

Dan internistične onkologije

Naslov srečanja: Sistemsko zdravljenje raka

Organizator: Sekcija za internistično onkologijo pri SZD in
Oddelek za Internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Čas srečanja: 6. in 7. 10. 2006

Mesto srečanja: Predavalnica Onkološkega inštituta Ljubljana, Stavba C

Program:

Petek, 6.10.2006

14.00-14.20: Preživetja bolnikov z rakom (B. Zakotnik)

14.20-14.50: Novosti v citostatskem in biološkem zdravljenju solidnih rakov (J. Ocvirk)

14.50-15.10: Novosti v hormonskem zdravljenju solidnih rakov (T. Čufer)

15.10-15.20: Diskusija

15.20- 15.40: O d m o r

15.40-16.00: Novosti v zdravljenju limfomov (B. Jezeršek Novakovič)

16.00-16.20: Novosti v podpornem zdravljenju ob sistemskem zdravljenju raka (B Pajk)

16.40-17.00: Novosti v paliativnem zdravljenju (Červek)

17.00-17.10: Diskusija

17.10-17.40: Okrogla miza: Novosti v sistemskem zdravljenju (ASCO in ESMO 2006)
(Červek, T Čufer, B Jezeršek Novakovič, Ocvirk, B Pajk, B. Zakotnik)

17.40-18.00: Redna letna skupščina Sekcije za Internistično onkologijo pri SZD

19.00: V e č e r j a

Sobota, 7.10.2006

9.00-10.00: Rak pljuč (prikaz primerov z diskusijo)

razpravljalci: N.Snoj, T.Globokar; T.Čufer, O.Cerar

10.00-11.00: Ginekološki raki (prikaz primerov z diskusijo)

razpravljalci: M.Ravnik, M. Koren, B.Šeruga; O.Cerar, B.Pajk

11.00 – 11.30: O d m o r

11.30-12.30: Sarkomi (prikaz primerov z diskusijo)

razpravljalci: C.Grašič-Kuhar, M.Unk, M.Simončič; B.Zakotnik, J.Červek

12.30-13.30: Origo ignota (prikaz primerov z diskusijo)

razpravljalci: M.Boc, M. Humar, J.Benedik; B.Jezeršek, J.Ocvirk

Kotizacije ni. Vstop prost, predhodne prijave niso potrebne.

Vloga za dodelitev kreditnih točk za stalno podiplomsko izobraževanje v postopku.

Namen: Vsebina srečanja je osnovno in dodatno izobraževanju na področju sistemskega zdravljenja raka s poudarkom na razpravi ob kliničnih primerih. Srečanje je predvsem namenjeno specializantom internistične onkologije in drugih specializacij internističnih strok. Vabljeni so tudi specializanti in specialisti vseh strok, ki delujejo na širšem področju onkologije.

Strokovni odbor: Jožica Červek, Tanja Čufer, Barbara Jezeršek-Novaković, Janja Ocvirk, Bojana Pajk, Zakotnik Branko

PREŽIVETJA BOLNIKOV Z RAKOM

B. Zakotnik, OI Ljubljana

Vsebina

1. Kaj so preživetja?
2. Kako jih merimo?
3. Kako jih primerjamo?
4. Preživetja pri najpogostejših rakih
5. Povzetek
6. Zaključek

Kaj so preživetja?

- DFS – Disease Free Survival
- PFS – Progression Free Survival
- TTP – Time To Progression
- LRC – Locoregional Control
- TTF – Time to Treatment Failure
- RFS – Relaps Free Survival
- S – Survival
 - Overall - OS, Disease Specific - DSS

Kako preživetja merimo?

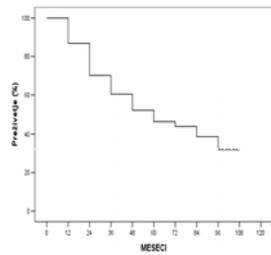
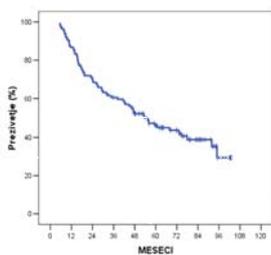
- Kaplan – Meier
- Življenjske tablice (life-tables)

Ocenjujejo verjetnost preživetja s časom

Kaplan-Meier vs. Life-table

Case Processing Summary

Total N	N of Events	Censored	
		N	Percent
114	67	47	41.2%



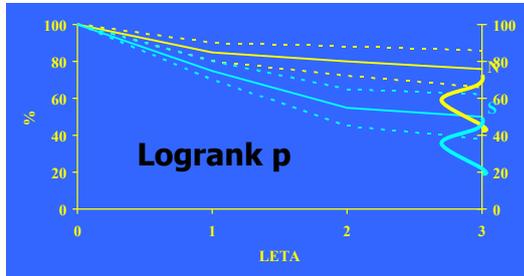
Dogodek:

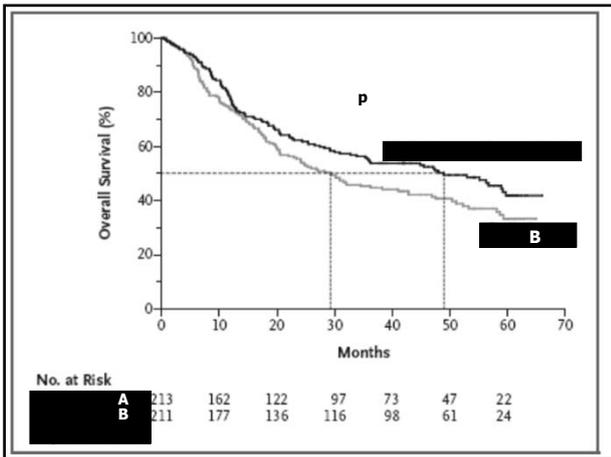
- OS
- DSS
- DFS
- RFS
- TTP



- Smrt zaradi "bolezni"
- Smrt zaradi "drugega" vzroka
- Progres "bolezni"
- Pojav novega primarnega tumorja

Kako preživetja primerjamo?





Kako preživetja primerjamo?

- Hazard ratio (razmerje obov) z intervalom zaupanja

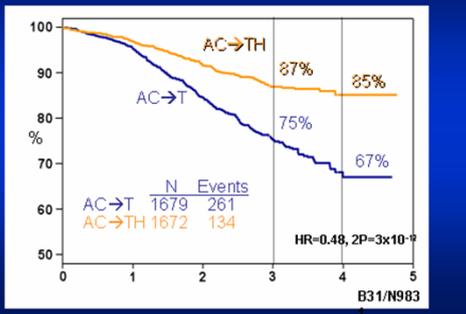
$$HR = \frac{P(A)}{P(B)}$$

Primer:

HR= 0,6 (0,37 – 0,97)

HR= 1,66 (1,03 – 2,68)

B-31/N9831 Disease-Free Survival



Standardno zdravljenje ± trastuzumab

Kaj je merilo uspešne intervencije v onkologiji?

- Umrljivost
 - Upošteva vse ukrepe (življenjski slog, presejalni programi, prosvetlejenost prebivalstva, gensko zasnovano prebivalstva, znanje zdravnikov, dostopnost do diagnostičnih in terapevtskih možnosti)
- Preživetje
 - Odvisno od začetnega stadija, znanje zdravnikov, dostopnosti do terapevtskih možnosti
- Kvaliteta življenja (težje merljivo)

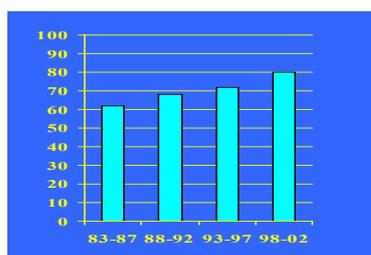
Uspehi zdravljenja pri najpogostejših rakih v Sloveniji

Vsi raki skupaj

5-LETNO RELATIVNO PREŽIVETJE

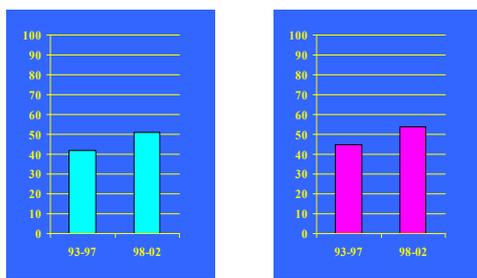
	MOŠKI	ŽENSKÉ
83-87	30%	48%
88-92	33%	52%
93-97	38%	57%
98-02	47%	63%

DOJKA



5-LETNO RELATIVNO PREŽIVETJE

DEBELO ČREVO

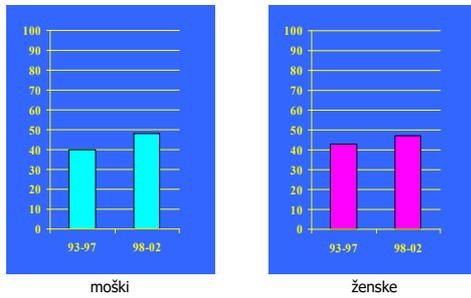


moški

ženske

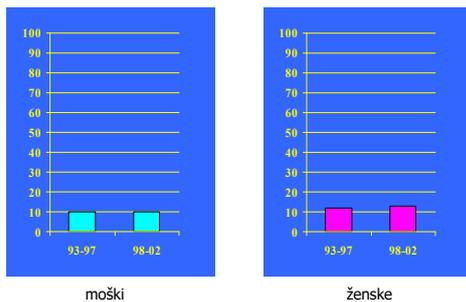
5-LETNO RELATIVNO PREŽIVETJE

DANKA



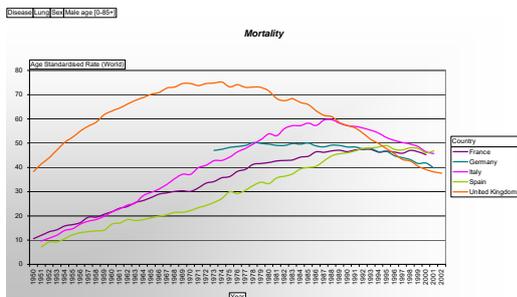
5-LETNO RELATIVNO PREŽIVETJE

PLJUČA



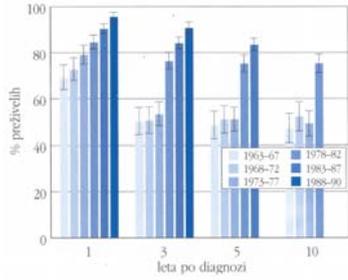
5-LETNO RELATIVNO PREŽIVETJE

Umrljivost zaradi NDC raka pljuč v izbranih evropskih državah



Rak testisa

5-LETNO RELATIVNO PREŽIVETJE 98-02 = 97%



Ne-hodgkinovi limfomi

5-LETNO RELATIVNO PREŽIVETJE 98-02:
Moški – 60%; ženske -57%

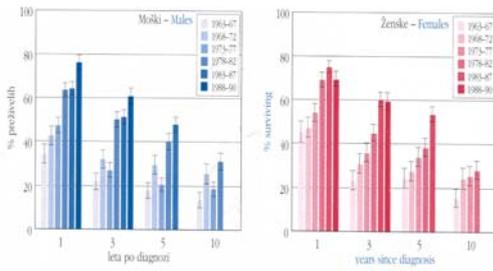
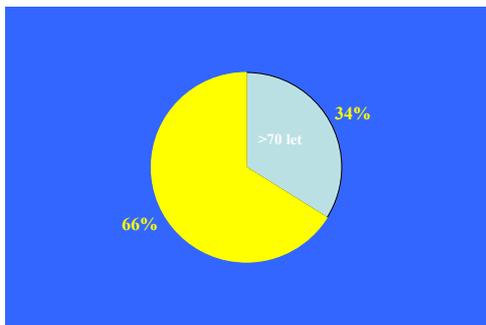


TABLE 3. Non-Hodgkin's Lymphoma: Comparison in relative survival rates by year of diagnosis.

RAK PRI STAREJŠIH

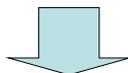


Povzetek

1. Kaj so preživetja?
(DFS, PFS, TTP, LRC, TTF, RFS, OS) – DOGODEK!
2. Kako jih merimo?
Kaplan-Meier (life table)
1. Kako jih primerjamo?
Logrank p, HR
1. Preživetja pri najpogostejših rakih
Se izboljšujejo

Zaključek

Cilj zdravljenja v onkologiji



Zmanjšanje umrljivosti in
boljša kvaliteta življenja

Zmanjšanje umrljivosti in boljša kvaliteta življenja

1. Primarna preventiva
 - Življenjski slog
 - Zdravila (antiestrogeni, cox2, statini?, AI?)
2. Sekundarna preventiva
 - Presejanje (cerviks, dojka, danko in d.č.)
3. Strokovno zdravljenje
 - Nemutilantna radikalna kirurgija
 - Kvalitetna, dobro planirana radioterapija
 - "Tarčno" sistemsko zdravljenje in učinkovito podporno zdravljenje

NOVOSTI V CITOSTATSKEM IN
BIOLOŠKEM ZDRAVLJENJU
SOLIDNIH RAKOV

JANJA OCVIRK

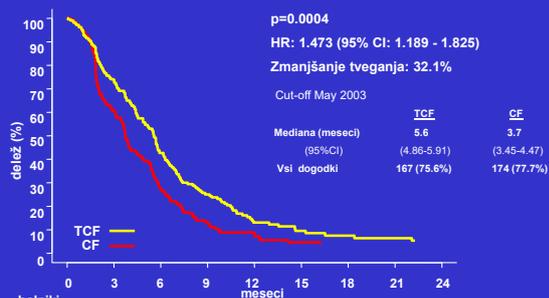
- Klinične raziskave so prinesle številne dobre rezultate, ki so vodili v registracije novih načinov zdravljenja, kar je vplivalo na uvedbo novosti v sistemske zdravljenje bolnikov z rakom.

Rak želodca

Tax 325

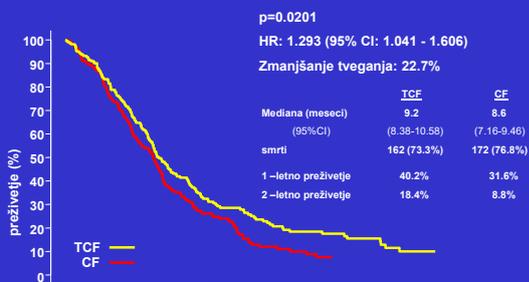
- Bolniki z metastatskim ali napredovalim rakom želodca.
- Zdravljanje s TCF vs CF

Čas do progressa



bolniki	0	3	6	9	12	15	18	21	24
TCF:	221	148	71	40	17	10	7	6	
CF:	224	119	42	18	10	5			

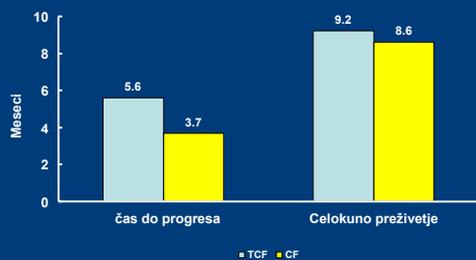
Celokupno preživetje



bolniki	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
TCF:	221	199	149	93	68	45	36	28	22	17	12	7	5
CF:	224	195	138	87	54	35	17	11	8				

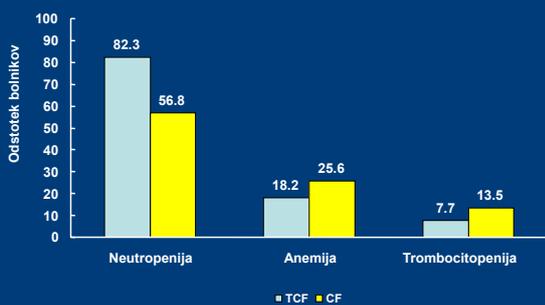
Učinkovitost

Zmanjšanje relat. tveganja:	32.1%	22.7%
HR:	1.473	1.293
p-vrednost	0.0004	0.0201



Moiseyenko et al, ASCO 2005, Abstract 4002

Neželeni učinki



Moiseyenko et al, ASCO 2005, Abstract 4002

TCF pri karcinomu želodca

- Kombinirano zdravljenje z docetakselom izboljša čas do progressa, celokupno preživetje in odgovor na zdravljenje
- Neželeni učinki so pričakovani in sprejemljivi
- TCF nudi novo možnost v zdravljenju karcinoma želodca

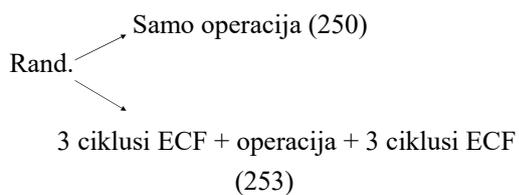
Moiseyenko et al, ASCO 2005, Abstract 4002

Perioperativno zdr. ca želodca in gastroezofagalnega prehoda

- Randomizirana klinična raziskava faze III
- Bolniki PS 0,1
- Potrjen adeno ca želodca ali ge prehoda, operabilen, stadij II ali več
- Prvo zdravljenje

Cunningham – NEJM 2006

Zasnova raziskave



Cunningham – NEJM 2006

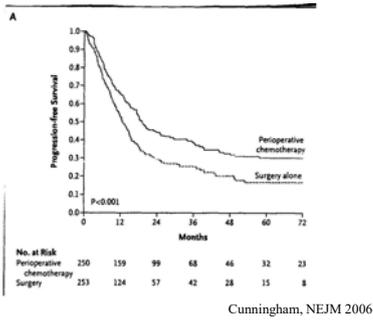
Rezultati

- Neželeni učinki ECF so bili podobni kot pri drugih uporabah ECF
- % pooperativnih komplikacij
 - 45% pri sami operaciji
 - 46% pri operaciji + KT
- Tumorji so bili pri skupini zdr. s KT značilno manjši.

