



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Onkološki inštitut Ljubljana
Sektor za internistično onkologijo



SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO
DRUŠTVO

Sekcija za internistično
onkologijo

7. DNEVI INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE



**Onkološki inštitut Ljubljana
11. in 12. november 2011**

Strokovni in organizacijski odbor:

prof. dr. Tanja Čufer, dr.med.

prof.dr. Branko Zakotnik, dr.med.

doc. dr. Barbara Jezeršek-Novakovič. dr.med.

doc. dr. Janja Ocvirk, dr.med.

dr. Simona Borštnar, dr.med.

dr. Breda Škrbinc, dr.med.

mag. Tanja Južnič, dr.med.

mag. Erika Matos, dr.med.

Urednika zbornika:

mag. Erika Matos, dr.med.

Marko Boc, dr.med.

Organizator in izdajatelj (založnik):

Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Sekcija za internistično onkologijo

Ljubljana, 2011

VSEBINA:

L. Biganzoli: Abraxane: A new therapeutic option for metastatic breast cancer.....	3
B. Šeruga: Klinične koristi novih protirakavih zdravil.....	12
L. Zadavec-Zaletel: Pozne posledice zdravljenja raka v otroštvu.....	27
B. Jezeršek-Novaković, B. Gregorič, M. Horvat, D. Ribnikar: Klinični primeri: Multipli mielom.....	44
O. Cerar, B. Zakotnik, K. Strojnik, R. Devljak: Klinični primeri: Ovarijski karcinom.....	64
B. Zakotnik, J. Pretnar, A. Žist, J. Pahole-Goličnik: Klinični primeri: Sekundarni malignomi.....	87

Nab-paclitaxel: a new therapeutic option for metastatic breast cancer

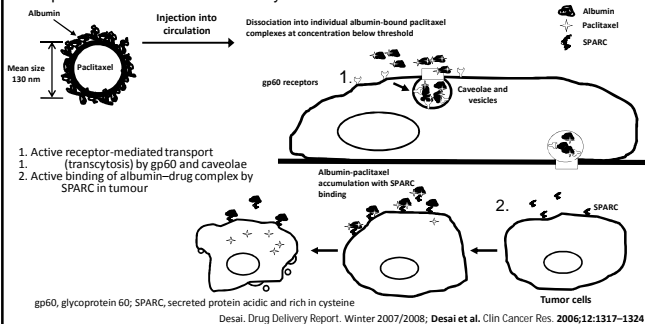
Laura Biganzoli

“Sandro Pitigliani” Medical Oncology Unit
Hospital of Prato, Prato
Istituto Toscano Tumory
Italy



nab-Paclitaxel: the first tumor targeted nab-chemotherapy

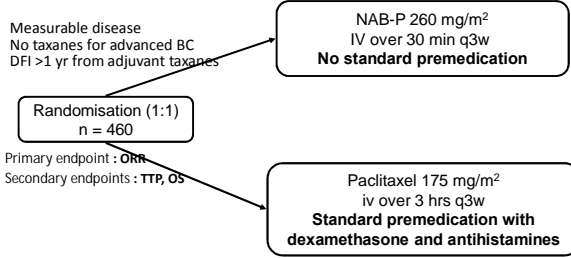
- *nab*-Paclitaxel is a colloidal suspension of paclitaxel and human serum albumin
- The *nab* platform exploits the unique transport properties of albumin (gp60 and SPARC) that result in higher intratumoural concentrations and preferential drug uptake in tumor tissue Vs healthy tissue



Objective

- Review key data on the use of single agent nab-paclitaxel in metastatic breast cancer
- Some pharmaco-economic data

Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer

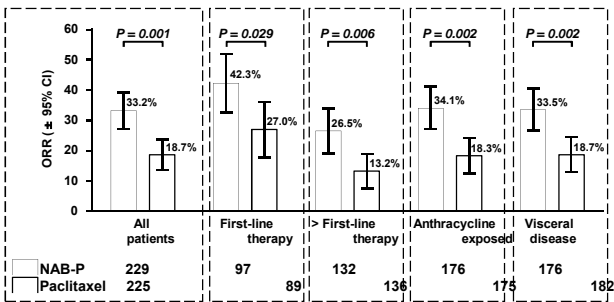


Gradishar et al. *J Clin Oncol*. 2005;23:7794-7803

Prior chemotherapy

	<i>nab</i> -Paclitaxel n=229	Paclitaxel n=225
Adjuvant taxanes	0%	0%
Antracyclines – adjuvant and/or mets	77%	78%
Antracycline mets only	50%	58%
Prior chemotherapy for mets		
None	42%	40%
1 prior regimen	41%	43%
2 prior regimens	10%	16%
≥ 3 prior regimens	7%	2%

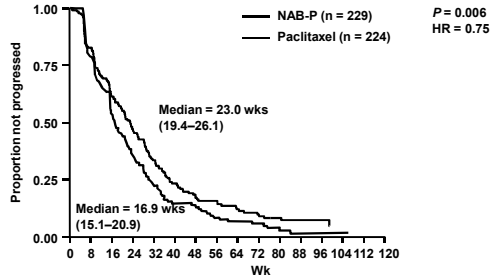
Phase III: NAB-P improved ORR independent of line of therapy and across various subgroups



Greater ORR was confirmed by an independent review committee

Phase III: NAB-P significantly prolonged time to disease progression in all patients

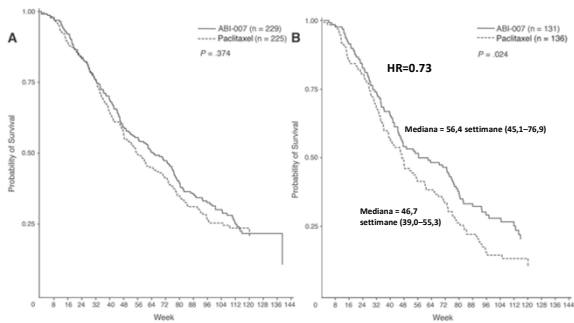
- Median TTP was significantly longer with NAB-P vs. solvent-based paclitaxel for all patients (23.0 vs. 16.6 weeks; HR = 0.726; P = 0.002)



Note: P value from log-rank test

Gradishar et al. *J Clin Oncol*. 2005;23:7794-7803

Overall survival



(A) All patients

(B) Pazienti in $\geq 2^{\text{a}}$ line treatment

Phase III: NAB-P had favourable safety profile hematological toxicities

AE (%)	NAB-P n = 229		Paclitaxel n = 225		P value†
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	
Neutropenia	25	9	32	22	< 0.001
Thrombocytopenia	< 1	0	< 1	0	0.290
Anaemia	< 1	< 1	0	< 1	0.279
Febrile neutropenia	< 1	< 1	< 1	0	0.491
Septic deaths	0		0		—

†Cochran-Mantel-Haenszel test based upon all grades

Gradishar et al. *J Clin Oncol*. 2005;23:7794-7803

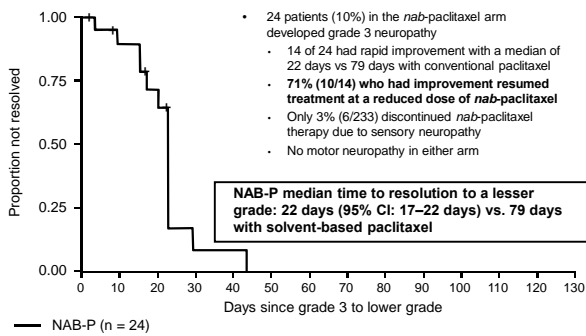
Phase III: NAB-P was associated with increased sensory neuropathy

AE (%)	NAB-P n = 229			Paclitaxel n = 225			P value†
	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 2	Grade 3	Grade 4	
Hypersensitivity	< 1	0	0	0	1	0	0.150
Flushing	< 1	0	0	5	0	0	< 0.001
Sensory neuropathy	20	10	0	10	2	0	< 0.001
Fatigue	13	8	< 1	16	3	< 1	0.062
Myalgias	12	7	0	15	2	0	0.567
Vomiting	4	3	< 1	4	1	0	0.022
Oedema	2	0	0	< 1	< 1	0	0.851

†Cochran-Mantel-Haenszel test based upon all grades

Gradishar et al. *J Clin Oncol*. 2005;23:7794-7803

Phase III: sensory neuropathy following NAB-P 260 mg/m² q3w improved rapidly



*Censored

Gradishar et al. *J Clin Oncol*. 2005;23:7794-7803

VOLUME 27 • NUMBER 22 • AUGUST 1 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer

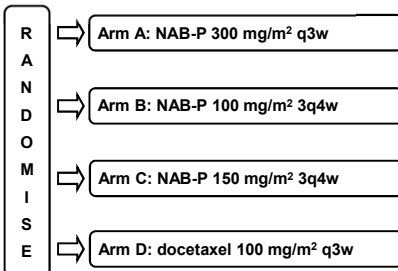
• 302 first-line MBC patients randomised to four arms (300 pts received study drug and were evaluable)

Comparisons

NAB-P vs docetaxel (A, B, C vs D)

qw vs q3w NAB-P (B, C vs A)

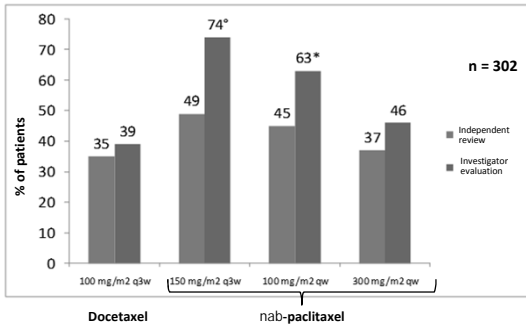
low- vs high-dose qw NAB-P (B vs C)



Arms A, C and D administered at the MTD 3q4w, repeated wkly for 3 wks out of 4

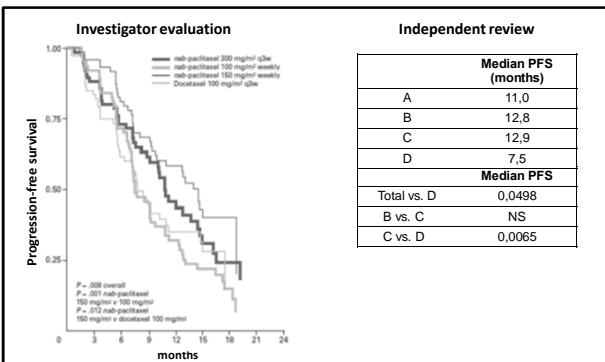
Gradishar W, et al. *J Clin Oncol*. 2009; 27(22): 3611-3619.

Response rate

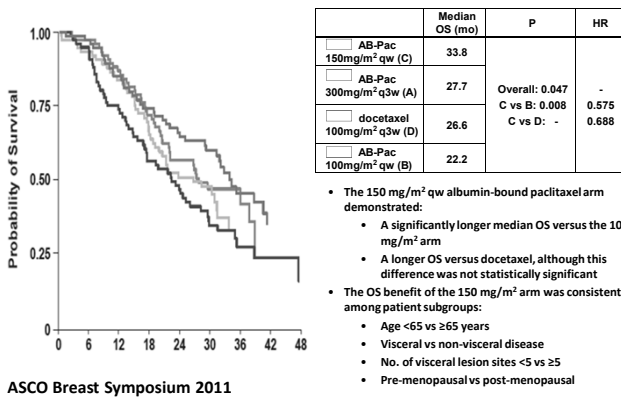


- * nab-paclitaxel 150 mg/m² versus docetaxel P = 0,001
- * nab-paclitaxel 100 mg/m² versus docetaxel P = 0,002

Progression-free survival



Overall survival



ASCO Breast Symposium 2011

Toxicity

	nab-paclitaxel			docetaxel
	300 mg/m ² q 3 wks (n=76)	100 mg/m ² weekly (n=76)	150 mg/m ² weekly (n=74)	100 mg/m ² q 3 wks (n=74)
Sensory neuropathy, n (%)				
grade 3	13 (17)	6 (8)	10 (14)	9 (12)
grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatigue, n (%)				
grade 3	4 (5)	0 (0)	2 (3)	14 (19)
grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia				
grade 3	29 (39)	15 (20)	26 (35)	14 (19)
grade 4	4 (5)	4 (5)	7 (9)	54 (75)

median time to resolution of sensory neuropathy to a lesser grade:

nab-paclitaxel (22, 22, 19 days) versus docetaxel (37 days)

Febrile neutropenia: docetaxel 8% versus nab-paclitaxel 1%

Clinical Breast Cancer

Phase II study of weekly albumin-bound paclitaxel for patients with metastatic breast cancer heavily pretreated with taxanes

Prior taxanes (T): PD on T in the metastatic setting or <12 mos from adjuvant T

nab-paclitaxel
100 mg/m² weekly
for 3/4 wks
n = 106

nab-paclitaxel
125 mg/m² weekly
for 3/4 wks
n = 75

NB: PD while on taxanes ± 90%

	nab-paclitaxel	
	100 mg/m ²	125 mg/m ²
ORR, %	14	16
Clinical benefit*, %	26	37
median PFS, mos	3	3.5
Median survival, mos	9.2	9.1

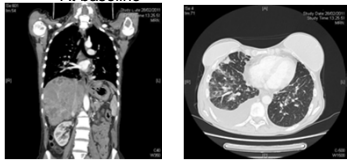
* ORR + disease stabilization ≥ 16 weeks

Blum et al. Clin Breast Cancer 2007

Clinical case

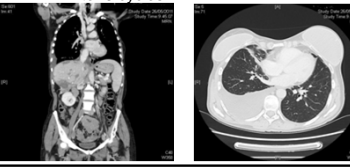
- 48 yo woman
- April 2008 left QUAD + axillary dissection. Infiltrating ductal carcinoma, G3. pT1cpN1 (3/16). ER-, PgR-, Ki67 30%, HER2- → Adjuvant AC → paclitaxel (till November 2008) + RT
- April 2010: disease relapse (liver); ECOG PS 0
- Randomized in trial A6181064 to docetaxel plus Sunitinib (PR after 3 cycles) → treatment stopped in August 2010 for pt's refusal → start oral vinorebine + capecitabine x 6 (last cycle 1/2011) → follow-up
- July 2011: dyspnea and asthenia (PS=1); CA 15.3 >260
- **Start nab-paclitaxel 260mg/m² q 21 days**

At baseline



ECOG PS1 (asthenia + dispnea)
Ca 15.3 =266

After 3 cycles



Prompt resolution of symptoms
Ca 15.3 =42


➤Up to day the patient has received 5 cycles of chemotherapy
➤Good compliance

Indication and recommended dose

Abraxane® monotherapy is indicated for the treatment of metastatic breast cancer in adult patients who have failed first-line treatment for metastatic disease and for whom standard, anthracycline containing therapy is not indicated.

**ABRAXANE® 260 mg/m² IV
over 30 minutes every 3 wks**

Abraxane® Economic Model –
Adaptation of results to the Slovenian Healthcare setting

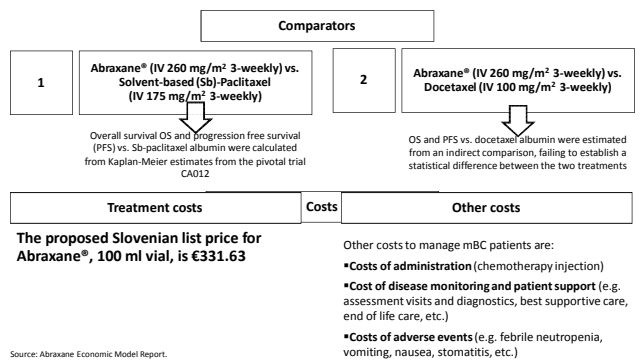


The main objective of this project is to perform a solid adaptation of Abraxane's Economic model to the Slovenian Healthcare setting

Milan, August 31st 2011

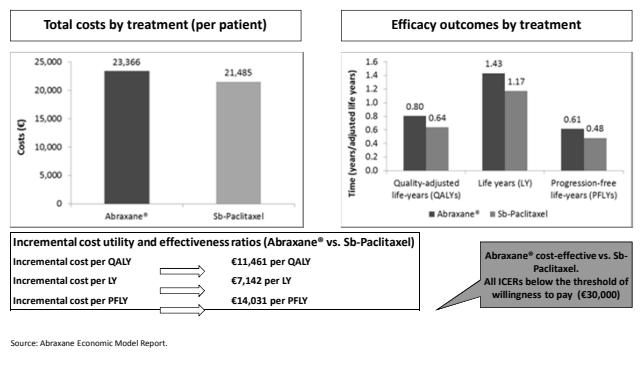
- The economic analysis is run through a transition state model (Markov model)

The analysis is conducted in the perspective of the Slovenian healthcare service.



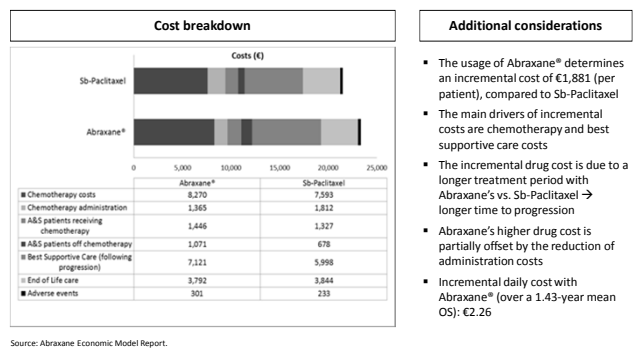
In the main analysis (base case), Abraxane® is a cost-effective alternative compared to Sb-Paclitaxel

The ICER is €11,461/QALY, below an acceptable willingness to pay threshold of €30,000/QALY.



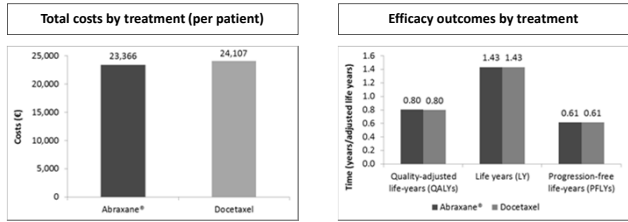
Overall, treatment with Abraxane® costs €1,881 more than with Sb-Paclitaxel, but prolongs both progression free and overall survival

- Since disease progression is delayed in patients treated with Abraxane®, treatment costs tend to be higher than with Sb-Paclitaxel.



In the base case scenario, treatment with Abraxane® is as effective as with Docetaxel, but less expensive

Therefore Abraxane® represents a cost saving (dominant) option, compared to Docetaxel.



Incremental cost utility and effectiveness ratios (Abraxane® vs. Docetaxel)

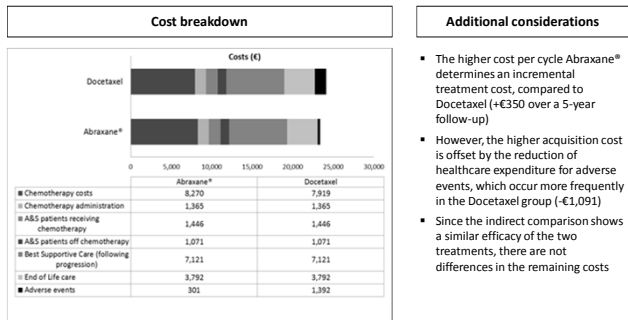
Incremental cost per QALY	→	Dominant
Incremental cost per LY	→	Dominant
Incremental cost per PFLY	→	Dominant

Abraxane® cost saving vs. Docetaxel

Source: Abraxane Economic Model Report.

Abraxane® is cost saving vs. Docetaxel since it has a more favorable safety profile

• Abraxane’s higher acquisition cost is balanced by a cost reduction due to fewer adverse events, compared to Docetaxel (overall cost saving: -€741).



- Additional considerations**
- The higher cost per cycle Abraxane® determines an incremental treatment cost, compared to Docetaxel (+€350 over a 5-year follow-up)
 - However, the higher acquisition cost is offset by the reduction of healthcare expenditure for adverse events, which occur more frequently in the Docetaxel group (-€1,091)
 - Since the indirect comparison shows a similar efficacy of the two treatments, there are not differences in the remaining costs

Source: Abraxane Economic Model Report.

Conclusions

- nab-paclitaxel is a new cost-effective therapeutic option for advanced breast cancer

Klinične koristi novih protirakavih zdravil



mag. Boštjan Šeruga dr.med.
Sektor internistične onkologije
Onkološki inštitut Ljubljana

Oris

- Koristi
- Škodljivi učinki
- Nova zdravila v vsakodnevni klinični praksi

Kaj so cilji zderavljenja s protirakavimi zdravili?

Omogočiti bolniku živeti dlje
in/ali

Omogočiti živeti bolniku bolje

Zato sta v kliničnih raziskavah faze III
najpomembnejša cilja:

1. Celokupno preživetje
2. Kvaliteta življenja

Vsi ostali cilji (npr. DFS or PFS) so v
najboljšem primeru nadomestni cilji

Kaj določa "klinično pomembno" korist?

- Stopnja statistične značilnosti?
- Velikost koristi protirakavega zdravila, ki se odraža v klinično pomembnem cilju KR?
- Zaključek raziskovalcev/Interpretacija rezultatov?

Booth, Clin Cancer Res, 2010

Kaj določa "klinično pomembno" korist?

