

Onkološki inštitut Ljubljana
Oddelek za internistično onkologijo
Sekcija za internistično onkologijo pri SZD



vabi na

DAN INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE, ki bo
v soboto 1.10.2005 v predavalnici Onkološkega inštituta Ljubljana
(stavba C)

Sistemsko zdravljenje raka

Program:

- 9.00-9.30 Mesto sistemskega zdravljenja v multidisciplinarnem zdravljenju raka
doc.dr. B. Zakotnik
- 9.30-10.00 Osnovni principi citostatskega in biološkega zdravljenja solidnih rakov
dr. J. Ocvirk
- 10.00-10.30 Osnovni principi hormonskega zdravljenja raka
prof.dr. T. Čufer
- 10.30-10.45 Razprava
- 10.45- 11.00 O d m o r*
- 11.00-11.30 Osnovni principi sistemskega zdravljenja limfomov
doc.dr. B. Jezeršek Novakovič
- 11.30-12.00 Podporno zdravljenje ob sistemskem zdravljenju raka
asist. mag. B. Pajk
- 12.00-12.30 Paliativno zdravljenje
prim. J. Červek
- 12.30-12.45 Razprava
- 12.45-13.30: K o s i l o*
- 13.30- 14.30 Maligni limfom (prikaz primera z diskusijo)
razpravljalci: *B. Šeruga, M. Boc; B. Jezeršek, B. Pajk*
- 14.30- 15.30 Rak dojke (prikaz primera z diskusijo)
razpravljalci: *N. Snoj, M. Humar; B. Pajk, T. Čufer*
- 15.30 – 16.00: O d m o r*
- 16.00- 17.00 Rak debelega črevesa (prikaz primera z diskusijo)
razpravljalci: *C. Grašič, M. Ebert; J. Ocvirk, B. Zakotnik*
- 16.30- 17.30 Rak genitourinarnega trakta (prikaz primera z diskusijo)
razpravljalci: *J. Benedik, T. Globokar; T. Čufer, J. Červek*

VLOGA SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA V ONKOLOGIJI

B. Zakotnik

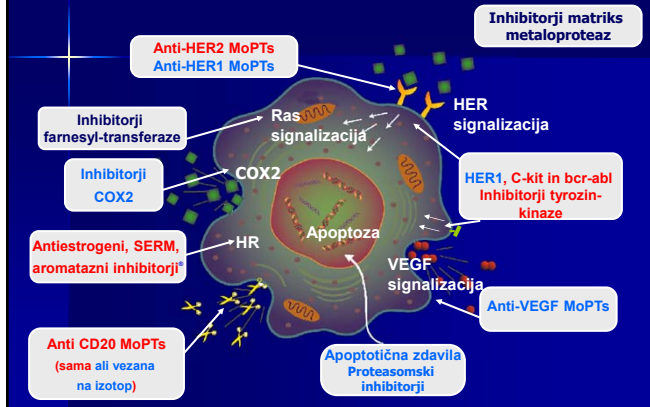
Vsebina

- Kaj je sistemsko zdravljenje
- Vloga sistema zdravljenja v onkologiji
- Cilj zdravljenja v onkologiji
- Zaključek

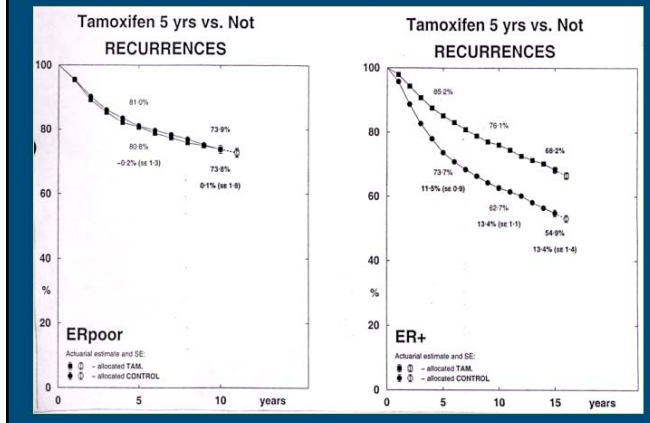
Kaj je sistemsko zdravljenje?

- Kemoterapija
 - Uporaba pri večini mlg
- Hormonska terapija
 - Uporaba pri hormonsko odvisnih tumorjih
- Tarčna zdravila
 - Uporaba pri tumorjih z izraženo tarčo (monoklonalna protitelesa, male molekule)

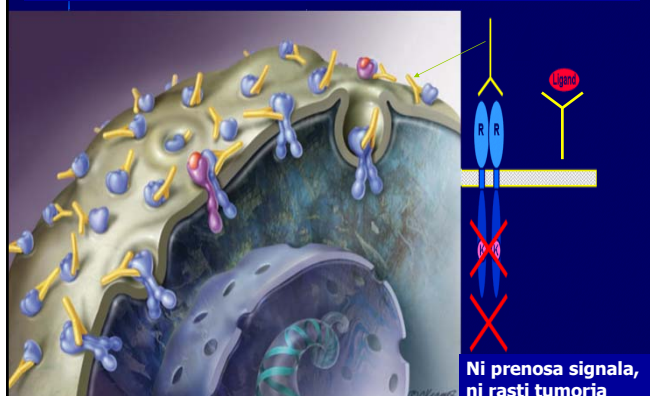
Tarče za nova zdravila



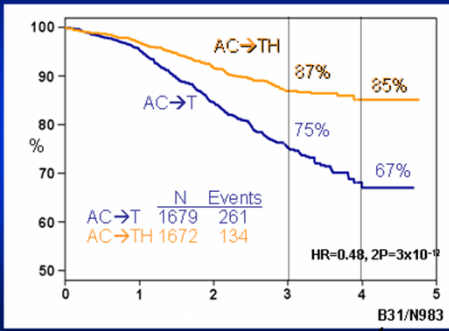
EBCTCG Adjuvant Tamoxifen Oxford 2000



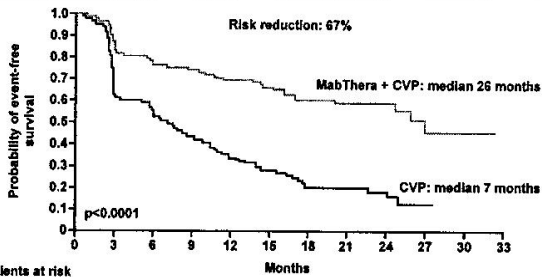
Vezava monoklalnega protitelesa na receptorje ali ligand prepreči rast tumorja



B-31/N9831 Disease-Free Survival



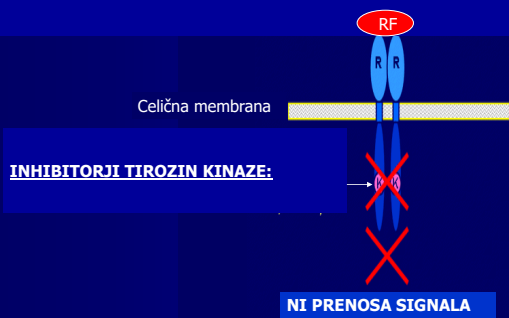
CVP ± MabThera in previously untreated follicular NHL: time to treatment failure



Patients at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
— CVP	159	100	87	67	43	29	14	13	9	1	0	0
— MabThera + CVP	162	140	123	114	95	73	50	37	20	8	3	0

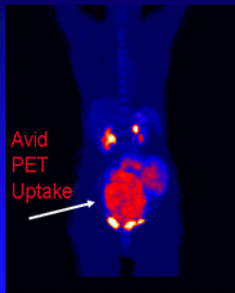
Marcus R, et al. Blood 2003;102:28a (Abstract 87)

Male molekule



GIST – RAZSOJ V TREBUHU

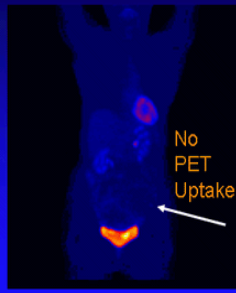
Baseline Pre-STI571



Avid
PET
Uptake

7 July 2000

1 month on STI571



No
PET
Uptake

7 August 2000



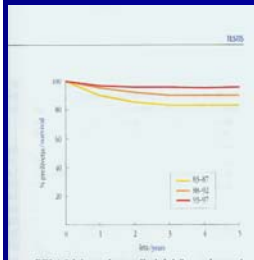
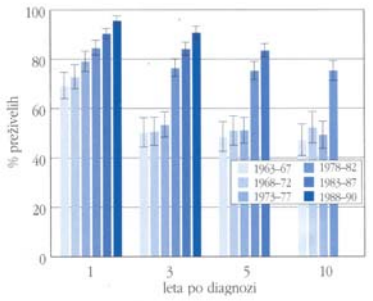
Vloga sistemskega zdravljenja v onkologiji

- Vloga pri ozdravitvi
- Vloga pri zazdravitvi, izboljšanju kvalitete življenja, podaljšanju življenja

Vloga pri ozdravitvi

- Germinalni tumorji
- Limfomi
- Solidni tumorji
 - Dojka
 - Debelo črevo in danka
 - Pljuča
 - Ovarij
 - Sarkomi kosti
 - Karcinomi ORL področja (sočasno z RT)

Vloga pri ozdravitvi - Germinalni tumorji



Vloga pri ozdravitvi - limfomi

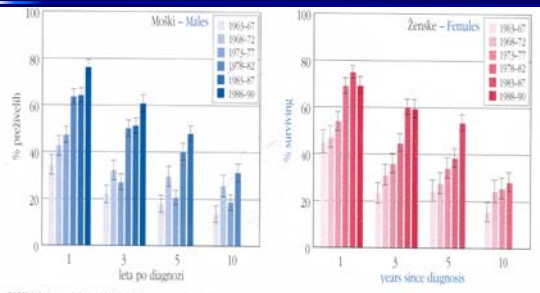


FIGURE 3: Relative 1, 3, 5, and 10 year survival with 95% confidence interval of patients with Hodgkin's disease diagnosed in the period 1963-90 by sex and period of observation.

Vloga pri ozdravitvi - Hodgkinova bolezen

SLIKA 2: Relativno 1, 3, 5, in 10 letno preživetje s 95 % intervalom zaupanja bolnikov z Hodgkinovo boleznijo zbolelih v letih 1963-90 po spolu in obdobjih opazovanja.

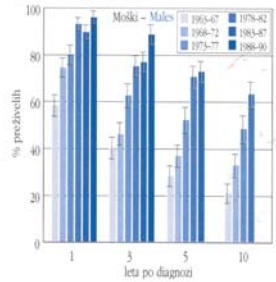
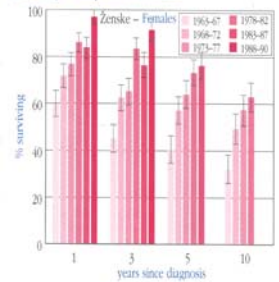


FIGURE 2: Relative 1, 3, 5, and 10 year survival with 95% confidence interval of patients with Hodgkin's disease diagnosed in the period 1963-90 by sex and period of observation.



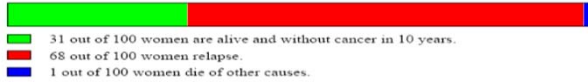
Vloga pri ozdravitvi - rak dojke



Age: 48 General Health: Excellent

Estrogen Receptor Status: Positive Histologic Grade: 2
 Tumor Size: 3.1 - 5.0 cm Nodes Involved: 4 - 9
 Chemotherapy Regimen: Second Generation Regimen

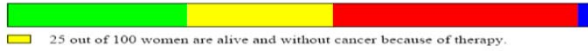
Decision: No Additional Therapy



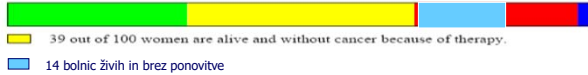
Decision: Hormonal Therapy



Decision: Chemotherapy



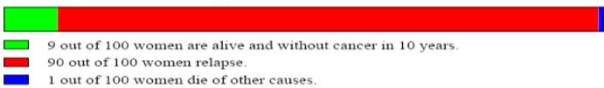
Decision: Combined Therapy



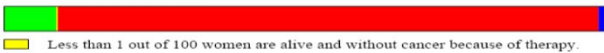
Age: 48 General Health: Excellent

Estrogen Receptor Status: Negative Histologic Grade: 3
 Tumor Size: 3.1 - 5.0 cm Nodes Involved: > 9
 Chemotherapy Regimen: Second Generation Regimen

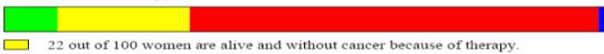
Decision: No Additional Therapy



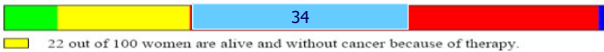
Decision: Hormonal Therapy



Decision: Chemotherapy



Decision: Combined Therapy



Vloga pri ozdravitvi - rak debelega črevesa



Vloga pri zazdravitvi

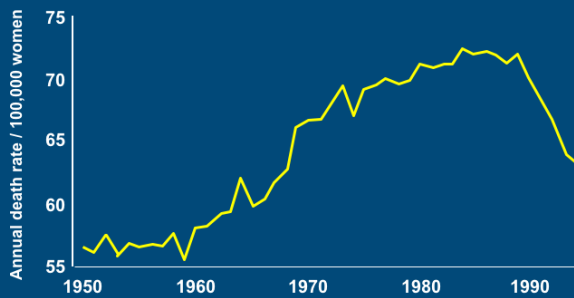
- Težko objektivno vrednotenje
 - Podaljšanje srednjega (mediano) preživetja (pri citistatiki ponavadi za nekaj mesecev)
 - Izboljšanje kvalitete življenja
- Bolnik, svojci in lečeči zdravnik iščejo nove in nove opcije
- Situacija v internistični onkologiji, ko sta najbolj potrebna strokovno znanje in veščina komunikacije

Cilj zdravljenja v onkologiji



Zmanjšanje umrljivosti in
boljša kvaliteta življenja

Mortality from Breast Cancer in United Kingdom, 1950-1995 (mean rates at ages 35-69)

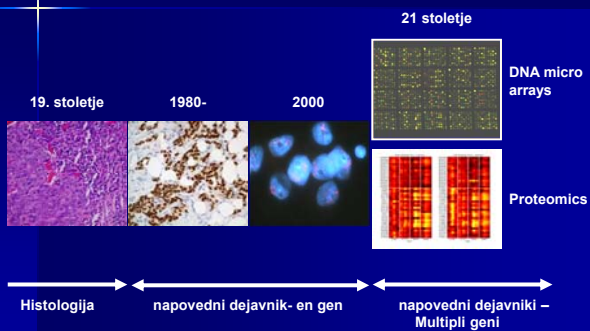


Richard Peto, 1998

Zmanjšanje umrljivosti in boljša kvaliteta življenja

1. Primarna preventiva
 - Življenjski slog
 - Zdravila
2. Sekundarna preventiva
 - Presejanje (cerviks, dojka, danko in d.č.)
3. Strokovno zdravljenje
 - Nemutilantna radikalna kirurgija
 - Kvalitetna dobro planirana radioterapija
 - "Tarčno" sistemsko zdravljenje (zaradi cene zdravlil izvedljivo le pri omejenem številu bolnikov)

Zaključek



OSNOVNI PRINCIPI CITOSTATSKEGA IN BIOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA SOLIDNIH RAKOV

Dr. Janja Ocvirk, dr.med.