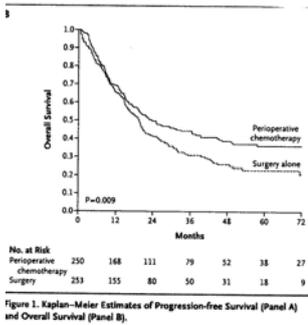
- Dodatek perioperativne KT z ECF izboljša preživetje in preživetje brez bolezni pri bolnikih z potencialno operabilnim karcinomom želodca.

Cunningham – NEJM 2006

Čas do progressa

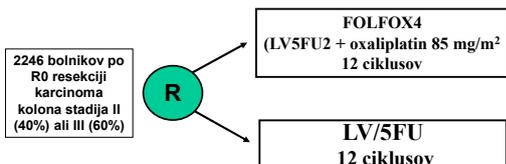


Celokupno preživetje



Kolorektalni karcinom

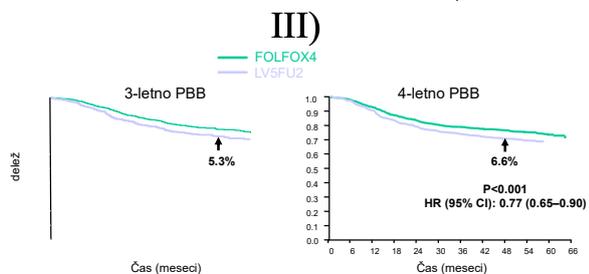
Adjuvantno zdravljenje -MOSAIC



- Primarno: Preživetje brez bolezni
- Sekundarno: varnost, celokupno preživetje

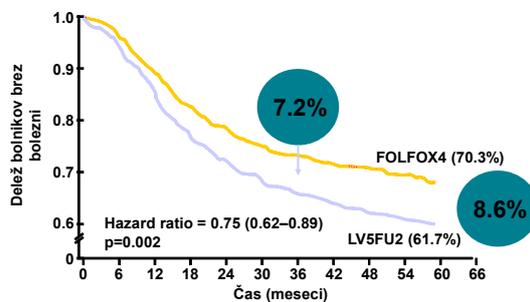
André T et al. NE JM 2004;350:2343-2351.

MOSAIC: 3 in 4-letno PBB (st. II in III)



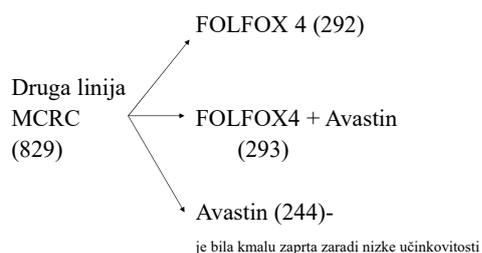
André T, et al. N Engl J Med 2004;350:2343-2351.
de Gramont A, et al. ASCO 2005 (Abstract 3501).

FOLFOX4 adjuvantno izboljšša 4-letno PBB pri st.III CRC



FOLFOX = 5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin (LV) + oxaliplatin André T et al. NE JM 2004;

E3200 - zasnova raziskave

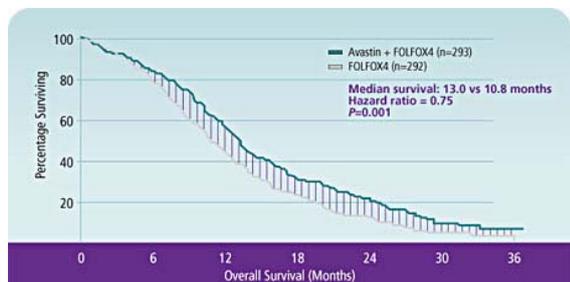


Rezultati E3200

- Avastin+ FOLFOX nudi 33% izboljšanje celokupnega preživetja napram FOLFOX v drugi liniji zdravljanja MCRC (13,0 vs. 10,9 meseca; HR 0,75)

ASCO 2006; abstract 7019

E3200 - preživetje



Rak pljuč

BR21 načrt klinične raziskave

- > 731 bolnikov
(86 centrov, 17 držav)
- > Napredovali NSCLC
(stadiji IIIB,IV)
- > Progres po KT
(50% dva ali več
KT režimov)

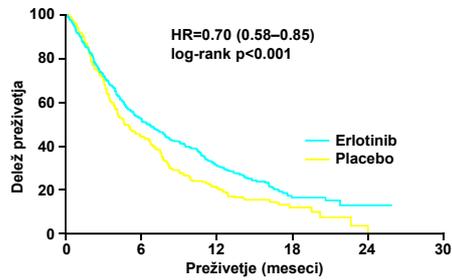
R
A
N
D
O
M
I
Z
A
C
I
J
A

2
**Erlotinib
150mg dnevno**

1
Placebo

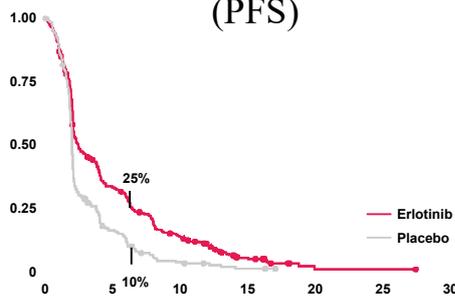
Primarni cilj raziskave: skupno preživetje (OS)
Sekundarni cilji raziskave: odzivnost (RR), čas do progressa (PFS), kvaliteta življenja

BR21: celokupno preživetje (OS)



Shepherd F, et al. N Engl J Med 2005;353:123-32

BR21: preživetje do progressa (PFS)



Shepherd F, et al. N Engl J Med 2005;353:123-32

BR21- Rezultati

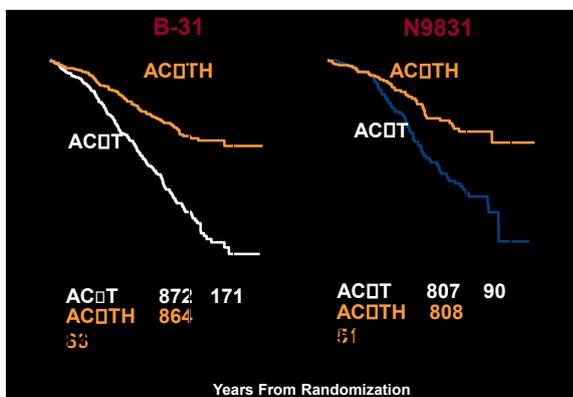
- Erlotinib je HER1/EGFR tirozin-kinazni zaviralec, ki statistično pomembno podaljša preživetje pri bolnikih z napredovalim NSCLC, po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo
- izboljša kakovost življenja bolnikov
- Odgovor na zdravljenje je večji pri nekadilcih in bolnikih z adenokarcinomom

Rak dojk

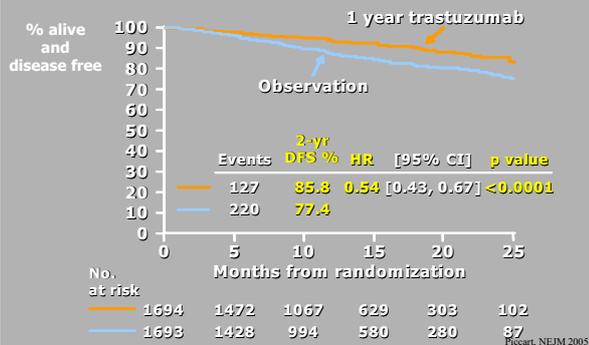
Adjuvantno zdr. s Trastuzumabom

- NCCTG N9831
AC – T – H (sekventno) vs. AC – T
AC – T+H – H (sočasno) vs. AC – T
- NSABP B-31
AC – H+T – H vs. AC – T
- HERA
(neo)adjuvantna KT – H 1 leto
(neo)adjuvantna KT – H 2 leti
(neo)adjuvantna KT

Preživetje brez bolezni



Preživetje brez bolezni



- Trastuzumab v adjuvantnem zdravljenju statistično značilno podaljša čas brez bolezn (DFS) in čas do ponovitve bolezni (RFS).
- Zmanjša tveganje za nastanek oddaljenih zasevkov.
- Zdravljenje z njim je povezano s kongestivno srčno odpovedjo.

Piccart, NEJM, 2005
Romond, NEJM 2005

- Dobrobit zdravljenje s Trastuzumabom je neodvisna od bolnikovih karakteristik (status bezgavk, hormonski status..) in tipa adjuvantne KT.
- Optimalen čas zdravljenja s Trastuzumabom še ni določen.
- Daljše opazovalno obdobje je potrebno tudi za opazovanje varnosti s Trastuzumabom.

Piccart, NEJM, 2005
Romond, NEJM 2005

Rak ledvic

Tarčno zdravljenje

- Sunitinib
- Sorafenib

Multikinazna inhibitorja, delujeta na več receptorjev za tirozinkinaze.

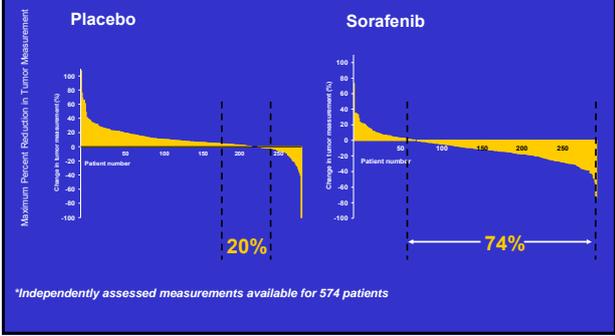
Nekoliko različen profil delovanja.

Inhibicija proliferacije in angiogeneze.

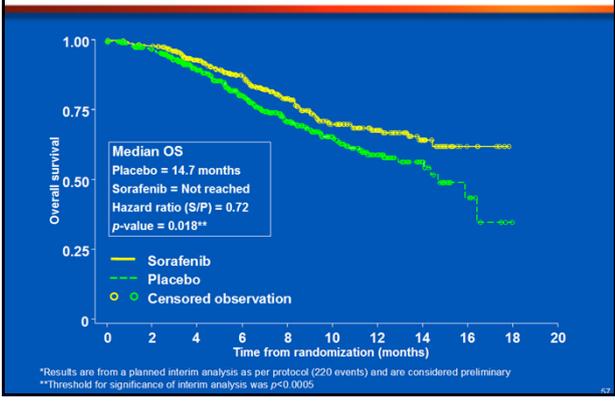
- Sunitinib
- Dve neodvisni multicentrični kl. raziskavi faze II pri MRCC neodzivnih na citokine
014 – 63 bolnikov
1006 – 106 bolnikov

- Sorafenib
- Mednarodna multicen. random. kl. raziskava faze III pri MRCC neodzivnih na citokine sorafenib vs. Placebo
Target – 903 bolnikov

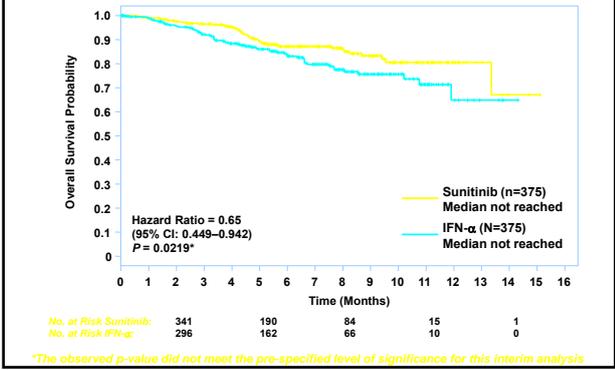
% zmanjšanja tumorja - sorafenib



Celokupno preživetje - sorafenib



Celokupno preživetje - sunitinib

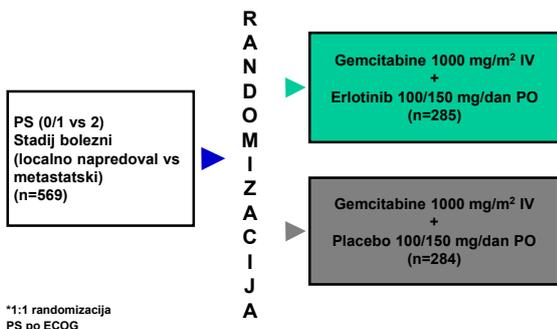


Rak trbušne slinavke

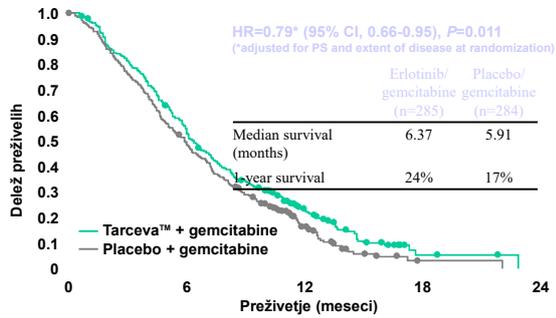
Zdravljenje MPC

	Stat. značilendobrobit	Ni značilnega dobrobita
-1996	5-FU	
1996-2004	Gemcitabine	BAY 12-9566 exatecan ± gemcitabine 5-FU + gemcitabine tipifarnib + gemcitabine marimastat + gemcitabine irinotecan + gemcitabine oxaliplatin + gemcitabine
2004-	Erlotinib + gemcitabine	pemetrexed + gemcitabine G17DT + gemcitabine Cispl+epirub+5-FU+gemcit

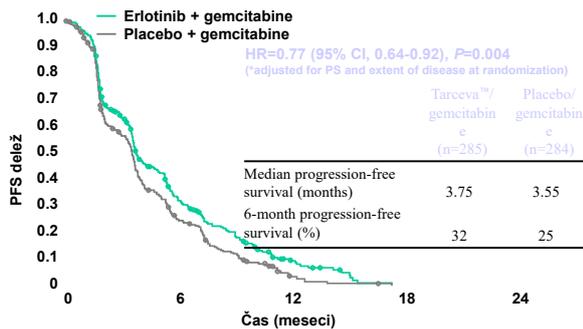
Načrt raziskave



Celokupno preživetje: vsi



Preživetje do progressa



Rezultati

- Zdravljenje so bolniki večinoma dobro prenašali.
- Najpogostejša neželena učinka - izpoščaj in driska.
- Izboljšanje 1-letnega preživetja 24%vs 17%
- Izboljšanje celokupnega preživetja

Rak glave in vratu

Cetuximab + RT pri lokalno napredovalem SCCHN

Bolniki z merljivim lokalnonapredovalim SCCHN (stratified by KPS; node ±; T1-3/4; RT regimen)

Randomizacija

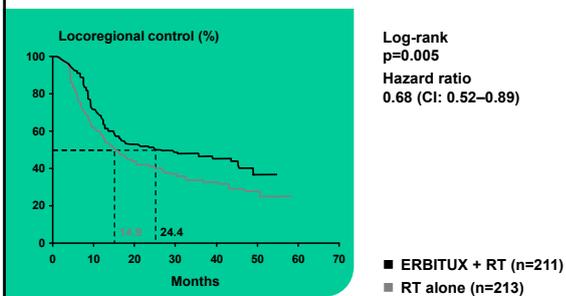
RT 1x ali 2x dnevno
Ali konkomitantno
boost za 6-7 weeks

RT kot preje + ERBITUX
začetni 400 mg/m² 2-h infuzija
nato 250 mg/m² 1-h infuzija
tedensko 7-8 odmerkov

Sledenje do progressa ali 5 let

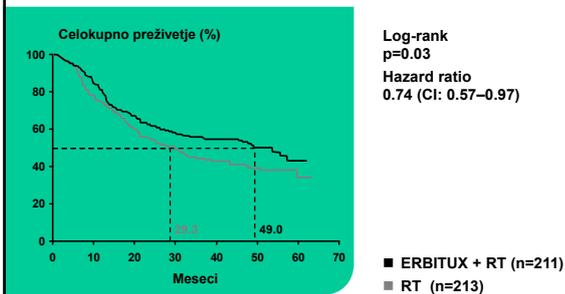
Bonner et al. N Engl J Med 2006;354:567-78.