- Stopnja statistične značilnosti?
- Velikost koristi protirakavega zdravila, ki se odraža v klinično pomembnem cilju KR?
- Zaključek raziskovalcev/Interpretacija rezultatov?

Booth, Clin Cancer Res, 2010

Stopnja statistične značilnosti

- P-vrednost predstavlja verjetnost, da je opazovani učinek zdravljenja slučajen
($P < 0.05$ \Rightarrow $< 5\%$ verjetnost, da je opazovani učinek slučajen)
- Ni merilo velikosti učinka zdravljenja!

Statistično značilno \neq klinično relevantno

Kaj določa "klinično pomembna" korist?

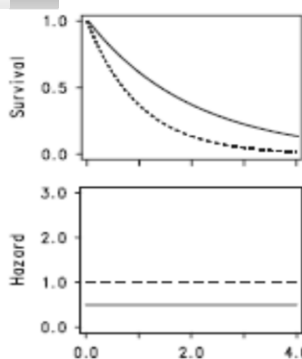
- Stopnja statistične znančilnosti?
- Velikost koristi protirakavega zdravila v klinično pomembnem cilju KR?
- Zaključek raziskovalcev/Interpretacija rezultatov?

Booth, Clin Cancer Res, 2010

Relativne koristi

- V KR je učinek zdravljenja običajno poročan v obliki zmanjšanja v relativnem tveganju za dogodek (1- razmerje tveganja [HR])
- $HR = \frac{\text{Tveganje za dogodek v preskušani skupini}}{\text{Tveganje za dogodek v kontrolni skupini}}$

Primer: razmerje tveganja (HR)



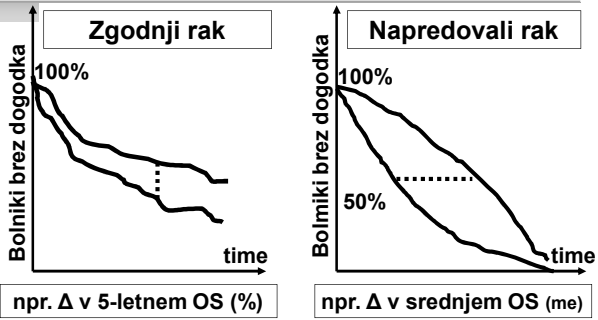
$$HR = 0.6/1 = 0.6$$

$$1 - 0.6 = 0.4$$

Preskušano zdravljenje zmanjša tveganje za dogodek za 40%

Klinične raziskave faze III zasnovane s predpostavko, da se razmerje tveganj s časom ne spreminja

Absolutne koristi



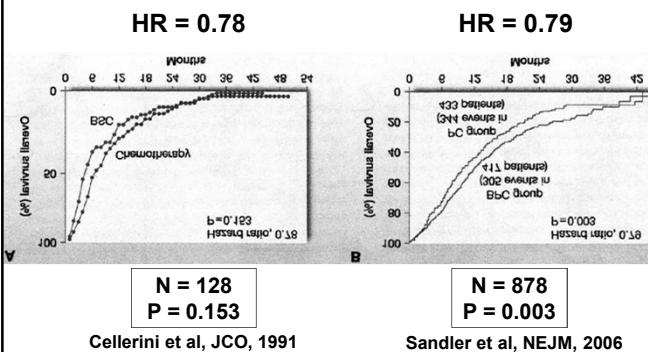
Relativne koristi preskušanih protirakavih zdravil čez čas

Klinične raziskave faze III pri raku dojke, kolorektalnem in pljučnem raku

	1975-84 N=47	1985-94 N=107	1995-04 N=167	P
Velikost vzorca	100	249	446	N/A
Sponzorstvo Farm. Ind.	4%	21%	57%	<0.0001
Velikost učinka (HR)	0.71	0.83	0.83	n.s.
P < 0.05	23%	30%	42%	0.007

Booth et al, JCO, 2008

Enake koristi - različni zaključki

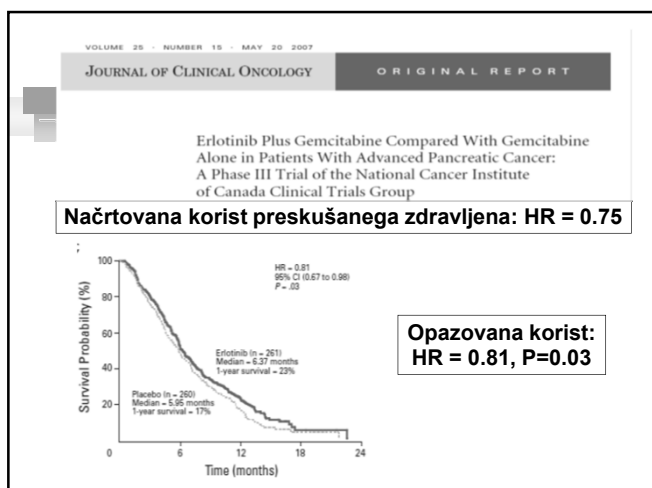


Cellerini et al, JCO, 1991

Sandler et al, NEJM, 2006

Neujemanje med načrtovano in opazovano koristjo zdravljenja

- Rezultati klinične raziskave faze III so lahko statistično značilni celo v primeru, ko je opazovani učinek zdravljenja v primarnem cilju raziskave manjši od načrtovanega oz. želenega učinka
- V raziskavi, ki je načrtovana, da zazna 20% znižanje v relativnem tveganju (HR 0.8) z 90% statistično močjo, bodo rezultati lahko statistično značilni ($P \leq 0.05$) tudi, če bo znižanje v relativnem tveganju samo 10% (HR 0.9)



Relativne koristi odobrenih protirakavih zdravil (2000-2010)

34 KR, 18 novih protirakavih zdravil	PFS (HR)	OS (HR)
Tarčna zdravila s specifično molekularno tarčo	0.42	0.69
Manj specifična tarčna zdravila	0.57	0.78
Kemoterapevtski agensi	0.75	0.84
Test heterogenosti	$P < 0.001$	$P = 0.02$

Zdravila usmerjena proti specifični molekularni tarči imajo največje klinične koristi

Amir et al, JCO, 2011

Absolutne koristi preskušanih protirakavih zdravil čez čas

Dopolnilno zdravljenje				
	1975-85	1986-95	1996-07	P
Rak dojke (%) (N=102)				
3-letno DFS	9.5	10	3	<0.001
5-letno OS	3	4	2	n.s.
Kolorrektalni rak (%) (N=33)				
3-letno DFS	3	8	5	n.s.
5-letno OS	6	4.7	1.4	n.s.

Seruga et al, Ann Oncol, 2010

Možne razlage za manjše absolutne koristi novih protirakavih zdravil

- KR vključujejo bolnike z anatomsko manj razširjeno boleznijo
- Nova zdravila v KR pogosteje primerjana z aktivnim zdravljenjem
- V večini KR nova zdravljenja preskušana v celotni, neizbrani populaciji bolnikov
- Nova zdravila bolj toksična

Ali imajo nova protirakava zdravila več škodljivih učinkov?

Škodljivi učinek	Razmerje obetov (OR)	P
Toksična smrt	1.27	P=0.03
Prekinitev zdravljenja	1.13	P=0.01
Neželjeni sopojava G3-4	1.32 Nehematološki: 1.77	P<0.001

Nova protirakava zdravila imajo več škodljivih učinkov

Niraula et al, v recenziji pri JCO

Kaj določa "klinično pomembno" korist?

- Stopnja statistične značilnosti?
- Velikost koristi protirakavega zdravila v klinično pomembnem primarnem cilju KR?
- Zaključek raziskovalcev/Interpretacija rezultatov?

Booth, Clin Cancer Res, 2010

Interpretacija rezultatov raziskovalcev

- Neodvisni dejavniki povezani s podporo novim protirakavim zdravilom
 - 1.) Statistično značilna P-vrednost (19.6X)
 - 2.) Sponzorstvo farmacevtskih združb (3.5X)
- Avorji, ki imajo ključno znanstveno vlogo v onkoloških kliničnih raziskavah, imajo bolj pogosto kot ostali finančne povezave s farmacevtskimi združbami (4.3X)

Booth et al, JCO, 2008
Rose et al, JCO, 2010

Relativne vs. absolutne koristi

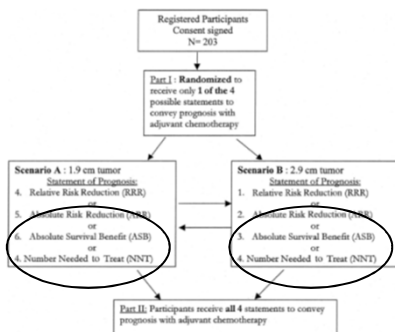
Metaanaliza	Rezultati	Korist v OS	
		Relativna	Absolutna
Antrac. vs. Antrac.+Taksani	HR=0.85 p<10 ⁻⁵	15%	
Tamoksifen vs. Tamoksifen → AI	HR=0.79 P=0.004	21%	

Relativne vs. absolutne koristi

Metaanaliza	Rezultati	Korist v OS	
		Relativna	Absolutna
Antrac. vs. Antrac.+Taksani	HR=0.85 p<10 ⁻⁵	15%	3%
Tamoksifen vs. Tamoksifen → AI	HR=0.79 P=0.004	21%	2.2%

Absolutne koristi so običajno številčno manjše od relativnih koristi

Pomen načina predstavitve koristi protirakavih zdravil



Chao et al, JCO, 2003

Pomen načina predstavitve koristi protirakavih zdravil

2 scenarija	Kemoterapija priporočena (%)	Relativno tveganje
Tumor A (1.9 cm)		
Relativna korist	51	2.0
Absolutna korist	25.5	1.0
Tumor B (2.9 cm)		
Relativna korist	70.6	2.1
Absolutna korist	33.6	1.0

Chao et al, JCO, 2003

**Pomen načina predstavitve
koristi protirakavih zdravil (kardiologija)**

**Impact of Presentation of Research
Results on Likelihood of Prescribing
Medications to Patients With Left
Ventricular Dysfunction**

Lacy et al, Am J Cardiol, 2001

The Effect of Alternative Summary Statistics for
Communicating Risk Reduction on Decisions about
Taking Statins: A Randomized Trial

Carling et al, PLoS Med, 2009

Nova zdravljenja pogosteje priporočena, ko
predstavljene njihove relativne koristi

**Poročanje neželenih učinkov
novih protirakavih zdravil**

ARCH INTERN MED, 2009

EDITORIAL

HEALTH CARE REFORM

Ioannidis JPA

Adverse Events in Randomized Trials

Neglected, Restricted, Distorted, and Silenced

**Neželjeni učinki v KR pogosto
nezadostno poročani**

**Zakaj so neželeni učinki lahko
nezadostno poročani v KR?**

1. V KR neželeni učinki zaznani, vendar neustrezno poročani oz. zamolčani
2. V KR neželeni učinki niso zaznani

Neustrezno poročani neželjeni učinki

(Primer: ATAC klinična raziskava)

Skupina	Zlomi	Resni neželjeni učinki
Anastrozol	340 (11%)	146 (5%)
Tamoksifen	237 (8%)	277 (9%)
P	< 0.0001	< 0.0001

Št. zlomov niso vključili v resne neželjene učinke, kar je lahko vodilo v napačne zaključke

Buzdar et al, Lancet Oncol, 2006

Zamolčani neželjeni učinki



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck

James A. Bonner, M.D., Paul M. Harari, M.D., Jerri Giralt, M.D., Hoang Auang, Ph.D., Dong M. Shin, M.D., Roger B. Cohen, M.D., Christopher U. Jones, M.D., Bangsan Sur, M.D., Ph.D., David Raben, M.D., Jaesik Jaraman, M.D., Ph.D., Roger Owi, M.D., Ph.D., Merrill S. Kies, M.D., Jose Basile, M.D., Hagar Trossello, M.D., Nadia Amelal, M.D., Eric K. Rowinsky, M.D., and K. Kian Ang, M.D., Ph.D.*

Raziskovalci poročali, da noben bolnik ni umrl zaradi neželjenih učinkov cetuksimaba

WARNING: SERIOUS INFUSION REACTIONS and CARDIOPULMONARY ARREST

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Serious infusion reactions, some fatal, occurred in approximately 3% of patients. (5.1)
- Cardiopulmonary arrest and/or sudden death occurred in 2% of patients receiving Erbitux in combination with radiation therapy. (5.2, 5.6)

V temeljnih značilnostih zdravila navedeno, da sta 2% bolnikov umrla zaradi nenadne srčne smrti

Zamolčani neželjeni učinki



Delež bolnic z ishemičnim srčnim dogodkom

ATAC	Objava	
Skupina	Vse bolnice (N=6186)	
Tamoksifen	3.4%	
Anastrozol	4.2%	

Forbes et al, Lancet Oncol, 2008

Zamolčani neželjeni učinki



Delež bolnic z ishemičnim srčnim dogodkom		
ATAC	Objava	Temeljne značilnosti zdravila
Skupina	Vse bolnice (N=6186)	Bolnice s predhodno srčno boleznijo (N=465)
Tamoksifen	3.4%	10%
Anastrozol	4.2%	17%

Forbes et al, Lancet Oncol, 2008

Zakaj redki, vendar resni neželjeni učinki v KR lahko niso zaznani?

1. Omejeno število bolnikov vključenih v KR
2. Strogi vključitveni/izključitveni kriteriji
3. Kratek čas sledenja

Proizvajalci Temeljne značilnosti zdravila (SmPC) nenehno posodablajo!



Poročanje resnih neželenih učinkov tarčnih zdravil v kliničnih raziskavah

Posodobljene Temeljne značilnosti 12 tarčnih zdravil (FDA), preučevanih v 36 KR		
Resni škodljivi učinki	N	Niso bili poročani v KR
Vsi	76	38% (29/76)
Potencialno smrtni	37	38% (14/37)

Resni neželeni učinki, ki niso poročani v KR so lahko vzrok toksičnih smrti v vsakodnevni praksi

Seruga et al, JCO, 2011

Ali imajo nova protirakava zdravila koristi tudi v splošni populaciji bolnikov?

Populacijske raziskave

- Kakšne so koristi/toksičnost novih protirakavih zdravil v splošni populaciji bolnikov?
- Populacijske podatkovne baze omogočajo preučevanje privzemanja novih zdravljenj v klinično prakso ter tudi njihovo učinkovitost in toksičnost
 - ali zdravniki sledijo priporočilom
 - ali se pojavljajo prej nezaznane toksičnosti novega zdravljenja

Metodološki principi

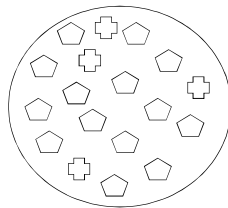
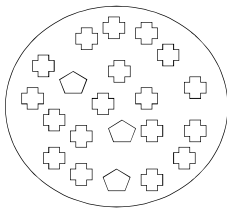
- Vključujejo celotno populacijo bolnikov
- Velik vzorec bolnikov ima statistično moč za zaznavo že majhnih razlik v toksičnosti in učinkovitosti
- Dobro definirana časovna sprememba v klinični praksi omogoča pristop "prej vs. kasneje" (=kvazi randomizacija)

Prej vs. Potem

2001-2003

2004

2004-2006



⊕ Staro zdravljenje
 ⬠ Novo zdravljenje

The New England Journal of Medicine

© Copyright, 1999, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 341

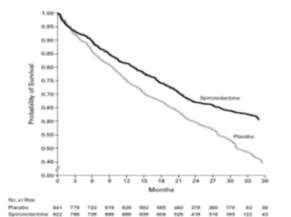
SEPTEMBER 2, 1999

NUMBER 16



THE EFFECT OF SPIRONOLACTONE ON MORBIDITY AND MORTALITY IN PATIENTS WITH SEVERE HEART FAILURE

BERTRAM PITT, M.D., FAREZ ZANNAD, M.D., WILLEM J. REMME, M.D., ROBERT CODY, M.D., ALAIN CASTAIGNE, M.D., ALFONSO PEREZ, M.D., JOÛE PALENSKY, M.S., AND JANET WITTES, Ph.D., FOR THE RANDOMIZED ALDACTONE EVALUATION STUDY INVESTIGATORS*



Zdravljenje s spironolaktonom:

- Manjša umrljivost
- Manjša obolevnost
- Zanemarljivo malo resnih hiperkaliemij

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study

David N. Juurlink, M.D., Ph.D., Muhammad M. Mamdani, Pharm.D., M.P.H., Douglas S. Lee, M.D., Alexander Kopp, B.A., Peter C. Austin, Ph.D., Andreas Laupacis, M.D., and Donald A. Redelmeier, M.D.

Po objavi RALES klinične raziskave:

- 5X več bolnikov prejelo spironolakton
- številni bolniki niso izpolnjevali vključitvenih kriterijev RALES klinične raziskave

Figure 1. Rate of Hyperkalemia for Spironolactone among Patients Recently Hospitalized for Heart Failure who Were Receiving ACE Inhibitors. Data for trends in the observed hyperkalemia prescription rate per 100 patients during 480 four-month intervals. The line beginning in the second interval of 2008 shows predicted prescription rates derived from interventional studies (see text) having average monthly incidence, with 1 bars representing the 95 percent confidence intervals.

Izsledki

- Hospitalizacij zaradi hiperkaliemije 5X več
- Smrtnost zaradi hiperkaliemije 6X višja
- Število hospitalizacij zaradi kongestivnega srčnega popuščanja se ni zmanjšalo
- Celokupna umrljivost bolnikov se ni zmanjšala

⇒ zunanja veljavnost RALES klinične raziskave je vprašljiva

⇒ potrebna boljše izbira bolnikov in njihovo sledenje

VOLUME 28 • NUMBER 21 • JULY 20 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Adoption of Adjuvant Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer: A Population-Based Outcomes Study

Christopher M. Booth, Frances A. Shepherd, Yingwei Peng, Gail E. Darling, Gavin Li, Weidong Kong, and William J. Mackillop

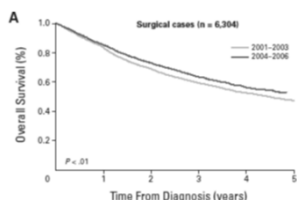
2001-2003:
7% bolnikov prejelo dopolnilno kemoterapijo

2004-2006:
33% bolnikov prejelo dopolnilno kemoterapijo

2003: IALC, 2004: JBR.10, CALGB, 2005: ANITA, 2006: CALGB (posodobljena)

Izsledki

- Število hospitalizacij se ni spremenilo
- 4-letno celokupno preživetje boljše (Δ 3.6%)



Δ v 5-letnem OS

JBR.10	15%
ANITA	9%

Zaključki

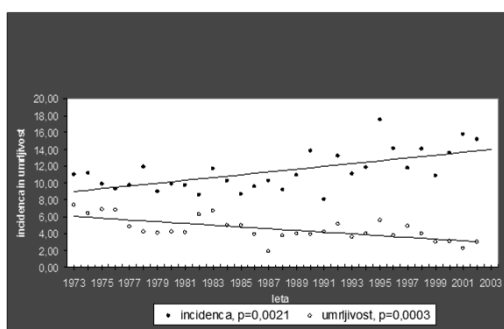
- Koristi protirakavih zdravil morajo biti klinično pomembne
- Predstavitve absolutnih koristi izboljša razumevanje učinkovitosti protirakavih zdravil
- Ob vse manjših koristih moramo biti vse bolj pozorni na neželjene učinke

POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKA V OTROŠTVU

Lorna Zadavec Zaletel, dr.med.

Onkološki inštitut Ljubljana

NARAŠČANJE INCIDENCE IN PADANJE UMLJIVOSTI ZARADI RAKA PRI OTROCIH STAROSTI DO 15 LET (Register raka za Slovenijo, Onkološki inštitut Ljubljana, 2005)

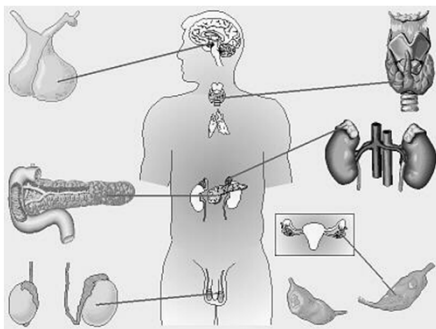


- ✚ Posledice zdravljenja (kemoterapije, radioterapije in/ali operativnega zdravljenja) so pri otroku večje, ker v času zdravljenja še raste, tveganje za posledice pa narašča z leti.
- ✚ Okvarjen je lahko katerikoli organ, najpogosteje pa žleze z notranjim izločanjem.

- ✚ **Somatske posledice** (okvare žlez z notranjim izločanjem, živčevja, srca, mišično-skeletnega sistema, ledvic, pljuč, zobovja, vida, sluha...)
- ✚ **Psihološke motnje** (psihoorganske spremembe, motnje čustvovanja, mentalni upad)
- ✚ **Pojav sekundarnih tumorjev**

SOMATSKE POSLEDICE

Okvara žlez z notranjim izločanjem



✚ okvara spolnih žlez (testis, jajčniki) ⇒ primarni hipogonadizem

zaradi RT, KT (alkil. agensi), OP

✚ okvara ščitnice ⇒ primarna hipotiroza
zaradi RT, OP

✚ okvara hipotalamusa in hipofize ⇒

hiposomatotropizem,

sekundarni/terc. hipogonadizem,

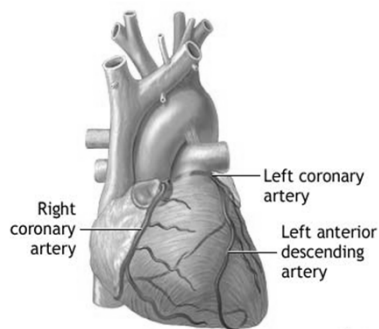
sekundarna/terc. hipotiroza,

sekundarni/terc. hipokortizem,

panhipopituitarizem

} zaradi
TU, OP,
RT

Okvara srca



ADAM.