PRINCIP KEMOTERAPIJE

Uničevanje rakastih celic s kemično snovjo.

Večina citostatikov deluje na DNK.

CILJ KEMOTERAPIJE

- Čim bolj selektivno uničevanje rakastih celic
- čim manj učinkovanja na zdrave celice

Rakaste celice so bolj občurljive za citotoksično delovanje zaradi:

- svoje celične kinetike
- biologije
- proliferativnih značilnosti

VPLIV CITOSTATIKOV NA TUMOR

Je odvisen od rastnih značilnosti tumorja.

- sorazmeren številu celic, ki sintetizirajo DNK
- obratnosorazmeren rasti tumorja

DELITEV CITOSTATIKOV

FAZNOSPECIFIČNI

- etopozid
- metotreksat
- vinkristin
- vinblastin
- merkaptopurin
- taksani

FAZNONESPECIFIČNI

- antraciklini
- alkilizirajoči agensi
- 5 fluorouracil
- kapecitabin
- dakarabazin
- temozolomid
- mitomicin c

PO NAČINU DELOVANJA DELIMO CITOSTATIKE:

- alkilante
- antimetabolite
- antibiotike z antutumorskim učinkom
- zaviralce delitvenega vretena

ALKILANTI

Delujejo na prečne vezi v DNK.

- **dušikovi imperiti** - ciklofosamid, ifosfamid
- **alkilsulfonati** - busulfan
- **derivati nitrogen mustarda** - melfalan, klorambucil
- **triazeni** - dakarabazin, temozolomid
- **spojine platine** - cisplatin, karboplatin, oksaliplatin
- **aziridini** - tiotepa

ANTIMETABOLITI

Delujejo na biosintezo jedrnih kislin.

- analogi folne kisline - metotreksat
- purinski analogi - merkaptopurin
- pirimidinski analogi - 5 fluorouracil, arabinozid C, gemcitabin

ANTIBIOTIKI Z ANTITU. UČINKOM

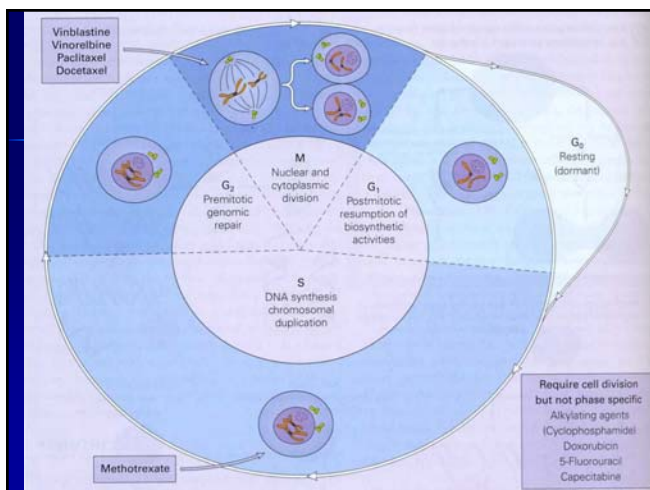
Delujejo na DNK.

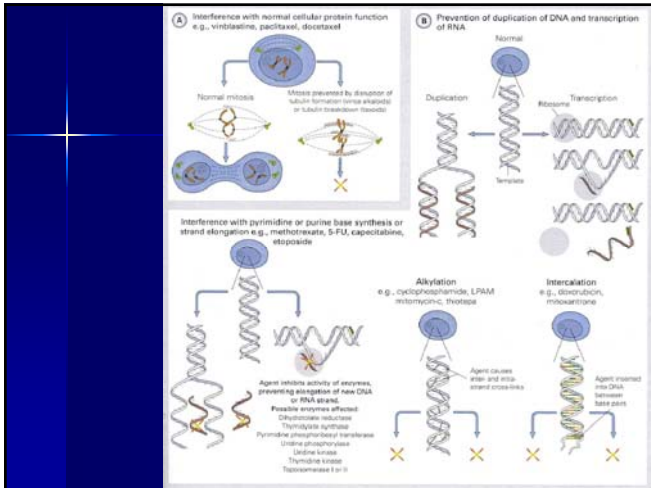
- antraciklini - epidokсорubin, dokсорubin, mitoksantron, idarubicin
- mitomicin - mitomicin C
- bleomicin

ZAVIRALCI DELITVENEGA VRETENA

Delujejo na delitveno vreteno.

- vinka alkaloidi - vinblastin, vinkristin, vindezin, vinorelbin
- taksani – paclitaksel, docetaksel
- podofilini - etopozid, tenipozid





INTENZIVNOST DELOVANJA

- absorpcija
- vezava
- distribucija
- metabolizam
- izločanje
- prekrvavljenost tumorja
- velikost tumorja

UČINKOVITOST CITOSTATIKA

- koncentracija zdravila v tumorju
- čas učinkovanja
- odmerek zdravila
- časovni razmik med odmerki

APLIKACIJA CITOSTATIKOV

SISTEMSKA

- **intravenozna** - bolusna infuzija
kratkotrajna infuzija
večurna (kontinuirana) inf.
- intramuskularna
- subkutana
- **oralna**

APLIKACIJA CITOSTATIKOV

LOKALNA

- regionalna - intraarterijska
intraportalna
- intrakavitalna - intraperitonealna
intraplevralna
intravezikalna
intratekalna

TARČNO ZDRAVLJENJE

- Učinkuje na določene molekule, ki so veliko bolj izražene na/v rakastih celicah kot normalnih
- Vpleta se v procese, ki so pomembni v rasti in razmnoževanju rakastih celic

KOT MOŽNE TARČE SO

- Apoptoza (antisens oligonukleotidi, proteasomski inhibitorji)
- Celični matriks (inhibitorji metaloproteaz)
- Tumorske vakcine
- Angiogeneza
- Signalne poti

ANGIOGENEZA

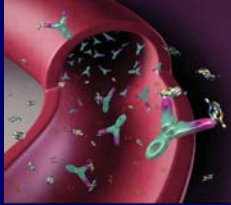
- Zaviranje angioneogeneze zmanjša prehrano in s tem rast tumorja.
- Tarče za zaviranje angiogeneze so žilni rastni dejavniki, zdravila pa protitelesa proti njim.

BEVACIZUMAB - Avastin®



- Rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo proti VEGF, so razvili iz mišjega anti-VEGF protitelesa (Mab A4.6.1)
 - 93% protitelesa je človeškega izvora
 - Prepozna vse izoforme človeške VEGF molekule
 - Razpolovni čas znaša 21 dni

BEVACIZUMAB - delovanje



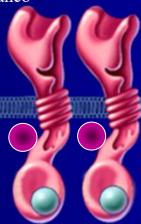
- Z nevtralizacijo molekul VEGF Avastin prepreči njihovo vezavo na receptorje
- Avastin prepreči učinek molekul VEGF na endotelij:
 - Zavre proliferacijo in migracijo endotelnih celic
 - Uravna prepustnost žilja in intersticijski pritisk
 - Povzroči regresijo tumorskega žilja

SIGNALNE POTI

- So številne in kompleksne, zaviramo jih lahko na različnih nivojih.
- Kot tarče so lahko
 - rastni dejavniki in njihovi receptorji, ki jih inhibiramo s protitelesi
 - tirozin kinaze – TK inhibitorji
 - farnezil transferaze - FTI

USMERJENO DELOVANJE NA HER-R

Ekstracelularni pristop
Se veže na receptor
Prepreči vezavo liganda
Lahko ima pripeto toksično substanco
Inhibira dimerizacijo



Intracelularni pristop
Inhibicija TK

ZUNAJCELIČNI PRISTOP

učinkovina	značilnosti	tarča	vrsta tumorja	faza razvoja
trastuzumab (Herceptin™)	humanizirano	HER2	dojka, želodec	na tržišču
pertuzumab (Omnitarg™)	humanizirano	HER2	dojka, ovari, prostata, NSCLC	faza II
cetuximab	kimerno	HER1	kolon, H&N	na tržišču
MDX-447	bispecifično	HER1/CD64		faza II
h-R3	humanizirano	HER1		faza II
EMD-7200	humanizirano	HER1	H&N	faza I
ABX-EGF	humano	HER1	ledvica	faza I

Mendelsohn J, Baselga J. J Clin Oncol 2003;21:2787-99

ZNOTRAJCELIČNI PRISTOP

učinkovina	ireverzibilna	tarča	vrsta tumorja	faza razvoja
gefitinib	ne	HER1	NSCLC, H&N, prostata	na tržišču
erlotinib (Tarceva™)	ne	HER1	NSCLC, H&N, ovari	na tržišču (v ZDA)
GW2016	ne	HER1/2	dojka	faza III
CI-1033	da	Pan HER	koža	faza II
EKB-569	da	HER1	kolon	faza II
AEE-788	ne	HER1/2	-	faza I

Mendelsohn J, Baselga J. J Clin Oncol 2003;21:2787-99

TIROZINKINAZNI INHIBITORJI

IMATINIB - Glivec®

- Kapsule, 1x dnevno z obrokom hrane.
- Presnova poteka preko jeter.
- Medsebojno delovanje z ketokonazolom, itrokonazolom, eritromicinom, simvastatini, ciklosporinom, pimozidom, varfarinom...

Zdravljenje metastatski GIST – 1 letno preživetje 88%.

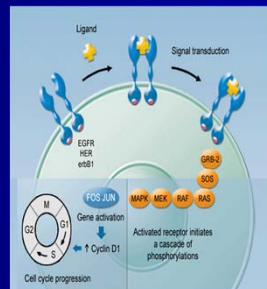
TIROZINKINAZNI INHIBITORJI

GEFITINIB (Iressa®), ERLOTINIB (Tarceva®)

- Podoben farmakološki profil
- Blokira znotraj celično signalno pot
- Tablete, vsakodnevno jemanje
- RR 10-20% pri bolnikih z mutacijo EGFR (ženske, nekadilci, adenoca), izboljša kakovost življenja v 24%
- Erlotinib v monokemoterapiji

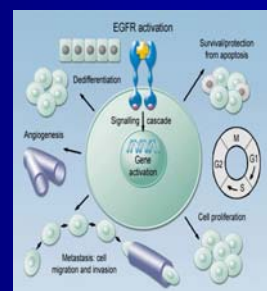
MONOKLONALNA PROTITELESA

- Rastni dejavniki aktivirajo receptorje epidermalnih rastnih dejavnikov (EGFR)
- Receptorska dimerizacija sproži znotrajcelično signalno kaskadno pot, aktivacijo genov in stimulacijo napredovanja celičnega ciklusa



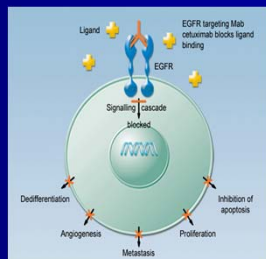
MONOKLON. PROTITELESA

- Celice večine solidnih tumorjev na membranah prekomerno kopičijo EGFR
- Slab napovedni dejavnik, povečano tveganje za razsoj, krajše preživetje, slabši odgovor na zdravljenje s KT in resistenca



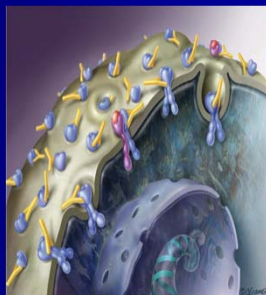
CETUXIMAB- Erbitux®

- Blokira HRE 1 receptor
- Lastna antitumorska dejavnost
- Poveča učinek KT in RT
- Izboljša celokupno preživetje in lokoregionalno kontrolo
- Uporaba CRC, NSLC, glava in vrat



TRASTUZUMAB - Herceptin®

- Prepreči vezavo rastnih faktorjev in aktivacijo signala v celici
- Sproži od protiteles odvisno celično citotoksičnost (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity ADCC)
- Vodi do internalizacije in degradacije receptorja
- Sproži downregulacijo → zmanjša število HER2 heterodimerov
- Uporaba – HER2 + ca. dojke



ZAKLJUČKI

- Zdravljenje s citostatiki je ustaljen način zdravljenja.
- Dopolnjuje lokalne načine zdravljenja.
- Zdravljenje raka je lahko uspešno samo, če sta izbira in doza citostatikov pravi, ga izvajamo redno in v pravih časovnih zaporedjih, stranske učinke pa pravočasno prepoznamo in ustrezno obravnavamo.

ZAKLJUČKI

- Dodatek bioloških zdravil poveča učinek KT in podaljša preživetje.
- Dodatno bistveno ne vpliva na kakovost življenja.
- Sopojava so sprejemljivi.