Cetuximab+ RT – lokalna kontrola



Bonner et al. N Engl J Med 2006;354:567-78.

Cetuximab+ RT - preživetje



Bonner et al. N Engl J Med 2006;354:567-76.

Cetuximab+ RT pri lokalnonapredovalem SCCHN

- Cetuximab + RT je statistično značilno boljše zdravljenje kot sama RT saj
 - skoraj 10 mesecev podaljša lokoregionalno kontrolo (24.4 vs 14.9 mesecev)
 - Podaljša celokupno preživetje za skoraj 20 mesecev (49 vs 29.3 mesecev)
 - Čas do progressa podaljša za skoraj 5 mesecev (17.1 vs 12.4 meseca)
- Cetuximab ne povečuje akutnih nežel. učinkov RT
 - Incidenca mukozitisa stopnje 3-5 je bila 52% ob sami RT in 56% ob Cetuximabu + RT

Bonner et al. N Engl J Med 2006;354:567-76.

Sklepi

- Klinične raziskeve prinašajo veliko novosti v zdravljenje bolnikov z rakom.
- Nekatere izmed njih bodo znatno vplivale na načine zdravljenja bolnikov z rakom in tudi na mejnavo doktrin zdravljenja.
- Vendar pa ostajajo bolniki, njihovo stanje zmogljivosti, sočasna obolenja, pripravljenost na zdravljenje... temelj za odločanje o načinu zdravljenja, saj moramo z njim bolniku bolj koristiti kot škoditi.

HORMONSKO ZDRAVLJENJE RAKA

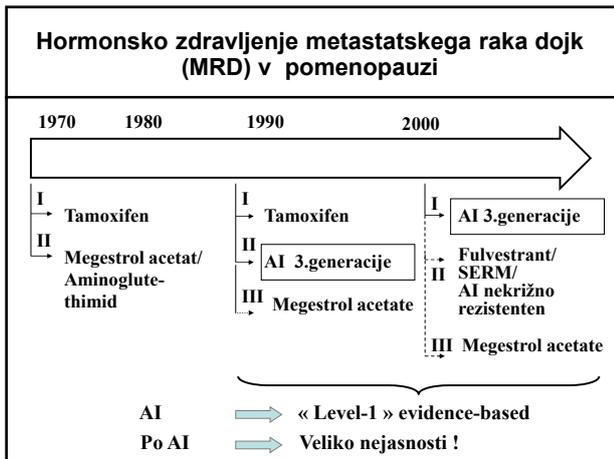
Tanja Čufer

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



AI nove generacije v primerjavi s Tamoxifenom v prvi liniji zdravljenja MRD

- AI so učinkovitejši od tamoxifena (več odgovorov, daljši TTP)^{1,3,4}
- Podatkov o OS, ni razen v eni raziskavi⁴, kjer ni razlik
- AI manj neželenih učinkov (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 temeljčih podatkov!

- Exemestan po AG¹: RR 26%, TTP 5 mes
- Exemestan 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.

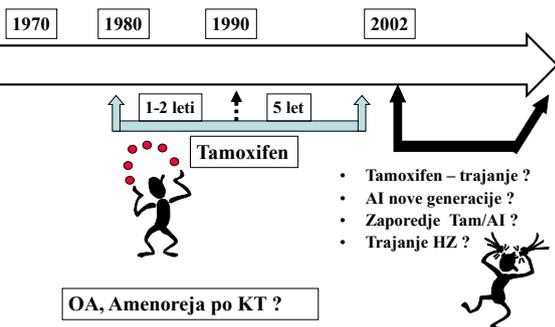
Hormonsko zdravljenje MRD v premenopauzi

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

- Tam enako učinkovit kot LHRH agonisti ? (2 majhni raziskavi, skupaj 160 bolnic ^{1,2})
- LHRH agonist vs 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) ³
- Vloga AI pri premenopauznih bolnicah? (ni podatkov, KR kombinacije z OS so v teku)

1- Ingle, JCO 1986; 2-Buchanan RB, JCO 1986; 3-Klijn, JCO 2001

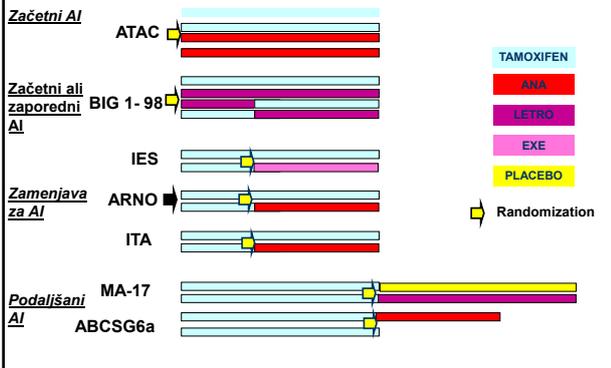
Hormonsko zdravljenje operabilnega raka dojke



Dobrobit tamoxifena pri ER+ operabilnem raku dojke (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

Raziskave dopolnilnega zdravljenja z AI pri pomenopauznih
bolnicah z že objavljenimi izsledki



Razmerje tveganj za preživetje brez
ponovitve bolezni

Zdravljenje z AI	Raziskava števil. bolnic	Srednji fu (mes.)	HR	95% CI	p
Začetno	ATAC (6241)	68	0.87	0.78-0.97	0.01
	BIG 1-98 (6193)	26	0.79	0.68-0.92	0.005
Zamenjava po 2-3 letih Tam	IES (4729)	37	0.73	0.62-0.86	0.0001
	ITA (448)	52	0.35	0.20-0.63	0.001
	ARNO 95 (979)	30	0.61	0.40-0.93	0.02
Podaljšano po 5 letih Tam	MA.17 (5187)	54	0.64	0.52-0.79	0.0004
	ABCSG-6a (796)	60	0.64	0.41-0.99	0.047

Razmerje tveganj za celokupno preživetje

Zdravljenje z AI	Raziskava števil. bolnic	Srednji fu (mes.)	HR	95% CI	p
Začetno	ATAC (6241)	68	0.97	0.85-1.1	0.7
	BIG 1-98 (6193)	26	0.86	0.68-1.1	0.15
Zamenjava po 2-3 letih Tam	IES (4729)	58	0.85	0.71-1.02	0.08
	ITA (448)	52	-	-	-
	ARNO 95 (979)	30	0.48	0.25-0.91	0.02
Podaljšano po 5 letih Tam	MA.17 (5187)	54	1.0	0.78-1.2	0.99
	ABCSG-6a (796)	60	-	-	NS

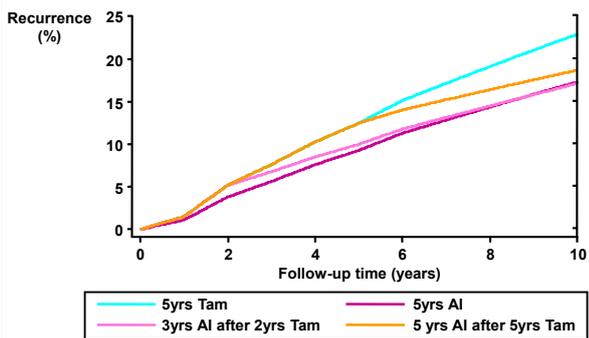
AI vs Tam razmerja tveganj za ponovitev
bolezni glede na ER/PR status

	ER+/PgR+	ER+/PgR-	Vsi ER+
ATAC (anastrozole)	0.84	0.43	0.74
BIG 1-98 (letrozole)	0.72*	0.72*	0.72*
ARNO 95/ABCSG 8 (anastrozole)	0.65	0.42	0.60
ITA (anastrozole)	-	-	0.36
IES (exemestane)	0.72*	0.63*	0.70
MA-17(letrozole)	0.50	1.19	0.57
ABCSG 6a (anastrozole)	-	-	0.64

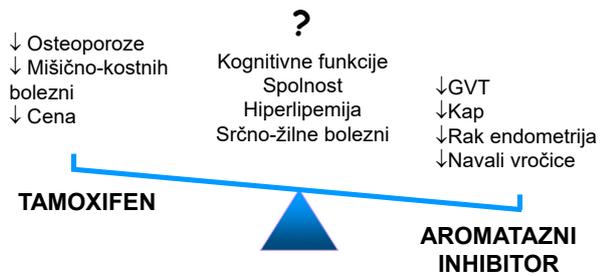
* Glede na DFS

Prilagojeno poBuzdar AU, Cuzick J. ; Clin Cancer Research, 2006

ATAC: Čas do ponovitve bolezni pri vseh ER
pozitivnih bolnikih



Aromatazni inhibitorji proti Tamoksifenu
dobrobiti/tveganja



Dopolnilno zdravljenje z AI: Odprta vprašanja

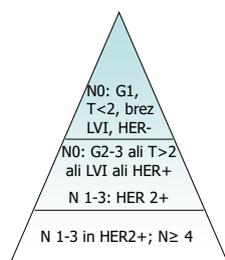
- Optimalen čas pričetka zdravljenja z AI (začetno vs zaporedno zdravljenje)
- Optimalno zaporedje zdravljenja z AI in tamoksifenom
- Napovedni dejavniki odgovora na AI in/ali Tam
- Zdravljenje z AI daljše od 5-10 let, doživljenska HT
- Kasni neželeni učinki
- Ali so vsi AI enaki?
- Varnost in učinkovitost AI pri premenopauznih bolnicah

ASCO Technology Assessment, 2005

- New version: Optimal adjuvant hormonal therapy for a postmenopausal woman with receptor-positive breast cancer should include an AI as initial therapy or after treatment with tamoxifen

Winer E, et al. J Clin Oncol. 2005;23:619-629.

Ocena primerne uporabe dopolnilnega zdravljenja z AI; Onkološki inštitut Ljubljana, 2006 (Onkologija 2006, v tisku)



AI takoj	AI po 2-3 letih Tam	AI po 5 letih Tam
Ne	Ne	Ne
Da pri ER+/PR-	Da	Da*
Da	Da	Da

* N0 : G3 ali T >2 cm

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 premenopauznih bolnic z hormonsko odvisnim rakom: EBD leta 2006

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 OA/OS kaj doda k KT pri HR+ bolezni ?

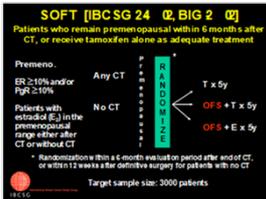
- Da pri mlajših od 40 let (INT-0101; IBCSG VIII)
- Da pri vseh (ZIPP)

Ali KT kaj doda k HT z popolno estrogeno blokado ?

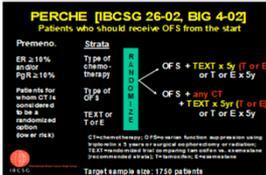
- OS+Tam = OS+Tam+KT (preliminarni izsledki IBCSG 11-93)
- INT-0101 : CAF vs CAF+OS vs CAF+OS+Tam
 - Tam+OS je boljše kot samo OS ob KT
 - CAF z amenorejo podobno učinkovit kot CAF+OS
 - Samo CAF brez amenoreje zelo slabo preživetje

Tekoče raziskave: SOFT, TEXT, PERCHE

• Vloga OA/S ob Tamoxifenu pri premenopauznih bolnicah (z ali brez predhodne KT) ?



• Vloga KT ob OA/S in Tamoxifenu ali AI
• Vloga AI pri premenopauznih bolnicah



Hormonsko zdravljenje raka prostate

- **Androgena supresija (AS)**
 - Orhiektomija
 - LHRH agonist (leuprolid, goserelin, buserelin)
- **Antiandrogeni**
 - Nesteroidni: flutamid, bikalutamid
 - 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

Barbara Jezeršek Novakovič

Novosti v zdravljenju limfomov

Onkološki inštitut, Oddelek za internistično onkologijo

maligni limfomi

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

➤ so klonске 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, 2005:1939-2075.

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/Sezarjev sindrom
 - Primarna kožna CD30 pozit. limfoproliferativna bolezen
 - Primarna 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 predominance
- 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.

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 (Rituksimab ± CHOP)

obsevanje

Hallek M, Stahel 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.
Hidemann W, Dreyling M, Stahel RA. Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed follicular lymphoma. Ann Oncol 2005;16(Suppl 1):156-7.

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, 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.
Shipp MA, Ambinder RF, Appelbaum FR, et al. NCCN Preliminary Non-Hodgkin's Lymphoma Practice Guidelines. Oncology 1997;11:281-346.

folikularni limfom gradus I in II

➤ **bolniki stadija III in IV mlajši od 60 let, ki potrebujejo zdravljenje – 8 x R-CHOP**

- tisti, ki ne dosežejo popolne remisije, a izpolnjujejo kriterije za visokodozno terapijo – visokodozna terapija (HD Endoksan in TBI), purging z Rituksimabom
- tisti, ki ne dosežejo popolne remisije, a ne izpolnjujejo kriterijev za visokodozno terapijo – obsevanje ostanka
- tisti, ki dosežejo popolno remisijo (potrjeno z običajnimi preiskavami ali molekularno remisijo vkolikor jo je možno spremljati) – spremljanje, ob morebitni ponovitvi pa R-FC in visokodozna terapija
- če se bolnik ne odloči za visokodozno terapijo v prvem zdravljenju - Levkeran ali COP in v primeru nezadostnega odgovora R-CHOP

➤ **bolniki stadija III in IV starejši od 60 let, ki potrebujejo zdravljenje – Levkeran ali COP in v primeru nezadostnega odgovora R-CHOP**

➤ **bolniki stadija I in II – operacija in/ali obsevanje**

marginalnocelični limfom

➤ **bolniki stadija III ali IV – Levkeran ali COP in obsevanje ostanka, v primeru nezadostnega odgovora R-CHOP**

➤ **bolniki stadija I in II – operacija in/ali obsevanje**

drobnocelični limfocitni limfom

➤ **bolniki stadija III ali IV mlajši od 60 let, ki potrebujejo zdravljenje – 6 do 8 x FC, v primeru nezadostnega odgovora po 4. ciklusu pa R-FC ali R-FM**

- če po R-FC ali R-FM dosežemo popolno remisijo - opazovanje
- če po R-FC ali R-FM dosežemo delno remisijo - MabCampath
- če je bolezen rezistentna na R-FC ali R-FM - MabCampath ob prevladujoči lokalizaciji bolezni v kostnem mozgu oziroma visoka doza Metilprednisolona ob prevladujoči lokalizaciji v perifernih bezgavkah (bezgavke večje od 5 cm)
- visokodozna terapija (in alogena presaditev PKMC) individualno

➤ **bolniki stadija III ali IV starejši od 60 let, ki potrebujejo zdravljenje – Levkeran, Fludarabin v monoterapiji ali kombinaciji pa kot terapija 2. reda**

limfom plaščnih celic

➤ **bolniki stadija III in IV mlajši od 60 let, ki potrebujejo zdravljenje - 8 x R-CHOP**