✚ **Bolezni miokarda**

- zaradi KT (antraciklini, CYC)

- zaradi RT

✚ **Bolezni perikarda**

✚ **Bolezni srčnih zaklopk**

✚ **Motnje ritma in prevajanja**

✚ **Ishemična bolezen srca**

} zaradi
RT

Okvara ledvic



✚ KT (Cisplatin, Karboplatin, Ifosfamid)

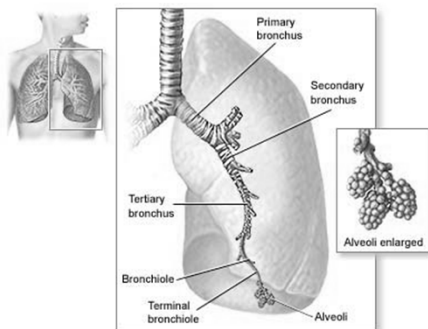
- okvara glomerula
- okvara tubula



✚ RT ledvic → pozni obsevalni nefritis

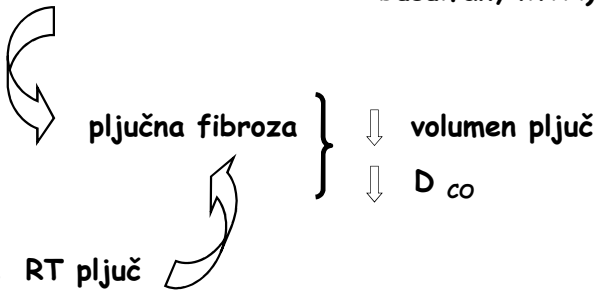
✚ kirurgija

Okvara pljuč



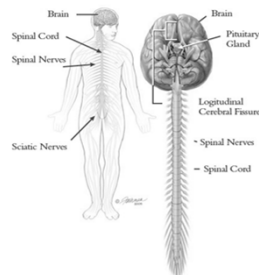
© ADAM, Inc.

- ✚ KT (Bleomicin, CCNU, BCNU, CYC, busulfan, MTX)



Okvara živčevja

- ✚ žariščni nevrološki izpadi (hemisimptomatika, pareza živcev, vrtoglavica...)
- ✚ epilepsija
- ✚ periferna polinevropatija
- ✚ psihoorganski sindrom...



Zaradi TU, OP, RT, KT

Okvara mišičnoskeletnega sistema

- ✚ obsevanje \implies zaostanek v rasti mišic in kosti
 \implies asimetričen razvoj telesa, degenerativne spremembe
- ✚ operativni poseg na kosteh, sklepih, notranjih organih

Druge okvare

- + Okvara vida in sluha
- + Okvara zobovja
- + atrofija, okvara lasnih foliklov
- + motnje v delovanju notranjih rodil
- + motnje v delovanju sečnega mehurja
- + motnje v delovanju črevesja . . .

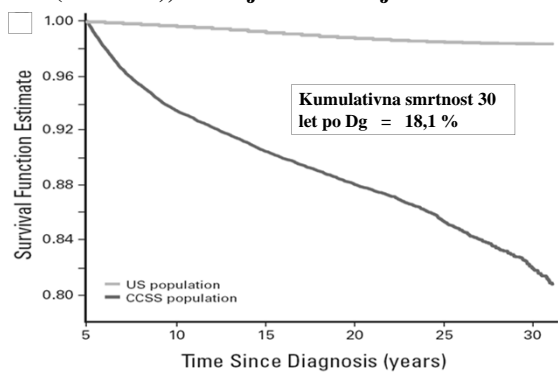
Psihične motnje



- + motnje čustvovanja zaradi doživljanja diagnoze rak, telesnih in psihičnih težav med zdravljenjem
- + psihoorganske spremembe (motnje vizualno-motorične koordinacije, spomina, koncentracije...) zaradi TU, OP, RT.
- + mentalni upad (upad mentalne zmožnosti preko tistega, ki je posledica starosti) zaradi TU, OP, RT.

Sekundarni rak

Študija smrtnosti in obolevanja po zdravljenju raka v otroštvu - CCSS (Childhood Cancer Survival Study), ZDA (N=20483), zdravljeni v obdobju 1970 do 1986



Armstrong GT et al., JCO 2009

VZROKI UMRLJIVOSTI - CCSS SKUPINA

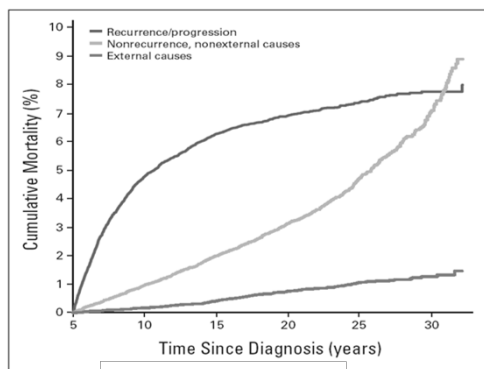


Fig 2. Cumulative cause-specific mortality.

Armstrong GT et al., JCO 2009

VZROKI UMRLJIVOSTI - CCSS SKUPINA

Table 2. Mortality Rates (deaths/1,000 person-years) by Cause of Death in 5-Year Time Blocks From Diagnosis

Time From Diagnosis (years)	Recurrence		Nonrecurrence, Nonexternal Causes		SMN		Cardiac		Pulmonary		Other*		External	
	Rate	95% CI	Rate	95% CI	Rate	95% CI	Rate	95% CI	Rate	95% CI	Rate	95% CI	Rate	95% CI
5-9	9.9	9.3 to 10.6	2.0	1.7 to 2.3	1.3	1.1 to 1.6	0.2	0.1 to 0.3	0.1	0.1 to 0.2	0.3	0.2 to 0.4	0.3	0.2 to 0.5
10-14	3.3	2.9 to 3.7	2.2	2.0 to 2.6	1.2	1.0 to 1.4	0.3	0.2 to 0.4	0.2	0.1 to 0.3	0.6	0.4 to 0.7	0.5	0.4 to 0.7
15-19	1.5	1.2 to 1.8	2.5	2.2 to 2.9	1.3	1.0 to 1.5	0.5	0.4 to 0.7	0.2	0.1 to 0.3	0.5	0.4 to 0.7	0.8	0.6 to 1.0
20-24	1.1	0.8 to 1.4	3.4	2.9 to 4.0	1.7	1.3 to 2.1	0.8	0.5 to 1.1	0.2	0.1 to 0.3	0.8	0.6 to 1.2	0.6	0.4 to 0.9
25-29	1.0	0.6 to 1.6	5.2	4.2 to 6.4	2.3	1.7 to 3.1	0.8	0.5 to 1.4	0.5	0.2 to 0.9	1.6	1.1 to 2.3	0.5	0.2 to 0.9
30-34	0.5	0.0 to 2.6	10.1	6.3 to 15.3	4.6	2.2 to 8.4	1.4	0.3 to 4.0	0.9	0.1 to 3.3	3.2	1.3 to 6.6	0.9	0.1 to 3.3

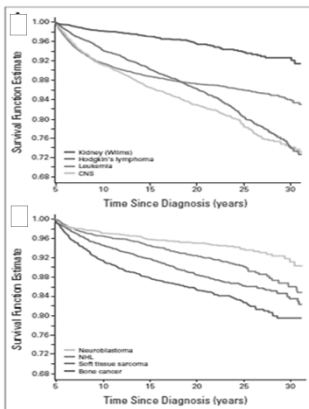
Abbreviation: SMN, subsequent malignant neoplasm.
*Other causes include deaths not due to recurrence, subsequent malignancy, cardiac, pulmonary, or external causes.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

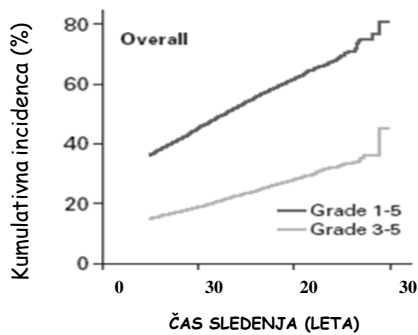
Armstrong GT et al., JCO 2009

PREŽIVETJE GLEDE NA DIAGNOZO - CCSS



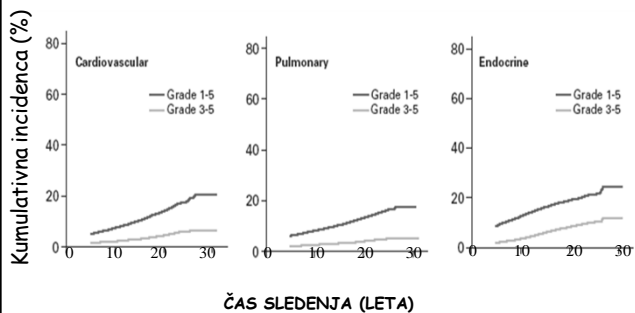
Armstrong GT et al., JCO 2009

KRONIČNE SOMATSKÉ OKVARE - CCSS SKUPINA



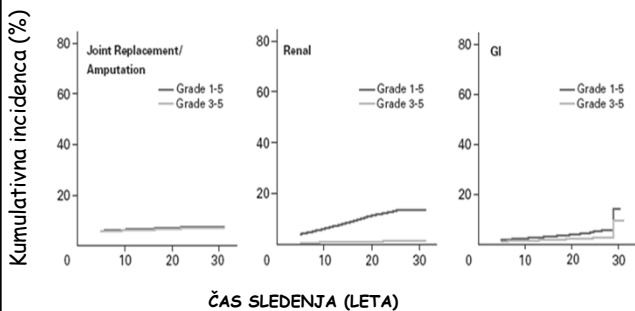
Diller L et al., JCO 2009

KRONIČNE SOMATSKE OKVARE



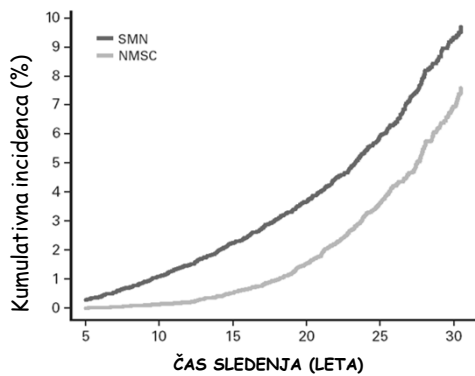
Diller L et al., JCO 2009

KRONIČNE SOMATSKE OKVARE



Diller L et al., JCO 2009

SEKUNDARNI RAKI - CCSS SKUPINA



Meadows AT et al., JCO 2009

AMBULANTA ZA SLEDENJE POZNIH POSLEDIC ZDRAVLJENJA RAKA V OTROŠTVU

deluje na OI od leta 1986

Ministrstvo za znanost in tehnologijo
Raziskovalni projekt: Kasne posledice
zdravljenja raka pri otrocih (od leta 1991)
Nosilec: prof.dr. Berta Jereb

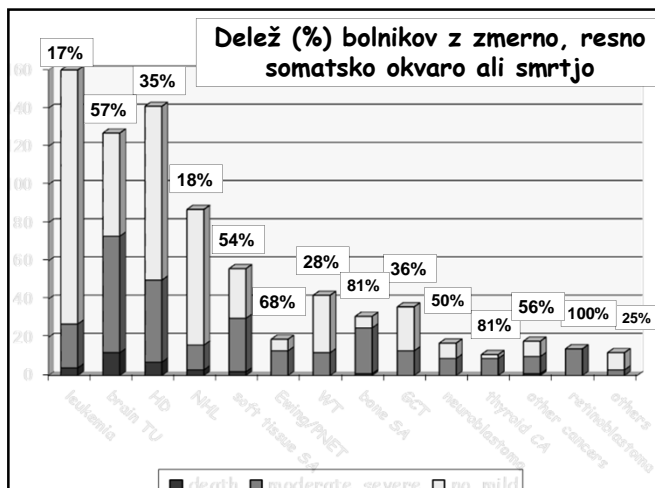
REZULTATI - SOMATSKE OKVARE

SOMATSKE POSLEDICE

Od 1957 do 2004 v Sloveniji zdravljenih 1975 otrok,
885 živih, 799 starejših od 18 let, vsaj 3 leta po
zdravljenju, 771 ocenjenih.

REZULTATI:

1. Brez posledic -	230	30 %
2. Blage somatske posledice	237	31 %
3. Zmerne somatske posledice	169	22 %
4. Zelo resne somatske posledice	104	13 %
5. Smrt	31	(26 zaradi ST, 5 zaradi srčne smrti, 2 zaradi možganske okvare, 1 zaradi okvare črevesja).

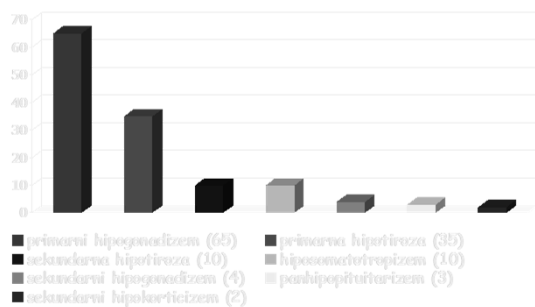


REZULTATI

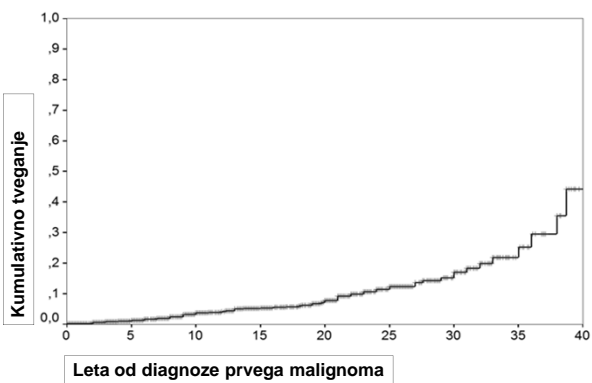
VRSTA OKVARE	DELEŽ BOLNIKOV Z OKVARO
Disfunkcija žlez z notranjim izločanjem	175/435 (41%)
Disfunkcija srca	112/211 (53%)
Disfunkcija ledvic	74/262 (28%)
patološki izvid testiranja plj. funkcij in/ali rtg p.c.	95/224 (42%)
Okvara živčevja	42/61 (70%)
Sekundarni tumorji	117/900



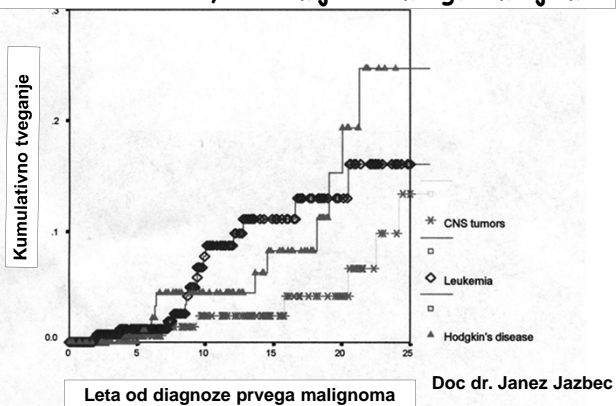
Vrsta disfunkcije žlez z notranjim izločanjem



Kumulativno tveganje za sekundarni rak



Kumulativno tveganje za sekundarne tumorje pri bolnikih s HB, levkemijo in možg. tumorjem



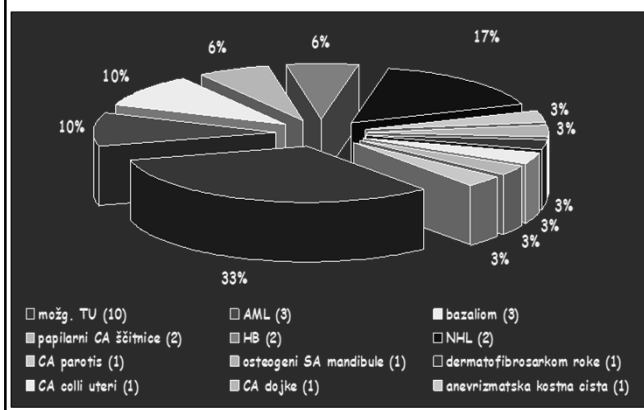
SEKUNDARNI RAKI

Sekundarni raki		Živi	Mrtvi
1.sek rak	117	90	27
2.sek rak	17	11	6
3.sek rak	3	2	1
4.sek rak	2	1	1
Skupaj	139	90	27

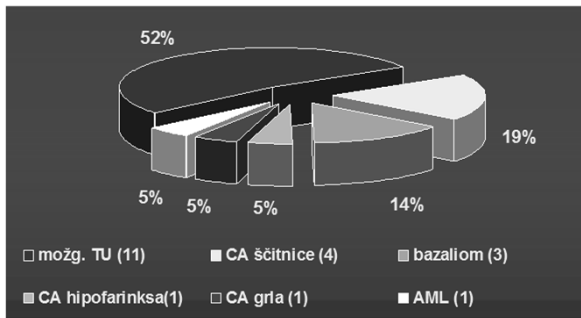
Populacijska študija - pacienti, zdravljeni zaradi raka v starosti pod 16 let v Sloveniji med 1960 in 2006.

Primarni tumor	Št. vseh pacientov (živih) starost ob diagnozi	Sekundarni tumor (Št. bolnikov) latentna doba
ALL	557 pacientov (269) 0 do 16 (med. 4,5) let	ST pri 25 pacientih po 1,5 to 37 (med. 11) letih
Možganski tumorji	416 pacientov (185 živih) 0 do 16 (med. 7,5) let	ST pri 18 pacientih po 2 to 36 (med. 22,6) letih
Hodgkinova bolezen	155 pacientov (126 živih) 4-16 (med. 13) let	ST pri 24 pacientih po 5-42 (med. 22) letih

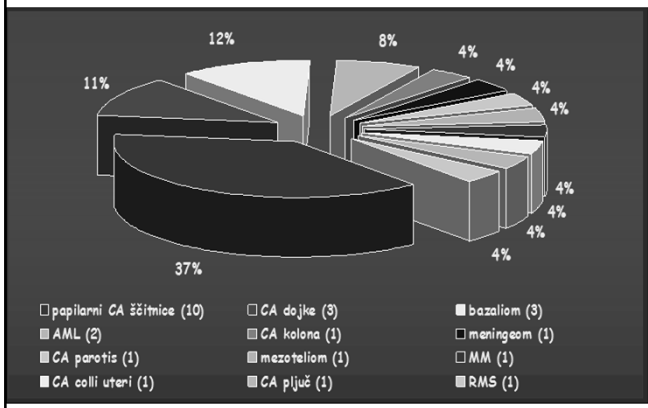
SEKUNDARNI TU PO LEVKEMIJI



SEKUNDARNI TU PO MOŽG. TU



SEKUNDARNI TU PO HB

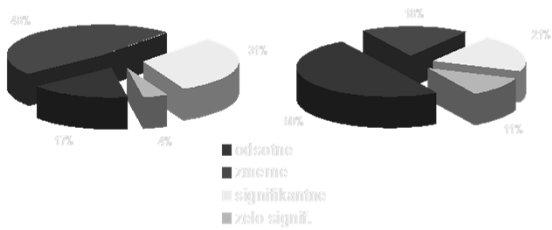


Okvara mišično-skeletnega sistema...

REZULTATI - PSIHOLOŠKE MOTNJE

MOTNJE ČUSTVOVANJA (83%)

PSIHOORGANSKI SINDROM (50%)



Roman Korenjak, spec.klin.psih.

psihoterapevtske skupine:

- 10-12 bolnikov
 - klinični psiholog
 - onkolog
 - med. sestra
- } 1x mesečno
1 leto

➔ rehabilitacija v Atomskih
toplicah (Fundacija Mali vitez)

Združenje PanCare

Home Meetings Guidelines Research Questionnaires Publications Cancer registries Survivorlist

Newsletter archive

PanCare is a multidisciplinary pan-European network of professionals, survivors and their families that aims to reduce the frequency, severity and impact of late side-effects of the treatment of children and adolescents with cancer. Most European countries are represented. PanCare is working to achieve equity of access to care for childhood cancer survivors across Europe, to perform collaborative research and to act as a resource of research based information concerning all late side-effects of cancer treatment. An important aim of PanCare is to work with the European Community to increase awareness and research about childhood cancer survivors. The long-term strategic aim of PanCare is to ensure that every European survivor of childhood and adolescent cancer receives optimal long-term care.