HORMONSKO ZDRAVLJENJE RAKA

Tanja Čufer

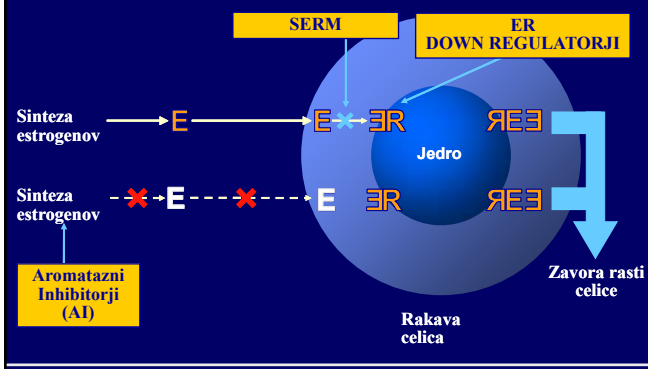
Hormonsko odzivni raki in domet hormonskega zdravljenja (HZ)

- **HR+ rak dojke**
 - Dopolnilno zdravljenje: izboljšanje celokupnega preživetja (OS) = večji delež ozdravljenih
 - Zdravljenje metastatske bolezni : podaljšanje preživetja = boljša 2-, 5-, 10-letna preživetja
- **Rak prostate**
 - Dopolnilno zdravljenje lokalno omejene in lokalno napredovale bolezni: izboljšanje celokupnega preživetja (OS)
 - Zdravljenje metastatske bolezni: podaljšanje preživetja
- **Drugi raki**
 - Rak materničnega telesa, rak ledvic, rak jajčnikov: določen delež odgovorov (zmanjšanje merljivih tu mas) na zdravljenje

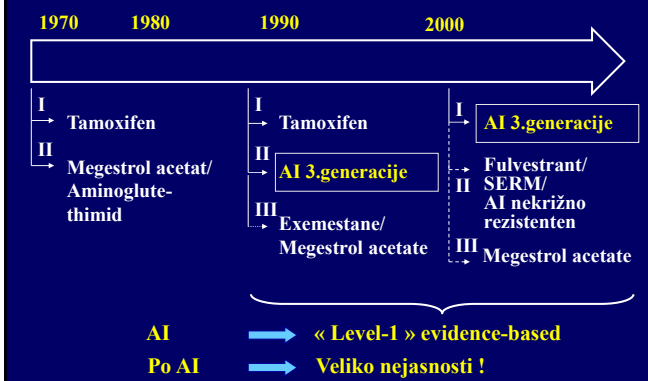
Hormonsko zdravljenje raka dojk

- **Kastracija**
 - Ovarijska ablacija (OA) z krg ali RT
 - Ovarijska supresija (OS) z LHRH agonisti
- **Antiestrogeni**
 - SERM: tamoxifen, toremifen
 - "downregulator" ER: fulvestrant
- **Aromatazni inhibitorji nove generacije**
 - Nesteroidni inhibitorji: anastrozol, letrozol
 - Steroidni inaktivatorji: exemestan
- **Progestini**
 - Megestrol acetat

Mehanizem delovanja HZ pri HR+ raku dojk



Hormonsko zdravljenje metastatskega raka dojk (MRD) v pomenopauzi



Mesto AI nove generacije v zdravljenju MRD

Prva linija zdravljenja

- AI so učinkovitejši od tamoxifena (več odgovorov, daljši TTP, brez razlik v OS), manj neželenih učinkov (TE, GVT, krvavitev iz nožnice) ^{1,2,3,4}

1- Nabholz, JCO 2000; 2- Bonneterre. J CO 2000; 3- Mouridsen, JCO 2001; 4- Paridaens, Proc ASCO. 2004.

Kaj po AI ?

Malo na dokazih temelječih podatkov!

- Exemestan po AG¹: RR 26%, TTP 5 mes
- Exemestane po AI 1. ali 3.generacije²: RR 6.6%, TTP 3.6 mes; po AI 3.generacije: RR: 4.8%, TTP 3.2 mes
- Tamoxifen po anastrozolu³: RR 10% TTP 6.7 mes
- Fulvestrant po AI⁴: CB 41%

1-Thürlimann, EJC 1997; 2-Lonning, JCO 2000; 3-Thürlimann, BCRT 2004; 4- Perey, BCRT 2002.

Hormonsko zdravljenje MRD v premenopauzi

Malo na dejstvih temelječ (EB) podatkov. Večina bolnic pomenopauznih po predhodni KT !

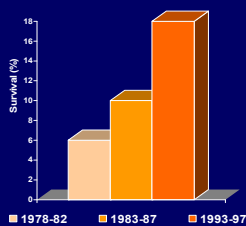
- **Tamoxifen ali Tam + LHRH agonist ?** Meta-analiza 4 raziskav, 506 bolnic: značilno boljši OS pri Tam + LHRH agonist (za 22% manjše RT smrti; za 30% manjše RT progressa) ¹
- **Vloga AI pri premenopauznih bolnicah?** (ni podatkov, KR kombinacije z OS so v teku)

1-Klijn, JCO 2001

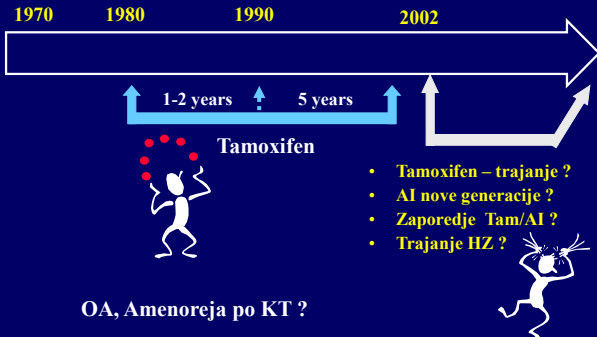
Osnovni principi hormonskega zdravljenja MRD

- HR+ MRD je zazdravljiva bolezen, srednja preživetja okoli 5 let
- HR+ RD se zdravi s HZ
- Zaporedje HZ ne vpliva bistveno na preživetje
- Vsako od HZ nudi dodatne možnosti zazdravitve in podaljša celokupno preživetje
- Neželeni učinki HZ so pri MRD skoraj zanemarljivi

5-letna preživetja MRD v Sloveniji



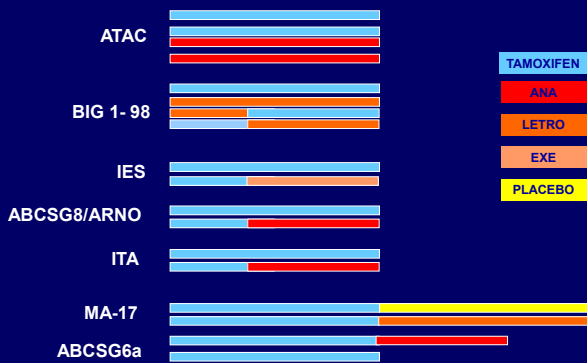
Hormonsko zdravljenje operabilnega raka dojk



Dobrobit tamoxifena ER+ operabilnem raku dojk (Lancet 2005)

Tamoxifen	HR ponovitve	HR smrti
Tam vs nič	0.59	0.69
Tam+CT vs CT	0.69	0.76
< 50 let	0.56 - 0.71	0.61-0.76
≥ 50 let	0.66- 0.49	0.63- 0.76
10 let vs 5 let	0.93 (NS)	0.92 (NS)
V 1.letu	0.47	0.71
Med 2.- 4.letom	0.58	0.68
Med 5.- 9.letom	0.69	0.65
Po 10.letu	1.01 (NS)	0.76

Načrt raziskav dopolnilnega zdravljenja z AI v pomenopauzi z objavljenimi izsledki



Glavni izsledki do sedaj objavljenih sedmih raziskav dopolnilnega zdravljenja z AI

Začetno zdravljenje

- ATAC, anastrozol
 - BIG1-98, letrozol
- N = 14341; MFU = 68m, 26m

Zamenjava po Tam

- IES, exemestan
 - ITA, anastrozol
 - ABCSG/ARNO, anastrozol
- N = 8384; MFU = 37m, 52m, 28m

Nadaljevanje AI po Tam

- MA17, letrozol
 - ABCSG6a, anastrozol
- N = 5953; MFU = 29m, 60 m

- Vse tri vrste raziskav
- Z vsemi tremi AI so pokazale primerljivo

26 to 58% zmanjšanje relativnega tveganja za ponovitev

40-50% zmanjšanje relativnega tveganja za rak druge dojke

2 – 5% absolutno izboljšanje preživetja brez ponovitve

Izboljšanje preživetja ? (še ni dokazano)

Pomen AI v dopolnilnem zdravljenju raka dojke- neodgovorjena vprašanja

Empirične raziskave

ATAC, BIG, IES, MA17
ARNO, TEAM

SOFT, TEXT,
PERCHE

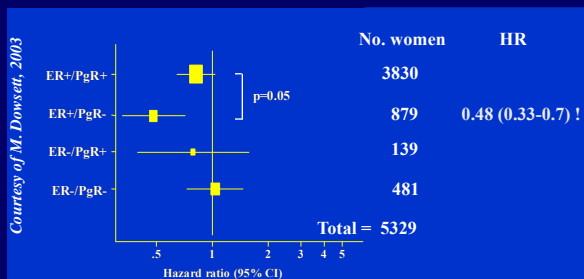
Kasna toksičnost
Celokupno preživetje
Optimalen začetek
Optimalno trajanje

AI v premenopauzi

Translacijske raziskave

- Odgovor na HR, HER2, genski podpis
- Kombinacija z drugimi tarčnimi zdravili

Anastrozole v primerjavi s tamoxifenom Analiza učinkovitosti glede na ER/PR (ATAC)



But formal statistical test of interaction NOT SIGNIFICANT
Question : is PgR a surrogate for HER2 ?

Modeli odločanja temelječi na dosedanjih izsledkih

- Cuzick J, BRJ 2005: večja dobrobit pri takojšnjem začetku AI
- Punglia RS, JCO 2005: večja dobrobit pri kasnejši zamenjavi za AI



Takojšnja uvedba AI je smiselna:

- Visoko tveganje ponovitve bolezni po TN
- Dvom v učinkovitost AI glede na HR in/ali HER2
- Kontraindikacije za Tam

Dopolnilno hormonsko zdravljenje v premenopauzi

- Tamoxifen 5 let, sam ali po KT, zmanjša RT ponovitve bolezni in smrti, Overview 1998, Overview 2005
- OA ali OS, sama zmanjša RT ponovitve bolezni in smrti; doda k KT pri mlajših od 40 let; Overview 1996, 2005



Standardno hormonsko zdravljenje 2005:

Tam 5 let ; OA/OS; Tam + OA/OS

Dopolnilno hormonsko zdravljenje v premenopauzi- dejstva in dileme glede kombinacije z KT

Samo HT je enako učinkovita kot samo KT

- OS + Tam = KT (ABCSG5); OS = KT (ZEBRA)

Premenopauzne HR+ bolnice imajo značilno slabše preživetje brez HT, ne glede na KT

- IBCSG, SWOG, NSABP retrogradna analiza (Goldhirsch, J NCI 2001)

Ali KT kaj doda k HT z popolno estrogeno blokado ?

- OS+Tam = OS+Tam+KT (preliminarni izsledki IBCSG 11-93)

- INT-0101 : CAF vs CAF+OS vs CAF+OS+Tam

- Tam+OS je boljše kot samo OS ob KT
- CAF z amenorejo podobno učinkovit kot CAF+OS
- Samo CAF brez amenoreje zelo salbo preživetje



Raziskave v teku: SOFT, TEXT, PERCHE

Hormonsko zdravljenje raka prostate

- **Androgena supresija (AS)**
 - Orhiektomija
 - LHRH agonist (leuprolid, goserelin, buserelin)
- **Antiandrogeni**
 - Nesteroidni: flutamid, bicalutamid
 - Steroidni: ciproteron acetat
- **Ostala HZ**
 - Estrogeni
 - Kortikosteroid
 - Aminoglutetimid
 - Progestini

Zdravljenje metastaskega raka prostate

- **Sistematičen pregled in meta-analiza 10 raziskav, 1908 bolnikov¹**
 - Enako preživetje po orhiektomiji ali LHRH agonistih
 - Različni LHRH agonisti enako učinkoviti
 - Samo antiandrogeni nekoliko manj učinkoviti od LHRH agonistov
 - Maksimalna androgena blokada (MAB) ni učinkovitejša od monoterapije
- **Meta-analiza PCTCG: 27 raziskav, 8275 bolnikov²**
 - 5-letno OS MAB vs. AS: 25% vs 23%(NS)

1-Seidenfeld, Ann Intern Med, 200; PCTCG, Lancet 2000

Učinkovitost HZ glede na vrsto in red zdravljenja

- **HZ prvega reda**
 - AS + antiandrogen prvi mesec
 - RR 70- 80%, TTP 1-2 leti
- **HZ drugega reda**
 - Dodatek, odtegnitev ali zamenjava AA
 - Ketokonazol, estramustin, estrogen, aminoglutetimid
 - RR okoli 40%, TTP pod 1 leto

Učinkovitost HZ pri omejenem in pri lokalno napredovalem raku prostate

- Lokalno napredovali rak prostate
 - Dolgotrajna AS ob in po RT značilno izboljša lokalno kontrolo, DFS in OS¹²
 - Lokalno omejen rak prostate stadija II
 - 1 pozitivna raziskava, 206 bolnikov; AS 6 mesecev izboljša OS
- ➔ Potrebne dodatne raziskave

1-Bolla, Lancet 2002; Horwitz, Int J Radiol Oncol 2001; 3- D' Amico, Jama 2004

Zgodnji rak dojke – Vpliv na umrljivost za rakom dojk

Zdravljenje	Relativno zmanjšanje umrljivosti
■ Lokalna zdravljenja	≈ 10%
■ Hormonsko zdravljenje	≈ 30%
■ Kemoterapija (A-based)	≈ 20%
Skupaj	≥ 50% !!!