- tisti, ki ne dosežejo popolne remisije, a izpolnjujejo kriterije za visokodozno terapijo – visokodozna terapija (HD Endoksan in TBI), purging z Rituksimabom
- tisti, ki ne dosežejo popolne remisije, a ne izpolnjujejo kriterijev za visokodozno terapijo – obsevanje ostanka
- tisti, ki dosežejo popolno remisijo (tudi molekularno vkolikor jo je možno spremljati) – spremljanje
- če se bolnik ne odloči za visokodozno terapijo v prvem zdravljenju - Levkeran ali COP in v primeru nezadostnega odgovora R-CHOP

➤ **bolniki stadija III in IV starejši od 60 let, ki potrebujejo zdravljenje – Levkeran ali COP in v primeru nezadostnega odgovora R-CHOP**

➤ **bolniki stadija I in II – operacija in/ali obsevanje**

difuzni velikocelični B in folikularni limfom gradus III

➤ **stadija III in IV - 8 x R-CHOP in obsevanje ostanka**

➤ **stadij II - 6 x R-CHOP in obsevanje ostanka**

➤ **stadija II.X in I.X (X pomeni maso večjo od 10 cm v premeru ali velik mediastinum) - 6 do 8 x R-CHOP in obsevanje ostanka**

- če je po 4. ciklusu dosežena popolna remisija - 6 x R-CHOP brez obsevanja
- če je po 4. ciklusu dosežena delna remisija - 8x R-CHOP in obsevanje ostanka

➤ **stadij I - 6 x CHOP in obsevanje ostanka; če je po 3. ciklusu dosežena popolna remisija - le 3 x CHOP in obsevanje prizadete regije**

*Pri izbiri prvega zdravljenja upoštevati starost in performance status

velikocelični B mediastinalni limfom

➤ **stadija III in IV - 6 x R-ACVBP in obsevanje ostanka**

➤ **stadij II - 4 x R-ACVBP in obsevanje ostanka**

➤ **stadija II.X in I.X (X pomeni maso večjo od 10 cm v premeru ali velik mediastinum) - 4 do 6 x R-ACVBP in obsevanje ostanka**

- če je odgovor po 4. ciklusu boljši kot po 2. ciklusu - 6 x R-ACVBP in obsevanje ostanka
- če je odgovor po 4. ciklusu enak kot po 2. ciklusu - 4 x R-ACVBP in obsevanje ostanka

➤ **stadij I - 4 x ACVBP in obsevanje ostanka**

velikocelični anaplastični limfom (T celični ali nonTnonB)

➤ **stadija III in IV - 6 x ACVBP in obsevanje ostanka**

➤ **stadija II.X in I.X - 4 do 6 x ACVBP in obsevanje ostanka**

- če je odgovor po 4. ciklusu boljši kot po 2. ciklusu - 6 x ACVBP in obsevanje ostanka
- če je odgovor po 4. ciklusu enak kot po 2. ciklusu - 4 x ACVBP in obsevanje ostanka

➤ **stadija I in II - 4 x ACVBP in obsevanje ostanka**

smernice prvega zdravljenja bolnika s HL

➤ **stadij I in II brez neugodnih napovednih dejavnikov – 3 x ABVD in obsevanje prizadete regije** (doza 20 Gy v primeru popolne remisije po kemoterapiji in 30 Gy v primeru delne remisije)

➤ **stadij I in II z neugodnimi napovednimi dejavniki – 4 x ABVD in obsevanje prizadete regije**

➤ **stadij III ali IV – 8 x BEACOPP (4 x eskalirani in 4 x bazalni) pri bolnikih pod 60 let, 8 x ABVD pri bolnikih nad 60 let, pri mlajših pa ABVD le v primeru, če bolnik ni sposoben za BEACOPP (npr. zaradi arterijske hipertenzije, KOPB, sladkorne bolezni,...), sledi obsevanje ostanka (določen s PET)**

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.

novosti – folikularni limfom

Šest randomiziranih kontroliranih raziskav, ki so primerjale Rituksimab in kemoterapijo s samo kemoterapijo pri folikularnem limfomu in limfomu plaščnih celic v prvem zdravljenju:

R-CHOP vs CHOP (x2)

R-CVP vs CVP

R-FCM vs FCM

R-MCP vs MCP

R-CNOP vs CNOP

Meta-analiza preživetja (5 raziskav; n=994)

Schulz H et al. Blood 2005;106:106A. Abstract 351.

novosti – folikularni limfom

Celotno preživetje se je signifikantno izboljšalo po dodatku Rituksimaba h kemoterapiji:

HR 0.61, 95% C.I. 0.47–0.80

Izračunano, da v 18 mesecih dodatek Rituksimaba h kemoterapiji prepreči 1 smrt na vsakih 17 zdravljenih bolnikov.

Pri limfomu plaščnih celic prepreči 1 smrt na vsakih 6 zdravljenih bolnikov.

Schultz H et al. Blood 2005;106:106A-Abstract 351.

novosti – folikularni limfom

Hiddeman, Blood 2005	CHOP (205)	R-CHOP (232)	p vrednost
Celotni odgovor	90%	96%	0.011
Marcus, Blood 2005	CVP (159)	R-CVP (162)	
Celotni odgovor	57%	81%	<0.0001
Herold, ASH 2004	MCP (96)	R-MCP (105)	
Celotni odgovor	75%	92%	<0.001

vzdrževalno zdravljenje z Rituksimabom

folikularni neHodgkinovi limfomi

Bolniki, ki so se odzvali na uvodno zdravljenje s CHOP ali R-CHOP, so prejeli vzdrževalno zdravljenje z Rituksimabom (dve leti vsake tri mesece) ali so jih samo opazovali. Rezultati so pokazali dobrobit vzdrževalnega zdravljenja ne glede na vrsto uvodnega zdravljenja, saj se je čas brez napredovanja bolezni podaljšal.

	opazovanje	vzdrževalno Rituksimab	p	zmanjšanje tveganja
vsí	15 mesecev	52 mesecev	<0,0001	60%
uvodno CHOP	12 mesecev	42 mesecev	<0,0001	70%
uvodno R-CHOP	23 mesecev	52 mesecev	0,004	46%

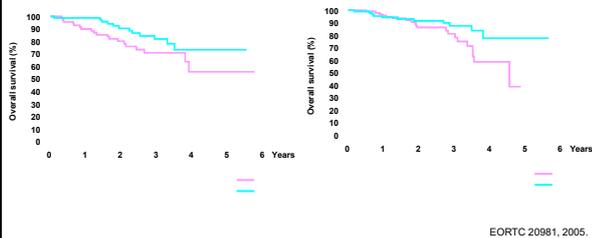
vzdrževalno zdravljenje z Rituksimabom

folikularni neHodgkinovi limfomi

Bolniki, ki so se odzvali na uvodno zdravljenje s CHOP ali R-CHOP, so prejeli vzdrževalno zdravljenje z Rituksimabom (dve leti vsake tri mesece) ali so jih samo opazovali. Rezultati so pokazali dobrobit vzdrževalnega zdravljenja ne glede na vrsto uvodnega zdravljenja, saj se je tveganje za smrt (izračunano iz deleža bolnikov, ki so preživeli 3 leta) prepolovilo.

	opazovanj e	vzdrževaln o Rituksima b	p	zmanjšanje tveganja
vsi	77%	85%	<0,011	48%
uvodno CHOP	71%	82%	<0,073	48%
uvodno R- CHOP	81%	88%	0,059	50%

vzdrževalno zdravljenje z Rituksimabom



vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom

Uspešnost potrjena tudi v dveh drugih raziskavah:

Rituximab maintenance after FCM + rituximab in relapsed FL and MCL

Vzdrževalno zdravljenje z Rituksimabom po predhodni terapiji, ki je vključevala Rituksimab, podaljša trajanje odgovora pri bolnikih s ponovitvijo ali neodzivnim folikularnim limfomom ali limfomom pljučnih celic.

Hiddeman W et al. Blood 2005;106:270A. Abstract 920

ECOG 1496: Maintenance rituximab after CVP results in superior clinical outcome in advanced untreated follicular lymphoma

Vzdrževalno zdravljenje z Rituksimabom podaljša čas do napredovanja bolezni (več kot polovica bolnikov je bila več kot 4 leta po zaključku CVP brez bolezni).

Signifikantno izboljšanje celotnega preživetja ob vzdrževalnem zdravljenju z Rituksimabom pri medianem času spremljanja 3 leta po randomizaciji.

Hochster H et al. Blood 2005;106:106A/Abstract 349

novosti - difuzni velikocelični B limfom

Razporeditev bolnikov v tri skupine:

- mladi bolniki prognostično ugodni (IPI za bolnike pod 60 let 0 ali 1)
- mladi bolniki prognostično neugodni (IPI za bolnike pod 60 let ≥ 2)
- bolniki starejši od 60 let

novosti - difuzni velikocelični B limfom

Mladi bolniki prognostično ugodni (IPI za bolnike pod 60 let 0 ali 1)

- 6 x R-CHOP (MInT)
- Pfreundschuh et al. Blood 2004;04:48a.
- Dodatno obsevanje (na mesta izhodiščno "bulky" bolezni ali na ekstranodalne lokalizacije) le znotraj kliničnih raziskav
- CHOEP-14 – če Rituksimab ni dostopen ali ni indiciran (CD 20 negativni limfomi)
- Pfreundschuh et al. Blood 2004;104: 626-33.

novosti - difuzni velikocelični B limfom

Mladi bolniki prognostično neugodni (IPI za bolnike pod 60 let ≥ 2)

- ni formalnih dokazov, da skrajševanje intervalov med ciklusi in dodatek Rituksimaba izboljša izhod zdravljenja
- vse bolnike bi morali vključiti v prospektivne randomizirane klinične raziskave, ki primerjajo učinkovitost dozno intenzivnejših shem (CHOEP-14) z maksimalno eskaliranimi visokodoznimi shemami, ki vključujejo tiste citostatike, ki so najbolj učinkoviti pri agresivnih limfomih (npr. mega-CHOEP)
- tiste bolnike, ki jih ni možno vključiti v raziskave, je potrebno zdraviti z dozno intenzivnejšimi shemami (8 x CHOEP-14 ali 4 x ACVBP) z dodatkom Rituksimaba
- visokodozna terapija izven kliničnih raziskav v prvem zdravljenju agresivnih limfomov ni upravičena
- Pfreundschuh et al. Hematology – the EHA education program 2006;2(1):154-160.

novosti - difuzni velikocelični B limfom

Bolniki starejši od 60 let

➤ 6 x R-CHOP-14 (8 aplikacij Rituksimaba) (Ricovert-60)

Pfreundschuh et al. Blood 2005;106:9a.

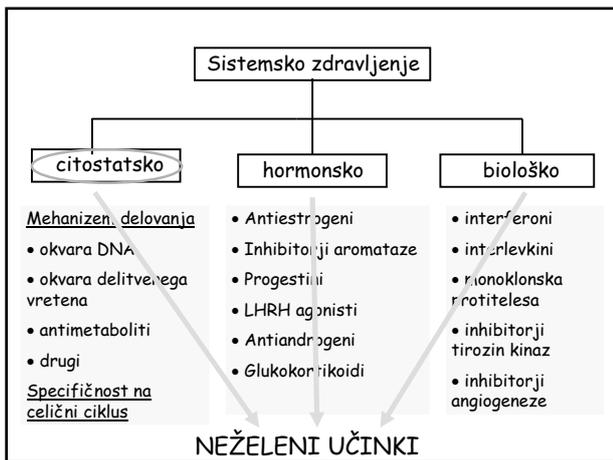
➤ prefazno zdravljenje (onkovin, prednison) pred odločitvijo, ali je bolnik sposoben za načrtovano zdravljenje

➤ dodatno obsevanje le znotraj kliničnih raziskav



NOVOSTI V PODPORNEM ZDRAVLJENJU OB SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU RAKA

Bojana Pajk
Onkološki Inštitut Ljubljana
Dan Internistične Onkologije, October 2006



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

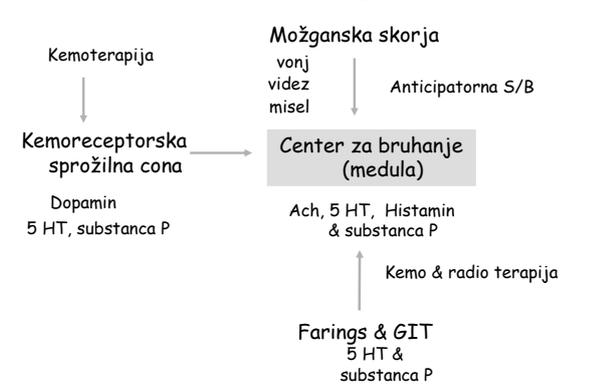
Ukrepi za preprečitev oz. zmanjšanje neželenih učinkov zdravljenja

- 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

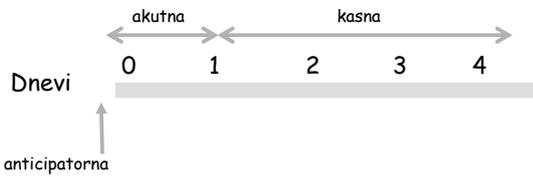
Akutni	Subakutni	Kronični
<u>Takojšnji (v min):</u>	<u>Po nekaj dneh:</u>	<u>Po nekaj tednih, mesecih ali letih:</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Hipersenzitivne reakcije • Motnje ritma • Hipo/hipertenzija • Ekstravazacija 	<ul style="list-style-type: none"> • Vnetje sluznic • Driska/zaprtje • AOL • Mielosupresija • Periferna neuropatija • anoreksija • "fatigue" 	<ul style="list-style-type: none"> • Alopecija • Hiperpigmentacija kože • Okvare nohtov • Okvare organov • Zmanjšana reprodukativna sposobnost • Teratogenost in kancerogenost
<u>Zgodnji (v nekaj urah):</u>		
<ul style="list-style-type: none"> • Slabost/bruhanje • Gripozno stanje • Sindrom hitrega razpada tumorja • Flebitis • Cistitis 		

Slabost in bruhanje po KT



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

Principi antiemetičnega nadzora

- cilj je preprečiti S in/ali B
- izbrati ustrezno antiemetično zdravljenje glede na emetogenost KT, kot tudi glede na dejavnike tveganja za S/B pri posameznem bolniku
- oceniti tveganje za kasno slabost in predpisati profilaktično antiemetično zdravljenje
- uporabiti najnižji maksimalno učinkovit odmerek antiemetika pred KT ali RT
- razmisliti o toksičnosti izbranega antiemetika

EMETOGENOST INTRAVENSKIH IN PERORALNIH CITOTOKSIČNIH ZDRAVIL

Visoko emetogeni >90%	Gisplatin Dakarbazin Meklorektamin	Ciklofosamid >1500mg/m ² Karmustine	Hexamethylmelamine Procarbazine
Srednje emetogeni 30-90%	Oxaliplatin Cytarabin >1g/m ² Carboplatin Ifosfamid Ciklofosamid <1500mg/m ²	Doxorubicin Daunorubicin Epirubicin Idarubicin Irinotekan	Ciklofosamid Etoposide Temozolamide Vinorelbine Imatinib
Nizko emetogeni 10-30%	Pakitaxel Docetaxel Mitoxantrone Topotecan Etoposide Pemetrexet Methotrexate	Mitomycin C Gemcitabine Cytarabine <1000 mg/m ² 5-Fluorouracil Bortezomib Cetuximab Trastuzumab	Capecitabine
Zelo nizko emetogeni <10%	Bleomycin Busulfan 2-chloro-deoxyadenosine Fludarabine	Vinblastine Vincristine Vinorelbine Bevacizumab Retuksimab	Chlorambucil Hydroxyurea L-Phenylalanine mustard 6-Thioguanin Methotrexate, Gefitinib

Multinational Association for Supportive Care in Cancer 2004

Dejavniki tveganja za slabost/bruhanje po KT

Zdravljenje:

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

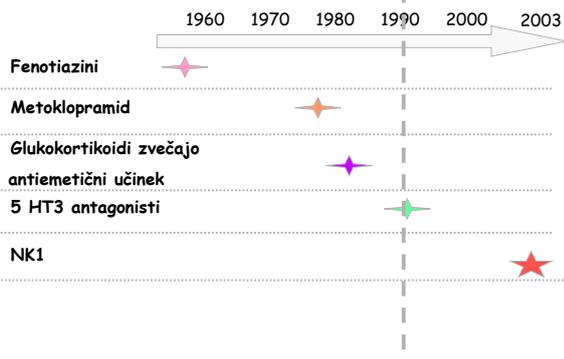
Bolnikove lastnosti:

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

ANAMNEZA



Antiemetiki za preprečevanje S/B po KT



Primerljiva učinkovitost 5HT3 antagonistov

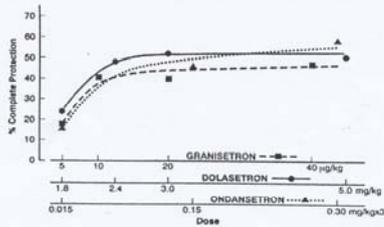
▪ Del Giglio et al.: Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy induced nausea and vomiting: results of a **meta-analysis** of randomized controlled studies; **Cancer** 2000
14 kliničnih raziskav, 6467 bolnikov

▪ Barragon et al.: A **meta-analysis** of randomized trials evaluating ondansetron (O), granisetron (G) and tropisetron (T) [Abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:613a. Abstract 2415.
28 randomiziranih raziskav

The 2006 Antiemetic Update Committee did not designate a preferred 5-HT₃ antagonist. Although palonosetron outperformed ondansetron and dolasetron in several secondary and subgroup analyses in head-to-head comparisons, the primary end point of the three registration trials was noninferiority. That end point was met in all studies. However, there are no prospective trials designed specifically to prove the superiority of palonosetron over any 5-HT₃ antagonist. There are also no prospective trials comparing palonosetron with another 5-HT₃ antagonist when both are combined with dexamethasone. These two-drug regimens were recommended as antiemetics for chemotherapies of both high and moderate emetic risk by the 1999 ASCO Antiemetic Guideline Panel and all other guideline groups, during the time when the single-agent palonosetron comparison trials were designed and conducted.

