



3. Dan internistične onkologije

Naslov srečanja: Sistemsko zdravljenje raka

Organizator: Sekcija za Internistično onkologijo pri SZD in
Sektor za Internistično onkologijo, Onkološki Inštitut Ljubljana

Čas srečanja: 26. in 27. 10. 2007

Mesto srečanja: Predavalnica Onkološkega inštituta Ljubljana, Stavba C

Program:

Petek, 26.10.2006

Moderator: T. Čufer, C. Grašič-Kuhar

14.00-14.30: Novosti v zdravljenju limfomov (B. Jezeršek-Novakovič)

14.30-14.50: Novosti v sistemskem zdravljenju raka dojk (B. Pajk)

14.50-15.10: Novosti v sistemskem zdravljenju raka prebavil (J. Ocvirk)

15.10-15.30: Novosti v sistemskem zdravljenju raka pljuč (B. Zakotnik)

15.30-15.45: Diskusija

15.45- 16.15: O d m o r

Moderator: B. Pajk, M. Ravnik

16.15- 16.45: Tarčno sistemsko zdravljenje raka (T. Čufer)

16.45 -17.45: Okrogla miza: Novosti v sistemskem zdravljenju predstavljene na ASCO in ECCO 2007 (J. Červek, T. Čufer, B. Jezeršek-Novakovič, J. Ocvirk, B. Pajk, B. Zakotnik)

17.45-18.15: Redna letna skupščina Sekcije za Internistično onkologijo pri SZD

Sobota, 27.10.2006

Moderator: B. Jezeršek-Novakovič, E. Matos

9.00- 11.00: Dela specializantov predstavljena na domačih in mednarodnih strokovnih srečanjih v letu 2007 (specializanti Internistične onkologije)

11.00 –11.30: O d m o r

11.30-12.30: Rak prebavil - tarčno zdravljenje (prikaz primera z diskusijo)
razpravljalci: B. Gregorič, M. Boc, J. Ocvirk, M. Reberšek

12.30-13.30: Rak ledvic in rak dojke - tarčno zdravljenje (prikaz primerov z diskusijo)
razpravljalci: M. Ravnik, K. Vojakovič, B. Pajk, B. Škrbinc

Kotizacije ni. Vstop prost, prijave pisno na naslov: Asist. mag. Bojana Pajk dr. med.,
Onkološki Inštitut Ljubljana ali po elektronski pošti na naslov: bpajk@onko-i.si

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

Namen: Vsebina srečanja je osnovno in dodatno izobraževanje na področju sistemskega zdravljenja raka s poudarkom na novostih v sistemskega zdravljenju in 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

Barbara Jezeršek Novaković

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

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

Lymphomas. In: Cancer. Principles and Practice of Oncology, DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005:1939-2075.

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

Limfoplazmatični limfom

Diakastocelična 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/Sezaryjev sindrom

Primarna kožna CD30 pozit. limfoproliferativna bolezen

Primarni kožni anaplastični velikocelični limfom

Limfomatozna 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 Tumours: 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 / stadij III ali IV)
- >bolnikovo splošno stanje (0 ali 1 / ≥ 2)
- >vrednost serumske laktatne dehidrogenaze (normalna vrednost / 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.

revidiran mednarodni prognostični indeks (R-IPI)

- >klinični stadij bolezni (stadij I ali II / stadij III ali IV)
- >bolnikovo splošno stanje (0 ali 1 / ≥ 2)
- >vrednost serumske laktatne dehidrogenaze (normalna vrednost / povišana vrednost)
- >število ektranodalnih lezij (0 ali 1 / > 1)
- >starost (pod 60 / nad 60 let)

Rizične skupine glede na IPI in njihovo 4-letno preživetje:

Zelo dobra prognoza (0)	94%
Dobra prognoza (1-2)	79%
Slaba prognoza (3-5)	55%

Sehn LH, et al. The revised International Prognostic Index is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood 2007; 109:1857-61.

FLIPI

- >klinični stadij bolezni (stadij I ali II / stadij III ali IV)
- >koncentracija hemoglobina (≥ 120 g/l / < 120 g/l)
- >vrednost serumske laktatne dehidrogenaze (normalna vrednost / povišana vrednost)
- >število nodalnih regij (1 do 4 / > 4)
- >starost (pod 60 / nad 60 let)

Rizične skupine glede na IPI in njihovo 10-letno preživetje:

Nizek FLIPI (0-1)	71%
Intermediaren (2)	51%
Visok (3-5)	36%

Solal-Colligny P, et al. Follicular lymphoma International Prognostic Index. Blood 2004;104:1258-65.

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 - doktor 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.
Hiddemann 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 ± R ± obsevanje

ostali agresivni limfomi

CHOP ± R ± 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 – 6 x R-CHOP

- tisti, ki dosežejo delno remisijo – vzdrževalno zdravljenje z Rituksimabom
- tisti, ki dosežejo popolno remisijo (vendar potrjeno le z običajnimi postopki) – vzdrževalno zdravljenje z Rituksimabom
- tisti, ki dosežejo molekularno popolno remisijo (vkolikor jo je možno spremljati) – spremljanje, ob morebitni ponovitvi pa R-FC in visokodozna terapija

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

> 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

- listi, ki ne dosežejo popolne remisije (ali ob popolni remisiji potrjeni z običajnimi metodami), a izpolnjujejo kriterije za visokodozno terapijo – visokodozna terapija (HD Endoksan in TBI), purging z Rituksimabom
- listi, ki ne dosežejo popolne remisije, a ne izpolnjujejo kriterijev za visokodozno terapijo – obsevanje ostanka
- listi, ki dosežejo molekularno popolno remisijo – 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/all 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 - 1e 3 x CHOP in obsevanje prizadete

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, Stabel 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)

351.

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

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 bolezní podaljšal.

	opazovanje	vzdrževalno Ritüksimab	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%

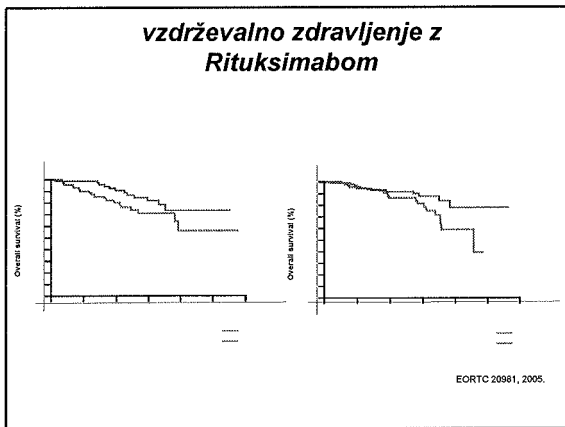
vzdrževalno zdravljenje z Ritüksimabom

folikularni neHodgkinovi limfomi

Bolniki, ki so se odzvali na uvodno zdravljenje s CHOP ali R-CHOP, so prejeli vzdrževalno zdravljenje z Ritüksimabom (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.

	opazovanje	vzdrževalno Ritüksimab	p	zmanjšanje tveganja
vsí	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 plaščnih celic.
Hildeman W et al, Blood 2005, 106, 270A: Abstract 520

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, 105A: Abstract 345

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" bolezní 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 dozne intenzivnejših shem (CHOEP-14) z maksimalno eskaliranimi visokodoznimi shemami, ki vključujejo tiste citostatike, ki so najbolj učinkoviti pri agresivnih limfomih (npr. mega-CHOEP)

➤ liste 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-

novosti - difuzni velikocelični B limfom

Bolniki starejši od 60 let

➤ 6 x R-CHOP-14 (8 aplikacij Rituksimaba) (RiCover-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 – kronična limfatična levkemija

Vse večji pomen določanja genetskih markerjev, ker ti vplivajo na odločitve o zdravljenju

- 17p-: učinkoviti Alemtuzumab in visoki odmerki steroidov, neučinkoviti Fludarabin, Rituksimab
- 11p-: učinkoviti Flavopiridol, neučinkoviti Alemtuzumab
- +12: po zdravljenju s FC izgubi prognostično napovedno vrednost
- nemutiran IgVH povezan z zelo slabo prognozo, ni znano učinkovito zdravljenje
- ZAP70: in vitro učinkoviti inhibitorji HSP90

Jaeger et al. Hematology – the EHA education program 2007;1(1):115-121.

novosti – kronična limfatična levkemija

Smernice za prvo in drugo zdravljenje

- asimptomatski bolnik - spremljanje
- simptomatski bolnik v dobrem splošnem stanju - FC ali R-FC
- simptomatski bolnik v slabšem splošnem stanju - Cladribin ali reducirani odmerki F

- zgodnji relaps (manj kot v 1 letu) = refraktarna bolezen - bolnik v dobrem splošnem stanju - alogena presaditev PKMC
- zgodnji relaps (manj kot v 1 letu) = refraktarna bolezen - bolnik v slabšem splošnem stanju - Alemtuzumab (17p-), Bendamustin, R-CHOP
- pozen relaps - bolnik v dobrem in slabšem splošnem stanju - ponoviti zdravljenje prvega reda

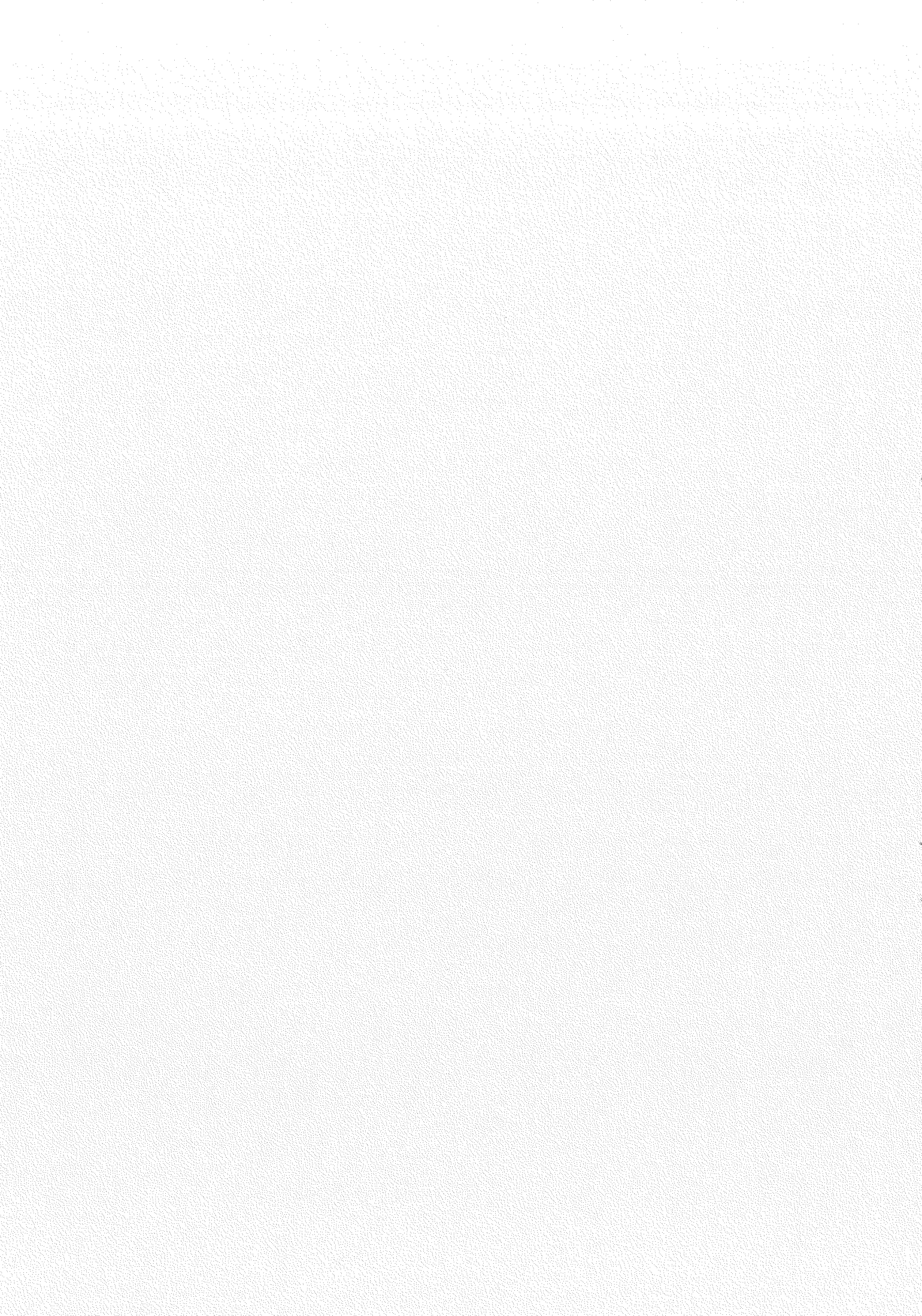
Hailek M. Hematology – the EHA education program 2007;1(1):122-128.

novosti – kronična mieloična levkemija

Inhibitorji tirozin kinaze druge generacije

- nilotinib in dasatinib – delujeta zaviralno na večino znanih mutacij razen na T3151 mutacijo Abl kinaznega dela, učinkovitost potrjena v raziskavah faze I in II

Ollaveria E et al. Hematology – the EHA education program 2007;1(1):230-238.



NOVOSTI V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU RAKA DOJK

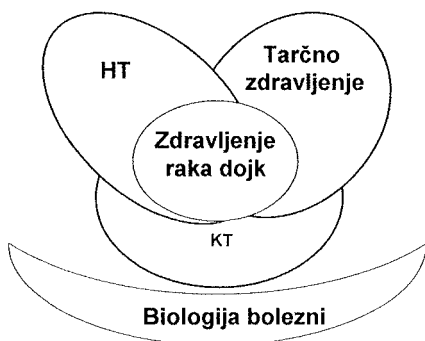
Bojana Pajk
3. Dan Internistične Onkologije

26-27. oktober 2007

Kako zagotoviti boljše preživetje raka dojk ?