News

17-08-2011
PanCare Meeting in Amsterdam Invitation

29-04-2011
Interim board
An Interim Board was formed from the Constitution Committee and the current Executive Board at the

PanCare SurFup Study protocol

Baseline Variables

Status: 15th of July 2011

Number of Variable	Variables name	Variable Acronym	Data Type	Coding	Comment
Late Mortality Cohort Variables					
1	Cohort code	CCode	numerical	11 = F - Viljuuf 21 = H - Budapest 22 = H - Szomathely 31 = I - Torino 32 = I - Genova 33 = I - Milano 34 = I - Padova 35 = I - Monza 41 = NL - Amsterdam 51 = NC - Copenhagen 61 = SLO - Ljubljana 71 = CH - Bern 81 = GB - Birmingham	More codes can be added
2	Within Cohort ID	CohortID	numerical		A unique permanent reference number (preferable to get numeric numbers) shared between the data provider and PCSF, but it

ZAKLJUČKI (1)

- Kasne posledice na različnih organih in organskih sistemih so pri mladih, ki so se zdravili zaradi raka v otroštvu, pogoste.

ZAKLJUČKI (2)

- zelo pomembno je kasne posledice čim prej odkriti in jih začeti zdraviti že v obdobju, ko ne povzročajo klinično pomembnih težav pacientu.
- velik pomen psihosocialne podpore.



sledenje kasnih posledic
tudi pri bolnikih, ki so se zdravili
zaradi raka v starosti 16-30 let
- Infrastrukturni program
(Agencija za raziskovalno
dejavnost)



Klinični primeri:

Multipli mielom

doc.dr.Barbara Jezeršek Novakovič, dr.med.

Matej Horvat, dr.med.

Domen Ribnikar, dr.med.

Brigita Gregorič, dr.med.

Multipli mielom

- predstavlja 1% vseh rakov
- drugo najpogostejše hematološko maligno obolenje in predstavlja 10% le teh
- Mediana starost ob postavitvi diagnoze je med 63 in 70 letom, razmerje med M:Ž je 1,5:1
- Incidenca v Evropi: 6/100.000/leto
- Mortaliteta v Evropi: 4,1/100.000/leto
- Incidenca v Sloveniji za l.2008: 5,5/100.000
- Mortaliteta v Sloveniji za l.2008: 3,8/100.000

Definicija

1. Monoklonalna gamapatija nedoločenega pomena:

- Serumski M-protein < 3 g/dl (ali za IgA < 2 g/dl)
- Klonalne celice plazmatke v kostnem mozgu < 10%
- Ni dokazov za drugo B proliferativno obolenje
- Ni povezane organske ali tkivne prizadetosti

2. Asimptomatski mielom:

- Serumski M-protein \geq 3 g/dl ali lahke verige v urinu \geq 1g/24 h ali
- Klonalne celice plazmatke \geq 10%
- Ni povezane organske ali tkivne prizadetosti (vključno z litičnimi kostnimi lezijami) in simptomov

Definicija

4. Simptomatski multipli mielom:
- M-protein v serumu in/ali urinu
 - Klonalne celice plazmatke ali plazmocitom v kostnem mozgu
 - Povezana organska ali tkivna prizadetost
5. Mielomsko povezana organska ali tkivna prizadetost (CRAB):
- Zvišan serumski kalcij (za več kot 0,25 mmol/L nad zgornjo mejo normale ali več kot 2,75 mmol/L)
 - Ledvična insuficienca (kreatinin nad vrednostjo 173 mmol/L)
 - Normocitna, normokromna anemija (vrednost Hb 2 g/dl pod spodnjo mejo normale ali manj kot 10 g/dL)
 - Kostne lezije (litične lezije ali osteoporoza z kompresijskimi zlomi)
 - Ostali simptomi in znaki, kot so simptomatska hiperviskoznost, amiloidoza, ponavljajoči bakterijski infekti (> 2 epizodi v 12 mesecih), ekstramedularni plazmocitom

Mednarodni sistem za določanje stadija pri multiplem mielomu

Stadij	Kriterij	Mediano preživetje (mes)
I	Serumski β 2-mikroglobulin < 3,5 mg/L + serumski albumin \geq 3,5 g/dl	62
II	Med stadijem I in III	44
III	Serumski β 2-mikroglobulin \geq 5,5 mg/dl	29

Citogenetske prognostične podgrupe pri multiplem mielomu

Dobra/povprečna prognoza:

- Hiperdiploidija
- t(11;14) (q13;q32); prekomerna izraženost ciklina D1

Slaba prognoza:

- Hipodiploidija
- t(4;14) (p16.3;q32); prekomerna izraženost MMSET in v 30% FGFR3
- t(14;16) (q32;q23); prekomerna izraženost c-MAF
- Abnormalnosti kromosoma 1; 1q amplifikacije ali delecije
- 17q delecije

Kriteriji za odgovor pri multiplem mielomu

Popolni odgovor (CR):

- Negativna imunofiksacija v serumu in urinu
- Izginotje vseh plazmocitov v mehkih tkivih
- $\leq 5\%$ celic plazmatk v kostnem mozgu

Strožji kriteriji za popolni odgovor (sCR):

- Popolni odgovor, kot je definiran zgoraj ter dodatno
- Normalno razmerje prostih lahkih verig
- Odsotnost klonalnih celic v kostnem mozgu

Zelo dober delni odgovor (vgPR):

- Serumski in urinski M-protein zaznan z imunofiksacijo, ne pa z elektroforezo ali
- $\geq 90\%$ zmanjšanje serumskega M-proteina in M-protein v urinu $< 100 \text{ mg}/24 \text{ h}$

Kriteriji za odgovor pri multiplem mielomu

Delni odgovor (PR):

- $\geq 50\%$ zmanjšanje serumskega M-proteina
- $\geq 90\%$ zmanjšanje M-proteina v urinu ali $< 200 \text{ mg}/24 \text{ h}$
- $\geq 50\%$ zmanjšanje plazmocitov v mehkih tkivih

Stabilna bolezen (SD):

- Ne izpolnjuje kriterijev za CR, vgCR, PR ali progresivno bolezen

Talidomid, bortezomib, lenalidomid

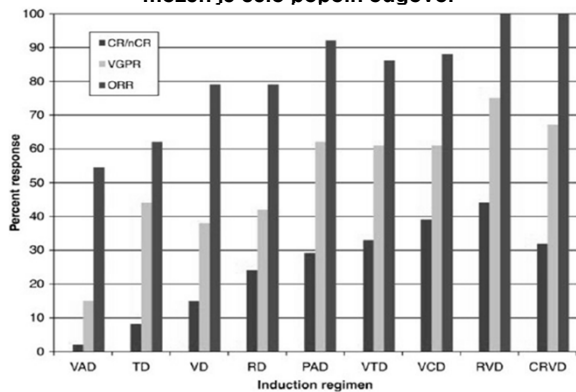
- Talidomid in lenalidomid sta imunomodulatorni zdravili. Delujeta na mielomsko celico in na njeno mikrookolje v KM. Zmanjša se adhezija mielomskih celic in angiogeneza, manj je sproščanja citokinov iz stromalnih celic v KM, izboljša se delovanje limfocitov T in NK celic .

- Prilagoditev pri ledvični insuficienci je potrebna le za lenalidomid (10 mg/dan, če je ECC med 30 in 50 ml/min)

Glavni neželeni sopojavi:

1. Talidomid: somnolenca, konstipacija, periferna nevropatija, večja verjetnost venske tromboze
2. Lenalidomid: večja verjetnost za vensko trombozo, nevtropenija, trombocitopenija
3. Bortezomib: periferna nevropatija, diareja, trombocitopenija, ortostatska hipotenzija, reaktivacija VZV

Z novejšimi zdravili dosežemo večji delež odgovorov, možen je celo popoln odgovor



Source: Davita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA: *Davita, Hoffman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9th edition; www.hmc oncology.com

Konvencionalna KT vs visokodozna terapija-randomizirane študije

Študija	N	Starost (leta)	Mediani čas sledenja	PO (%)		Mediani ČDP (meseči)		Mediano CP (meseči)	
				KKt	VDT	KKt	VDT	KKt	VDT
IFM 90	200	< 65	7 let	5	22	18	28	44	57
MAG91	190	55-65	56 mes.	5	19	19	24	50	55
PETHEMA	164	<65	44 mes.	11	30	33	42	66	61
Italijanska MMSG	195	<70	39 mes.	6	25	15,6	28	42	58+
MRC7	407	<65	42 mes.	8	44	19	31	42	54
MAG95	190	55-65	10 let	20	48	19	25	48	48
US S9321	516	≤ 70	76 mes.	15	17	7 l.: 14%	7l.: 17%	7l.: 38%	7l.: 38%

Dve zaporedni avtologni transplantaciji PKMC

Študija	N	PBD	p	CP	p
IFM 94	399	7l.: 10 vs 20%	< 0,03	7l.: 21 vs 42%	< 0,01
Bologna 96	321	Mediano: 23 vs 35 mes.	< 0,001	7l.: 46 vs 43%	0,90
HOVON 24	304	Mediano 22 vs 21 mes. 6 l.: 15 vs 7%	0,013	Mediano 50 vs 55 mesecev	0,51

-Namen dveh zaporednih avtolognih PKMC je, da se doseže in poveča delež popolnih odgovorov.

- Povečanje deleža popolnih odgovorov je ključno, če želimo podaljšati preživetje brez dogodkov in celotno preživetje.
- Predvsem pri visoko-rizičnih skupinah je pomembno ne le doseganje ampak tudi vzdrževanje popolnega odgovora.
- Če po avtologni PKMC dosežemo vsaj zelo dober delni odgovor, lahko le - tega dodatno izboljšamo s konsolidacijsko terapijo. 31 od 39 bolnikov v raziskavi Landetta s sodelavci je po eni avtologni PKMC dodatno prejel 4 cikle VTD. Delež popolnih odgovorov je porasel iz 15% na 49%, molekularna remisija določena z kvantitativnim PCR pa iz 3% na 18%.

Ali je konsolidacija in vzdrževalno zdravljenje boljše od dveh zaporednih avtolognih PKMC?

Raziskava, ki bo odgovorila na to vprašanje je

BMT CTN 0702 (faza III, multicentrična, randomizirana)

- Za vključitev je eden od pogojev, da imajo bolniki zbranih $\geq 4 \times 10^6$ C34+ celic/kg

- Nato se randomizirajo po vsaj dveh ciklih sistemske terapije, mieloablativni terapiji s visokodoznim melfalanom (200 mg/m²) in prvi avtologni PKMC v tri roke.

1 roka: visokodozni melfalan (200 mg/m²), druga avtologna PKMC

2 roka: predvidena takojšna uvedba vzdrževalnega zdravljenja

3 roka: konsolidacija (RVD 4x)

Sledi vzdrževalno zdravljenje z lenalidomidom v vseh treh rokah, skupno 3 leta (10 mg/d prve 3 mesece, nato povišanje v 15 mg/d)

Indukcijsko zdravljenje bolnikov primernih za VDT/PKMC

Vrsta sist. terapije	N	Pred avtologno PKMC		Po avtologni PKMC		ČDP (mes)	CP (mes)
		\geq DO(%)	PO(%)	\geq DO(%)	PO(%)		
TD vs D	207	63 vs 41	-	NA	NA	NA	NA
TD vs D	470	63 vs 46	7,7 vs 2,6	NA	NA	22,6 vs 6,5	NA
TD vs VAD	200	76 vs 52	10 vs 8	NA	NA	NA	NA
TD vs VAD	204	65 vs 47	35 vs 13	NA	44 vs 42	NA	NA
TAD vs VAD	536	77 vs 54	33 vs 15	87 vs 79	30 vs 21	PBP: 33 vs 25	59 vs 62
T-VAD vs VAD	230	81 vs 66	38 vs 19	-	-	2 I. PBP: 59 vs 45%	2 I.: 77 vs 65%
CTD vs C-VAD	254	87 vs 75	19 vs 9	88 vs 87	51 vs 40	NA	NA

Indukcijsko zdravljenje bolnikov primernih za VDT/PKMC

Vrsta sist. terapije	N	Pred avtologno PKMC		Po avtologni PKMC		ČDP (mes)	CP (mes)
		\geq DO(%)	PO(%)	\geq DO(%)	PO(%)		
RD vs Rd	445	81 vs 70	17 vs 14	-	-	NA	1 I.: 87 vs 96%
RD vs D	198	85 vs 51	22 vs 4	-	-	NA	NA
RD vs TD	411	80 vs 61	34 vs 12	-	-	27 vs 17	NR vs 57
BzD vs VAD	482	82 vs 65	15 vs 7	91 vs 91	40 vs 22	Med.PBP: 36 vs 29,7	3 I.: 81,4 vs 77,4
BzAD vs VAD	300	79 vs 57	7 vs 2	91 vs 79	26 vs 14	NA	NA
BzTD vs TD	460	94 vs 79	32 vs 12	-	55 vs 32	2 I. PBP: 90 vs 80%	2 I.: 96 vs 91%

Ali ima avtologna transplantacija še vlogo v dobi novih zdravil ?

Na zastavljeno vprašanje bo odgovorila raziskava IFM/DFCI 2009 (faza III, randomizirana).

- Novo diagnosticirane bolnike z multiplim mielomom, ki so sicer kandidati za avtologno PKMC, bodo randomizirali in stratificirali (ISS,FISH) v 2 roki.

	Roka 1	Roka 2
Indukcija	RVD x3	RVD x3
Kolekcija	CIKLOFOS.(3g/m2) Mobilizacija	CIKLOFOS.(3g/m2) Mobilizacija
	Cilj:5x10/6 celic/kg	Cilj:5x10/6 celic/kg
Konsolidacija	Melfalan 200 mg/m2+ avtoPKMC+ RVD x2	RVD x5
Vzdrževanje	Revlimid 12 mesecev	Revlimid 12 mesecev

Vzdrževalno zdravljenje po avtologni PKMC

Primarno zdravljenje	Vzdrževanje± konsolidacija	Odmerek (mg)	N	PO (%)	PBP ali PBD (%)	CP(%)
2 x avtoPKMC	Tal+pamid vs pamid.vs 0	400	597	67 vs 55*	3 I. PBD: 52 vs 36	4 I.:87 vs 77
2 x avtoPKMC, v indukciji TAD	Tal (kons.)+ IFN (vzdrž.)	400	668	62 vs 43	5 I.PBD: 56 vs 44	8I.: 57 vs 44
1 x avtoPKMC	Tal 12mes + pred vs pred	200	269	63 vs 40*	3I.PBP: 42 vs 23	3I.:86 vs 75
1 x ali 2 x PKMC, v indukciji TAD	Talidomid vs IFN	50	556	66 vs 54	Med. PBP: 34 vs 25 mes.	Med.: 73 vs 60
1 x avtoPKMC	L 2mes (ko.) + L vs 0 (vz.)	10	614	77 vs 70*	4 I.PBP: 68 vs 34	2I.:95 vs 95
1 x avtoPKMC	Lenalidomi d vs placebo	10	418	NR	Med.ČDP: 25,5 mes. vs NR	NR
1 x avtoPKMC, indukcija PAD ali VAD	Bortezomib vs talidomid	Bor 1,3 ali Tal 50	833	50 vs 38	36m, PBP: 48 vs 42	36 m.: 78vs 71

Zdravljenje bolnikov, ki niso kandidati za HDT/PKMC

Vrsta sist. terapije	N	≥DO(%)	PO (%)	ČDP(mes)	CP (mes)
MPT vs MP	1568	42-76 vs 28-48	15-47 vs 6-8*	Med.PBP: 14-27,5 vs 10-19	45,3- 51,6 vs 27,7-32,2
MPV vs MP	682	71 vs 35	30 vs 4	24 vs 16,6	3 I.: 72 vs 59%
MPR-R vs MP	459	77 vs 49	18 vs 5	2I.: PBP: 55 vs 16%	1 I. : 92 vs 92%

Relaps/ refraktorni mielom- randomizirane faze III z novejšimi zdravili

Vrsta sist. terapije	N	≥DO (%)	PO (%)	ČDP (mes)	CP (mes)
Bz vs D	669	43 vs 18	16 vs 2	6,2 vs 3,5	29,8 vs 23,7
BzAD vs Bz	636	52 vs 44	17 vs 13	9,3 vs 6,6	15 mes: 76 vs 65%
RD vs D	704	60,6 vs 21,9	15 vs 2*	13,4 vs 4,6	38 vs 31,6

Zdravljenje relapsa/ refraktornega mieloma- mlajši bolniki

1. Za bolnike, ki še niso bili izpostavljeni novejšim zdravilom:

- Bort-dex; Bort-PLD; CVD; PAD
- Len-dex; RAD; CRD; REP
- Tal-dex;CTD

2. Za bolnike, ki so že bili izpostavljeni novejšim zdravilom:

- po talidomidu: shema, ki vsebuje Bort ali Len
- po lenalidomidu: shema, ki vsebuje Bort
- po bortezomibu: shema, ki vsebuje Len ali Tal

3. Avtologna PKMC pride v poštev v primeru:

- Če bolniki dosedaj niso imeli nobene avtologne PKMC
- Če je bil čas brez progressa (od zadnje avtologne PKMC) ≥ 18- 24 mesecev

4. Konsolidacija z alogeno transplantacijo pride v poštev, če je relaps po avtologni transplantaciji po manj kot 2 letih in/ali ima bolezen agresivno prezentacijo

Zdravljenje relapsa/ refraktornega mieloma-starejši bolniki

1. Za bolike, ki niso bili izpostavljeni novejšim zdravilom:

- lenalidomid + nizki odmerki deksametazona
- shema, na osnovi enkrat tedenskega bortezomiba
- talidomid + nizki odmerki deksametazona

2. Za bolnike, ki so že bili izpostavljeni novejšim zdravilom:

- po talidomidu: shema, ki vsebuje enkrat tedensko bortezomib ; lenalidomid+ nizki odmerki deksametazona
- po lenalidomidu: shema, ki vsebuje enkrat tedensko bortezomib
- po bortezomibu: lenalidomid ali talidomid v kombinaciji z nizkimi odmerki deksametazona

Bifosfonati- več kot podporno zdravljenje

V Evropi so za multipli mielom od bifosfonatov registrirani zoledronska kislina, pamidronat in v nekaterih državah tudi klodronat. Preprečijo se skeletni dogodki, kot so zlomi kosti npr. vretenc, nastanek novih litičnih lezij, potreba po paliativnem obsevanju ali kirurški stabilizaciji kosti. **Zoledronska kislina ima dodatno protimielomski učinek.**

Raziskava	N	Glavne ugotovitve
MRC myeloma IX: Zol. k. 4 mg/1x mes vs klo. 1600 mg/d ; do progressa	1960	Zoledronska kislina je superiorna klodronatu. Po medianem času opazovanja 3,7 leta je CP: 50 vs 44,5 mes (p=0,0118) PBP: 19,5 vs 17,5 mes (p=0,0179) SD: 27% vs 35,3% (p=0,0004)
Zol. k. 4 ali 8 mg vs pam. 90 mg ; 1x mes do 2 let	513	Ugotovljena neinferiornost. V kohorti bolnikov z multiplim mielomom je bil % bolnikov s ≥ 1 SD po 13 mesecih 47% vs 49% in po 25 mesecih 50% vs 55% (p=0,593)
Pam. 90 mg vs 30 mg ;za vsaj 3 leta	504	Oba odmerka pamidronata podobno učinkovita. Mediani čas do prvega SD 9,2 mes v roki z 90 mg vs 10,2 mes v roki z 30 mg (p=0,63).

Namesto zaključka

Spodnja slika prikazuje prvo bolnico z multiplim mielomom iz leta 1844, ko še ni bilo učinkovitega zdravljenja



Figure 2. Sarah Newbury, the first reported patient with multiple myeloma. (A) Bone destruction in the sternum, (B) The patient with fractured femur and right humerus, (C) Bone destruction involving the femur. Adapted from Solly¹ with permission.

Kyle R.A. et al. Multiple myeloma; Blood 2005; 111: 2962-2972

Razvoj zdravljenja multiplega mieloma

Hiter napredek pri zdravljenju multiplega mieloma je bil dosežen predvsem v zadnjem desetletju s pojavom novih zdravil - talidomida, bortezomiba in lenalidomida. V prihodnost lahko zremo z optimizmom

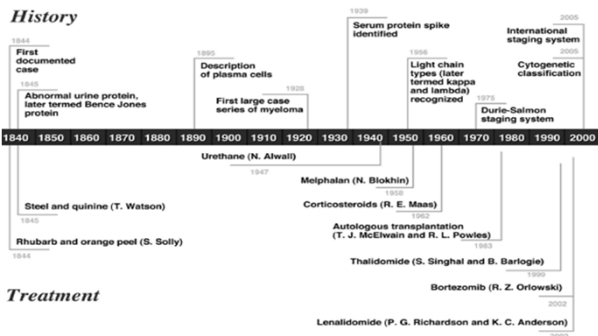


Figure 1. Timeline depicting the History and treatment of multiple myeloma from 1844 to the present.

