



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



Onkološki inštitut Ljubljana
Sektor za internistično onkologijo

Sekcija za internistično
onkologijo

TEME IZ INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE ZA DRUŽINSKE ZDRAVNIKE

Onkološki inštitut Ljubljana
Petek, 11. april 2014

Strokovni odbor:

prof.dr. Branko Zakotnik, dr.med.

doc. dr. Janja Ocvirk, dr.med.

dr. Simona Borštnar, dr.med.

doc. dr. Boštjan Šeruga, dr.med.

dr. Breda Škrbinc, dr.med.

mag. Erika Matos, dr.med.

Organizacijski odbor:

prof.dr. Branko Zakotnik, dr.med.

mag. Erika Matos, dr.med.

doc. dr. Janja Ocvirk, dr.med.

Marko Boc, dr.med.

Urednika zbornika:

mag. Erika Matos, dr.med.

Marko Boc, dr.med.

Organizator in izdajatelj (založnik):

Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Sekcija za internistično onkologijo

Ljubljana, 2014

PROGRAM SREČANJA:

.....
PETEK, 11.04.2014
.....

08.30-09.00 PRIJAVA
.....

Moderator: E. Matos

09.00-10.00 **Neželjeni učinki tarčnih zdravil z prikazom primerov**

C. Grašič Kuhar: Neželjeni učinki tarčnih zdravil

A. Demšar, B. Zakotnik: Hipokalcemija

N. Hribernik, M. Reberšek: Driska

J. Ocvirk, M. Boc: Kožna toksičnost

10.00-10.40 **Novosti v sistemske zdravljenju raka z prikazom primerov (1.del)**

B. Škrbinc, A. Žist: Karcinom ledvice

B. Šeruga, D. Ribnikar: Karcinom prostate
.....

10.40-11.10 ODMOR
.....

Moderator: B. Zakotnik

11.10-11.50 **Novosti v sistemske zdravljenju raka (2. del)**

M.Unk, T. Ovčariček: Karcinom pljuč

J. Ocvirk: Karcinom kolona

11.50-12.50 *J. Pahole, D. Mangaroski, M. Ebert Moltar:* Paliativno zdravljenje po izčrpanem specifičnem zdravljenju maligne bolezni z prikazom primerov
.....

12.50 ZAKLJUČKI
.....

VSEBINA:

I. NEŽELENI UČINKI TARČNIH ZDRAVIL

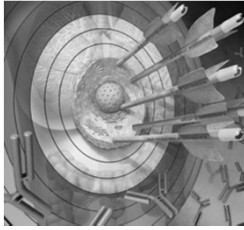
<i>C. Grašič Kuhar:</i> Neželeni učinki tarčnih zdravil.....	9
<i>A. Demšar, B. Zakotnik:</i> Hipokalcemija.....	20
<i>N. Hribernik, M. Reberšek:</i> Driska.....	26
<i>M. Boc:</i> Kožna toksičnost.....	32

II. NOVOSTI V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU RAKA

<i>B. Škrbinc, A. Žist:</i> Karcinom ledvice.....	44
Klinični primer 1.....	55
Klinični primer 2.....	59
<i>B. Šeruga, D. Ribnikar:</i> Karcinom prostate.....	63
Klinični primer 1.....	72
Klinični primer 2.....	75
<i>M. Unk, T. Ovčariček:</i> Karcinom pljuč.....	77
<i>J. Ocvirk:</i> Kolorektalni karcinom.....	82

III. PALIATIVNO ZDRAVLJENJE

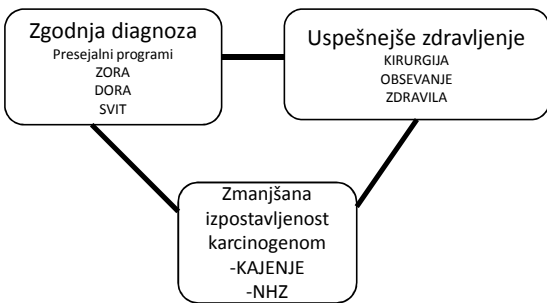
<i>J. Pahole Goličnik, D. Mangaroski, M. Ebert Moltara:</i> Paliativno zdravljenje po izčrpanem specifičnem onkološkem zdravljenju maligne bolezni.....	94
--	----

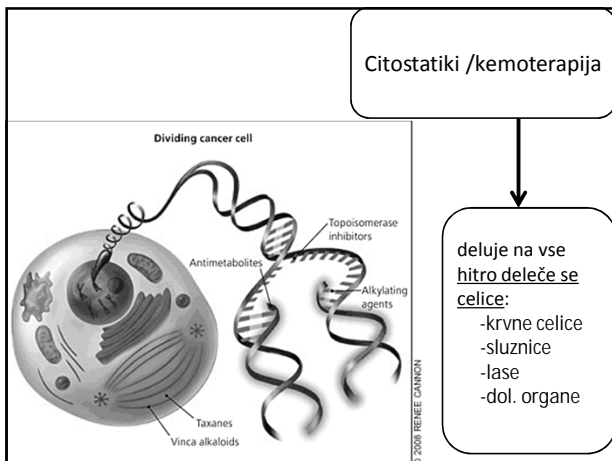


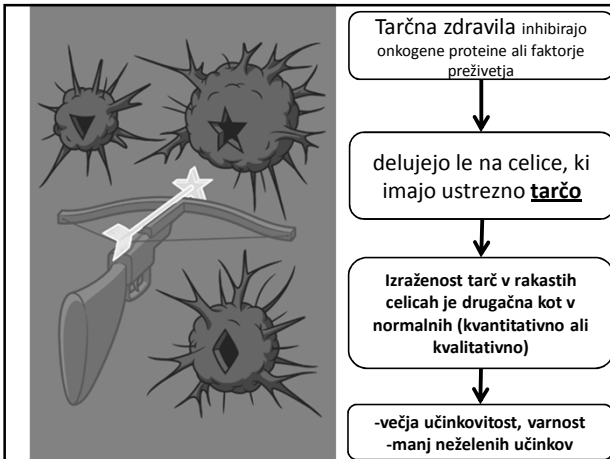
Stranski učinki tarčnih zdravil

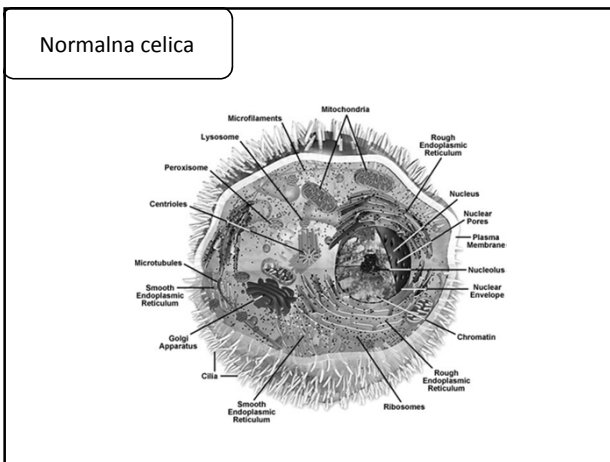
Asist. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

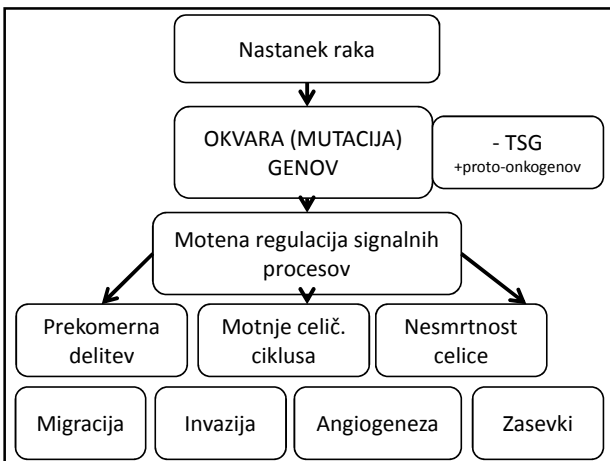
Preživetje bolnikov z rakom se povečuje

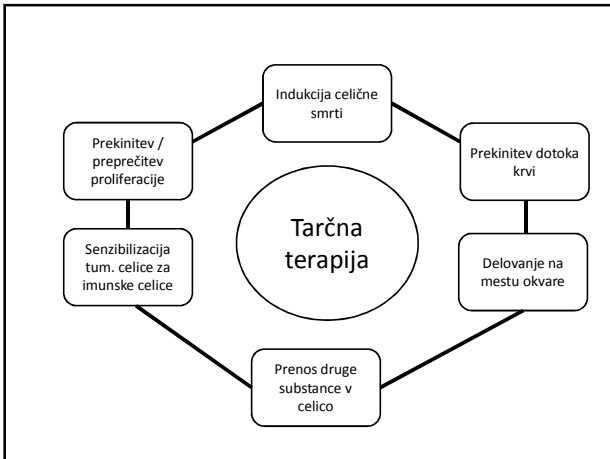


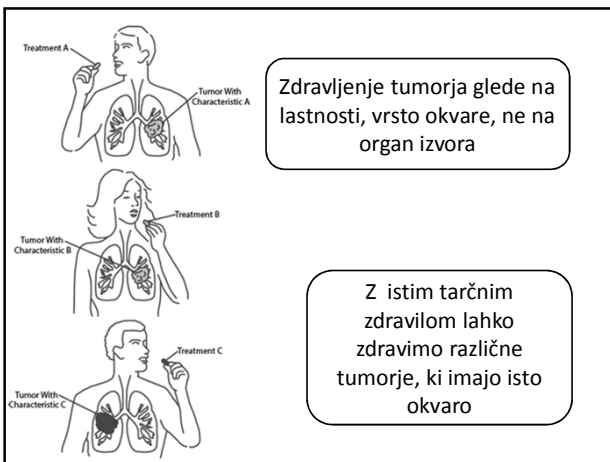


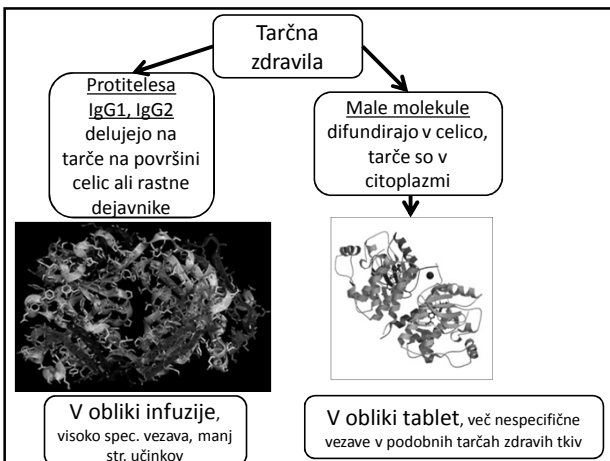




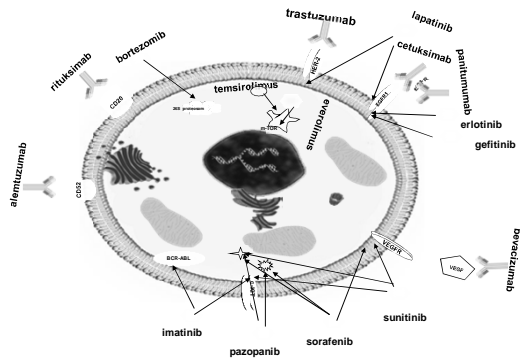








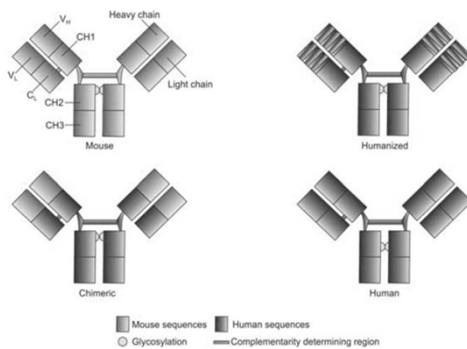
Skupine tarčnih zdravil



Primeri tarčnih zdravil - protitelesa

Ime	Tarča	Vrsta raka	Stranski učinki
rituximab	CD20	Limfomi, KLL	Infuz. reakcija, ↓ odpornosti SINDROM TUMORSKE LIZE!
trastuzumab	HER2+	Rak dojke, rak želodca	Infuzijska reakcija, poslabšanje srčne funkcije
cetuximab# panitumumab*	EGFR	Rak črevesja#*, rak ORL področja#	Infuz. reakcija, kožni izpuščaj, ↓ Mg
bevacizumab	VEGF	Rak črevesja in danke, ledvic, pljuč, jajčnikov, (dojke)...	Zvišan krvni tlak, trombotični zapleti, perforacije črevesja, slabo celjenje ran
vemurafenib	CTL A4	Mal. melanom	Hude driske, kožne spremembe, kožni rak, EKG spremembe
Ado- trastuzumab +emtansin	HER2+	Rak dojke	Jetrna, pljučna toksičnost, zmanjšana srčna funkcija trombocitopenija

Mišja, himerna, humanizirana and popolnoma humana monoklonska protitelesa

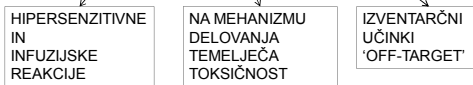


International Journal of Head and Neck Surgery, 2011;2(2):87-94

Primeri tarčnih zdravil – male molekule

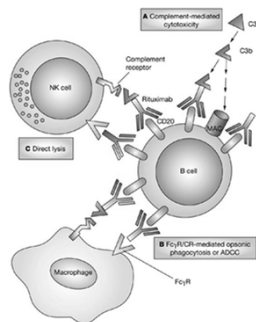
Ime	Tarča	Vrsta raka	Stranski učinki
imatinib	C-kit (CD-117)	GIST, CML, ALL	Otekline vek, nog, srčno popuščanje, alergija
sunitinib	VEGFR-1,-2,-3, c-kit, PDGFR, Flt-3, RET	Rak ledvic, GIST	Zvišan krvni tlak, srčno popuščanje, osivelost las, slabost, driska
sorafenib	VEGFR-2,-3, c-kit, PDGFR, RET, Flt-3, FGFR-1	Rak ledvic, rak jeter	Zvišan krvni tlak, srčno popuščanje, izpuščaji, driske
krizotinib	ALK	Rak pljuč	Neutropenija, neuropatija, motnje vida, slabost, driske
erlotinib	Mutacija EGFR	Rak pljuč	Kožni izpuščaji
lapatinib	HER2, HER1	Rak dojke	Izpuščaj, driska, srčna f.
everolimus	mTOR	Rak ledvic, neuroendokrini rak, rak dojke	Arterijska hipertenzija, hiperglikemija, hiperholesterolemija, stomatitis

UČINKI TARČNIH ZDRAVIL NA NORMALNA TKIVA



RITUXIMAB (Mabthera®)

- sindrom tumorske lize
- **infuzijska reakcija**, vročina, glavobol
- **zmanjšanje odpornosti** (bakterijske in virusne okužbe, znižani imunoglobulini G)
- **limfopenija**; cepljenje 6 mes po zadnji dozi RITUXIMABA
- prebavne motnje
- artralgie
- reaktivacija hepatitisa B!



Anti HER2 zdravila:

TRASTUZUMAB (Herceptin®)

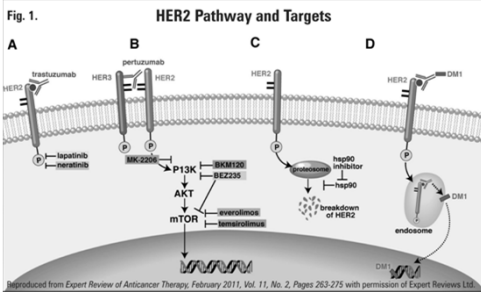
PERTUZUMAB (Perjeta®)

ADO-TRASTUZUMAB + EMTANSIN (Kadcyla®)

lapatinib (Tyverb®)

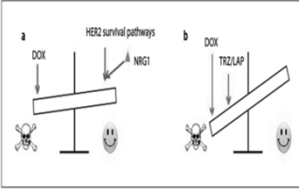
Protitelesa

Mala molekula



Toksičnost anti HER2 zdravil

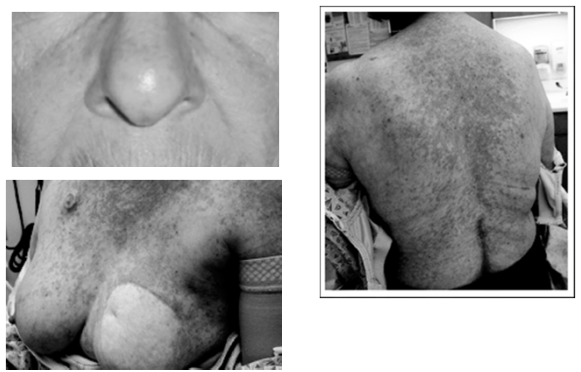
- hipersenzitivna reakcija
- infuzijska (hiperpiretična reakcija) –med prvo infuzijo
- glavobol
- konjunktivitis
- sprememba krvnega tlaka in srčne frekvence
- **poslabšanje srčne funkcije**
- epistaksa
- **bolečine v mišicah in sklepih**
- pancitopenija
- kožni izpuščaji po lapatinibu



Anti HER2 zdravila se ne aplicirajo sočasno z antraciklini!

Redno spremljanje srčne funkcije (UZ srca na 3 mesece)!

kožni izpuščaji po lapatinibu



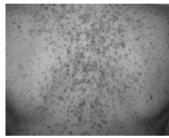
Anti EGFR zdravila

- CETUXIMAB
- PANITUMUMAB
- ERLOTINIB (Tarceva®)
- GEFITINIB (Iressa®)

Protitelesa

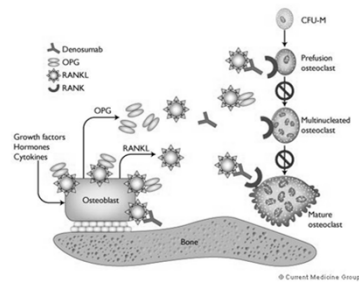
Male molekule

- infuzijska reakcija, glavobol
- kožni izpuščaj, konjunktivitis, paronihija
- hipomagnezija
- blage prebavne težave
- intersticijska pljučna bol.

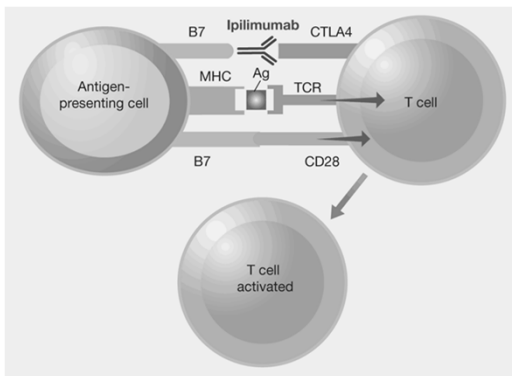


DENOSUMAB (Xgeva®)

- dispneja
- hipokalcemija
- hipofosfatemija
- osteonekroza čeljusti
- hiperhidroza
- dispneja
- diareja

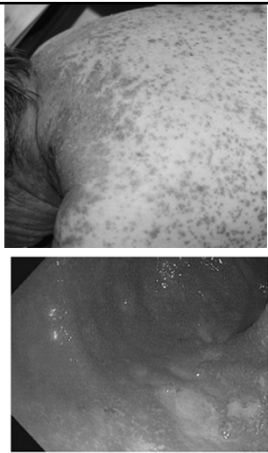


IPIILIMUMAB (Yervoy®)



Ipilimumab (Yervoy®)

- GIT: bolečine, hude driske, krvavitve, perforacije
- patološki jetrni testi
- Koža: rash, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
- Huda senzorična ali motorična nevropatija
- Pneumonitis, pankreatitis, nefritis, miokarditis

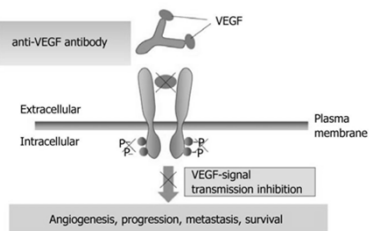


Progresivna depigmentacija las v 3 mesecih

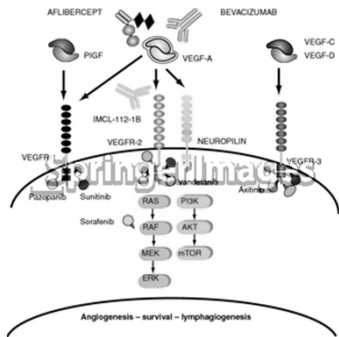


BEVACIZUMAB (Avastin®)

- zvišan krvni tlak
- arterijske tromboembolije
- krvavitve
- globoka venska tromboza, pljučna embolija
- srčno popuščanje
- zapora ali perforacija črevesja,
- slabo celjenje ran,
- proteinurija
- pancitopenija, infekcije
- prebavne težave



Antiangiogena zdravila – iz skupine protiteles in malih molekul



Male molekule

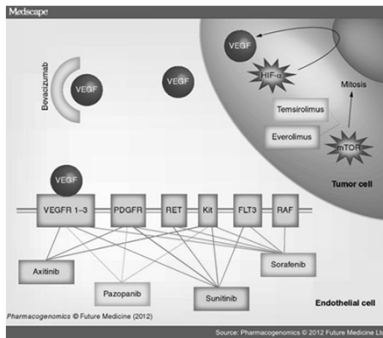
Imatinib (Glivec®)

- otekline vek, retenca tekočin
- zamegljen vid
- kožni izpuščaji, alergija
- glavobol
- spremenjen okus, inapetenca
- nespečnost
- pancitopenija, ↑ MCV
- epistaksa
- prebavne težave
- mišični krči



Male molekule

tirozin kinazni inhibitorji, mTOR inhibitorji



Sunitinib (Sutent®), sorafenib (Nexavar®), pazopanib (Votrient®)

- palmoplantarni eritem, izpuščaj
- utrujenost, slabost
- krvavitve pod nohti
- driska
- hipertenzija
- občutek težkega dihanja
- izpadanje las
- vnetje ust
- hipotiroza
- razbarvanje las
- znižanje LVEF

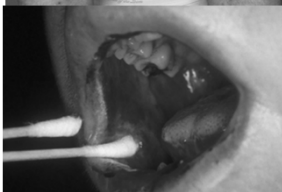


Everolimus (Afinitor®)

<http://www.afinitor.com/global/side-effect-management.jsp?lightbox=global-hcp>

Stranski učinki

- infekcije
- neinfekcijski pneumonitis
- stomatitis (ulkusi)
- dislipidemija, hiperglikemija
- patološki jetrni testi
- pancitopenija
- slabo celjenje ran (ne perioperativno!)
- ne cepiti med zdravljenjem, še posebej ne z živimi vakcinami (MMR, polio, BCG)!
- ne pri galaktozni intoleranci in pomanjkanju laktaze!



Cene tarčnih zdravil so izjemno visoke

zdravilo	Cena odmerka
trastuzumab	2000 €/3 tedne
rituximab	2300 €/3 tedne
cetuximab	1000 €/1 teden
bevacizumab	2500 €/2 tedna
pazopanib	3400 €/4 tedne
sunitinib	5300 €/6 tednov
krizotinib	5800 €/4 tedne
vemurafenib	8700 €/4 tedne

Stroškovna učinkovitost?

QALYs = leta zdravstveno kakovostnega življenja

Merila zdravstvenega sveta 2008: do 30.000 EUR na QALYs

Zaključki

- Tarčna zdravila so bolj selektivna od citostatikov
 - Delujejo na tarče, ki so bistveni „driverji“ raka ali „driverji rezistence“ na druga zdravila
 - Pri nekaterih tumorjih so zelo izboljšala preživetje
 - Zdravljenje po meri tumorja, ne po anatomske lokaciji raka
-
- Metode merjenja učinkovitosti so drugačne
 - Manj neželenih učinkov? Drugačni?
 - Draga zdravila – stroškovna učinkovitost?

Hipokalcemija kot zaplet zdravljenja z denosumabom

Ana Demšar, dr.med.
Prof. dr. Branko Zakotnik, dr. med.

HIPOKALCEMIJA

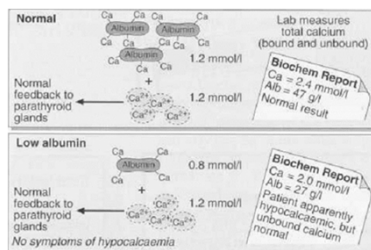
Normalne vrednosti serumskega Ca 2.12 – 2.62 mmol/L

Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4
> 2 mmol/L	1.75 – 2.0 mmol/L	1.5 - 1.75 mmol/L	< 1.5 mmol/L

National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

- ? SERUMSKI kalcij
- ? KORIGIRAN kalcij
- ? IONIZIRAN kalcij

KORIGIRAN KALCIJ

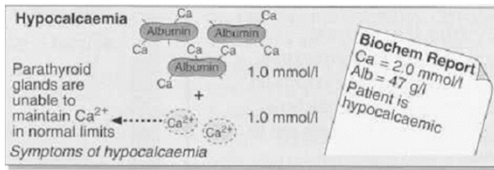


Matematična korekcija nizkih vrednosti serumskega kalcija zaradi hipoalbuminemije:

Za vsake 4g/L albuminov pod 40 g/L odšteješ 0,1mmol/L Ca

Npr. : (40-27) : 4 = 3.2 (3.2 x 0,1) + 2.0 = 2.3

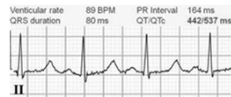
IONIZIRAN KALCIJ



- **alkaloza**
hiperfosfatemija (KLO, rabdomioliza, razpad tumorskih celic)
- Laboratorijska določitev (1.16 -1.31 mmol/L)

SIMPTOMI IN ZNAKI HIPOKALCEMIJE

- podaljšanje QT dobe



- parestezije (obraz, prsti)
- mišični krči (karpopedalni spazem)
- laringealni spazem, bronhospazem
- generalizirani krči
- anksioznost, depresija



SIMPTOMI IN ZNAKI HIPOKALCEMIJE

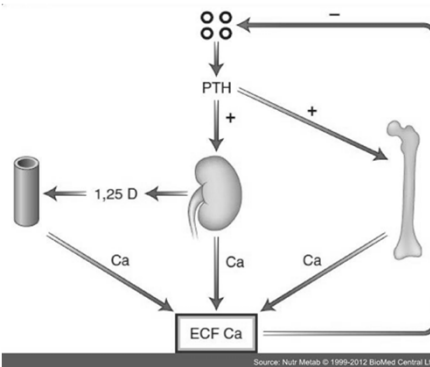
A Chvostek-ov znak



B Trousseau-jev znak



METABOLIZEM KALCIJA V TELESU



VZROKI HIPOKALCEMIJE

1. ZNIŽAN PARATHORMON (moteno delovanje obščitnic)

- krg obščitnic
- avtoimuno obolenje obščitnic

2. POVIŠAN PARATHORMON

- pomankanje vitamina D
- hiperfosfatemija
- hipomagnezemija
- osteoplastne kostne metastaze
- zaviralci osteoklastov (denosumab, bifosfonati)
- ak. pankreatitis
- sepsa

Klinični primer 58-letne Ž

Nov. 2010:

rak dojke (hormonsko odvisen, Her-2 neg., T2 N0 M0)

Th: ohranitvena krg → KT → RT → HT

Jul. 2013:

difuzni zasevki po kosteh

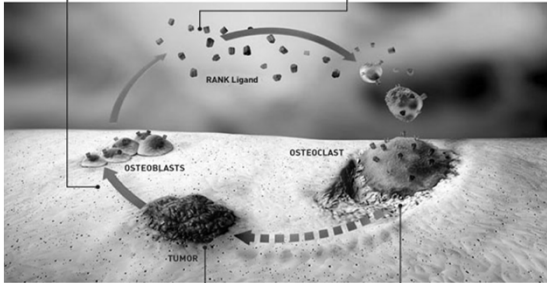
Th: menjava HT

denosumab (120mg s.c./4t) + vit. D (5 gtt/d) + CaCO₃ (1500mg)

KOSTNI ZASEVKI

1 TUMOR CELLS PRODUCE FACTORS THAT STIMULATE OSTEOBLASTS TO SECRETE RANK Ligand

2 OSTEOBLASTS AND OTHER BONE CELLS INCREASE PRODUCTION OF RANK Ligand



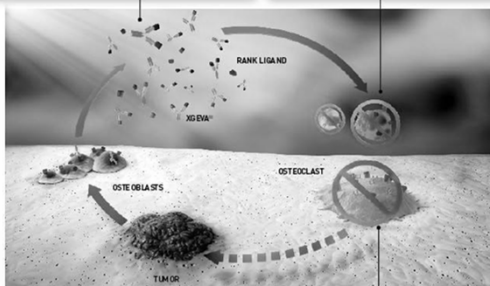
4 BONE RESORPTION RELEASES GROWTH FACTORS FROM THE BONE MATRIX THAT MAY PERPETUATE TUMOR ACTIVITY

3 OVERPRODUCTION OF RANK Ligand DRIVES INCREASED FORMATION, FUNCTION, AND SURVIVAL OF OSTEOCLASTS, LEADING TO EXCESSIVE BONE RESORPTION

DENOSUMAB

1 XGEVA® TARGETS AND BINDS TO RANK LIGAND, PREVENTING ACTIVATION OF ITS RECEPTOR, RANK, ON OSTEOCLASTS

2 BY BINDING TO RANK LIGAND, XGEVA® INHIBITS OSTEOCLAST FORMATION, FUNCTION, AND SURVIVAL



3 XGEVA® PREVENTS THE MATURATION OF OSTEOCLASTS, DECREASING BONE RESORPTION AND BREAKING THE VICIOUS CYCLE OF BONE DESTRUCTION

DENOSUMAB

- zmanjša pojavnost kostnih zapletov
- je učinkovitejši od bifosfonatov
- NE podaljša preživetja ali časa do napredovanja bolezni
- 120 mg s.c. /4t + kalcij 500 mg (CaCO₃ 1000mg)/d + vit.D 400 IU (holekaciferol 2gtt)/d
- hipokalcemija je POGOST (9.6%) stranski učinek zdravljenja (gradus 4 0,6%)

Lipton A, et al. Comparison of denosumab versus zoledronic acid (ZA) for treatments of bone metastases in advanced cancer patients. Annals of Oncology 2010

Sept. 2013:

holestaza zaradi zasevka v predelu papile Vateri

Th: zunanja biliarna drenaža
KT (tedenske aplikacije taksana)
denosumab + vit. D + CaCO₃

Okt. 2013:

mravljinčenje po levem licu, bradi in konici nosu
Ca 1,5 mmol/L

Th : B complex tbl.

Nov. 2013:

sprejem zaradi hipokalcemije Ca 1.3 mmol/L

EKG: podaljšana QT doba

LABORATORIJ:

Ca 1,32 mmol/L, albumini 38 g/L

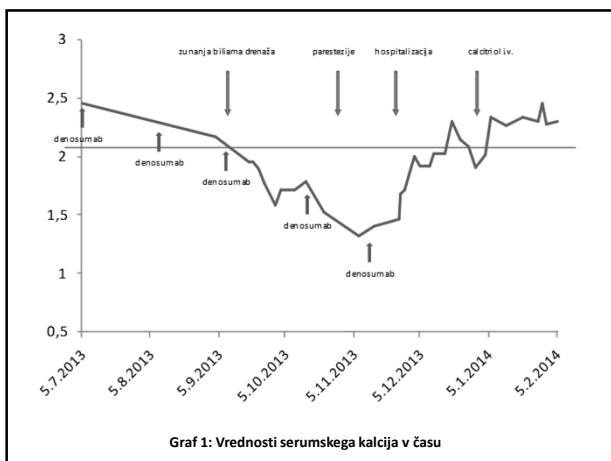
PO₄ norm.

PTH 3x ↑

vitamin D 3x ↓ (zunanja biliarna drenaža!)

Mg ↓

kreatinin in urea norm.



ZDRAVLJENJE

Mg sulfat i.v.	p.o.			
holekalciferol 20gtt/d				
calcitriol p.o.	calcitriol i.v.	drenaža ex., p.o.		
CaCO3 6x1g				
Ca glukonat i.v.				
HOSPITALIZACIJA 10 TEDNOV				

ZAKLJUČKI

- hipokalcemija je pogost in potencialno nevaren zaplet zdravljenja z denosumabom
- pred uvedbo denosumaba se priporoča določitev serumskega Ca in vitamina D ter ustrezna korekcija
- ob zdravljenju z denosumabom je nujno dodajati Ca in vitamin D (izjema je hiperkalcemija)
- med zdravljenjem z denosumabom je potrebno klinično spremljanje bolnika ter po potrebi lab. kontrola Ca
- ob hipokalcemiji je aplikacija denosumaba kontraindicirana
- hospitalizacija je potrebna ob : mišičnih krčih
podaljšani QTc dobi (> 450msec)
Ca < 1,9 mmol/L

11. april 2014, Onkološki inštitut Ljubljana
TEME IZ INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE ZA ZDRAVNIKE DRUŽINSKE MEDICINE

DIAREJA, POVZROČENA S SPECIFIČNIM ONKOLOŠKIM ZDRAVLJENJEM

Nežka Hribernik, dr. med.
asist. dr. Martina Reberšek, dr. med.

DIAREJA PRI BOLNIKI Z RAKOM

Možni vzroki:

- Obsevanje
- **Sistemsko zdravljenje → 50-80%**
- GVHD
- Okužbe

↓
UKREPANJE

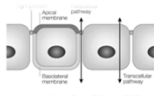


PATOFIZIOLOGIJA DIAREJE PRI SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU

RAZLIČNI MEHANIZMI:

1. Neposredna toksična okvara sluznice
2. Posredna okvara sluznice preko zaustavitve mitoze kriptnih celic
↑ nezrelih celic, ↓ absorptivnih celic
3. Holinergično posredovana – strukturna podobnost irinotekana
4. Imunsko pogojena - ipilimumAb
5. Genetski polimorfizmi določenih encimskih poti

- Vloga pro-vnetnih citokinov
- Spremenjena mikroflora
- Osrednja vloga tesnih stikov



Terapija	Diareja gradus 3/4:	
	monoterapija	Kombinirana terapija
5-FU (bolus)	32%	26% XELIRI
5-FU (inf)	6-13%	25-28% IFL
Irinotekan	16-22%	11-14% FOLFIRI
Kapecitabin	11%	
Taksani	4%	14% doce+kapecitabin
antiEGFR-Pt	1-2%	15% cetuximab+FOLFIRI
antiEGFR-TKI	6-14%	13% lapatinib+kapecitabin 15% lapatinib+pakitaksel
mTOR inhibitorji	1-4%	
Sorafenib/sunitinib	2-8%	
Dabrafenib	10% (vsi gradusi)	
Vemurafenib	<1%	
Regorafenib	7%	
Ipilimumab	8-23%	

FLUOROPIRIMIDINI (5-FU, S-1, KAPECITABIN)

- Najpogosteje predpisan citostatik pri tumorjih prebavil
- Zaustavlja mitotsko aktivnost intestinalnih celic – znižanje razmerja viloznih enterocitov glede na resorpcijsko površino
- Diareja pogosteje v kombinaciji z LV (do 50%), ob aplikaciji v bolusu
- Povišano tveganje: ženski spol (?), bela rasa (vnos folne kisline?), diabetes, operacije črevesnega trakta
- Genetski polimorfizem gena za DPD in TS večje tveganje za hudo toksičnost

IRINOTEKAN

MEHANIZMI NASTANKA DIAREJE:

- **HOLINERGIČNO POSREDOVANA**

Akutna (<24h)

V sklopu akutnega holinergičnega sindroma (krči v trebuhu, solzenje, slinjenje, potenje, slabost, bruhanje)

Manj pogosto pri tedenski shemi

Zapoznela (tudi do 5 dni po infuziji)

- **KLASIČNI MEHANIZEM**

Nepredvidljivo, multifaktorsko (toksični učinek, dismobilnost GIT, sekretorni faktorji)

Manj pogosto pri shemi na 3 tedne

- **GENETSKI POLIMORFIZEM**

Aktivni metabolit SN38 → metabolizira z UGT1A1
10% homozigotov za alel UGT1A1(Gilbertov sindrom) – več diareje in nevtropenije

IPILIMUMAB – monoklonalno protitelo

- Mab proti citotoksičnemu T-limfocitnemu antigenu (anti-CTLA-4)
- Zdravljenje **metastatskega melanoma**
- Odmerjanje: 3mg/kg tt/3 tedne, 4 aplikacije, nato evalvacija po 3 mesecih
- Pogosti neželeni učinki: utrujenost, kožna toksičnost s srbežom, slabost, hepatotoksičnost, endokrine motnje, diareja (30%)
- **IMUNSKO POSREDOVAN ENTEROKOLITIS**
 Gradus 3/5 v 7%
 Vzrok aktivacija T limfocitov
 Običajno med 6.-7. tednom po uvedbi, tudi opisani primeri tedne/mesece po zaključeni terapiji
 Izključevanje infekcijskih vzrokov

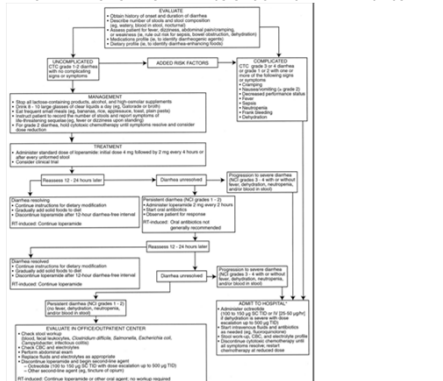
OBRAVNAVA

Natančna anamneza, klinični pregled
Ocena stopnje/gradusi:

1	2	3	4	5
≤ 4 odvajanja blata dnevno več kot običajno	4-6 odvajanj blata več kot običajno; ne moti dnevnih aktivnosti	7 ≥ odvajanj blata dnevno kot običajno; inkontinenca; motnje v dnevnih aktivnosti	Življenje ogrožajoče stanje, hemodinamska nestabilnost	Smrt

Povzeto po Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, June 2010, National Institutes of Health, National Cancer Institute.

ALGORITEM ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z DIAREJO OB SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU



©2004 by American Society of Clinical Oncology Benson A B et al. JCO 2004;22:2918-2926

ZDRAVLJENJE – NEFARMAKOLOŠKO

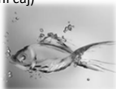
DIETNI REŽIM

- Ob pojavu diareje **dieta »BRAT«**: banane, riž, jabolčna kaša, prepečenec.
- Ko se simptomi izboljšajo tudi pretlačen krompir-kuhan v slani vodi, bel kruh, testenine, skuta, jogurt, piščančje ali puranje meso brez kože, ribe, jajca
- Izogibanje mastni, začinjeni in ocvrti hrani, mleku (možnost začasne laktozne intolerance)
- Izogibanje se hrani bogati z vlakninami: polnozrnat kruh, semena, fižol, zelje, brstični ohrovt, brokoli, sveže in suho sadje

IZOGIBANJE LAKSATIVOM, PROKINETIKOM

HIDRACIJA

- 3 - 4 litre tekočine dnevno
- Nekaj tekočine naj vsebuje sladkor ali sol (zaradi izgube elektrolitov ob diareji ter možnosti nastanka ↓Ca in ↓Na)
- Odsvetovano pitje svežih sadnih sokov, boljše čaji (borovničev, pravi črni čaj)
- Možnost pitja rehidracijske raztopine (na voljo v lekarnah)



ZDRAVLJENJE - FARMAKOLOŠKO

- **Loperamid (Seldiar®)**
4mg+2mg/4h (max 16mg/dan);
Irinotekan: 4mg+2mg/2h (v sklopu antiholinergičnega sindroma atropin 0.25 mg s.c.)
- **Okreotid**
100-150µg 3x dnevno ali 25-50µg/h v inf.
- **Budezonid (Budenofalk®) 3 x 3mg/dan**
- **Tinktura opija**
10mg/ml: 10-15 gtt./3-4h;
- **Protivnetna zdravila (celekoksib)**
- **Probiotiki**

OBRAVNAVA DIAREJE GLEDE NA SIMPTOME IN ZNAKE

NEZAPLETENA	ZAPLETENA
Gradus 1/2 brez drugih težav <ul style="list-style-type: none">• Dieta + loperamid• Če po 24h ni izboljšanja, višji odmerek loperamida + ATB• Če po 24h intenzivne terapije ni izboljšanja – evalvacija, razširjena lab. diagnostika• Okreotid/tinktura opija, budezonid• i.v. hidracija	Gradus 1/2 + krči, slabost, bruhanje ↑PS, ↑TT, ↓N, dehidracija, krvavitev; Gradus 3/4 <ul style="list-style-type: none">• i.v. hidracija, korekcija elektrolitskih motenj• Okreotid• Antibiotik (širokospektralni)

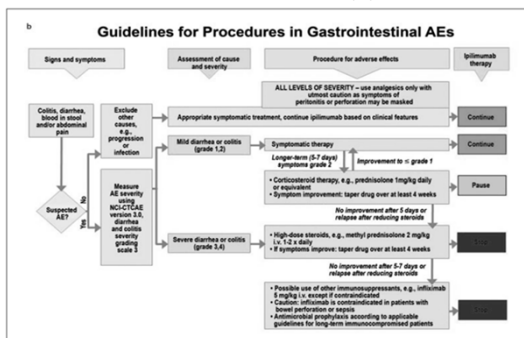
ALGORITEM ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z DIAREJO OB IPILIMUMABU (1)

- Izključitev infektivnega vzroka
- **Gr1/2:** simptomatska terapija (loperamid, hidracija, dieta), koprokultura
- **Gr3/4:** prekinemo zdravljenje; steroidi i.v. → p.o. (vsaj 4 tedne)
- Če ni izboljšanja po 2-3 dneh: infliximab (Remicade® 5mg/kg, 2 tedna)



Bolnik sodi v specialistično ustanovo.

ALGORITEM ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z DIAREJO OB IPILIMUMABU (2)



PREPREČEVANJE

- Majhne študije
- Alkalizacija GIT, medicinsko oglje, probiotiki
- Oktreotid
- **KLJUČNO**
Dobra navodila bolnikom kako ukrepati!

ZAKLJUČEK

- Diareja ob sistemskem zdravljenju lahko vodi v dehidracijo, elektrolitske motnje, slabšo prehranjenost
Vpliva na **kvaliteto življenja**
- **Presoditi o znižanju** doze ali celo **prekinitvi** zdravljenja
- Vpliv na **preživetje**

- Osveščen bolnik! (pisna navodila)

11. april 2014, Onkološki inštitut Ljubljana
TEME IZ INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE ZA ZDRAVNIKE
DRUŽINSKE MEDICINE

Najlepša hvala za pozornost!

KOŽNA TOKSIČNOST TARČNIH ZDRAVIL

Marko Boc, dr.med.

EGFR Inhibitorji in kožna toksičnost

- Rash
 - akneformni
 - deskvamacija
- Eritem
- Fisure
- Suha koža, kseroza
- Spremembe noktov
- Spremembe las,
- Trichomegalija, hipertrichoza
- Teleangiektazije



Zdravljenje

G1 (<10%), G2 (10-30%):

- AB
 - topični metronidazol (protivnetni učinek, blag),
 - erithromicin, klindamicin (bolj agresivna)
- Topična uporaba kreme z vitaminom K1
- Odsvetujemo topične in sistemske retinoide, alpha-hidroksilne kisline, kortikosteroide.

Zdravljenje

G2 (10-30%), G3 (>30%)

- Sistemski tetraciklini, aminociklin, doksiciklin, klindamicin
- Antihistaminiki proti srbenju
- Topična uporaba kreme z vitaminom K1

- Odsvetujemo retinoide, kortikosteroide

Učinkovitost kreme z vsebnostjo vitamina K1

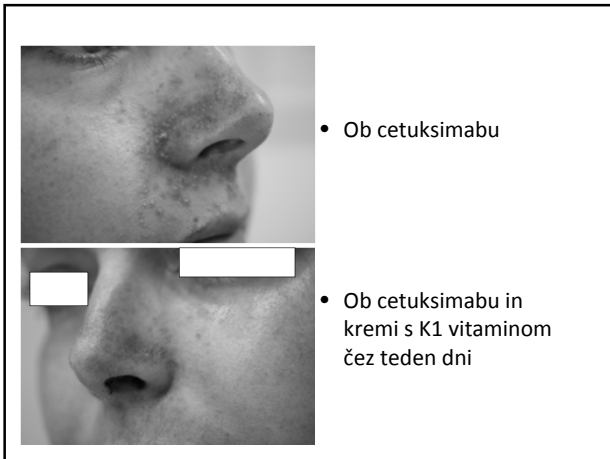
- 30 bolnikov z mKRRK zdravljenih z cetuximabom z akneformnim izpuščajem (G3:6, G2:18, G1:6).
- aplikacija mazila z vsebnostjo vitamina K1 ob prvi dokumentirani kožni toksičnosti
- srednji čas do izboljšanja 8 tednov
- srednji čas do opazovanega zmanjšanja stopnje izpuščaja je bil 18 dni
- pri 3 od 6 bolnikov z izpuščajem G3 je bilo potrebno znižanje odmerka cetuximaba



• Ob cetuksimabu

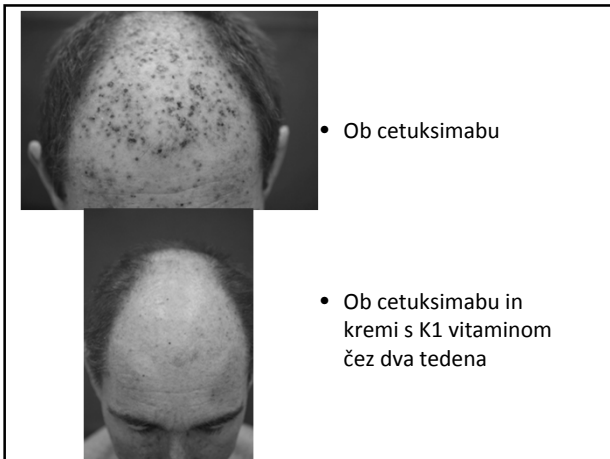


• Ob cetuksimabu in kremi s K1 vitaminom čez teden dni



- Ob cetuksimabu

- Ob cetuksimabu in kremi s K1 vitaminom čez teden dni



- Ob cetuksimabu

- Ob cetuksimabu in kremi s K1 vitaminom čez dva tedena



- Ob cetuksimabu

- Ob cetuksimabu in kremi s K1 vitaminom čez teden dni



- Ob cetuksimabu



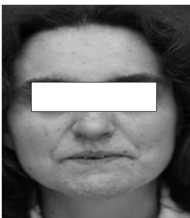
- Ob cetuksimabu in kremi s K1 vitaminom čez teden dni



- Ob cetuksimabu



- Ob cetuksimabu in kremi s K1 vitaminom čez teden dni



- Ob cetuksimabu



- Ob cetuksimabu in kremi s K1 vitaminom čez teden dni

Ipilimumab in kožna toksičnost

- imunomodulatorna terapija
- humanizirano monoklonsko protitelo
- inhibicija CTLA-4 receptorja
- potenciranje aktivacije T celic
- Infuzija: 3mg/kg na 3 tedne/4x

Korman, Peggs and Allison: Adv. In Immunol 2006;90:297-339.

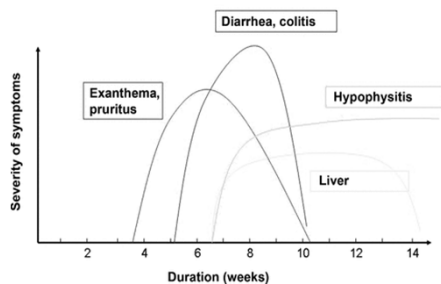
Ipilimumab Neželeni učinki ipilimumaba

Table 3. Adverse Events in the Safety Population.*

Adverse Event	Ipilimumab plus gp100 (N=350)			Ipilimumab Alone (N=131)			gp100 Alone (N=132)		
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
Any event	374 (86.4)	147 (38.7)	26 (6.8)	127 (96.9)	49 (37.4)	11 (8.4)	128 (97.0)	54 (40.9)	8 (6.1)
Any drug-related event	338 (88.9)	62 (16.3)	4 (1.1)	105 (80.2)	25 (19.1)	5 (3.8)	104 (78.8)	15 (11.4)	0
Gastrointestinal disorders									
Diarrhea	146 (38.4)	16 (4.2)	1 (0.3)	43 (32.8)	7 (5.3)	0	26 (19.7)	1 (0.8)	0
Nausea	129 (33.9)	5 (1.3)	1 (0.3)	46 (35.1)	3 (2.3)	0	52 (39.4)	3 (2.3)	0
Constipation	81 (21.3)	3 (0.8)	0	27 (20.6)	3 (2.3)	0	34 (25.8)	1 (0.8)	0
Vomiting	75 (19.7)	6 (1.6)	1 (0.3)	31 (23.7)	3 (2.3)	0	29 (22.0)	3 (2.3)	0
Abdominal pain	67 (17.6)	6 (1.6)	0	20 (15.3)	2 (1.5)	0	22 (16.7)	6 (4.5)	1 (0.8)
Other									
Fatigue	137 (36.1)	19 (5.0)	0	55 (42.0)	9 (6.9)	0	41 (31.1)	4 (3.0)	0
Decreased appetite	88 (23.2)	5 (1.3)	1 (0.3)	35 (26.7)	2 (1.5)	0	29 (22.0)	3 (2.3)	1 (0.8)
Pyrexia	78 (20.5)	2 (0.5)	0	16 (12.2)	0	0	23 (17.4)	2 (1.5)	0
Headache	65 (17.1)	4 (1.1)	0	19 (14.5)	3 (2.3)	0	19 (14.4)	3 (2.3)	0
Cough	55 (14.5)	1 (0.3)	0	21 (16.0)	0	0	18 (13.6)	0	0
Osteoma	46 (12.1)	12 (3.2)	2 (0.5)	19 (14.5)	4 (3.1)	1 (0.8)	25 (18.9)	6 (4.5)	0
Anemia	41 (10.8)	11 (2.9)	0	15 (11.5)	4 (3.1)	0	23 (17.4)	11 (8.3)	0
Any immune-related event	221 (56.2)	37 (9.7)	2 (0.5)	80 (61.1)	16 (12.2)	3 (2.3)	42 (31.8)	4 (3.0)	0
Dermatologic									
Pruritus	67 (17.6)	1 (0.3)	0	32 (24.4)	0	0	14 (10.6)	0	0
Rash	67 (17.6)	5 (1.3)	0	25 (19.1)	1 (0.8)	0	6 (4.5)	0	0
Vitiligo	14 (3.7)	0	0	3 (2.3)	0	0	1 (0.8)	0	0

F. Stephen Hodi, et al., N Engl J Med 2010;363:711-23.

Ipilimumab Neželeni učinki ipilimumaba



JDDG - Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
Volume 9, Issue 4, pages 277-286, 17 NOV 2010 DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07568.x
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1610-0387.2010.07568.x/full#2>

Ipilimumab

Kožna toksičnost

SRBEČICA IN POSLEDIČNE EKSORIACIJE

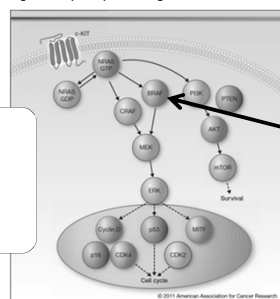


PAPULARNI URTIKARIJSKI IZPIŠČAJ



BRAF inhibitorji in kožna toksičnost

Signalne poti pri malignem melanomu¹



- Številne genetske alteracije:
- NRAS (1985)
 - BRAF (2002)
 - CDK4 (2005)
 - cKIT (2006)
 - GNAQ (2009)
 - erbB4 (2009)

47% bolnikov ima BRAF mutacijo (49% teh ima bolezen v stadiju IV)²

1. Flaherty KT, Fisher DE. Clin Cancer Res 2011;17:4922-4928.
2. Jakob JA, et al. Cancer 2012;118:4014-4023.

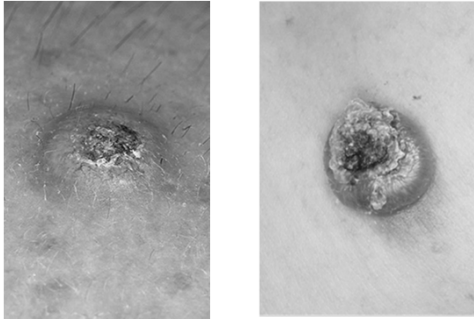
Vemurafenib

- peroralni TKI
- samostojno zdravljenje bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim malignim melanomom s prisotno BRAF^{V600E} mutacijo
- deluje na nivoju BRAF-MAPK celične poti
- 960mg 2x/dan

*J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 8509)

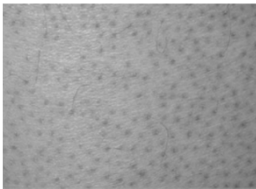
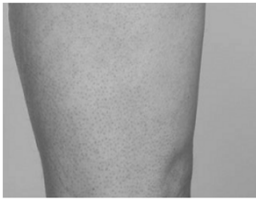
Vemurafenib Kožne neoplazme

KERATOAKANTOM



Vemurafenib Izpuščaj

FOLIKULARNI ERITEMATOZNI IZPUŠČAJ

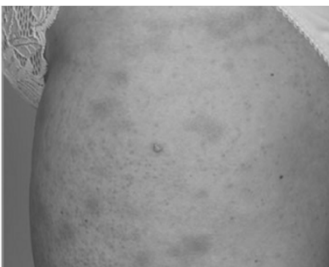


MAKULO-PAPULARNI ERITEMATOZNI IZPUŠČAJ



Vemurafenib Izpuščaj

ERITEMA NODOSUM-LIKE PODKOŽNI NODULI



PALMO-PLANTARNI IZPUŠČAJ



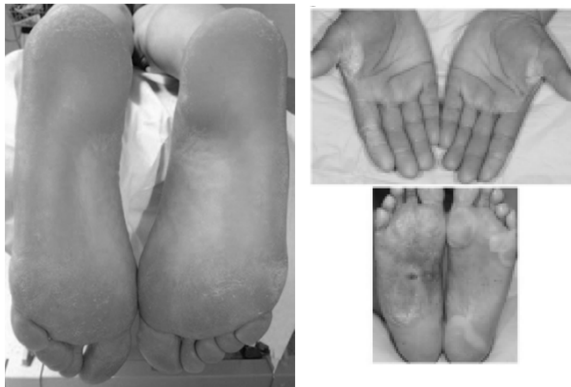
Vemurafenib

Fotosenzitivnost



Vemurafenib

Hiperkeratoza



Vemurafenib

Ukrepi ob kožnih neželenih učinkih

Adverse event	Presentation and symptoms	Management
Erythema nodosum-type rash	Nodular, indurated painful widespread subcutaneous nodules (hot, red swellings often starting on the shins) May also be associated with macular/papular or perifollicular eruption	<ul style="list-style-type: none"> Refer to dermatologist for advice on treatment and diagnosis plus biopsy and bloods Analgesia: paracetamol, non-steroidal anti-inflammatories Emollients; topical steroids Consider oral steroids; prednisolone 0.5 mg/kg once daily (maximum 60 mg/day) for 5-7 days, then reduced by 5 mg every 3 days Consider interrupting vemurafenib
Photosensitivity	Red skin typical of sunburn after minimal sun exposure, ± blistering	<ul style="list-style-type: none"> Soap substitutes Emollients: water-based first Topical steroids Sunscreen SPF ≥ 30 (UVB) plus 5* (UVA) rating; cover up
(a) Squamous papillomas/warts	Non-inflamed warty lesions	<ul style="list-style-type: none"> If symptomatic or unsure of diagnosis, refer to dermatologist for treatment with cryotherapy or curettage, if indicated
Keratoacanthoma/SCC	Rapidly growing warty lesions, often with erythematous base	<ul style="list-style-type: none"> Refer to dermatologist
Dry skin	Generalized dry flaky skin ± scalp	<ul style="list-style-type: none"> Soap substitutes Emollients: water-based first Therapeutic shampoos
Folliculitis or cysts	Localized or widespread lesions	<ul style="list-style-type: none"> Soap substitutes Antibiotics: topical or systemic For symptomatic but uninfected cysts, consider excision

BID 2012. 167;987-994.

Vemurafenib

Prilaganje odmerka ob kožnih neželenih učinkih

Grade	Macular/papular or perifollicular eruption presentation	Management
Grade 1	No symptoms	<ul style="list-style-type: none"> • Observation • Emollients
Grade 2	Symptoms: itching or soreness Affecting < 50% of skin surface	<ul style="list-style-type: none"> • Antihistamines • Emollients • If persistent refer to dermatologist and consider topical steroids • If intolerable consider dose reduction
(b) Grade 3	Symptoms: itching or soreness Affecting ≥ 50% of skin surface	<ul style="list-style-type: none"> • Refer to dermatologist • Antihistamines; emollients; topical steroids • Consider oral steroids: prednisolone 0.5 mg/kg once daily (maximum 60 mg/day) for 5–7 days • Interrupt vemurafenib until grade < 1 then re-start at lower dose (720 mg or 480 mg twice daily)
Grade 4	Stevens–Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis Widespread red skin, with peeling or blister formation + mucosal involvement	<ul style="list-style-type: none"> • Call dermatologist for opinion, advise treatment and skin biopsy • Admit to hospital • Intravenous fluids and electrolytes • Discontinue vemurafenib

BID 2012, 167,987-994.

Vemurafenib

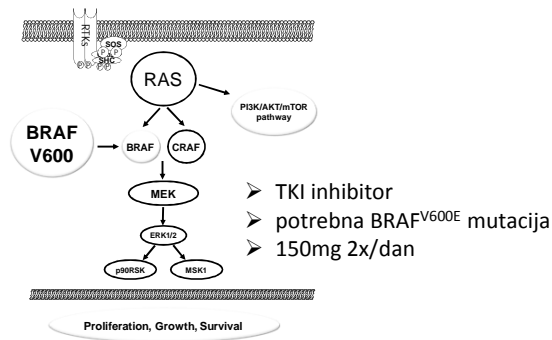
SINDROM DRESS

- huda preobčutljivostna reakcija na zdravilo
 - povišana telesna temperatura
 - kožni izpuščaj (morbiliformen ali difuzen, konfluenten, infiltrirajoč)
 - limfadenopatija
 - eozinofilija > 700 μ l in/ali atipična limfocitoza
 - obrazni edem
 - nenormalnost jetrnih testov (povišane transaminaze)
 - ledvična okvara
 - intersticijska pljučnica in/ali plevralni izliv
 - miokarditis
- tipični čas do začetka 7-25 dni
- brez smrtnih primerov
- Z VEMURAFENIB-om JE POTREBNO TRAJNO PREKINITI

NAŠI BOLNIKI (n=19) (05/2011-07/2013)

SU n(%)	vsi G	G1-2	G3
bolečine v mišicah in sklepih	9 (47,4%)	9 (47,4%)	0
kožni izpuščaj	10 (52,6%)	9 (47,4%)	1 (5,3%)
hepatotoksičnost	4 (21,1%)	3 (15,8%)	1 (5,3%)
palmoplantarni sindrom	2 (10,5%)	2 (10,5%)	0
utrujenost	10 (52,6%)	10 (52,6%)	0
srbečica	7 (36,8%)	7 (36,8%)	
fotosenzitivnost	6 (31,6%)	6 (31,6%)	
SCC	3 (15,8%)	-	-
prekinitev zaradi SU	3 bolniki		
nadaljevanje z nižanim odmerkom	2 bolnika		
prenehanje zdravljenja			
progres	17 (89,4%)		
toksičnost	1 (5,3%)		
na lastno željo	1 (5,3%)		

Dabrafenib



Dabrafenib

BREAK-3: safety

Treatment-related AEs (≥10% of patients)

AE	Dabrafenib n (%)			DTIC n (%)		
	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4
Hyperkeratosis	67 (36)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)	0	0
Alopecia	50 (27)	1 (<1)	0	2 (3)	0	0
Skin papilloma	42 (22)	0	0	0	0	0
Palmar-plantar hyperkeratosis	36 (19)	4 (2)	0	1 (2)	0	0
Rash	56 (30)	0	0	0	0	0
SCC/KA	18 (10)	14 (7)	0	0	0	0
Gastrointestinal Nausea	26 (14)	0	0	23 (39)	0	0
Arthralgia	36 (19)	2 (1)	0	0	0	0
Fatigue	33 (18)	2 (1)	0	13 (22)	0	0
Other Headache	34 (18)	0	0	2 (3)	0	0
Pyrexia	30 (16)	5 (3)	0	0	0	0
Asthenia	27 (14)	0	0	7 (12)	0	0

☛ Photosensitivity: dabrafenib 4 (2%), DTIC 2 (4%)

Data cut-off June 2012

Hauschild A, et al. Poster presentation at ASCO 2013

Dabrafenib

BREAK-3: safety

Serious AEs occurring in >1 patient

Serious AE	Dabrafenib n=187, n (%)	DTIC n=59, n (%)
Any event	53 (28)	14 (24)
cuSCC, keratoacanthoma	18 (10)	0
Pyrexia	9 (5)	0
Basal cell carcinoma	4 (2)	0
Chills	3 (2)	0
Atrial fibrillation	3 (2)	0
Ejection fraction decreased	3 (2)	0
Malignant melanoma	3 (2)	0
Myocardial infarction	2 (1)	0
Vomiting	2 (1)	1 (2)
Hypotension	2 (1)	0

Data cut-off June 2012

Hauschild A, et al. Poster presentation at ASCO 2013

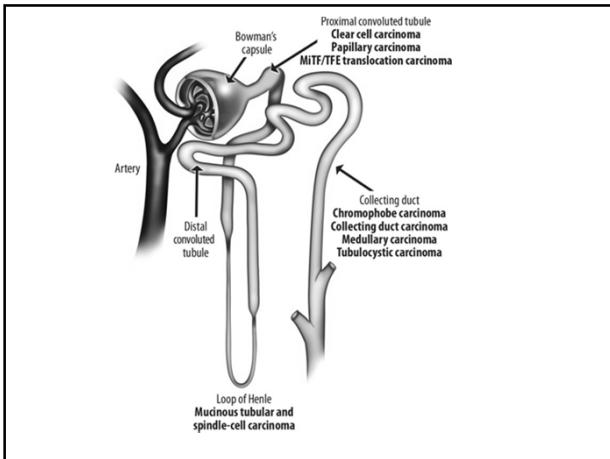
ZAKLJUČKI

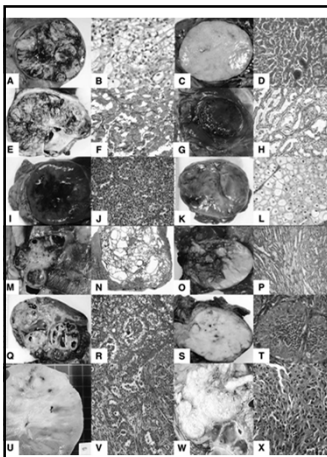
- KOŽNA TOKSIČNOST JE POGOST IN NEPRIJETEN POJAV PRI ZDRAVLJENJU Z TARČNIMI ZDRAVILI
- JE OBVLADLJIVA V KOLIKOR JE BOLNIK DOBRO INFORMIRAN

NOVOSTI V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU RAKA LEDVIC

Breda Skrbinc
SIO
OI Ljubljana







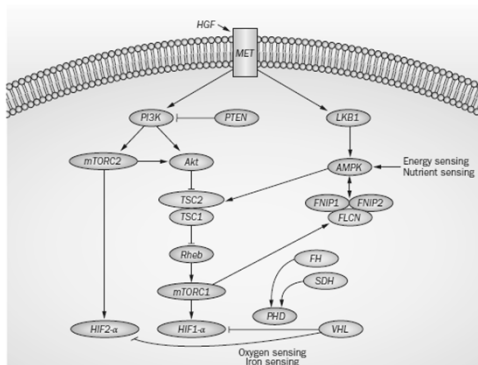
RCC – raznolika bolezen

B - clear cell RCC (70% - 80%)
D - papillary RCC type I
F - papillary RCC type II

H - clear cell papillary RCC
J - onkocytoma
L - chromophobe RCC
N - tubulocystic RCC
P - mucinous tubular and spindle-cell
R - MiTF/TFE translocational TCCTFE₃
T - MiTF/TFE translocational TCCTFE_B
V - collecting duct carcinoma
X - sarcomatoid RCC

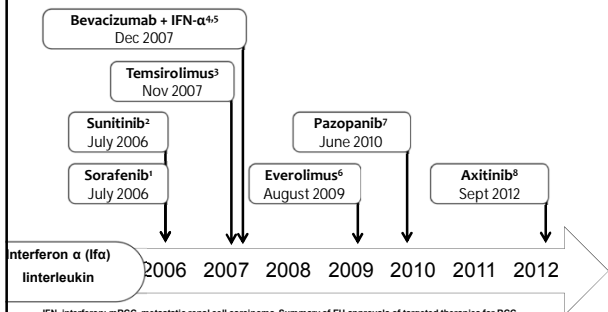
} (90%)

RCC je metabolna bolezen



Linehan, W. M. et al. *Nat. Rev. Urol.* 7, 277–285 (2010); doi:10.1038/nrurol.2010.47

ČASOVNICA ODOBRENIH ZDRAVLJENJ ZA ZDRAVLJENJE RCC



IFN, Interferon; mRCC, metastatic renal cell carcinoma. Summary of EU approvals of targeted therapies for RCC
 1. Escudier B et al. *N Engl J Med* 2007; 356:125–34; 2. Motzer RJ et al. *N Engl J Med* 2007; 356:115–24;
 3. Hudes G et al. *N Engl J Med* 2007; 356:2271–81; 4. Escudier B et al. *Lancet* 2007; 370:2103–11;
 5. Rini BI et al. *J Clin Oncol* 2008; 26:5422–8; 6. Motzer RJ et al. *Lancet* 2008; 372:449–56;
 7. Sternberg CN et al. *J Clin Oncol* 2010; 28:1061–8; 8. Rini BI et al. *Lancet* 2011; 378:1931–9

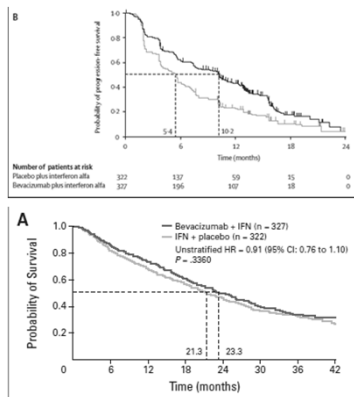
Napovedni dejavniki poteka bolezni

Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre

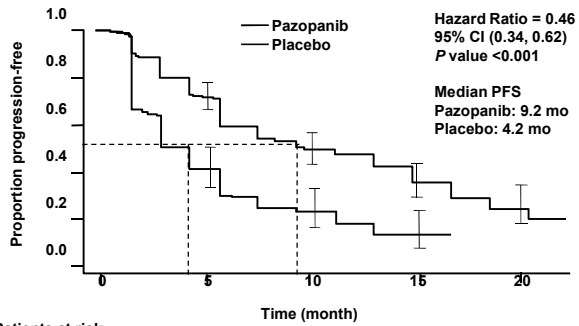
LDH > 1.5 x normalna vrednost
znižane vrednosti Hb
korigirani serum. Ca > 2.5 mmol/l
pričetek sistemskega zdravljenja < kot 1 leto po postavitvi diagnoze
stanje zmogljivosti (Karnofski < 70%)
(=> 2 metastatski lokalizaciji)

Brez napovednih dejavnikov → **dobra prognoza;**
 Eden ali dva napovedna dejavnika → **srednje dobra prognoza;** > 2 / 3 bolnikov z mRCC
 Trije ali več napovednih dejavnikov → **slaba prognoza**

Bevacizumab+IFα vs IFα, m RCC first line (PFS, OS)



Pazopanib vs placebo, m RCC first line (PFS)

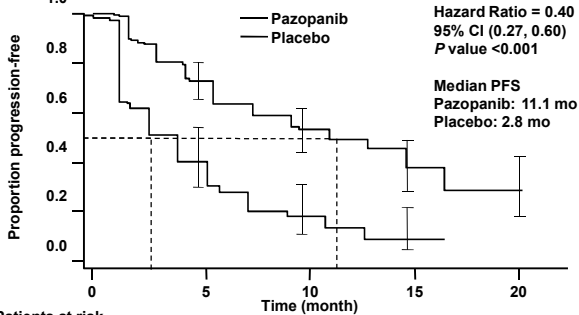


Patients at risk

Pazopanib	290	159	76	29	6
Placebo	145	38	14	2	

1. Sternberg et al. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061-1068.

**Pazopanib vs placebo, m RCC first line (PFS)
 Treatment naive sub population**



Patients at risk

Pazopanib	155	84	39	11	1
Placebo	78	22	7	2	

1. Sternberg et al. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061-1068.

COMPARZ STUDY: PFS IS COMPARABLE BETWEEN PAZOPANIB AND SUNITINIB

Independent review

	N	Median PFS, months (95% CI)
Pazopanib	557	8.4 (8.3-10.9)
Sunitinib	553	9.5 (8.3-11.1)
HR, 1.047 (95% CI, 0.898-1.220)		

— Pazopanib
— Sunitinib

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival.
Morton R, et al. *N Engl J Med*. 2013;369(8):722-31.

COMPARZ STUDY: OVERALL SURVIVAL

	N	Median OS, months (95% CI)
Pazopanib	557	28.4 (26.2-35.6)
Sunitinib	553	29.3 (25.3-32.5)
HR, 0.908 (95% CI, 0.762-1.082) P = 0.275		

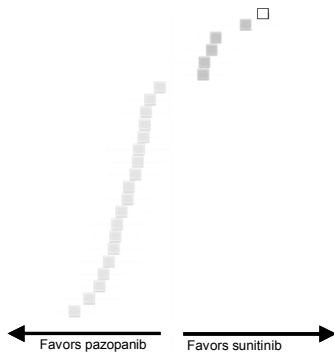
— Pazopanib
— Sunitinib

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival.
Morton R, et al. *N Engl J Med*. 2013;369(8):722-31.

Relative Risk in Adverse Events

AE occurrence ≥10% in either arm; 95% CI for RR does not cross 1

- Hair color change
- Weight decreased
- Serum ALT increased
- Alopecia
- Upper abdominal pain
- Serum AST increased
- Fatigue
- Rash
- Pain in extremity
- Constipation
- Taste Alteration
- LDH increased
- Serum creatinine increased
- Peripheral edema
- Hand-foot syndrome
- Dyspepsia
- Pyrexia
- Leukopenia
- Hypothyroidism
- Epistaxis
- Serum TSH increased
- Mucositis
- Neutropenia
- Anemia
- Thrombocytopenia



TIVO-1 trial

Tivozanib vs sorafenib v zdravljenju pacientov z mRCC

Vključenih 517 bolnikov 1 : 1
Brez predhodne sistemske terapije,
po imunoterapiji,
po hormonski th ali kemoth.

Brez predhodnega zdravljenja z zaviralvi VEGFR ali mTOR

J Clin Oncol 31:3791-3799.

TIVO-1 trial

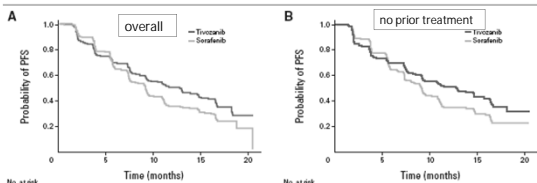


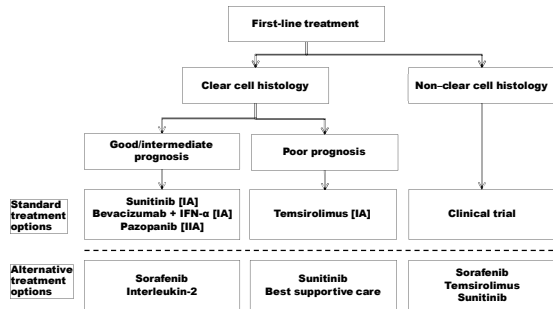
Fig 2. Kaplan-Meier plot of progression-free survival (PFS) as determined by independent radiology review. (A) Overall intent-to-treat population; (B) in prior treatment.

Median PFS, based on independent radiology review, was **11.9 months for tivozanib** and **9.1 months for sorafenib** (HR, 0.797; 95% CI, 0.639 to 0.993; P .042).

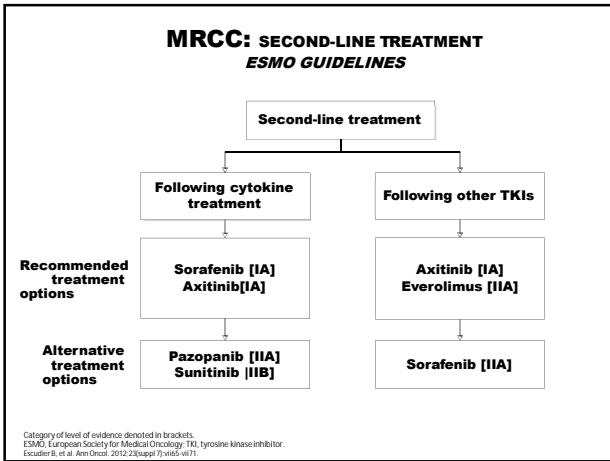
In the subgroup of patients who were treatment naive for metastatic disease (n 181 for each arm), median PFS was 12.7 months for tivozanib and 9.1 months for sorafenib (HR 0.756, 95% CI, 0.580 to 0.985; P.037).

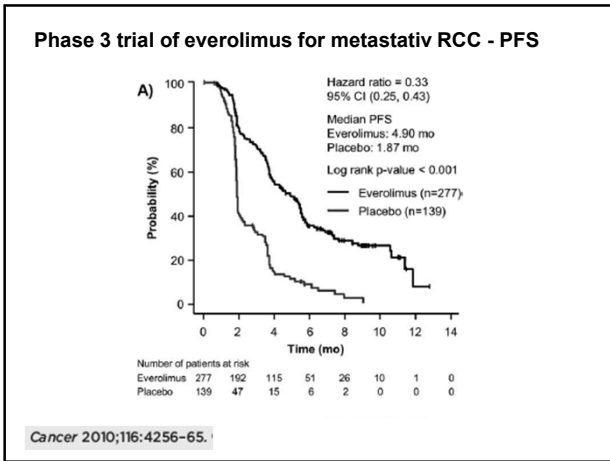
J Clin Oncol 31:3791-3799.

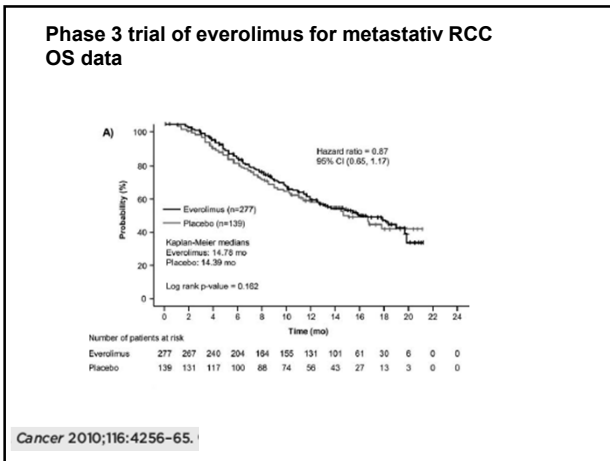
MRCC: FIRST-LINE TREATMENT
ESMO GUIDELINES



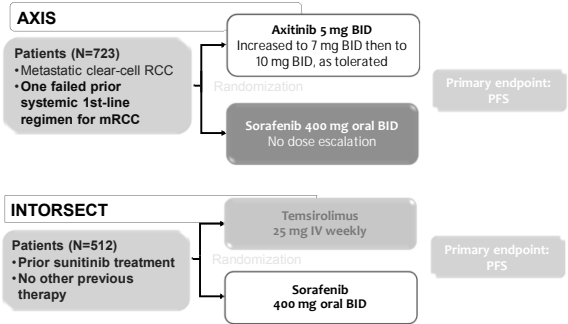
IFN, interferon. Category of level of evidence denoted in brackets. Escudier B, et al. Ann Oncol. 2012;23(suppl 7):vi65-vi71.





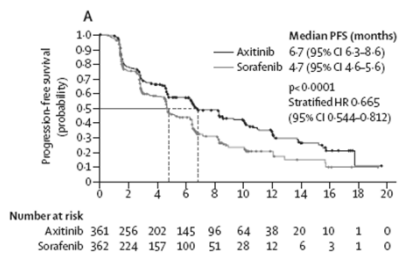


AXIS and INTORSECT: study designs



BID, twice daily; IV, intravenous; mRCC, metastatic renal cell carcinoma; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RCC, renal cell carcinoma.

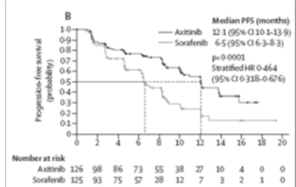
AXIS trial



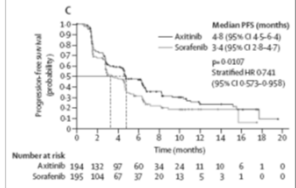
Lancet 2011; 378: 1931-39

AXIS trial

Predhodno zdravljenje s citokini



Predhodno zdravljenje s sunitinibom



Lancet 2011; 378: 1931-39

**PRIKAZ PRIMER: KOŽNA TOKSIČNOST
TARČNEGA ZDRAVLJENJA
METASTATSKEGA SVETLOCELIČNEGA
KARCINOMA LEDVICE**

Andrej Žist
Dr. Breda Škrbinc

Prvi pregled

- 67 letni upokojeni šofer
- Septembra 2011: desnostranska nefrektomija -> patohistološko svetlocelični karcinom, G2; pT2b N0
- Septembra 2012: pljučni zasevki, povečane hilarne bezgavke
- Po mnenju torakalnega kirurga inoperabilen proces

- Pridružena obolenja
 - AH: RR 140/80 – 150/90 -> Concor 2x5mg, Amlopin 2x5mg

- Simptomi bolezni
 - asimptomatski

Prvi pregled

- Status: PS 0, pljuča bp, stanje po mediani in spodnji prečni laparotomiji, obsežna pooperativna kila

- Laboratorij
 - Hb 160, L 6.65, Trc 154, NG 4.39, kreatinin 106, urat 484, Af 0.94, GGT 2.48, bili 25/9, AST 1.07, ALT 0.75, LDH 3.12, feritin 546, alb 45, CRP 9, Ca 2.36

- RTG p.c.: povečan desni hilus, v srednjem režnju 5cm zasevek
- UZ abdomna: st po nefrektomiji, ostalo bp.

Prvi pregled

- Prognostična skupina: ugodna/intermediarna
- 6.11.2012 uvedba sunitiniba 50mg/d 4tedne, 2 tedna pavze

Datum	Anamneza	Status	Preiskave	Terapija
6.11.2012				Uvedba sunitinib 50mg/d, 4 tedne, 2 tedna pavza
6.12.12 (5 teden)	Utrujenost, palmo-plantarni eritem (PPE), občutljiva koža obraza, zaradi AH uveden Olivin	Rumenkasto tingirana koža, pordela koža dlani, eritrazma	L3,6, Hb 143, Trc 59, CRP 6	prekinitev sunitiniba -> Canesten®, Diprogenta®
17.12.12 (6 teden)	Eritrazma boljše	minimalno pordela koža skrotuma	L 4.4, Hb 136, Trc 152, CRP 4	Canesten® naprej, nadaljevanje sunitinib 50mg/d,
11.1.2013 (11 teden)	AH urejena, pordela dlani	Blago pordela koža dlani	L 4.1, Hb 136, Trc 63, CRP 6	Znižanje sunitiniba na 37.5mg/d, 4+2
22.2.2013 (17 teden)	Izguba okusa (disgevizija), RR urejen	PPE, otiščanci stopal, vneta koža presredka in skrotuma	L 3.2, Hb 144, Trc 75, CRP 7	14 dni Diprogenta, Canesten; sunitinib 37,5mg/d 3+1

- 5.4.2013 (22 teden)
- Eksfoliativni dermatitis: obojestransko proksimalno na medialni strani stegen dermatitični areali z eksfoliacijo
- Laboratorij: L 4.1, Hb 150, Trc 141, CRP 5
- RTG pc.: delno zmanjšanje pljučnih zasevkov
- Prekinitev sunitiniba, napoten v urgentno dermatološko ambulanto
- Svetujejo kombinacijo Elocom® + Canesten®

Datum	Pregled	Status	Preiskave	Terapija
18.4.2013 (25 teden)		koža zaceljena, nekoliko lividna	L 4.0, Hb 135, Trc 137, CRP 3	Sunitinib 37,5mg/d za 3 tedne, lokalna terapija naprej
17.5.2013 (29 teden)	Ponovitev intertriginoznega dermatitisa v 3 tednu kijub lokalni terapiji		L 3.8, Hb 153, Trc 115, CRP 10	Prekinitev terapije
17.5. – 7.8.2013 (29- 41 teden)	Postopno izboljšanje vnetja kože	Kožni defekti v področju skrotuma		Prekinjena terapija s sunitinibom

• 7.8.2013 (41 teden)

• Izboljšanje, lokalno še canesten

• Status: rana skoraj popolnoma zaceljena
• Laboratorij: L 6.15, Hb 152, Trc 190, CRP 7

• Terapija: uvedba pazopaniba 200mg/d, tedenski dvig odmerka za 200mg/d

Datum	Pregled	Status	Preiskave	Terapija
7.8.2013 (41 teden)	Izboljšanje, lokalno še canesten	rana skoraj popolnoma zaceljena	L 6.15, Hb 152, Trc 190, CRP 7	uvedba pazopaniba 200mg/d, tedenski dvig odmerka za 200mg/d
18.9.2013 (47 teden)	Pekoča in boleča koža stopal ter ustna sluznica, občasne artralgijske RR urejen	PS 0 spolovilo brez znakov vnetja	L 5.88, Hb 158, Trc 121, CRP 16	Nadaljuje pazopanib 800mg/d
4.10.2013 (49 teden)	Občasen izpuščaj po telesu, RR do 150/90, utrujenost, artralgijske	PS 0, pordela koža obraza	L 4.6, Hb 157, Trc 134, CRP 10	Nadaljuje pazopanib 800mg/d
16.10.2013 – 17.1.2014 (51-63 teden)	Občasno srbeča koža, brez vnetja, RR urejen	PS 0	Stabilen	Nadaljuje pazopanib 800mg/d

• 14.3.2014 (73 teden)

• Počutje idem

• Status: PS 0, makulopapulozni izpuščaji po zg. udih

• Laboratorij: L 4.7, Hb 161, Trc 162, CRP 18

• UZ trebuha: zasevek v desni nadledvičnici v stagnaciji, maščobna infiltracija jeter, ostalo bp

• RTG pc: ?

• Terapija: pazopanib 800mg/d

Povzetek

• 67 letni bolnik z metastatskim rakom ledvice

• Uvedeno tarčno zdravljenje z sunitinibom

• Po 22 tednih terapije kožna toksičnost 4 stopnje, ki potrebuje intenzivno lokalno terapijo

• Zamenjava terapije za pazopanib, ki pacientu ne povzroča ogrožujoče toksičnosti

**PRIKAZ PRIMERA: JETRNA TOKSIČNOST
TARČNEGA ZDRAVLJENJA
METASTATSKEGA SVETLOCELIČNEGA
KARCINOMA LEDVICE**

Andrej Žist
Dr. Breda Škrbinc

- 51 letni gospod, po poklicu železar
- Junija 2013 hospitalizacija zaradi desnostranskega pleuralnega izliva
- VATS biopsija – zasevek svetloceličnega karcinoma
- Zamejitvene preiskave (CT toraks + abdomen):
 - karcinoma plevre, pljučni zasevki
- Leta 1999 desnostranska nefrektomija – patohistološko svetlocelični karcinom -> prosti interval 14 let
- Brez pridruženih obolenj
- Simptomi bolezni
 - Postopno pešanje kondicije
 - Postopno napredujoča dispneja

- Status: PS po WHO 0, primerno hranjen, desno bazalno nad pljuči oslABLJENO dihanje, ostalo v mejah normalnega
- Laboratorij
 - L 6.7, Hb 157, Trc 234, NG 3.6, kreatinin 93, Ca 2.56, LDH 2.9, hepatogram v mejah normale
- RTG p.c. PA:
 - desno pleuralni izliv (cca. 500ml), gostejši desni hilus, pleuralne zadebelitve desno

• Ugodna prognozična skupina

- 28.6.2013 uvedba terapije s pazopanibom 200mg/d
- tedenska eskalacija odmerka za 200mg/d do tarčne doze 800mg/d

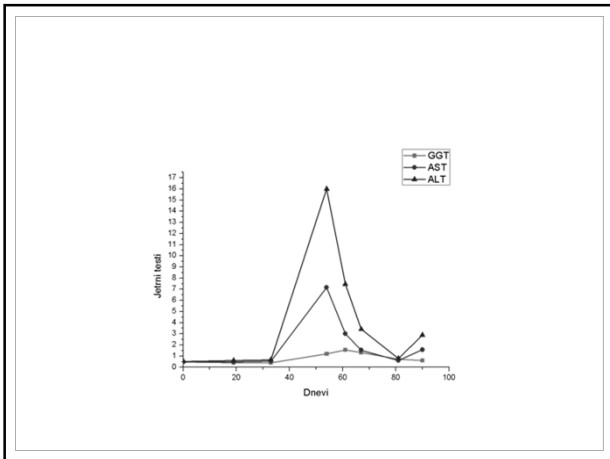
Datum	Anamneza	Status	Preiskave	Terapija
28.6.2013	Uvedba		Bp.	Pazopanib 200mg/d, eskalacija odmerka
17.7.2013 (3 teden)	Apetit boljši, + 2kg TT	Dihanje desno oslabiljeno	Hipofosfatemija 0.76	Nadaljna eskalacija odmerka
31.7.2013 (5 teden)	Diareja do 3x/d RR do 180/110 -> uveden ACE inhibitor	Edem desne goleni, nesumljivo za GVT	bp.	Nadaljevanje z 800mg/d

• 21.8.13 (8 teden)

- Nadaljno slabšanje diareje, slabost, bruhanje
- Pekoča koža na obrazu
- RR 150/100 mmHg kljub terapiji

• Status: PS 1, občutljivost v D spodnjem kvadrantu trebuha
• Laboratorij: GGT 1.2; bilirubin 45/12; AST 7.16; ALT15.99; presejalno HBV in HCV neg.

- Prekinitev terapije po 4 tednih na 800mg/d, hospitalizacijo odkloni



Datum	Anamneza	Status	Preiskave	Terapija
28.8. – 18.9. (9-12 teden)	Postopno izboljšanje simptomatike		Postopno izboljšanje jetrnih testov	
18.9.2013 (12 teden)	Planirana ekstrakcija zgornjih kožnikov		GGT 0.71; bilirubin 13; AST 0.6; ALT 0.8	Uvedba pazopaniba 400mg/d po posegu
27.9.2013 (13 teden)	Po 4 dneh ponovno slabost -> po navodilu onkologa prekine zdravljenje s pazopanibom		hipofosfatemija 0.76 ; bilirubin 16; GGT 0.60; AST 1.57 ; ALT 2.9	Ukinitvev terapije

• 16.10. (16 teden)

- bolečina pod desno lopatico

• Status: PS 0

- Lab: AST 0.48, ALT 0.48, bilirubin 13, GGT 0.52
- RTG p.c.: brez izliva, regres pleuralnih zadebelitev desno glede na 07/2013

• Uvedba sunitiniba 37,5mg dnevno 4 tedne, 2 tedna pavze

Datum	Anamneza	Status	Preiskave	Terapija
13.11.2013 (20 teden)	Diastolni RR do 110 mmHg -> uveden ACE inhibitor	PS 0, aterom paravertebralno	L 5.59, CRP 3	Nadaljevanje terapije
4.12.2013 (23 teden)	Bolečine na hrbtu	PS 0, inflamiran aterom	L 5.29, CRP 11	Prekinitev tarčne terapije + kirurška oskrba
22.1.2014 (30 teden)	Brez težav	PS 0, rana zaceljena	RTG: stagnacija	Ponovna uvedba sunitiniba 50mg/d, 4+2
18.2.2014 (34 teden)	Boleča čeljust, min. diareja	PS 0	AST 0.59	Nadaljevanje terapije

Povzetek

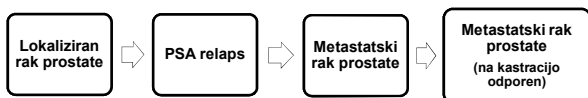
- 51 letni gospod z metastatskim rakom ledvice
- Uvedeno tarčno zdravljenje s pazopanibom s postopnim višanjem odmerka
- Po 8 tednih terapije (4 tedni na maksimalnem odmerku) jetrna toksičnost 4. stopnje
- Zamenjava terapije za sunitinib, ki pacientu ne povzroča ogrožujoče toksičnosti

Novosti v zdravljenju bolnikov z rakom prostate

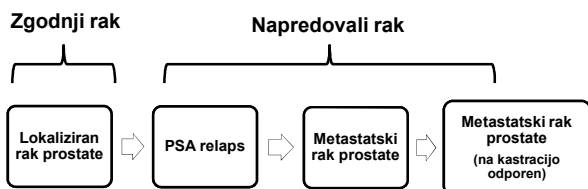
doc.dr. Boštjan Šeruga, dr.med.
Sektor internistične onkologije
Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, april 2014

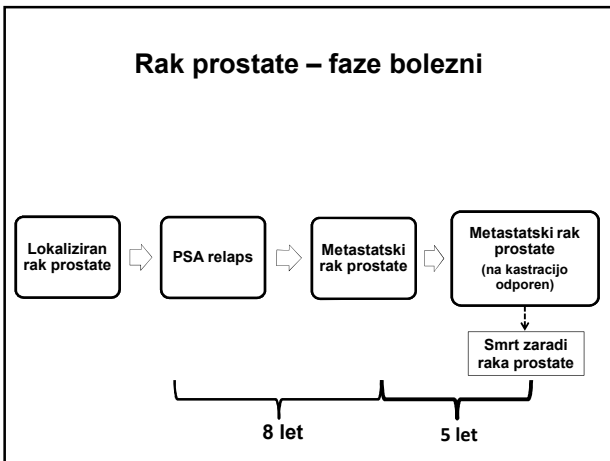
Rak prostate – faze bolezni



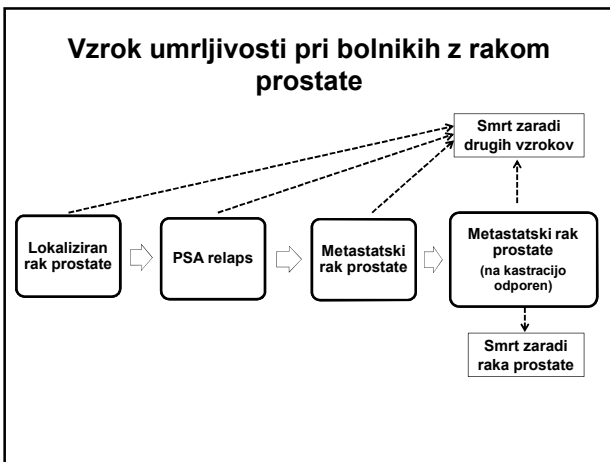
Rak prostate – faze bolezni



Rak prostate – faze bolezni



Vzrok umrljivosti pri bolnikih z rakom prostate

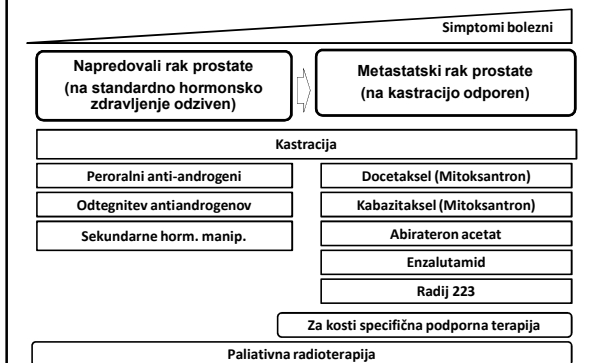


Kaj želimo doseči z zdravljenjem pri bolniku z metastatskim rakom prostate?

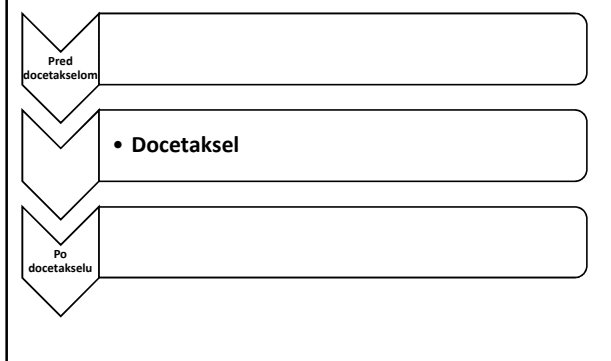
Omogočiti bolniku živeti dlje in/ali bolje

Omogočiti bolniku živeti dlje in/ali bolje

Možnosti zdravljenja bolnika z metastatskim rakom prostate

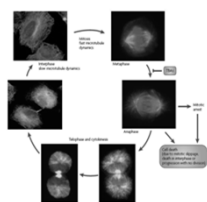


Možnosti sistemskega zdravljenja bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate

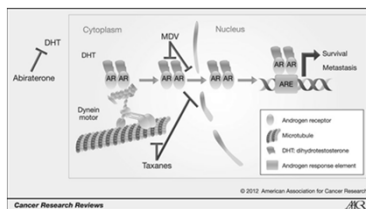


Docetaksel

Ubija rakave celice, ki so v fazi celične delitve

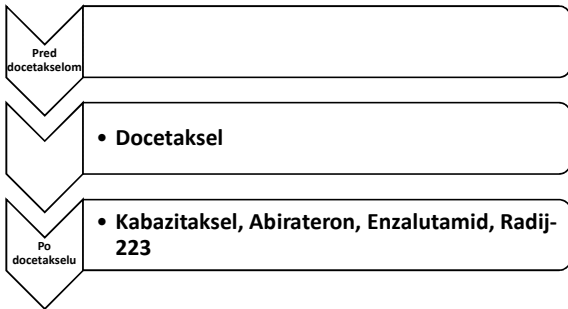


Zavira transport androgenega receptorja iz citoplazme v jedro

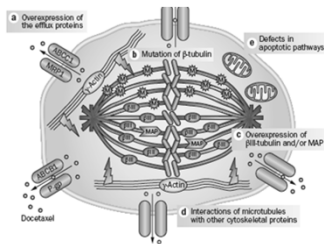


Docetaksel podaljša srednje preživetje bolnikov z na kastracijo odpornim rakom prostate za 2-3 mesece in izboljša tudi njihovo kvaliteto življenja

Možnosti sistemskega zdravljenja bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate

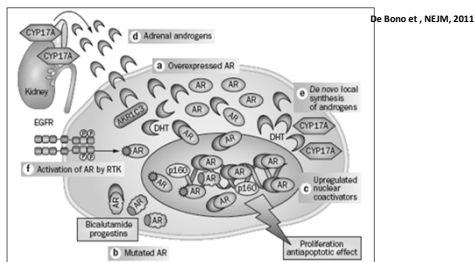


Premagovanje odpornosti na docetaksel Kabazitaksel



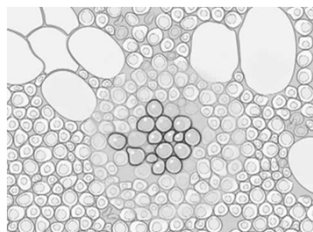
Pri bolnikih, pri katerih bolezen napreduje med ali po zdravljenju z docetakselom, kabazitaksel podaljša srednje preživetje

Vloga androgenega receptorja pri na kastracijo odpornem raku prostate



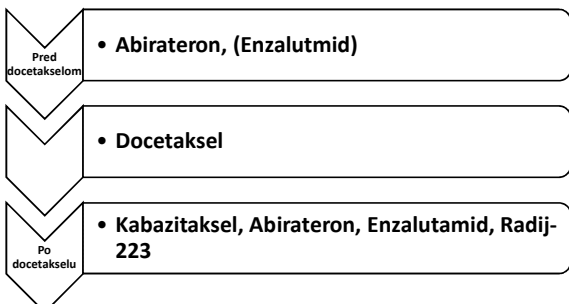
Pri bolnikih, pri katerih bolezen napreduje med ali po zdravljenju z docetakselom, abirateron acetat in enzalutamid podaljšata srednje preživetje za ~4-5 mesece in izboljšata kvaliteto življenja

Alfa sevalec Radij-223



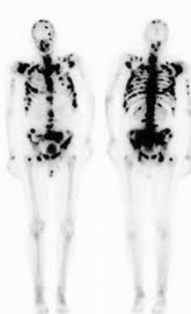
Raziskava faze III (zdravilo)	Podaljšano preživetje?	Izboljšana kvaliteta življenja?
TAX 327 (docetaksel)	✓	✓
TROPIC (kabazitaksel)	✓	?
COU-AA-301 (abirateron)	✓	✓
AFFIRM (enzalutamid)	✓	✓
ALSYMPCA (radij-223)	✓	✓

Možnosti sistemskega zdravljenja bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate



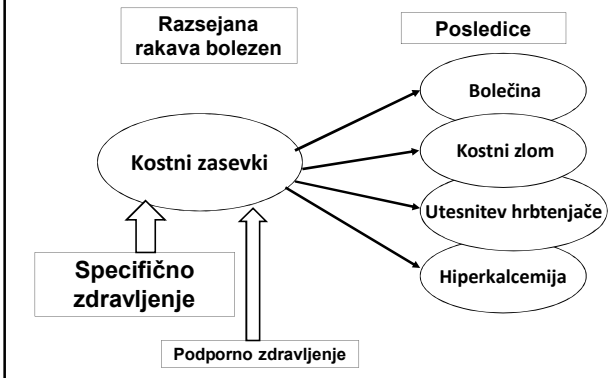
Raziskava faze III (zdravilo)	Podaljšano preživetje?	Izboljšana kvaliteta življenja?
COU-AA-302 (abirateron)	✓	✓
PREVAIL (enzalutamid)	✓	✓
TAX 327 (docetaxel)	✓	✓

Tipičen bolnik z metastatskim rakom prostate

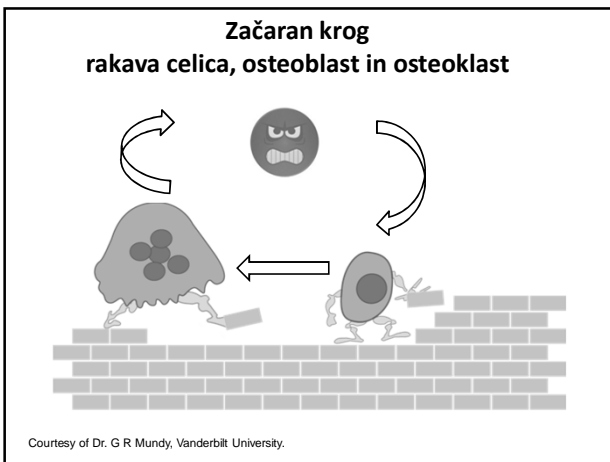




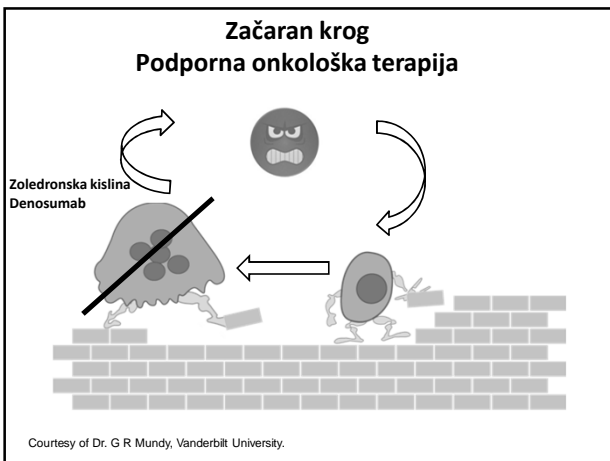
Obravnava rakavega bolnika s kostnimi zasevki

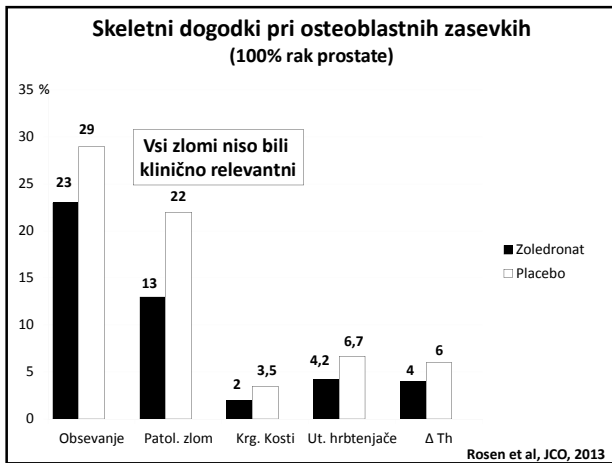


Začaran krog rakava celica, osteoblast in osteoklast

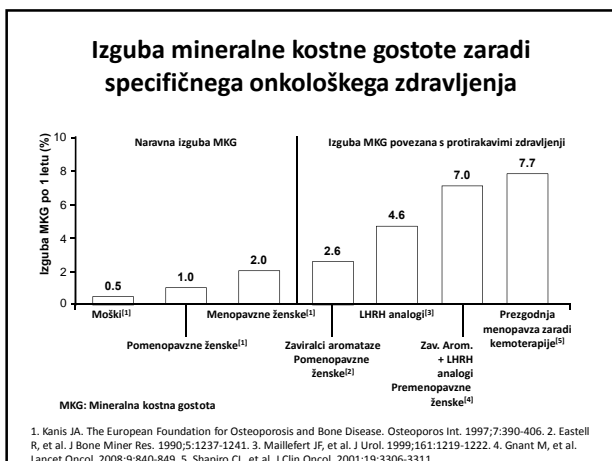


Začaran krog Podporna onkološka terapija





Raziskava faze III (zdravilo)	Podaljšano preživetje?	Izboljšana kvaliteta življenja?
Zoledronska kislina	X	X
Denosumab	X	X



**Predpisovanje anti-osteoklastnih zdravil
v različnih kliničnih scenarijih**

	Preprečevanje izgube mineralne kostne gostote	Preprečevanje skeletnih dogodkov zaradi zasevkov
Zoledronska kislina	5 mg iv 1 X letno	4 mg iv na 3-4 tedne
Denosumab	60 mg sc na 6 mesecev	120 mg sc na 4 tedne

Pri rakavem bolniku moramo jasno ločiti ta dva scenarija

Zaključki

- Bolniki z metastatskim rakom prostate običajno živijo več let
- Z zdravljenjem jim želimo podaljšati preživetje in/ali izboljšati kvaliteto življenja
- Pri bolnikih z zelo napredovalim rakom prostate imamo sedaj na voljo več novih učinkovitih protirakavih zdravil
- Z zdravljenji lahko povzročamo tudi neželene učinke, zato moramo te bolnike skrbno slediti

Novosti v sistemskem zdravljenju raka prostate prikaz primerov bolnikov

Domen Ribnikar, dr.med.

Doc. dr. Boštjan Šeruga, dr.med.

Teme iz internistične onkologije za zdravnike družinske
medicine, OI Ljubljana

11.4.2014

o

o

A.B.,1948 (63 let)

Prvič na OI v decembru 2011 (urološki konzilij):

- 2007: Ca. prostate, Gleason 8 (4+4), iPSA 20, UZ prostata velika 23 ccm, scintigrafsko ugotovljen razsoj v skelet
- HT z bikalutamidom (Casodex) 150 mg/dan → PSA < 0,1
- 2009: postopen porast PSA
- februar 2011: bilateralna orhidektomija → bikalutamid dalje
- avgust 2011: nadaljnji porast PSA – bikalutamid ukinjen in uveden ciproteron acetat (Androcur) 100 mg 3x1/dan + bisfosfonat
- november 2011: nadaljnji porast PSA

o

o

A.B.,1948 (63 let)

- Spremljajoče bolezni: AH, psoriaza
- Sedanja anamneza: občasno bolečine v presredku, uriniranje /4 ure, sicer asimptomatski
- PS po WHO 0
- psoriatični plaki na komolcih in glutealno obojestransko
- brez tipno povečanih perifernih bezgavk
- brez tipnih rezistenc v trebuhu
- brez edemov
- okvirni nevrološki status brez posebnosti

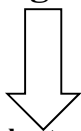
o

o

Slikovna diagnostika

- **CT toraksa:** brez znakov razsoja
- **CT abdomna:** v jetrih ob žolčniku hipodenzno področje, velikosti 3 cm ter 1, 5 cm veliko področje v 5. segmentu jeter; v prostatični loži heterodenzna formacija, velikosti 3,6 x 3,5 cm
- **Scintigrafija skeleta:** številna patološka kopičenja radiofarmaka s težiščem v torakalni hrbtenici in rebrih ter levi sramnični in levi iliakalni kosti
- **UZ abdomna:** brez znakov za zasevke v jetrih; sprememba, vidna na CT-ju, predstavlja najverjetneje hemangiom

Diagnoza



metastatski, na kastracijo odporen rak prostate, z zasevki v skeletu

- Androcur in bisfosfonati ex!
- podvojitveni čas PSA 2-3 mesece → uvedba ketokonazola in hidrokortizona (februar 2012 – junij 2012)
- nadaljnji porast PSA, pojav intenzivirajočih se bolečin v kosteh
- **scintigrafija skeleta:** progres skeletnih metastaz

Zdravljenje s

1. redom KT za mCRPC

Sistemska KT z docetakselom (10 ciklusov) (julij 2012 – januar 2013)

- toksičnost: po 1. ciklusu mišično-skeletne bolečine, po 2. pojav diareje, od 3. ciklusa dalje brez neželenih sopojavn

Odgovor na sistemsko zdravljenje 1. reda:

- Klinično: že po 2. ciklusu bistveno manj skeletnih bolečin, ki so po 3. krogu KT povsem izzvenele
- PSA odgovor: iPSA 179 → 26

Hospitalizacija po 6. ciklusu docetaksela

- hude bolečine v križu, ki so izžarevale v desno spodnjo okončino
- brez sfinktrskih motenj
- pripeljan na sedečem vozičku, brez nevroloških izpadov
- **CT medenice in LS hrbtenice:** susp. za diskus hernijo v L3 – L4
- **MRI:** dorzalna desnostranska in že delno intraforaminalna diskus hernija L3 – L4, utesnitev spinalnega živca L3 intraforaminalno desno, osteoplastni skeletni zasevki v lumbalni hrbtenici ter S1



modifikacija analgetične terapije in docetaksel dalje -> ad ortoped

○

○

Sistemsko zdravljenje 2. reda za mCRPC (julij 2013- januar 2014)

- seleče se difuzne kostne bolečine, mravljinčenje v stopalih obojestransko, ohranjena mišična moč spodnjih okončin, brez sfinktrskih motenj
- palpatorna bolečnost v torakolumbalnem prehodu hrbtenice
- PSA v izrazitem porastu
- **Scintigrafija skeleta:** progres kostnih metastaz
- **UZ abdomna:** brez posebnosti



- uvedba **enzalutamida** v okviru programa sočutne uporabe zdravil
- paliativno obsevanje torakolumbalnega prehoda (1x8 Gy)

○

○

Zdravljenje III.reda mCRPC

- januar 2014: motnje požiranja, motnje senzibilitete v področju ustnic, progredientna utrujenost
- PS po WHO 1-2, bledica kože in vidnih sluznic
- laboratorijsko **blaga normocitna anemija**, porast AF in PSA
- **CT glave:** osteoplastni skeletni zasevki na bazi lobanje, v atlasu in posameznih mestih kalvarije, brez razsoja v možganski parenhim
- **Scintigrafija skeleta:** dodaten progres kostnih zasevkov



- paliativno obsevanje baze lobanje
- uvedba KT s **kabazitakselom** + **primarna GCSF profilaksa**



po 1. ciklusu izrazito poslabšanje stanja, v ospredju vse hujša splošna oslabelost, v SB SG obravnavan zaradi supraventrikularne tahikardije

→ ukinitvev specifičnega onkološkega zdravljenja in uvedba simptomatske terapije

○

○

B.S.,1934 (79 let)

Januar 2014 (urološki konzilij):

- 2001: Ca. prostate, Gleason 6 (3+3), T3b N0-X, Bx + 2/6, iPSA 30
- neoadjuvantna HT + radikalna RT (perkutana in brahi) + dopolnilna HT (LHRH analog + antiandrogen) do 2004
- 2008: biokemični relaps (PSA 8,9 ter podvojitvenim časom 1,9 meseca) → HT (LHRH analog), kasneje dodan ob porastu PSA še antiandrogen
- 2011: s PET-CT s holinom ugotovljene patološke paraortalne bezgavke → RT + HT (LHRH analog + antiandrogen ciproteron acetat)
- 2013: porast PSA → odtegnitev antiandrogena, LHRH analog dalje
- → nadaljnji porast PSA + s PET-CT dokazan progres bolezni v bezgavkah izven obsevalnega polja (paraortalno in d. iliaki communis)

○

○

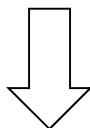
B.S.,1934 (79 let)

- Spremljajoče bolezni: st. po op. dimeljske kile levo, st. po GVT (ileofemoralno in poplitealno levo) v novembru 2013, st. po Pseudomonas in E. coli urosepsi
- marec 2009: hiperglikemija in hiperholesterolemija (**metabolni sindrom ob HT**)
- Sedanja anamneza: asimptomatski, prejema terapevtske odmerke NMH
- PS po WHO 0
- levo scl. medialno tipen paket patoloških bezgavk, velikosti 1, 5 cm
- brez tipnih rezistenc v trebuhu, vstavljen stalni UK
- leva spodnja okončina edematozna, koža pordela

○

○

Diagnoza



metastatski, na kastracijo odporen rak prostate, z zasevki v mehkih tkivih

Terapevtske opcije → KT z docetakselom oz. HT z abirateron acetatom

- absolutno odklanja citostatsko zdravljenje
- glede na upad PSA ter asimptomatsko stanje zaenkrat spremljava

○

○

Zaplet dolgotrajne HT

- marec 2014: pojav hude bolečine desno v medenici, ki izžareva v sprednji del stegna; nezmožen obremenitve d.spodnje okončine
- brez sfinktrskih težav
- **CT L-S hrbtenice in medenice: osteoporotični zlom L3** z utesnitvijo spinalnih živcev obojestransko, na novo nastala osteoblastna metastaza v korpusu L1, difuzno osteoporotičen skelet
- travmatolog → konzervativno zdravljenje
- uvedba denozumaba in modifikacija analgetične terapije
- začetek aprila 2014: uvedba abirateron acetata v kombinaciji z metilprednizolonom (**nižji odmerek glede na hudo osteoporozo!**)

◦

◦

NOVOSTI V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU PLJUČNEGA RAKA

mag. M. Unk, dr. med.
T. Ovčariček, dr. med.

TEME IZ INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE ZA ZDRAVNIKE DRUŽINSKE MEDICINE
Onkološki inštitut v Ljubljani, 11.4.2014

VSEBINA

- Uvod
- Bolniku prilagojeno zdravljenje
- Kemoterapija
- Tarčno zdravljenje
- Imunoterapija in cepiva
- Zgodnja paliativna oskrba
- Zaključek

PLJUČNI RAK

- Incidenca: 1228 na novo ugotovljenih primerov (Register raka RS 2010)
- Pri moških se je incidenčna stopnja že ustalila, pri ženskah incidenca narašča
- Vzorec kajenja

Pljučni rak= heterogena skupina Niti vsi pljučni raki niti bolniki niso enaki



Temeljni napredek v zdravljenju raka pljuč je individualizacija zdravljenja, t.i. bolniku prilagojeno zdravljenje

Kaj pomeni bolniku prilagojeno zdravljenje raka pljuč?



- Prilagojeno glede na bolnikove lastnosti:
 - starost
 - stanje zmogljivosti in spremljajoča obolenja
- Prilagojeno glede na bolezen (razširjenost, karakteristike tumorja):
 - stadij bolezni
 - patološki tip tumorja

Zdravljenje prilagojeno glede na bolnikove lastnosti

Ali je starost kontraindikacija za sistemsko zdravljenje raka pljuč?

- ❖ Večina bolnikov s pljučnim rakom je starejših od 65 let
- ❖ V raziskavah je starejša populacija suboptimalno zastopana (28% >70 let in 8% >80 let zdravljenih s specifično terapijo)
- ❖ Raziskava CALGB 9730 (kombinirana proti monoterapija) pokaže, da ni bilo razlik v preživetju bolnikov mlajših od 70 proti starejšim od 70 let



Stanje zmogljivosti (PS):

- ❖ Pomemben dejavnik pri odločanju za sistemsko zdravljenje
- ❖ Bolniki s slabšim PS (>2) imajo slabšo prognozo, v določenih primerih priporočeno zdravljenje z monoterapijo

Zdravljenje prilagojeno glede na bolezen:

Zdravljenje prilagojeno na stadij bolezni:

Omejen rak pljuč: ~30%	Lokalno napredovali rak pljuč: ~30%	Razširjena bolezen: ~40%
Operacija +/- dopolnilna KT 5-letno preživetje: 30- >60%	KT+RT 5-letno preživetje: 15-30%	Sistemska terapija: KT, tarčna zdravila 5-letno preživetje: <6%
Razvoj: tehnike RT in OP, dopolnilna KT		Razvoj: nova generacija citostatikov, tarčna zdravila

Zdravljenje prilagojeno na patologijo bolezni:

- ❖ Nedrobnocelični proti drobnocelični
- ❖ Nedrobnocelični: žlezni proti ploščatocelični rak
- ❖ Žlezni nedrobnocelični: podtipi (EGFR, KRAS, ALK)

Sistemsko zdravljenje: citostatiki

❖ Metaanaliza (KT proti BSC) (1995,2008): absolutna dobit v 12-mesečnem celokupnem preživetju 9% (iz 20 na 29%), t.j. podaljšanje srednjega celokupnega preživetja iz 4.5 na 6 mesecev (dobrobit ne glede na bolnikove ali tumorske karakteristike)

❖ Največja učinkovitost kemoterapevtskih dvojčkov (s 3.generacijo citostatikov) na osnovi platine pri bolnikih z dobrim PS

❖ Brez razlik med shemami 3.generacije

❖ Srednje celokupno preživetje: 8-12 mesecev, 1-letno preživetje 30-35%

Zdravljenje z obstoječimi citostatiki je doseglo svoj plato! Potreba po bolj usmerjenem zdravljenju!

NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group BMJ 1995, NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group, J Clin Oncol 2008, Schiller JH, et al. N Engl J Med 2002

Sistemsko zdravljenje: tarčna zdravila

Ciljne tarče v zdravljenju NDCRP:

Tarčna zdravila v klinični uporabi:

- ❖ EGFR mu: EGFR TKI (erlotinib, gefitinib, afatinib)
- ❖ EML4-ALK: krizotinib
- ❖ VEGF: bevacizumab (VEGF ni prediktivni dejavnik in se ga v rutinski praksi ne določa)

Tarčna zdravila v razvoju

TARČNO ZDRAVLJENJE

- "oncogene addicted" rak
- Anti EGFR tirozin kinazni inhibitorji (erlotinib Tarceva®, gefitinib Iressa®, afatinib Gilotrif®, dakomitinib)
- Anti EGFR protitelesa (cetuximab Erbitux®) v kombinaciji s kemoterapijo
- Proti ALK translokaciji usmerjeno zdravljenje (krizotinib Xalcori®)
- Hsp 90 zaviralci (ganetespib)
- Zdravljenje po progresu

IMUNOTERAPIJA

- Zdravila usmerjena proti PD-1 (na celici imunskega sistema) in PD-L1 (na tumorski celici) (rakave celice uporabljajo "normalne" poti v telesu, da se izognejo prepoznavi in uničenju s strani imunskega sistema);
V poznih fazah kliničnega preiskovanja antiPD-1 deluje pri 1 od 5 bolnikov z NSCLC in antiPD-L1 pri 1 od 10.
- Cepiva: klinična preizkušanja

ZGODNJA PALIATIVNA OSKRBA

- Velik pomen zgodnje paliativne oskrbe pri bolnikih s pljučnim rakom
- Randomizirana klinična raziskava je pokazala boljšo kakovost življenja in daljše preživetje bolnikov, če so vključeni v zgodnjo paliativno oskrbo, v primerjavi z bolniki, ki so deležni samo standardne oskrbe (ponavadi je to samo sistemsko zdravljenje)

Take-home messages

- V zadnjih 10 letih je bil dosežen velik napredek v zdravljenju predvsem zaradi bolniku prilagojenega zdravljenja (one fits all ► bolniku prilagojeno zdravljenje na osnovi histologije, molekularnega podpisa, stanja zmogljivosti in starosti)
- Novi sopojavi tarčne terapije, ki pa so skupni vsem tarčnim zdravilom (kožna toksičnost in driska)
- Zgodnja vključitev v paliativno oskrbo

Novosti v sistemske zdravljenje raka debelega črevesa

Doc.dr. Janja Ocvirk, dr.med.

ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

- ◉ Je dodatno zdravljenje s kemoterapijo po uspešni operaciji z namenom, da bi uničili rakave celice, ki so ostale in s tem preprečili ponovitev bolezni.
- ◉ Dobrobit te terapije je jasno izražena pri bolnikih stadija III.

Dosežki v adjuvantnem zdravljenju RDČ

- ◉ 1990 - 1994 Zdravljenje (5-FU + LV ali levamisole) bolje kot brez zdravljenja¹
- ◉ 1998 5-FU/LV bolje kot 5-FU/levamisole²
- ◉ 1998 6 mesecev = 12 mesecev of 5-FU/LV³
- ◉ 1998 Levamisole nepotreben ob LV⁴
- ◉ 1998 HD LV = LD LV⁵
- ◉ 1998 tedenske = mesečne sheme⁶
- ◉ 2001 Starejši = "mlajši"⁷
- ◉ 2002 Infuzijsko bolj varno kot bolus⁸
- ◉ 2003 Kapecitabin manj toksičen kot 5-FU/LV
- ◉ 2003 FOLFOX boljši kot 5-FU/LV^{*}
- ◉ 2009 XELOX učinkovit in bolj varen kot FOLFOX, nov standard v adjuvantnem zdravljenju **

¹André T et al. N Engl J Med 2004; 350:2343-51
^{**} André et al. JCO 2009

- ◉ **Kapecitabin je zamenjava za 5-FU**
 - učinkovitost -trend izboljšanja DFS in OS, boljše PBB
 - Večja varnost
 - Preprosto in cenovno učinkovito
 - Brez zapletov, ki spremljajo venske katetre
 - Zmanjšano št. hospitalizacij in stroškov
 - Večja svoboda za bolnike
- ◉ **FOLFOX je bolj učinkovit, a tudi bolj toksičen**
- ◉ **XELOX adjuvantno je nova možnost, manj toksičen od FOLFOX, primerljivo učinkovit.**

Zdravljenje napredovale bolezni

CILJI ZDARVLJENJA:

- ◉ Resektabilnost in zazdravitev (pomen odgovora na zdravljenje)
- ◉ Kontrola bolezni (čim daljši čas brez napredovanja bolezni, kakovost življenja)

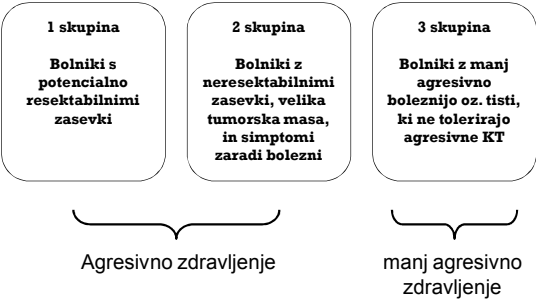
BOLNIKI S SOLITARNIM ZASEVKOM

- ◉ Bolnike s solitarnim zasevkom v jetrih ali pljučih napotimo na operacijo le-teh.
- ◉ ~ 30% bolnikov po operaciji zasevkov živi več kot 5 in 10 let.

- ◉ Kemoterapija s fluoropirimidini je veliko boljše od dobrega podpornega zdravljenja saj omogoča podaljšanje preživetja in boljše kakovost življenja.
- ◉ Čim bolj zgodaj pričnemo zdravljenje tem bolje je.
- ◉ Kombinacija kalcijevega folinata in 5-FU je bolj učinkovita od samega 5-FU
- ◉ Infuzijski 5FU je boljši od bolusnega.
- ◉ Kapecitabin je ustrezna zamenjava za 5-FU
- ◉ Kombinirana kemoterapija z dvema zdravili v zdravljenju 1. reda je bolj učinkovita kot monoterapija, a ima tudi več neželenih učinkov.

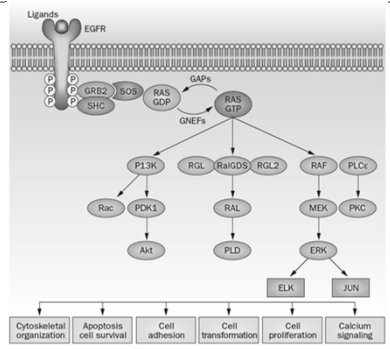
- ◉ Zdravljenje s kombinacijo polikemoterapije in dodatkom tarčnih zdravil je bolj učinkovito od same kombinirane kemoterapije in vodi tudi v podaljšanje preživetja.
- ◉ Sistemska terapija drugega reda je bolj učinkovita v primerjavi z dobrim podpornim zdravljenjem (5,6), kar tudi velja za terapijo III reda.
- ◉ Določitev RAS mutacij je pomembna za izbiro tarčnega zdravila.
- ◉ Vrstni red zdravljenja s tarčnimi zdravili pri bolnikih z RAS wt vpliva na preživetje

SKUPINE BOLNIKOV Z mCRC



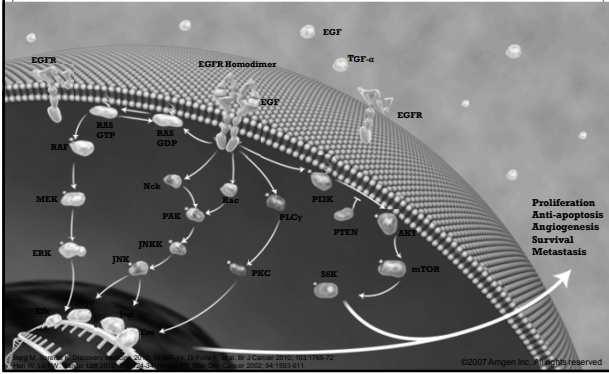
Schmoll H-J, Sargent D. Lancet 2007;370:105-107
Expert discussion at ESMO/WCIGC June 2009, Barcelona

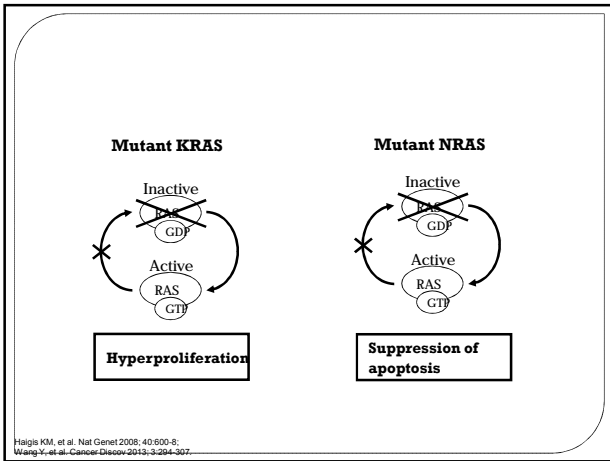
RAS mutacije

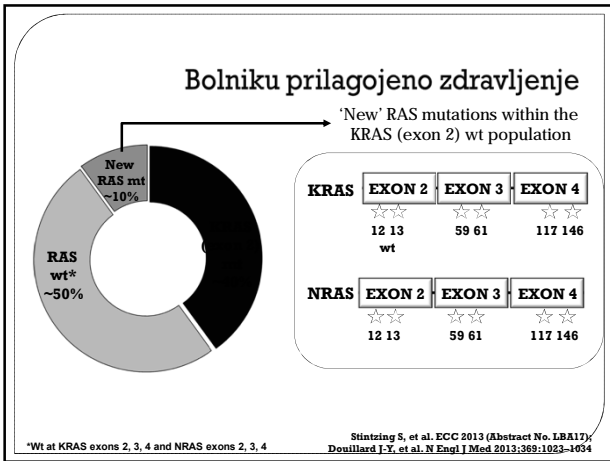


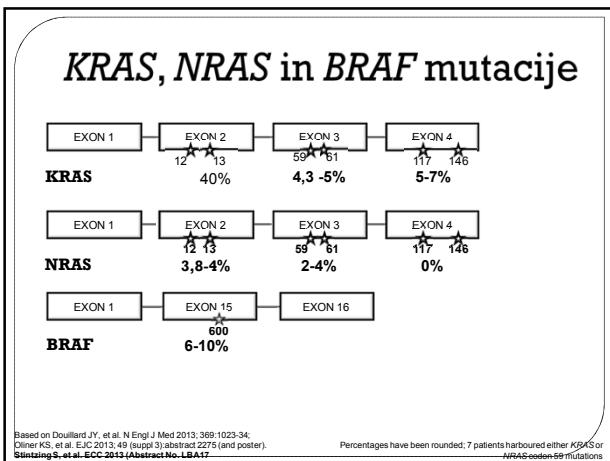
Normanno N, et al. Nat Rev Clin Oncol 2009;6:519-527

EGFR signalna pot in pomen RAS









OPUS - II linija zdravljenja

	Cetuximab + FOLFOX4	FOLFOX4	OR/HR (95% CI)	p value
KRAS (exon 2) mt, n	77	59		
ORR, % (95% CI)	34 (23-46)	53 (39-66)	0.459 (0.228-0.924)	0.029*
Median PFS, months (95% CI)	5.5 (4.0-7.3)	8.6 (6.5-9.4)	1.720 (1.104-2.679)	0.0153**
Median OS, months (95% CI)	13.4 (10.5-17.7)	17.5 (14.7-24.8)	1.290 (0.873-1.906)	0.20**
'New' RAS mt, n	17	19		
ORR, % (95% CI)	47.1	36.8	1.50 (0.38-5.95)	0.570*
Median PFS, months (95% CI)	7.3 (3.4-8.3)	7.4 (6.2-10.3)	1.02 (0.41-2.55)	0.961**
Median OS, months (95% CI)	14.8 (8.5-26.3)	17.8 (15.3-ND)	1.41 (0.62-3.21)	0.409**
Any RAS mt, n	94	78		
ORR, % (95% CI)	36.2	48.7	0.61 (0.33-1.12)	0.110*
Median PFS, months (95% CI)	5.6 (4.4-7.4)	7.8 (6.7-9.3)	1.59 (1.08-2.36)	0.018**
Median OS, months (95% CI)	13.4 (11.1-17.7)	17.8 (15.9-24.8)	1.35 (0.95-1.92)	0.089**

*Cochran-Mantel-Haenszel test; **log-rank
 Tejpar S, et al. ASCO GI 2014 (Abstract No. LBA444); Bokemeyer C, et al. Ann Oncol 2011;22:1535-1546

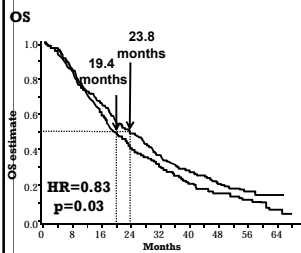
Boljša selekcija večja dobrobit anti-EGFR zdravil

PRIME	Pani + FOLFOX4	FOLFOX4	HR (95% CI)	p value
KRAS (exon 2) wt, n	325	331		
Median PFS ¹ , months (95% CI)	9.6 (9.2-11.1)	8.0 (7.5-9.3)	0.80 (0.66-0.97)	0.02
Median OS ² , months (95% CI)	23.8 (20.0-27.7)	19.4 (17.4-22.6)	0.83 (0.70-0.98)	0.03
RAS wt³, n	259	253		
Median PFS ¹ , months (95% CI)	10.1 (9.3-12.0)	7.9 (7.2-9.3)	0.72 (0.58-0.90)	0.004
Median OS ² , months (95% CI)	25.8 (21.7-29.7)	20.2 (17.6-23.6)	0.77 (0.64-0.94)	0.009
'New' RAS mt⁴, n	51	57		
Median PFS ¹ , months (95% CI)	7.3 (5.3-9.2)	8.0 (6.4-11.3)	1.28 (0.79-2.07)	0.33
Median OS ² , months (95% CI)	17.1 (10.8-19.4)	17.8 (13.0-23.2)	1.39 (0.91-2.13)	0.12
Any RAS mt⁴, n	272	276		
Median PFS ¹ , months (95% CI)	7.3 (6.3-7.9)	8.7 (7.6-9.4)	1.31 (1.07-1.60)	0.008
Median OS ² , months (95% CI)	15.5 (13.4-17.9)	18.7 (16.5-21.5)	1.21 (1.01-1.45)	0.04

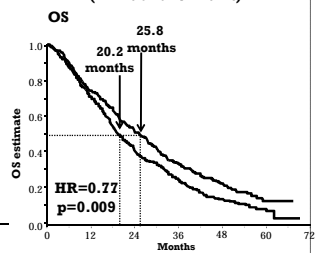
¹WT at KRAS exons 2, 3, 4 and NRAS exons 2, 3, 4
²KRAS (exon 2) wt and mt at KRAS exon 3, 4 or NRAS exon 2, 3, 4
³WT at KRAS exon 2, 3, 4 and/or NRAS exon 2, 3, 4
⁴Primary analysis: data cut-off 29 August 2009
 Updated analysis: data cut-off 24 January 2013
 Douillard J-Y, et al. N Engl J Med 2013;369:1023-1034

Boljša selekcija večja dobrobit anti-EGFR zdravil

PRIME: KRAS wt (exon 2)



PRIME: RAS wt (KRAS and NRAS wt)

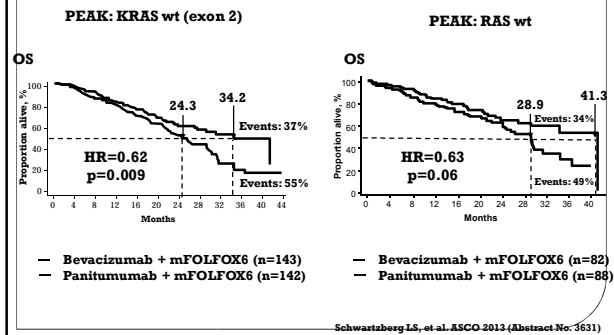


— Panitumumab + CT (FOLFOX)
 — (n=259)

CT (FOLFOX4) (n=253)

Douillard J-Y, et al. N Engl J Med 2013;369:1023-1034

Boljša selekcija večja dobrobit anti-EGFR zdravil



Randomizirane raziskave z anti-VEGF zdravili: 2 linija zdravljenja mRDČD

Trial	Treatment	Control	RR, %	Median PFS, mo (HR)	Median OS, mo (HR)
Bevacizumab					
E3200 ¹	Bev + FOLFOX4 (n=286)	FOLFOX4 (n=291)	22.7 vs 8.6 p<0.0001	7.3 vs 4.7 (0.61; p<0.0001)	12.9 vs 10.8 (0.75; p=0.0011)
ML18147 (TML) ²	Bev + chemo* (n=409)	Chemo* (n=411)	5 vs 4 p=0.31 (n=404/406)	5.7 vs 4.1 (0.68; p<0.0001)	11.2 vs 9.8 (0.81; p=0.0062)
BEYIP ^{3,4} Trial discontinued	Bev + chemo** (n=92)	Chemo** (n=92)	21 vs 18 p=0.71	6.7 vs 5.0 (0.66; p=0.0065)	14.3 vs 15.9 (0.75; p=0.11)
Aflibercept					
VELOUR ⁵	Aflibercept + FOLFIRI (n=612)	FOLFIRI (n=614)	19.8 vs 11.1 p<0.001 (n=531/530)	6.9 vs 4.7 (0.76; p<0.0001)	13.5 vs 12.1 (0.82; p=0.0032)

¹All patients received 1st line bev; patients who received irinotecan-based 1st line chemotherapy received oxalplatin-based 2nd line chemotherapy; patients who received oxalplatin-based 1st line chemotherapy received irinotecan-based 2nd line chemotherapy
²All patients received 1st line bev + chemotherapy (fluoropyrimidine/FOLFIRI/FOLFOX6/FOLFOMIR); 2nd line chemotherapy was FOLFIRI or mFOLFOX6, depending on 1st line chemotherapy

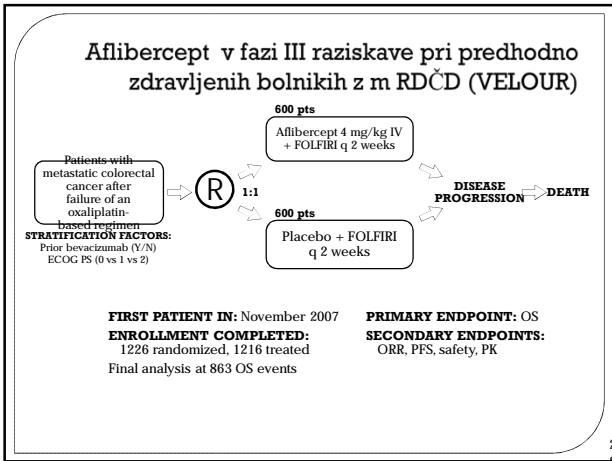
1. Giantonio B, et al. J Clin Oncol 2007;25:1539-1544;

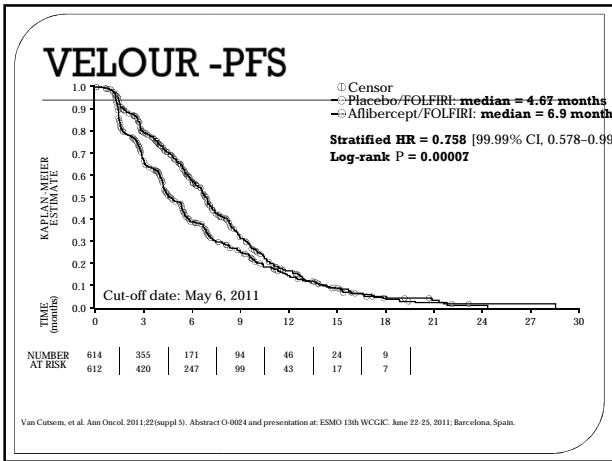
2. Bennouna L, et al. Lancet Oncol 2013;14(2):147-154; 3. Masi G, et al. ESMO 2012 (Abstract No. 18A17);

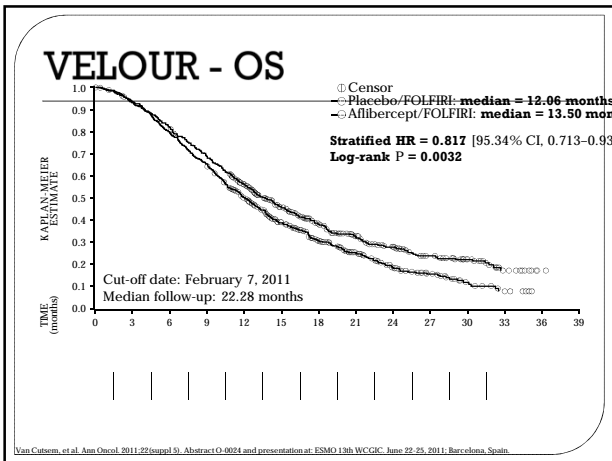
Nova zdravila

Aflibercept

Regorafenib

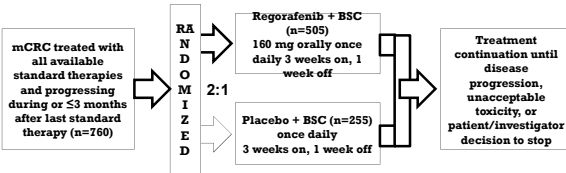






CORRECT: Bolniki z mCRC zdravljeni z regorafenibom ali placebo po izčrpanem standardnem zdravljenju

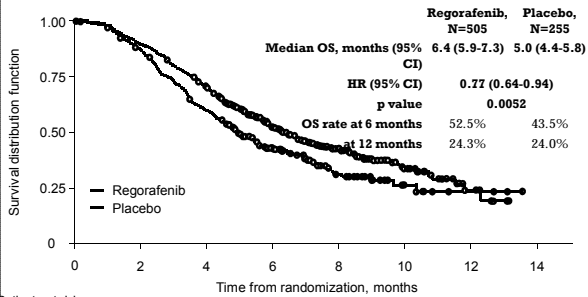
- Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial
 - 16 countries, 114 centers
 - Recruitment: May 2010 to March 2011
- Stratification: prior anti-VEGF therapy, time from diagnosis of metastasis, geographical region



Primary endpoint: overall survival (OS)
 90% power to detect 33.3% increase (HR=0.75), 1-sided overall $\alpha=0.025$

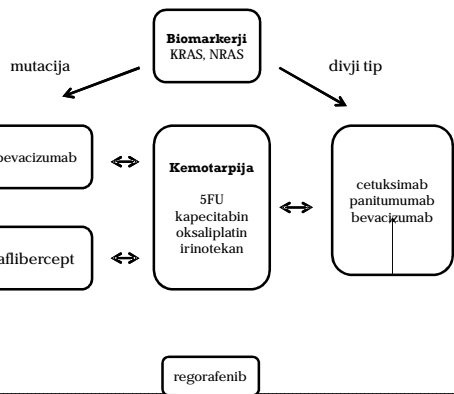
Celokupno preživetje

Primary endpoint met prespecified stopping criteria at interim analysis
 (1-sided $p < 0.009279$ at 74% of events [432] required for final analysis)



Patients at risk, n

Regorafenib	452	352	187	93	33	7
Placebo	221	150	75	32	9	3



Zaključki

- ◉ Srednja preživetja so bila ob uporabi 5-FU 11 mesecev, ob uporabi polikemoterapije so presegla 24 mesecev, z dodatkom tarčnih zdravil pa že več kot tri leta.

Zaključki

- ◉ Sistemsko zdravljenje mCRC je čedalje bolj zapleteno, saj imamo na voljo več zdravil in njihovih kombinacij, z različno učinkovitostjo in neželenimi učinki, kar moramo upoštevati pri odločitvi o zdravljenju, kakor tudi biologijo tumorja z določitvami RAS mutacij, zato le-to sodi samo v roke izkušenega internista onkologa, načrtovanje celotnega zdravljenja teh bolnikov pa potrebuje multidisciplinarno obravnavo.

ESMO Consensus Guidelines

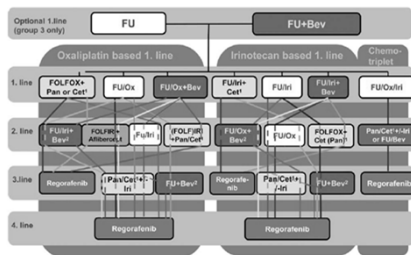
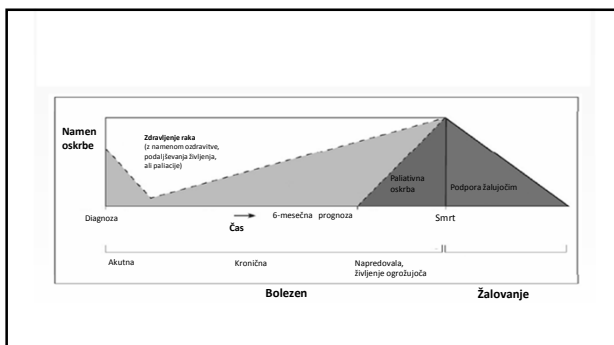


Figure 8. Proposed for sequence of salvage chemotherapy: (1) only KRAS wt; (2) continuation of Bev not beyond second line, in case of optional first line and first line both with Bev; FU, fluorouracil; Ir, irinotecan; Ox, oxaliplatin; Bev, bevacizumab; Ab, aflibercept; Cet, cetuximab; Pan, panitumumab.

Schmid H, et al. Annals of Oncology 23:2479-2516:2012.

Paliativna obravnava bolnika po končanem sistemskem zdravljenju

Jana Pahole Goličnik
Maja Ebert Moltara



Pomen zgodnje paliativne oskrbe

- Sočasno ob sistemskem zdravljenju (zazdravitev)

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer

Jennifer S. Temel, M.D., Joseph A. Greer, Ph.D., Alona Mizikansky, M.A.,
Emily R. Gallagher, R.N., Sarah Adelman, M.B., B.S., M.P.H.,
Vicki A. Jackson, M.D., M.P.H., Constance M. Dalton, A.P.N.,
Craig D. Blinderman, M.D., Juliet Jacobsen, M.D., William F. Pirl, M.D., M.P.H.,
J. Andrew Billings, M.D., and Thomas J. Lynch, M.D.

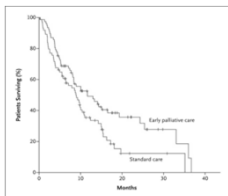
New Engl J Med 2010; 363:733-742.

Temel 2010, NEJM

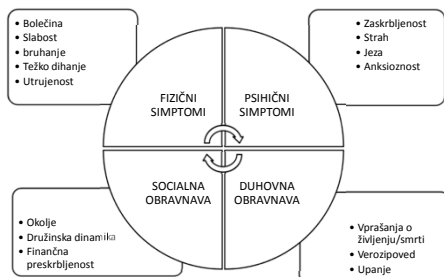
Standardna onkološka obravnava vs. Standardna onkološka obravnava + zgodnja paliativna oskrba

Rezultati:

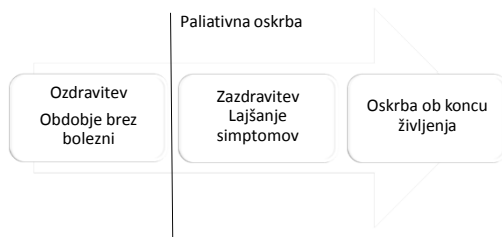
- Boljša kvaliteta življenja
- Manj depresivne simptomatike
- Manj agresivna obravnava
- Srednje preživetje: 8,9 vs. 11,6 mes.



CELOSTNA OBRAVNAVA



Cilji v oskrbi bolnika



Teško dihanje

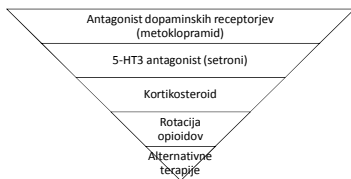
Dodatek kisika večinoma ne odpravi simptoma

- Zdravilo izbora je morfij 2,5 – 5 mg s.c.
- Po potrebi dodati anksiolitik lorazepam 1 mg s.l.
- Pomembni nefarmakološki ukrepi



Slabost in bruhanje

- Manj izražen simptom
- Pozor! Sum na zaporo črevesja



Motnje odvajanja

Zaprtje

- Pogosto spregledan simptom
- Več vzrokov

Zdravljenje:

- Preparati senne, bisakodil, polietilenglikol
- Periferni opioidni antagonist (metilnaltrekson)

Zapora črevesa

- Značilni simptomi
- Operativna/konzervativna th

Zdravilo	namen
Haloperidol/tiethylpirazin	antiemetik
Kortikosteroidi	↓ edem
antiholinergiki	spazmolitik
Okreotid	↓ peristaltika, ↓ sekrecija

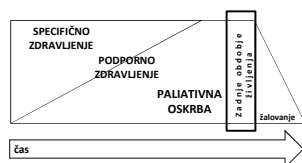
Sindrom anoreksije/kaheksije

- Več kot 90% bolnikov ni lačnih
- Naraven obrambni mehanizem

- Parenteralno hranjenje ne podaljša življenja
- Več zapletov

- Vlaženje ustne sluznice

Zadnje obdobje življenja



Zadnje obdobje življenja ...

- ... je del paliativne oskrbe
- ... je določeno krajše obdobje v paliativni medicini – nekaj dni/tednov

Zakaj je pomembna prepoznavna tega obdobja?

- Bolnik:** izogibanje nepotrebnim postopkom; lajšanje težav; ohranjanje kvalitete življenja in dostojanstva; dostojna smrt
- Medicinski tim:** izogibanje invazivni diagnostiki/zdravljenju; prepoznavna in obvladovanje simptomov; fizična/psihološka/socialna/duhovna podpora
- Svojci:** razlaga in seznanjenost z boleznijo; pričakovanimi simptomi in ukrepanjem; priložnost za slovo

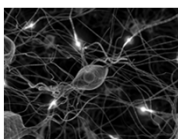
Kateri simptomi in znaki se pojavljajo v zadnjem obdobju življenja?

Simptomi in znaki

- Motenega delovanja živčevja/motnje zavesti
- Izgube apetita
- Splošne oslabelosti
- Težko dihanje
- Bolečine

Znaki motenega delovanja živčevja

- Spremenjena zavest
- Ugašanje refleksov (moteno požiranje, hropenje, motnje dihanja)
- Izguba sfinkterske kontrole
- Obsmrtni nemir



Kaj je delirij in kako ga obravnavamo?

➤Neuro-psihiatrični simptom

➤3 tipi

➤Izključimo možne reverzibilne vzroke

ZDRAVLJENJE:

➤Haloperidol 0,5 – 2 mg/8-12 ur + pp

➤Midazolam

➤Nefarmakološki ukrepi

D – drugs (zdravila)
E – etanol
L – liver (patološki jetrni testi)
I – infection (okužba)
R – renal (patološki ledvični testi)
I – intrakranialni procesi
U – uremia
M – metabolne motnje

Zakaj umirajoči hrope?

■ Ugasel refleks požiranja

■ Zelo moteče za svojce

UKREPANJE:

■ Butilskopolamin

■ Nefarmakološki ukrepi



Kako prepoznamo umiranje pri bolniku z rakom?

1. Semikomatozno stanje
2. Vežanost na posteljo
3. Nezmožnost zaužitja tablet
4. Pitje tekočine po požirkih

Izpolnjena naj bi bila vsaj 2 kriterija od 4

Izključeni so reverzibilni vzroki

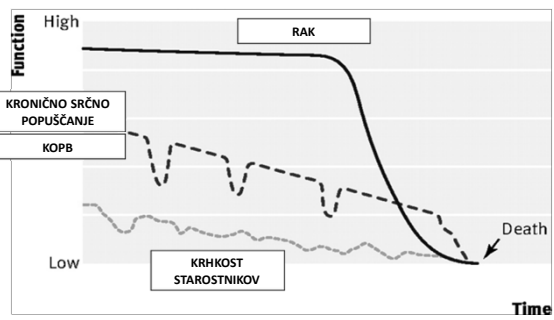
Katera so ključna zdravila v zadnjem obdobju življenja?

KLJUČNA ZDRAVILA
Pot vnosa??
Analgetiki (zdravljenje bolečine in težkega dihanja)
Antiemetiki (zdravljenje slabosti, bruhanja)
Anksiolitiki (zdravljenje delirija, anksioznosti)
Antiholinergiki (preprečevanje hropenja)
Antipiretiki (zdravljenje povišane telesne temperature)

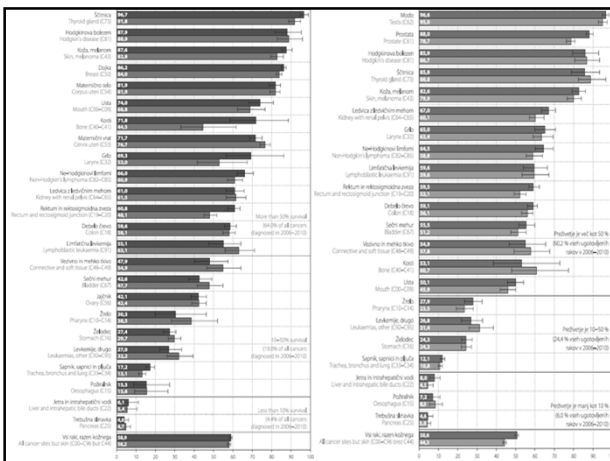
Na smrt bi morali gledati kot na naravni zaključek življenja in ne kot na neuspeh zdravljenja.

Christine Cowgill

PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKA



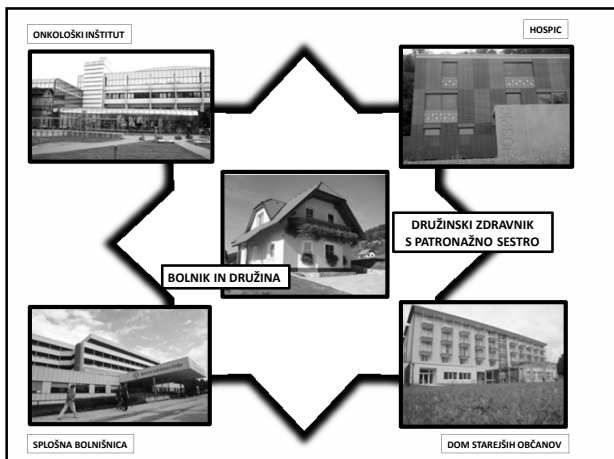
Murray, S. A et al. BMJ 2008;336:958-959



**ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO
ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA**



1. Hospitalna dejavnost (6 postelj)
2. Konziliarna dejavnost (znotraj OI)
3. Ambulantna dejavnost
4. Spremljanje na domu (koordinator PO)
5. Izobraževalna dejavnost
6. Raziskovalna dejavnost



KONTAKTNE ŠTEVILKE:

KOORDINATOR PALIATIVNE OSKRBE:
 Ime: Nataša Zlodej
 Tel.: 01 5879 685
 Ura dosegljivosti: 8:00 – 15:00
 E-mail: infoOAPO@onko-i.si

ODDELEK AKUTNE PALIATIVNE OSKRBE:
 Tel.: 01 5879 481

KONZULTACIJE Z ZDRAVNIKOM (za zdravnike):
 Tel.: 01 5879 638 (takoj)
 Ura dosegljivosti: 8:00-15:00
 E-mail: zdravnikOAPO@onko-i.si (ne-nujna vprašanja)

KONZULTACIJE Z DMS:
 Tel: 01 5879 656