Adapted from R. Peto

Barbara Jezeršek Novaković

Osnovni principi sistemskega zdravljenja limfomov

Onkološki inštitut, Oddelek za internistično onkologijo

maligni limfomi

➤so heterogena skupina novotvorb, ki nastanejo zaradi trajnega nenadzorovanega razraščanja celic limfatičnega tkiva

➤so klonske bolezni, ki nastanejo z maligno preobrazbo ene celice limfatične vrste T, B ali NK

➤delimo jih na **ne-Hodgkinove limfome (NHL)** in **Hodgkinov limfom (HL)**

Lymphomas. In: Cancer, Principles and Practice of Oncology. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005:1939-2077.

zdravljenje bolnika z limfomom

Bolnike z malignimi limfomi zdravimo večinoma kombinirano – to je s **sistemsko kemoterapijo** ali **imunsko terapijo** ter z **obsevanjem**. Kirurško zdravljenje prihaja redko v poštev.

Več kot 80% bolnikov z limfomi vsaj enkrat v življenju prejema sistemsko terapijo.

Odločitev o zdravljenju mora biti za vsakega bolnika individualna – upoštevamo **histološki tip** bolezni, njeno **razširjenost** (klinični stadij bolezni) in bolnikovo splošno stanje.

razvrstitev limfoidnih novotvorb SZO

Nezreli limfomi B

- Limfoblastni limfom B/levkemija B

Periferni limfomi B

- Kronična limfatična levkemija B/ drobnocelični limfocitni limfom
- Prolimfocitna levkemija B
- Limfoplazmicitni limfom
- Dlakastocelična levkemija
- Ekstranodalni limfom marginalne cone/MALTom
- Splenični limfom marginalne cone z/brez vilusnih limfocitov
- Nodalni limfom marginalne cone z/brez monocitoidnih celic
- Plazmocitom
- Folikularni limfom
- Limfom plaščnih celic
- Difuzni velikocelični limfom B
- Burkittov limfom/levkemija

razvrstitev limfoidnih novotvorb SZO

Nezreli limfomi T

- Limfoblastni limfom T/levkemija T

Zreli (periferni) limfomi T/NK

- Levkemični
 - Prolimfocitna levkemija T
 - Granularnocelična levkemija T
 - Agresivna levkemija celic NK
 - Limfom T odraslih/levkemija T odraslih (HTLV-1 pozit.)
- Ekstranodalni
 - Ekstranodalni limfom NK/T, nazalni in nazalnega tipa
 - Limfom T z enteropatijo
 - Hepatosplenični gama delta limfom T
 - Podkožni panikulitisu podoben limfom T
 - Fungoidna mikoza/Szaryjev sindrom
 - Primarna kožna CD30 pozit. limfoproliferativna bolezen
 - Primarni kožni anaplastični velikocelični limfom
 - Limfomatoidna papuloza
 - Vmesne oblike
- Nodalni
 - Periferni limfom T, brez drugih oznak
 - Angioimunoblastni limfom T
 - Sistemski anaplastični velikocelični limfom

razvrstitev limfoidnih novotvorb SZO

Hodgkinov limfom

- Nodularna oblika limfocitne predomance
- Klasični Hodgkinov limfom/bolezen
 - Z limfociti bogati tip
 - Mešanocelični tip
 - Tip nodularne skleroze
 - Tip limfocitne deplecije

Neklasificirani limfomi

World Health Organization classification of Tumors: Pathology and Genetics: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. Lyon: IARC Press 2001:208-9.

določitev kliničnega stadija bolezni

Stadij I: prizadeto eno področje bezgavk (I) ali omejeno prizadet eden nelimfatičen organ ali tkivo (I.E);

Stadij II: prizadeti sta dve ali več skupin bezgavk na isti strani prepone (II) ali omejeno prizadet eden nelimfatičen organ ali tkivo in ena ali več skupin bezgavk na isti strani prepone (II.E);

Stadij III: obolele so bezgavke nad in pod prepono (III), lahko je sočasno omejeno prizadet eden nelimfatičen organ ali tkivo (III.E) ali vranica (III.S) ali oboje (III.E.S);

Stadij IV: difuzno ali diseminirano prizadet eden ali več nelimfatičnih organov samostojno ali skupaj z bezgavkami.

Dodatne oznake:

A – brez splošnih (B) simptomov

B – prisotni splošni (B) simptomi

X – velika tumorska masa

Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report on the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res 1971; 31:1860-1.

ocena bolnikovega splošnega stanja (WHO)

0 bolnik opravlja vse običajne aktivnosti brez omejitev;

1 bolnik ni sposoben težjih fizičnih obremenitev, vendar je pokreten in lahko opravlja lažja dela;

2 bolnik je pokreten in lahko skrbi sam zase, vendar ne zmore nikakršnega dela; pokonci je več kot polovico dneva;

3 bolnik je le omejeno sposoben skrbeti sam zase; vezan je na stol ali posteljo več kot polovico dneva;

4 bolnik je popolnoma nesposoben skrbeti sam zase; v celoti je vezan na stol ali posteljo.

mednarodni prognostični indeks za bolnike do 60 let starosti (IPI)

>klinični stadij bolezni (stadij I ali II – lokalizirana bolezen / stadij III ali IV – razširjena bolezen),

>bolnikovo splošno stanje (0 ali 1 / ≥ 2),

>vrednost serumske laktatne dehidrogenaze (≤ 1 krat povišana vrednost / >1 krat povišana vrednost).

Rizične skupine glede na IPI in njihovo 5-letno preživetje:

Nizek IPI (0) 83%

Nizek srednji IPI (1) 69%

Visok srednji IPI (2) 46%

Visok IPI (3) 32%

Shipp M, Harrington D, Anderson J, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphomas. N Engl J Med 1993; 329:987-94.

smernice prvega zdravljenja bolnika z NHL

> indolentni limfomi in kronične levkemije

Klinični stadij I ali II
operacija in/ali obsevanje

Klinični stadij III ali IV
opazovanje - dokler je bolezen stabilna
monokemoterapija (Levkeran, Fludarabin)
polikemoterapija brez antraciklinov (COP, FC)
polikemoterapija z antraciklini (CHOP, FM)
imunoterapija ± kemoterapija (Rituximab ± CHOP)
obsevanje

Hallek M, Stabel RA, Greil R. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of chronic lymphocytic leukemia. Ann Oncol 2005;16(Suppl 1):150-1.
Hiddemann W, Dreyling M, Stabel RA. Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed follicular lymphoma. Ann Oncol 2005;16(Suppl 1):156-7.
www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/adult_treatment/lymphoma

smernice prvega zdravljenja bolnika z NHL

> agresivni limfomi

Burkitt-ovi limfomi, Burkittovemu podobni limfomi in T ali B celični limfoblastni limfomi/levkemije

BFM protokol

velikocelični anaplastični limfomi (neT-neB celični ali T celični), B celični velikocelični limfomi s presežkom T limfocitov, primarni mediastinalni limfomi s sklerozo

ACVBP ± obsevanje

ostali agresivni limfomi

CHOP ± obsevanje

■ Pri vsakem bolniku je potreben individualen pristop.

Jost LM, Kloke O, Stabel RA. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed large cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2005;16(Suppl 1):158-9.
Shipp MA, Ambinder RF, Appelbaum FR, et al. NCCN Preliminary Non-Hodgkin's Lymphoma Practice Guidelines. Oncology 1997;11:281-346.
www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/adult_treatment/lymphoma

smernice prvega zdravljenja bolnika z NHL

> difuzni velikocelični B limfom ali folikularni limfom gradus III

■ **stadij III, IV ali II.X** (X pomeni velik mediastinum ali tumorsko maso, ki je večja kot 10 cm v premeru) – Rituximab-CHOP in obsevanje ostanka bolezni

Trajanje terapije – praviloma 8 ciklusov oz. do popolnega odgovora plus 2 ciklusa (vendar najmanj 6 ciklusov).

■ **stadij I.X** (vendar le, če je velik mediastinum) – 6 x Rituximab-CHOP in obsevanje prizadete regije

Jost LM, Kloke O, Stabel RA. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed large cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2005;16(Suppl 1):158-9.
www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/adult_treatment/lymphoma

smernice prvega zdravljenja bolnika z NHL

>velikocelični B mediastinalni limfom s sklerozo (CD20 pozitivni)

- stadij III, IV in II.X – 6 x Rituximab-ACVBP in obsevanje ostanka
- stadij II – 6 x ACVBP in obsevanje prizadetih regij
- stadij I.X (vendar le, če je velik mediastinum) – 4 x Rituximab-ACVBP in obsevanje prizadete regije
- stadij I – 4 x ACVBP in obsevanje prizadete regije

Jost LM, Kloke O, Stahel RA. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed large cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2005;16(Suppl 1):158-9.
www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/adult_treatment/lymphoma

smernice prvega zdravljenja bolnika s HL

Klinični stadij I ali II + ugodni napovedni dejavniki
ABVD x 4 + obsevanje prizadetih regij

Klinični stadij I ali II + neugodni napovedni dejavniki
BEACOPP v bazalnih odmerkih x 4 + obsevanje prizadetih regij

Klinični stadij III ali IV
BEACOPP v eskaliranih odmerkih x 4 in BEACOPP v bazalnih odmerkih x 4 ± obsevanje ostanka bolezni ali prizadetih regij, kjer je bila izhodiščno bolezen zelo obsežna

Jost LM, Stahel RA. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of Hodgkin's disease. Ann Oncol 2005;16(Suppl 1):154-5.
www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/adult_treatment/lymphoma

smernice zdravljenja ponovitev NHL

Indolentni limfomi in kronične levkemije

kemoterapija po shemah:
Levkeran ± kortikosteroidi,
COP,
CHOP,
FC,
FM,
VIM,
CBVPP,
imunoterapija + kemoterapija.

Izbor sheme je odvisen od dosedanjega zdravljenja, obsega in lokalizacije ponovitve ter bolnikovega splošnega stanja; po doseženem popolnem ali delnem odgovoru s konvencionalno kemoterapijo prihaja v poštev tudi visokodozno zdravljenje.

www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/adult_treatment/lymphoma

smernice zdravljenja ponovitev NHL

Agresivni ne-Hodgkinovi limfomi

kemoterapija po shemah:

VIM,
CBVPP
VACPE,
DHAP,
ev. reindukcija BFM protokola,
Gemcitabin,
imunoterapija + kemoterapija.

Izbor sheme je odvisen od dosedanjega zdravljenja, obsega in lokalizacije ponovitve ter bolnikovega splošnega stanja; po doseženem popolnem ali delnem odgovoru s konvencionalno kemoterapijo prihaja v poštev tudi visokodozno zdravljenje.

Jost LM, Stahel RA. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of relapsed large cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2005;16(Suppl 1):160-1.
www.cancer.gov/cancerinfo/pda/adult_treatment/lymphoma

smernice zdravljenja ponovitev HL

kemoterapija po shemah:

ABVD,
MOPP,
MOPP/ABV,
ChlVPP,
VIM,
CBVPP,
Gemcitabin,
imunoterapija + kemoterapija.

Izbor sheme je odvisen od dosedanjega zdravljenja, obsega in lokalizacije ponovitve ter bolnikovega splošnega stanja; po doseženem popolnem ali delnem odgovoru s konvencionalno kemoterapijo prihaja v poštev tudi visokodozno zdravljenje.

Jost LM, Stahel RA. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of Hodgkin's disease. Ann Oncol 2005;16(Suppl 1):154-5.
www.cancer.gov/cancerinfo/pda/adult_treatment/lymphoma

najpogostejši zapleti zdravljenja

Najpogostejši zgodnji zapleti zdravljenja

- Supresija kostnega mozga s posledično nevtropenijo in/ali trombocitopenijo in/ali anemijo
- Navzeja, bruhanje, diareja
- Stomatitis
- Okužbe
- Alopecija
- Periferne polinevropatije in encefalopatije
- Kardiomiopatija
- Pnevmonitis
- Amenoreja in prehodna sterilnost

najpogostejši zapleti zdravljenja

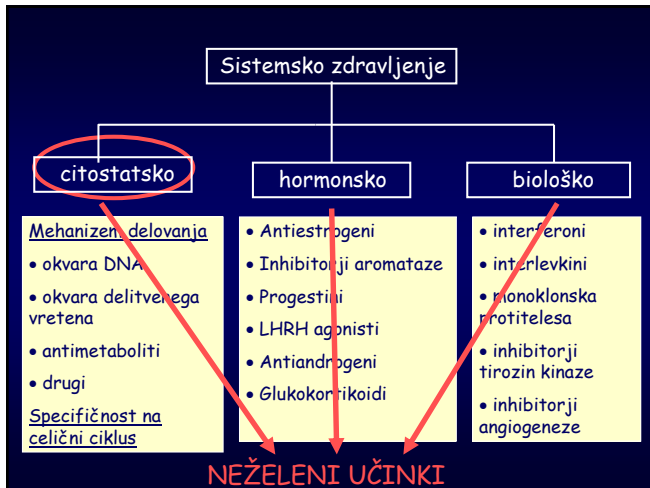
Najpogostejše pozne posledice zdravljenja

- Sekundarni malignomi (karcinom dojke, ščitnice, pljuč, mielodisplastični sindromi in akutne levkemije) - pri 2 do 3 % bolnikov
- Trajna sterilnost - delež bolnikov s tem zapletom je odvisen od vrste kemoterapevtskega zdravljenja
- Kardiovaskularni zapleti – koronarna ateroskleroza, prizadetost miokarda (po kemoterapiji, ki vsebuje antracikline), okvare prevodnega sistema srca
- Pljučna fibroza (po kemoterapiji, ki vsebuje bleomicin)
- Periferne nevropatije in encefalopatije
- Utrujenost



PODPORNO ZDRAVLJENJE OB SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU RAKA

Bojana Pajk
Onkološki Inštitut Ljubljana
Dan Internistične Onkologije October 2005