- Primarna preventiva
- Screening
- Loco-regionalno zdravljenje: kirurško +/- obsevalno zdravljenje
- Sistemsko zdravljenje
- Dobra patohistološka in molekularna diagnostika

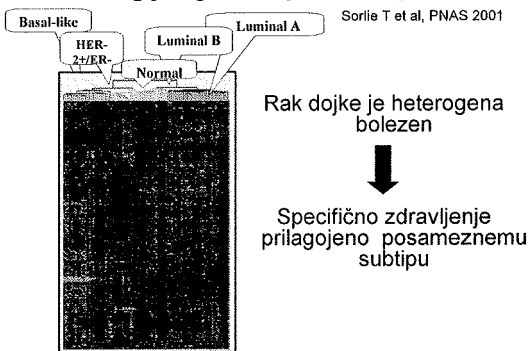
Sistemsko zdravljenje raka dojk



Klasični napovedni dejavniki poteka bolezni

- Velikost tumorja
- Prizadetost pazdušnih bezgavk
- Gradus (število mitoz)
- Limfovaskularna invazija (LVI)
- Markerji proliferacije (Ki 67, S faza)
- Hormonski receptorji (ER, PR)
- HER2

Klasifikacija raka dojke z uporabo nove tehnologije "gene expression profiling"



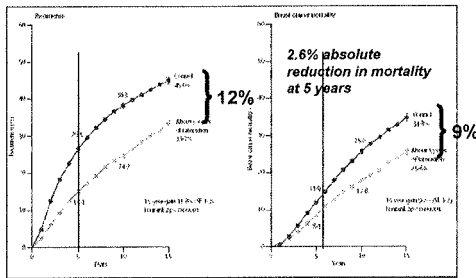
Hormonsko zdravljenje

IT WAS SO SIMPLE... Tamoxifen x 5 years for Everyone

- No debate about duration of therapy
- No worries about menopausal status
- Toxicity profile well established, and there were no other choices
- No concerns about biologic subsets
- Only prerequisite was ER and/or PgR positive assay (though plenty of concerns about testing problems)

E. Winer, 2007

Early Breast Cancer Trialists (Lancet 2005)



Več kot polovica vseh ponovitev in več kot polovica vseh smrti pri hormonsko odvisnem raku je po petih letih

Rezultati 7 kliničnih raziskav z aromataznimi zaviralci (AI) v dopolnilnem zdravljenju pomenopavznih bolnic z rakom dojke

Začetno zdravljenje z AI

- ATAC, anastrozol
- BIG1-98, letrozol
- N=11163; MFU= 58m, 51 m

Zamenjava za AI po 2-3 letih Tam

- IES, exemestan
- ITA, anastrozol
- ABCSG/ARNO, anastrozol
- N = 9851; MFU = 56m, 52m, 30m

Podaljšano zdravljenje z AI po 5 letih Tam

- MA17, letrozol
- ABCSG6a, anastrozol
- NSABP B-33, exemestan
- N = 7530; MFU = 54m, 60 m, 30m

vsi 3 načini HT z vsemi tremi AI so v klin. raziskavah (N=28678) pokazali

13 to 65% relativno zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni

40-50% relativno zmanjšanje tveganja za rak druge dojke

Absolutno izboljšanje časa brez ponovitve bolezni 3 - 5%

Absolutno izboljšanje preživetja MA 17 N+, IES ER+, ARNO

Hormonsko zdravljenje

- AI so na podlagi rezultatov kliničnih raziskav postali standardno zdravljenje v dopolnilnem zdravljenju HR+ postmenopavznih žensk

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

TransATAC, BIG 1-98: AI vs Tam za ER, PR in HER2 status po analizi v centralnem laboratoriju

BIG 1-98 (n= 4399)

- Vsi bolniki
 - HR: 0.71
- ER+/PR+ bolniki
 - HR: 0.67
- ER +/PR-
 - HR: 0.88*
- HER2-negativni bolniki
 - HR: 0.72
- HER2-pozitivni bolniki
 - HR: 0.68*

TransATAC (n= 1856, 31.6% of pts)

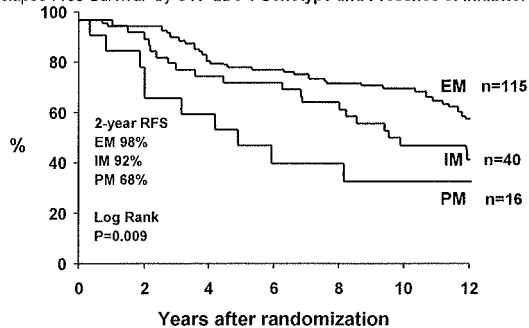
- Vsi bolniki
 - HR: 0.72
- ER+/PR+ bolniki
 - HR: 0.72
- ER +/PR-
 - HR: 0.66
- HER2-negativni bolniki
 - HR: 0.66
- HER2-pozitivni bolniki
 - HR: 0.92

- > Korist AI v primerjavi z Tam je podobna za ER+ bolnike neglede na PR status
- > Pri HER2+ bolnikih je korist AI v primerjavi s Tam vprašljiva; rezistanca na HT za ER+/HER-2+ tumorje pa zahteva nadaljnjo oceno

Viale G, et al. SABCS 2005. # 44; Dowssett M, et al. SABC 06. # 48.

Metabolizem tamoksifena pomemben za učinkovitost

Relapse-Free Survival* by CYP 2D6 4 Genotype and Presence of Inhibitor



*Breast cancer recurrence or death

Knox, Goeltz, et al, ASCO 06

Dopolnilno zdravljenje z AI: neodgovorjena vprašanja 2007

- Pričetek zdravljenja z AI (takoj ali sekventno)
- Optimalno sekventno zdravljenje AI in Tam
- Napovedni dejavniki za odgovor na AI in Tam
- Zdravljenje z AI več kot pet let (? učinkovitost, ? toksičnost)

"Given the heterogeneity of tumors and patients, it is likely that one size will not fit all!"

Hormonsko zdravljenje premenopavznih in HR+ Patients

Znana dejstva:

- Samo KT ni zadostno zdravljenje za HR+ premenopavzne bolnice (IBCSG, SWOG trials, JNCI 2001)
- Tamoxifen in zavora delovanja jajčnikov (OAS) sta učinkoviti zdravljenji pri HR+ bolnicah (EBCTCG Lancet 1998, 2005)
- Zdravljenje samo z AI je pri premeno in perimenopavznih bolnicah lahko škodljivo.

LHRH-Agonists in Early Breast Cancer Overview Group Meta-analysis of 13 Randomized Studies (1987-2001); N = 9022

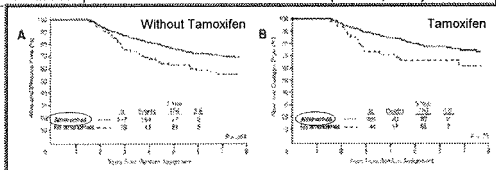
- LHRH agonisti pri premenopavznih HR+ bolnicah
 - Učinkoviti kot KT
 - Večja korist, če se dajo skupaj s Tam
 - Signifikantna korist, če se dajo z KT +/- Tam
- Žal ni podatkov o:
 - LHRH + Tam vs. KT + Tam
 - vlogi starosti

Vloga amenoreje: Randomizirane raziskave, ki primerjajo dopolnilno KT +/- HT in HR+ premenopavznih bolnic

INT-0101: CAF vs. CAF+OS vs. CAF+OS+Tam (Davidson et al, JCO 23, 2005)

Therapy	DFS %	OS %	9 yr DFS %	
			with amenorrhea	without amenorrhea
CAF	57	70	59	40
CAF → OS	60	73	61	55
CAF → OS+Tam	68*	76	71	60

IBCSG XIII: Cht +/- Tam
DFS in ER+ pts with Cht induced amenorrhea or no (JCO 24, 2006)



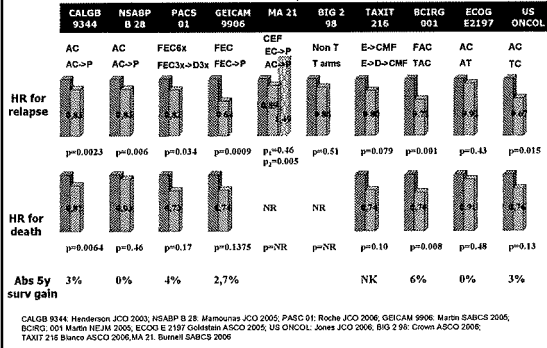
Optimalno hormonsko zdravljenje pri HR+ premenopavznih bolnicah: neodgovorjena vprašanja 2007

- Vloga OAS poleg TAM pri premenopavznih bolnicah, po KT ali brez KT
- Vloga AI + OAS pri premenopavznih bolnicah
 - > SOFT, TEXT
- Vloga KT ob zdravljenju OAS+Tam
 - > IBCSG XI (OS + Tam vs. OS+Tam+Cht); PERCHE: predčasno zaključeni raziskavi zaradi nizkega vključevanja

"Given the heterogeneity of tumors and patients, it is likely that one size will not fit all"

Kemoterapija

Dobrobit taksanov v 10 velikih raziskavah dopolnilnega zdravljenja raka dojk; čas opazovanja $\geq 2.5y$
31210 bolnic, 2365 N-



MA.21: CEF vs dd EC \rightarrow T vs AC \rightarrow T in N+ or High Risk N- Breast Cancer

Hazard Ratio, % (95% CI)	CEF vs ddEC \rightarrow T	CEF vs AC \rightarrow T	ddEC \rightarrow T vs AC \rightarrow T
Overall 3-yr RFS	0.89 (0.84-1.22)	1.49 (1.12-1.99)	1.68 (1.25-2.27)
P value	.48	.006	.0006
RFS in ER+ pts	1.06 (0.65-1.72)	1.27 (0.80-2.01)	1.20 (0.76-1.90)
P value	.79	.29	.30
RFS in ER- pts	0.78 (0.50-1.20)	1.67 (1.16-2.42)	2.15 (1.44-3.21)
P value	.23	.007	.0002

> CEF and dd EC \rightarrow T outperforms AC \rightarrow T
 > Outcomes for CEF and dd EC \rightarrow T arms comparable, suggesting taxane therapy may not be required for all pts
 > Greater benefit of CEF and dose-dense EC \rightarrow T observed in ER- disease
 Burnell M, et al. SABCS 2006. Abstract 53.

Dose-Dense Chemotherapy: CALGB 9741 Trial

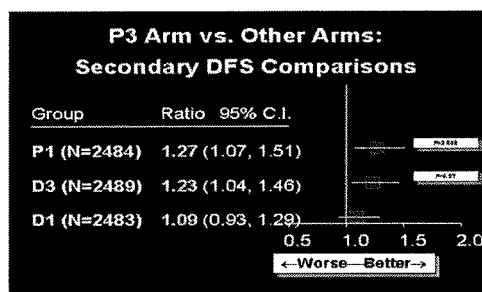
- Dose-dense Q2W vs standard Q3W seq or conc AC \rightarrow Pacli
- Median follow-up: 69 months
- > Efficacy similar in sequential and concurrent regimens
- > DFS superior in dd schedule, effect confined to ER- pts; no difference in OS

Endpoints	HR	95% CI	P-Value
DFS (Q2W vs Q3W)			
ER negative	0.75	0.57-0.94	0.031
ER positive	0.86	0.67-1.11	0.26
Total (n=984)	0.80	0.67-0.96	0.018
OS (Q2W vs Q3W)			
ER negative	0.77	0.57-1.03	0.073
ER positive	0.92	0.67-1.26	0.61
Total (n=984)	0.85	0.68-1.05	0.12

Hudis C, et al. SABCS 05. # 41.

Paclitaxel 3-tedensko vs tedensko vs Docetaxel tedensko in 3-tedensko

North American Cancer Intergroup Trial E1199; N=4950, median FU 63,8 mes



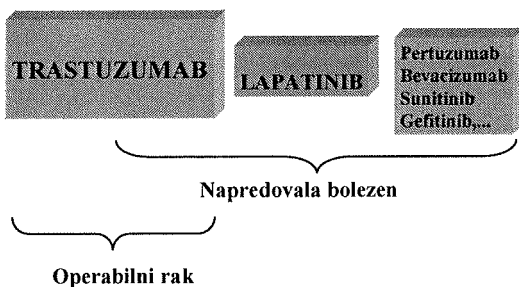
Sparano ASCO 07, # 512

**Vloga Taxanov in dose-dense KT:
Neodgovorjena vprašanja 2007**

- Kateri bolniki imajo res korist od KT shem, ki vključujejo taksane?
- Katera je optimalna KT shema z taksani?
- Ali so antraciklini potrebni pri vseh bolnicah?
- Kakšna je vloga dose-dense KT?

Tarčna zdravljenja

Tarčno zdravljenje raka dojk



Trastuzumab izboljša preživetje pri vseh HER2+ bolnicah zdravljenih z KT (5 kliničnih raziskav; N>13000 bolnic)

NSABP B 31 IN NCCTG 9831 (MFU 4 let)		
DFS	HR = 0,48	p < 0,00001
OS	HR = 0,65	p = 0,0007
HERA (MFU 2 years)		
DFS	HR = 0,64	p < 0,0001
OS	HR = 0,88	p < 0,0115
BCIRG 006 (MFU 3 years)		
AC → TH		
DFS	HR = 0,61	p < 0,0001
OS	HR = 0,67	p < 0,004
TCH		
DFS	HR = 0,59	p = 0,0003
OS	HR = 0,68	p = 0,017
FinHER (MFU 3 years)		
RFS	HR = 0,42	p = 0,01
OS	HR = 0,41	p = 0,07

Piccart-Gebhart et al 2007;

Perez et al 2007 ;

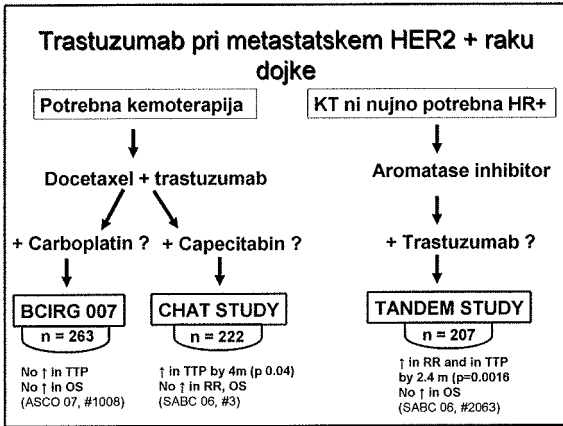
Slamon et al 2006;

Joensuu et al 2005

Trastuzumab v dopolnilnem zdravljenju raka dojk: neodgovorjena vprašanja 2007

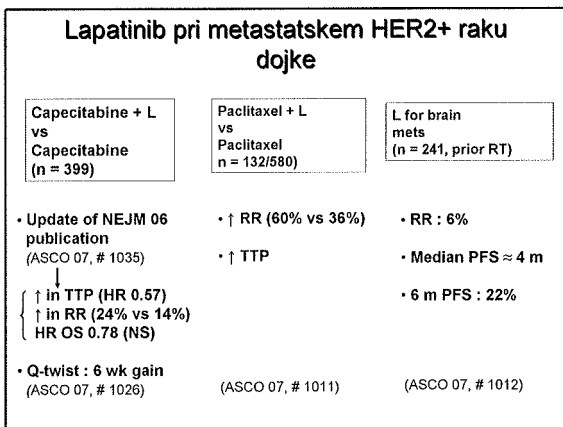
- Optimalni pričetek in trajanje zdravljenja s trastuzumabom
- Optimalna KT shema pri HER2+ bolezni
- Ali vse bolnice rabijo KT?
- Ali imajo res vse HER2+ bolnice korist od trastuzumaba (? majhni tumorji; kardiotsičnost, kasna toksičnost)
- Optimalna definicija HER2 overekspresije/ amplifikacije gena in določanje

(ASCO/College of American Pathologists Guidelines for HER2 testing in B.C.; JCO 25 (1), 2007)