J Clin Oncol 24:2932-2947

Dosing of 5-HT₃ Receptor Antagonists



ASCO

Deksametazon izboljša kontrolo akutne in kasne S/B (metaanaliza)

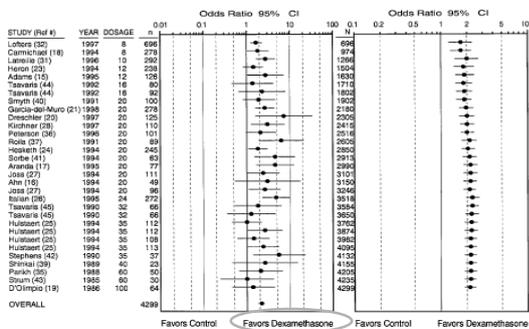


Fig 1. The left panel depicts a meta-analysis for complete protection from emesis in the acute phase. The odds ratios and 95% CIs of the studies and the combined result are shown. No significant dose effect was observed in the cumulative meta-analysis (right panel) ordered by increasing dexamethasone dosage.

NK1 antagonist-aprepitant

Rezultati faza III kliničnih raziskav z aprepitantom

Reference	Type of chemotherapy	Antiemetics	Complete response (%)		
			Day 1	Days 2-5	Days 1-5
Hesketh et al. 2003 ¹⁵	Highly emetogenic	A+OND+DEX	89 ^a	75 ^a	73 ^a
		OND+DEX	78	55	52
Poli-Bigelli et al. 2003 ¹⁶	Highly emetogenic	A+OND+DEX	83 ^a (88)	68 ^a (74)	63 ^a (72)
Schmoll et al. 2006		OND+DEX	68 (79)	47 (63)	43 (61)
Warr et al. 2004 ¹⁸	Moderately emetogenic	A+OND+DEX	75.7 ^c	55.4	50.8 ^b
		OND+DEX	69	49.1	42.5

^aP<0.001. ^bP=0.015. ^cP=0.034. A, aprepitant; DEX, dexamethasone; OND, ondansetron.

Popolen odgovor= Ni bruhanja in uporabe dodatnih antiemetikov

Thein H Oo, Hesketh PJ. *Nature Clinical Practice Oncology*, 2005; 2 :196-201
Schmoll et al. *Ann Oncol* 2006, 17(6):1000-6.

Priporočena antiemetična zaščita glede na emetogenost citostatikov

Visoko emetogeni	Akutna S/B (1.dan): 5-HT3+ GKK + aprepitant Kasna S/B (2, 3 dan): aprepitant+GKK
Srednje emetogeni	Akutna S/B: 5-HT3+GKK (+aprepitant*) Kasna S/B: GKK 5-HT3 aprepitant*(KT sheme, ki vsebujejo antracikline in ciklofosamid)
Nizko emetogeni	Akutna S/B: GKK, brez profilakse 5-HT3 rutinsko ne dajemo Kasna S/B: rutinsko antiemetikov ne damo
Zelo nizko emetogeni	Antiemetikov rutinsko profilaktično ne damo

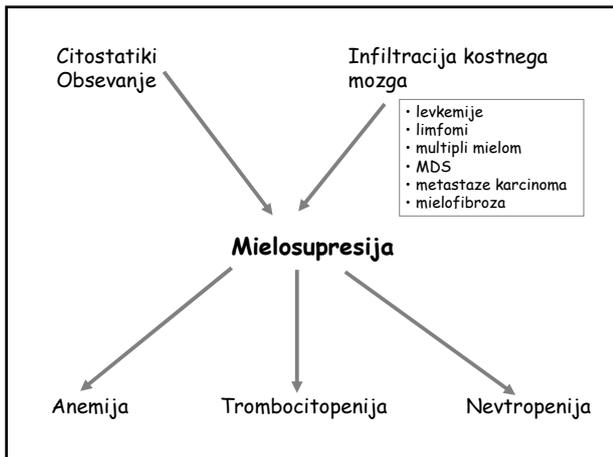
!!!! Vedno upoštevamo lastnosti posameznega bolnika

Kris MG et al. *Support Care Cancer*: 13: 2005 (MASSC); Roila et al. *Ann Oncol*, 2006;17(1):20-8;
Kris MG et al *JCO* 24, 2006 (ASCO guideline)

Priporočeni odmerki antiemetikov za preprečevanje S/B pri visoko (HEC) in zmerno (MEC) emetogenih IV danih citostatikih

Antiemetik	Akutna S/B	Kasna S/B
5 HT3 antagonisti		
Granisetron	1 mg iv ali 0.01 mg/kg ali 2 mg po	NE, če prejemo aprepitant 2 mg po 2. in 3. dan
Ondansetron	8 mg iv ali 0.15 mg/kg ali 24 mg po	2x8 po mg 2. in 3. dan
Tropisetron	5 mg iv ali 5 mg po	5 mg po 2. in 3. dan
Palonosetron	0.25 mg iv	-
Glukokortikoidi		
Deksametazon	12 mg iv (z aprepitantom) 8mg (MEC)/20 mg (HEC) iv	8 mg 2. in 3. dan p.o.
Metilprednizolon	40-80 mg iv	32 mg 2. in 3. dan
NK1 antagonist		
Aprepitant	125 mg po	80 mg 2. in 3. dan

Kris MG et al *JCO* 24, 2006 (ASCO guideline)



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 > 38,0° 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 popuščanje • diareja • vnetje sluznic, • hipotenzija • dehidracija • nevtropenija > 10 dni • starejši bolniki

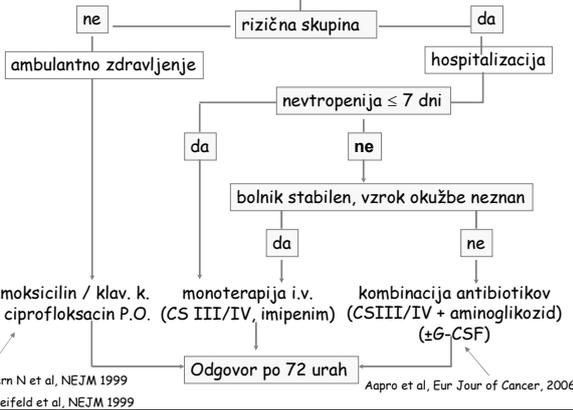
MASSC score (1386 bolnikov s FN)

Značilnosti	točke
- Teža bolezni brez/blagi simptomi	5
- zmerne 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)

Klastersky et al: JCO 2000, 18: 3038-51

FEBRILNA NEVTROPENIJA



Odgovor po 72 urah



Huges et al, CID 2002; 34: 730-751

Nevtropenija

Ukrepi ob nevtropeniji:

- Observacija
- Antibiotiki preventivno* toda nevarnost rezistence na AB (EORTC Infectious Disease Group)

Preprečevanje nevtropenije ob naslednjem ciklusu KT:

- Znižanje odmerka
- Rastni dejavniki za granulocite

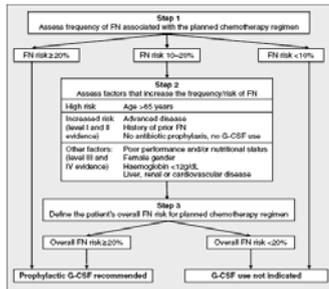
* Cullen M et al.: NEJM 2005, 353: 988-98
Bucaneve G et al.: NEJM 2005, 353: 977-87

Priporočila za uporabo rastnih dejavnikov za granulocite (G-CSF, GM-CSF, pegfilgrastim)

MASSC 2004, ASCO 2006 in EORTC 2006 (Aapro et al., Eur Jour of Cancer 2006).

Primarna profilaksa pri bolnikih z tveganjem za FN ($\geq 20\%$) kot posledico zdravljenja s kemoterapijo:

↓ FN in zapletov, ↓ hospitalizacije, ↓ iv AB terapije



Priporočila za uporabo rastnih dejavnikov za granulocite (G-CSF, GM-CSF, pegfilgrastim)

MASSC 2004, ASCO 2006 in EORTC 2006 (Aapro et al., Eur Jour of Cancer 2006)

- Pred vsakim ciklusom KT je potrebna ocena tveganja za FN za vsakega bolnika.
- KT sheme z večjo intenziteto doze ("dose dense in dose intense") se naj uporabljajo le, če imajo boljše preživetje z primarno G-CSF profilakso.
- Uporaba G-CSF pri bolnikih z solidnimi raki in že prisotno FN se priporoča le v izjemnih primerih (bolniki ki ne odgovorijo na AB zdravljenje, bolniki z sepso ali septičnim šokom)
- Filgrastim, lenograstim in pegfilgrastim so klinično učinkoviti, priporoča se uporaba kateregakoli od njih

Primeri KT shem z $\geq 20\%$ tveganjem za febrilno nevtropenijo

Rak dojke	Rak pljuč	NHL
TAC	<u>nedrobnočelični</u>	CHOP-21
AT	Paklitaksel/cisplatin	ESHAP
AC→T	Docetaksel/karboplatin	VAPEC-B
T→AC	EP	DHAP
DD FEC	<u>drobnočelični</u>	A(N)CVB
	Topotecan/cisplatin	
Rak jajčnikov	Topotecan/paklitaksel	Rak glave in vratu
Paklitaksel	ICE	TIC
Docetaxel	ACE	
Rak materničnega vratu	Germinalni raki	Urotelijski raki
Paklitaksel/cisplatin	BOP→VIP-B	MVAC
	VeIP	Paklitaksel/karboplatin
Sarkomi		atin
MAID		

EORTC guideline for use of G-CSF; Eur Jour of Cancer 2006

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>

▪ Zdravljenje:

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

smn-spodnja meja normale

- 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 trombembolične dogodke in hipertenzijo
- ni dokazov da se PRCA (pure red cel aplazija) pojavi kot posledica zdravljenja anemije z eritropoetinom

Bokemeyer, Aapro et al: EORTC guidelines; Eur Jour of Cancer 2004; 40: 2201-16

PALIATIVNA OSKRBA (WHO)

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

Bistveni principi paliativne oskrbe

- individualno blaženje/odprava simptomov
- dobra komunikacija
- delo v timu
- spoštovanje bolnikove volje in odločitev, dostojanstva
- obveščenost bolnika o bolezni, zdravljenju in oskrbi
- podpora v družini
- neprekinjena pomoč

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

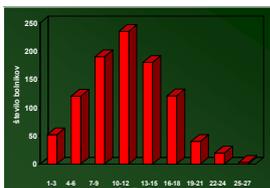


Veščina sporazumevanja in organizacija dela

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



Prevalenca simptomov pri bolnikih z rakom



SIMPTOM	%
utrujenost	73,7
zaskrbljenost	70,7
bolečina	64
vrtočlavica	59,8
anoreksija	44,4
slabost	44,2

Simptome raka povzročajo:

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

Obravnava simptomov

SIMPTOM



ugotovimo



opredelimo



stopenjsko ocenimo



zapišemo

Opis bolnikovih težav ob sprejemu in stopenjska ocena

Težava:	Ni prisotna	Blaga	Srednje možna	Zelo možna	Najhujša možna	Ob sprejemu
Bolečina	0	1 2 3	4 5 6	7 8 9	10	
Utrujenost	0	1 2 3	4 5 6	7 8 9	10	
Slabost	0	1 2 3	4 5 6	7 8 9	10	
Bruhanje	0	1 2 3	4 5 6	7 8 9	10	
Izguba tel. teže	0	1 2 3	4 5 6	7 8 9	10	
Izguba apetita	0	1 2 3	4 5 6	7 8 9	10	
Zaprteje	0	1 2 3	4 5 6	7 8 9	10	
Težko dihanje	0	1 2 3	4 5 6	7 8 9	10	
Nemir, anksioznost	0	1 2 3	4 5 6	7 8 9	10	
Depresivnost, strah	0	1 2 3	4 5 6	7 8 9	10	
Motnje zavesti, zmedenost	0	1 2 3	4 5 6	7 8 9	10	
Druga:	0	1 2 3	4 5 6	7 8 9	10	
	0	1 2 3	4 5 6	7 8 9	10	
	0	1 2 3	4 5 6	7 8 9	10	
PS (Stanje zmogljivosti po WHO)	0 (brez simptomov)	1	2	3	4 (popolnoma vezan na posteljo)	

SIMPTOM



anamneza
klinični pregled
laboratorijske preiskave
druge preiskave



vzrok simptoma



zdravljenje



vzročno
simptomatsko

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

-
- The diagram shows a central box labeled 'TIM' with arrows pointing to a group of three people (two men and one woman) in white coats. To the left and right of this group are lists of team members.
- zdravniki
 - sestre
 - psihologi
 - socialni delavci
 - fizioterapevti
 - člani družine
 - prostovoljci

Opis paliativne oskrbe bolnika (klinična pot)

- 1) Ocena stanja bolezni in bolnika:
 - antitumorsko zdravljenje vs. samo PO
 - prepoznavna simptomov in njihovih vzrokov
 - stopenjska ocena
 - vpis v medicinsko dokumentacijo
- 2) Ocena in potrebe zdravstvene nege (ZN)
- 3) Sestava multi-profesionalnega tima za potrebe posameznega bolnika (pomoč drugih članov tima) in njihov zapis v medicinsko dokumentacijo
- 4) Dnevno sledenje simptomov:
 - uspešnost PO
 - ugotavljanje novih simptomov
 - preprečevanje kriz
- 5) Odpust: - ocena stanja ob odpustu
 - priporočila za zdravstven nego in medikamentozno terapijo
 - priporočila za pomoč družini
- 6) Neprekinjeno pomoč zagotavlja:
 - telefonski ali osebni razgovor z lečečim onkologom, drugimi člani tima
 - možnost ponovne hospitalizacije (regionalna bolnišnica, OI)

KLINIČNE POTI ZA OSKRBO BOLNIKOV

- so vodilo (smernice), ki zagotavljajo kakovostno oskrbo bolnika in pomoč družini
- določajo vlogo vsakega posameznega udeleženca v oskrbi
- izboljšujejo odnose med člani tima
- posredno vplivajo na kolektivno izobraževanje udeležencev oskrbe
- ugotavljajo natančen monitoring stanja bolnika in postopkov
- zagotavljajo ustrezno, natančno dokumentacijo in koordinacijo