Kyle R.A. et al. Multiple myeloma; Blood 2005; 111: 2962-2972

Reference:

1. Dimopoulos M.A. et al Multiple myeloma; Ann of Oncol 2010; 21 (Suppl 7): vii143-vii150,
2. Dimopoulos M.A. et al Advances in treatment of multiple myeloma; EJC 2011; 47 (Suppl 3): s306-s308.
3. Blade J et al Multiple myeloma; Ann of Oncol 2010; 21 (Suppl 7):vii 313-vii319.
4. Palumbo A et al Multiple myeloma-medical progress; NEJM 2011; 364 (11): 1046-1060
5. Moreau P et al Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies; JCO 2011; 29 (14): 1898-1906
6. Blade J et al Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010; Blood 2010; 115 (18): 3655-3663
7. Gay Francesca et al Management of older patients with multiple myeloma; Blood Reviews 2011; 25: 65-73
8. Van de Donk N W.C.J et al Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents; Cancer Treatment Reviews 2011; 37: 266-283
9. Morgan G.J. Can bifosfonates improve outcome in patients with newly diagnosed multiple myeloma?; Onco Hemato I 2011; 77 (S1): s24-s30
10. Terpos et al Established role of biphosphonate therapy for prevention of skeletal complication from myeloma bone disease; Oncol Hematol 2011; 77 (S1): s13-S23

Bolnica MJ, 1931

- 69 letna bolnica
- Pridružene bolezni: sladkorna bolezen tip II na peroralni terapiji
- Sedanja bolezen: 2,5 leti bolečine v področju D kolka, ob tem težja hoja
- Klinični status: tipna zatrdlina v predelu os ischii

Diagnostika

- Preiskave krvi: krvna in diferencialna krvna slika brez posebnosti, nekoliko povišana vrednost SR 32
- Biokemija: kreatinin 95; sečnina 8,1; Ca 2,7; AF 1,65; LDH 5,89; preostali hepatogram, albumini, proteini, CRP, krvni sladkor v mejah normale
- Imunoelektroforeza seruma: sled monoklonske lahke verige KAPA
- Imunoelektroforeza urina: monoklonske lahke verige KAPA 77,2 %

Slikovna diagnostika

- RTG desnega kolka: nad acetabulom osteolitični areal; v predelu sednice napihnjena fragmentirana kortikala s spikulacijami
- CT medenice: obsežna osteolitična lezija v področju desnega acetabuluma, kjer je destruirana kortikala sklepne površine, ki se širi v sednico in črevnico vse do sklepne površine s križnico. V križnici fokalne osteolitične spremembe. Tumorska formacija glutealno v mehkih tkivih
- Scintigrafija skeleta: patološko kopičenje v Th5, Th6, L4, desnem acetabulumu in rebrih obojestransko

Slikovna diagnostika

- RTG prsnih organov: nekoliko povečano srce, diskretne strukturne razredčitve v več rebrih in desni ključnici. Zaceljeni frakturi sprednjega dela 4. rebra in zadajšnjega dela 7. rebra.
- Plazmocitomska serija: številne osteolitične spremembe v lobanjskih kosteh; klinasta kompresija korpusa Th5, znižan na 1/3 normalne višine; v diafizi desne stegenice več osteolitičnih sprememb
- UZ trebuha: žolčni kamni, ostalo v mejah normale

Diagnostika

- Citološka punkcija formacije glutealno: v citološki sliki in imunološko najverjetneje plazmocitom
- Biopsija kostnega mozga: nodularni infiltrati dobro diferenciranega plazmocitoma zajemajo do 1/5 volumna kostnega mozga. Prisotne monoklonske tumorske plazmatke, KAPA +
- Stadij III po Durie-Salmon

Zdravljenje

- Maj 2001: obsevanje desne polovice medenice s križnico TD 10 Gy, obsevanje področja Th4-6 TD 5 x 4 Gy;
- Maj 2001: KT po shemi VAD 3 kroge; izboljšanje ledvične funkcije, stagnacija bolezni v skeletu, stagnacija biokemičnih vrednosti

Zdravljenje

- Julij 2001: KT po shemi Alkeran, Medrol; po 4. krogih biokemijsko in radiološko stagnacija
- Oktober 2001: pojav skeletnih bolečin, predvsem desna ključnica in desna rama; obsevanje s TD 3 x 6 Gy
- November 2001: patološka fraktura desnega acetabuluma, napredovanje patološke frakture Th5; dodatno obsevanje 20 Gy
- December 2001: v terapijo uvedena Aredia

Zdravljenje

- April 2002: ponovno uvedena sistemska terapija Alkeran, Medrol; prejema do marca 2004, prejela 15 aplikacij, dosežena slaba PR. Številni zamiki ob terapiji zaradi hematotoksičnosti, predvsem trombocitopenije; klinični in radiološki znaki srčnega popuščanja konec 2002; herpes zoster maj 2003; nepatološka fraktura desne stegenice poleti 2003, pljučnica november 2003
- Julij 2002: paliativno obsevanje desne ključnice, desnega ramena in levih reber

Zdravljenje

- Marec 2004 brez specifične onkološke terapije, redno prejema Aredio.
- September 2004: bolečina desna nadlahtnica, desna rama; na RTG osteolitični areali v ključnici in nadlahtnici desno, obsevanje s TD 15 Gy
- November 2004 GVT leve spodnje okončine

Zdravljenje

- Klinična spremljava, bolezen v stagnaciji oziroma počasen progres bolezni
- Junij 2007: klinično bolečina v desni nadlahtnici, obsevanje s TD 9 Gy
- Januar 2008: bazaliom na nosu
- Januar 2008: zadnja kontrola na OI

Bolnik HV, 1942

- 67 letni bolnik
- Pridružene bolezni: benigna hipertrofija prostate, brez ostalih kroničnih neonkoloških bolezni
- Onkološke bolezni:
- **svetlocelični rak leve ledvice**, gradus II, ni prebijal kapsule, 1999, opravljena nefrektomija; brez dodatne specifične onkološke terapije, na klinični spremljavi
- **KLL**, stadij A, januar 2008, pol leta zdravljen po shemi Leukeran, Medrol v SB Nova Gorica; na klinični spremljavi od julija 2009

Diagnostika

- Preiskave krvi: v krvni sliki levkociti 18,5, delež limfocitov 62 %, hemoglobin 134, trombociti 96, SR 52
- Biokemija: kreatinin 138; sečnina 9,5; LDH 6,01; urat 519; preostali hepatogram, albumini, proteini, CRP, krvni sladkor v mejah normale

Diagnostika

- V začetku 2009 na CT trebuha ugotovljene povečane bezgavke v trebuhu: vzdolž abdominalne aorte, iliakalnih arterij, mezenterialno; ovalni formaciji na anatomskem mestu pankreasa (5,5x4,5 cm in 5,5x3,5 cm)
- UZ vodena punkcija bezgavke v epigastriju: metastaza svetloceličnega raka ledvice
- biopsija bezgavke na vratu: KLL
- Oktober 2009 ponovitev UZ trebuha: progres bolezni v trebuhu

Zdravljenje

- November 2009: uvedeno zdravljenje R-LP
- KT prejemal do julija 2010
- Dober PR limfomskih infiltratov, progres zasevka raka ledvic, na novo nastale spremembe v pljučih

Zdravljenje

- Avgust 2010 uvedeno tarčno zdravljenje s sunitinibom
- Po prvem krogu prolongirana nevtropenija, zdravljenje prekinjeno. Prisotni klinični znaki okužbe in porast LDH
- Oktober 2010: P+BKM in punkcija bezgavke iliakalno: plazmoblastni plazmocitom
- Transformacija KLL v plazmocitom

Zdravljenje

- Oktober 2010: uvedeno zdravljenje po shemi VAD
- Januar 2011: po 3 krogih VAD progres;
- Začetek sistemske terapije po shemi Talidomid-Dexamethason
- Slabšanje kliničnega stanja, napredovanje bolezni, smrt 8.1.2011

U.Š., ♀, 1976

December 2007:

- 3-4 tedne pred sprejemom na OI ji je otekla l. sp.okončina - hospitalizacija v SB Celje (odpuščena zaradi spontanega izboljšanja)
- 1 teden kasneje opazila povečano nebolečo bezgavko l.na vratu in obenem ponovno otekla l.sp.okončino, čemur so se pridružile parestezije in hude bolečine v levem stegnu
- zdravljena z AB (Ospen 1500) - neučinkovito
- ponovna hospitalizacija v SB Celje->diagnostika
- **B simptomatika:** 3 tedne trajajoče nočno potenje (1-2krat/noč se je preoblekla), slab apetit zadnjih nekaj dni

U.Š., ♀, 1976

Familiarna anamneza: po očetovi strani pogosti kardiovaskularni smrtni dogodki, malignih obolenj ni bilo

Dosedanje bolniščne bolezni/poškodbe: - 3 mesece pred nastopom težav utrpela prometno nesrečo (frk v tovornjak), ob čemer utrpela udarec v l.koleno

- 5 let prej bila operirana zaradi rupture meniskusa d.kolena
- brez spremljajočih internističnih obolenj (brez specifične terapije), alergij ni navajala

Socialna anamneza: 2 otroka (10 in 12 let), v ločitvenem postopku od pletja 2007, živela pri starših, po poklicu kuharica

Klinični status

- PS po WHO 1 (tožila zaradi bolečin v l.stegnu), bleda, TT 77,5 kg, TV 160 cm
- l.scl.loža: st.po klinasti eksciziji, palpatorna bolečnost, oteklina, vstavljen dren, desnostransko na vratu, aksilarno bill. b.p.
- v levi ingvinalni loži tipna valjasta rezistenca, velikosti 1x1 cm
- srčna akcija tahikardna, s fiziološko naglašenima tonoma, brez dodatnih tleskov in šumov
- trebuh občutljiv v l.sp.kvadrantu, kjer je bila tipna boleča rezistenca, velikosti vsaj 4x4 cm. Vranica ni bila tipna, jetra tipna 1 cm pod DRL
- l.sp.okončina v celoti odeta v vtisljive edeme brez sprememb na koži

Diagnostika

- Preiskave krvi: levko 17,0, eritro 3,96, Hb 124, Ht 0,361, trombo 307, seg.nevtrof. 86,3%, limfociti 6,4%, glukoza 8,1, AST 1,24, ALT 0,84, **LDH 31,66, CRP 402, Fe 2,4, feritin 630, CA 15-3 281,3**, ostalo v mejah normale
- Imunoelektroforeza seruma (19.12.2007): opaziti je monoklonske IgG/lambda v koncentraciji 6,2 g/l
- Imunoelektroforeza urina (19.12.2007): sled monoklonske lahke verige lambda

Slikovna diagnostika (SB Celje)

- Doppler ven leve sp.okončine: ni znakov za GVT, vidna 1 cm velika ingvinalna bezgavka
- UZ vratu: v predelu ščitnice in scl.lože obsežna tumorska formacija
- UZ abdomna: v l.sp.abdomnu proti ingv.regiji v višini sečnega mehurja do adneksov periferno lateralno 6x4 cm velika hipohogena celično tekočinska kolekcija-konglomerat patološko spremenjenih bezgavk
- CT toraksa: paket povečanih bezgavk dorzalno od klavikule premera 4 cm
- CT abdomna: votli sistem ledvic obojestransko nakazano širši na račun večjega paketa povečanih bezgavk, retroperitonealno od nivoja hilusa ledvic se navzdol širi v malo medenico, povečane bezgavke so tudi v območju ingv.kanala levo, v sp.abdomnu je paket povečanih bezgavk premera do 10 cm

Diagnostika

- Citološka punkcija bezgavke l.scl.: **velikocelični NHL**, lahko imunoblastni.
- Patohistološka diagnoza iz biopsije scl.bezgavke: **najverjetneje (ekstraosalni) anaplastični plazmablastni plazmocitom ali manj verjetno plazmablastni limfom, MIB-1 približno 90%.**
- Biopsija kostnega mozga: ni tumorskih infiltratov.
- Citološka preiskava likvorja (17.12.2007): ni malignih celic.
- Primarni klinični stadij: III.X.B., IPI 2. oz. stadij za anaplastični ekstramedularni plazmocitom po Durie Salmonu IA.

Lokalizacije bolezni

periferne bezgavke levo scl.

bezgavke v ingvinalnem kanalu levo (vidne le na CT-ju)

obsežna retroperitonealna limfadenopatija (od nivoja hilusov ledvic v malo medenico)

drugi paket bezgavk v spodnjem abdomnu, velikosti do 10 cm

Zdravljenje

12.12.2007: **citoredukcijska terapija s KS** (+ infuzije + visoki profilaktični odmerki Fragmina) zaradi obsežne limfomske mase, ki je grozila, da bo povzročila trombozo v predelu l.sp.okončine, poleg tega pa pritiskala na živčevje in povzročala parestezije v poteku l.nervusa femoralisa -> bolečine znosnejše, noga manj otečena

17.12.2007: 1.krog KT po shemi ACVBP v 100% izračunanem odmerku (le 50% doza Bleomicina in Oncovina) + intratekalna aplikacija KT (glede na masivno retroperitonealno prizadetost)

LVEF (20.12.2007): 69%.

Skupno prejela 6 krogov KT po shemi ACVBP (zadnjega 2.4.2008) + 3 intratekalne aplikacije KT (zadnje 30.1.2008)

Efekt in toksičnost prvega zdravljenja

April 2008: evaluacijski CT vratu, toraksa in abdomna:

Reziduum v retroperitoneju: pod odcepiščem renalne arterije 1,4 cm velika bezgavka, paket bezgavk velikosti 5,5 cm levo paraortalno in ob zunanjem iliakalnem žilju, med aorto in veno cavo inferior bezgavka velikosti 2,5 x 1,5 cm, poleg tega še desno iliakalno 2,1 in 3,3 cm veliki bezgavki ter 2,8 cm levo iliakalno, paket bezgavk še pod bifurkacijo aorte (4 cm)-----> limfomski konzilij (21.4.2008): RT ostanka.

Toksičnost:

Alopecija G3, blaga slabost, utrujenost, kovinski okus v ustih, pred zadnjim krogom KT nevtropenija

Zdravljenje

29.4.2008 narejena laparoskopna transpozicija obeh ovarijev za uterus (zaradi preprečitve pojava sterilnosti).

Obsevanje ostanka v retroperitoneju od 7.5. - 29.5.2008 (30,6 Gy v 17-ih frakcijah).

Potek bolezni

Junij 2008: patološka bezgavka v l.scl.loži, velikosti 2x1,5 cm, palpatorno boleča, fiksirana s podlago → cito punkcija je po citološki sliki in imunofenotipu pozitivna na plazmocitom

Revizija histologije: ANAPLASTIČNI PLAZMOCITOM, ISH za EBV negativna!

Biopsija KM: negativna.

PET-CT: patološka kopičenja v večjem obsegu - drobne bezgavke med požiralnikom in descendentno aorto, paraortalno levo ob korpusih torakalnih vretenc (Th 7, Th 8, Th 11, manjše tudi v višini Th 11 in 12, L3, poleg tega v paketu bezgavka ob levi iliaki in med mišicama psoas major in kvadratus lumborum v višini L5, možna ponovitev tudi v višini L4 za descendentnim kolonom

Potek bolezni

Multidisciplinarni konzilij za

hemoblastoze: indicirana tipizacija bolnice in sorodnikov zaradi kasnejše eventuelne alogene PKMC, kot 2.red zdravljenja pa KT po nemški shemi (DHAP)

1.krog KT po shemi DHAP 26.6.2008, 30.6.2008 odvzem krvi za HLA tipizacijo bolnice in njenih dveh bratov → uspešna kolekcija PKMC

Po 2-eh krogih DHAP-a progres bolezni na vseh znanih (primarnih) lokalizacijah.

Potek bolezni

Avgust 2008, (11.8.2008): visoki odmerki ciklofosfamida ter 3 dni zapored visoki odmerki deksametazona. Glede na ugoden odziv na tovrstno terapijo nadaljevali z enakim režimom še 25.8.2008, zaradi visoke proliferacijske aktivnosti uvedli še talidomid (Myrin).

Skupno je prejela 4 kroge z visokodoznim ciklofosfamidom, ob tem prejela še talidomid, prvi teden 100 mg dnevno, nato 200 mg dnevno, ves čas na antitrombotični profilaksi.

Toksičnost: droben tremor prstov, ki se ni slabšal, febrilna nevtropenija z zapletom - sepsa E.coli (po 4.krogu visokodoznega ciklofosfamida)

Potek bolezni

Oktober 2008, KOH, UKC Ljubljana, 16.-23.10.2008: mieloablativna terapija v kombinaciji s TBI (6x 200 cGy), visoke doze ciklofosfamida in etopozida

23.10.2008: transplantacija PKMC brata S.S. - prejme $9,07 \times 10^6 / \text{kg}$ CD34+ celic

Profilaksa GVHD s ciklosporinom in kratkim MTX-om.

Zapleti v obdobju aplazije: hud mukozitis, znaki prepuščanja kapilar z refenco tekočine, sepsa (Staph. hominis), najverjetneje izvor venska valvula, kljub transfuzijam perzistira huda trombocitopenija, ob kateri pride do krvavitve v obe očesi (motnje vida), pojavi se sinusna tahikardija, ki ostaja etiološko nepojasnjena

34. dan po PKMC odpuščena v domačo oskrbo

Potek bolezni

Februar 2009: povečana bezgavka l. na vratu oz. l.scl., bolečina v križu - levo bolj kot desno, občasno nelagodje v trebuhu; v statusu levo scl. čvrst areal velik 2,5 cm

UZ vratu : regres patološko povečane bezgavke levo scl.

UZ abdominalna: regres bezgavk pod levim renalnim žiljem, stagnacija levo iliakalno, progres desno iliakalno.

PET-CT: progres v mehkotivni formaciji med m.psoas major in kvadratus lumborum desno ter paketih bezgavk ob l.iliaki communis, progres v črevesni steni proks. in srednje tretjine descendentnega kolona, kopičenje vidno še v mali medenici, steni rektuma l. spredaj, kopičenje vidno še v mehkotivni formaciji, ki prominira v lumen. **Novo patološko kopičenje v celotnem aksialnem skeletu - prizadetost kostnega mozga + vitalna bolezen v l.scl.loži**

Multidisciplinarni konzilij

Sklep: pri bolnici gre za rezistenten anaplastični plazmocitom, saj je do progressa prišlo dobre tri mesece po končanem visokodoznem zdravljenju ter alogeni PKMC

Poskus zdravljenja z lenalidomidom (Revlimid) po sledeči shemi: 25 mg dnevno 3 tedne zapored, teden prekinitve, po pričetku vsakega kroga še deksametazon v visokih odmerkih (40 mg 4 dni zapored) + preventiva tromboze s Fragminom!!

Marec - april 2009: 20.3.2009 je bolnica postala visoko febrilna, hipotenzivna, uvedena širokospektralna AB terapija (imipenem, vankomicin in naknadno efloran), potrebna je bila vazopresorna podpora z NA, stimulacija s furosemidom. Prehodno je bil ukinjen deksametazon -> porast LDH ob vmesnem progressu plazmocitoma -> ponovno uveden deksametazon

9.4.2009 je zaključila 2.krog terapije z lenalidomidom

Nadaljnji progres bolezni

zaradi trombocitopenije, ki se je zapletla s hematurijo in simptomatske anemije je trikrat tedensko potrebovala nadomeščanje trombocitov in enkrat tedensko filtrirane obsevane eritrocite

Evaluacija po 2.krogu lenalidomida in visokih odmerkih deksametazona: nadaljnji progres bolezni - 100% porast monoklonalnih Ig, ponovno citološko verificirana bezgavka l.scl. -> vitalni limfom, v abdomnu ugotovljena desnostranska hidronefroza zaradi progressa v trebušnih bezgavkah in medenici

LDH v ponovnem porastu (**marker obsežnosti plazmocitoma**)

Vstavitve desnostranske nefrostome -> slabšanje ledvične funkcije
- smrt 21.4.2009 zaradi respiratorne odpovedi

Klinični primeri:

Rak jajčnikov

Olga Cerar, dr.med.
prof.dr. Branko Zakotnik, dr.med
Ksenija Strojnik
Rok Devjak

Incidenca

Starostno standardizirana
incidenčna stopnja (slovenski standard)
jajčnik: (C50)
slovenski standard, ženske
2004-2008, Slovenija

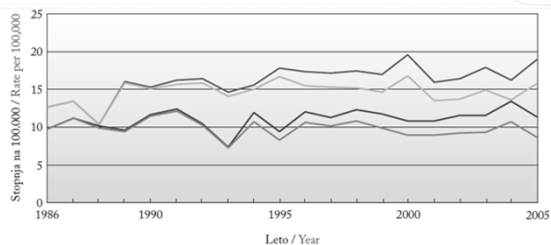
slora
SLOVENIJA IN RAK
REGISTER RAKA RS



■ 19 - 17 ■ 17 - 15 ■ 15 - 15 ■ 15 - 15 ■ 15 - 14

Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka RS, 04.11.2011

Incidenca



— Incidenca – groba stopnja / Incidence – crude rate — Umrljivost – groba stopnja / Mortality – crude rate
- - - Incidenca – SSS* / Incidence – ASR** - - - Umrljivost – SSS* / Mortality – ASR**

* SSS – starostno standardizirana stopnja (standard – slovenska populacija leta 1986)
** ASR – age standardized rate (standard Slovenian population in 1986)

Slika 1: Groba in starostno standardizirana incidenčna in umrjivostna stopnja raka jajčnika, Slovenija 1986–2005.

Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991-2005 v Sloveniji, OI Register raka, 2009

Rak jajčnikov

✦ Primarni:

- ✦ Epitelni (> 90%)
- ✦ Germinalni
- ✦ Stromalni

✦ Sekundarni

- ✦ Metastaze (Krukenberg, metastaze iz prebavil)

Histologija

✦ Epitelni - invazivni:

- ✦ Serozni (80 – 85%)
- ✦ Endometrioidni (~10%)
- ✦ Mucinozni
- ✦ Svetlocelični (~5%)

✦ Primarni peritonealni rak jajčnikov (PPSC)

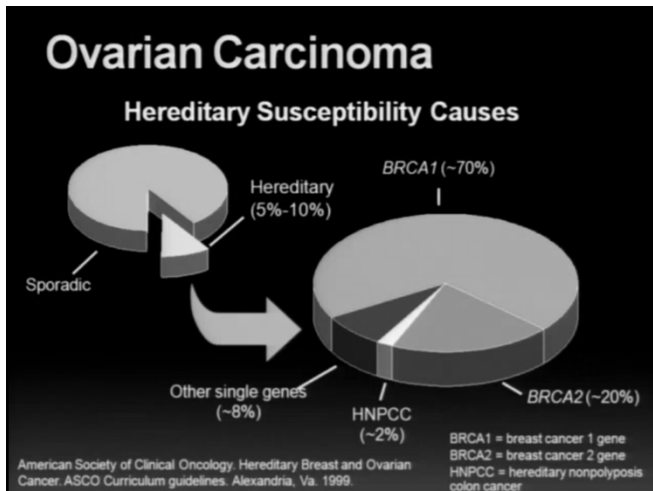
Rizični faktorji

✦ Starost

✦ Reproductivni dejavniki:

- ✦ (+) multiparost, zgodovina dojenja, oralni kontraceptivi, tubalna ligacija
- ✦ (-) zgodnja menarha (<12let), pozna mena (>52 let), starost ob prvi zanositvi (>30 let), zdravila za fertilitnost (klomifen citrat), neplodnost in HRT (?)

✦ Hereditarni



Hereditarni rak jajčnikov

	Lifetime risk ovarian cancer (%)	Cancer risk to age	BRCA1 ovary (se)	BRCA2 ovary (se)
No affected relative	1.4	30	0	0
One second-degree relative	3.0	40	3% (0.007)	0
One first-degree relative	5.0	50	21% (0.02)	4% (0.012)
Two first-degree relatives	11.0	60	40% (0.024)	16% (0.03)
		70	60% (0.037)	30% (0.046)
		80	65% (0.042)	37% (0.056)
Lynch syndrome (MMR gene mutation)	9.0			
BRCA1 mutation	39-60			
BRCA2 mutation	11-30			

Poveda A.; 100 key questions on ovarian cancer; Permanyer Publications, 2010

Prognostični faktorji

- ✦ Stadij: Figo
- ✦ Ascites
- ✦ Stanje zmogljivosti
- ✦ Starost
- ✦ Histološki tip
- ✦ Ustanova zdravljenja

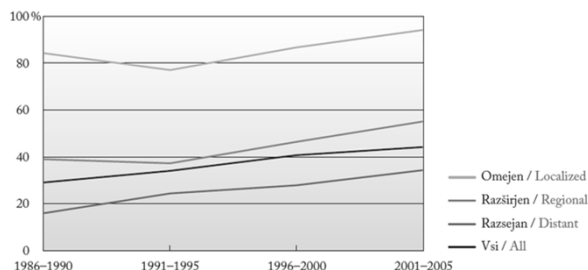
Stadij

Stage I	Growth limited to the ovaries	Stage III	Tumour involving one or both ovaries with histologically confirmed peritoneal implants outside the pelvis and/or positive regional lymph nodes. Superficial liver metastases equal stage III. Tumour is limited to the true pelvis, but with histologically proven malignant extension to small bowel or omentum
IA	Growth limited to one ovary; no ascites present containing malignant cells. No tumour on the external surface; capsule intact	IIIA	Tumour grossly limited to the true pelvis, with negative nodes, but with histologically confirmed microscopic seeding of abdominal peritoneal surfaces, or histologic proven extension to small bowel or mesentery
IB	Growth limited to both ovaries; no ascites present containing malignant cells. No tumour on the external surfaces; capsules intact	IIIB	Tumour of one or both ovaries with histologically confirmed implants, peritoneal metastasis of abdominal peritoneal surfaces, none exceeding 2 cm in diameter; nodes are negative
IC*	Tumour either stage IA or IB, but with tumour on surface of one or both ovaries, or with capsule ruptured, or with ascites present containing malignant cells, or with positive peritoneal washings	IIIC	Peritoneal metastasis beyond the pelvis >2 cm in diameter and/or positive regional lymph nodes
Stage II	Growth involving one or both ovaries with pelvic extension	Stage IV	Growth involving one or both ovaries with distant metastases. If pleural effusion is present, there must be positive cytology to allot a case to stage IV. Parenchymal liver metastasis equals stage IV
IIA	Extension and/or metastases to the uterus and/or tubes		
IIB	Extension to other pelvic tissues		
IIC*	Tumour either stage IIA or IIB, but with tumour on surface of one or both ovaries, or with capsule(s) ruptured, or with ascites present containing malignant cells, or with positive peritoneal washings		

FIGO Stage

Stage	Description	Incidence	Survival
I	Confined to ovaries	20%	73%
II	Confined to pelvis	5%	45%
III	Spread IP or nodes	58%	21%
IV	Distant metastases	17%	<5%

Preživetje po stadijih



Slika 3: Petletno relativno preživetje bolnic z rakom jajčnika po stadiju in obdobju postavitve diagnoze.

Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991-2005 v Sloveniji, OI Register raka, 2009

Diagnostika

✦ Simptomatika

Symptoms associated with ovarian cancer when present <1 yr and occur >12 days/month:

- Pelvic or abdominal pain
- Abdominal bloating
- Urinary urgency
- Urinary frequency
- Feeling full/early satiety
- Difficulty eating

Goff BA, et al. *Cancer*. 2007;109(2):221-227.

Diagnostika

✦ CA125

✦ Slikovna diagnostika

✦ Tkivo za diagnozo

Screening

✦ CA125

✦ Transvaginalni ultrazvok

✦ Proteomsko profiliranje

✦ OvaSure

Genomske analize

✦ Aktivirane signalne poti:

- ✦ EGFR mutacije
- ✦ HER-2
- ✦ PI3K
- ✦ IL6
- ✦ LPA – lizofosfatidna kislina

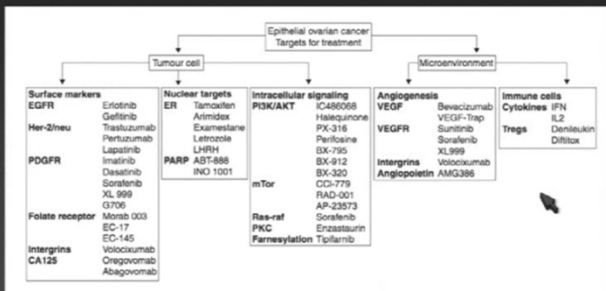
✦ Onkogeni: KRAS, ER, citokini, RAB25

Ugotovitev genomskih analiz

1) nizkomaligni tumorji z mutacijami KRAS, BRAF in PI3K, LOH na kromosomu Xq, ekspresija amfiregulina

2) visokomaligni tumorji z aberacijami TP53 in potencialnimi aberacijami BRCA 1 in BRCA 2, kot tudi LOH na kromosomu 7q in 9p

Novel targets in ovarian cancer



Matej D. Expert Opin Investig Drugs 2007; 16: 1227-1239

51-letna bolnica je bila avgusta 2005 napotena h ginekologu zaradi 3 tedne trajajočih krčevitih bolečin v spodnjem delu trebuha:

- ✦ Status:
tipen velik grčast tumor za uterusom;
- ✦ UZ trebuha:
9 cm konglomeratni tumor za uterusom levo, desno manjši cistični tumor, manjša količina tekočine v DP, uterus bp; RTG pc: bp
- ✦ Laboratorijski izvidi: CA 125=363 U/ml (0-35)
- ✦ Dosedaj zdrava;
- ✦ Družinska anamneza:
mama rak na rodilih (?), sestra rak dojke pri 54-ih letih;
- ✦ Ginekološka anamneza:
menarhe pri 13-ih, perimenopavzna, 2x rodila (hči), nekaj let jemala kontracepcijske tbl
- ✦ Laparoskopija:
adenokarcinom jajčnikov, potencialno resektabilen

Kakšno zdravljenje bi priporočili tej bolnici?

1. Primarno kirurško citoredukcijo, nato dopolnilno kemoterapijo
2. Neoadjuvantno kemoterapijo, nato intervalno kirurško citoredukcijo

Preživetje glede na ostanek bolezni po primarni citoreduktivni kirurgiji

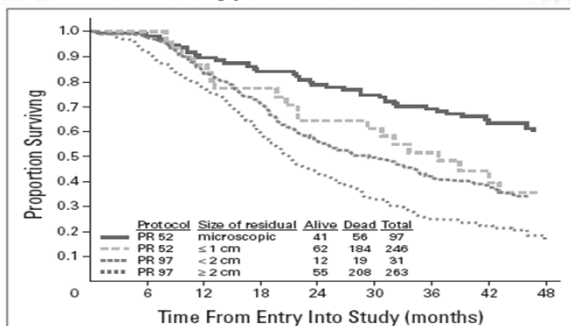
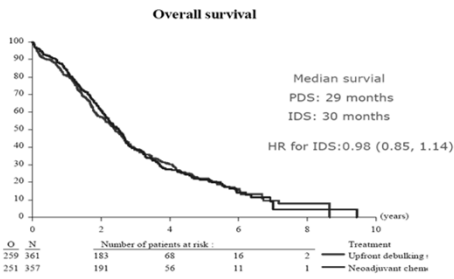


Fig 1. Survival related to maximum residual disease less than 2 cm. Reprinted with permission.²⁹

Hoskins et al. Am J Obstet Gynecol 1994

EORTC 55971: Neoadjuvantna KT z intervalno kirurgijo vs. primarna kirurgija z adjuvantno KT (st IIIC in IV)

NACT + IDS versus PDS: ITT



Vergote et al. NEJM 2010.

© Vergote

EORTC 55971: Post-operativni zapleti

	Primarna krg. (n = 329)	Neoadj.KT – intervalna krg. (n = 339)
Post-op. umrljivost	2.7%	0.6%
Post-op. sepsa	8%	2%
G3/4 krvavitve	7%	1%
G3/4 GVT	2.4%	0.3%

Vergote et al. NEJM 2010.

GCG-EORTC: Intervalna kirurgija pri bolnicah s suboptimalno primarno citoredukcijo po indukcijski KT

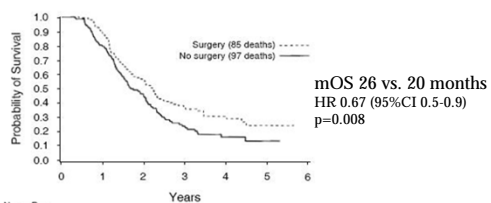


Figure 2. Survival of Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer According to Whether They Underwent Debulking Surgery.

P = 0.012 for the comparison between the groups by the log-rank test.

Van der Burg et al. NEJM 1995.

Primarno kirurško zdravljenje raka jajčnikov

Eksplorativna laparoskopija/laparotomija
± zmrzli rez

Zgodnji rak
Stadij I/IIA

Napredovali rak
Stadij IIB,C/III/IV

Ocena operabilnosti

DA

NE

Totalna abdominalna histerektomija ter obojestranska adneksotomija* z ekscizijo oz. biopsijo vseh sumljivih lezij ter kirurški staging (naključna biopsija peritoneja, omentektomija, disekcija para-aortnih ter pelvičnih bezgavk, izprek abdominalne votline, apendektomija pri mucinoznih)

Agresivna primarna citoredukcija brez makroskopskega ostanka ter kirurški staging

Neoadjuvantna KT
↓
Intervalna citoredukcija

*izjema: enostranska adneksotomija ter kirurški staging pri mladih ženskah s kliničnim st. IA in G1, ki želijo ohraniti plodnost

- ✦ **Primarno kirurško zdravljenje septembra 2005:** totalna histerektomija z obojestransko adneksotomijo, odstranjen del z metastazami infiltriranega peritoneja v DP, apendektomija, omentektomija, na kupoli diafragme med operacijo tipni dve centimeter veliki suspektni spremembi (brez biopsije ali ekscizije!);
- ✦ **Histologija:** endometrioidni adenokarcinom, slabo diferenciran (G3), s številnimi otočki karcinoma po odstranjenem peritoneju iz DP; omentum in apendiks bp;
- ✦ Stadij FIGO III.B

Genetsko testiranje:

Ali bi bolnici ponudili genetsko testiranje za dedni rak jajčnikov:

1.DA

2.NE

Indikacije za napotitev na svetovanje za dedni rak dojk in/ali jajčnikov (klinična pot OI Ljubljana):

- ✦ znana mutacija na BRCA1/2 genu v družini;
- ✦ rak dojk pred 40. letom;
- ✦ trojno negativni rak dojk pred 50. letom;
- ✦ obojestranski rak dojk;
- ✦ rak dojk in jajčnikov;
- ✦ moški z rakom dojk;
- ✦ pozitivna družinska anamneza:
 - sorodnica v prvem kolenu z rakom dojk pred 40. letom;
 - sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojk;
 - sorodnica v prvem kolenu z obojestranskim rakom dojk;
 - dve sorodnici v prvem in drugem kolenu z rakom dojk pred 60. letom ali z rakom jajčnikov, ne glede na starost
 - tri sorodnice v prvem ali drugem kolenu z rakom dojk in/ali jajčnikov

Kakšno dopolnilno zdravljenje bi ponudili bolnici?

1. Intraperitonealno kemoterapijo
2. 6x paklitaksel + karboplatin/3-tedensko
3. 6x paklitaksel/tedensko + karboplatin/3-tedensko
4. 6x docetaksel + karboplatin/3-tedensko
5. Liposomalni doksorubicin + karboplatin/3-tedensko
6. Gemcitabin + paklitaksel + karboplatin
7. Paklitaksel + karboplatin + bevacizumab/3-tedensko

✦ **Standardna dopolnilna kemoterapija** karboplatin (AUC 6 do 7.5) + paklitaksel 175 mg/m² vsake 21 dni 6 ciklusov

✦ Zakaj?:

- ✦ GOG 111¹ and OV 10² - paklitaksel/cisplatin vs. ciklofosamid/cisplatin (↑ PFS in OS)
- ✦ GOG 158³ and AGO OVAR-3⁴ – paklitaksel/karboplatin vs. paklitaksel/cisplatin (=PFS in OS, cisplatin več slabosti in bruhanja, nevrotoksičnosti in nefrotoksičnosti; krajša infuzija paklitaksela v kombinaciji s karboplatinom)

1. McGuire WP, et al. *N Engl J Med.* 1996;334(1):1-6.
2. Piccart MJ, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(9):699-708.
3. Ozols RF, et al. *J Clin Oncol.* 2003;21(17):3194-3200.
4. du Bois AD, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(17):1320-1329.

Intraperitonealna KT

3 prospektivne randomizirane študije faze III pri raku jajčnikov (stadija III, po optimalni citoredukciji):

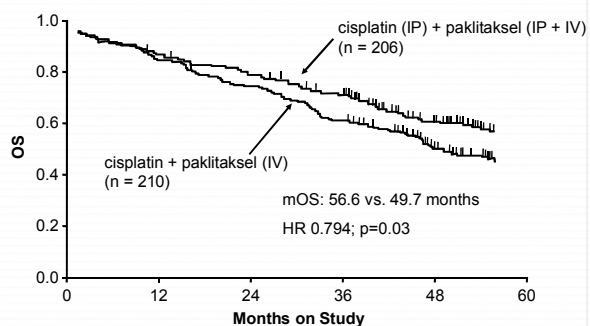
✦ GOG 104 - SWOG 8501¹

✦ GOG 114²

✦ GOG 172³

1. Alberts DS, et al. N Engl J Med. 1996;335:1950-1955.
2. Markman M, et al. J Clin Oncol. 2001;19:1001-1007.
3. Armstrong DK, et al. N Engl J Med. 2006;354:34-43.

GOG 172: Intraperitonealna KT s paklitakselom in cisplatinom



Armstrong D, et al. N Engl J Med. 2006;354:34-43.

GOG 172: Toksičnost 3 in 4 stopnje

Gradus	Toksičnost	IV % (N = 210)	IP % (N = 201)
3/4	Levkopenija	64	76
3/4	Trombocitopenija	4	12
3/4	GI	24	46
3/4	Nefrotoksičnost	2	7
3/4	Nevrotoksičnost	9	19
3/4	Utrujenost	4	18
3/4	Okužbe	6	16
3/4	Metabolna	7	27
3/4	Bolečina	1	11

Armstrong D, et al. N Engl J Med. 2006;354:34-43.

JGOG: tedenski (dose-dense) paklitaksel

KT shema	n	Mediana PFS (meseci)	P
karboplatin AUC 6 + paklitaksel 180 mg/m ² 3-tedensko	319	17.2	0.015 HR: 0.714 (95% CI: 0.581-0.879)
karboplatin AUC 6 + paklitaksel 80 mg/m ² tedensko	312	28.0	

3-letno celokupno preživetje: tedenski vs 3-tedenski: 72.1% vs 65.1%;

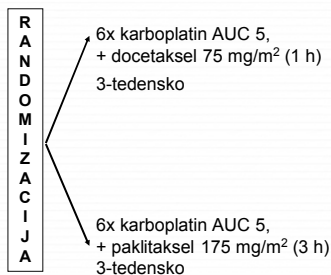
HR: 0.75 (95% CI: 0.57-0.98); p= .03

↗ Več mielotoksičnosti!

Katsumata N, et al. Lancet. 2009;374:1331-1338.

SCOTROC: docetaksel/karboplatin vs. paklitaksel/karboplatin

- Ovarijski karcinom St. IC-IV
- primarni peritonealni karcinom
- N = 1077



SCOTROC = Scottish Randomized Trial in Ovarian Cancer

Vasey PA, et al. J Natl Cancer Inst. 2004;96(22):1682-1691.

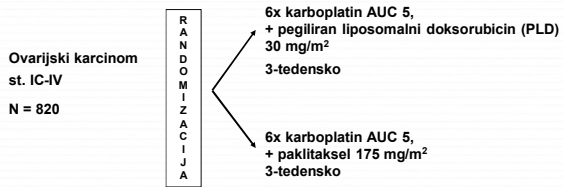
SCOTROC: rezultati in toksičnost

	D+K	P+K	P-value
RR	65%	62%	NS
mPFS (months)	15	14,8	NS
2-year OS	64%	69%	NS

Adverse Event, %	Paclitaxel/Carboplatin	Docetaxel/Carboplatin	P Value
Neutropenia (grades 3-4)	84	94	< .001
• G4	55	80	
• prolonged	1	12	
Neuropathy (grades 2-4)	30	11	< .001

Vasey P, et al. J Natl Cancer Inst. 2004;96:1682-1691.

MITO-2: PLD/karboplatin vs. paklitaksel/karboplatin



	PLD+K	P+K	HR	p
mPFS (v mesecih)	19	16,8	0,95	0,58
mOS (v mesecih)	61,6	53,2	0,89	0,32
toksičnost	↓Nevrotoksičnosti in alopecije	↓hematotoksičnosti		

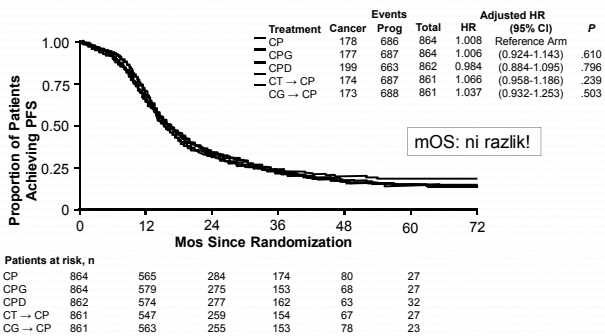
Pignata et al. JCO September 2011.

GOG182 – ICON5: Trojčki

- ✦ paklitaksel + karboplatin x 8 (kontrolna roka)
- ✦ paklitaksel + karboplatin + gemcitabin x 8
- ✦ paklitaksel + karboplatin + liposomalni doksorubicin x 8
- ✦ topotekan + carboplatin x 4 → paklitaksel + karboplatin x 4
- ✦ gemcitabin + karboplatin x 4 → paklitaksel + karboplatin x 4

Bookman MA, et al. J Clin Oncol. 2009;27:1419-1425.

GOG182-ICON5: PFS in OS



Bookman MA, et al. J Clin Oncol. 2009;27:1419-1425.

Trojčki – ostale študije

Skupine	Standardna roka	Eksperimentalna roka	N	Dobrobit
AGO/GINECO ^[1]	paklitaksel/karboplatin (TC)	TC epirubicin	1282	NS
NSGO/EORTC NCIC CTG ^[2]	paklitaksel/karboplatin (TC)	TC epirubicin	888	NS
Bolis ^[3]	paklitaksel/karboplatin (TC)	TC topotekan	326	NS
AGO/GINECO ^[4]	paklitaksel/carboplatin (TC)	TC → topotekan konsolidacija	1308	NS
AGO/GINECO NSGO ^[5]	paklitaksel/karboplatin (TC)	TC gemcitabin	1742	NS
NCIC CTG EORTC/GEICO ^[6]	Paklitaksel/karboplatin (TC)	Cis topotekan → TC	819	NS

1. Du Bois A, et al. J Clin Oncol. 2006;24:1127-1135. 2. Kristensen G, et al. ASCO 2002. Abstract 805.
3. Scarfone G, et al. ASCO 2006. Abstract 5003. 4. Pfisterer J, et al. J Natl Cancer Inst. 2006;98:1036-1045.
5. Herrstedt J, et al. ASCO 2009. Abstract LBA5510. 6. Hoskins PJ, et al. ASCO 2008. Abstract LBA5505.