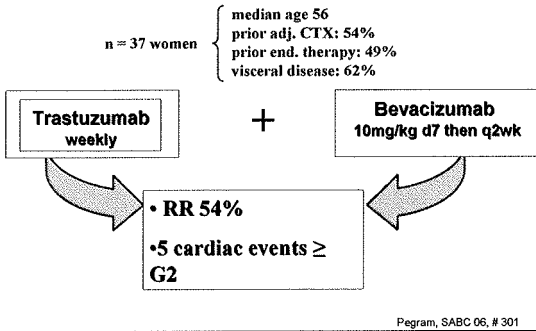


Tarčno zdravljenje + KT v primerjavi s samo KT pri metastatskem raku dojke

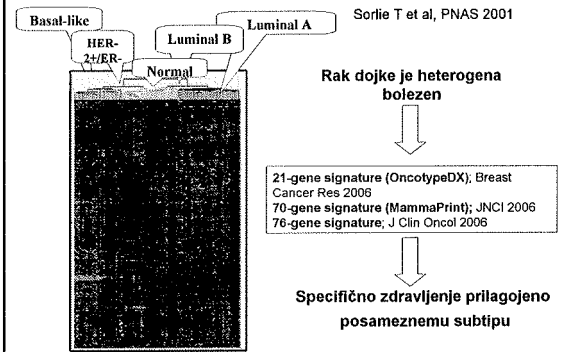
- Bevacizumab + paclitaxel vs samo pacli (prva linija zdravljenja metastatskega raka dojk (MRD))
 - PFS: 11.4 vs 6.1 mescev ; HR 0.51, p<.0001 (Miller K, SABC 05; #3)
- Lapatinib + capecitabine vs samo cape (po progresu ob trastuzumabu, HER2+ MRD)
 - PFS: 9 vs 5 months; HR =0.49; ; p <.001 (Geyer CE et al. NEJM 2006)



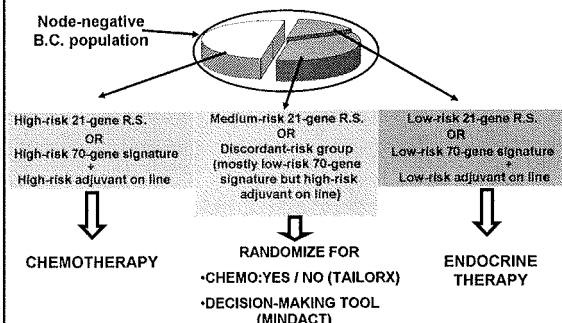
Faza II klinična raziskava trastuzumaba + bevacizumaba pri HER2+ metastatskem RD



Klasifikacija raka dojke z uporabo nove tehnologije "gene expression profiling"



TAILORx (n=10,500) and MINDACT (n=6,000)
Bringing molecular prognostic signatures to daily clinical practice

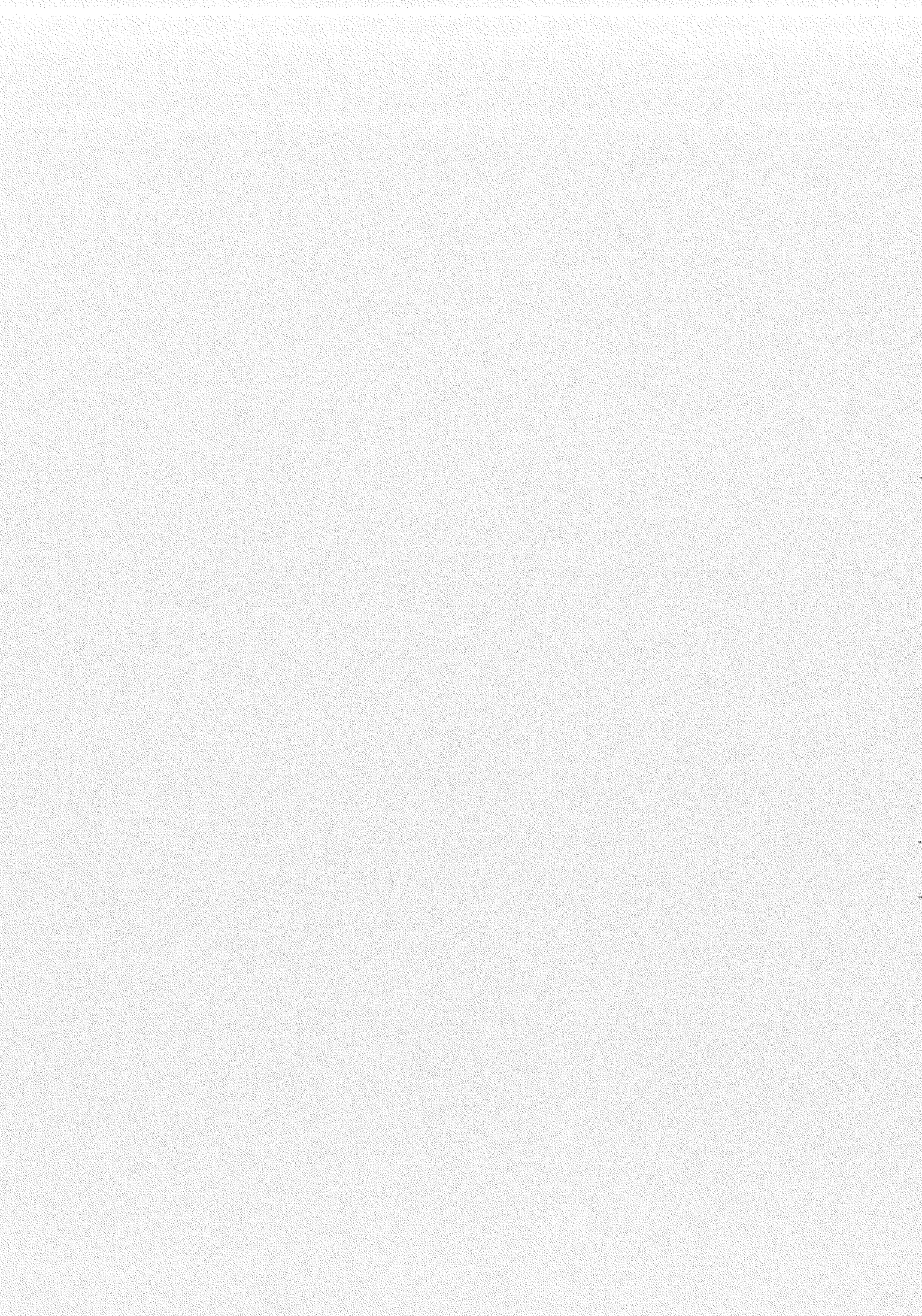


Novosti glede posameznih subtipov v letu 2006-07

Basal-like Cancers	Her-2 positive tumors	Luminal B/A tumors
<ul style="list-style-type: none"> • Racial differences I (SABC 06) • BRCA-1 directed therapy attractive but not evidence-based (SABC 06) • Poorer outcome unless "pCR", which is twice more common than for HER2- disease (25% vs 11% in 1143 pts at MD Anderson) (ASCO 07) 	<ul style="list-style-type: none"> • Brain metastases are frequent but have better prognosis than in HER2- disease (ASCO 07, # 1016) • Gene signature for brain mets ? (ASCO 07, # 1019) • At relapse under TAM ER+ tumors originally HER2- can become HER2+ (ASCO 07, # 10516) 	<ul style="list-style-type: none"> • Luminal A : not homogenous ? (Oncotype DX R.S. Low in 62% only) • Luminal B vs A: <ul style="list-style-type: none"> - level of expression of luminal genes (ER/GATA3...) - proliferation - p53 mutations - HER₂ amplification (SABC 06)

Raziskave, ki poskušajo opredeliti pomen:

Circulating tumor cells (CTC)	Bone marrow micrometastases (DTC)
<ul style="list-style-type: none"> • Predict for poorer outcome, especially in ER- BC (ASCO 07, # 10500) • Have a distinct phenotype compared to primary and metastases ! • Frequently express HER₂ and NOTCH₁ transcripts (ASCO 07, # 1002) 	<ul style="list-style-type: none"> • Predict for poorer outcome (NEJM, 2005) • Show fewer genomic aberrations than the primary tumor ! (Pantel) • Do not correlate with Sentinel Node +, ER or HER₂ status (ASCO 07, # 508)



NOVOSTI V ZDRAVLJENJU TUMORJEV PREBAVIL

JANJA OCVIRK

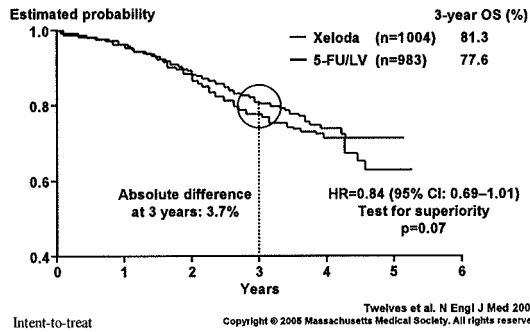
Adjuvantno zdravljenje CRC

Rak debelaga črevesa - preživetja

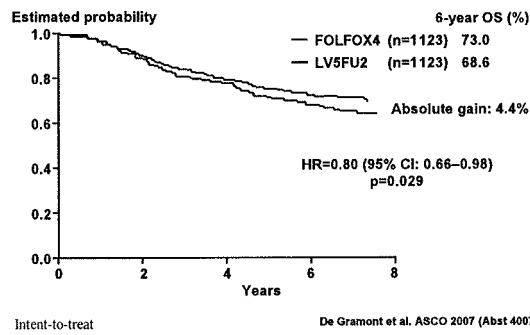
Stadij (AJCC 6 izdaja)	5-letno preživetje (%)	
I = T1 ali T2, N0	93*	Brez adjuvantnega zdravljenja
IIa = T3, N0	85*	
IIb = T4, N0	72*	Preimerni za adjuvantno zdravljenje?
IIIa = T1 or T2, N1	60 [†] -83*	
IIIb = T3 or T4, N1	42 [†] -64*	Potrbujejo adjuvantno zdravljenje
IIIc = Tx, N2	27 [†] -44*	

*SEER database - O'Connell et al. J Natl Cancer Inst 2004
†US National Cancer Database - Greene et al. Ann Surg 2002

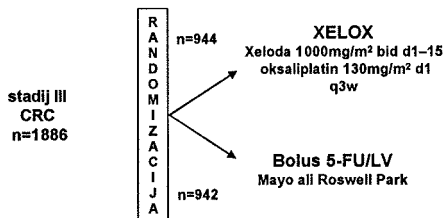
X-ACT: trend boljšega OS z kapecitabinom



MOSAIC: izboljšanje OS pri st. III

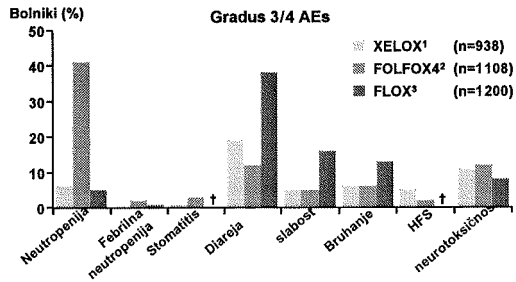


NO16968: XELOX – adjuvantno



- Primarni cilj: izboljšanje v DFS

XELOX adj. – neželeni učinki



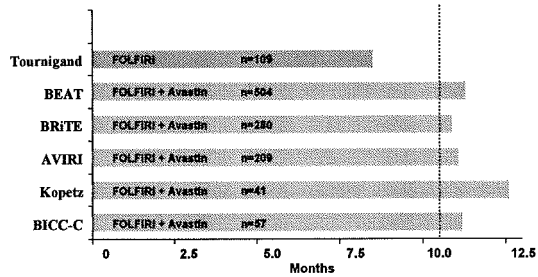
1. Schmolli et al. J Clin Oncol 2007; 2. André et al. N Engl J Med 2004
3. Kuebler et al. J Clin Oncol 2007

Novosti v adjuvantnem zdravljenju

- Kapecitabin je zamenjava za 5-FU
 - učinkovitost
 - trend izboljšanja DFS in OS, boljši RFS
 - Večja varnost
 - Preprosto in cenovno učinkovito
 - Brez zapletov, ki spremljajo venske katetre
 - Zmanjšano št. hospitalizacij in stroškov
 - Večja svoboda za bolnike
- XELOX adjuvantno je nova možnost

Zdravljenje mCRC

Bevacizumab + FOLFIRI v1-liniji mCRC: vpliv na PFS



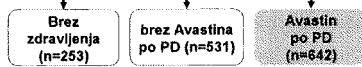
Tournigand, et al. JCO 2004; Van Cutsem, et al. ASCO 2007
 Berry, et al. ECCO 2007; Kozloff, et al. ASCO GI 2007; Sobrero, et al. ECCO 2007
 Kopetz, et al. ASCO 2007; Fuchs, et al. ASCO 2007

BRiTE- zasnova raziskave

Bojniki z neresektabilnim še nezdravljenim metastatskim CRC (n=1,953)

1-linija Avastin + KT

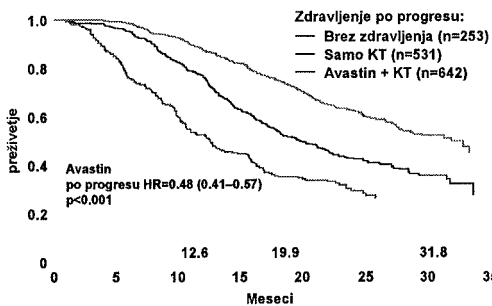
1 progres (n=1,445)



932 smrti (podatki do 21 januarja 2007)
 Srednje sledenje 19.6 meseca

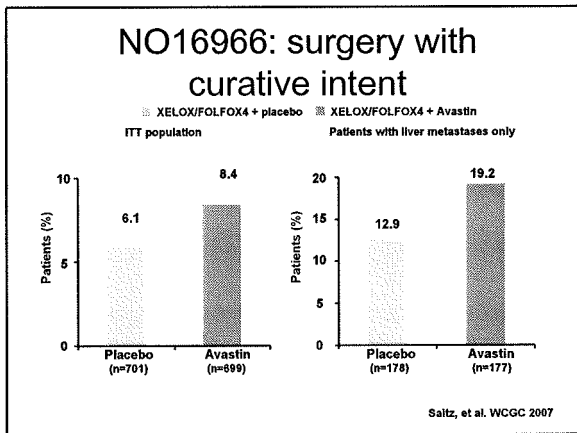
Grothey, et al. ASCO 2007

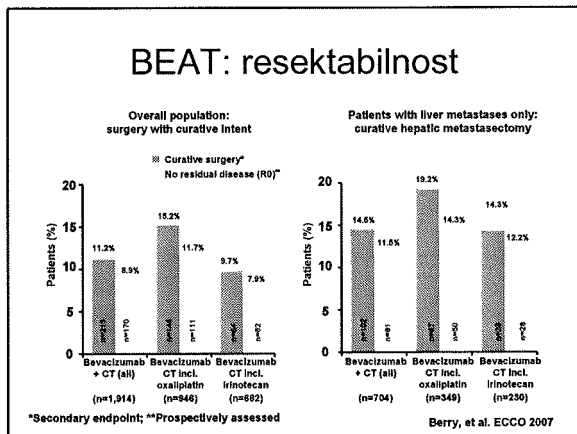
BRiTE: bevacizumab poveča preživetje po prvem progresu



Grothey, et al. ASCO 2007

NO16966 Response Rate						
	Chemo+ placebo	Chemo + Bev	FOLFOX+ placebo	FOLFOX + Bev	XELOX+ placebo	XELOX + Bev
Investigator report	49%	47%	50%	47%	48%	46%
	p = 0.90		p = 0.88		p = 0.91	
IRC data	38%	38%	36%	38%	39%	37%
	p = 0.99		p = 0.49		p = 0.48	