SPREMLJAJOČA DOKUMENTACIJA KLINIČNIH POTI

- smernice za oskrbo najpogostejših simptomov napredovale bolezni
- pisne informacije bolnikovim skrbnikom o možnosti strokovne pomoči in podpore za domačo oskrbo
- informacije o procesu žalovanja in možnost podpore

Kaheksija pri raku

Sindrom označuje:

- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| -izguba tel. teže | -nizko stanje zmogljivosti |
| -izguba skeletne mišičevja | -slaba kakovost življenja |
| -izguba maščevja | |



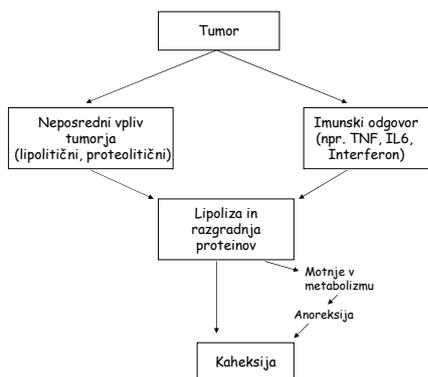
Sindrom spremlja:

- | | |
|---------------------------------|------------------|
| -anoreksija | -lresp. funkcija |
| -kronična utrujenost | -depresija |
| -nausea | -pogosti infekti |
| -upočasnjeno praznjenje želodca | |

Sindrom kaheksije:

- Neodvisen napovedni dejavnik morbiditete in mortalitete
- Ugotovljen pri 80% bolnikov z rakom
- Neposreden vzrok smrti pri 22% bolnikov z rakom

Patofiziologija kaheksije



Obravnava kaheksije

Preprečitev nastanka

- Skrbna kontrola prehranjenosti (10% izguba tel. teže)
- Ugotavljanje anoreksije, kron.utrujenosti, slabosti
- Spremljanje kazalcev kaheksije (anemija, znižani albumini, transferin in št.limfocitov)
- Redna telesna vadba

Prehranska podpora

Medikamentozno zdravljenje



Medikamentozno zdravljenje

Skupina zdravil	Zdravilo	Učinki	Stran. učinki
Progestageni	Megesterol acetat	Stimulacija apetita, povečanje tel. teže (mašč. tkivo)	Trombembolija (>800 mg/dan)
Glukokortikoidi	Dexametason	Stimulacija apetita, izboljš. kvalitete življenja, min. povečanje tel. teže, neznan mehanizem	Izguba miš. mase, imunosupresija, ulkusna bolezen
	Metilprednisolon		Učinek se užčrpa po 4 tednih.
Protivnetna zdravila	Talidomid	↓ TNF-α	Klinične raziskave so še v teku
	ω-3 mašč. kisline (EPA)	Klinične raziskave	
	Pentoksifilin	učinkovitosti so še v teku	

Izguba tel. teže je pogosto tudi posledica različnih simptomov bolezni oz. stranskih učinkov zdravljenja



Uporaba:
 -prokinetikov
 -antiemetikov
 -antidiareikov
 -pankreatičnih encimov
 -odvajal
 -analgetikov
 in skrb za redno ustno nego.

OSKRBA BOLNIKOV OB KONCU ŽIVLJENJA, KAKOVOST UMIRANJA

Terminalna faza:

- določeno krajše obdobje v paliativni oskrbi
- značilna je odpoved življenjsko pomembnih organov
- smrt pričakovana v 1 - 2 tednih ali nekaj dnevih

- Paliativni pristopi, ustrezni v zgodnejših obdobjih paliativne oskrbe, so v terminalni fazi pogosto neustrezni.
- Cilj paliativne oskrbe: kakovost življenja
- Cilj oskrbe v terminalni fazi:
 - kakovost umiranja,
 - skrb za stiske oskrbovalcev

ZDRAVNIKI, VEŠČI V DIAGNOSTIKI IN POSTOPKIH ZDRAVLJENJA, SO:

- slabi pri oceni preživetja (precenjevanje)
- iščejo nove možnosti nadaljnega zdravljenja

- nekoristni agresivni postopki zavajajo bolnika in svojce z lažnim upanjem
- za svojce je taka smrt nepričakovana
- nimajo možnosti priprave na smrt
- pogoste so nepredvidene, nepotrebne hospitalizacije in sprejemi na urgentne oddelke
- številni simptomi so slabo oskrbovani

KAKOVOST UMIRANJA ZAGOTAVLJA OSKRBA BOLNIKA PO LIVERPOOLSKI KLINIČNI POTI

Značilnosti Liverpoolske klinične poti:

- kriteriji za vstop v LKP
- ocena bolnikovega stanja
- ocena predpisanih zdravil in pot vnosa, redukcija na najnujnejše
- ocena sprejetih ukrepov
- zapisi o komuniciranju z družino, z družinskim zdravnikom
- ocena duhovnih religioznih potreb

NAJPOGOSTEJŠI SIMPTOMI V TERMINALNI FAZI:

- bolečina
- otežkočeno dihanje
- anoreksija
- kaheksija
- bruhanje
- zaprtje
- zmedenost
- obsmrtni nemir
- terminalno hropenje

Zdravila, ki jih običajno ukinemo:

- Antibiotiki
- antidepresivi
- odvajala
- antiaritmiki
- antikoagulantni
- vitamini, itd.

Ključna zdravila:

- analgetiki
- antiemetiki
- sedativi, anksiolitiki
- antiholinergiki

- V terminalnem obdobju je za pogovore v zvezi z umiranjem prepozno, čas za to je v obdobju paliativne oskrbe.
- Svojci potrebujejo jasno informacijo o pričakovanem izidu.
- Na smrt so pripravljene, seznanjeni z znaki bližajoče smrti.

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.

1. KLINIČNI PRIMER

Bolnik PL, rojen 1955

Anamneza in status

Anamneza (avgust 2001):

- Družinska anamneza brez posebnosti
- AH 2 leti, prejema Enap 5 mg
- Kadi več kot 25 let, 20 cigaret dnevno
- Težav nima, teža stalna
- Prihaja zaradi na RTG p.c. naključno odkrite 2 cm okrogle lezije v D zg. pl. režnju

Status:

- PS po WHO 0
- b.p.

Opravljenе dodatne preiskave:

- KKS, DKS, osnovna bike, preiskava pljučne funkcije, EKG vse b.p.
- CT_{tx} 2.5 cm tumor v D zg. pl. režnju, povečane subkarinalne in paratrahealne bezgavke desno
- CT glave, scintigrafija skeleta, UZ_{abd} b.p.
- Bronhoskopija b.p.
- Citološki izvid peribronhialne punkcije glavne karine: adenokarcinom

Predlagano začetno zdravljenje:

1. OP/RT nato sistemska Th
2. Sistemska Th nato OP/RT
3. Samo sistemska th
4. Samo lokalno zdravljenje – OP/RT
5. Dobro podporno zdravljenje
6. Drugo

- Moški
- 46 let
- **adenokarcinom**
- Brez težav
- **PS po WHO 0**
- Brez izgube teže
- **St. IIIA (T2N2M0)**

Predlagana sistemska terapija:

1. Cisplatin + gemcitabin
2. Cisplatin + paclitaxel
3. Cisplatin + docetaxel
4. Carboplatin + paclitaxel
5. Cisplatin + vinorelbin
6. Cisplatin + etoposid
7. Katerakoli od 1-6

- Moški
- 46 let
- **adenokarcinom**
- Brez težav
- **PS po WHO 0**
- Brez izgube teže
- **St. IIIA (T2N2M0)**

Zdravljenje:

- Avgust 2001: cisplatin + etoposid 3 x dosežena stagnacija bolezni
- December 2001: desna zgornja bilobektomija
- Histološki izvid: adenokarcinom 2x2cm v D zg. pl. lobusu, metastaze v bezgavkah zg. mediastinuma, paratrahealnih, subkarinalnih in interlobarnih bezgavkah
- Jan 2002: pooperativna RT

Nadalni potek zdravljenja:

- Marec 2002 – september 2003:
redno sledenje na 3 mesece; bolnik brez večjih težav, zadiha se ob težjem naporu, brez izgube teže, PS po WHO 0
- September 2003:
sumljiva bezg. D scl;
citologija: adenokarcinom

Predlagano zdravljenje:

1. RT D scl
2. docetaxel
3. paclitaxel
4. pemetrexed
5. gefitinib ali erlotinib
6. docetaxel ali pemetrexed
7. docetaxel ali pemetrexed ali gefitinib ali erlotinib
8. drugo

Zdravljenje:

- Vključen v raziskavo SIGN, randomiziran v standardno roko z docetaxelom
- Prejel IX ciklov, po VII dosežena CR
- Zadnja kontrola september 2006: CR traja 2.5 let

2. KLINIČNI PRIMER

Bolnica EP, rojena 1956

Anamneza in status

Anamneza (avgust 2001):

- Družinska anamneza b.p.
- Do sedaj zdrava
- Bivša kadilka
- Težav nima, teža stalna
- Prihaja zaradi na RTG p.c. naključno odkritih lezij v pljučih

Status:

- PS po WHO 1
- b.p.

Opravljenе dodatne preiskave:

- KKS, DKS, osnovna bike, EKG vse b.p.
- CT_{tx} 2.5 cm tumor v D zg. pl. režnju, z meta v sr. režnju desno in v predelu lingule
- CT glave, scintigrafija skeleta, UZ_{abd} b.p.
- Bronhoskopija b.p.
- Citološki izvid (pctorakalna punkcija): adenokarcinom

Predlagana sistemska terapija:

1. ChT na osnovi cisplatina
2. docetaxel
3. paclitaxel
4. ChT + bevacizumab
5. pemetrexed
6. gefitinib
7. erlotinib
8. katreakoli od 1 do 5
9. ChT na osnovi cisplatina ali pemetrexed
10. gefitinib ali erlotinib

- Ženska
- Bivša kadilka
- **adenokarcinom**
- 45 let
- Brez težav
- **PS po WHO 1**
- Brez izgube teže
- **St. IV (T2N2M1)**

Zdravljenje:

- september 2001 – junij 2003:
vključena v raziskavo CECOG prejme 4 x gem + cis, nato randomizirana v vzdrževalno zdravljenje z gem; dosežena stagnacija bolezni (traja 21 mesecev)
- junij 2003:
progres bolezni z meta bezgavko L scl, občasne bolečine v PK sicer brez težav, PS po WHO 1, TT stalna
- julij 2003:
RT L scl
- November 2003:
progres pljučnih meta; občasne bolečine v PK sicer brez težav, PS po WHO 1, TT stalna

Predlagano zdravljenje:

1. docetaxel
2. paclitaxel
3. pemetrexed
4. gefitinib
5. erlotinib
6. docetaxel ali pemetrexed
7. docetaxel ali pemetrexed ali gefitinib ali erlotinib
8. dobro podporno zdravljenje
9. drugo

- Ženska
- Bivša kadilka
- **adenokarcinom**
- 45 let
- Brez večjih težav
- **PS po WHO 1**
- Brez izgube teže
- **II. linija ChT**

Nadaljni potek zdravljenja:

- december 2003 – september 2005:
vključena v raziskavo SIGN randomizirana v roko z gefitinibom; dosežena stagnacija bolezni (traja 21 m); str. učinki: srbeč kožni izpuščaj gr.2
- September 2005:
progres bolezni s plevralnim izlivom; prejme docetaxel 6 ciklov, s katerim dosežena stagnacija bolezni (traja 7 m)
- Zadnja kontrola aprila 2005:
progres bolezni na pljučih, prejme RT

**KLINIČNI PRIMER:
RAK MATERNIČNEGA VRATU**

Bolnica M.K., 33 let
(M. Koren, M. Ravnik, B. Šeruga, O. Cerar, B. Pajk)

Anamneza in status

- FA: brez rakavih obolenj
- Dosedaj zdrava
- GA: menarhe v starosti 13 let, rodila 1x, splav 0, HT 0
- SA: kontaktna krvavitev (2001)
- Somatski status: v mejah normale
- Ginekološki status: na otip trša in eritroplakična porcija, parametrij bp

Preiskave

- PAP III
- Kolposkopija
- Biopsija: invazivni ploščatocelični karcinom, GIII

- DG/ stadij: Rak materničnega vratu, FIGO IB1

Predlagani postopki

1. Operacija
2. RT
3. Sistemska terapija
4. RT + sistemska terapija

Operacija (marec 2000)

- Konizacija (na željo bolnice) vendar histološko preraščanje robov
- Radikalna odstranitev maternice, brez jajčnikov, z odstranitvijo bezgavk v mali medenici
- Histologija: slabo diferenciran ploščatocelični rak, velikosti 2,5 cm, vrašča do seroze 2-4 mm, jasna angioinvazija

Predlagano zdravljenje

- kemoradioterapija

BOLNICA ZDRAVLJENJE ODKLONI

Prva ponovitev julij, 2004 (4 leta 3 mes)

- tipna supraklavikularna bezgavka, citologija +
- Ginekološki pregled: brez znakov lokalnega recidiva
- UZ trebuha: povečane bezgavke ob aorti, s tumorsko spremembo levega jajčnika

Predlagani postopki

1. Operacija
2. RT
3. Sistemska terapija
4. RT + sistemska terapija
5. Brez zdravljenja

Zdravljenje ponovitve bolezni

- Cisplatin (50 mg/m²) + ifosfamid (5mg/m²) /3 tedne - 6 ciklov
- Ocena učinka zdravljenja po 3. ciklu KT: UZ delen odgovor v retroperitonealnih bezgavkah in popoln odgovor bezgavke na vratu
- Ocena učinka zdravljenja po 6. ciklu KT: UZ manjši ostanek bezgavk ob spodnjem delu aorte

Multidisciplinarni konzilij predlaga

- Odstranitev ostankov tumorskih mas in spremenjenega jajčnika
- **Bolnica odkloni predlagano zdravljenje**
- Dokončanje zdravljenja z RT
- Popoln odgovor – 10 mes

Druga ponovitev bolezni

- Bolečine pod DRL
- UZ ↑ retroperitonealne bezgavke

Predlagani postopki

1. Operacija
2. RT
3. Sistemska terapija
4. RT + sistemska terapija
5. Brez zdravljenja

Zdravljenje bolnice

- KT II reda: paclitaxel (175 mg/m²) in karboplatin (6AUC) na 3 tedne
- Ocena učinka zdravljenja po 3. ciklu KT: napredovanje bolezni
 - Bolečine
 - UZ trebuha: nadaljnje↑bezgavk paraaortalno
- Zaključimo sistemske zdravljenje
- Paliativna RT spodnjega dela trebuha in simptomatsko zdravljenje

Simptomatsko zdravljenje

1. Protibolečinsko zdravljenje
2. Izpraznitvene punkcije ascitesa
3. Zdravljenje slabosti/bruhanja

Bolnica je umrla julija 2006
6 let in 3 mes po postavitvi diagnoze

PRIHODNOST

Preventiva raka materničnega vratu

- Cepivo **GARDASIL®**: HPV 6, 11, 16 in 18
 - Villa LL. Et al, Lancet oncol. 2005 May, 6(5):271-8.
 - FDA odobrila 8. junija 2006
- Cepivo **CERVARIX®**: HPV 16 IN 18
 - Harper DM et al, Lancet. 2004 nov 13-19; 364 (9447); 1757-65
 - Pričakuje se odobritev leta 2007

Odprta vprašanja

- Leto prvega cepljenja (med 9 in 25 letom)
- Cena cepiva
- Revakcinacije
- Cepljenje dečkov

**KLINIČNI PRIMER:
RAK JAJČNIKOV**

Bolnica S.H., 55let

(M. Ravnik, M. Koren, B. Šeruga, O. Cerar, B. Pajk)

Anamneza in klinična slika

- FA: negativna
- Dosedaj zdrava
- GA: menarha 13 let, ZM 46 let, rodila 3x, splav 1x, HT 0
- SA: 2 meseca napetost, tiščanje in bolečine v spodnjem delu trebuha
- Somatski status: v mejah normale,
- Ginekološki status: tipen infiltrat v Duglasovem prostoru

Preiskave

- Hemogram in biokemične preiskave v mejah normale
- CA 125 ↑ (228)
- Vaginalni UZ: deloma cističen, deloma soliden jajčnik + ascites
- RTG P/C v mejah normale

