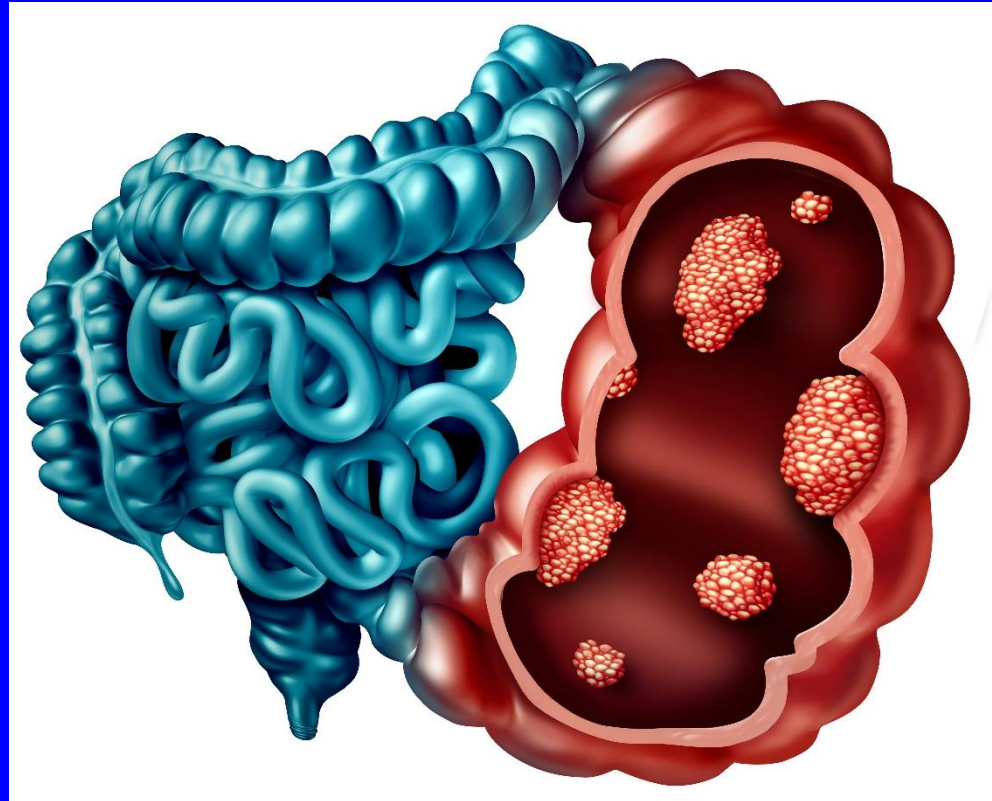


Onkologisk behandling av kreft i nedre GI (medikamentelt og strålebehandling)

Halfdan Sørbye
Professor/overlege
Kreft.avd



Adjuvant kjemoterapi:

Tilleggsbehandling etter kurativ kirurgi for å redusere sjansen for tilbakefall av sykdommen.

Drepe mikroskopisk sykdom som kan være tilstede

Vet ikke hvem som har mikroskopisk sykdom-
(CT/PET ser bare > 3 mm) -finne risikogrupper og
helst ikke behandle alle.

Rask oppstart etter kirurgi (4 uker)- evnt preoperativt.

Palliativ kjemoterapi

- Siktemålet er forlenget levetid med god livskvalitet.
- Legges stor vekt på pasientens allmenntilstand, alder og innstilling: gevinst vs risiko for bivirkninger.
- Hos en del avstå helt fra cytostatika.
- Men den livsforlengende effekten med moderne terapilinjer kan være betydelig
- Pasienter med redusert allmenntilstand har mindre sjanse for å respondere på behandlingen og økt sjanse for bivirkninger: >50% oppe i løpet av dagen.

Adjuvant kjemoterapi colon cancer

Pasienter < 75 år med lymfeknutemetastaser (St III) eller tumorknuter (St IIB).

Behandling skal starte 4-6 uker etter opr.

5-10 % flere friske

Pasienter < 70 år

T1-3, N1 (lavrisiko) 3 m CAPOX

T4 eller N2 (høyrisiko) 6 m FOLFOX

Pasienter 70-75 år monoterapi capecitabine / Flv 6 m

Pasienter > 75 år individuell vurdering

Adjuvant behandling ved

T4 cancer

Lymfeknuter < 12

Perforasjon nær tumor.

Råd etter adjuvant behandling

- Fysisk aktivitet !
- Økt residiv ved «amerikanisert kosthold»
- 4 kopper kaffe dgl (HR 0.48). JCO 2015
Koffein fri kaffe og vanlig te uten effekt.
- Nøtter fra trær (mandler, hasselnøtter etc)
(Ikke peanøtter). JCO 2018 (HR 0.43)
- Aspirin? PI3K mutasjoner?