Bolnica od oktobra 2005 do februarja 2006 prejela dopolnilno kemoterapijo:

✦ 6 ciklov paklitaksela (175mg/m²) in karboplatina (AUC 6) vsake tri tedne

✦ Evaluacija po zaključku: UZ abdomna: bp; ginekološki status: bp; CA 125: 12,5

Ali bi bolnici ponudili vzdrževalno terapijo?

- ✦ DA, 12x paklitaksel/4-tedensko
- ✦ DA, bevacizumab/3-tedensko 15 mesecev
- ✦ NE, ponudil(a) bi ji second-look operacijo za odstranitev morebitnih makroskopskih ostankov
- ✦ NE, ponudil(a) bi ji le sledenje z anamnezo, ginekološkim pregledom ter kontrolo CA 125 vsake 3-4 mesece
- ✦ NE, ponudil(a) bi ji le sledenje z anamnezo, ginekološkim pregledom ter radiološko kontrolo vsake 3-4 mesece

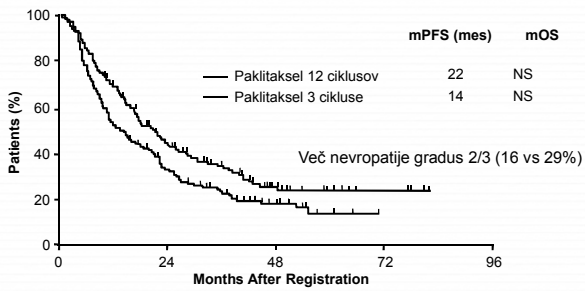
SWOG 9701/GOG 178: Vzdrževalna terapija s paklitakselom

Shema I (n = 128)	Paklitaksel 175 mg/m ²
	4-tedensko 3 cikluse
Shema II (n = 134)	Paklitaksel 175 mg/m ²
	4-tedensko 12 ciklusov

- Študija pri bolnicah z napredovalo boleznijo in popolnim kliničnim odgovorom po 6 ciklusi standardnega dopolnilnega zdravljenja

Markman M, et al. J Clin Oncol. 2003;21:2460-2465.

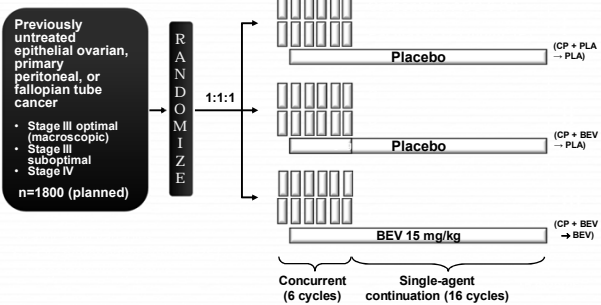
SWOG 9701/GOG 178: PFS in OS

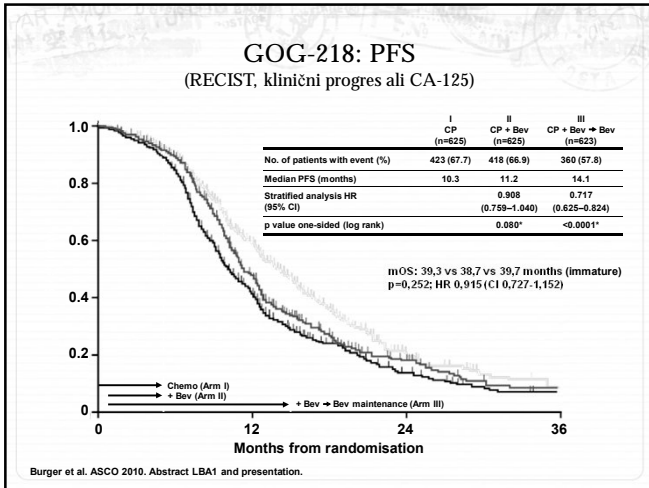


Markman M, et al. ASCO 2006. Abstract 5005.

GOG 218: Vzdrževalna terapija z bevacizumabom

45





ICON 7: Vzdrževalna terapija z bevacizumabom

- high-risk st.I-IIA and st.IIB-IV ovarian and peritoneal cancer
- surgically debulked
- † Stratified according to stage, optimal status region or country

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

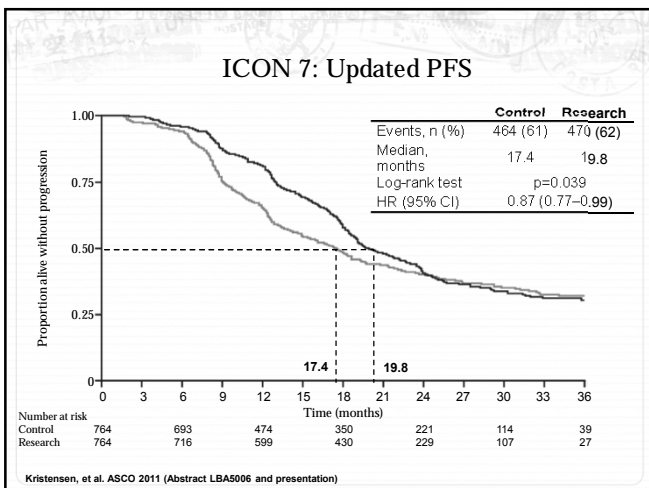
- Carboplatin AUC 6 + Paclitaxel 175 mg/m²/3 hrs q21d x 6
- Carboplatin AUC 6 + Paclitaxel 175 mg/m²/3 hrs q21d x 6 + Bevacizumab at 7.5 mg/kg followed by Bevacizumab 7.5 mg/kg q21d x 12 mos

Translational Research

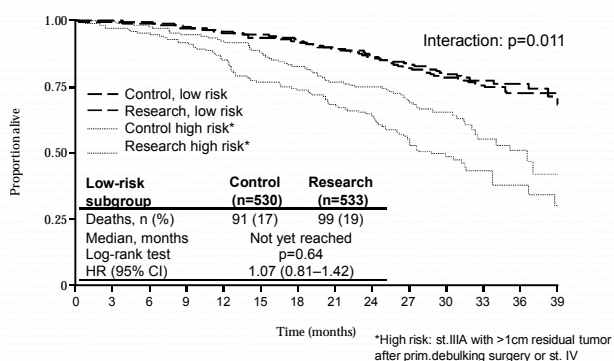
- Tissue and serum markers of angiogenesis
- Genomics
- DCE-MRI
- Quality of life
- Health economics

N=1528 patients
Primary endpoint: PFS
Other endpoints: OS (10 mos), RR, Toxicity

ClinicalTrials.gov. NCT00483782.



ICON 7: Interim OS by risk groups



Kristensen, et al. ASCO 2011 (Abstract LBA5006 and presentation)

Second-look laparotomija

- ✦ po zaključeni dopolnilni KT ponovni kirurški poseg za ugotavljanje patološkega kompletnega odgovora
- ✦ le prognostična informacija, brez vpliva na preživetja

↓
NE

Rubin et al. Am J Obstet Gynecol 1998.

Oktober 2006 (8 mesecev po zaključeni kemoterapiji):

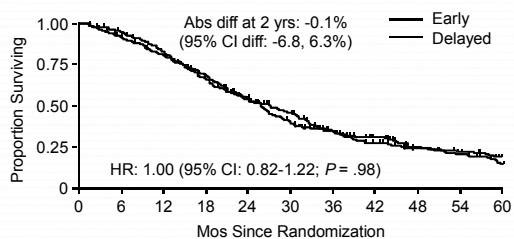
- ✦ Anamneza: en mesec trajajoč suh kašelj
- ✦ Ginekološki pregled: bp
- ✦ ↑CA 125: 53,6
- ✦ Rtg pc: bp
- ✦ UZ abdomna: bp

Kaj bi bolnici ponudili?

1. kemoterapijo 2. reda

2. sledenje

EORTC 55955 – začetek kemoterapije ob porastu CA 125 vs. klinični/radiološki progres



Patients at Risk, n	
Early	265 247 211 165 131 94 72 51 38 31 22
Delayed	264 236 203 167 129 103 69 53 38 31 19

Rustin G, et al. ASCO 2009. Abstract 1. Reprinted with permission from the author.

Februar 2007 (1 leto po zaključku kemoterapije):

- ✦ Anamneza: bp
- ✦ Ginekološki pregled: tipen manjši grčast infiltrat – lokalni recidiv
- ✦ ↑CA 125: 192 U/ml
- ✦ CT abdomna: številne okrogle lezije v jetrih, največja v 2. segmentu 26x21 mm (biliarne ciste?), 2 okrogli leziji v vranici (cisti?), ter tumor za mehurjem 40x45mm
- ✦ Rtg pc: bp

Katero zdravljenje bi ponudili bolnici?

1. Sekundarno kirurško citoredukcijo

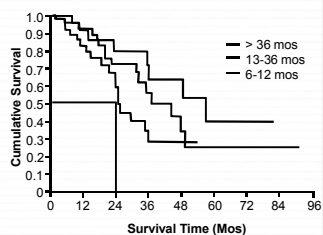
2. Sistemsko kemoterapijo s preparati platine

3. Kemoterapijo brez platine

Sekundarna citoredukcija pri bolnicah z dolgim prostim intervalom

* N = 106

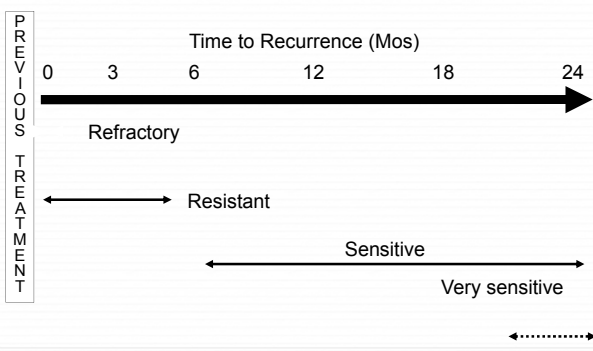
- * Optimalna krg. (brez makroskopskega ostanka): 82%
- * Vse so prejele KT s cisplatinom
- * PFI po adjuvantni KT: 6 mesecev
- * Čas do sekundarne krg: 16.8 mes (range: 6-109)



PFI = Platinum-free interval

Eisenkop SM, et al. Cancer. 2000;88:144-153.

Recurrent Ovarian Cancer: Definition of Disease Sensitivity



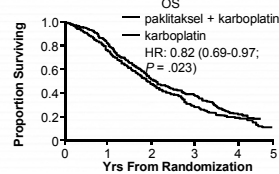
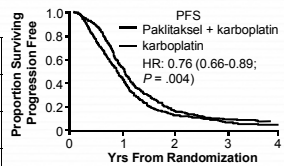
Sistemska terapija pri ponovitvi raka jajčnikov glede na kemosenzitivnost:

Platinum resistant (PFI < 6 months)	Partially platinum sensitive (PFI 6-12 months)	Fully platinum sensitive (PFI > 12 months)
<ul style="list-style-type: none"> - Non-platinum based agents - monotherapy - RR 12-32% - mOS 8+months 	<ul style="list-style-type: none"> - PLD + trabectedine 	<ul style="list-style-type: none"> - Platinum doublets - RR 60+% - mOS 30+months - (bevacizumab)
<ul style="list-style-type: none"> - PLD - Docetaxel - Etoposide (oral) - Gemcitabine - Topotecan - Paclitaxel (weekly) - Pemetrexed 		

ICON 4: paklitaksel/karboplatin vs. karboplatin (kemosenzitivni)

N = 802

	Platinum	Platinum + Paclitaxel	P Value
RR (%)	54	66	.06
mPFS (mes)	9	12	.0004
mOS (mes)	24	29	.02

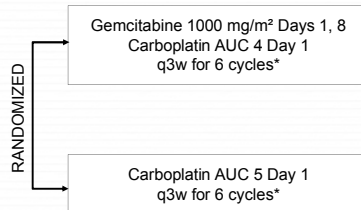


Parmar MK, et al. Lancet. 2003;361:2099-2106.

AGO OVAR-2.5: gemcitabin/karboplatin vs karboplatin (kemosenzitivni)

Stratified by:

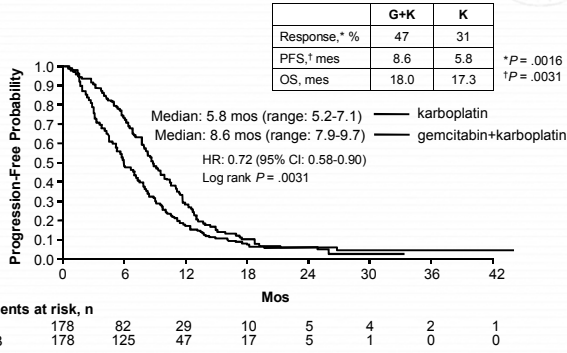
- Platinum-free interval (6-12 or > 12 mos)
- Type of first-line platinum therapy (platinum/paclitaxel or other platinum therapy)
- Bidimensionally measurable disease (yes or no)



*Patients were treated for 6 cycles in the absence of progressive disease or unacceptable toxicity.
At investigator discretion, benefiting patients could receive a maximum of 10 cycles.

Pfisterer J, et al. J Clin Oncol. 2006;24:4699-4707.

AGO OVAR-2.5: Rezultati



Pfisterer J, et al. J Clin Oncol. 2006;24:4699-4707.

CALYPSO: PLD/karboplatin vs paklitaksel/karboplatin (kemosenzitivni)

International, Intergroup, Open-label, Randomized Phase III Study

Ovarian cancer in relapse > 6 mos after first- or second-line platinum + taxane chemotherapy

Stratification

- Center
- Measureable disease (yes vs no)
- Therapy-free interval (6-12 mos vs > 12 mos)

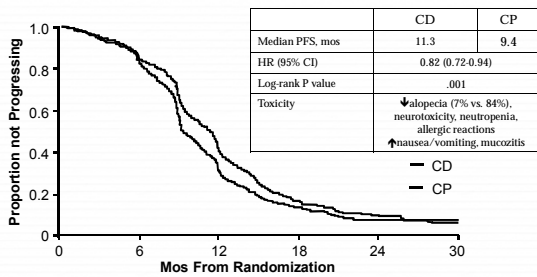
R
A
N
D
O
M
I
Z
E

Experimental arm: CD
PLD 30 mg/m² IV Day 1
Carboplatin AUC 5 Day 1
q28 days x 6 courses*

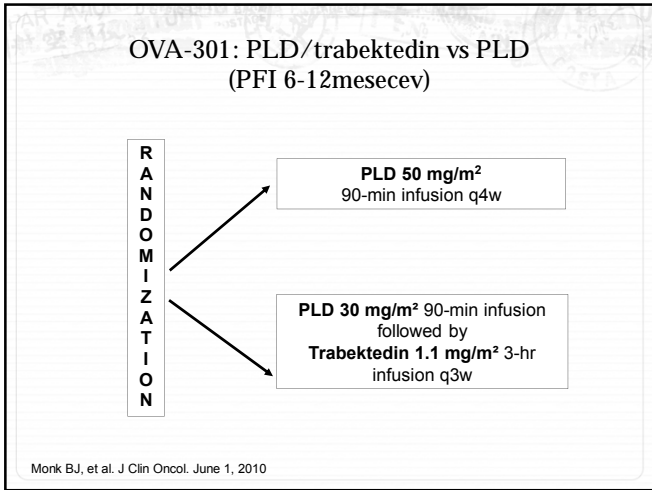
Control arm: CP
Paclitaxel 175 mg/m² IV Day 1
Carboplatin AUC 5 Day 1
q21 days x 6 courses*

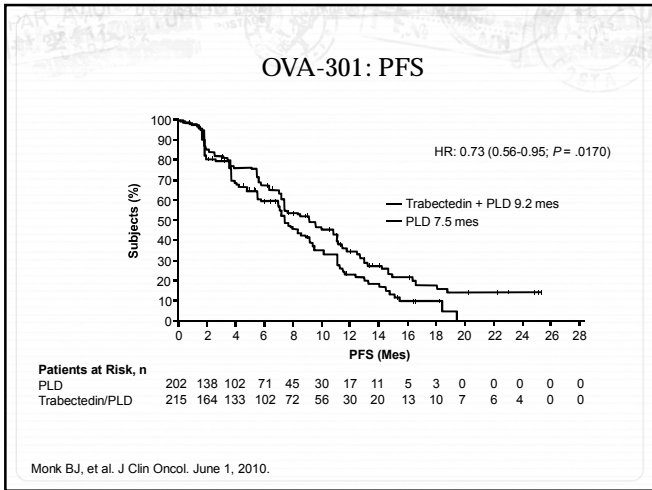
*Or progression in patients with SD or PR.

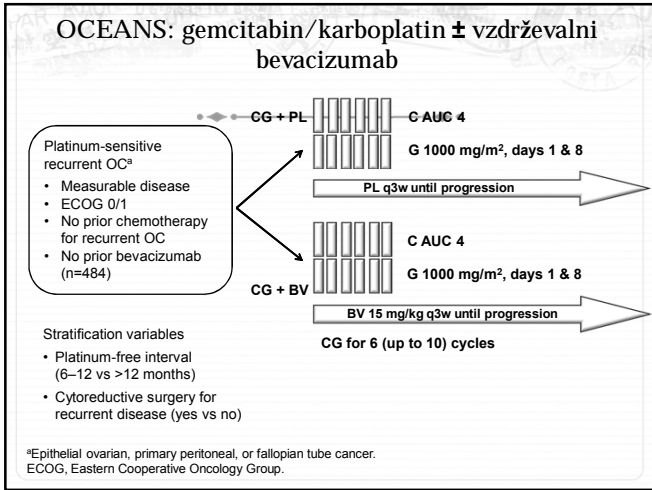
CALYPSO: PFS

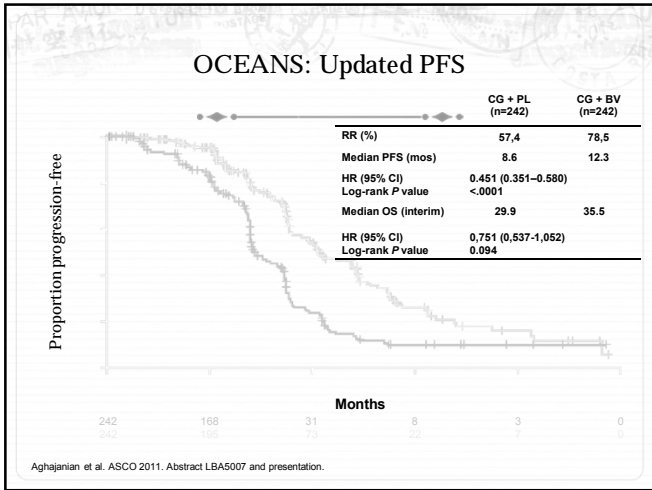


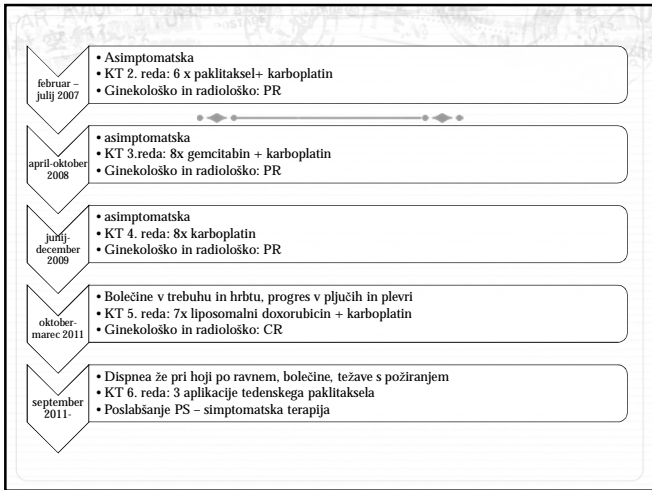
Vasey P, et al. ECCO ESMO 2009. Abstract 18LBA.











Prikaz primerov:

Sekundarni malignomi

prof. dr. Branko Zakotnik, dr.med.

Prim. Jože Pretnar, dr.med.

Andrej Žist, dr.med.

Jana Pahole-Goličnik, dr.med.

Uvod

- sekundarni primarni raki vedno večje breme
- sekundarne maligne novotvorbe predstavljajo 18% vseh diagnoz maligne bolezni v ZDA
- bolniki z rakom 3-6x povišano verjetnost za razvoj malignega obolenja.