- Delovna dg: rak jajčnika

Predlagani postopki - zdravljenje

1. Kirurgija
2. Sistemsko zdravljenje
3. RT

Zdravljenje – operacija z maksimalno odstranitvijo tumorja (citoredukcija)

- Odstranitev maternice z obema jajčnikoma, pečice in slepiča, ostanek > 2 cm (na kupulah prepone, površini jeter, mezenterij)
- Histologija serozni adenokarcinom, GIII
- Stadij: FIGO IIIC, ostanek > 2cm

Sistemsko zdravljenje

- Paclitaxel (175 mg/m²) + karboplatin (6AUC) / 3 tedne - 8 ciklusov
- CA 125 – normalizacija po 5. ciklusu KT
- CT trebuha po 6. ciklusu KT normalen
- Status ob zaključku KT: popoln odgovor
- Trajanje odgovora 24 mes

Prva ponovitev bolezni

- 24 mes. po zadnji KT ↑ CA-125 (59)
- Bolnica brez težav, PS 1(WHO)
- Ginekološki status: tipen infiltrat v vagini
- UZ: ↑ retroperitonealne bezgavke, citologija +

Predlagani postopki - zdravljenje

1. Kirurgija
2. Sistemsko zdravljenje
3. RT
4. Brez zdravljenja

Bolnico smo zdravili s KT

- Karboplatin (6AUC) / 3 tedne 6 ciklusov
- Ocena učinka zdravljenja po 3. ciklusu KT: popoln odgovor
 - CA-125
 - Ginekološki status
 - UZ
- Trajanje odgovora 12 mesecev

Druga ponovitev bolezni

- 12 mesecev po zaključku KT: ↑CA-125 (63)
 - bolnica brez kliničnih znakov bolezni
 - UZ ob glavi pankreasa tvorba 2,0 x 1,5 cm
- **OPAZOVANJE**
- 10 mes kasneje: bolečine v križu, PS 1-2, dodaten ↑ CA-125, UZ jasno vidne bezgavke, citologija +

Predlagani postopki - zdravljenje

1. Kirurgija
2. Sistemske zdravljenje
3. RT
4. Brez zdravljenja

Zdravljenje druge ponovitve

- Paclitaxel (175 mg/m²) + karboplatin (6AUC)/ 6 ciklov (februar 2006)
- Ocenitev učinka zdravljenja 3. ciklu KT: dosežen popolni odgovor
 - brez bolečin
 - normalen CA-125
 - CT trebuha negativen
- Zadnja kontrola (sept 2006): brez znakov ponovitve bolezni
(5 let in 10 mes po postavitvi dg)

GASTROINTESTINALNI STROMALNI TUMOR (GIST)

Prikaz primera

Mentorja: doc. dr. Branko Zakotnik, dr. med.,
prim. Červek Jožica dr.med.
Specializantki: mag. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.
Mojca Unk, dr. med.

Dan internistične onkologije,
Ljubljana 2006

GIST pri mlajši bolnici (30 let)

- **Julija 2005** sprejeta na GEIK zaradi **UZ ugotovljenega tumorja v jetrih**
- **Anamneza:** 6 mesecev občasne bolečine in napetost v trebuhu, huda utrujenost, nespečnost, občasne vrtoglavice in palpitacije
- **Fam. anamneza:** babica rak grla, 2 teti rak dojke
- **Osebná anamneza:** 1997 konizacija zaradi CIN III, 2003 resekcija ileuma zaradi perforiranega Meckelovega divertikla, 2x rodila
- **Status:** difuzno palpatorno občutljiv abdomen, povečana jetra
- **Laboratorij:** Hb 110, MCV 83, CRP 12, SR 50, biokemija bp., tum. markerji vsi negativni; serol. HBV neg.
- **CT abdomna** (14.07.2005): obsežna tumorska masa (14 cm) v levem jetrnem režnju, manjša tudi v desnem jetrnem režnju, delno razpadla, delno tekočinska, z vaskularizirano kapsulo
- **Rtg pc.:** bp.
- **Citol. punkcija tum. v jetrih:** sumljivo za vretenastocelično neoplazmo

Dan internistične onkologije,
Ljubljana 2006

Zdravljenje: OPERACIJA + RFA

KC - KO za abdominalno kirurgijo (18.08.2005):
leva hepatektomija + metastazektomija desno + RFA desno

Patologija: tumor 12,6 x 18 x 4,5 cm + satelitni nodusi

Dg.: vretenastoceličen maligni tumor (fibrosarkom, angiosarkom?)

Konzultacija London: histol. GIST, neprepičljivo barvanje na CD 117 (KIT)

Konzultacija Leuven: ni bilo mutacije na KIT eksonih (9, 11, 13, 17); zaznali so ?KIT ekson 18 in PDGFRA 12 → tumor je GIST 'wild type' ali PDGFRA ekson 12 mutant, ki lahko odgovori na th. z Glivec

CT abdomna (27.10.2005): **PROGRES:**

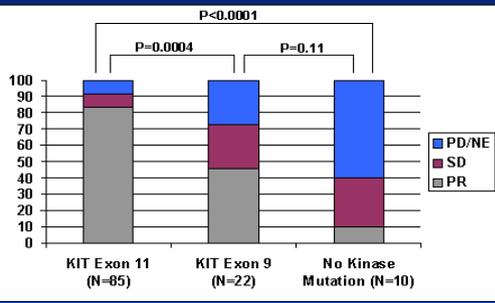
2,5 cm sprememba na mestu RFA (4./8. segment) -zasevek?, fibroza?
več nekaj mm zasevkov v preostalih jetrih

CT abdomna (26.02.2006): **PROGRES:**

številni novi 1 cm zasevki v jetrih

Dan internistične onkologije,
Ljubljana 2006

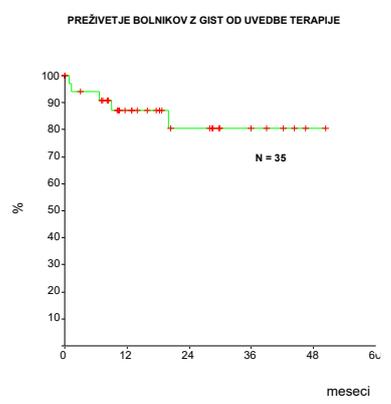
KIT and PDGFRA Genotypes Predict Best Clinical Response

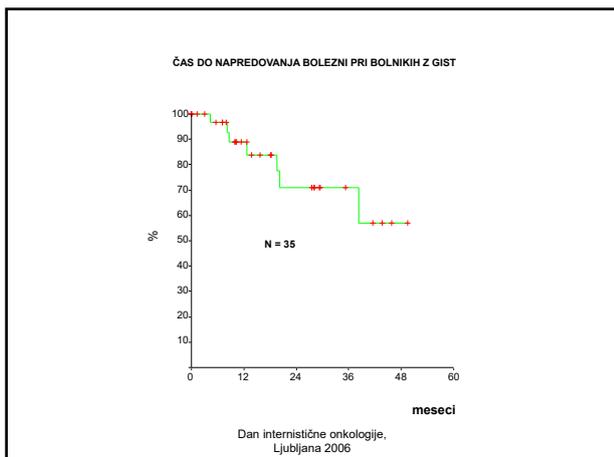


Dan internistične onkologije, Ljubljana 2006

LOKACIJA GIST- a	ŠTEVILO BOLNIKOV OI	%
rektum	2	5,7
črevo	11	31,4
želodec	18	51,4
retroperitonej	2	5,7
ostalo	2	5,7
	35	100,0

Dan internistične onkologije, Ljubljana 2006





Glivec® (imatinib mesilat)

INDIKACIJA(Gist):
neoperabilni in/ali
metastatski maligni GIST

ODMERJANJE:
400 mg p.o. vsak dan,
(v primeru progressa
800mg/dan p.o.)

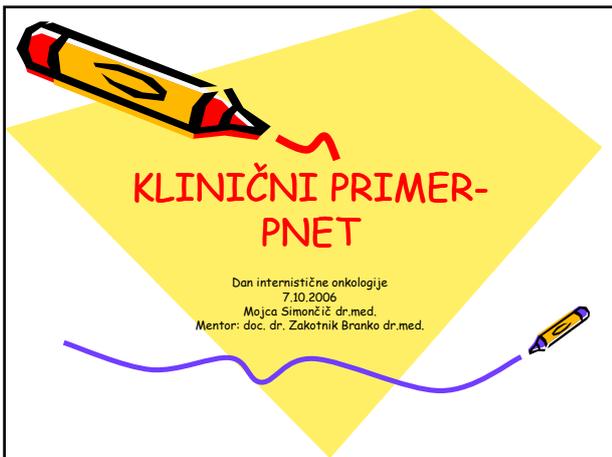
- **SOPOJAVI (≥ 10 %, GRADUS 1,2):**
 - Retenca tekočin
 - Krvavitve v tumor (v GIT ali trebuh)
 - blaga navzea,
 - bruhanje,
 - driska,
 - bolečine v trebuhu,
 - utrujenost, mialgija,
 - mišični krči
 - Izpuščaj
- **<10%**
 - Toksičnost na KM, jetra, srce, pljuča
- **SOČASNA UPORABA DRUGIH ZDRAVIL!**

Dan internistične onkologije,
Ljubljana 2006

SUTENT® (sunitinib malat)

- **INDIKACIJA:**
neoperabilni in/ali
metastatski maligni
GIST, če zdravljenje z
imatinib mesilatom ni
bilo uspešno
- **ODMERJANJE:**
50 mg p.o. vsak dan, 4
tedne zapored, potem
2- tedenski premor
- **SOPOJAVI:**
 - utrujenost, astenija (52,5 %)
 - driska (35,0 %)
 - slabost (26,8 %)
 - obarvanje kože (25,3 %)
 - sy palmarno- plantarne
eritrodizestezije (21,4 %)
 - stomatitis(19,1 %)
 - dizgevizija (18,7 %)
 - bruhanje (17,9 %)
 - hipertenzija (16,7 %)
 - izpuščaj (15,2 %)

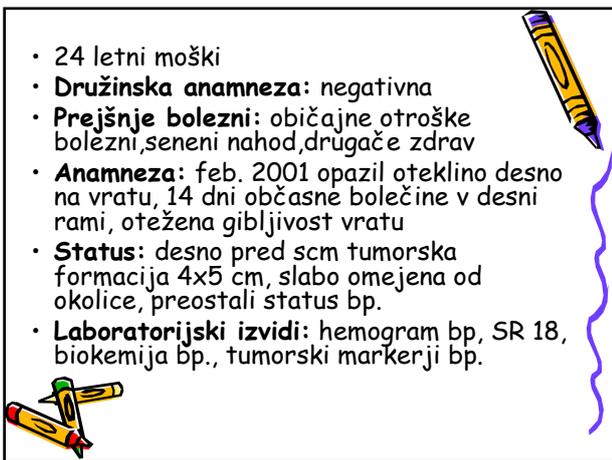
Dan internistične onkologije,
Ljubljana 2006



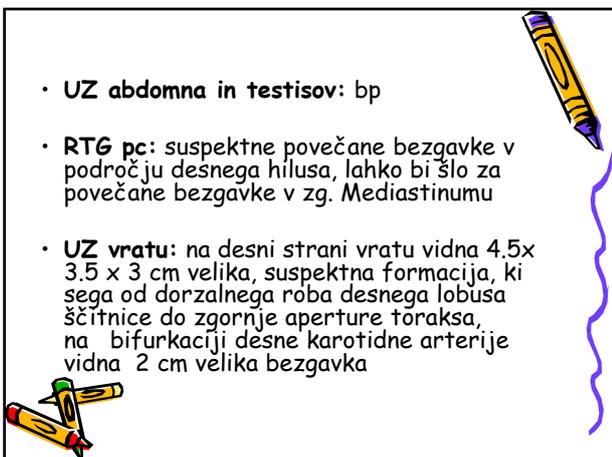
KLINIČNI PRIMER-PNET

Dan internistične onkologije
7.10.2006
Mojca Simončič dr.med.
Mentor: doc. dr. Zakotnik Branko dr.med.

- 24 letni moški
- **Družinska anamneza:** negativna
- **Prejšnje bolezni:** običajne otroške bolezni, seneni nahod, drugače zdrav
- **Anamneza:** feb. 2001 opazil oteklino desno na vratu, 14 dni občasne bolečine v desni rami, otežena gibljivost vratu
- **Status:** desno pred scm tumorska formacija 4x5 cm, slabo omejena od okolice, preostali status bp.
- **Laboratorijski izvidi:** hemogram bp, SR 18, biokemija bp., tumorski markerji bp.



- **UZ abdomna in testisov:** bp
- **RTG pc:** suspektne povečane bezgavke v področju desnega hilusa, lahko bi šlo za povečane bezgavke v zg. Mediastinumu
- **UZ vratu:** na desni strani vratu vidna 4,5x 3,5 x 3 cm velika, suspektna formacija, ki sega od dorzalnega roba desnega lobusa ščitnice do zgornje aperture toraksa, na bifurkaciji desne karotidne arterije vidna 2 cm velika bezgavka



- **Citološka punkcija:** maligni okroglocelični tumor, najverjetneje Ewing PNET



- Katere preiskave za zamejitev bolezni bi bilo še potrebno opraviti?



Dodatne preiskave:

- **CT vratu in toraksa:** tumorska masa od višine grla, ki sega preko juguluma v desni mediastinum, velikosti 8x4x6 cm
- **CT abdomna:** bp
- **Scintigrafija skeleta:** bp

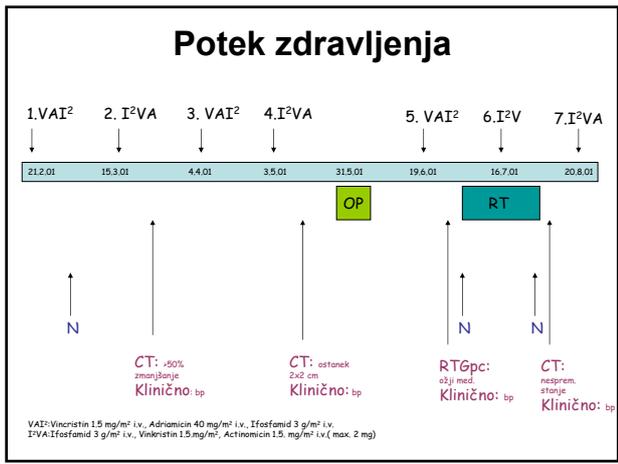


Predlagano zdravljenje:

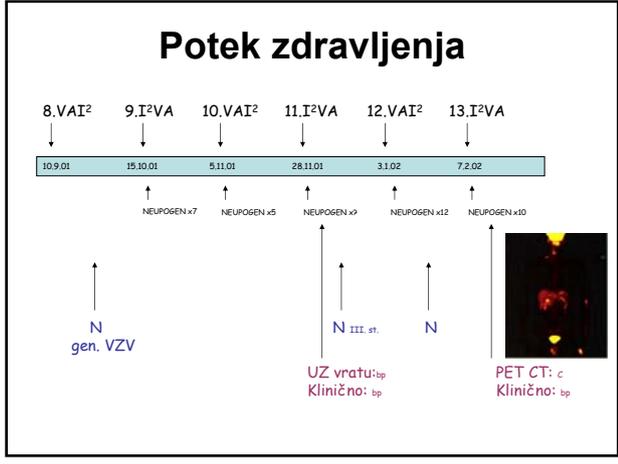
1. Kirurgija
2. Radioterapija
3. Kirurgija + radioterapija
4. Kirurgija + kemoterapija
5. Kemoterapija
6. Kemoterapija + radioterapija
7. Kirurgija + kemoterapija + radioterapija
8. Drugo