Strålebehandling ved ca recti

- MR bekken selektere ut pasienter
 - 2/3 operasjon direkte.
 - 1/3 lokalavansert med behov for preoperativ strålebehandling

Nasjonalt handlingsplan 2021/22

- Preoperativ strålebehandling 5 Gy x 5 skal vurderes til pasienter med ≤ 2 mm fra tumor/ tumordepositt til CRM eller ≤ 1 mm fra patologisk lymfeknute til CRM uten andre høyrisikofaktorer.

Nasjonalt handlingsplan 2021/22

- Preoperativ strålebehandling 5 Gy x 5 og kjemoterapi (RAPIDO-regime) anbefales for pasienter med minst ett av følgende kriterier: T4a med innvekst i omslagsfolden og/ eller tegn til fokal peritoneal carcinomatose, CRM+ (≤ 1 mm), N1c, N2, EMVI+ eller metastatiske lymfeknuter på laterale bekkenvegg.
- Pasienten bør være i god funksjonsstatus, ECOG 0-1, uten kontraindikasjoner for strålebehandling og kombinasjons-kjemoterapi.

Nasjonalt handlingsplan 2021/22

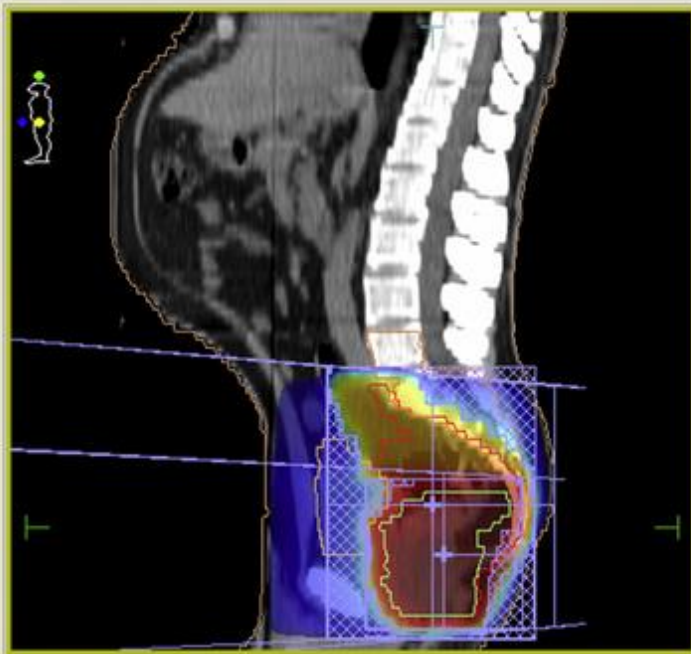
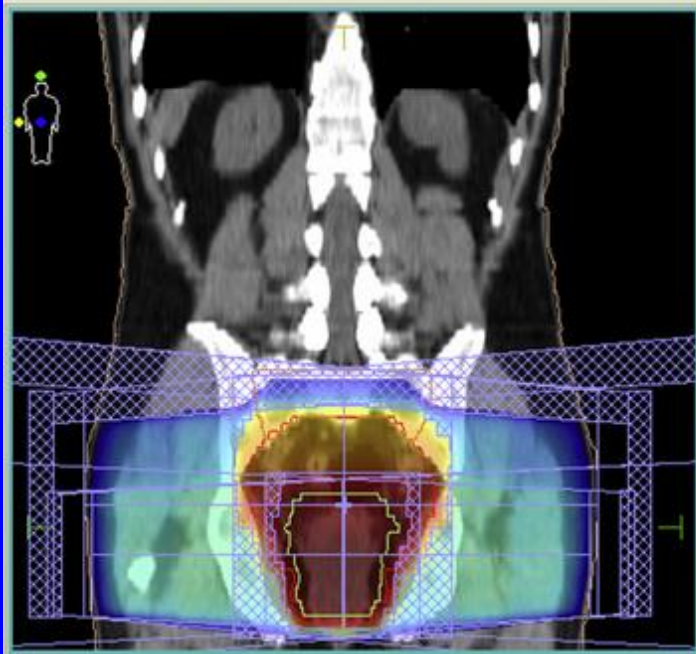
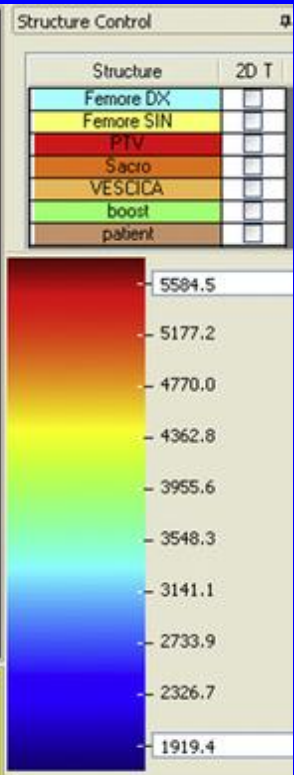
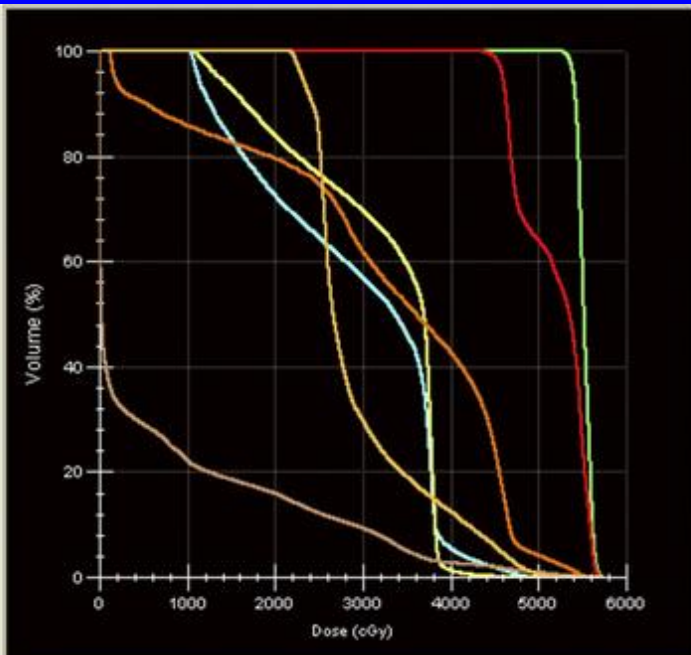
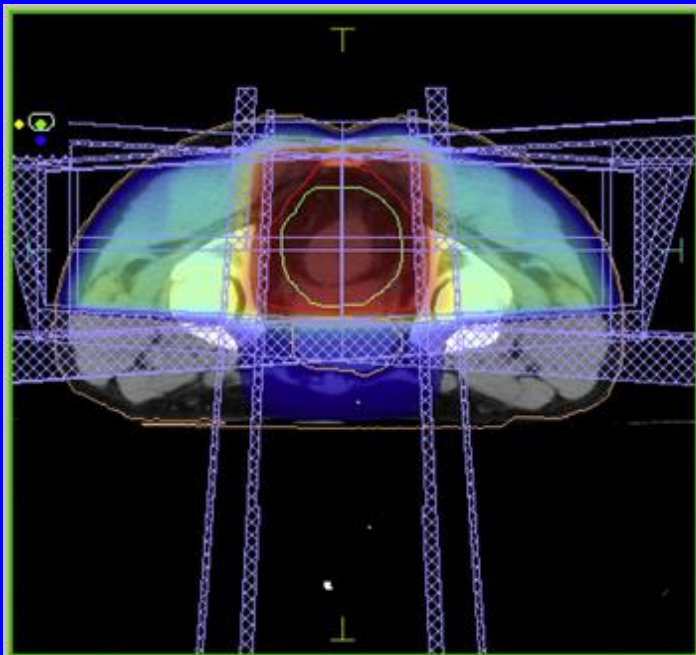
- Pasienter med mrT4b eller med tumordepositter som medfører usikkerhet vedrørende resektabilitet, bør vurderes for kjemoradioterapi 1,8-2,0 Gy x 25-27 med kapecitabin. Tillegg av kjemoterapi før eller etter strålebehandling (TNT) før kirurgi kan også vurderes.