Dejavniki, ki vplivajo na neželene učinke zdravljenja s citostatiki

- Vrsta in odmerek citostatika
- Lastnosti bolnika in bolezni
 - Stanje zmogljivosti bolnika (performance status)
 - Razširjenost rakave bolezni
 - Spremljajoče bolezni
 - Starost bolnika
- Farmakokinetika, farmakodinamika citostatikov in interakcije citostatikov z drugimi zdravili
- Sočasno obsevanje

Ukrepi za preprečitev oz. zmanjšanje neželenih učinkov zdravljenja

- Pravilen izbor in odmerek citostatika/ov
- Pravilna aplikacija zdravila
- Pravilna in skrbna nega bolnika
- **Pravilen izbor podporne terapije**
- Obveščенost bolnika o neželenih učinkih in njihovem preprečevanju

Neželeni učinki citostatikov

Akutni

Takojšnji (v min):

- Hipersenzitivne reakcije
- Motnje ritma
- Hipo/hipertenzija
- Ekstravazacija

Zgodnji (v nekaj urah):

- **Slabost/bruhanje**
- Gripozno stanje
- Sindrom hitrega razpada tumorja
- Flebitis
- Cistitis

Subakutni

Po nekaj dneh:

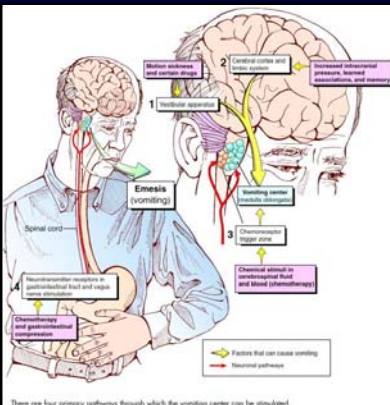
- **Vnetje sluznic**
- Driska/zaprte
- AOL
- **Mielosupresija**
- Periferna neuropatija
- anoreksija
- "fatigue"

Kronični

Po nekaj tednih, mesecih ali letih:

- Alopecija
- Hiperpigmentacija kože
- Okvare nohtov
- Okvare organov
- Zmanjšana reprodukcijska sposobnost
- Teratogenost in kancerogenost

SLABOST IN BRUHANJE (S/B)

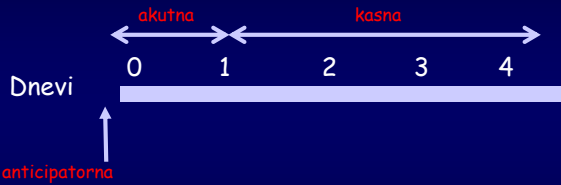


Neurotransmiterji udeleženi pri pojavu S/B

- ✓ serotoninški (5HT3)
- ✓ dopaminski
- ✓ acetilholinski
- ✓ glukokortikoidni
- ✓ histaminski
- ✓ kanaboidni
- ✓ opioidni
- ✓ neurokinin-1 (NK1)

Vrste slabosti in bruhanja

Po kemoterapiji



"Prebijajoča" (breakthrough) - kljub preventivnemu antiemetičnemu zdravljenju in zahteva dodatno zdravljenje

Refraktorna - kljub dodatnemu antiemetičnemu zdravljenju

Kronična - bolniki z napredovalo boleznijo - različni vzroki

Dejavniki tveganja za slabost/bruhanje po KT

Bolnikove lastnosti:

- ženski spol
- mladi bolniki
- uživanje alkohola
- potovalna slabost
- bruhanje v nosečnosti
- anksioznost
- prejšnje izkušnje
- spremljajoče bolezni

Zdravljenje:

- vrste citostatika
- KT shema
- odmerek citostatika
- način dajanja
- število ciklov

Emetogenost posameznih citostatikov

Visoko emetogeni- 90% ali več bolnikov ima akutno slabost/bruhanje

Srednje emetogeni-30-90% bolnikov ima akutno slabost/bruhanje

Nizko emetogeni-10-30% bolnikov ima akutno slabost/bruhanje

Zelo nizko emetogeni- manj kot 10% bolnikov ima akutno slabost/bruhanje

Multinational Association for Supportive Care in Cancer 2004

EMETOGENOST INTRAVENSKIH IN PERORALNIH CITOTOKSIČNIH ZDRAVIL

Visoko emetogeni	Cisplatin Dakarbazin Meklorektamin	Ciklofosfamid >1500mg/m ² Karmustine	Hexamethylmelamine Procarbazine
Srednje emetogeni	Oxaliplatin Cytarabin >1g/m ² Carboplatin Ifosfamid Ciklofosfamid <1500mg/m ²	Doxorubicin Daunorubicin Epirubicin Idarubicin Irinotekan	Ciklofosfamid Etoposide Temozolamide Vinorelbine Imatinib
Nizko emetogeni	Paklitaxel Docetaxel Mitoxantrone Topotecan Etoposide Pemetrexet Methotrexate	Mitomycin C Gemcitabine Cytarabine <100 mg/m ² 5-Fluorouracil Bortezomib Cetuximab Trastuzumab	Capecitabine
Zelo nizko emetogeni	Bleomycin Busulfan 2-chlor-deoxyadenosine Fludarabine	Vinblastine Vincristine Vinorelbine Bevacizumab	Chlorambucil Hydroxyurea L-Phenylalanine mustard 6-Thioguanin Methotrexate, Gefitinib

Multinational Association for Supportive Care in Cancer 2004

Zdravila za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja

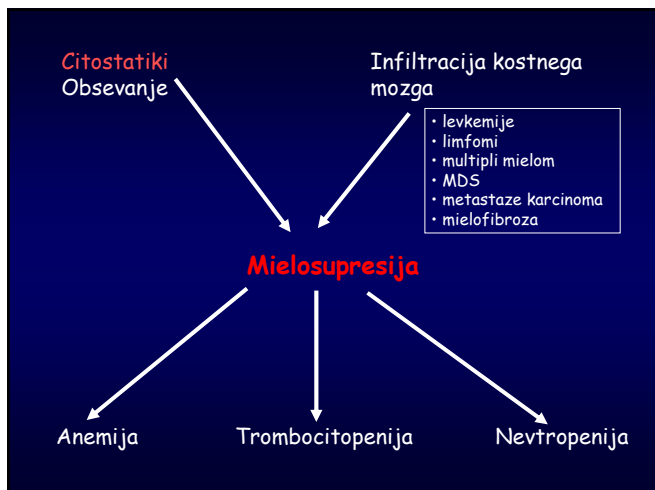
- **5 hidroksitriptaminski (5-HT₃) antagonisti**
ondansetron, tropisetron, granisetron, dolasetron, palonosetron
- **Glukokortikoidi (GKK)**
deksametazon, metilprednizolon
- **Antagonisti receptorjev NK₁** (aprepitant)
- **Dopaminski antagonisti**
metoklopramid, butirofenoni (droperidol, haloperidol, domperidon), proklorperazin, phenotiazini (tietilperazin)
- **Benzodiazepini**
lorazepam, diazepam, alprazolam, midazolam
- **Antihistaminiki** (difenhidramin)
- **Kanaboidi**

Priporočena antiemetična zaščita glede na emetogenost citostatikov

Visoko emetogeni	<u>Akutna S/B:</u> 5-HT ₃ + GKK + aprepitant <u>Kasna S/B:</u> aprepitant+GK
Srednje emetogeni	<u>Akutna S/B:</u> 5-HT ₃ +GKK <u>Kasna S/B:</u> GKK 5-HT ₃ metoklopramid *aprepitant
Nizko emetogeni	<u>Akutna S/B:</u> GKK, metoklopramid, tietilperazin, brez profilakse 5-HT ₃ rutinsko ne dajemo <u>Kasna S/B:</u> rutinsko antiemetikov ne damo
Zelo nizko emetogeni	Antiemetikov rutinsko profilaktično ne damo

!!!! Vedno upoštevamo lastnosti posameznega bolnika

Kris MG et al. Support Care Cancer: 13: 2005: 85-96
* Warr D et al JCO: 23: 2005: 2822-30



Nevtropenija

- Največji padec (nadir) nevtrofilcev v krvi 7-14 dan po citostatskem zdravljenju
- stopnja hematološke toksičnosti (CTC AE v 3.0 kriteriji (<http://ctep.cancer.gov>))

stopnja	0	1	2	3	4
levkociti x10 ⁹ /l	≥ 4.	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0
nevtrofilci x10 ⁹ /l	≥ 2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5

• pogostejše okužbe

Febrilna nevtropenija (FN)

- telesna temperatura > 38,5° C , nevtrofilci ≤ 0.5 x 10⁹/l (urgentno stanje !!!)
- nevarnost septičnega šoka, ARDS (smrtnost še vedno 50%)
- smrtnost zaradi okužbe ob febrilni nevtropeniji 5-10%

RIZIČNE SKUPINE BOLNIKOV S FN ZA RAZVOJ KOMPLIKACIJ

Talcott (JCO 1992)

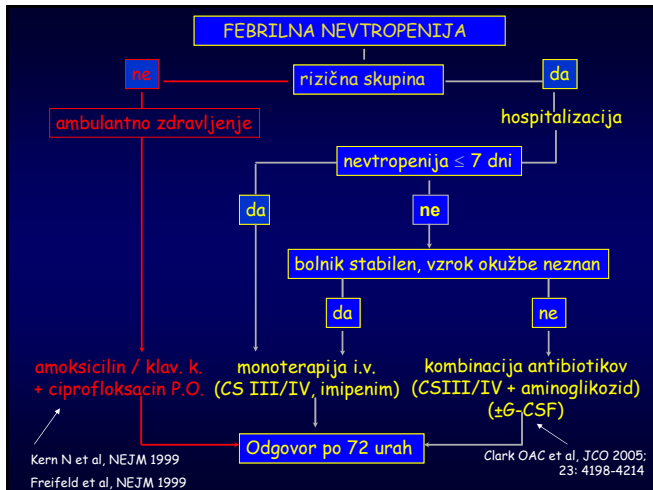
Nizko rizični	Srednje rizični	Visoko rizični
<ul style="list-style-type: none"> • solidni tumorji • standardna KT • nevtropenija < 7 dni • brez spremljajočih bolezni 	<ul style="list-style-type: none"> • solidni tumorji • KT z visokimi odmerki citostatikov in PKMC • nevtropenija 7-10 dni • klinično stabilni 	<ul style="list-style-type: none"> • hematološke neoplazme • alogena transplantacija kostnega mozga, • spremljajoče bolezni kot KOPB, srčno popušanje • diareja • vnetje sluznic, • hipotenzija • dehidracija • nevtropenija > 10 dni • starejši bolniki

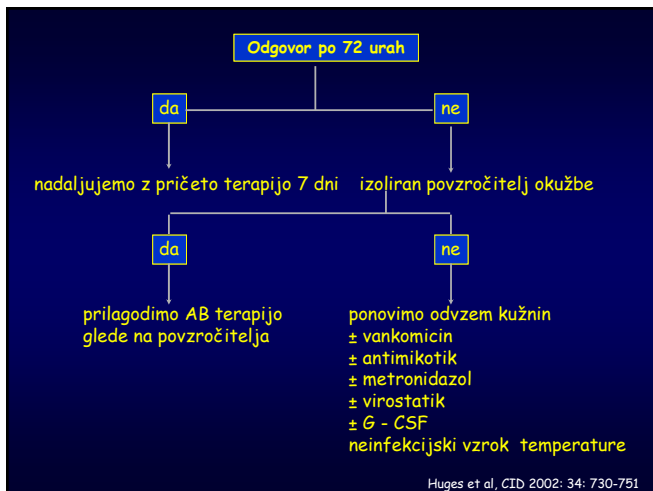
MASSC score (1386 bolnikov s FN)

Značilnosti	točke
- Teža bolezni brez/blagi simptomi	5
- zmerni simptomi	3
- Brez hipotenzije	5
- Brez KOPB	4
- Solidni rak ali hematološki rak brez predhodne glivične okužbe	4
- Ambulantni	3
- Brez dehidracije	3
- Starost < 60 let	2

21 točk ali več napoveduje manj kot 5% tveganje za resne zaplete (nizko rizični bolniki)
 Manj kot 21 točk (visoko rizični bolniki)

Klustersky et al; JCO 2000, 18: 3038-51





Nevtropenija

Ukrepi ob nevtropeniji:

- Observacija
- Antibiotiki preventivno*

Preprečevanje nevtropenije ob naslednjem ciklusu KT:

- Znižanje odmerka
- Rastni dejavniki za granulocite

* Cullen M et al: NEJM 2005, 353: 988-98
Bucaneve G et al: NEJM 2005, 353: 977-87

Rastni dejavniki za granulocite (G-CSF, GM-CSF, pegfilgrastim)

Uporaba v primarni profilaksi pri bolnikih z tveganjem za FN ($\geq 20\%$) kot posledico zdravljenja s kemoterapijo (MASSC 2004, ASCO 2005): \downarrow FN in zapletov, \downarrow hospitalizacije, \downarrow iv AB terapije

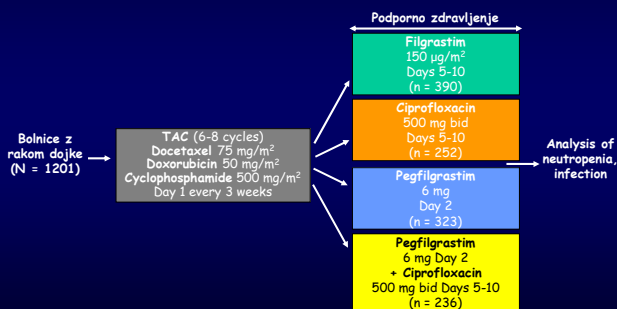
Pri oceni tveganja za FN upoštevamo:

- vrsto malignoma
- kemoterapevtsko shemo
- FN ob prejšnjem ciklusu
- Bolnikove lastnosti (starost, PS, spremljajoče bolezni)

Randomizirane klinične raziskave in metaanaliza profilaktične uporabe G-CSF pri rakvih bolnikih, ki so prejeli KT (Kuderer et al. ASCO 2005. Abs 8117):

- krajše trajanje nevtropenije
- zmanjšano tveganje za FN
- zmanjšanje smrtnosti zaradi okužb
- višja intenziteta odmerka KT
- več mišičnoskeletnih zapletov

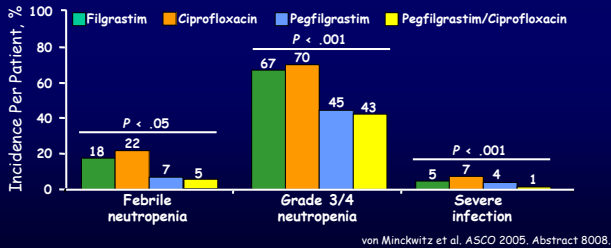
Preprečitev nevtropenije in okužb pri bolnicah, ki so prejemale KT TAC



von Minckwitz et al. ASCO 2005. Abstract 8008.