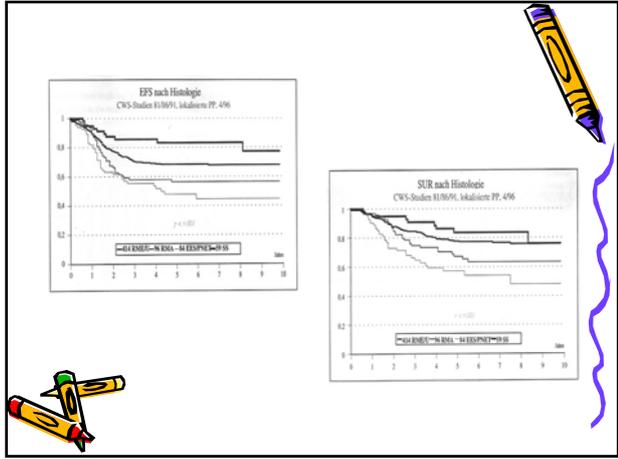
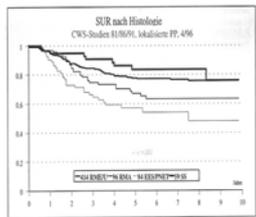
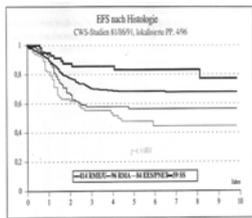


Potek zdravljenja



Potek zdravljenja





- Prosti interval 3 leta
- **Januar 2005** bolečina, ki se širi od lopatice proti prsnici, bolečine tudi v desni rami in vratu na desni strani

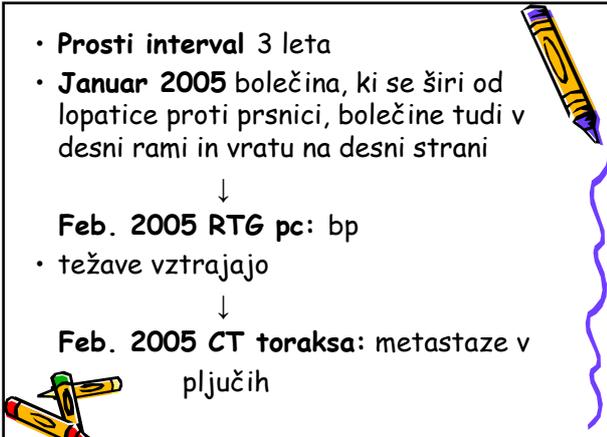
↓

Feb. 2005 RTG pc: bp

- težave vztrajajo

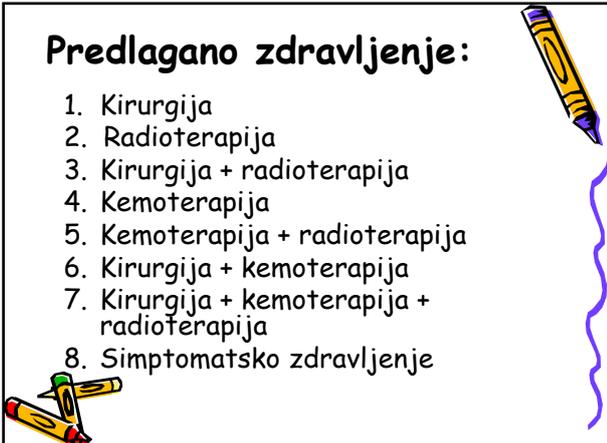
↓

Feb. 2005 CT toraksa: metastaze v pljučih



Predlagano zdravljenje:

1. Kirurgija
2. Radioterapija
3. Kirurgija + radioterapija
4. Kemoterapija
5. Kemoterapija + radioterapija
6. Kirurgija + kemoterapija
7. Kirurgija + kemoterapija + radioterapija
8. Simptomatsko zdravljenje



Potek zdravljenja s KT 2. reda

1. Karbo/ Etop.	2. Karbo/ Etop.	3. Karbo/ Etop.	4. Karbo/ Etop.	5. Karbo/ Etop.	6. Karbo/ Etop.
10.3.05	21.4.05	16.5.05	8.6.05	11.7.05	4.8.05

OP

CT toraksa: metastaze v pljučih

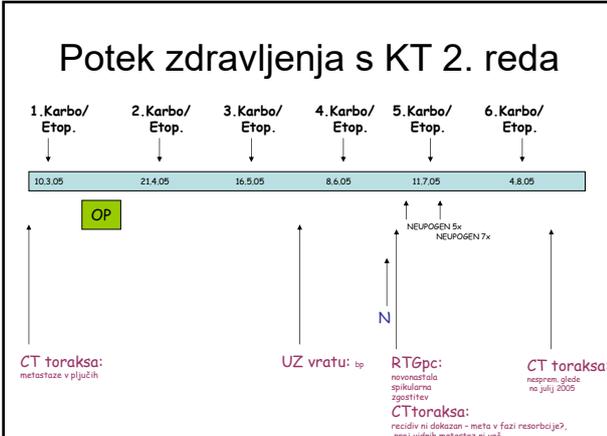
UZ vratu: bp

RTGpc: novo nastale epikularna zgostitev

CT toraksa: recidiv ni dokazan - meta v fazi resorpcije, prej vidnih metastaz ni več

NEUROGEN 5x
NEUROGEN 7x

N



Nov. 2005 kontr. CT toraksa: še nadaljni regres spikularne zgoščitve

↓

Jan 2006 RTG pc: paramediastinalno desno formacija 2.5x2 cm

Feb. 2006 CT toraksa: bp

↓

Junija 2006 kontrolni CT toraksa: mehkotivna formacija paramediastinalno desno za sprednjo torakalno steno, velikosti 2x3.5x3 cm, najverjetneje recidiv tumorja

↓

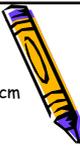
torakalni konz. svetuje opazovanje (brazgotina?) in kontr. CT čez 2 meseca

↓

Avgust 2006 CT toraksa: prej vidna tumorska formacija sedaj velika 4.9x2.4x4.1 cm, desno apikalno vidna nova 1.3 cm velika zadebelitev.

↓

napotitev k torakalnemu kirurgu zaradi ev. Operativnega zdravljenja



2. DAN INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE
ONKOLOŠKI INŠTITUT - oktober 2006

ORIGO IGNOTA

PREDSTAVITEV PRIMERA

Mentor: dr. Janja Ocvirk, dr.med.

Pripravil: Marko Boc, dr.med.

ANAMNEZA IN STATUS

- S.D., roj. 1954
- prvi pregled marec 2000 – poslana zaradi citološko ugotovljenih metastaz v desni aksili
- ANAMNEZA:
 - leto pred pregledom povečana bezgavka v desni aksili, z bolečinami, ki so izžarevale v levo roko
 - po AB terapiji manjša, vendar ne izgine
 - kmalu povečanje bezgavk preko začetne velikosti
 - drugače v anamnezi brez bistvenih posebnosti
- STATUS:
 - WHO 0, brez kakršnih koli težav
 - desna dojka, zunanji kvadrant – tipen grčast infiltrat 3x3cm, neostro omejen
 - pod pektoralno mišico drobna bezgavka, v desni aksili konglomerat slabo premakljivih bezgavk

PREISKAVE

- citologija bezgavk – v poštev pride metastaza adeno ca. ali pa metastaza malignega melanoma
- histologija – poz. bezgavka pod pektoralno mišico + poz. (10/15) bezgavke v desni pazduhi – **slabo diferencirani adenokarcinom, glede na negativne steroidne receptorje in c-erbB-2, ter fokalno mucinogenezo, ne izvira iz dojke, temveč najverjetneje iz RESPIRATORNEGA ALI GIT SISTEMA**
- mamografija, RTG pc, CT toraksa in abdomna, gastroskopija, kolonoskopija, UZ trebuha, tumorski markerji – vse b.p. razen:
 - CT abdomna – hipodenzna formacija v glavi pankreasa
 - MR pankreasa – slika enaka sliki CT trebuha
 - eksplorativna laparotomija – brez patologije

SLEDENJE ?
OBSEVANJE PRIZADETE REGIJE ?
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE ?

SLEDENJE
glede na to da sumimo GIT oz. resp. trakt –
CT prsnega koša + gastrokopija,
kolonoskopija

PONOVITEV

- po 11 mesecih (feb. 2001) povečana bezgavka d. supraklavikularno – **histološko slabo diferenciran karcinom**
- zopet RTG pc, CT prsnega koša in trebuha, izotopska scintimamografija in scintigrafija celotnega telesa, gastrokopija, kolonoskopija, mamografija, UZ dojk, ORL pregled – vse b.p.
- zaključeno **ORIGO IGNOTA**

ZDRAVLJENJE?

- ciklofosamid + adriamicin + platinol (CAP)
- paclitaxel + carboplatin
- paclitaxel + carboplatin + etoposide (TCE)
- paclitaxel + 5-FU + LV (TFL)
- carboplatin + etoposide (CE)
- docetaxel + carboplatin/platinol
- 5-FU
- gemcitabine + carboplatin + paclitaxel

ZDRAVLJENJE

- CAP
- po 2. ciklusu bezgavke niso več tipne
- skupaj 6 ciklusu (zaključek KT avgust 2001) – **KOMPLETNA REMISIJA**
- zadnja kontrola april 2006 – brez suma na ponovitev bolezni

FAZA II*

PACLITAXEL + CARBOPLATIN + ETOPOSIDE

- 71 bolnikov - 34 b. dobro diferenciran adenokarcinom
 - 30 b. slabo diferenciran adenokarcinom/carcinom
 - 6 b. slabo diferenciran neuroendokrini karcinom
 - 1 b. skvamoznocelični karcinom

RR	CR	preživetje			
		MS	1 leto	2 leti	3 leta
48%	15%				
95% interval zaupanja, 39-55%		11 mes	48%	20%	14%

minimalni follow-up 34 mes (34-50)
 brez razlik med različnimi histološkimi tipi
 brez s terapijo povezanih smrti, 12 hosp. zaradi nevtropenije

*Greco FA et al. Carcinoma of unknown primary site. Long term follow-up after treatment with paclitaxel, carboplatin in etoposide. Cancer 89 (2002): 2655-2660

RANDOMIZIRANA FAZA II*

PACLITAXEL + 5-FU (TFL) vs. CARBOPLATIN + ETOPOSIDE (CE)

	OR	MS	toksičnost
TFL	19%	8.4 mes	zmerna
CE	19%	6.2 mes	29% feb. nevtropenije
	95% interval zaupanja, 4-45%	p=0.91	
MS (skupaj)	6.5 mes		

*Dowell JE et al. A randomised phase II trial in patients with carcinoma of unknown primary site. Cancer 91 (2001): 552-557

FAZA II*

GEMCITABINE + CARBOPLATIN + PACLITAXEL

113 bolnikov - 63 bolnikov dobro diferenciran adenokarcinom
 - 56 bolnikov slabo diferenciran adenokarcinom
 - 104 bolniki WHO 0-1

	MR	MPFS	preživetje		
	28 b. (25%)	6 mes	MS	1 leto	2 leti
95% interval zaupanja, 22-30%		9 mes	42%	23%	

ni razlik med histološkimi tipi

*Greco FA et al. Gemcitabine, carboplatin, and paclitaxel for patients with carcinoma of unknown primary site: a Minnie Ovarian Cancer Research Network Study. J. Clin. Oncol. 20 (2002): 1651-1656

RANDOMIZIRANA FAZA II*

DOCETAXEL + CISPLATIN (A) vs. DOCETAXEL + CARBOPLATIN (B)

večina bolnikov metastaze v dveh sistemih
 45% adenokarcinom
 50% slabo diferenciran carcinom

	MR	preživetje		
A (23 bolnikov)	6 b. (26%)	MS - 8 mes	1 leto - 42%	7 b. G 3-4 slabost
B (47 bolnikov)	podobno p=0.75			

*Greco FA et al. Carcinoma of unknown primary site: phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. Ann. Oncol. 11 (2000): 211-215

FAZA II*

PACLITAXEL + CARBOPLATIN

77-bolnikov - 47 bolnikov adenokarcinom
 - 27 bolnikov neopredeljen carcinom
 - 33 bolnikov metastaze v več sistemih - A
 - 23 bolnikov karcinoma plevre + bezgavke - B
 - 19 bolnikov karcinoma peritoneja - C

ORR	RR			MS		
	A	B	C	A	B	C
38.7%						
95% interval zaupanja, 27.5-49.9%	47.8%	68.4%	15.1%	13 mes	15 mes	10 mes

ni razlike med histološkimi tipi, razlika je med podtipi

*Brisousis E et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group study. J. Clin. Oncol. 18 (2000): 3101-3107

RANDOMIZIRANA RAZISKAVA*

KONT. INF. 5-FU +/- MITOMYCIN C (MMC)

88 bolnikov

	ORR	MFFS	OS
5-FU	11.6%	4.1 mes	6.6 mes
5-FU + MMC	20.0%	3.6 mes	4.7 mes
	p=0.29	p=0.78	p=0.60

*Assersohn L et al. A randomised study of protracted venous infusion of 5-fluorouracil (5-FU) with or without mitomycin C (MMC) in patients with carcinoma of unknown primary. Eur. J. Cancer 39 (2003): 1121-1128

**ORIGO IGNOTA –
predstavitev primera**

Mojca Humar

Mentorici:

Doc.dr. Barbara Jezeršek – Novaković,
dr.med.

Doc.dr. Janja Ocvirk, dr.med.

K.S., 31 let (oktober 2005)

- Napotna Dg:
tumorozna formacija desno ingvinalno
- Zatrđlina prvič tipna pred 8 meseci, velikosti lešnika, sedaj zrasla do velikosti, ki povzroča bolečine
- Kadilec
- - 15 kg
- Dosedaj v glavnem zdrav (ošpice, norice, tonzilitisi; apendektomija)
- Status: povečani nebnici bilateralno; šepa na desno nogo; desno ingvinalno trši paket bezgavk 8x7 cm; 2-3 večje; preostali status v mejah normale
- DA: glede raka negativna

K.S., 31 let (oktober 2005)

- KKS, DKS, biokemija, hepatogram, LDH, SR, CRP: v mejah normale
- HBV, HCV, HIV: negativno
- Citološka punkcija bezgavk desno ingvinalno: sum na difuzni velikocelični limfom

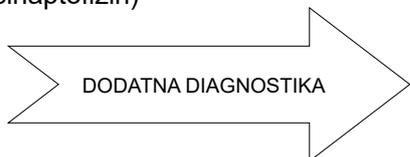
K.S., 31 let (november 2005)

DODATNE PREISKAVE:

- RTG pc: verjetno patološke bezgavke v levem pljučnem hilusu
- RTG ov: zasenčen levi maksilarni sinus
- UZ trebuha: maščobno spremenjena jetra s 3 hemangiomi; desno iliakalno: 2.3 in 2.4 cm veliki bezgavki, levo ingvinalno 2.6 in 7 cm veliki bezgavki
- BKM: negativna

K.S., 31 let (november 2005)

- Biopsija ingvinalne bezgavke: zasevek nediferenciranega karcinoma z nakazano nevroendokrinoidno diferenciacijo (nakazano + reakcija na sinaptofizin)



K.S., 31 let (november 2005)

- CT prsnega koša: bp
- CT trebuha: osteoliza telesa L4 z robno sklerozo (1 cm - najverjetneje benigna), sprememba pred dvanajstnikom in pod glavo pankreasa (3.5 cm - proc. uncinatus pankreasa); zadebeljena ileocekalna valvula

K.S., 31 let (november 2005)

- EGDS: bp
- UZ testisov: bp
- mejno povišani NSE in AFP
- octreoscan telesa: kopičenje v patoloških bezgavkah desno ingvinalno ter najverjetneje desno iliakalno in v repu pankreasa

K.S., 31 let (december 2005 – april 2006)

- najverjetneje nevroendokrini tumor pankreasa z zasevki desno ingvinalno
- pričetek zdravljenja s sistemsko KT po shemi Cisplatin + Vepesid (6 ciklov → stagnacija)
- paliativno obsevanje desne ingvinalne regije

K.S., 31 let (maj 2006)

- progres bolezni v ingvinalnih bezgavkah (10x10 cm) z bolečinami
- ekscizija bezgavk desno ingvinalno
- histološki izvid: zasevek mešanega germinalnega tumorja (teratokarcinom s prevladujočo teratomsko komponento in fokusi embrionalnega karcinoma oz. tumorja rumenjakeve vrečke)

K.S., 31 let (junij 2006)

- CT prsnega koša in trebuha: brez znakov za razsoj bolezni
- opazovanje

HVALA ZA POZORNOST!