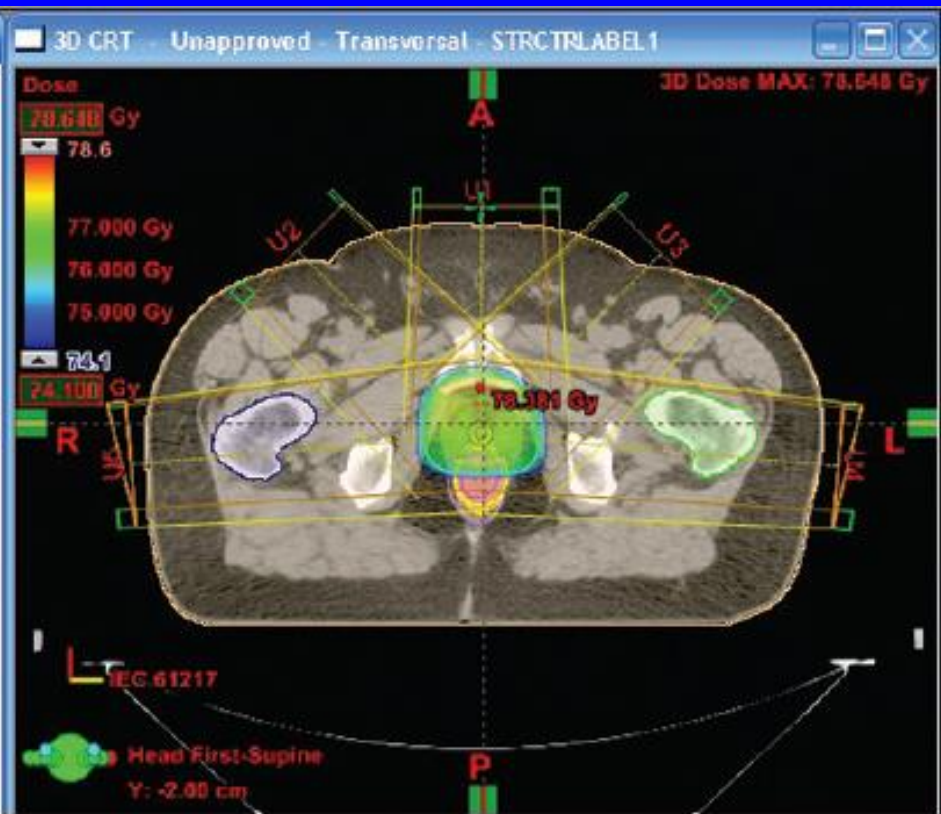
Nasjonalt handlingsplan 2021/22

- Pasienter som ikke anses å tåle kombinasjonsbehandling som ved RAPIDO-regime, bør vurderes for preoperativ strålebehandling 5 Gy x 5 eller kjemoradioterapi 1,8-2,0 Gy x 25-27 med kapecitabin.

Nasjonalt handlingsplan 2021/22

- Til pasienter >75 år med redusert funksjonsnivå/allmenntilstand og/eller alvorlig komorbiditet og til pasienter i redusert allmenntilstand, eller pasienter med synkron metastaser, kan preoperativ strålebehandling med 5 Gy x 5 være et godt alternativ.





Adjuvant kjemoterapi rectum cancer

- Ulik praksis internasjonalt- standard fleste steder
- 3 store randomiserte studier: ingen effekt etter kjemoradioterapi (CRT).

Kommende nasjonale handlingsplan (2021/22):

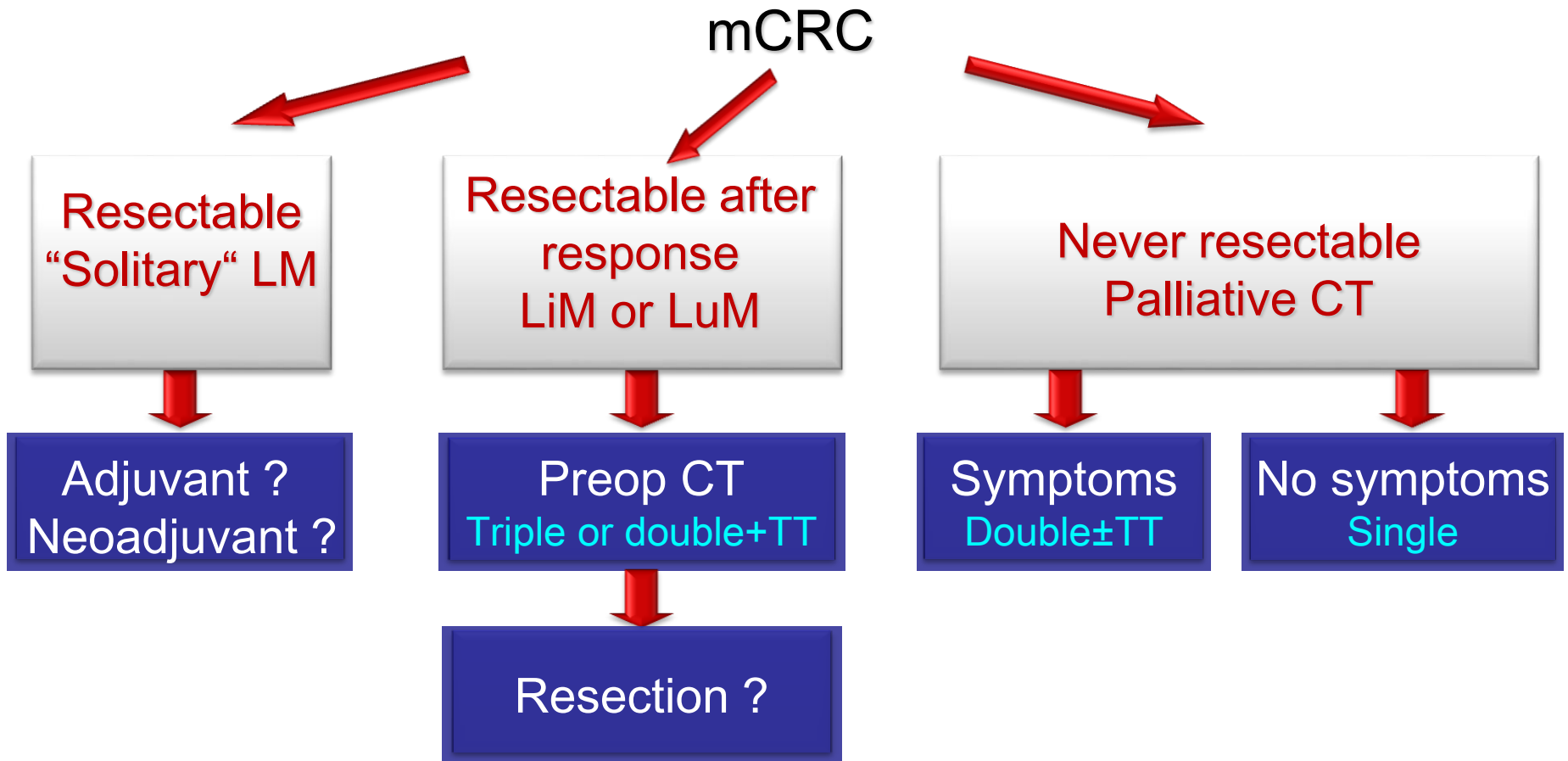
- Pasienter operert for endetarmskreft etter neoadjuvant kjemoradioterapi tilbys ikke adjuvant kjemoterapi, kan vurderes individuelt ved risikofaktorer.
- Pasienter uten preoperativ behandling kan vurderes for adjuvant kjemoterapi som ved coloncancer, spesielt ved svulster beliggende i øvre del av rektum.