Preprečitev nevtropenije in okužb pri bolnicah, ki so prejemale KT TAC

Pegfilgrastim/ciprofloksacin sta najbolj učinkovito zmanjšala pojav nevtropenije in okužbe pri bolnicah, ki so prejemale KT po shemi TAC



Anemija

- Pogost neželen učinek ob zdravljenju z KT
 - Okoli 90% bolnikov z rakom zdravljenih z KT ima anemijo (stopnje 1-4)
 - Pri okoli 30% je anemija stopnje 3-4 <http://ctep.cancer.gov>

Stopnja	1	2	3	4
Hb (g/l)	<smn-100	<100-80	80-65	< 65

smn-spodnja meja normale

- Zdravljenje:
 - Observacija
 - Transfuzije eritrocitov
 - Eritropoezo stimulirajoča zdravila (eritropoetin alfa, beta, darbepoetin alfa)

Priporočila za zdravljenje anemije pri bolnikih z rakom z eritropoetičnimi zdravili

- Priporočene vrednosti za pričetek zdravljenja 9-11 g/l odvisno od simptomov
- Ciljni Hb 12-13 g/l
- Izboljšanje kvalitete življenja in manj transfuzij eritrocitov
- učinkovite so tudi manj pogoste aplikacije zdravil v višjih odmerkih (tedensko epoetin beta, alfa; darbepoetin na 2 tedna, 3 tedne)
- ni zadostnih podatkov za oceno ali zdravljenje v povezavi z KT ali obsevanjem vpliva na preživetje
- zdravljenje nekoliko zveča tveganje za tromboembolične dogodke in hipertenzijo
- ni dokazov da se PRCA (pure red cel aplazija) pojavi kot posledica zdravljenja anemije z eritropoetinom

Dve veliki randomizirani klinični raziskavi pri bolnikih z rakom na zdravljenju z obsevanjem ENHANCE(rak glave in vratu) oz. KT BEST(rak dojke) ± EPO sta pokazali:

V skupinah, ki so prejemale EPO:

- Krajše celokupno preživetje
 - Krajše preživetje brez progressa
 - ↑ incidenca trombotičnih/kardiovaskularnih dogodkov
- klinična raziskava BEST epoetin alfa 2.4% vs placebo 0.4%
klinična raziskava ENHANCE epoetin beta 11% vs placebo 5%

Vzroki ?

- ne povsem primerljive skupine bolnikov
- več trombotičnih/kardiovaskularnih dogodkov zaradi nadaljevanja z eritropoetinom nad vrednosti Hb 130 g/l

Henke et al. Lancet 2003; 362: 1255-60
Leyland-Jones Lancet Oncol 2003; 4:459-60

Vnetje sluznic

Cancer 2004; 100 (Suppl)

Tveganje za stopnjo 3-4 oralni ali GI mukozitis:

- > 10% med visokodozno KT
- > 5% med KT s standardnimi odmerki
- > 30% med kemoraditerapijo
- > 50% med RT glave in vratu

Mukozitis

SO WHAT CAN WE DO NOW?

- Based on the current MASCC/ISOO guidelines
 - For a start, every medical Oncologist and Haematologist should read them!
 - This is harder than you think
 - Therapeutic nihilism for mucositis is alive and well!
 - Each unit should try to implement what we know now
 - Again, this is harder than you think
 - People do not like to be told what to do
 - Magic mouthwash is addictive!

Mk Keffe D. MASCC conference 2004



PRINCIPI PALIATIVNE OSKRBE BOLNIKA

Jožica Červek
Onkološki inštitut Ljubljana



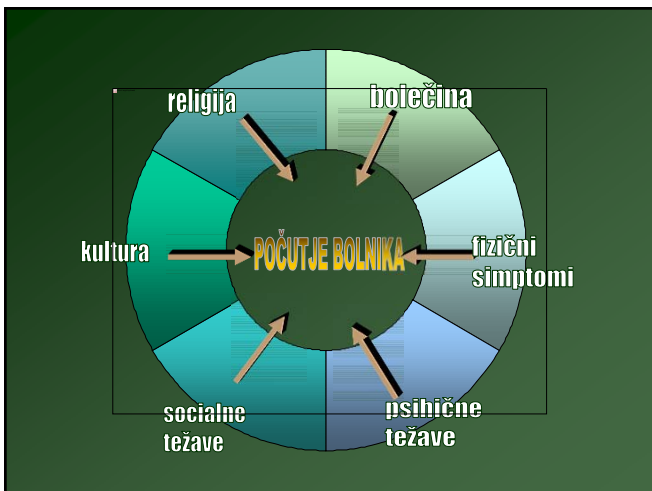
kurativna za podaljšanje življenja

TERAPIJA RAKA

terminalna smrt



PALIATIVNA OSKRBA



PALIATIVNA OSKRBA

Aktivna, vseobsegajoča oskrba bolnika, pri katerem s specifičnim antitumorskim zdravljenjem ne moremo več vplivati na potek maligne bolezni.

Zajema:

- nego
- obvladovanje bolečine in drugih spremljajočih simptomov bolezni
- lajšanje psihičnih, socialnih in duhovnih problemov

Namen:

- omogočiti bolniku dostojno življenje do smrti
- pomagati bolnikovi družini in njegovim bližnjim med boleznijo in po smrti

Simptome raka povzročajo:

- lokalna rast,
- biološko aktivne snovi in metaboliti,
- stranski učinki zdravil in zdravljenja,
- spremljajoče bolezni,
- psihosocialne težave.

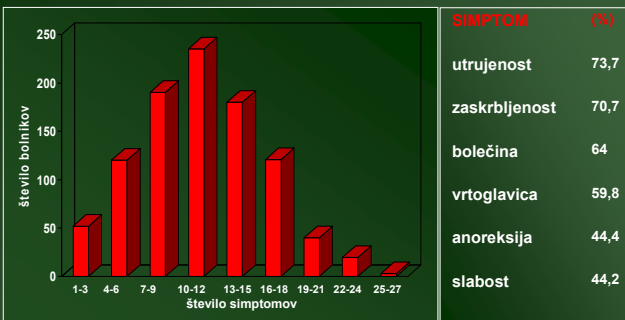
Simptomi pri bolnikih z napredovalim rakom

(vzorec 1000 bolnikov)

- pogostnost simptomov je odvisna od starosti, spola in lokalizacije metastaz
- srednje število simptomov na bolnika je 11 (razpon 1-27)
- simptomi, ki so bili najpogostejši so bili klinično pomembni v 60-80% bolnikov

Walsh D et al. Support Care Cancer 2000

Prevalenca simptomov pri bolnikih z rakom



Obravnava simptomov



SIMPTOM



anamneza
klinični pregled
laboratorijske preiskave
druge preiskave

vzrok simptoma

vzročno
simptomatsko

zdravljenje

Spremljanje simptomov

dnevno sledenje obsoječih simptomov



ugotavljanje učinkovitosti zdravljenja



ugotavljanje novih simptomov



preprečevanje nepotrebnih kriz



Educative Symptom Assessment System
National Scale
Regional Palliative Care Program

Please circle the number that best describes:

No pain	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	To: Worst possible pain
Not tired	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	To: Worst possible tiredness
Not nauseated	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	To: Worst possible nausea
Not depressed	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	To: Worst possible depression
Not anxious	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	To: Worst possible anxiety
Not dizzy	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	To: Worst possible dizziness
Good appetite	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	To: Worst possible appetite
Good feeling of well-being	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	To: Worst possible feeling of well-being
No shortness of breath	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	To: Worst possible shortness of breath
Other problems	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	To:

Patient's Name _____ Complete by check one:
Date _____ Time _____ Patient
 Caregiver
 Caregiver-assisted

BODY DIAGRAM ON REVERSE SIDE

© 1995, Inc.

Pravila zdravljenja z zdravili

- ⇒ peroralna uporaba ima prednost
- ⇒ odmerek v rednih časovnih presledkih
- ⇒ individualna doza, določena s titracijo
- ⇒ rešilni odmerek
- ⇒ pravočasno prepoznati stranske učinke
- ⇒ izogniti se uporabi velikega števila zdravil



PALIATIVNA OSKRBA

TIM

- zdravniki
- sestre
- psihologi
- socialni delavci
- fizioterapevti
- člani družine
- prostovoljci



Kontrola simptomov: multidisciplinarna in multinodalna PIRAMIDNI MODEL (EAPC, geneva 1999)



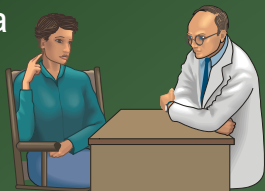
Odnos do bolnika

- ➔ individualna oskrba: pretehtati korist in breme postopkov v danem trenutku
- ➔ spoštujemo osebno voljo in dostojanstvo
- ➔ obveščamo ga o poteku bolezni in načinu zdravljenja
- ➔ zagotovimo mu nepretrgano oskrbo



Veščina sporazumevanja in organizacija dela

- ➔ med člani tima
- ➔ z bolnikom
- ➔ s svojci



Principi obravnave v onkologiji in paliativi

POGLAVITNE POSTAVKE	USTALJEN ONKOLOŠKI PRISTOP	PRISTOP V PALIATIVNI OSKRBI
cilj	ozdravitev	udobje
anamneza	neosredotočenost na simptome	osredotočenost na simptome
časovni okvir	akutno ali kronično	nepretrgana oskrba
osnova za odločitve	fizično stanje	fizično, čustveno, socialno, duhovno stanje
diagnostika	instrumentalna	samo nujna
priporočila za ne-oživljanje	izjemoma	Skoraj vedno
člani tima	medicinsko osebje	medicinsko osebje, bolnik in družina
stranski učinki zdravljenja	sprejemljivi	nesprejemljivi

Umiranje in smrt

- ➔ pravica, da mi razložijo proces umiranja,
- ➔ pravica, da umrem,
- ➔ pravica, da umrem mirno in dostojanstveno,
- ➔ pravica, da ne umrem prestrašen in osamljen.

KLINIČNI PRIMER 1: Burkittov limfom
december 2001: moški, 18 let
predhodne bolezni: zdrav

- **Anamneza:** 3 tedne hitro rastoč tumor levo na vratu, ki se je v dveh tednih povečal za 2x, bolečine v žlički, odvajal temnejše blato, shujšal 2 kg v treh tednih
- **Status:** levo na vratu pod angulusom mandibule paket bezgavk 8 x 5 cm
- **Laboratorijske preiskave:** LDH 8,32, proteini 60, SR 39, CRP 17, trombociti 416

KLINIČNI PRIMER 1
december 2001: moški, 18 let
predhodne bolezni: zdrav

DG: Burkittov limfom, stadij IV (Murphy/Ann Arbor)

Lokalizacije:

- vrat levo
- želodec (histološka diagnoza)
- kostni mozeg (<1% infiltracija)

KLINIČNI PRIMER 1
december 2001: moški, 18 let
predhodne bolezni: zdrav

Predlagano zdravljenje:

- CHOP
- CHOP + i.t.
- ACVBP
- ACVBP +i.t.
- BFM shema s srednjedoznim MTX (0,5 mg/m²) + i.t.
- BFM shema z visokodoznim MTX (5 g/m²) + i.t.

KLINIČNI PRIMER 1
December 2001: moški, 18 let
predhodne bolezni: zdrav

Zdravljenje:

- citoredukcija
- 6 x KT po BFM shemi z visokodoznim MTX + i.t.

- po 1. ciklusu: normalizacija LDH, klinično popolna remisija levo na vratu, histološko popolna remisija v kostnem mozgu
- po 2. ciklusu: histološko popolna remisija v želodcu, UZ potrjena popolna remisija levo na vratu
- po 6. ciklusu: histološko popolna remisija v želodcu in kostnem mozgu, UZ levo na vratu

Zadnja kontrola: 19.7.2005 – popolna remisija traja

KLINIČNI PRIMER 2: Burkittov limfom
april 2004: moški, 37 let
predhodne bolezni: KLO, 21 let HD, transplantirana kadaverska
ledvica od 2000, HCV+

- **Anamneza:** 3 tedne tiščoča bolečina pod DRL, na tem mestu hitro naraščajoča oteklina, izrazito nočno potenje, od l. 2000 je prejemal CellCept (mikofenolat mofetil) in Sandimun Neoral (ciklosporin), Medrol
- **Status:** rob jeter 3 cm pod DRL, rob vranice 3 cm pod LRL, zaprta A-V fistula na levi podlahti
- **Laboratorijske preiskave:** Na 148, urat 459, AF 3,23, GGT 3,89, bil 33/19, AST 0,9, LDH 6,65, proteini 48, albumini 28, SR 5 CRP 22, L 8,8 (seg 81% mielo 1% paličasti 5% normoblasti 1%)

KLINIČNI PRIMER 2
april 2004: moški, 37 let
predhodne bolezni: KLO, 21 let HD, transplantirana kadaverska
ledvica od 2000, HCV+

DG: Burkittov limfom, stadij III, IV? (Murphy), CD20+, serologija EBV+
Lokalizacije:

- jetra
- vranica
- mediastinum
- 4. levo rebro?
- kostni mozeg?

Bolnik želi ohraniti transplantirano ledvico!!!!