BEAT in BRiTE: neželeni učinki Bevacizumaba

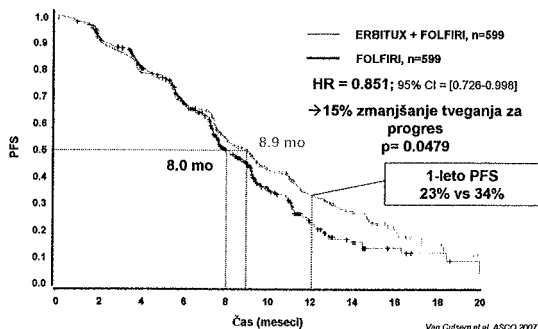
Dogodek (%)	BEAT (n=1,914)	BRiTE (n=1,953)
Hipertenzija	5.1	19.4
Krvavitve	3.2	2.4
Postoperativne krvavitve ali komplikacije celjenja ran	1.0	–
Arterijski tromboembolični dogodki	1.3	1.8
GI perforacija	1.8	1.8

Berry, et al. ECCO 2007
Grothey, et al. ASCO 2007

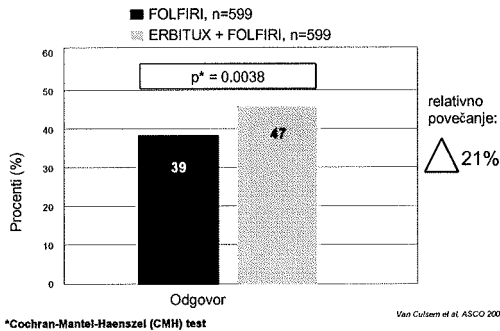
Cetuksimab pri metastatskem CRC

Zdravljeni	3 linija in več	NCIC CO.17	BOND	MABEL
	2 linija	EPIC po oksaliplatinu	BOND	
Nezdravljeni	1 linija	CRYSTAL + FOLFIRI	OPUS + FOLFOX	

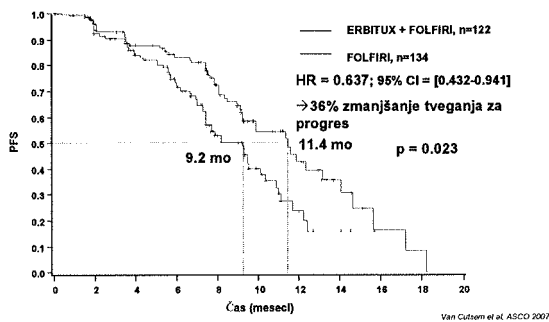
Cetuksimab v 1. liniji mCRC: CRYSTAL PFS



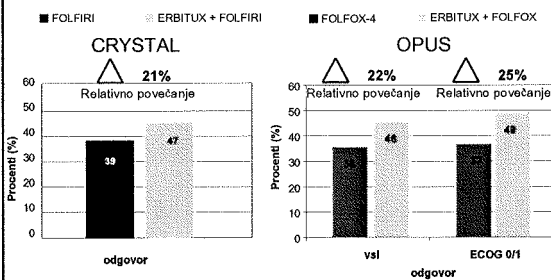
Cetuksimab v1 liniji mCRC: CRYSTAL- odgovor na zdravljenje



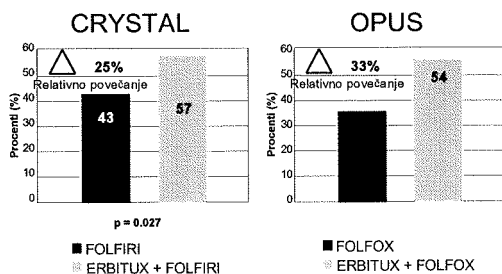
CRYSTAL - bolniki s samo jetrnimi zasevki CRC - PFS



CRYSTAL in OPUS: RR



Cetuximab - bolniki z jetrnimi zasevki



Tarčno zdravljenje v 1 liniji mCRC: zvečanje odgovora

Randomizirane raziskave faze III	Δ RR (relativno zvečanje)
ERBITUX + FOLFIRI (CRYSTAL) n = 1198	21 %
ERBITUX + FOLFOX (OPUS) n = 337	22 %
Panitumumab + FOLFOX/FOLFIRI + Bevacizumab (PACCE) n = 1054	n.a. → raziskava prekinjena zaradi manjšega preživetja in varnosti
Bevacizumab + FOLFOX/XELOX (NO 16966) n = 1400	0 %

Resektabilnost

Raziskave faze III pri primarno ne-resektabilnih mCRC

zdravljenje	Avtor	bolniki	Resekcija	
			R (n)	R0,R1,R2 (n) vsi %
IFL	Goldberg	264		2 1
FOLFOX	Delaunoy	267		11 4
IRQX		265		11 4
5-FU/FA (AIO)	Köhne	216		3 1
Irinotecan/5-FU/FA (AIO)		214		7 3
FOLFIRI/FOLFOX	Toumigand	109	8	10 9
FOLFOX/FOLFIRI		111	14	24 22*
FOLFOX4	de Gramont	262	20	39 15
FOLFOX7		264	23	43 16
IFL	Hurwitz	411		<2% resekcij
IFL/Bev		402		
FOLFIRI	CRYSTAL	599	9	15 2.5
Erbitux + FOLFIRI		599	26	36 6**

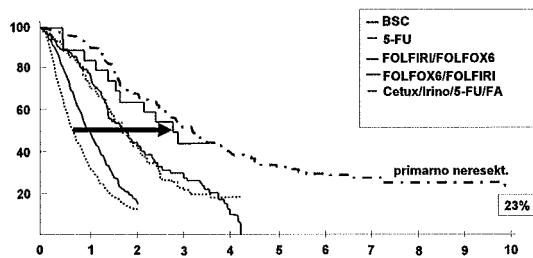
* p = 0.04

** p = 0.0034

cetuksimab - panitumumab

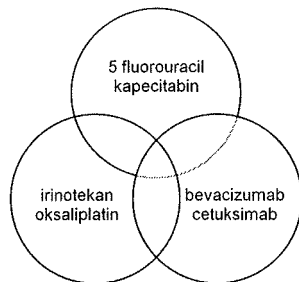
	Erbitux® (cetuximab)	Vectibix™ (panitumumab)
EGFR Inhibitor	Monoklonalno protiteleso Himerno (mišje/humano) IgG1	Monoklonalno protiteleso, povsoten humano IgG2
Mehanizem delovanja	Blockada EGFR, ADCC	Blockade EGFR, ni ADCC
Hipersenzitivnost	nizka (1% z anihistaminiki in kortikoidi v premedikaciji)*	nizka (1%)
aplikacija	qw, (q2w v študijah)	qw, q2w
Učinkovitost v 3 liniji v monoterapiji mCRC	Signifikanten dobitnik na preživetje	Ni sig. izboljšanje preživetja
Učinkovitost v 3 liniji kombinacije s KT	Z irinotekanom sig. bolje kot monoterapija RR do 23%; OS do 9.2 meseca	-----
Učinkovitost v 1 liniji mCRC	CRYSTAL; RR 79% (faza II)	P+FOLFIRI; RR 33%(faza II)

Kurativno in paliativno zdravljenje pri mCRC



Colon Cancer Collaborative Group,
BMJ 2000 / Tournigand, JCO 2004 /
Folprecht AnnOncol 2008

Kombinacije zdravil



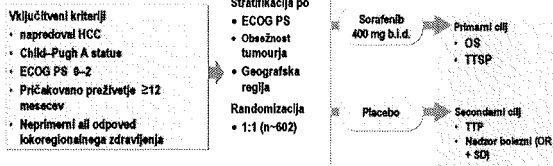
mCRC zaključki

- Bevacizumab je učinkovit v 1. in 2. liniji z vsemi standardnimi KT.
- Ob progresu lahko nadaljujemo z Bevacizumabom in zamenjamo KT.
- Cetuksimab je učinkovit v vseh linijah v kombinaciji z vsemi standardnimi KT.
- Cetuksimab je edino tarčno zdravilo, ki je učinkovito v monoterapiji.
- Cetuksimab zveča kvaliteto življenja (EPIC).
- Cetuksimab in bevacizumab zvišata resektabilnost jetrnih zasevkov pri primarno neresektabilnih bolnikih.

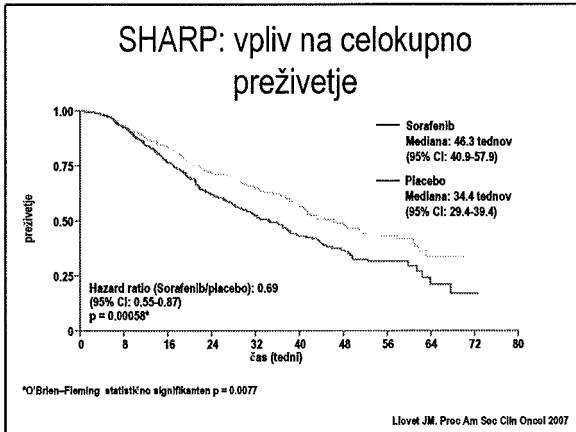
Zdravljenje napredovalega HCC

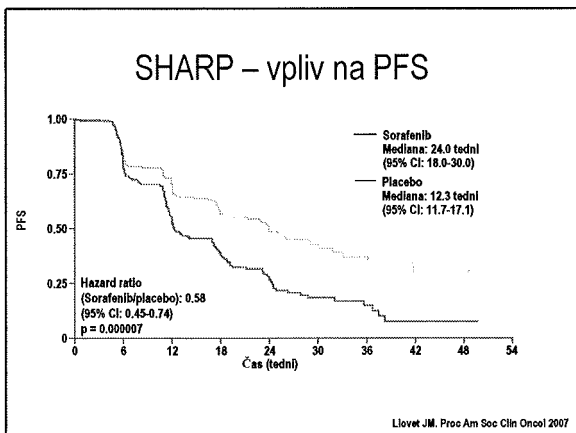
SHARP faza III:

Sorafenib vs placebo pri napredovalem HCC



- Zdravljenje do radiografskega ali simptomatskega progressa ali neželenih učinkov, ki so vodili v prekinitev zdravljenja
- Cikel zdravljenja – 6 tednov





SHARP - odgovor na zdravljenje

	Sorafenib N = 299	Placebo N = 303
	n (%)	n (%)
Celokupni odgovor		
popoln odg. (CR)	0	0
delni odg. (PR)	7 (2.3)	2 (0.7)
Mirovanje bolezni (SD)	211 (71)	204 (67)
Progres (PD)	54 (18)	73 (24)
Ni bilo določeno	27 (9)	24 (8)
Kontrola bolezni (DCR)**	130 (44)	96 (32)

**DCR = CR + PR + SD vsaj 28 dni od prve evidence

Llovet JM. Proc Am Soc Clin Oncol 2007

SHARP - varnost

	Sorafenib N = 297	Placebo N = 302
Resni neželeni učinki (%)	52	54
Resni neželeni učinki zaradi zdravlila (%)	13	9
Neželeni učinki, ki so vodili v ukinitiv zdravljenja (%)	32	35

Livest JM. Proc Am Soc Clin Oncol 2007

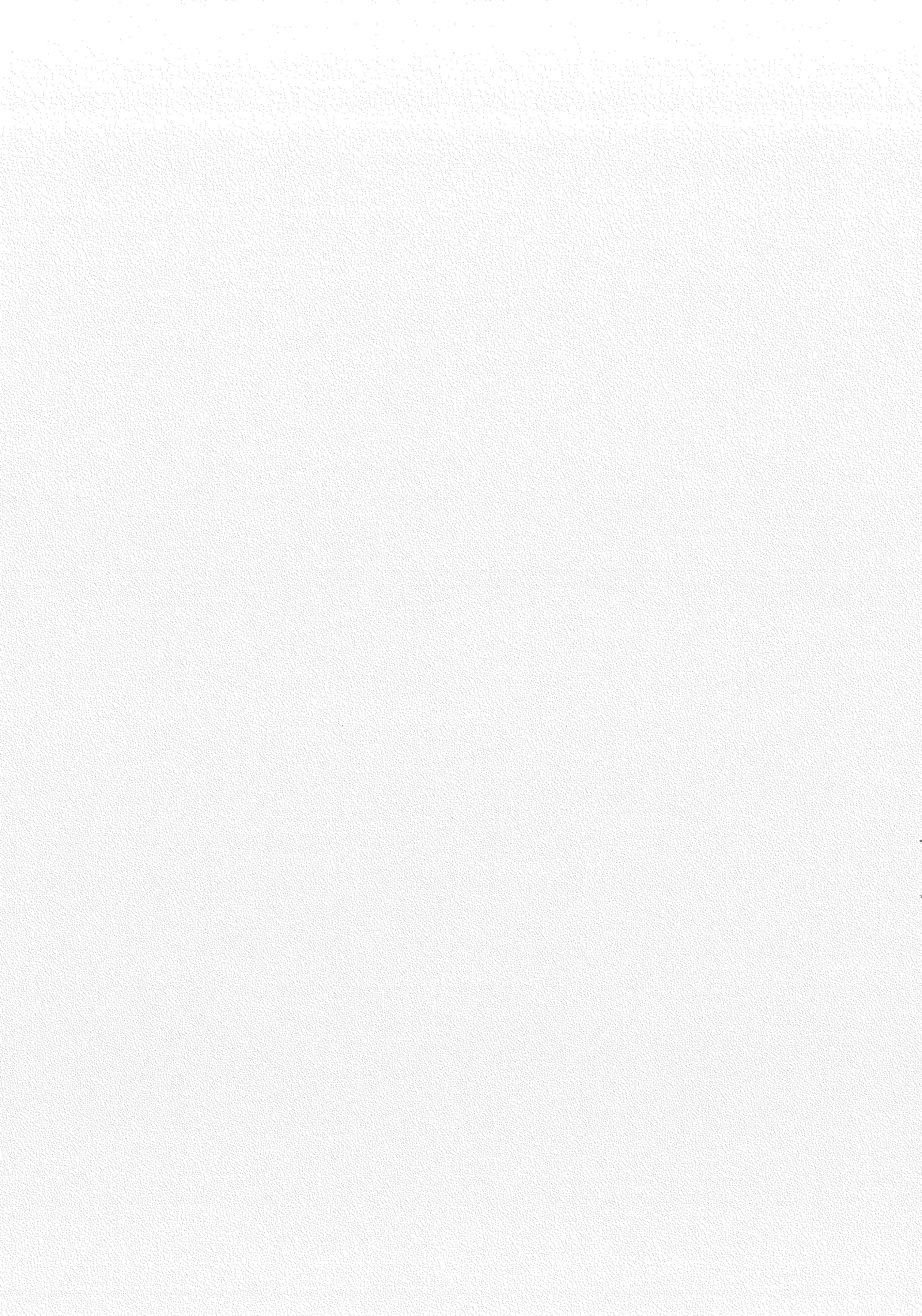
SHARP – neželeni učinki

	Sorafenib N = 297		Placebo N = 302	
	Vsi (%)	3/4 (%)	vsi (%)	3/4 (%)
Neželeni učinki	98	39/6	94	24/8
Kateri koli	55	10/<1	25	2
Diareja	31	9	26	5/1
Bolečina (abdomen)	30	2	10	1
Izguba teže	29	3	18	3/<1
Anoreksija	24	1	20	3
Bruhanje	21	8	3	<1
Sindrom roka - noga	19	1	14	0
Izpuščaj	15	2	11	2
Slabost	14	0	2	0
Alopecija	14	<1	11	<1
Srbečica	14	0	10	0
Zaprteje	10	0	6	0
Suha koža				