Diagnose av metastatisk sykdom

- Lever metastaser (69%) – operasjon?
- Lunge metastaser (28%)- operasjon?
- Lymfeknute metastaser (29%)- ikke operasjon (paraaortale)
- Peritoneale metastaser (19%) - operasjon
- Skjellet og hjernemetastaser ofte sent i forløpet - strålebehandling/strålekniv.

Strategy for treating mCRC

MDT very important



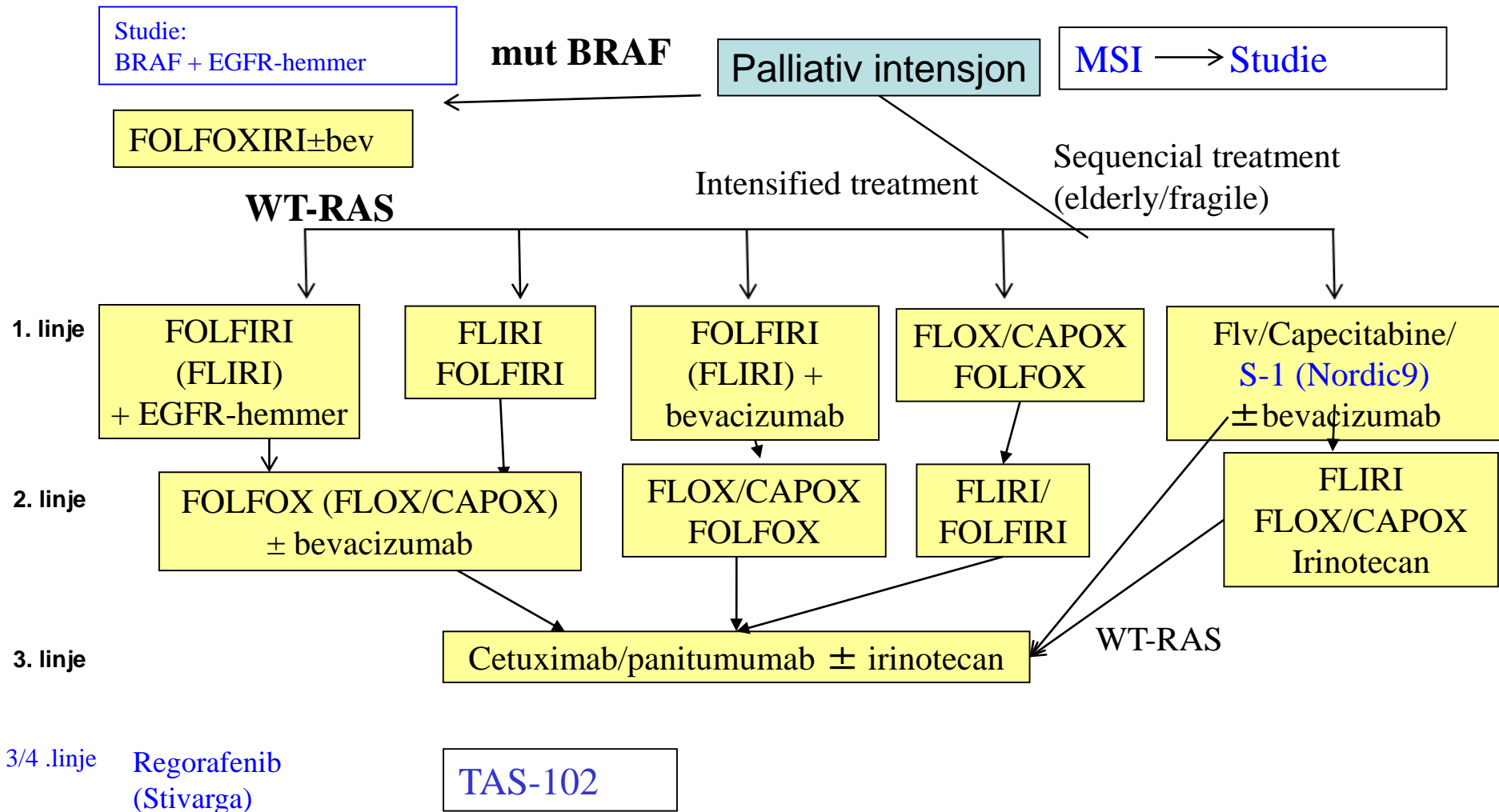
Kjemoterapi ved potensielt resektable metastaser