KLINIČNI PRIMER 2
april 2004: moški, 37 let
predhodne bolezni: KLO, 21 let HD, transplantirana kadaverska ledvica od 2000, HCV+

Predlagano zdravljenje:

- znižan odmerek imunosupresivov
- C(H)OP
- znižan odmerek imunosupresivov + C(H)OP
- Rituximab
- R-C(H)OP
- znižan odmerek imunosupresivov + R-C(H)OP
- BFM shema z visokodoznim (5 g/m²) MTX + i.t.

KLINIČNI PRIMER 2
april 2004: moški, 37 let
predhodne bolezni: KLO, 21 let HD, transplantirana kadaverska ledvica od 2000, HCV+

Zdravljenje:

- Ciklosporin + nizki odmerki metilprednizolona
- citoredukcija: sindrom tumorske topitve (hiperkaliemija): HD
- 8 x R-COP + 5 x i.t. aplikacije
- 2 x R-CHOP + 1 x i.t. aplikacija

- Po 1. ciklusu normalizacija LDH
- Po 8 ciklusih: vse opravljene preiskave bp

Zadnja kontrola : 17.8.2005 - popolna remisija

KLINIČNI PRIMER 3: DVCB limfom
december 2004
predhodne bolezni: HIV+ od 2002, brez terapije

- **Anamneza:** v pol leta se mu je močno povečala bezgavka pod desno pazduho, 4 mesece bolečine v žlički, v pol leta shujšal 10 kg
- **Status:** 15x10 cm paket bezgavk v desni pazduhi, v levi pazduhi več drobnih, do 1 cm velikih bezgavk, na vratu levo, scl. levo in obojestransko ingvinalno več bezgavk do 1-2 cm
- **Laboratorijske preiskave:** LDH 12,3, CRP 46, CD4+ 298/ml, Hb 115, MCV 74

KLINIČNI PRIMER 3
december 2004

predhodne bolezni: HIV+ od 2002, brez terapije

DG: Limfom-Burkittovemu limfomu podoben, st.III (Murphy):
histološko želodec, citološko desna pazduha, **DVBC NHL:**
histološko levo vrat

Lokalizacije:

- periferne bezgavke (desna pazduha-X, vrat in scl levo, ingvinalno obojestransko)
- retroperitonealne bezgavke
- želodec
- vranica
- jetra
- debelo črevo?

KLINIČNI PRIMER 3
december 2004

predhodne bolezni: HIV+ od 2002, brez terapije

Predlagano zdravljenje:

- CHOP
- CHOP + HIV-antivirusna terapija
- R-CHOP
- R-CHOP + HIV-antivirusna terapija
- BFM z visokodoznim (5 g/m²) MTX
- BFM z visokodoznim (5 g/m²) MTX + HIV-antivirusna terapija

KLINIČNI PRIMER 3
december 2004

predhodne bolezni: HIV+ od 2002, brez terapije

Zdravljenje:

- Citoredukcija
- 1 x BFM s srednjim odmerkom MTX (normalizacija LDH)
- 1 x BFM z visokim odmerkom MTX + i.t. (UZ suspektno za limfomske reziduume obojestransko na vratu, v desni pazduhi)
- 3 x R-BFM z visokim odmerkom MTX + i.t. (pričetek antivirotikov)
- 1 x R-CHOP + i.t.
- ob zaključku zdravljenja (april 2005) popolna remisija (EGDS s histologijo, kolonoskopija, UZ trebuha in perifernih bezgavk, rtg pc)
- Zadnja kontrola: 20.7.2005 – popolna remisija

KLINIČNI PRIMER 4: NHL folikularni

- moški, 55 let, februar 1986
- napotna diagnoza: periferna limfadenopatija
- ANAMNEZA: 6 mesecev opaža povečane bezgavke v SCL ložah (do 1 cm); 3 mesece opaža tiščanje in bolečine pod DRL in LRL; B simptome zanika; sicer zdrav, od prejšnjih bolezni Ca spodnje ustnice (1980)
- STATUS: jetra tipna 3 cm pod DRL; vranica tipna 5 cm pod LRL; povečane periferne bezgavke
- LAB. IZVIDI: v DKS limfocitoza
- LOKALIZACIJE:
 - periferne bezgavke
 - desno & levo SCL in vrat (do ½ cm)
 - desna & leva aksila (3 cm)
 - desno & levo ingvinalno (4 cm)
 - kostni mozeg
 - vranica
 - jetra?

DIAGNOZA: NHL nodularni, nizko maligni, CB, CC, st. IV. AS

PRIMER 4 – NHL folikularni

PREDLAGANO ZDRAVLJENJE 1986 / DANES?

- "watch and wait"
- RT
- LEVKERAN
- COP
- CHOP
- R-COP
- R-CHOP
- IMUNO-RT

PRIMER 4 – NHL folikularni

COP ODKLONI – ŽELI AMBULANTNO ZDRAVLJENJE

marec 1986 – avgust 1987

I. zdravljenje - LEVKERAN (30mg 5dni) + PRONIZON (60mg 5dni)

- po XIX. ciklusu klinično CR
- ne pride na kontrolno punkcijo KM

**BI PREDLAGALI BOLNIKU TRANSPLANTACIJO
PKMC (periferne krvotvorne matične celice)?**

DA

NE

PRIMER 4 – NHL folikularni

ne pride na kontrolo do leta 1994
leta 1997 odkloni obsevanje vratu zaradi progressa perifernih bezgavk

po 10 letih



-progres v perifernih bezgavkah
-progres v trebuhu
-še vedno brez B simptomov

april 1998 – november 1998

II. zdravljenje - LEVKERAN (30mg 5dni) + PRONIZON (60mg 5dni)
■ po VIII. ciklusu CR

po 17 mesecih



marec 2000 – januar 2001

III. zdravljenje - LEVKERAN (30mg 5dni) + PRONIZON (60mg 5dni)
■ po VIII. ciklusu progres – zamenjava terapije

PRIMER 4 – NHL folikularni

januar 2001 – marec 2001

IV. zdravljenje - COP (Endoksan+Oncovin+Medrol)

- po vsakem ciklusu kompletna remisija perifernih bezgavk, nato pred naslednjim ciklusom vsakič večji progres - zamenjava terapije po III. ciklusu

marec 2001 – avgust 2001

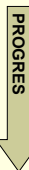
V. zdravljenje - ENDOKSAN kontinuirano (100mg/dan)

- po IV. ciklusu progres na vratu, v vranici in paraaortalno, stagnacija iliakalno in ingvinalno - zamenjava terapije

avgust 2001 – marec 2002

VI. zdravljenje - CHOP (Endoxan+Epidoxorubicin+Oncovin+Medrol)

- po VII. ciklusu popolni odgovor v perifernih bezgavkah, UZ viden ostanek v dimljah
- RT ostanka ingvino-femorarno s TD 30 Gy (zaključni marec 2002) - nepopolni regres v tem predelu => opazovanje



PRIMER 4 – NHL folikularni

po 3 mesecih



maj 2002 – september 2002

VII. zdravljenje - CHOP (Endoxan+Epidoxorubicin+Oncovin+Medrol)

- po I. ciklusu regres perifernih bezgavk, zato ne dodamo Mabthera
- prejme V. ciklusov (zadnjega julij 2002) - regres perifernih bezgavk in progres iliakalno
- RT bezgavk iliakalno z 30 Gy, zaključni septembra 2002 - brez ostanka

po 10. mesecih



-progres v perifernih bezgavkah
-progres v trebuhu
-še vedno brez B simptomov

junij 2003 – januar 2004

VIII. zdravljenje - R-CHOP (CHOP + MABTHERA)

- prejme VI. ciklusov (zadnjega novembra 2003) - UZ, klinično in glede na status kompletna remisija, po kont. CT trebuha pa ostanek paravertebralno, predvsem levo, velikosti 12x5x5 cm
- RT ostanka z 20 Gy zaključni januarja 2004

PRIMER 4 – NHL folikularni

po 2 mesecih

PROGRES

- tumorska formacija retroperitonealno

marec 2004

IX. zdravljenje - FC (Fludara+Endoxan)

- po I. ciklusu zopet progres – zamenjava terapije

april 2004

X. zdravljenje - CHOP (Endoxan+Epidoxorubicin+Oncovin+Medrol)

- prejme 2. ciklusa

maj 2004

XI. zdravljenje - BCNU/VP-16/Endoxan/Natulan

- prejel III. cikluse
- vmes RT iliakoingvinalnih bezgavk z 15 Gy

PROGRES

EXITUS LETHALIS: JUNIJ 2004 (18 let po postavitvi dg.)



KLINIČNI PRIMER 4: RAK DOJKE

Bolnica T.D., 39 let



Anamneza in status

Anamneza:

- Družinska anamneza brez posebnosti
- Do sedaj zdrava
- Redne manstruacije, ni jemala hormonske kontracepcije
- Kadila do pol škatle cigaret dnevno, 4 leta ne kadi
- Redno ne jemlje zdravil

Status:

- 2 cm velika neboleča premakljiva bezgavka v desni pazduhi, sicer b.p.



Opravljenе preiskave jan. – feb. 2005:

- Pregledana pri kirurgu v SB:
2 cm velika bezgavka v desni pazduhi,
dojki palpatorno b.p.
- **Mamografija b.p.**
- Odstranjena bezgavka iz desne aksile:
slabo diferenciran karcinom,
najverjetneje ploščatocelični



Opravljene preiskave marec - april 2005:

- ORL pregled b.p.
- RTG p.c. b.p.
- Ginekološki pregled b.p.
- Bronhoskopija b.p.
- UZ trebuha b.p.
- Revizija histologije: zasevek adenokarcinoma
- PET CT: patološko kopičenje v desni pazduhi in v spodnjih kvadrantih desne dojke
- Ponovna mamografija b.p.



Predlagani postopki:

1. Pričetek sistemske terapije
2. Dodatne dg. preiskave za določitev izvora bolezni
3. Operativna odstranitev desne dojke z odstranitvijo aksile
4. Drugo



Dodatne preiskave maj 2005:

- UZ dojk b.p.
- MR mamografija: sumljiva lezija v sp. zunanjem kvadrantu desne dojke, sumljiva lezija tudi retromamilarno v levi dojki
- Ponovni UZ dojk: v sp. notranjem kvadrantu desne dojke 1 cm velika lezija benignega izgleda, leva dojka b.p.
- Scintigrafija skeleta b.p.

- Operacija: ablacija dojke z izpraznitvijo axile

Histološki izvid:

- V sp. notranjem kvadrantu desne dojke:
- IDC
- Velikost 10 mm
- N 1+/14
- Gradus II (tubuli 3, jedrni pleomorfizem 2, mitoze 1)
- Največja metastatska bezgavka velika 12 mm
- ER 100%
- PgR 100%
- HER2 IHC 3+

Predlagana terapija:

1. Brez sistemske terapije
2. H
3. ChT → HT
4. HT + H
5. ChT + H
6. ChT + H → HT + H

- premenopavzna
- IDC
- 10 mm
- N 1+/14
- G2 (mitoze1)
- ER 100%
- PgR 100%
- HER2+

Planirana sistemska terapija:

- 6 x CMF + H → AI +/- zoladex + H
- Stranski učinki: alopecija
- Še redne menstruacije po 1 ciklu



KLINIČNI PRIMER 5: RAK DOJK

Bolnica V.J., 64 let




Anamneza in status

Anamneza:

- Družinska anamneza brez posebnosti
- Brez spremljajočih bolezni
- Redno ne jemlje zdravil
- Brez simptomov
- Zadnja menstruacija pri 50 letih, brez NHT

Status:

- 2 cm velika ovalna zatrdlina v zunanjem zg. kvadrantu desne dojke



Opravljenе preiskave in operacija:

- Mamografija: sumljiva formacija v zgornjem zunanjem kvadrantu desne dojke
- Citološka punkcija: Ca dojke
- Preiskave za zamejitev bolezni: ni oddaljenih zasevkov

Operacija:

- odstranitev tumorja z izpraznitvijo axile

Histologija:

- IDC
- Velikost 20 mm
- N 3/15
- Gradus III (tubuli 3, jedrni pleomorfizem 3, mitoze 3)
- ER 100%
- PgR 0%
- HER2 (IHC 2+), FISH +

Predlagana terapija:

- ChT z A → AI + H
1. ChT z A → Tam + H
 2. CMF + H → AI + H
 3. CMF + H → Tam + H
 4. ChT z A → Tax + H → AI + H
 5. ChT z A → Tax + H → Tam + H
 6. drugo

- pomenopavzna
- IDC
- 20 mm
- N 0/5
- G3
- ER 100%
- PgR 0%
- HER2+

Planirana sistemska terapija

- 4 x EC → AI + H



KLINIČNI PRIMER 6: RAK DOJK

Bolnica P.A., 61 let



Anamneza in Status:

Feb. 1995:

- 51-letna, premenopavzna, zdrava, brez družinske obremenjenosti
- Ca D dojke
- Ablacija dojke in izpraznitev aksile s takojšnjo rekonstrukcijo
- Zapleti med OP CVI z D hemiparezo → dobra rehabilitacija



Histologija:

- IDC
- Velikost 50 mm
- N 3/19
- Gradus III (mitoze 3)
- ER 90%
- PgR 90 %



Dopolnilna sistemska terapija:

- 6 x CMF na 21 dni (junij – sept. 95)

- Zadnja menstruacija julij 1995



Prva ponovitev bolezni nov. 97, PI 2,5 let:

- Brez simptomov
- AF 2.15, gammaGT 1.03, sicer hepatogram b.p.
- UZ abd: 4,2 cm solitarna metastaza v jetrih
- Scintigram skeleta b.p.
- RTG p.c. b.p

- Ventrikulografija: LVEF v mejah normale



Predlagana terapija:

1. ChT z A
2. ChT s Tax
3. AT
4. HT
5. OP lezije
6. Drugo

Potek zdravljenja:

- Dec. 97 – apr. 98:
prva ponovitev boleznj v jetrih
6 x EC: CR (6 m)
- Avg. 99 – feb. 00:
ponovno progres v jetrih, asimpt.
8 x Vepesid: CR (3 m)
- Mar. 01 – jun. 01:
ponovno progres v jetrih, asimpt.
5 x doce: PR nevrotoksičnost
→ vzdrževalni Tam (3 m): vročinski oblivi
→ Ana (7 m)
doce + Tam + Ana: PR (10 m)
- Maj 02: (HER2 3+)
ponoven progres v jetrih, drugje remisija,
asimpt.