Berrington de Gonzalez A. et al. Lancet Oncol 2011

De Vita, VT. et al. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principle and Practice of Oncology, 9th Edition, 2011

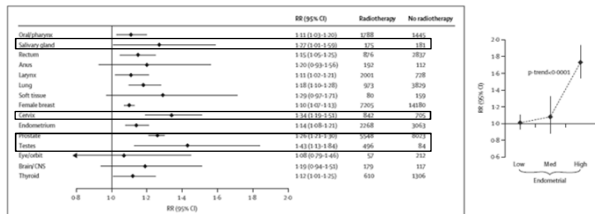
Karcinogenost ionizirajočega sevanja

- zgodovinsko dokazana in s kliničnimi študijami potrjena korelacija
- čas do drugega primarnega raka:
 - na istem mestu (26%): znotraj 5 let
 - na drugem mestu (74%): po 5 do 10 letih
- lokalizacija drugega primarnega raka:
 - Moški: prostata (29%), kolon in rektum (12%), mehur (10%), pljuča (5%)
 - Ženske: dojke (30%), kolon in rektum (13%), spolovila (11%), pljuča (10%)

Mariotto A. B. et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007

Karcinogenost ionizirajočega sevanja

- Berrinton de Gonzalez A. et al., 2011:
 - 9% rakastih bolnikov razvije sek. solidni rak
 - 8% vseh obsevanih razvije sek. solidni rak zaradi obsevanje
 - na 1000 obsevanih 5 novih sek. rakov zaradi obsevanja v 15 letih po RT



Berrington de Gonzalez A. et al. Lancet Oncol 2011

Angiosarkom

- uvod -

- Mehkotkivni sarkomi: 1-5 na 100.000 prebivalcev
- Angiosarkomi: 2% vseh mehkotkivnih in 12-21% vseh poobsevalnih
- Dejavniki tveganja
 - Kronični limfedem (Stewart-Treves sindrom)
 - Obsevanje (5-10 let po RT)
 - Družinski sindromi (NF, Li-Fraumeni, FAP, RB...)
 - Kemikalije

De Vita, VT. et al. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principle and Practice of Oncology, 9th Edition, 2011
Young RJ et al. Lancet Oncol 2011; Gladly RA et al. J Clin Oncol 2010; Virtanen A et al. Br J Cancer 2007

Angiosarkom

- biologija -

- Histologija
 - dg. težavna: subtilne razlike med malignimi in benignimi lezijami
 - angiomi – atipična žilna lezija – angiosarkom -> morfološki kontinuum?
- Angiogeni faktorji
 - VEGF-A dosledno pomnoženi in v višji koncentraciji pri angiosarkomu kot pri benignih lezijah

De Vita, VT. et al. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principle and Practice of Oncology, 9th Edition, 2011
Young RJ et al. Lancet Oncol 2011; Brenn T et al. Am J Surg Pathol 2005

Angiosarkom - biologija -

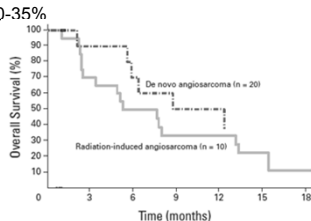
- Brenn T et al., 2005
 - Kliničnopatološka analiza 42 primerov AVL in angiosarkomov
 - AVL in kutani angiosarkom predstavljata morfološki kontinuum [8]

	Klinično	Poobsevalna letnica (mediana)	TD (5y)	Makro	Mikro	Prognosa
Atipična žilna lezija (AVL)	Ženske, v pozni 5. dekadi Po ohranjeni OP in mastektomiji (50-50) Brez imflektirane prisadele dojke Tudi na drugih lokacijah (sp. udje, trebuh)	1-17 (3,5) let	37,5-60 (50)	Majhne, dobro omejene papule: 1-20mm; lahko multiple lezije	Lezije omejene na dermis, relativno zaokrožene Brez significantne atipije, mitoz, nekroz	Benigna lezija
Angiosarkom	Ženske, pozna 6. dekada Po ohranjeni OP, redkeje po mastektomiji 4 od 26 imeli edem roke ali dojke	1-42 (6) let	42,66,4 (50,4)	Eriematozni vijoličasti plak: 3-200mm; pogosto multiple lezije	Vraščanje v podkožje (1/626), slabo omejene lezije Atipija endotelija, prisotne mitoze, mestoma nekroze	5-letno preživetje: 10%

Brenn T et al. Am J Surg Pathol 2005

Angiosarkom - prognoza -

- 5-letno celokupno preživetje: 10-35%
- negativni prognostični dejavniki
 - Velikost > 5 cm
 - Starost
 - Zasevki ob diagnozi
 - Slabo stanje zmogljivosti po WHO
 - Lokalizacija
 - Poobsevalni sarkomi
- Poobsevalni angiosarkomi imajo slabše preživetje kot sporadični.



Young RJ et al. Lancet Oncol 2011; Gladdy RA et al. J Clin Oncol 2010

Angiosarkom - diagnostika in terapija -

- Dg.: biopsija, MR, CT toraksa (70% zasevkov v pljučih), PET-CT (pred radikalno operacijo)
- Lokalizirana bolezen
 - Radikalna OP + adjuvantno obsevanje
 - Adjuvantna RT: boljši lokalni nadzor, brez vpliva na OS
 - Adjuvantna KT: brez vpliva na preživetje
- Napredovala bolezen
 - Taksani v monoterapiji (trenutno) terapija izbora pri napredovali boleznih.
 - Penel et al.: delni odgovor v 17%, srednje celokupno preživetje 8 mesecev

De Vita, VT, et al. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principle and Practice of Oncology, 9th Edition, 2011
Young RJ et al. Lancet Oncol 2011; Penel N et al. J Clin Oncol 2008

Angiosarkom - diagnostika in terapija -

- Tarčno zdravljenje
 - Dokazana aktivnost tarčnih zdravil
 - Ključna omejitev: majhne serije bolnikov

	Evaluable patient numbers	Treatment	Overall response rate
Ryan CW et al ²	38 STS (including 9 angiosarcomas)	Sorafenib	2 PR and 14 SD (ORR 5%) overall; 1 PR and 6 SD (ORR 11%) in angiosarcoma
Maki RG et al ³	122 STS (including 37 angiosarcomas)	Sorafenib	1 CR, 5 PR, and 62 SD (ORR 5%) overall; 1 CR, 4 PR, and 21 SD (ORR 14%) in angiosarcoma
George et al ⁴	48 STS (including 2 angiosarcomas)	Sunitinib	1 PR and 10 SD (ORR 2%) overall; no responses in angiosarcoma
Aguinik et al ⁵	26 angiosarcomas	Bevacizumab	3 PR and 13 SD (ORR 12%)

Young RJ et al. *Lancet Oncol* 2011

Prikaz primera - marec 2000 (71 let) -

- Diagnoza
 - Slabo diferencirani invazivni žlezni karcinom endometrija
 - T2bN0M0, G III
- Predhodna terapija:
 - St. po radikalni histerektomiji in pelvični limfadenektomiji (marec 2000)
- Pridružene bolezni:
 - AH (10 let; ACE inh.)
 - žolčni kamni
 - Stanje po terapiji z radioaktivnim jodom (pred 30 leti)
- PS po WHO 0
- Ukrepi: RT

Prikaz primera - marec do april 2000 -

- Adjuvantno obsevanje na linearnem pospeševalniku; TD 50 Gy
- Blagi sopojavi:
 - pogostejše odvajanje blata, sluz, tenezmi -> simptomatska terapija
 - infekt sečil -> amoksicilin/klavulonska kislina
- PS po WHO 1

Prikaz primera

Datum	Problemi	Status
Junij 2000 (3 mes.)	Mikcije: na 3 ure, čez noč 3x Defekacija: 1x dnevno, formirano. Kontinenca ohranjena.	PS po WHO 1
April 2001 (1 leto, 1 mes.) UKC MB	2x hospitalizirana na abdominalni kirurgiji UKC MM 1.) Ileus: adhezioliza + resekcija 10-15cm TČ 2.) Akutni abdomen: desnostranska hemikolektomija	
Avgust 2001 Kolonoskopija	Blato: tekoče defekacije, hematohezije Dg.: Poobsevalni proktitis Th.: Salofalk klizme	
Oktober 2001 (1 leto, 7 mes.)	Mikcije: enako Defekacija: pogoste, tekoče blata (do 7x), hemohezije izvenele; Kontinenca ohranjena	PS po WHO 1-2 Lokalno: teleangiektazije sluznice nožnice
December 2004 (4 leta, 9 mes.)	Mikcije: enako Defekacije: 2-3x dnevno Kontinenca: ohranjena	PS po WHO 1 Lokalno: enako
4 leta ? – ni hodila na kontrole!		

Prikaz primera - maj 2008 (79 let) -

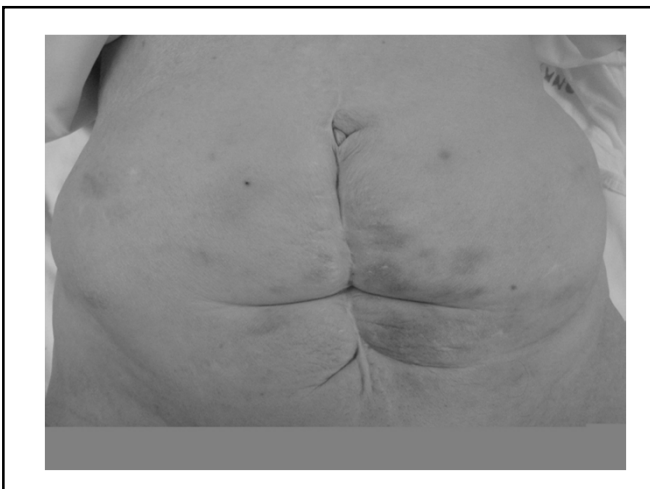
- 8 let in 2 meseca po primarni diagnozi
- Diagnoza
 - angiosarkom trebušne stene
- Pridružene bolezni:
 - srčno popuščanje,
 - KAF (kumarinski preparat),
 - stanje po endokarditisu,
 - MR, TR
 - Pljučna hipertenzija
- Ukrepi: (neoadjuvantna) KT s paklitakselom





Prikaz primera

- Med junijem in oktobrom 2008 prejela 4 ciklese KT s tedenskimi odmerki paklitaksela
- 3 ciklusi v polnem odmerku ($80\text{mg}/\text{m}^2$)
- B in C aplikacija 4. ciklusa znižani zaradi periferne nevropatije gradusa 3-4
- Ostali zapleti: purulentni sialoadenitis



Prikaz primera

- November 2008: operirana - resekcija abdominalne stene in rekonstrukcija z vikrilno mrežico
- September 2011
 - Stara 82 let (11 let, 6 mesecev; 3 leta, 4 mesece)
 - Pooperativna kila brez grozeče inkarceracije
 - Samostojno pokretna na krajše razdalje



Sekundarna levkemija Definicija

WHO 2008: therapy-related myeloid neoplasm t-MN (t-AML, t-MDS, t-MDS/MPS)

pozen zaplet (posledica) zdravljenja s citotoksičnimi zdravili in/ali obsevanjem

Incidenca

Groba ocena 10% do 15%⁽¹⁾, GIMEMA 5%
NHL: 8%
HL: BEACOPP 4,4%, ABVD-like + RT 1,5%⁽²⁾
PKMC (HL, NHL): do 14%⁽³⁾
Rak dojke: 0,5%⁽⁴⁾

- (1) Godley LA, Larson RA. In: Bennett JM, ed. The myelodysplastic syndromes. Marcel Dekker; New York; 2002:139-176.
(2) Scholz M et al. Ann Oncol 2011;22:681-688.
(3) Hake CR et al. Bone Marrow transplant. 2007;39:59-70.
(4) Curtis RE et al. N Engl J Med 1992;326:1745-1751.

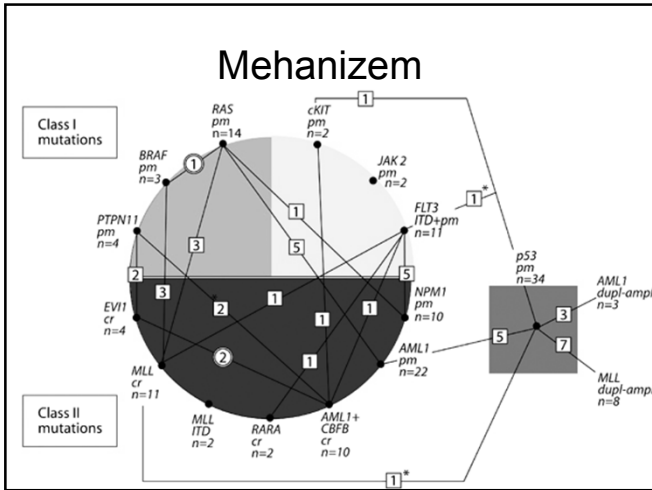
Latenca

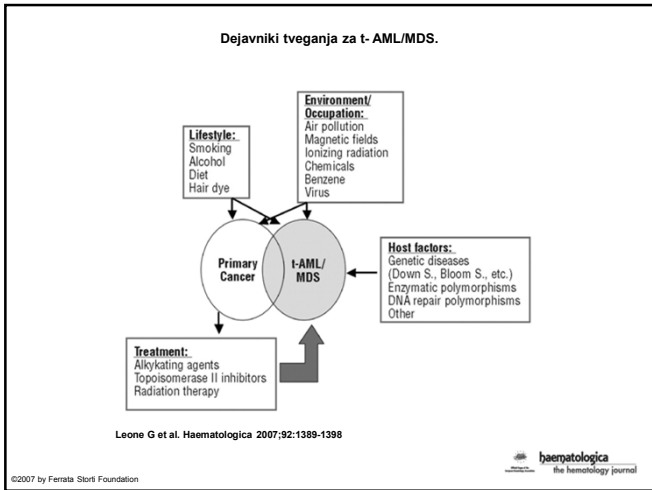
Od nekaj mesecev do nekaj let
Odvisna od citostatika, skupne doze,
intenzivnosti terapije
Lahko se razvije iz MDS

Mutageni dejavniki

Alkilirajoči agensi (melfalan, ciklofosamid)
Inhibitorji topoizomerase II (antraciklini,
epipodofilotoksini)
Taksani
Obsevanje
Imunosupresivi v visokih odmerkih (azatioprin)

?G-CSF





Mutacije

Klonalne kromosomske nepravilnosti
 Prognostičen pomen
 Izguba dela kromosoma 5 ali 7 (90%)
 Monosomija 5 ali 7
 Translokacija 11q23, 21q22

Zdravilna skupina	Latenca	Prelevkemična faza (MDS)	Citogenetske nepravilnosti	FAB
Alkilirajoči agensi	Dolga, >4 l	pogosto	Chr 5 in 7	M1/2 ali M6/7
Inhibitorji topoizomerase II	Kratka, 1-3 l	redko	11q23	M4/5

Klinična slika

Pancitopenija (anemija, nevtropenija, trombopenija)
 Simptomi in znaki, ki so posledica citopenij
 Displastične spremembe v vseh treh celičnih vrstah

Terapija

Malo prospektivnih študij
 Pogosta rezistenca na zdravila
 Standard: antraciklin + citarabin/ nizkodozni citarabin/ATRA
 Alogena PKMC

Proгноза

Odvisna od kariotipa/citogenetik
Standardna AML th: CR 28% (AML de novo CR 65 – 80%) (1)

PKMC: 2 letno preživetje 30%, EFS 28%, mortaliteta ob PKMC 49% (2)

(1) Takeyama et al. Int J Hematol 2000;71:144-152.

(2) Anderson JE et al. Blood 1997;89:2578-2585.

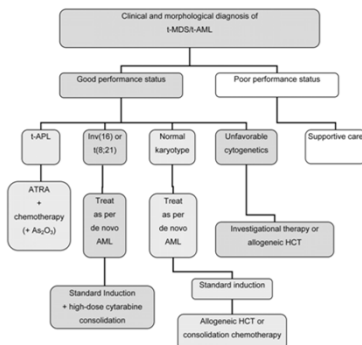
Proгноза glede na citogenetiko

Ugodna: t(8;21), inv(16), t(15;17)

Mediarna: normalni kariotip, t(9;11)

Slaba: monosomije 5, 7, trisomija 8, 11q23, del5q, del7q, t(6;9)

Priporočila za zdravljenje t-AML



Larson, R. A. Hematology 2007;2007:453-459

Klinični primer



P.A., , 1960

September 1998

Zatrdlina 1,5 cm v zunanjem zgornjem kvadrantu L dojke, bezgavčne lože proste

Citologija: benign tumor, vendar suspekten (aneuploidija, nekroze); mnenje: potrebna histološka verifikacija

Oktober 1998: kvadrantektomija + ekstirpacija aksilarnega maščevja

Histologija: Ca in situ in invazivni duktalni Ca, največji premer 2 cm, brez limfatične in vaskularne invazije

Status bezgavk: 1/21 (karcinomski mikrozasevek)

Hormonski R: ER+, PR šibko +

Klinični stadij: T2 N0 M0

Mamarni konzilij: za adjuvantno KT + RT (zaradi ohranitvene krg) + tamoksifen 5 let

Prejela 6 ciklusov CMF do 29.3.1999

Skupni odmerek ciklofosfamida 13 g (7,2 g/m²)

5-FU 12,8 g (7,1 g/m²)

MTX 840 mg (4,6 mg/m²)

Obsevanje od 1.3. do 12.4.1999, TD 25 x 2 Gy (Co) + 5 x 2 Gy (elektroni)

Dopolnilno zdravljenje zaključeno **marca 2004.**

Redne kontrole

November 2006:

- pekoče žrelo, bolečine pri požiranju, boleče vratne bezgavke, subfebrilna do 37°C, suh kašelj, shujšala 3 kg.
- patološka krvna slika → SB Jesenice
- status: bp, brez povečanih bezgavk
- izvidi: L 26, E 2,74; Hb 97, Ht 0,267, Ret 1,73%, Tr 124
DKS: blasti 81, pal 1, segm 1, limfociti 17.
LDH 4,76; CRP 7.

Premestitev na Klinični oddelek za hematologijo

Klinični oddelek za hematologijo

- Punkcija KM:** Izrazito hipercelularen KM, tlakovan z levkemičnimi celicami (96%). Mnenje: citološko gre za akutno levkemijo, ki jo je morfološko težje opredeliti, najverjetneje M1, čeprav ni moč izključiti biklonalne.
- Celični označevalci:** Mnenje: imunofenotip blastnih celic v punktatu ustreza predvsem monocitni celični vrsti. MPO je pozitivna v visokem odstotku. Izvid bi lahko ustrezal akutni monoblastni ali akutni mielo-monoblastni levkemiji.
- Citogenetika:** FISH: specifične preureditve MLL gena na kromosomu 11: 11q23 pri 86% celic.
- Molekularna genetika:** značilen MLL prepis t(6;11)(q27;q23). Zvečano izražanje mRNK prepisa WT1 gena.

Zdravljenje po shemi **AML10: DAT 3+10** (daunorubicin 1.,3. in 5.+ AraC 10 dni)
Neupogen 300 mcg 13x
Izvidi ob odpustu: L1,6; Hb 107, LDH 2,18

Januar 2007:

- PKM: večja gostota celic KM, kopičijo se levkemične blastne celice (90%). Izsledok je skladen s polno razvito **AMMoL**.
- HLA tipizacija svojcev – brat je možni darovalec
- Rezistenca na prejeta citostatsko terapijo → menjava sheme **FLAG+I** (fludarabin 50 mg+ cytosar 3,5 g + idarubicin 20 mg 5 oz 3 dni) prejela 2 cikla (indukcijski in konsolidacijski).

Marec 2007:

PKM: normocelularen KM. G:E je 3:1, 2% blastnih celic.
Remisija AL.

Citogenetika: gen MLL ni preurejen

Maj 2007

Kondicioniranje po shemi BU-CY (busulfan + ciklofosamid)
+ IT cytosar

17.5.2007 Alogenična sorodna PKMC, darovalec brat

11. dan znaki regeneracije KM v periferni krvi

Standardna preventiva GVHD (MTX+ CyA)

Junij 2007:

hude driske, bruhanje po Sandimmunu, subfebrilna do 37,7°C, shujšala 4 kg.

Histološko potrjena črevesna GVHD st. 1-2.

Intenziviranje in menjava imunosupresivne terapije.

Th doma: Prograf (do okt 2007), Medrol (do sept 2007), Primotren, Valtrex.

Marec 2008:

slabost, driske, subfebrilna, hujšanje – gastroenterokolitis, histologija črevesne sluznice – medikamentozna okvara ali blaga oblika kronične reakcije presadka proti gostitelju.

Redne kontrole

Brez terapije

Brez znakov za ponovitev hematološke bolezni

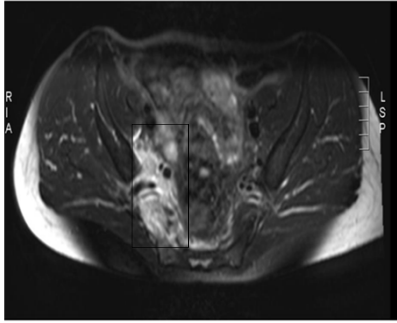
Marec 2011: povišana AF 3,3, normalen Ca 15-3

Julij 2011: bolečine desno glutealno z izžarevanjem v stegno, brez nevroloških izpadov. Preiskave niso bile opravljene – bolnico strah sevanja in je preiskave odklanjala

Oktober 2011: bolečine še prisotne, AF: 4,4, Ca 15-3: 39.
MR male medenice: metastaza v sakralnem vretencu.

Hormonska th + RT

MR oktober 2011



MR oktober 2011