- Gis med hensikt at primært ikke-resektable levermetastaser konverteres til resektable metastaser etter god respons på kjemoterapi (5%?)
- Velge regimet med høyest responsrate (tumorregress).
- FOLFOXIRI eller FOLFIRI + cetuximab (RAS vill type)

Metastatisk inoperable sykdom.

- I utgangspunktet tilbys alle kjemoterapi som er < 75 år.
- Pasienter > 75 år vurderes individuelt
- Mye av behandlingen styres etter genmutasjoner i kreftsvulsten
 - BRAF, RAS, MSI

Medikamentell behandling ved metastatisk colorektalcancer



Valg av palliativ kjemoterapi

- Intensiv kjemoterapi
 - Behov for tumor regress
 - Symptomatiske pasienter
 - Unge pasienter
 - BRAF muterte
 - RAS muterte
 - MSI high
- Pasienter med lite sykdom og ingen symptomer/ eldre pasienter/ pasienter med komorbiditet (frail): monoterapi, sekvensielt

Behandling

- Problem: før eller senere blir kreftcellene resistente.
- Effekten kontrolleres med CT hver 2 m
- Gis så lenge effekt og god toleranse for behandlingen.
- Behandlingspause etter 6 m vanlig i Norge.
CT hver 3 mnd og gjenoppstart kjemoterapi ved ny utvikling.

Molekylær genetiske analyser mCRC

Gjøres ved oppstart palliativ kjemoterapi

- Mikrosatelitt instabilitet (MSI); repeterende sekvenser i genomet, spesielt utsatt for feil ved DNA-replikasjon.
- Prognostisk betydning:
 - Dobbel vill type (ingen mutasjoner)- markant best prognose
 - BRAF mutasjon (20%) – verste prognose
 - RAS mutasjon (40%) – dårligere prognose enn dobbel vill type
 - MSI (8%) – dårlig prognose i metastatisk situasjon

Molekylær genetiske analyser mCRC

- Betydning for valg av medikamentell behandling:

BRAF mutasjon: Aggressiv 1-linje (FOLFIRINOX) - få rekker 2-linje
- BRAF inh/cetuximab i 1-linjes studie

RAS mutasjon: EGFR hemmer ingen effekt

MSI: immunterapi

HER-2 antagelig neste etablerte markør- studie RAS villtype

NTRK gen fusjoner: 0.3-0.6 %. Larotrectinib

KRAS G12C mutasjon: 2 %- kommende studie

DPD testing

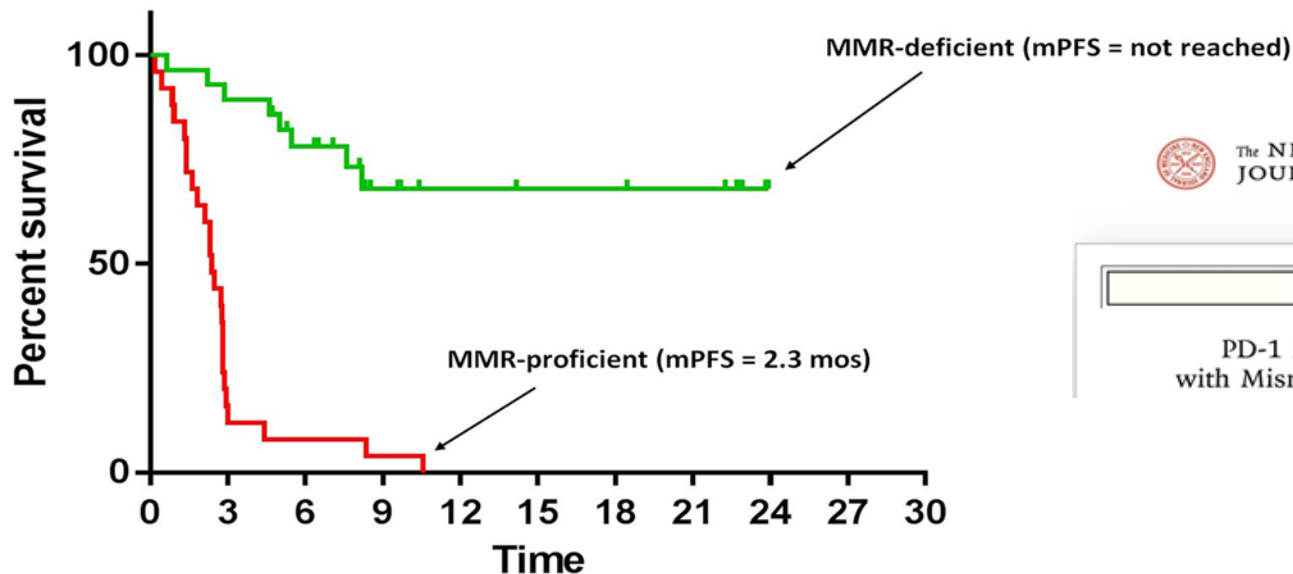
3-8% CRC pasienter har partiell DPD-mangel (Dihydropyrimidin-dehydrogenase). Risiko: alvorlig toksisitet av 5-FU og kapecitabin