Livest JM. Proc Am Soc Clin Oncol 2007

Sorafenib pri HCC

- Do Sorafeniba je bilo sistemsko zdravljenje HCC skoraj neučinkovito.
- Rezultati SHARP kažejo, da Sorafenib vpliva na preživetje napredovalega, neresektabilnega HCC.
- Sorafenib je prvo učinkovito sistemsko zdravljenje, napredovalega neresektabilnega HCC
- Kombinacije s KT (Doxorubicin) so v fazi raziskovanja
- Adjuvanto (post-resekcijsko ali post-ablativno zdr.) v fazi raziskovanja



NOVOSTI V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU PLJUČNEGA RAKA

Branko Zakotnik
Onkološki inštitut Ljubljana

3. dan internistične onkologije

Leta 2004 je v Sloveniji zbolelo za
pljučnim rakom:

- M: 917
- Ž: 288

• Skupaj: 1205 bolnikov

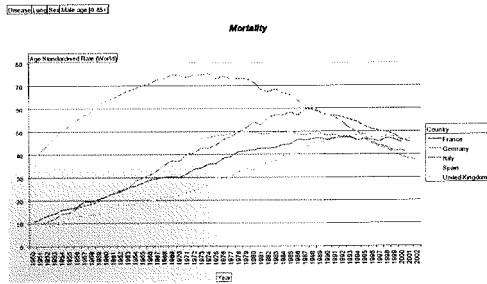
Incidenca raka v Sloveniji 2004 Poročilo št 46,
Ljubljana: Onkološki inštitut, 2005:84

	MS	95%CI
North		
Farland	9.2	8.7-96.3
Iceland	16.8	12.8-22.7
Norway	31.2	33.1-31.3
Sweden	33.9	33.0-34.9
Central Europe		
England	8.8	8.3-9.5
Ireland	10.3	9.5-11.2
Netherlands	10.7	NA
Scotland	8.2	7.5-9.0
Wales	10.4	9.3-11.8
Central Europe		
Austria	14.1	13.0-15.3
Belgium	16.3	15.4-17.2
France	NA	NA
Germany	14.7	14.3-15.2
Netherlands	14.2	14.1-14.8
Switzerland	15.3	15.0-17.2
Eastern Europe		
Finland	NA	NA
Poland	14.0	12.9-15.1
South Europe		
Italy	13.1	12.5-14.0
Italy	8.8	27.7-6
Slovenia	9.2	8.6-11.3
Spain	12.2	10.1-14.8
EUROCARE-4 Europe	10.2	12.2-11.6
US SEER-13 population	16.7	15.1-18.1

5-letna relativna
preživetja za rak
pljuč v EU in
ZDA –
EUROCARE-4

Verdecchia A,
Francisci S,
Brenner H et
al. Recent
cancer survival
in Europe: a
period analysis
2000-02 of the
EUROCARE-4
data. Lancet
Oncology
2007;8:786-96

Umrljivost zaradi NDC raka pljuč v nekaterih evropskih državah

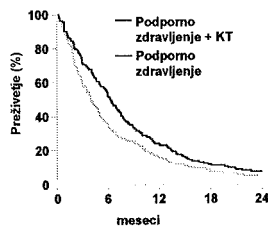


Jonsson B, Wilking N. The burden and cost of cancer. *Annals of Oncology*, Supplement 3, 2007, 18: 2-67

vsebina

- Pomembni mejniki v sistemske zdravljenju - terapija prvega reda
- Pomembni mejniki v sistemske zdravljenju - terapija drugega reda
- Novosti v sistemske zdravljenju prvega reda 2007
- Novosti v sistemske zdravljenju drugega reda 2007
- Zaključek

1. Pomembni mejniki v sistemske zdravljenju - terapija prvega reda



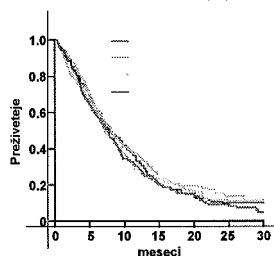
1990s
Meta-analiza potrди
boljše preživetje

Rezultati samo za sheme, ki so vsebovale cisplatin (11 raziskav)

Srednje preživetje: ~8 m

NSCLC Collaborative Group, *BMJ* 1995

2. Pomebni mejniki v sistemskem zdravljenju – terapija prvega reda

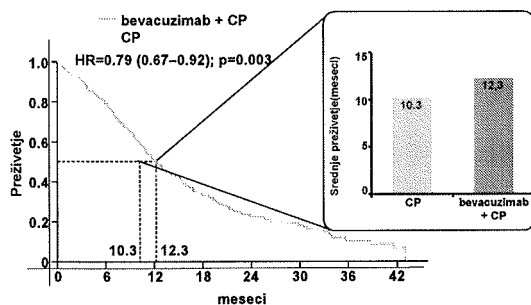


KT prve linije za napredovali pljučni rak je dosegla plato v učinkovitosti

Srednje preživetje: 8–10 mesecev

Schiller, et al. N Engl J Med 2002

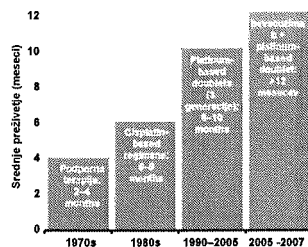
3. Pomebni mejniki v sistemskem zdravljenju: terapija prvega reda



CP=carboplatin+pakitaxel, HR = hazard ratio

Sandler, et al. NEJM 2006

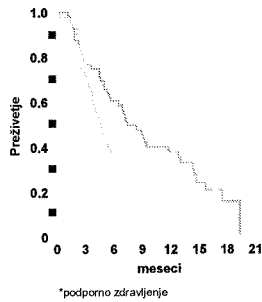
Povzetek: Pomebni mejniki v sistemskem zdravljenju – terapija prvega reda



Srednje preživetje: >12 mesecev

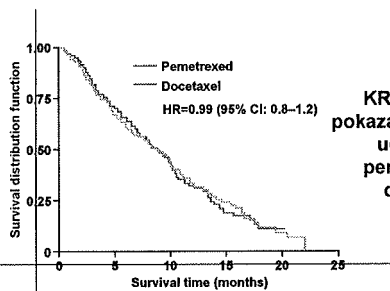
1. Pomembni mejniki v sistemskem zdravljenju: terapija drugega reda

1999
Prva raziskava, ki je pokazala boljše preživetje pri NCRP



Shepherd, et al. J Clin Oncol 2000

2. Pomembni mejniki v sistemskem zdravljenju: terapija drugega reda

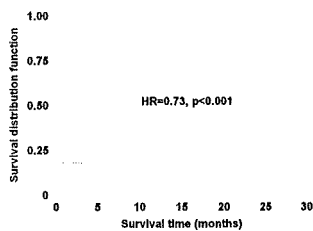


2003
KR faza III, ki je pokazalo ekvivalentno učinkovitost pemetrexeda in docetaxela

Hanna, et al. J Clin Oncol 2004

3. Pomembni mejniki v sistemskem zdravljenju: terapija drugega reda

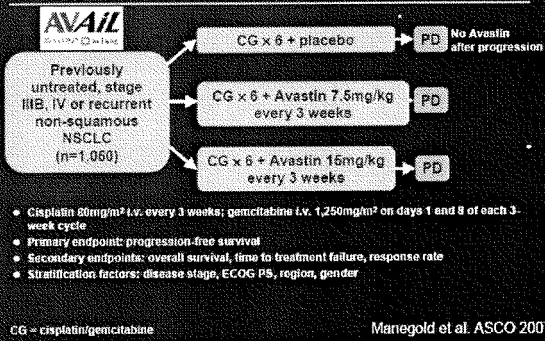
2004
Erlotinib pomembno podaljša preživetje v primerjavi s placebom pri NCRP, raziskava z gefitinibom negativna



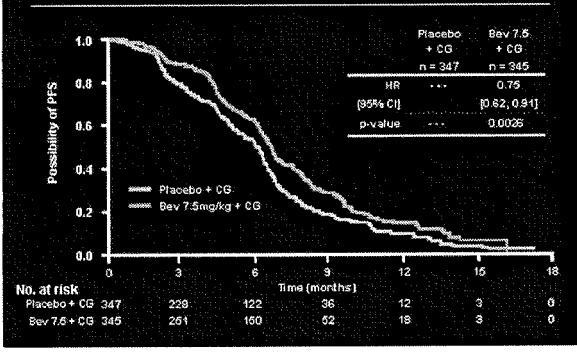
Shepherd, et al. N Engl J Med 2005

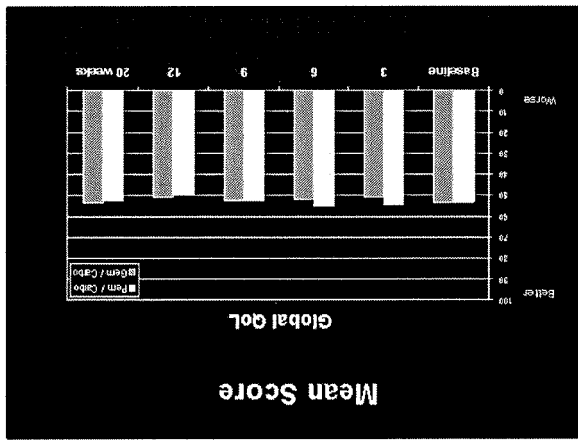
- Novosti v sistemskeem zdravljenju 2007: terapija prvega reda

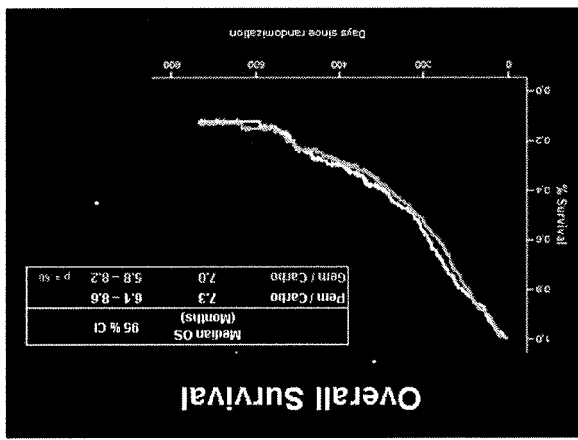
AVAIL: first-line phase III trial of Avastin plus chemotherapy in NSCLC

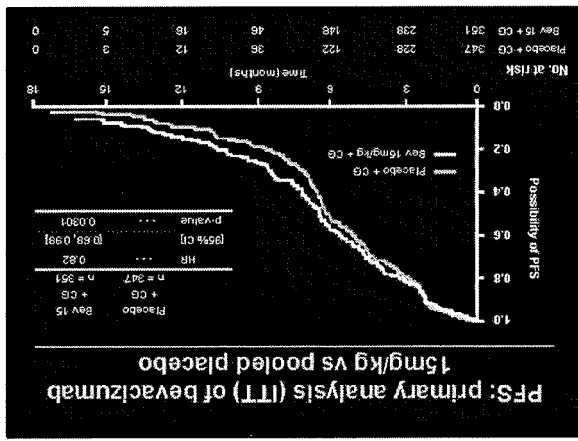


PFS: primary analysis (ITT) of bevacizumab 7.5mg/kg vs pooled placebo









Study Design

Randomization Factors

- Stage
- PS
- Gender
- Histo vs cyto dx
- Brain mets hx

R

Cisplatin 75 mg/m² day 1 plus
Pemetrexed 500 mg/m² day 1

Each cycle repeated
q3weeks up to 6 cycles

Cisplatin 75 mg/m² day 1 plus
Gemcitabine 1250 mg/m²
days 1 & 8

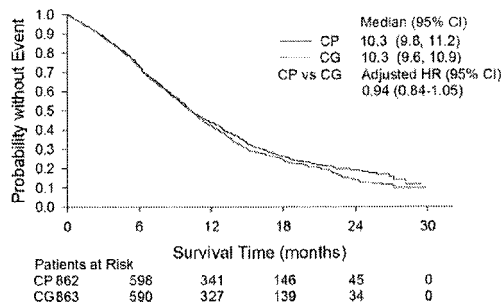
Vitamin B₁₂, folate, and dexamethasone given in both arms

CTC Grade 3 & 4 Drug-Related Toxicities*

Toxicity	Cis/Pem (N=839)	Cis/Gem (N=830)	p-value
Neutropenia	127 (15.1%)	222 (26.7%)	<0.001
Anemia	47 (5.6%)	82 (9.9%)	0.001
Thrombocytopenia	34 (4.1%)	105 (12.7%)	<0.001
Leukocytes	40 (4.8%)	63 (7.6%)	0.019
Febrile Neutropenia	11 (1.3%)	31 (3.7%)	0.002
Alopecia (any grade)	100 (11.9%)	178 (21.4%)	<0.001
Nausea	60 (7.2%)	32 (3.9%)	0.004
Vomiting	51 (6.1%)	51 (6.1%)	1.000
Fatigue	56 (6.7%)	41 (4.9%)	0.143
Dehydration (any grade)	30 (3.6%)	17 (2.0%)	0.075

*Only toxicities reported in at least 3% of patients, in at least one arm are listed.

Overall Survival



Overall Survival in Patients with Adenocarcinoma or Large Cell Ca.



Survival Time (months) in Non-Squamous Patients

Patients at Risk	0	6	12	18	24	30
CP 512	369	235	109	36	0	0
CG 488	334	188	80	21	0	0

2 Meta analizi IPD: seq RTKT vs RT in sočasna RKT vs RT

Le Chevalier T. et al, 12 WLCC 2007

- Pomembno absolutno izboljšanje preživetja s seq RTKT za 2,6% (od 8,7% na 11,3%) pri 3 letih.
- Pomebno absolutno izboljšanje preživetja s sočasno RKT za 3,2% (od 13,4 na 16,6) pri 3 letih.

Meta analiza IPD: indukcijska KT s sočasno KRT vs samo sočasno KRT

Le Pechoux C et al, 12 WLCC 2007

- Pomebno absolutno izboljšanje preživetja s samo sočasno RKT za 6,6% (18,2 na 24,8) pri 3 letih. V roki s sočasno KRT večja toksičnost na požiralnik (stopnje 3-4) od 3% na 18%, RR 5.7 (95% CI=[3.5-9.5], p<0.0001). Ni bilo razlike v toksičnosti na pljuča.

2 Meta analizi IPD: KRG vs KRG+KT in KRG+rt
vs KRG+RT+KT

Arrigada R et al 12 WLCC 2007

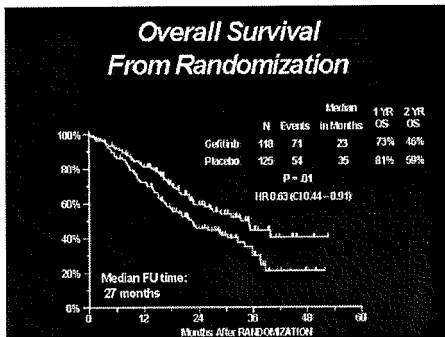
- Pomembno absolutno izboljšanje preživetja v skupini s KT+KRG za 4% (60 na 64) in v skupini s KT+KRG+RT za 5% (29 na 34) pri 5 letih v primerjavi s samo KRG ali KRG+RT.