Predlagano sistemsko zdravljenje:

- HT + H
- ChT + H
- H

Prejeto zdravljenje:

- Maj 02 – okt. 05:
H PR (36 m)

KOLOREKTALNI RAK

Specializantka: mag. **Cvetka Grašič Kuhar**, dr. med.
Mentorja: dr. **Janja Ocvirk**, dr. med.,
doc. dr. **Branko Zakotnik**, dr. med.

(ŠT; 2373/04)

Klinični primer 7: Kolorektalni rak

Anamneza, status

68-letna ženska je 3 mesece opažala **svežo kri na blatu** ter **krče** in **napihnjenost v trebuhu**. Družinska anamneza glede raka negativna.

Kolonoskopija: stenozanten tumor na globini 25 cm.
Rtg p/c: bp., CT trebuha: ni jetrnih zasevkov.

Pridružene bolezni: arterijska hipertenzija, paroksizem atrijske fibrilacije, st. po holecistektomiji in operaciji varic na nogah.

Operacija: 31.03.2004 - resekcija ca. sigme

Patohistološki izvid (SB Maribor)

- tumor zajema vse dele stene črevesja do zunanega vezivno-maščevnatega sloja
- velikost tumorja: 35x30x10 mm
- invazivni žlezni karcinom širokega črevesa
- G 2-3
- Ro resekcija
- N+: 2/2

Patološki stadij: T3 N1 M0 (Stadij III)

Možnosti nadaljnje zdravljenja

1. Nič

2. Adjuvantna kemoterapija

- 5FU/LV bolusni
- 5FU/LV infuzijski
- Kapecitabin po.
(Xeloda)

3. Radioterapija

4. Kemoradioterapija

Zdravljenje (maj 2004)

Adjuvantna kemoterapija po Mayo shemi (5FU/LV bolusni/4 t; predvideno 6 ciklusov).

Osnova za dobrobit adj. KT pri stadiju III kolorektalnega raka:
-metaanaliza 1988: adj. KT s 5FU vs. samo krg (JAMA 1998)
-2 random. študiji 1989 in 1990: adj. KT s 5FU/LEV; 41% ↓ ponovitev, 33% ↓ smrtnosti.
-študija IMPACT (Lancet 1995), študija QUASAR (Lancet 2000): standard je adj. KT s 5FU/LV (Mayo Clinic ali Roswell Park shema)

Nadaljnji potek bolezni

November 2004 (po 4 ciklusih adj. KT) ugotovljen **progres v jetra**, rtg p/c bp.

CT jeter (2 večja zasevka - 4. in 8. segment jeter - in 12 manjših zasevkov)

Možnosti zdravljenja

1. Kirurgija (resekcija jetrnih zasevkov)

2. Kemoterapija

3. Kemoembolizacija

4. Simptomatska terapija

5. Drugo

Zdravljenje v naši ustanovi (november 2004)

Kemoterapija z irinotekanom/5FU/LV (shema FOLFIRI)

Osnova za izbiro KT za metastatsko bolezen:

1. s kombinirano KT (5FU/LV in irinotekan ali oksaliplatin) dosežemo večji odgovor kot z mono KT 5FU/LV in podaljšajo preživetje iz 10 na 20 mesecev
2. 2. rand. študiji: rezistentni na 5FU: ↑ OS z irinotekanom
3. ameriška in evropska študija: irino/5FU/LV ima ↑ OS kot 5FU/LV

Evaluacija po 3 ciklih (februar 2005):

UZ trebuha in tumorski markerji:
izrazit *progres* jetrnih zasevkov;

Rtg p/c bp.
PS po WHO=1

Onkološki inštitut Ljubljana 2005

7

Možnosti zdravljenja

1. Kirurška resekcija jetrnih zasevkov
2. Kemoterapija
3. Kemoembolizacija
4. Obsevanje jeter
5. Simptomatska terapija
6. Drugo

Onkološki inštitut Ljubljana 2005

8

Zdravljenje bolnice (februar 2005)

Kemoterapija z **oksalipatinom**/5FU/LV
(shema FOLFOX; vključena v študijo FOLFOX/XELOX)

1. Francoska študija: zaporedje uporabe irinotekana (FOLFIRI) in oksaliplatina (FOLFOX) ni važno, bolj pomembno je dobiti vsa 3 zdravila (srednje preživetje povečano iz 10 na 20 mesecev).

Evaluacija po 3 ciklih:

CT jeter in tumorski markerji: *delni regres* jetrnih zasevkov

Evaluacija po 6 ciklih:

CT jeter in tumorski markerji: nadaljnji *regres* jetrnih zasevkov
(2 zasevka premera 2,9 cm)
rtg p/c: bp.
PS po WHO=1

Dokumentacijo predstavimo radiologu in jetrnemu kirurgu.
Prejme še 1 cikel kemoterapije.

Onkološki inštitut Ljubljana 2005

9

Možnosti zdravljenja

1. Kirurška resekcija jetrnih zasevkov
2. Kemoterapija
3. Kemoembolizacija ali radiofrekvenčna ablacija
4. Obsevanje jeter
5. Simptomatska terapija
6. Drugo

Onkološki inštitut Ljubljana 2005

10

Zdravljenje bolnice(sept. 2005)

Predvideno:

-radiofrekvenčna ablacija zasevka v levem jetrnem režnju

-nato embolizacija desnega jetrnega režnja

-po radikalni odstranitvi jetrnih zasevkov je 5 letno preživetje 25-30%.

-ni randomiziranih študij, kjer bi primerjali preživetje bolnikov z resektabilnimi jetrnimi zasevki z in brez kirurgije

Onkološki inštitut Ljubljana 2005

11

KLINIČNI PRIMER 9: RAK ŽELODCA

PRVI PREGLED NA OI (april 2001):

60 letni bolnik

St. po op. Ca sigme (1995)

St. po prostatektomiji - Ca prostate (1999)

St. Po Billroth II op. - Ca želodca (dec 2000)

Družinska obremenjenost:

mama – rak požiralnika

prva sestra – rak želodca

druga sestra – rak ČŽS

Razvade:

bivši dolgoletni kadilec, občasni uživalec alkohola

Patohistološki izvid:

Invazivni adenokarcinom antruma

Tubularni (intestinalni)

Dobro diferenciran

Velikost: 5.5x5.5.cm

Debelina 2.4cm, vraščanje v subserozni sloj

Kirurški robovi: v zdravo

Invazija: vaskularna, perinevralne ni

Prisoten Helicobacter pylorii ++

Bezgavke: 8/12

T2N2Mx

60 letni bolnik

Ca želodca T2N2M0, družinska obremenjenost

ZDRAVLJENJE:

- a) Nič
- b) Adjuvantna KT
- c) Adjuvantna kemoradioterapija
- d) Adjuvantna RT

Naše zdravljenje:

Kombinirano zdravljenje - kemoradioterpija

Shema KT:

- 1) epirubicin, cisplatin, fluorouracil (EFC)
- 2) 5-FU, leukovorin
- 3) Etoposid, adria, cisplatin (EAP)

SHEMA ZDRAVLJENJA: (6.4.-1.9.2001)

- a) 5-FU 1000mg, Leukovorin 50mg
5 dni zaporedoma in 10 dnevno obsevanje/28 dni 3x
- b) 5-FU 1000mg, Leukovorin 50mg
5 dni zaporedoma/28 dni 3x

Težave med terapijo:
slabost, bruhanje, driska, nevtropenija 1 st.

MacDonald J, Smalley S, Bennedetti J, et al: Chemoradiotherapy after surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N England J Med 345: 725-730, 2001

Redna kontrola 3.5.2002:

Progres: metastaze na jetrih (5., 6., 7. segment)

ZDRAVLJENJE?

- 1) epirubicin, cisplatin, fluorouracil (EFC)
- 2) 5-FU, leukovorin
- 3) Etoposid, adria, cisplatin (EAP)

Naše zdravljenje:

EAP 8 ciklusov (13.5.- 30.10.2002)

Zapleti med zdravljenjem:
abces desnega komolca, periferna polinevropatija

Evaluacija zdravljenja:
kompletna remisija (UZ) - po 6 ciklih

Wohrer SS, Raderer M, Hejna M. Palliative chemotherapy for advanced gastric cancer. Ann Oncol 15: 1585-1595, 2004

Redni kontrolni pregled 5.3.2003:

UZ: metastaza v 6. in 7. segmentu jeter (potrjeno s CT)

ZDRAVLJENJE?

- 1) KT
- 2) Kemoradioterapija
- 3) RT
- 4) Operativna odstranitev metastaz

Naše zdravljenje:

Operativna odstranitev metastaz (maj 2003)

Redne kontrole, zadnja maja 2005:

bolnik še vedno v kompletni remisiji,
v ospredju težave s strani periferne polinevropatije

60 letni bolnik
rak želodca T2N2M0, družinska obremenjenost

OBD OBJE	ZDRAVLJENJE	EVALUACIJA
6.4.- 1.9.2001	Adj. kemoradioterapija	
3.5.2001	Progres: jeterne metazae segmenti 5., 6., 7.	
13.5.- 30.10. 2002	kemoterapija	kompletna remisija
5.3.2003	Progres: jeterne metazae segmenti 6., 7.	
1.4.2003	Operativna odstranitev metastaz	kompletna remisija
24.5.2005	Redna kontrola	kompletna remisija

Klinični primer 9: Rak ledvic

(T. Globokar, J. Benedik, J. Červek, T. Čufer)

Anamneza:

- Bolnica M.G., rojena 1955
- 2 meseca trajajoča bolečina levo ledveno s širjenjem ingvinalno
- oče umrl zaradi raka ledvice
- klinični status: pri bimanualni palpaciji tipna resistenca levo ledveno.

Preiskave:

- Laboratorij: hemogram: bp, sedimentacija ni bila narejena; urin: bp
- Citologija urina: ni bila vzeta
- CT abdomna: 13x8 cm velika nehomogena, deloma vaskularizirana tvorba, desna ledvica bp, jetra bp
- Renalna angiografija ni bila opravljena
- RTG pc.: bp

Poseg:

- Nefrektomija z limfadenektomijo

Histologija:

- Karcinom ledvice, omejen na ledvico, pozitivne reg. bezgavke

Karcinom ledvice-možnosti nadaljne obravnave:


- 1) sledenje
- 2) dopolnilno sistemsko zdravljenje s KT
- 3) dopolnilno sistemsko zdravljenje z interferonom
- 4) obsevanje ledvične lože + sistemski terapija
- 5) vključitev v študijo z biološko terapijo
- 6) drugo

Histološki izvid:

Karcinom Bellinijevih vodov (collecting duct carcinoma), ki ne vrašča v renalno veno in ne prerašča kapsule, pač pa vrašča v maščevje hilusa ledvice.

V 2/9 bezgavk metastaza istega karcinoma

pT3N2



Karcinom Bellinijevih vodov, stadij III(T3N2M0)-
možnosti zdravljenja:

- 1) Sistemska kemoterapija
- 2) Sistemska imunotrapija
- 3) Obsevanje ledvične lože
- 4) Sledenje



Potek zdravljenja:

Bolnica je pričela dopolnilno sistemsko zdravljenje s kemoterapijo. Prejela je drugi cikel po shemi gemcitabin-cisplatin.

Klinični primer 10: Rak sečil

(J.Benedik, T. Globokar, T. Čufer, J. Červek)

Anamneza:

- Bolnik D.U., rojen 1919
- 03/95 zbolel s hematurijo, drugih težav ni imel
- klinični status v mejah normale

Preiskave:

- cistoskopija: 3 cm velik tumor v trigonumu, ki zapira levi ostij
- UZ, CT abdomna: hidronefroza levo, RTG pc.: bp

Posegi:

- TUR (**neradikalna**)
- Bimanualna palpacija: še tipen tumor levo nad prostato

Histologija:

- mišično-invazivni prehodnocelični karcinom mehurja, G2

Mišično invaziven rak sečnega mehurja- možnosti zdravljenja:

- 1) Cistektomija
- 2) Cistektomija in adjuvantna kemoterapija
- 3) Neoadjuvantna kemoterapija in cistektomija
- 4) Študija (ohranitveno zdravljenje: TUR + KT ± RT/cistektomija)
- 5) TUR + RT
- 6) Drugo

Potek bolezni:

- Sken skeleta: pokaže difuzno kopičenje po celem skeletu
- RTG skeleta: osteoplastne metastaze v sternumu, rebrih, sramnici, simfizi, osteolitična destrukcija odrastka Th 9
- Kisla fosfataza: 341, prostatična kislina fosfataza: 278, PSA: 39,3
- Biopsija prostate: adenokarcinom prostate, G2




Mišično invaziven rak sečnega mehurja in MRP-
možnosti zdravljenja:

- 1) Radikalna cistoprostatektomija
- 2) Hormonska terapija
- 3) Radikalna cistoprostatektomija in hormonska terapija
- 4) Obsevanje male medenice z boostom na mehur in HT
- 5) Drugo



Potek zdravljenja:

- 04/95 en ciklus KT po shemi MVC
- 05/95 prekinitiv KT in uvedba HT z LHRH agonistom, obsevanje male medenice z boostom na mehur in prostato ter RT Th8- Th11
- 07/95 negativna citologija urina, normalizacija KP, PKP in PSA
- 03/05 CR v mehurju (brez težav, negativna citologija) PSA 2.11, KP 69, PKP 16
Remisija metastatske bolezni traja **10 let**

- 
- 09/05 revizija histologije TUR:
 - Tumor v steni mehurja histološko ustreza primarnemu karcinomu prostate v igelni bopsiji prostate opravljeni na O.I.