EMA vår 2020: alle pasienter som skal motta 5-FU, kapecitabine eller tegafur bør testes for eventuell mangel på DPD før behandlingsstart.

Mikrosatelitt instabilitet (MSI)

- Repeterende frekvenser i DNA, utsatt for mutasjoner, som må repareres, MSI defekt i reparasjonsenzymmer
- RFH innvilget immunterapi som gruppeunntak for MSI mCRC i 2-linje.

Progression-free Survival



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

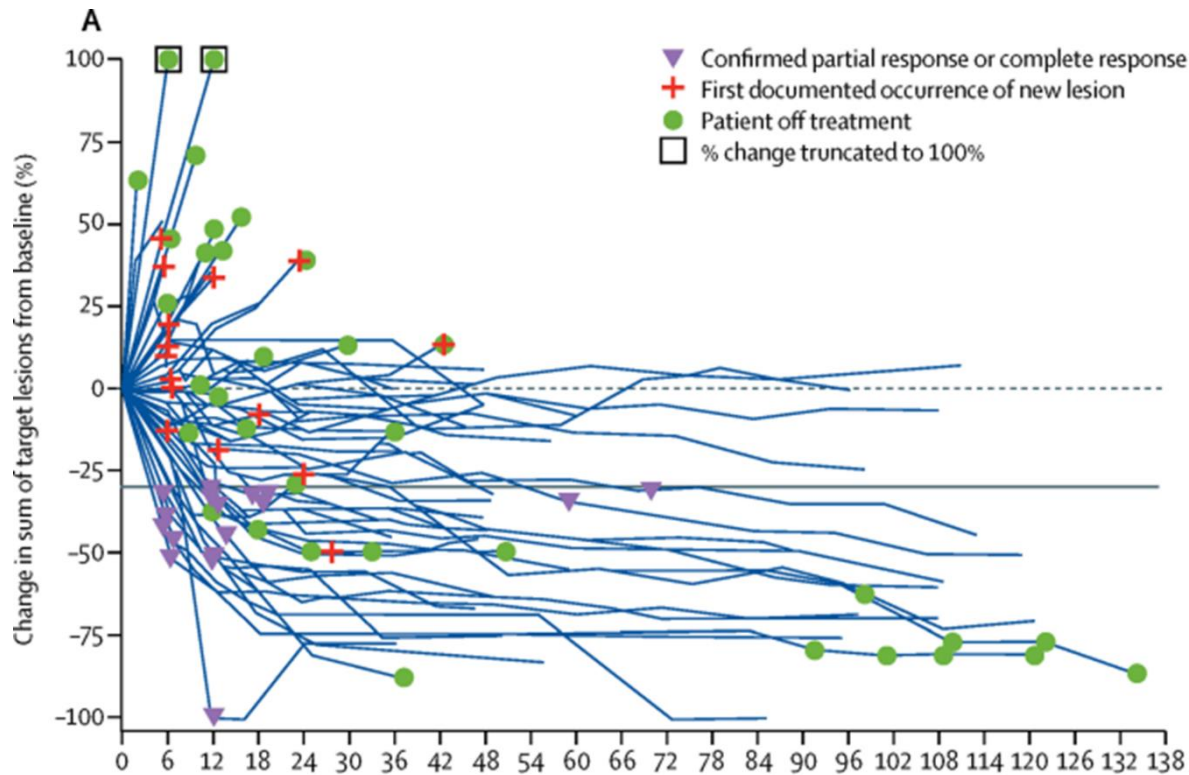
ORIGINAL ARTICLE

PD-1 Blockade in Tumors
with Mismatch-Repair Deficiency



Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study

Lancet Oncology 2017

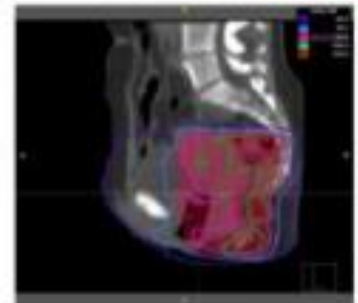
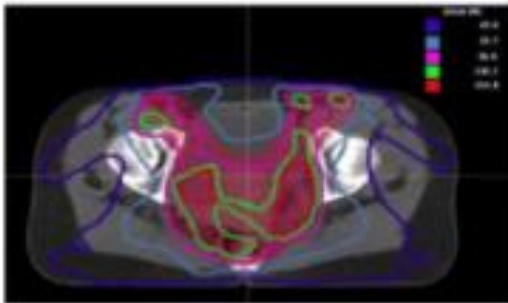