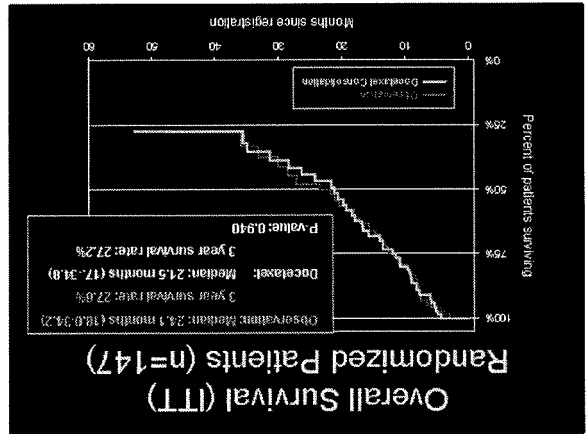
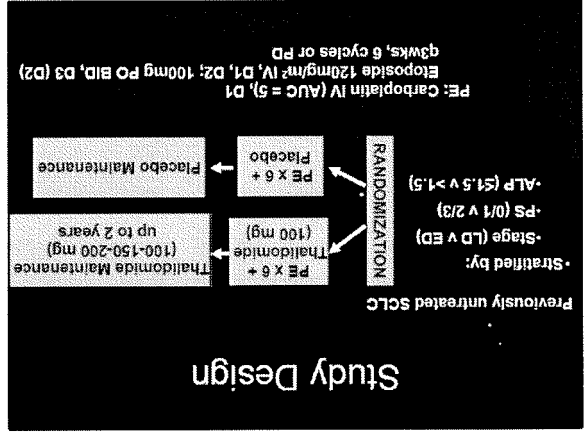
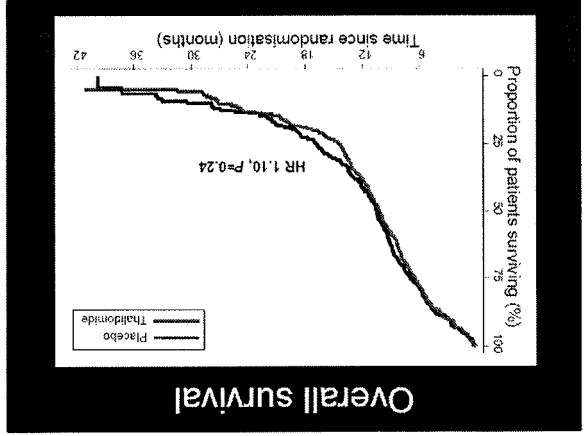
Klinična raziskava faza III: KRG vs 3 ciklusi
neoadjuvantne KT pred KRG

Gilligan et al ECCO 2007

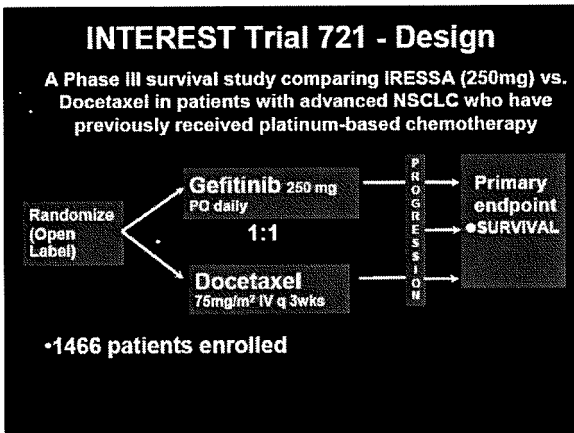
- 4% CR, 45% PR
- down-staging pri 13%
- Ni imela vpliv na tip KRG
- Ni bilo razlik v PFS, več bolnikov v roki s KT možganske meta
- OS (HR 1.02, 95% CI 0.80, 1.31)

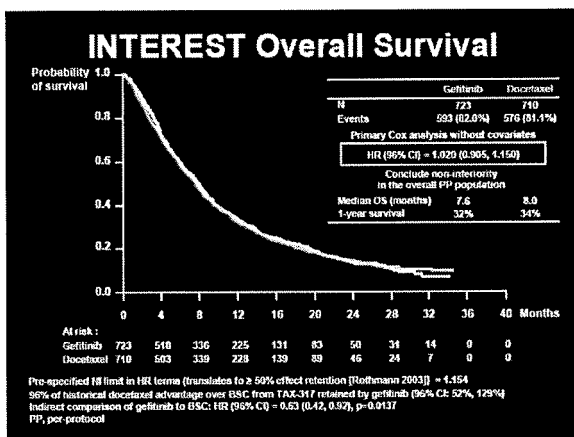
SWOG 0023: A randomized phase III trial of gefitinib versus placebo maintenance after definitive chemoradiation followed by docetaxel in patients with locally advanced stage III non-small cell lung cancer.
Karen Kelly et al. ASCO 2007





- Novosti v sistemskeem zdravljenju 2007: terapija drugega reda





VINFLUNINE VS DOCETAXEL

Douillard et al. ECCO 2007

- Klinična raziskava pri 517 bolnikih s NCRP
- Ni bilo razlik v preživetju med skupinama

Assessing the role of erythroid stimulating agents (ESAs): a comprehensive review of benefits and risks based on 8 randomized studies in 2023 patients with respiratory cancers.

Raftopoulos H, Gralla RJ, Bria E. 12. WLCC, 2007

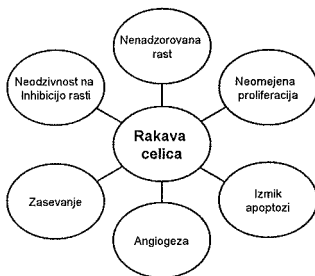
- ESAs povezani z znatnim povečanjem trombotičnega rizika in negativnimi učinki na PFS in OS v randomiziranih raziskavah pri pljučnem raku



Tarčno zdravljenje raka

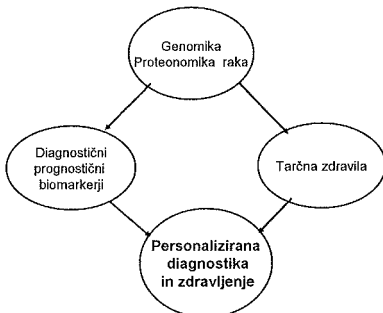
Prof. dr. Tanja Čufer
3.dan internistične onkologije, 2007

Značilnosti rakave celice



Hanahan D, et al. Cell. 2000;100:57-70.

Vzorec zdravljenja raka danes



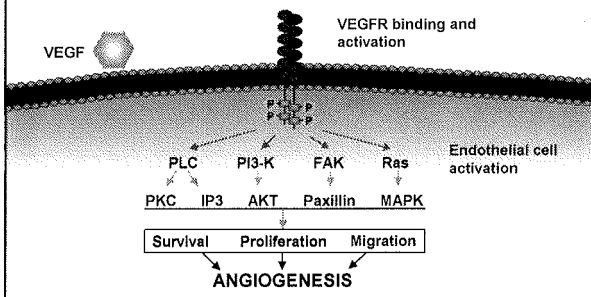
Tarčno zdravljenje raka

- Rak je posledica molekularnih sprememb v genomu celice (prirojenih in/ali pridobljenih)
- Genom rakave celice nudi tarče za usmerjeno-tarčno zdravljenje

Tarčno zdravljenje karcinomov danes

- Delovanje na dejavnike angiogeneze (VEGF)
- Delovanje na signalne poti v celici – TKI (tirozin kinazni inhibitorji)
- Delovanje na epidermalne rastne dejavnike (EGFR)

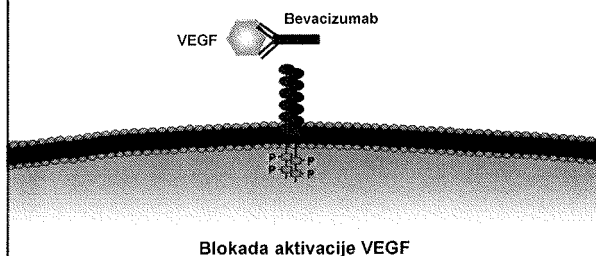
VEGF: Ključni dejavniki angiogeneze



Mehanizem delovanja proti-VEGF usmerjenih zdravil

- Zmanjšanje obstoječega žilja
- Stabilizacija normalnega žilja
- Inhibicija razrasti žilja
- Inhibicija neovaskularizacije

Tarčno delovanje na VEGF: Bevacizumab

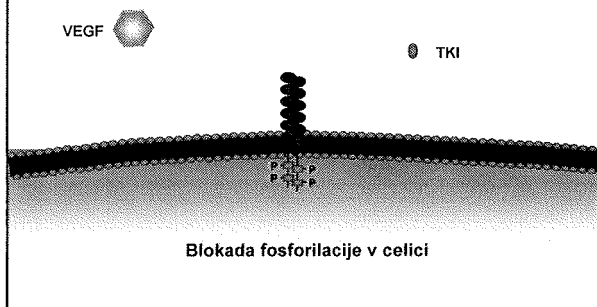


Bevacizumab Faza III raziskave

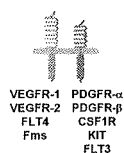
Tumor	Study	Comparison	Bev Dose	DFS	OS
CRC 1st line	AVF2107 ¹⁴	IFL vs IFL + Bev	5 mg/kg Q2W	↑	↑
CRC 1st line	Poor KPSI ²	5-FU/LV vs 5-FU/LV + Bev	5 or 10 mg/kg Q2W	↑	↑
CRC 2nd line	E3200 ³¹	FOLFOX vs FOLFOX + Bev	10 mg/kg Q2W	↑	↑
Breast 2nd line	Miller et al ⁴²	Capecitabine vs Cape + Bev	15 mg/kg Q3W	=	=
Breast 1st line	E2100 ²¹	Paclitaxel vs Pac + Bev	10 mg/kg D1, 15	↑	=
NSCLC	AVAIL ¹⁸	Gem-Cis vs Gem-Cis + Bev	7.5 or 15 mg/kg Q3W	↑	?
NSCLC	E4599 ²⁷	Carbo-Pac vs Carbo-Pac + Bev	7.5 or 15 mg/kg Q3W	↑	↑
Pancreas	C00303 ²¹	Gem vs Gem + Bev	10 mg/kg D1, 15	=	=

1. Hurvitz H, et al. N Engl J Med. 2004;350:2335-2342. 2. Kabbinnar F, et al. J Clin Oncol. 2003;21:60-65. 3. Giantonio B, et al. ASCO 2005. Abstract 2. 4. Miller KD, et al. J Clin Oncol. 2005;23:792-799. 5. Miller KD. SABCS 2005. Abstract 3. 6. Manegold, et al. ASCO 2007. 7. Sandler AB, et al. ASCO 2005. Abstract LBA4. 8. Kindler HL, et al. ASCO GI 2007. Abstract 108.

Tirozin Kinazna inhibicija in VEGF



Sunitinib (SU11248): Večtarčni TKI



- IC₅₀ (μ M)⁽¹⁾
 - VEGFR2: 4
 - PDGFR β : 39
 - KIT: 1
 - FLT3 (WT): 8
 - EGFR: >10,000

- Deluje na VEGFR, PDGFR, KIT and FLT3
- Tarče involvirane v celično rast in angiogenezo
- Aktiven pri GIST-u, raku ledvic, raku dojke, etc

Chow LQ, et al. J Clin Oncol. 2007;25:884-896.

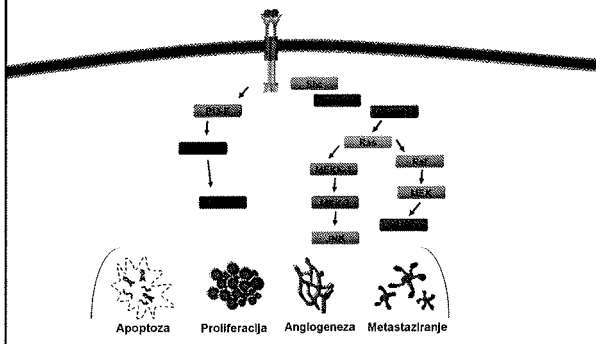
Sorafenib (BAY 43-9006): Multitarčni TKI

Molecule	IC ₅₀ μ M \pm SD
Raf-1	6 \pm 3
VEGFR-2	90 \pm 15
VEGFR-3	20 \pm 6
PDGFR- β	57 \pm 20
C-kit	68 \pm 21
Flt3	58 \pm 20
EGFR	Inactive at 10,000

- Inhibira Raf kinazo in VEGFR
- Zavre proliferacijo celic in angiogenezo
- Učinkovit pri številnih rakih
- Registriran za zdravljenje raka ledvic in HCC

Wilhelm SM, et al. Cancer Res. 2004;64:7099-7109.

EGFR aktivacija signalnih poti



EGFR- tarča za zdravljenje

- Tirozin kinazna inhibicija –male molekule
 - Erlotinib, gefitinib (HER1)
 - Lapatinib (HER1 in HER2)
 - Tamsirolimus(mTOR)
- Monoklonalna protitelesa za EGFR
 - Trastuzumab (HER2)
 - Cetuksimab (HER1)
 - Panitumumab (HER1)

Erlotinib pri napredovalem NSCLC

- Randomizirana dvojno slepa raziskava
 - Progres po prvi- in/ali drugi-liniji zdravljenja
 - N = 726

	Erlotinib (n = 483)	Placebo (n = 243)	P Value
Odgovor, %	8.9	< 1.0	< .001
Trajanje odgovora, mes	7.9	3.7	--
PFS, mes	2.2	1.8	< .001
OS, mes	6.7	4.7	< .001

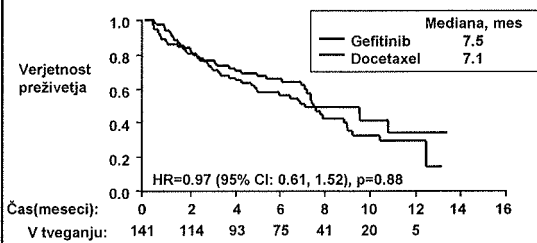
Shepherd FA, et al. N Engl J Med. 2005;353:123-132.

Erlotinib pri raku trebušne slinavke

- Randomizirana raziskava Erlotinob + gem vs gem
- Značilno izboljšanje celokupnega preživetja (6.24m vs 5.91m)

Moore: JCO May 2007

SIGN: Gefitinib v primerjavi z docetaxelom v drugi liniji zdravljenja bolnikov z NSCLC



Cufer et al 2005

INTEREST (faza 3 raziskava): gefitinib je enakovreden docetakselu glede OS; Douillard et al, ECCO 2007

Lapatinib pri HER2 + raku dojke

- Randomizirana faza 3 raziskava : Kape vs kape+lapatinib
 - Progres ob trastuzumabu
 - N = 726

	Kapacitabin (n = 161)	Kapacitabin + lapatinib (n = 163)	P Value
Odgovor, %	14	22	-
CŽS razsoj, št. bolnic	11	4	--
PFS, mes	4.1	8.1	< .0001
OS, mes	6.7	4.7	NS

Geyer CE, et al. N Engl J Med. 2006

Cetuximab/Irinotecan vs Irinotecan pri napredovalem raku debelega črevesa

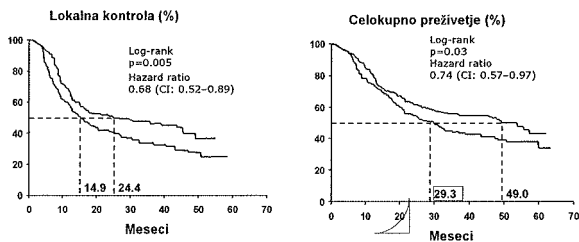
	Cetuximab + Irinotecan	Cetuximab	P Value
ORR, %	22.9	10.8	.007
TTP, mes	4.1	1.5	< .001
Mediano OS, mes	8.6	6.9	.48

- Zmeren učinek na PFS pri predhodno z KT že zdravljenih bolnikih z napredovalo boleznijo

Cunningham D, et al. N Engl J Med. 2004;351:337-345.

Cetuximab + RT pri lokalno napredovalem raku glave in vratu

- Cetuximab+ RT (n=211)
- RT (n=213)



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

Panitumumab pri napredovalem raku debelega črevesa

	Panitumumab + BSC	BSC	P Value
ORR, %	8	0	
Srednje trajanje odgovora, tedni	17	--	--
OS, mes	6.4	6.4	.6065*

*Visok delež crossover-ja (75%)

- PFS panitumumab+ BSC vs BSC HR: 0.54 (95% CI: 0.44-0.66); P = .00000001

Peeters M. AACR 2006. Abstract CP-1.



Poti za izboljšanje učinkovitosti tarčnega zdravljenja v 21. stoletju

- Tarča – identifikacija najboljših možnih tarč
- Tehnologija – razvoj zdravil, ki deluje na izbrane tarče
- Terapija – personalizacija zdravljenja prilagojena biologiji tumorja vsakega posameznega bolnika

Molekularna onkologija-določitev tarče

Tarčno zdravljenje

Molekularna slikovna diagnostika-učinkovitost zdravljenja

Randomised prospective phase II study of combination chemotherapy epidoxorubicin, cisplatin, 5-FU (ECF) versus epidoxorubicin, cisplatin, capecitabin (ECX) in patients with advanced or metastatic gastric cancer.

J. Ocvirk, M. Rebersek, E. Skof. Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia

Background: In phase II studies ECF with 5- FU inf. resulted in response rates (RR) > 50 %. Despite high responses the potential drawback of ECF may be the poor patient's (pts) acceptability of the indwelling catheter and external infusion pump and related complications: sepsis, catheter-related infections, shoulder pain, thrombosis and pneumothorax. Capecitabin can maintain a constant level of 5- FU without complications and inconvenience associated with central venous access. The aim was to compare the efficacy and safety ECF versus ECX. Secondary endpoint was overall survival.

Methods: Pts with histological proven, previously untreated advanced or metastatic gastric cancer, >18 years, ECOG performance status 0- 2 and adequate organ and hematological function were randomized to ECF or ECX. In ECF epidoxorubicin 50 mg/m² and cisplatin 60 mg/m² were administrated on day 1 by i.v., 5- FU 200 mg/m²/day was administrated by cont. inf. day 1- 14 of each cycle. Cycle was repeated every 3 weeks. In ECX epidoxorubicin 50 mg/m² and cisplatin 60 mg/m² were administrated on day 1 by i.v., capecitabin 825 mg/m² twd was administrated orally day 1- 14. Cycle was repeated every 3 weeks.

Results: Seventy- one pts were enrolled in this study between Jan 03 to Dec 05. Male 80 %, median age 56 yrs (40- 77). Thirty pts received ECF and 41 pts received ECX . All pts were assessable for responses and toxicity. The overall clinical RR were 45 % including 12.9 % partial responses (PR) and 6.4 % complete responses (CR) in ECF group and 69 % including 21.4 % PR and 4.7 % CR in ECX group. Median OS and TTP were 8.8 months (mos) ± 7.8 and 6.0 mos ± 4.4 in ECF group and 10.5 mos ± 7.2 and 7.0 mos ± 4.6 in ECX group respectively. The most frequent grade 3/4 side effects graded according to CTCAE - 3 were fatigue - 20 % in ECF group and 19.5 % in ECX group, hematological (neutropenia) - 16 % in ECF group and 4.8 % in ECX group, nausea - 10 % in ECF group and 7.3 % in ECX group, diarrhea - 2.4 % in ECX group, hand- foot syndrome - 2.4 % in ECX group.

Conclusions: ECX is at least effective as ECF with less toxic pattern and more convenient for pts and could replace ECF in first- line therapy in pts with advanced or metastatic gastric cancer.

Correlation between invasive markers (uPA/PAI-1) and HER 2 status in early breast cancer

Maja Ravnik¹, Iztok Takač¹, Darja Arko¹, Borut Gorišek¹, Nina Čas Sikošek¹, Maja Lampelj¹, Janez Ravnik², Tanja Čufer³

¹ Maribor Teaching Hospital, Ljubljanska 5, Maribor, Slovenia

² Clinical Center Ljubljana, Slovenia

³ Institute of Oncology Ljubljana, Slovenia

Background: Recent studies suggest that, in some cancers, HER 2 specifically promotes the invasive capacity of tumor cells by up-regulating secretion of the proteolytic enzyme, urokinase-type plasminogen activator (uPA), or its inhibitor, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1).

Aim: The purpose of this study was to evaluate the association between HER2 status and uPA and PAI-1 expression in primary tumor of early breast cancer patients.

Methods: 308 patients, primary treated between the years 2004 to 2006 at the Maribor Teaching Hospital, were enrolled in the study. Biological characteristics: grade, ER and PR status, HER 2 status as well as tumor level of uPA and PAI-1 were accessed routinely.

Results: Our findings indicate a positive association between HER 2 status, grade ($p = 0.000$), ER ($p = 0.01$), PR ($p = 0.005$) and uPA ($p < 0.002$); but no association between HER 2 and PAI-1 ($p = 0.445$) was found. The same results regarding proteases and HER 2 association were obtained in the two separate age groups (≤ 50 years; > 50 years).

Conclusion: Our study showed a relationship between HER 2 positive status and poor biological markers, namely: grade, ER, PR and uPA. Interestingly, another invasive marker, PAI-1 was not found to be associated with HER 2 in our group of early breast cancer patients. The role of PAI-1 as an independent prognostic and predictive factor in subgroups of patients according to HER 2 related molecular profiling remains to be further analyzed.

Risk factors for relapse and survival in early breast cancer in the second decade after surgery in patients not receiving adjuvant hormonal therapy

Cvetka Grašič Kuhar, MD, Branko Zakotnik, MD, PhD

Institute of Oncology, Department of Medical Oncology, Zaloska 2, 1000 Ljubljana, SI-Slovenia

Introduction: The peak hazard of recurrence of early breast cancer is within the interval of 1 to 2 years and decreases consistently within the interval of 2 to 5 years, but it is still substantial many years after primary surgery. In our follow-up clinics we therefore encounter many patients who relapse 10 or more years after surgery. The AIM of our study was to identify risk factors for late relapse in patients with early breast cancer who did not receive adjuvant hormonal therapy.

Methods: Female breast cancer patients surgically treated at the Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia, between 1983 and 1987 not receiving adjuvant hormonal therapy were included in our analysis (n=866; 42.4% premenopausal). The data of patients' characteristics, tumor prognostic factors (tumor size, grade, lymphovascular invasion (LVI), estrogen receptors (ER) and nodal status) and adjuvant chemotherapy (ChT) were assessed for relapse and death in the second decade after surgery.

Results: Median follow-up was 17 (16-23) years. Axillary lymph nodes were involved in 44.8% of patients. Of them, 63.7% received ChT - CMF regimen (83.1% of premenopausal and 45.2% of postmenopausal). In the period starting 10 years after surgery, 447 (51.6%) patients were alive, 377 (43.5%) did not relapse. In the multivariate analysis only LVI and positive ER were unfavourable prognostic factors for relapse (HR 2.03, p=0.021; HR 1.48, p=0.039; respectively) and overall survival (HR 2.22, p<0.001; HR 1.40, p=0.042; respectively). All other factors (tumor size, grade and nodal status) were not prognostic for relapse or death in the second decade.

Conclusion: Among patients not receiving adjuvant hormonal therapy those with LVI and positive ER are at higher risk for relapse and death in the second decade.

Neutropenia in breast cancer patients treated with neo/adjuvant chemotherapy containing docetaxel and/or epidoxorubicin

**Ksenija Vojakovič, Bojana Pajk, Tanja Čufer
Institute of Oncology Ljubljana, Slovenia**

Background: Anthracyclines and docetaxel, concurrently or sequentially, are commonly used chemotherapy (CT) agents in breast cancer patients (pts). Neutropenia and febrile neutropenia (FN) are the most common dose limiting side effects of such CT.

AIM: To evaluate the incidence of FN, G3/4 neutropenia and treatment delays in breast cancer neo/adjuvant CT regimens containing docetaxel (T) and epidoxorubicin (E).

Patients and methods: We analyzed 40 pts with breast cancer treated between 2001 and 2006 with neo/adjuvant CT. 20 pts received standard CT: 3 cycles (cy) of FEC100 (5-FU 500 mg/m², E100 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²) followed by 3 cy of T100 mg/m² Q3w. The other 20 pts received in the frame of clinical trial CT with 3 cy of T100 mg/m² followed by 3 cy of ET (T75 mg/m², E90 mg/m²) Q3w. Full blood counts were checked regularly on day 1 of each cy in all pts, and between the cycles in all T-ET pts and in half of FEC-T pts.

Results: The median age of pts was 46 years (range 26-71). All pts had performance status ECOG 0 and did not have any serious comorbidity. The episodes of FN occurred in 6 of 40 pts (15%), 3 in pts receiving FEC-T (all after the first T application) and 4 in pts receiving T-ET (3 of 4 during ET combination; 1 pt had 2 episodes of FN during ET). Treatment of FN was: 4 pts (67%) outpatient with oral antibiotics, 2 pts (33%) inpatient with parenteral antibiotics. All 6 pts continued with CT without delay, however 4 of them with secondary G-CSF prophylaxis and 2 pts with 25% dose reduction. G3/4 neutropenia at nadir was observed in 90% of FEC-T pts and in 100% T-ET pts. CT was delayed because of neutropenia G2-4 on day 1 in 5 of 40 pts (12.5%), in 3 pts for more than 7 days. There were no treatment related deaths and all pts received all planned CT, however 2 pts in reduced dose.

Conclusions: According to our observation severe neutropenia is common in breast cancer pts receiving standard taxane and/or taxane-anthracycline CT without G-CSF support. The risk of FN in these regimens is intermediate, however it seems that FN occurs more frequently after some preexposure to anthracyclines. Neutropenia was not found to compromise substantially the planned CT dose in our pts.

Capecitabine plus Irinotecan (XELIRI) compared to 5-FU/LV plus Irinotecan (FOLFIRI) as neo-adjuvant treatment for patients with inoperable liver metastases of metastatic colorectal cancer

Erik Škof, Janja Ocvirk, Zvezdana Hlebanja, Martina Reberšek
Institute of Oncology Ljubljana – dept. for medical oncology, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenia

Background: FOLFIRI is standard regimen in treatment of patients with MCRC. Phase I and II studies have shown that combination of Irinotecan with Capecitabine (XELIRI) is feasible and active.

Methods: In this phase II study overall 40 patients with median age of 61 (41- 76) years were randomized to either FOLFIRI (22 patients) or XELIRI (18 patients) group. The overall response, R0 resection rate, safety, TTP, OS were assessed.

Results: OR was 54% (CR 4.5%) vs. 61% (CR 22%), R0 resection was 32% vs. 22%, median TTP was 9.5 ± 5.7 vs. 8.9 ± 4.1 months. At 12 months of FU 37 patients were alive. Grade $\frac{3}{4}$ side effects were diarrhea (9% vs. 11%) and neutropenia (23% vs. 11%), other SE were mild (grade $\frac{1}{2}$). Three patients in FOLFIRI group had SAE - one acute kidney failure, one acute coronary syndrome, one CVI. None of patients in XELIRI group had SAE. Dose reductions due to AEs: 23% vs. 17% of patients. There were no treatment-related deaths.

Conclusions: This study showed that XELIRI regimen is active in neo-adjuvant setting in MCRC and it has favorable safety compared to FOLFIRI. Data from phase III trials are awaited to show if FOLFIRI can be replaced with XELIRI in our daily practice.



KLINIČNI PRIMER I.

Kolorektalni karcinom

dr. Janja Ocvirk, dr.med.
asist. mag. Martina Reberšek, dr.med.
Marko Boc, dr.med.
Brigita Gregorič, dr.med.

Anamneza, status

- takrat 47-letna bolnica, prvič na O.I. v juniju 2003
- v aprilu 2003 operirana zaradi karcinoma kolona, napravljena R0 resekcija
- **diagnoza:** adenokarcinom hepatalne flexure, dobro diferenciran, T3N1(2/16)M0, Dukes C, stadij III, brez perinevralne in vaskularne invazije, Gradus I
- v statusu brez odstopanj od normale
- izvidi: hemogram b.p., biokemija (Fe 5.2, ostalo b.p., CEA 0,47 (0.0-2.5))

Adjuvantno zdravljenje

- junija 2003 začne adjuvantno terapijo po shemi 5-FU(5-fluorouracil) + LV(levkovorin)

Twelves C et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2696-2704. **NACT**
-preživetje brez bolezni (DFS) pri capecitabini vsaj ekvivalentno 5-FU/LV
-preživetje brez ponovitve (RFS) večje pri capecitabini kot pri 5-FU/LV z manj stranskimi učinki
-trend boljšega celokupnega preživetja (OS) z capecitabino: 3-letno preživetje 81.3% vs 77.6%
HR=0.84 (95% CI: 0.69-1.01)

Andre T et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51

-preživetje brez bolezni (DFS) (4-letno preživetje) 8.6% višje
HR=0.76 (95% CI 0.64-0.89), p=0.0008

Schmidl et al. Phase III Trial of Capecitabine Plus Oxaliplatin As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: A Planned Safety Analysis in 1,864 Patients. *J Clin Oncol* 2007;25:4374-82 **NO16968**

MOSAIC: De Gramont et al. **ASCO 2007**
-skupaj OS (at. III): 6-letno preživetje FOLFON 73.6% vs. 5-FU/LV 68.6%
HR=0.80 (95% CI 0.66-0.98, p=0.029)

- prejme 6. ciklusov, zadnjega oktobra 2003

Sledenje

- redne kontrole po adjuvantnem zdravljenju; razen občasnih bolečin v trebuhu brez bistvenih težav
- junij 2005 (20 mesecev po zaklj. adj. zdr.)
 - CT prsnega koša pokaže več do 0.5 cm velikih metastaz v pljučih obojestransko
 - CT trebuha pokaže več metastaz do velikosti 2 cm
 - CEA 29, Ca 19-9 53

Zdravljenje I. reda?

- FOLFIRI_{(irinotecan+5-FU/L.V)/XELIRI_(kapecitabin+irinotecan)}
- FOLFOX_{(oksalipatin+5-FU/L.V)/XELOX_(kapecitabin+oksalipatin)}
- 5-FU/LV

Devlildar et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. The Lancet 2000;355:1041-1047

-odgovor na zdravljenje 49% vs. 31%; p=0.001
-čas do progressa (TTP) 6.7m vs. 4.4m; p=0.001
-srednje celokupno preživetje 12.4 m vs. 14.3 m; p=0.6031

BRICE: Grothey et al. ASCO 2007

-bevacizumab poveča preživetje po prvem pogrebu
-srednje preživetje: KT +A (31.9m) vs. KT (19.9m)
HR=0.90 (0.41+0.57); p<0.001

- + Avastin_(bevacizumab)
- + Erbitux_(cetuximab)

CRYSTAL: Van Cutsem et al. ASCO 2007

-15% zmanjšanje tveganja za progres p=0.0479
-3FS => KT +E (8.9m) vs. KT (8.0m) (HR=0.851, 95% CI (0.726-0.998))
-odgovor na zdravljenje: 47% vs. 39%

Hurwitz H et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-42

-odgovor na zdravljenje 45%
-srednji čas do progressa 10.6m
-srednje preživetje 20.3m => za 4.7m dalje kot pri standardnem zdravljenju (HR=0.62, p<0.001)

Zdravljenje I. reda

- junij 2005 - FOLFIRI + Avastin
- prejme 5. ciklusov (zadnjega januar 2006)
- kontrolni CT prsnega koša in trebuha pokaže popolno remisijo metastaz (CEA 3.43)
- nadaljuje vzdrževalno zdravljenje z Avastinom v monoterapiji
- kontrolni CT aprila 2006 (3 mesece po zaklj. zdr. I. reda) pokaže ponovitev metastaz v jetrih in pljučih
- CEA 17, Ca 19-9 28

Zdravljenje II. reda?

- XELIRI, FOLFIRI
- XELOX, FOLFOX

De Gramont et al. Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-2947

- odgovor na zdravljenje 50.7% vs. 22.3%, p<0.0001
- čas do progressa 9m vs. 6.2m, p<0.0003
- celotrajno preživetje 13.2m vs. 14.7m, p=0.12

- + Avastin
- + Erbitux

Cunningham D et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45 **BOND**

- odgovor na zdravljenje 23% vs 11% v 3-5 liniji zdravljenja
- srednji čas do progressa 4.1m vs. 1.5m
- srednje preživetje 8.6m vs. 6.9m
- HR=0.45 (95% CI 0.44-0.66, p<0.0001)

Zdravljenje II. reda

- april 2006 - XELOX
- po 1. ciklusu na željo bolnice preidemo na FOLFOX
- prejme 6. ciklusov (zadnjega nov. 2006)

- januarja 2007 (3 mesece po zaključeni KT II. reda) CT trebuha in prsnega koša pokaže stagnacijo v jetrih in progres v pljučih
- CEA 26, Ca 19-9 40

Zdravljenje III. reda?

- XELIRI/FOLFIRI
- XELOX/FOLFOX

- + Avastin
- + Erbitux

Cunningham D et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45 **BOND**

- odgovor na zdravljenje 23% vs 11% v 3-5 liniji zdravljenja
- srednji čas do progressa 4.1m vs. 1.5m
- srednje preživetje 8.6m vs. 6.9m
- HR=0.45 (95% CI 0.44-0.66, p<0.0001)

Zdravljenje III. reda

- feb 2007 - FOLFIRI + Erbitux
- kontrolni CT med KT (po 4. ciklusu) pokaže delni regres metastaz v pljučih
- prejme 7. ciklusov (zadnjega sept. 2007)
- kontrolni CT sept. 2007 - progres pljučnih metastaz ob KT

- ZDRAVLJENJE IV. REDA?
 - ni standardne terapije
 - upoštevanje PS (WHO) in stranskih učinkov KT
 - pričakovana življenska doba?



RAK LEDVIC IN RAK DOJKE – TARČNO ZDRAVLJENJE

KLINIČNI PRIMER:
V.B.Ž, 1945

M.Ravnik, K.Vojakovič
B.Pajk, B.Škrbinc

Dan Internistične Onkologije 2007

ANAMNEZA

F.A.: brez raka v družini

D.A.:

- 2x pankreatitis, holecistektomija zaradi žolčnih kamnov,
- 20 let arterijska hipertenzija s posledično blago ledvično insuficienco,
- SB tip 2 na peroralni antidiabetični terapiji
- **1999 leta karcinom desne dojke, T3N0M0**

ZDRAVLJENJE RAKA DOJKE (1999)

1. MRM

Histologija: invazivni duktalni karcinom, velikost 2,8 cm, G2 (mitoze 3), ni vaskularne invazije, vrašča v mamilo, krg.robovi v zdravo, ER + (3x2) PR blago + (1x2), v 3/25 pazdušnih bezgavkah zasevki ca dojke

2. Sistemsko zdravljenje:

4 x EC → 3x CMF (1., 8. d) → tamoksifen 20mg 5 let

3. RT

Redne kontrole na OI

FEBRUAR 2002

(3. leto zdravljenja s tamoxifenom)

- **hematurija** (dg. v SB Slovenj Gradec)
- **Cistoskopija**: vnetje distalnega urotrakta
- **UZ trebuha**: leva ledvica: 6,8x5 cm velika nehomogena sprememba, desno 5 cm cista, povečana prostata
- **CT ledvic**: večja lobulirana tumorska formacija v levi ledvici, vrašča v perirenalno maščevje, cista v desni ledvici, hiperplazija nadledvičnih žlez obojestransko

FEBRUAR 2002

- levostranska **nefroadrenalektomija**
- **Histološki izvid: svetlocelični karcinom leve ledvice**, velikost 5,5 cm, dobro diferenciran, GII, brez infiltratov v ostalem parenhimu, brez invazije v kapsulo, perirenalno maščevje, žilni ali votli sistem.
- Stadij I (T1N0M0)
- **Kontrole pri urologu zaradi raka ledvic ter na OI zaradi raka dojke (nadaljuje s tamoksifenom do leta 2005)**

APRIL 2005

(3 leta po op. raka ledvice, 6 let po op. raka dojke)

- predčasna kontrola na OI
- **Anamneza**: 2 meseca povišana telesna temperatura, intenzivno nočno potenje, utrujenost, občasen kašelj, bolečina po desni strani prsnega koša, zatrdlina nad prsnico
- **Status**: PS po WHO 0-1; 1 cm velik podkožni infiltrat nad prsnico; ostali telesni status normalen

APRIL 2005
Diagnostične preiskave

- Aspiracijska biopsija podkožnega infiltrata s tanko iglo:
"metastaza karcinoma ledvičnih celic; celice primarnega karcinoma dojke iz 1.1999 popolnoma drugačne od celic v vzorcu, primarnega tumorja ledvic sicer nimamo, vendar je morfologija značilna za tumorje ledvičnih celic"

APRIL 2005
Diagnostične preiskave

- Laboratorijski izvidi: Hb 118, CRP 61, kreatinin 222, urea 16, urat 526, ostalo normalno vključno z LDH (3,05) in CA 15-3
- Rtg pc: razsoj po plevri
- Scintigrafija skeleta: številna **patološka kopičenja** v rebrih in hrbtenici
- Rtg reber desno: destruirano 4. rebro (**razsoj v skelet**)
- CT abdomna: kompenzatorna hipertrofija ? D ledvice, **osteolitične metastaze** v vretencih torakolumbalne hrbtenice
- **Dg: Progres raka ledvice v mehka tkiva, kosti, plevro**

APRIL 2005
Zdravljenje

- **Sistemsko zdravljenje** z IFN- α
(3mio 3x tedensko 14 dni, nato 6 mio 3x tedensko)
- Ponovno uveden tamoksifen
- Bisfosfonat ibandronat i.v. in
- **Simptomatsko zdravljenje**
Protibolečinska terapija s šibkimi opioidi (tramadol)

- **Po 3 mesecih zdravljenja: stagnacija** boleznin in klinično izboljšanje (manj bolečin, utrujenost večja ob IFN)
- **Po 6 mesecih zdravljenja** (november 2005): **poslabšanje kliničnega stanja** (PS po WHO 2, več bolečin, utrujenost, inapetenca)
- **Laboratorijski izvidi** (urea 15; kreat 199; AF 1,58; gamaGT 3,72; CA15-3 84,81)
- **UZ in CT abdominalna razsoj v jetra in retroperitonealne bezgavke**
- **Rtg torakolumbalne hrbtenice: progres** - metastaze mešanega tipa, patološke impresijske frakture korpusov Th 4, 8, 12 in L1;
- **DDg: progres raka: ? ledvic, ? dojg**

DECEMBER 2005
Diagnostične preiskave

- **UZ tankoigelna biopsija jetrnih metastaz:** ni izvedljiva zaradi slabe dostopnosti največje metastaze
- **UZ vodena tankoigelna biopsija destruiranega 10.rebra desno: metastaza svetloceličnega karcinoma ledvic**
- **Dg.: Progres raka ledvic**

JANUAR 2005
Zdravljenje

- Ukinitiv IFN- α in tamoksifena
- **Brez specifičnega onkološkega zdravljenja**, ker tarčna zdravila za zdravljenje metastatskega raka ledvice (MRL) - sunitinib in sorafenib v EU še niso bila registrirana; takrat v Sloveniji ni odprte nobene klinične raziskave za bolnike z MRL.
- **Paliativno obsevanje** Th3-L2
- Nadaljevanje zdravljenja z bisfosfonatom
- **Simptomatsko zdravljenje:** analgetiki (oxycodon, kratkodelujoči morfin), metilprednizolon 8mg
- Klinično: PS WHO 1, izboljšanje počutja, manj bolečin
- V 5 mesecih počasna rast podkožnega infiltrata nad prsnico (1cm \rightarrow 4 cm)

APRIL 2006

Zdravljenje

- **Specifično onkološko sistemsko zdravljenje** metastatskega raka ledvice s tarčnim zdravilom **sunitinibom** - v okviru EAP (50 mg/d 4 tedne, 2 tedna prekinitev)
- **1. cikel:** mukozitis G3, hand-foot sy. G3, prizadetost kože G2, rumena koža, utrujenost, dermatitis genitoingvinalne regije, paronihija, purpura kože, **regres infiltrata nad prsnico**
- **2.cikel:** s 7 dnevnim zamikom + znižanje odmerka za 25% (37,5 mg/d), manj neželenih učinkov, poslabšanje dermatitisa genitoingvinalne regije (dermatolog-mikoza)

JUNIJ 2006

(3 mesece po uvedbi zdravljenja – po 3.ciklusu)

- PS po WHO 1 (po znižanju odmerka ob 2. ciklusu manj neželenih učinkov)
 - Delni regres podkožnega infiltrata nad prsnico (4 cm → 0,5 cm)
 - UZ abdomna: **stagnacija**
 - Laboratorijski izvidi: LDH 5,19; stagnacija jetrnih encimov in dušičnih retentov (CA15-3 ni bil kontroliran)
- **Nadaljuje s sunitinibom**

JANUAR 2006

9 mesecev po uvedbi sunitiniba

- **Klinično poslabšanje;** PS po WHO 2; simptomi: slabost, bruhanje, inapetenca, utrujenost, hujšanje, ↑ jetrnih encimov, LDH **11.19**, CA15-3: **1212**
- Podkožni infiltrat nad prsnico: **stagnacija** (0,5 cm)
- **UZ abdomna: progres jetrnih metastaz**
- **UZ vodena tankoingelna biopsija jetrnih metastaz: metastaza karcinoma dojke**, ER 80%, PR neg.
- Določitev HER2 statusa primarnega tumorja dojke (IHC 0, FISH 1,2)

Dg: Progres raka dojke in stagnacija raka ledvic

- **Plan:** zdravljenje simptomatskega metastatskega raka dojke s KT + nadaljevanje s sunitinibom
Farmacevtsko podjetje Pfizer (proizvajalec sunitiniba)
zaposimo za dodatne informacije o varnosti kombinacije
KT in sunitiniba
- Glede na klinično simptomatiko in ker nismo prejeli zelenih
informacij, se odločimo za zdravljenje s KT s
paklitakselom v tedenskem odmerku (80mg/m²)
- Po prvi aplikaciji (februar 2005) prisotnost blastov v perif.
krvi in prolongirana trombocitopenija

Biopsija KM: karcinom dojke, ki ustreza primarnemu
karcinomu, ER 90%, PR manj kot 5%, Her 2 neg.

- Ob zdravljenju s paklitakselom v znižanem
tedenskem odmerku klinično izboljšanje počutja,
PS 2, izzvenela slabost in bruhanje, izboljšanje
apetita
- Laboratorijski izvidi: jetrni encimi v upadanju,
LDH v upadanju, CA15-3 (349)

APRIL 2007

- Po 3 mesecih akutno poslabšanje stanja: motnje
zavesti
- Heteroanamneza (žena): pozabljivost 14 dni,
pred 4 dnevi obležal, inkontinenten, užival
tekočo hrano
- Status ob sprejemu (26.4.2007): nepokreten,
zožena zavest, kontakt ni možen, febrilen,
primitivni refleksi, pogled v levo, tonus desno
povišan. Kožni infiltrat manj kot 1 cm, ostalo bp.

- Laboratorijski izvidi: stagnacija
- CT glave: **razsoj v CŽS** – v malih in velikih možganih številne metastaze do 2,5 cm
- **Simptomatsko zdravljenje:**
 - antiedematozno zdravljenje (kortikosteroid)
 - analgetiki

Ni izboljšanja.

- 4.dan hospitalizacije: bolnik pričakovano umre (2 leti po prvič ugotovljenem progresu)

DDg: Progres raka ledvic? ali raka dojke? v CŽS

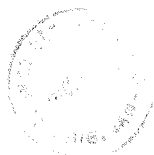
OBDUKCIJA

- V jetrih, pljučih, plevri, vretencih, rebrih, retroperitonealnih bezgavkah, D nadledvičnici, D ledvici, možganih: **Metastaze zmerno do slabo diferenciranega duktalnega adenokarcinoma**
- Incidentalni dobro diferenciran adenokarcinom prostate

LITERATURA OBRAVNAVANA V RAZPRAVI

1. www.nccn.org Kidney cancer v.1.2008
2. www.nccn.org Breast cancer v.II.2007
3. Motzer R.J. Et al. Sunitinib vs. IFN- α in metastatic renal cancer. NEJM 2007;356:115-24.
4. Chow LQM, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. JCO 2007;25:884-96.
5. Drazan JM, Zarin DA. Salvation by registration. NEJM 2007;356:184-5.
6. Escudier b et al. Sorafenib in advanced clear cell renal carcinoma. NEJM 2007;356:125-34.
7. Miller KD et al. Phase II study of SU11248, a multitarget tyrosine kinase inhibitor (TKI) in patients (pts) with previously treated metastatic breast cancer (MBC). 28th Annual San Antonio Breast cancer symposium, dec. 2005. Abstract 1066.
8. Gacci M et al. Renal cell carcinoma metastatic to the breast and breast cancer metastatic to the kidney: Two rare solitary metastases. Breast J 2005;11:351-2.
9. Van Wynsberghe LK et al. Breast cancer metastatic to a renal cell carcinoma. Aktual Urol 2004; 35:305-7.
10. Abrams TJ et al. Preclinical evaluation of the tyrosine kinase inhibitor SU11248 as a single agent and in combination with standard of care therapeutic agents for the treatment of breast cancer
11. Fentiman JS et al. Male breast cancer. Lancet 2006;367:595-604.

Opomba: z dokazi podprta diskusija bo v tiskani obliki na voljo na dan prezentacije



11. 04. 2009