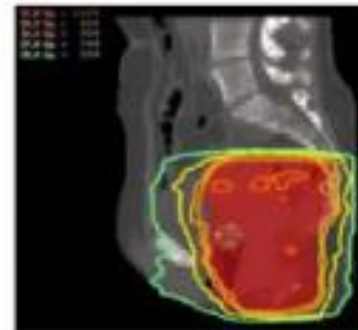
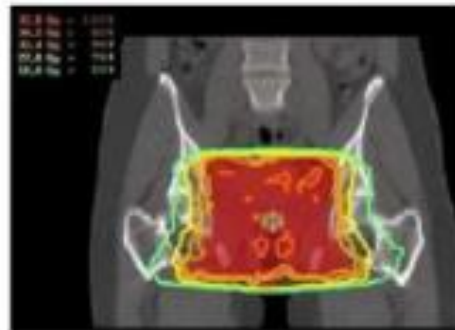
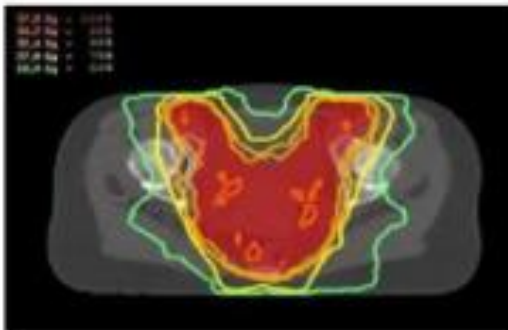
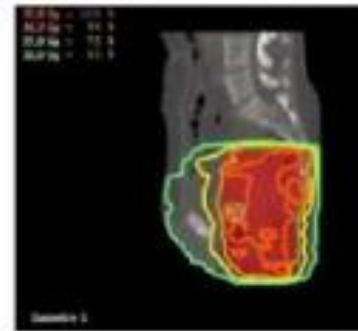
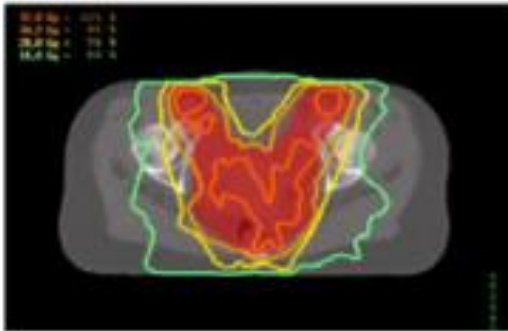
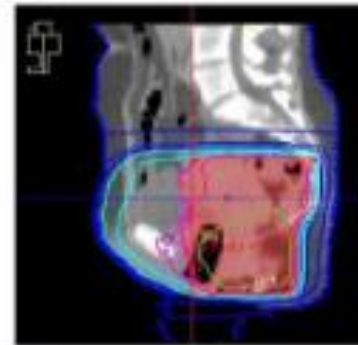
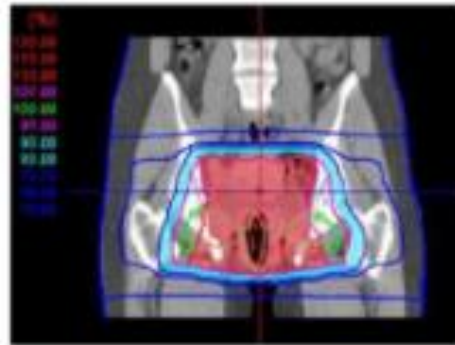
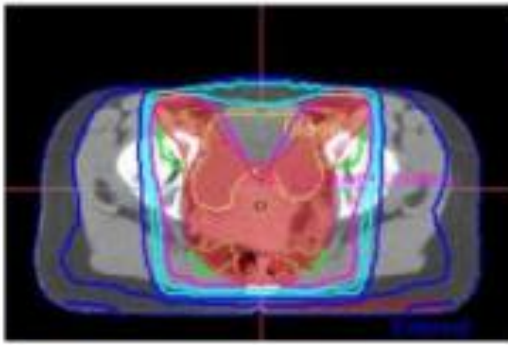


Ca ani

- For 15-20 år siden. Kirurgi med rectumamputasjon. 5 års OS: 40-60%.
- Kombinert kjemoradioterapi, slipper fremlagt tarm, OS 60-80%.

Behandling II

- Tumor < 5 cm uten lymfeknutemetastaser (oftest lyske): Strålebehandling med cellegift 1. uken
- Tumor > 5 cm, dårligere prognose. Høyere stråledose.



HPV

>90 % virusassosiert

Prognostisk:

