

Leczenie systemowe nowotworów przewodu pokarmowego

Dr Piotr Tokajuk

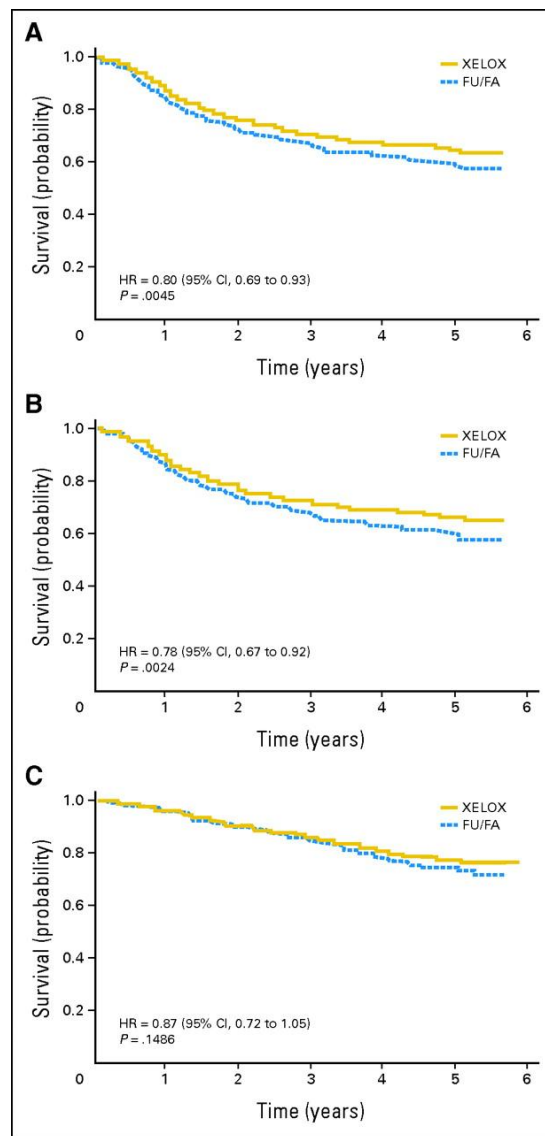
Przypadek 1

- Chory J. G., lat 64
- Operowany 08.10.2012 – wykonano resekcję częściową esicy oraz resekcję przednią odbytnicy + regionalna limfadenektomia z powodu raka okolicy przejścia esiczo-odbytniczego okrężnicy (na wys. 20 cm w kolonoskopii)
- Wyjściowy poziom CEA 15 ng/ml
- Nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia

Przypadek 1

- H-P: adenocarcinoma G2 pT3, przerzuty do węzłów chłonnych 6/20 (CS III)
- Chorego zakwalifikowano do chemioterapii uzupełniającej XELOX (oksaliplatyna+kapecytabina)
- W trakcie kwalifikacji ujawniono ponadto blok a-v I-go stopnia, prawidłową funkcję skurczową LK (EF-62%), graniczny wymiar aorty wstępującej

(A) Disease-free survival (DFS), intention-to-treat population; (B) relapse-free survival (RFS), intention-to-treat population; (C) overall survival (OS), intention-to-treat population.



Przypadek 1

- Od 16.11.2012 do 25.04.2013 podano 8 cykli chemioterapii uzupełniającej XELOX
- Do chwili obecnej chory pozostaje w obserwacji

Przypadek 2

- Chory M. J., lat 74
- Od lipca chudnięcie, osłabienie, złe samopoczucie, biegunki, utrata wagi ok. 4 kg
- 05.03.2012 kolonoskopia – na gł. 12 cm okrężny naciek prawd. neo, powyżej 2 polipy
- H-P: adenocarcinoma
- Radioterapia przedoperacyjna – 5x5 Gy 3D na pola miednicowe w dn. 15-20.04.2012

Przypadek 2

- Operowany 25.04.2012 – wykonano resekcję przednią odbytnicy + resekcja mezorektum (TME) + stapler
- Guz w przejściu esiczo-prostniczym wielkości mandarynki z perforacją przedniej ściany jelita skleionej z przednim załamkiem otrzewnej
- H-P: adenocarcinoma G2 pT3, węzły chłonne przerzutowe 2/34

Przypadek 2

- W wywiadzie niedokrwienie mięśnia sercowego, NT, migotanie przedsionków
- Zakwalifikowany do obserwacji
- Kolonoskopia – 19.02.2013 – polipektomia z oklicy zagięcia śledzionowego
- 30.08.2013 – RTG klatki piersiowej – zmiany mts, TK klp 23.10.2013 – 2 zmiany mts 11 i 5 mm

Przypadek 2

- PET/CT – 1 zmiana w seg. 2 prawym 12 mm plus kilka drobnych guzków nie wychwytyjących FDG
- 22.01.2014 – torakotomia praw., wycięcie (laser) przerzutu płata górnego płuca prawego
- H-P: przerzut raka gruczołowego z jelita

Przypadek 2

- CT z dn. 26.03.2014 – 1 zmiana w polu górnym płuca prawego 30 mm przylegający do opłucnej
- Radioterapia stereotaktyczna 01-16.07.2014 – 8 frakcji po 7,5 Gy do dawki 60 Gy na obszar przerzutu w płacie górnym płuca prawego

Przypadek 2

- TK 21.10.2014 – zmiany niewidoczne wcześniej, prawd. progresja choroby do różnicowania ze zmianami pozapalnymi
- Wzrost CEA do ok. 9 ng/ml
- PET/CT 19.02.2015 – aktywny metabolicznie proces rozrostowy w płucu prawym, węźle chłonnym paraaortalnym

Przypadek 2

- TK 21.10.2014 – zmiany niewidoczne wcześniej, prawd. progresja choroby do różnicowania ze zmianami pozapalnymi
- Wzrost CEA do ok. 9 ng/ml
- 12-20.12.2014 – hospitalizacja w oddziale internistycznym: duszność spoczynkowa, kaszel, gorączka, znaczne osłabienie, brak apetytu, bóle w klatce piersiowej – antybiotykoterapia, leczenie objawowe

Przypadek 2

- TK klatki piersiowej 02.02.2015 – masywne zmiany niedodmowo-zapalne + zmiany po leczeniu + prawd. wznowa choroby + w płucu lewym zagęszczenie o typie matowej szyby
- PET/CT 19.02.2015 – aktywny metabolicznie proces rozrostowy w płucu prawym (guz 99 mm), węzle chłonny paraaortalnym
- RTG klatki piersiowej 10.03.2015 – zacinienia w płucu prawym - mts, zmiany naciekowo-zapalne

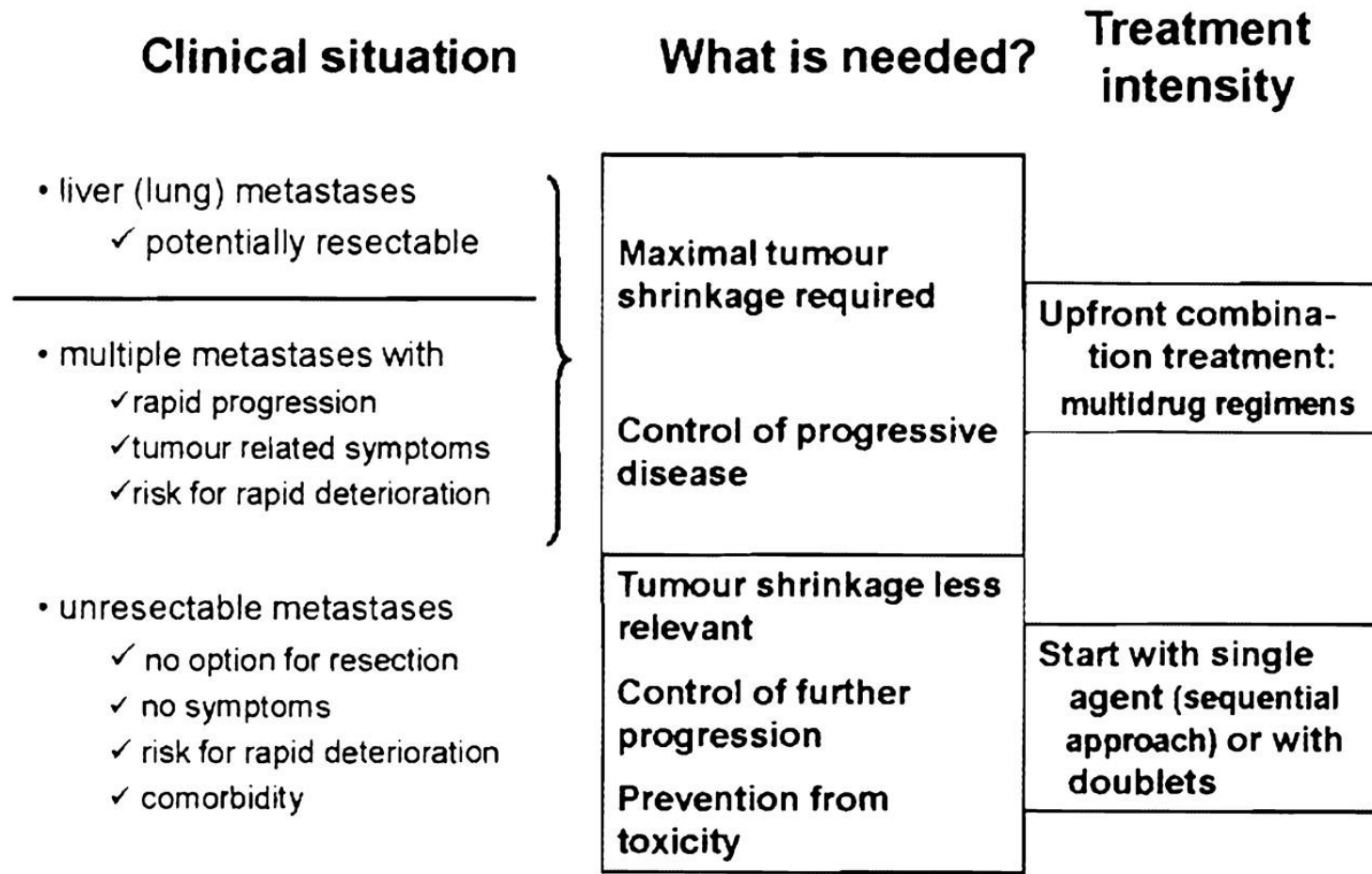
Przypadek 2

- Chorego zakwalifikowano do chemioterapii paliatywnej
irynotekan/fluorouracyl/leukoworyna
- 20.03.2015: Podano I cykl chemioterapii (dawki zredukowane o 20%)

Strategy for the treatment of metastatic CRC

(modified from Expert discussion ESMO/WCGIC Barcelona June 2009)

Strategy according to treatment aim



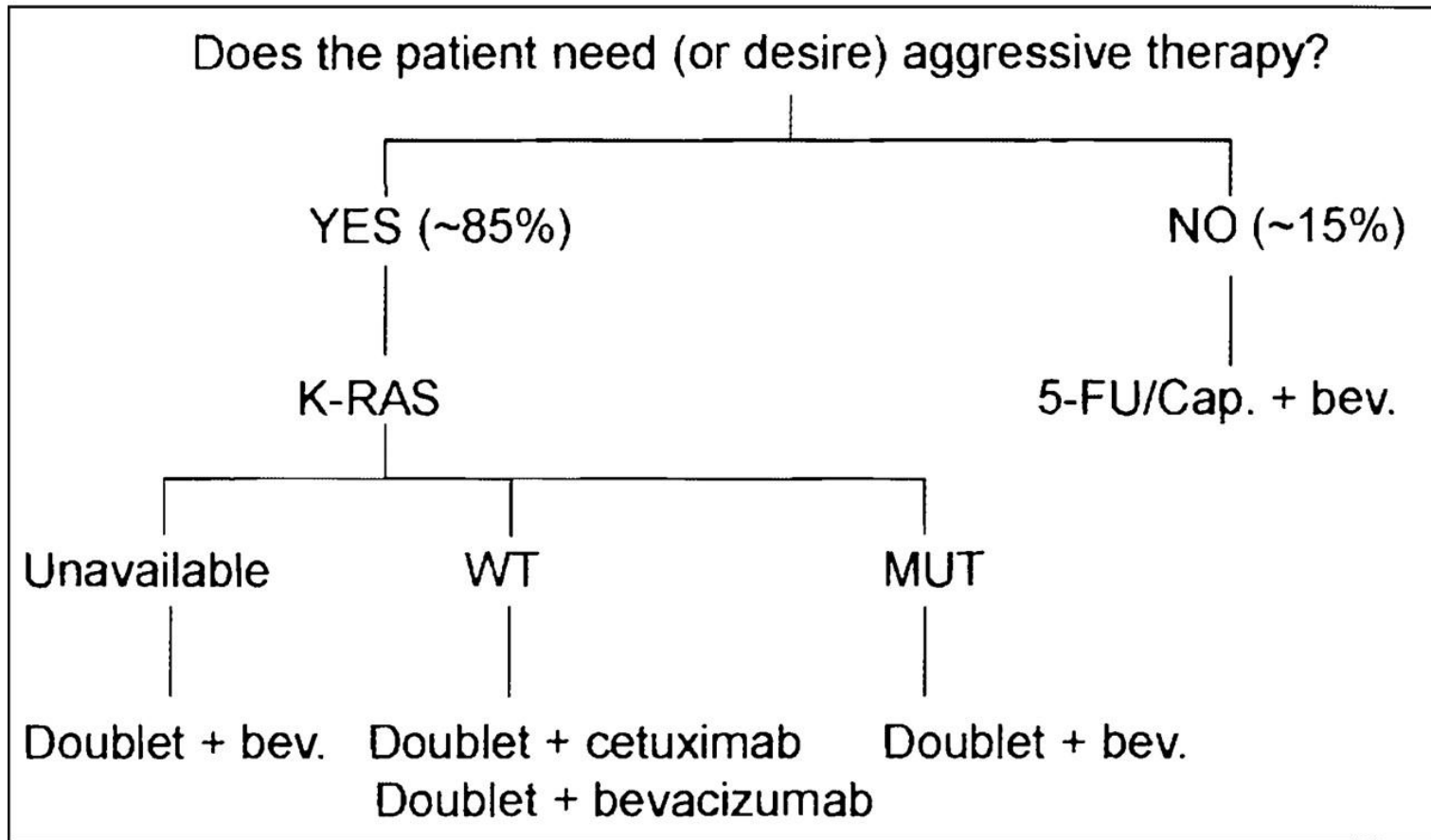
Zalecenia ESMO 2012

Grupy terapeutyczne

- **Grupa 0** przerzuty do wątroby, łatwa resekcja
- **Grupa 1** przerzuty do wątroby, granicznie resekcyjne / nieresekcyjne
- **Grupa 2** uogólnienie choroby, duża dynamika, znaczna rozległość, obecne objawy
- **Grupa 3** uogólnienie choroby, mała dynamika, niewielka rozległość, bez objawów

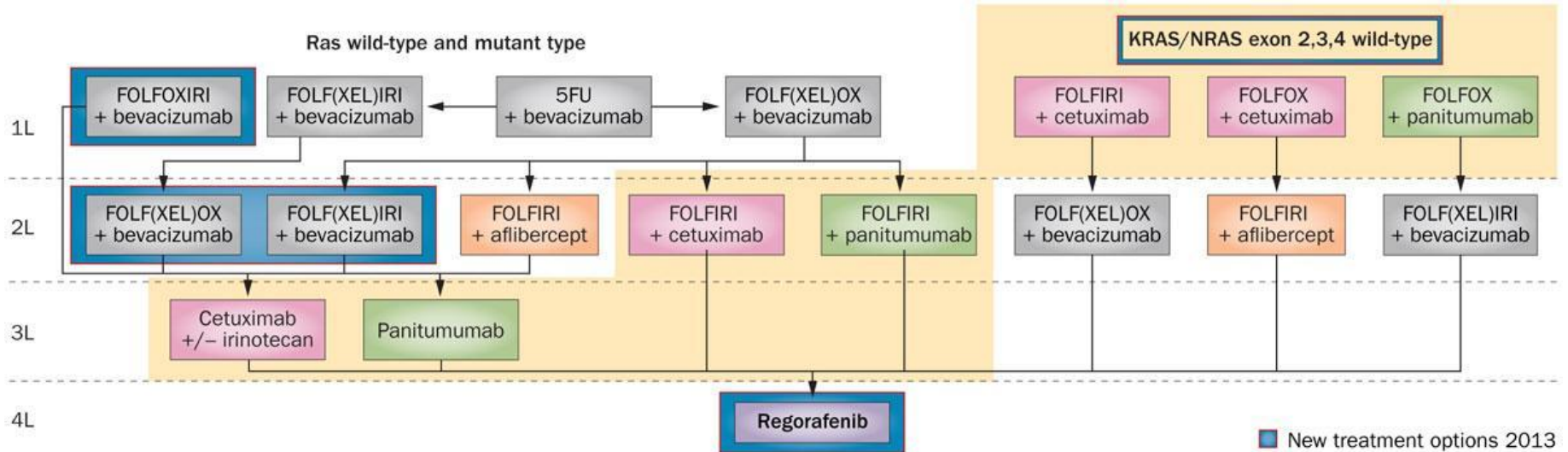
Algorithm for first-line treatment of metastatic CRC

First-line strategy of metastatic CRC



Modified Expert discussion ESMOWCGIC Barcelona june 2009

Proposal for a new algorithm for treatment selection based on new clinical and molecular data in 2013



Schmoll, H.-J. & Stein, A. (2014) Towards improved drugs, combinations and patient selection
Nat. Rev. Clin. Oncol.

Przypadek 3

- 48-letni chory z rakiem okrężnicy został poddany w październiku 2012 roku: hemicolektomia dex
- H-P: adenocarcinoma G2 pT3. Zapalenie odczynowe w 14/14 węzłach.
- chemioterapia uzupełniająca LF1- 4 kursy.

Przypadek 3

- marzec 2013- wznowa miejscowa ok dołu biodrowego
- kwiecień 2013- styczeń 2014- FOLFIRI- 18 kursów.- SD
- PET - 10.03.14- wznowa miejscowa w kątnicy + przerzuty do wątroby 43 mm
- maj 2014- usunięcie wznowy miejscowej z resekcją odcinkową j. cienkiego. Termoablacja guza wątroby.
- lipiec 2014- PET/CT - wznowa miejscowa w prawym dole biodrowym.

Przypadek 3

- Chory został zakwalifikowany do chemioterapii paliatywnej II linii o składzie:
FOLFOX+bewacyzumab
- Do chwili obecnej chory otrzymał 14 cykli leczenia
- Neuropatia czuciowa G2/G3, redukcja dawki oksaliplatyny + odroczenie chemioterapii

Przypadek 4

- Chory M. S., lat 60, operowany z powodu raka głowy trzustki w styczniu 2013 (operacja sp. Whipple`a)
- H-P: adenocarcinoma G2 pT3 N1 M0 R1 L1 (przerzuty do węzłów chłonnych 5/24, naciek w linii cięcia chirurgicznego), zatory z komórek raka w naczyniach limfatycznych

Chemioterapia uzupełniająca raka trzustki

Komentarz

- Porównywalne wyniki chemioterapii adjuwantowej gemcytabiną i fluorouracylem
 - Przeżycia 5-letnie ok. 20-22%, mOS : 22-23 m-cy
- Redukcja ryzyka nawrotu choroby we wszystkich grupach prognostycznych
 - T1-2 oraz T3-4, N0 oraz N+, R0 oraz R1
- Nie wykazano wyższości stosowania gemcytabiny nad 5-FU:
HR-0.94, P=0.39
 - Trend dla N+ oraz R1 ??
- Trend na korzyść stosowania gemcytabiny
 - Tolerancja leczenia, SAE, intensywność dawki

Przypadek 4

- Chory został zakwalifikowany i poddany radiochemioterapii uzupełniającej z gemcytabiną do dawki 50,4 Gy (1,8Gy/fr) (w dniach 07.03.2013-16.04.2013)
- Hospitalizowany w OOK w dn.18.04.-23.04.2013 z powodu powikłań radiochemioterapii.

Przypadek 4

- Przyjęty do OOK po zakończonym leczeniu radio-chemioterapią w trybie ambulatoryjnym, z powodu powikłań. Zgłasza stałe i napadowe bóle w okolicy nadbrzusza, piekące bóle przełyku podczas połykania, wymioty i nudności. W trakcie leczenia schudł 10 kg.
- Przyjęty do OOK z powodu nasilonych objawów zapalenia śluzówek przewodu pokarmowego, z zaburzeniami metabolicznymi w przebiegu choroby i leczenia.
- Podczas pobytu w oddziale leczony objawowo. Uzyskano poprawę stanu ogólnego i ustąpienie dolegliwości. Chorego w stanie ogólnym dość dobrym wypisano do domu z zaleceniem diety wysokobiałkowej, cukrzycowej, przyjmowania regularnego leków i oszczędnego trybu życia.

Przypadek 4

- Po poprawie stanu ogólnego w czerwcu-lipcu 2013 podano 2 cykle chemioterapii uzupełniającej gemcytabiną w dawkach zredukowanych
- Jednak już w pierwszym kontrolnym KT stwierdzono lokoregionalną wznowę choroby + naciek neo na żołądek oraz jelito grube, wodobrzusze
- Stan ogólny chorego dość dobry, mierne osłabienie, objawy choroby: biegunka (3-4 stolców/dobę)
- Chorego zakwalifikowano do chemioterapii oksaliplatyna+fluorouracyl

Randomizowane badania kliniczne III fazy u chorych na zaawansowanego raka trzustki

Badanie kliniczne	PFS / TTP (m-cy)	OS (m-cy)
Gem + marimastat (Bramhall, 2002)	NA	5.5
Gem + tipifarnib (van Cutsem, 2004)	3.7	6.4
Gem + exatecan (O'Reilly, 2004)	3.7	6.7
Gem + irinotekan (Rocha-Lima, 2004)	3.4	6.3
Gem + pemetreksed (Richards, 2004)	3.3	6.2
Gem + 5-FU bolus (Berlin, 2002)	3.4	6.7
Gem + kapecytabina (Hermann, 2007)	4.8	8.4
Gem + FU/LV (Riess, 2005)	4.9	5.9
Gem + kapecytabina (Cunningham, 2005)	-	7.4
Gem + cisplatyna (Heinemann, 2003)	5.3	7.5
Gem + oksaliplatyna (Louvret, 2004)	5.8	9.0
Gem + oksaliplatyna (Poplin, 2006)	-	5.9
Gem + erlotinib (Moore, 2005)	3.7	6.4

Badanie PRODIGY / ACCORD : Wyniki

Punkt końcowy	FOLFIRINOX	Gemcytabina	HR	P
RR	31.6 %	9.4 %		0.0001
DCR (CR+PR+SD)	70.2 %	50.9 %		0.0003
Mediana PFS	6.4 m-cy	3.3 m-cy	0.47	<0.0001
Mediana OS	11.1 m-cy	6.8 m-cy	0.57	<0.0001

- Odsetek przeżycia 1-rocznego wyniósł : 48.4% vs 20.6%
- Odsetek przeżycia 18-miesięcznego wyniósł : 18.6% vs 6%

Przypadek 4

- Chemioterapię oksaliplatyna+fluorouracyl prowadzono od września 2013 do kwietnia 2014 (progresja choroby)
- Toksyczność hematologiczna umiarkowana, narastanie parametrów wątrobowych, wodobrzusza, pogorszenie stanu ogólnego
- Chorego skierowany do leczenia objawowego w ramach hospicjum domowego

Przypadek 5

- Chory K.L., 64 letni emeryt od ok 5-6 tygodni skarży się na uczucie pełności i wzdęcia brzucha, nasilające się uczucie odbijania, wymioty 2 razy w ciągu 2 ostatnich dni, treścią pokarmową.
- W gastroskopii naciek guzowaty ok. antrum i trzonu ok 2/3 obwodu żołądka-w bad. h-p.- Adenocarcinoma.
- W listopadzie 2013 r. był hospitalizowany z powodu napadu migotania przedsionków. Poza tym nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia

Przypadek 5

- Wywiad rodzinny chorób nowotworowych: brat, ojciec-rak płuca, siostra-rak żołądka.
- Pacjent pali papierosy ok. 50 paczkolet.
- Obecnie przyjmuje: Metocard ZK, Axtil, Agen, Atrox, Kalipoz
- Paliatywne leczenie chirurgiczne: zespolenie omijające

Przypadek 5

- Chory został przyjęty do OOK w dniu 04.05.2014 celem wdrożenia leczenia cytostatycznego.
- Zgłaszał osłabienie apetytu i okresowe bóle nadbrzusza. Mocz i stolec bez patologicznych domieszek.
- W badaniu TK ogniska przerzutowe w obu płatach wątroby, powiększone węzły chłonne wzdłuż żyły głównej dolnej oraz okolicy krzywizny mniejszej żołądka.

Przypadek 5

- Zdiagnozowano HER2-dodatniego raka żołądka
- Chory został zakwalifikowany do leczenia w ramach randomizowanego badania klinicznego III fazy
- Terapia anty-HER2 w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia cytotoksycznego
- Do chwili obecnej chory otrzymał XVI cykli leczenia
- Uzyskano PR

Przypadek 6

- Chory J.C., lat 60, przyjęty do Oddziału Chorób Wewnętrznych z powodu utrzymujących się od 4 m-cy dolegliwości dyspeptycznych, zgagi, pieczenia w dołku podsercowym, wrażenia zalegania pokarmu, występowania nudności i zwracania pokarmu, postępującego chudnięcia
- Wątroba powiększona palpacyjnie
- W gastroskopii zdiagnozowano gruczolakoraka żołądka

Przypadek 6

- Chory został przyjęty do Kliniki Chirurgii z rozpoznaniem raka żołądka, z cechami kacheksji; chorego poddano całkowitemu żywieniu pozajelitowemu i po uzyskaniu poprawy stanu odżywienia poddano leczeniu operacyjnemu
- 18.02.2014 wykonano: gastrektomia, splenektomia, limfadenektomia, gastroesophago-jejunoanastomosis m. Roux-Y

Przypadek 6

- H-P: rak śluzowokomórkowy i rak gruczołowy G3 pT3, przerzuty nowotworowe do węzłów chłonnych 45/50
- Typ rozlany i typ jelitowy wg Laurena, typ II i typ IV wg Goseki
- HER2 – „0”

Metaanaliza GASTRIC 2010

chemioterapia uzupełniająca raka żołądka

- Ocenie poddano dane dotyczące leczenia 3838 chorych (60% wszystkich chorych) z 17 badań klinicznych
- Mediana obserwacji ok. 7 lat

Punkt końcowy	Chir vs Chir+Chem	△	HR 95% CI	P
Odsetek 5-letniego OS	49.6% vs 55.3%	+5.8%	0.82 0.76 – 0.90	< 0.001
Odsetek 10-letniego OS	37.5% vs 44.9%	+7.4%	--	--
Odsetek 5-letniego DFS	48.7% vs 54%	+5.3%	0.82 0.75 – 0.90	< 0.001

The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group

Chemioterapia uzupełniająca w raku żołądka

Wnioski

■ Stopień I

- Bez leczenia uzupełniającego / neoadjuwantowego

■ Stopień II / III (cT3/T4 i/lub N+)

- Europa / USA – standardem jest chemioterapia okołoperacyjna

■ Patologiczny stopień II i III (R0)

- Wschodnia Azja – chemioterapia uzupełniająca
- USA / Europa – D1 – chemioradioterapia uzupełniająca
- USA / Europa – D2 – brak standardu postępowania

■ Patologiczny stopień IV lub R1-2 – leczenie paliatywne

Przypadek 6

- Chorego zakwalifikowano do chemioradioterapii uzupełniającej z zastosowaniem 5-fluorouracylu+leukoworyna (schemat McDonalda) – do 45 Gy (1,8 Gy/fr)
- Radiochemioterapia w dniach 02.06.14-10.07.14.
- Toksyczność: bóle brzucha, zgaga, rak apetytu, osłabienie, biegunka (3-4/dobę)

Metaanaliza badań klinicznych chemioterapia zaawansowanego raka żołądka

- Zidentyfikowano 194 badań klinicznych
- Ocenie poddano 27 badań klinicznych

Leczenie	HR	95% CI
CHTH vs BSC	0.39	0.28 – 0.52
CHTH combo vs CHTH mono	0.83	0.74 – 0.93
FU/Cis/Antra vs FU/Cis	0.77	0.62 – 0.95
FU/Cis/Antra vs FU/Antra	0.83	0.76 – 0.91
CHTH z Iri vs CHTH bez Iri	0.88	0.73 – 1.06

Chemioterapia zaawansowanego raka żołądka

Schemat	RR	Mediana TTP	Mediana OS
IF	32 %	5.0 m-cy	9.0 m-cy
XP	41 %	5.6 m-cy	10.5 m-cy
PF	29 %	5.0 m-cy	9.3 m-cy
TCF	37 %	5.6 m-cy	9.2 m-cy
CF	25 %	3.7 m-cy	8.6 m-cy
ECF	40.7 %	6.2 m-cy	9.9 m-cy
EOF	42.4 %	6.5 m-cy	9.3 m-cy
ECX	46.4 %	6.7 m-cy	9.9 m-cy
EOX	47.9 %	7.0 m-cy	11.2 m-cy

Przypadek 6

- 04.08.2014 zakończono chemioradioterapię uzupełniającą
- W KT z dnia 18.12.2014 oraz MRI z dnia 13.01.2015 podejrzenie nawrotu choroby
- Wodobrzusze, podejrzenie wznowy miejscowej, zatarcie tkanek tłuszczowych przestrzeni zaotrzewnowej i krezki, płyn w obu jamach opłucnowych
- Wzrost markerów CA-72.4 oraz CA 19.9

Przypadek 6

- Wykonano torakocentezę prawostronną (25.02.15) oraz lewostronną (26.02.15)
- Powikłanie: odma opłucnowa lewostronna – nie wymagająca interwencji chirurgicznej
- Chorego zakwalifikowano do I linii leczenia cytotoksycznego
- Podano I cykl chemioterapii CLF1
- Po I cyklu uogólniona reakcja uczuleniowa

Epidemiologia

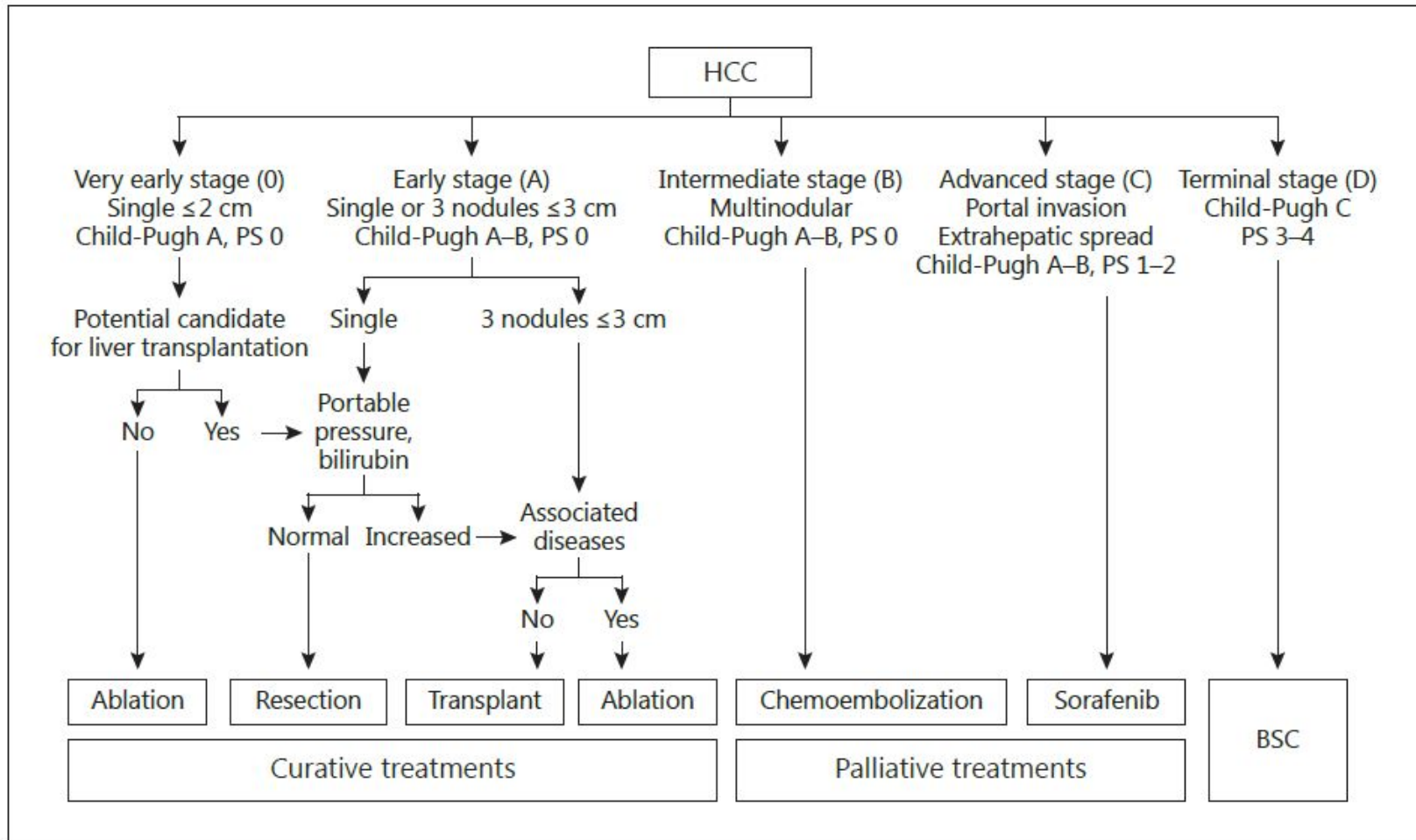
- Rak wątrobowokomórkowy (HCC) jest globalnie piątym co do częstości nowotworem złośliwym
- HCC jest trzecią co do częstości przyczyną zgonów spośród nowotworów złośliwych
- Rocznie jest diagnozowane na świecie ponad 600 tys. przypadków, większość w Azji Wschodniej
 - Dystrybucja zachorowań odpowiada częstości infekcji HBV i HCV
- Częstość zachorowań na HCC na świecie rośnie

HCC: istotne fakty

- HCC to w istocie 2 choroby: rak wątrobowokomórkowy i marskość wątroby (ok. 90% przypadków)
 - Marskość może limitować wybór metody leczenia i pogarszać tolerancję leczenia przez chorego
- Staging: badania obrazowe, ocena czynności syntetycznej wątroby, obecność nadciśnienia wrotnego, ocena PS

Leczenie HCC

Klasyfikacja Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)



Kryteria radykalnego leczenia HCC

BCLC stadium 0 i A

- Resekcja chirurgiczna:
 - Idealnie u chorych bez marskości wątroby, z pojedynczą zmianą w wątrobie i PS 0, bez istotnego klinicznie nadciśnienia wrotnego, z poziomem bilirubiny w surowicy w normie
 - W wybranych przypadkach możliwa resekcja większej ilości zmian lecz ryzyko nawrotu choroby jest istotnie większe
- Nawrót choroby u 50% - 70% chorych w 5-letniej obserwacji
- Chorzy nie zakwalifikowani do leczenia chirurgicznego: ablacja / TACE (także u chorych oczekujących na transplantację wątroby)

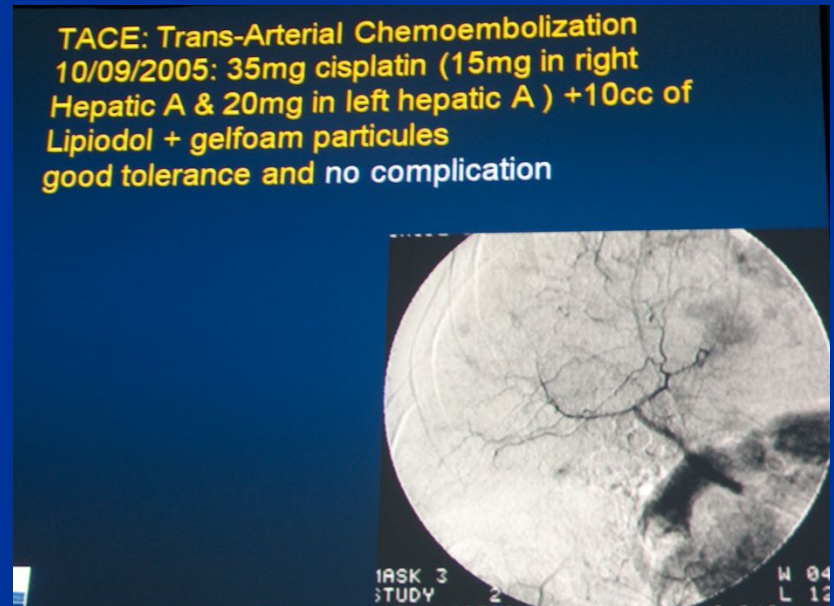
Transplantacja wątroby

- Leczenie HCC i marskości wątroby
- Kryteria mediolańskie (1 zmiana < 5 cm, 3 zmiany < 3 cm)
- 5-letnie DFS i OS ponad 70%
- Jeśli czas oczekiwania > 6 miesięcy : strategia zmniejszająca *drop-out* (przezskórna ablacja / TACE)

Mazzaferro NEJM 1996
Bismuth Semin Liver Dis 1999
Llovet Hepatology 1999
Jonas Hepatology 2001

Prześwietlnicza chemoembolizacja (TACE) BCLC stage B

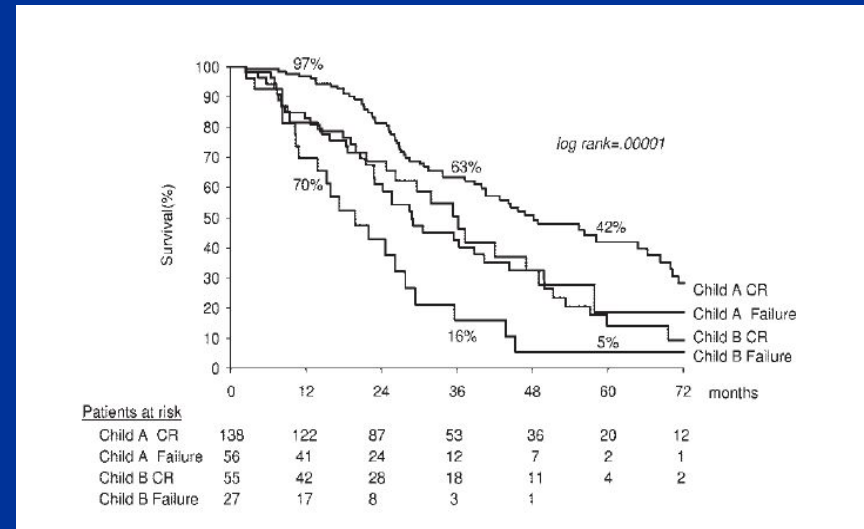
- RR 35-42% i wydłużenie OS w wybranej grupie chorych
 - Child A (B)
 - Drożna żyła wrotna
 - HCC ograniczony do wątroby
 - Bez niewydolności nerek
- Zespół po-embolizacyjny



Przezkórna ablacja

iniekcja etanolu (PEI) lub przezkórna termoaablacja (RFA)

- Do 5 zmian do 5 cm średnicy
- Miejscowa kontrola choroby:
 - Skuteczność RFA porównywalna do PEI w HCC ≤ 2 cm
 - Większa skuteczność RFA niż PEI w HCC > 2 cm
- Uszkodzenie dróg żółciowych
- Ryzyko rozsiewu choroby



Przypadek 7

- Chora D.W., 22-letnia, została przyjęta do Oddziału Ginekologii Onkologicznej Białostockiego Centrum Onkologii w grudniu 2011 roku celem leczenia operacyjnego zmiany guzowatej jajnika prawego.
- Chora była diagnozowana i leczona od 10 miesięcy przez ginekologa w miejscu zamieszkania z powodu zatrzymania miesiączki.
- Wykonane ultrasonograficzne badanie przezpochwowe uwidocznilo guz prawego jajnika. Wykonano tomografię komputerową miednicy małej.

Przypadek 7

- Badanie KT potwierdziło obecność lito-torbielowatego guza w rzucie prawego jajnika o wymiarach 87x56mm. Badanie KT wykazało jednocześnie obecność guzkowego rozsiewu wewnątrzotrzewnowego, przy czym największy z guzków miał wymiar 27 mm.
- Całość obrazu KT sugerowała obecność nowotworu jajnika prawego z przerzutami do otrzewnej.

Przypadek 7

- Chora była w bardzo dobrym stanie ogólnym.
- Poza problemami ginekologicznymi nie była leczona z powodu innych schorzeń.
- Wykonane badania laboratoryjne (w tym ocena stężenia antygenu Ca-125 w osoczu krwi) nie ujawniły istotnych odchyleń od stanu prawidłowego.
- Obraz rentgenowski klatki piersiowej był prawidłowy, natomiast w badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono obecność obszaru hypoechogenego w prawym płacie wątroby modelującego szyję pęcherzyka żółciowego i prawą nerkę, o wymiarach 84x90 mm.

Przypadek 7

- Chora została zakwalifikowana do laparotomii, którą wykonano 19 grudnia 2011 roku.
- Śródoperacyjnie stwierdzono guz wątroby o średnicy około 10 cm oraz guz jajnika prawego o średnicy około 7cm naciekającego prostnicę, jajowód, macicę, otrzewną, sieć oraz zatokę Douglasa.
- Pobrano materiał do histopatologicznego badania śródoperacyjnego z guza wątroby oraz z guza jajnika.

Przypadek 7

- Wynik badania śródoperacyjnego – nieokreślony rodzaj choroby z powodu trudności diagnostycznych, do badania rutynowego.
 - Ze względu na kruchość guza, jego bogate unaczynienie oraz obfite krwawienie podczas próby odpreparowywania guza jajnika odstąpiono od jego usuwania. Przebieg pooperacyjny bez powikłań.
- Sugestie co do rozpoznania różnicowego obejmowały zmiany o charakterze: *steroid tumour*, *hepatocellular carcinoma*, *adrenal cortical carcinoma*.
- Preparaty histopatologiczne skierowano na konsultację do Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie, gdzie ustalono, iż obraz mikroskopowy odpowiada *carcinoma hepatocellulare* (o dobrym i średnim zróżnicowaniu)

Przypadek 7

- U chorej nie stwierdzono w wywiadzie chorób wątroby takich jak: wirusowe zapalenie wątroby, marskość, czy stłuszczenie. Nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-HCV i antygeny HBsAg.
- Chora znajdowała się w klasie A według klasyfikacji Child-Pugh (prawidłowe stężenie bilirubiny, albumin, prawidłowe wartości czasu protrombinowego, nie stwierdzono obecności wodobrzusza i encefalopatii).

Przypadek 7

- Stan chorej był bardzo dobry – „0” według skali ECOG.
- Pacjentka nie zgłaszała istotnych klinicznie dolegliwości.
- Z odchyleń w badaniu przedmiotowym stwierdzono powiększoną wątrobę z wyczuwalnym przez powłoki twardym, niebolesnym guzem o średnicy ponad 10 cm.
- W badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieznacznie podwyższenie stężenia transaminaz i LDH, pozostałe parametry były w normie.
- Stężenie AFP wynosiło 114,4 ng/ml (norma do 7 ng/ml).

Badanie kliniczne III fazy SHARP

zaawansowany HCC, N=602, Child A

	Sorafenib	Placebo
PR	7 (2.3%)	2 (0.7%)
SD	211 (71%)	204 (67%)
PD	54 (18%)	73 (24%)
Odsetek chorych wolnych od progresji w okresie 4 miesięcy	62%	42%
Mediana PFS	5.5 m-cy	2.8 m-cy
Mediana OS	10.7 m-cy	7.9 m-cy

* Odpowiedź na leczenie: skala RECIST, ocena niezależnych ekspertów

** Czas do progresji objawowej choroby (FSH18-TSP): brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami, P=0.77

Wskazania do sorafenibu anno 2009

- BCLC stage C
 - Nieoperacyjny HCC
 - Brak lub wyczerpane możliwości zastosowania terapii miejscowej (PEI/RFA lub TACE)
- Wyłącznie (?) u chorych z grupy Childa A

Przypadek 7

- Chorą zakwalifikowano do terapii sorafenibem
- Terapię prowadzono od 24.01.2012 roku
- Działania niepożądane: plamisto-grudkowa wysypka skórna G3, HFS G3, leczenie przerwano na okres 2 tygodni. Stosowano leczenie miejscowe oraz przeciwalergiczne.
- Terapię wznowiono w dawce 600 mg/dobę.
- Nadal wysypka skórna G1 HFS G2. Po 3 miesiącach leczenia całkowite wyłysienie oraz okresowo biegunka G1.
- Po kolejnych 3 miesiącach terapii sorafenibem włosy odrosły i nie obserwowano nawrotu wyłysienia do końca terapii, natomiast objawy zespołu ręka-stopa oraz biegunka utrzymywały się do końca leczenia w stopniu G1.

Przypadek 7

- W kontrolnych badaniach tomografii komputerowej obserwowano stabilizację choroby.
- Uzyskano również obniżenie stężenia AFP.
- W grudniu 2012 roku stwierdzono PD: istotne powiększenie guza jajnika, zmiany przerzutowe w wątrobie oraz zmiany przerzutowe w otrzewnej.
- Stwierdzono również wzrost stężenia AFP oraz wzrost parametrów wątrobowych.
- Z powodu progresji choroby zakończono terapię sorafenibem

Progresja w trakcie/po leczeniu sorafenibem

■BSC

■Badania kliniczne

■Poza badaniami klinicznymi: chemioterapia

- U młodych chorych w dobrym stanie ogólnym z szybką progresją choroby (GEMOX, FOLFOX, doksorubicyna, FU, kapecytabina...)
- Brak przekonujących danych świadczących o skuteczności tej metody leczenia

Przypadek 7

- W styczniu 2013 roku zakwalifikowano chorą do II linii leczenia paliatywnego - chemioterapia DCF (doksorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna).
- Do maja 2013 roku łącznie podano 5 cykli chemioterapii DCF.
- Leczenie powikłane było występowaniem biegunki w stopniu 1 według skali NCI CTC oraz zaburzeniami widzenia i ruchomości gałek ocznych. Toksyczność oczną wiązano ze stosowaniem infuzji dożylnych cisplatyny.
- Uzyskano SD + normalizacja parametrów wątrobowych oraz obniżenie stężenia AFP.
- W związku z nasilającą się toksycznością leczenia zakończono chemioterapię według programu DCF.

Przypadek 7

- Po 8 miesiącach stwierdzono progresję choroby.
- Chorą zakwalifikowano do III linii leczenia – chemioterapia GEMOX (gemcytabina+oksaliplatyna)
- Dotychczas (luty 2015) podano III cykle leczenia.
- Toksyczność: bóle brzucha, dyzuria, biegunka G1, ponownie toksyczność oczna.

Uzupełniająca chemioterapia Mięsaki tkanek miękkich

Uzupełniająca chemioterapia

- Wyniki metaanalizy obejmującej 14 badań klinicznych i 1568 chorych na MTM poddawanych pooperacyjnej CTH z użyciem doksorubicyny wykazały poprawę w zakresie czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby o 10% (różnica znamionna) oraz czasu przeżycia całkowitego o około 6% (różnica nieznamionna).

Uzupełniająca chemioterapia

- Nie ma jednoznacznych dowodów na poprawę rokowania chorych po zastosowaniu uzupełniającej CTH
- W indywidualnych przypadkach MTM o średnicy powyżej 5 cm i wysokim stopniu złośliwości histologicznej (G3) można podjąć decyzję o zastosowaniu leczenia uzupełniającego (szczególnie w chemiowrażliwych typach histologicznych, np. *synovial sarcoma*) lub skojarzeniu CTH z hipertermią (wyniki badania z randomizacją chorych wykazały poprawę RFS).

Uzupełniająca chemioterapia

- W jednym badaniu klinicznym z losowym doborem chorych (MTM G2–3, położone podpowięziowo, wielkość > 5 cm) wykazano, że regionalna hipertermia w skojarzeniu z uzupełniającą CTH poprawia kontrolę miejscową i przeżycia wolne od nawrotu choroby (możliwy sposób postępowania).

Uzupełniająca chemioterapia

- W przypadku miejscowo zaawansowanych MTM o lokalizacji kończynowej jedną z opcji jest przedoperacyjne zastosowanie izolowanej perfuzji kończynowej cytostatykiem w hipertermii.

Chemioterapia paliatywna

Mięsaki tkanek miękkich

- W przypadku rozsiewu choroby można wyodrębnić chorych z:

- pierwotnie operacyjnymi przerzutami ograniczonymi do jednego narządu (głównie płuc), u których należy rozważyć wstępną CTH, chirurgiczne wycięcie przerzutów i następową CTH;
- bardziej zaawansowanymi i nieresekcyjnymi przerzutami, w przypadku których postępowanie powinno być indywidualizowane (CTH, RTH, leczenie objawowe).

- Podstawą standardowej CTH pierwszej linii są antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna).
 - Aktywność wykazują również ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel oraz trabektedyna w ramach drugiej linii leczenia.
 - Wyniki klinicznych badań nie wykazały istotnej przewagi wielolekowej CTH nad monoterapią i schematy wielolekowe (np. doksorubicyna i dakarbazyna) można jedynie rozważać w wybranych typach histologicznych o dużej chemiowrażliwości.

- Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznym typach histologicznych MTM

- taksoidy — angiosarcoma; gemcytabina ± docetaxel — leiomyosarcoma; trabectedyna — myxoid/round cell liposarcoma lub leiomyosarcoma; ifosfamid — synovial sarcoma;
- imatynib — dermatofibrosarcoma protuberans; sunitynib — alveolar soft part sarcoma; inhibitory mTOR — PEC-oma/lymphangiomyomatosis; kryzotynib — inflammatory myofibroblastic tumor z obecnością translokacji ALK.
- ostatnio zarejestrowanym lekiem do stosowania u chorych na zaawansowane MTM (inne niż liposarcoma) po niepowodzeniu wcześniejszej CTH jest pazopanib — wyniki badania z losowym doбором chorych wykazały poprawę mediany PFS o ok. 3 miesiące oraz poprawę mediany OS o ok. 2 miesiące

GIST

- Rzadkie nowotwory (9-15/milion/rok), 80%
wszystkich mięsaków przewodu pokarmowego
- Prekursorem jest komórka Cajala odpowiedzialna za motorykę przewodu pokarmowego
- Umiejscowienie – 60-70% żołądek, 20-30% jelito cienkie, pozostałe: krezka, jelito grube, otrzewna, odbytnica, wyrostek robaczkowy i in.
- CD117+ (>95%), CD 34+ (70%)
- Oporność na klasyczną chemioterapię (poniżej 10% RR)

Marzec 2000 r., Uniwersytet w Helsinkach

- 54-letnia chora cierpi z powodu nawrotowego, przerzutowego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego
 - W 1996 r. chorą poddano resekcji żołądka, sieci większej i fragmentu otrzewnej
 - Następnie 3-krotnie poddawano chorą metastazektomii: usunięto m. in. liczne przerzuty z wątroby, jajnika i otrzewnej
 - Z powodu przerzutów do wątroby chora otrzymywała chemioterapię MAID, talidomid i interferon- α , bez istotnej odpowiedzi na leczenie
- Chora wyraziła pisemną, świadomą zgodę na terapię z udziałem STI571 (imatynib)

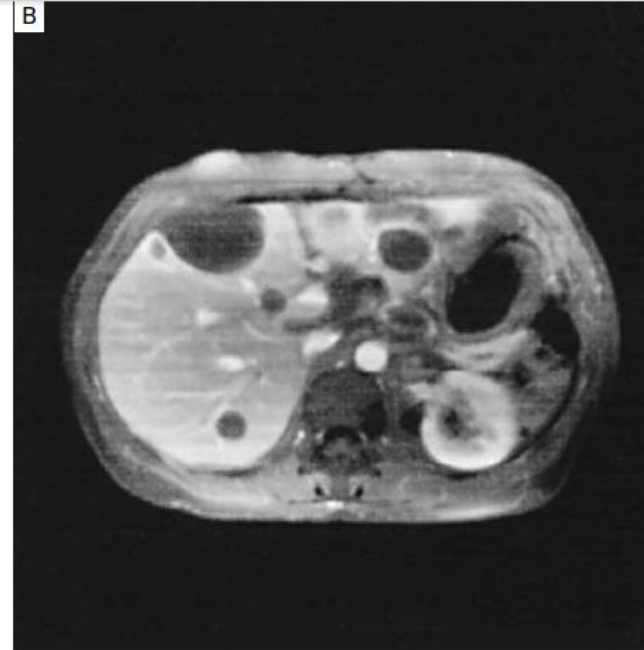
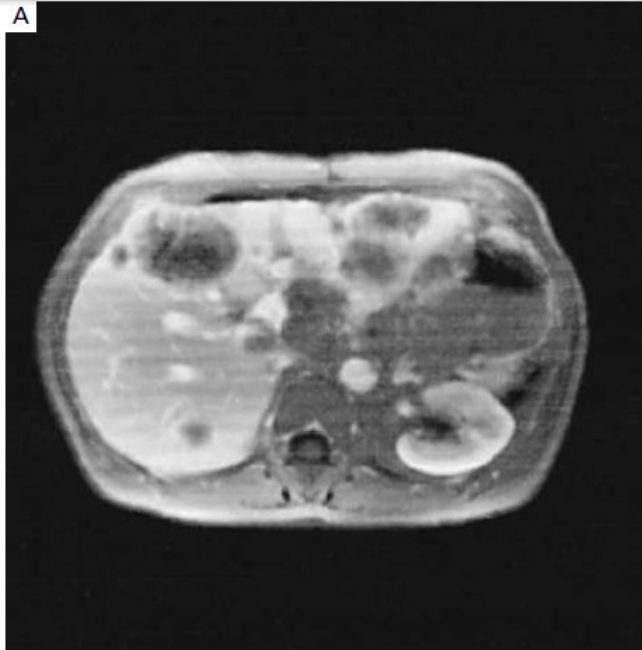


Figure 1. Transaxial Gadolinium-Enhanced T₁-Weighted MRI Studies of the Upper Abdomen.

Before STI571 therapy (Panel A), multiple metastatic lesions were present in the liver. Contrast enhancement of the metastases was highly heterogeneous, with strong enhancement at the periphery. Enhancement was less intense in the central parts of the metastases, suggesting necrosis. After four weeks of treatment with STI571 (Panel B), the metastases had a cyst-like appearance. After eight months of treatment (Panel C), the metastases were smaller, and some had disappeared.

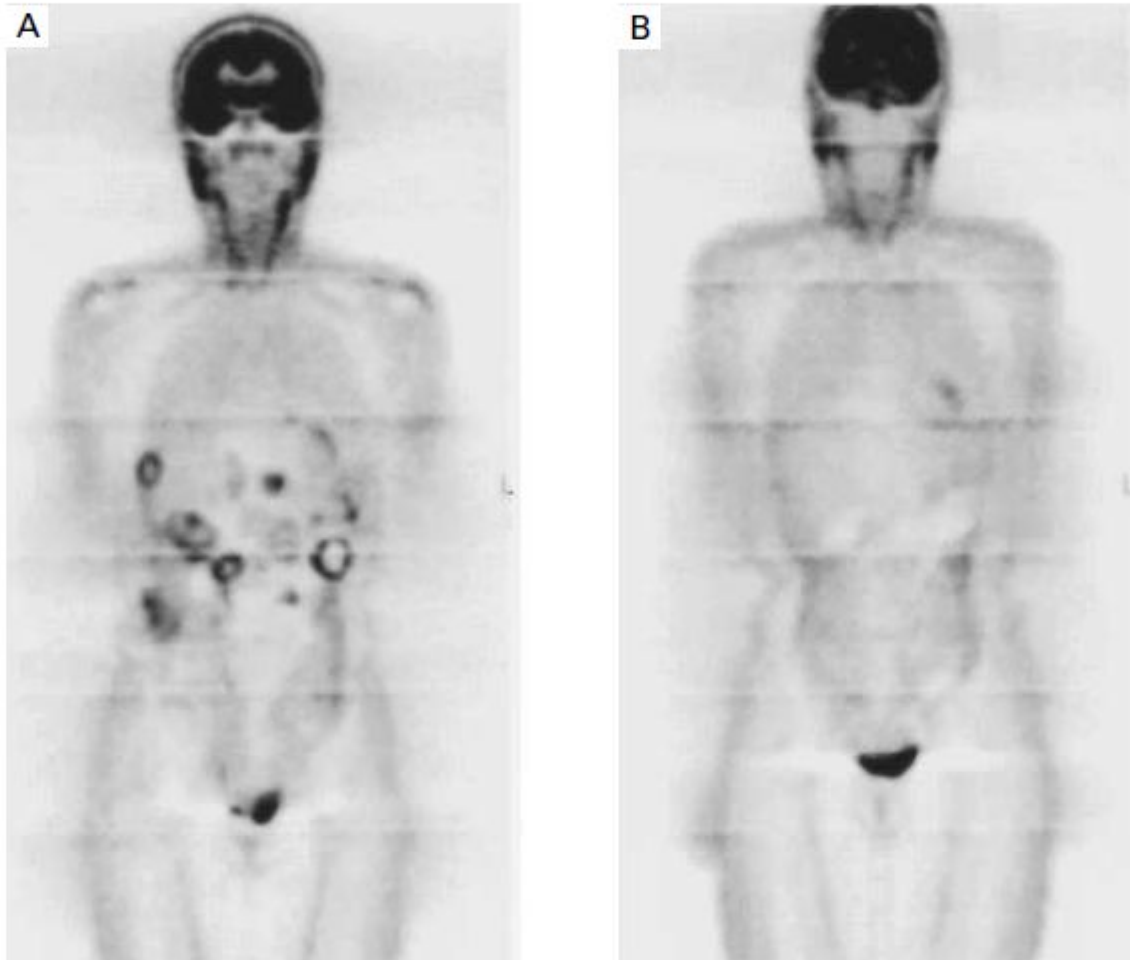
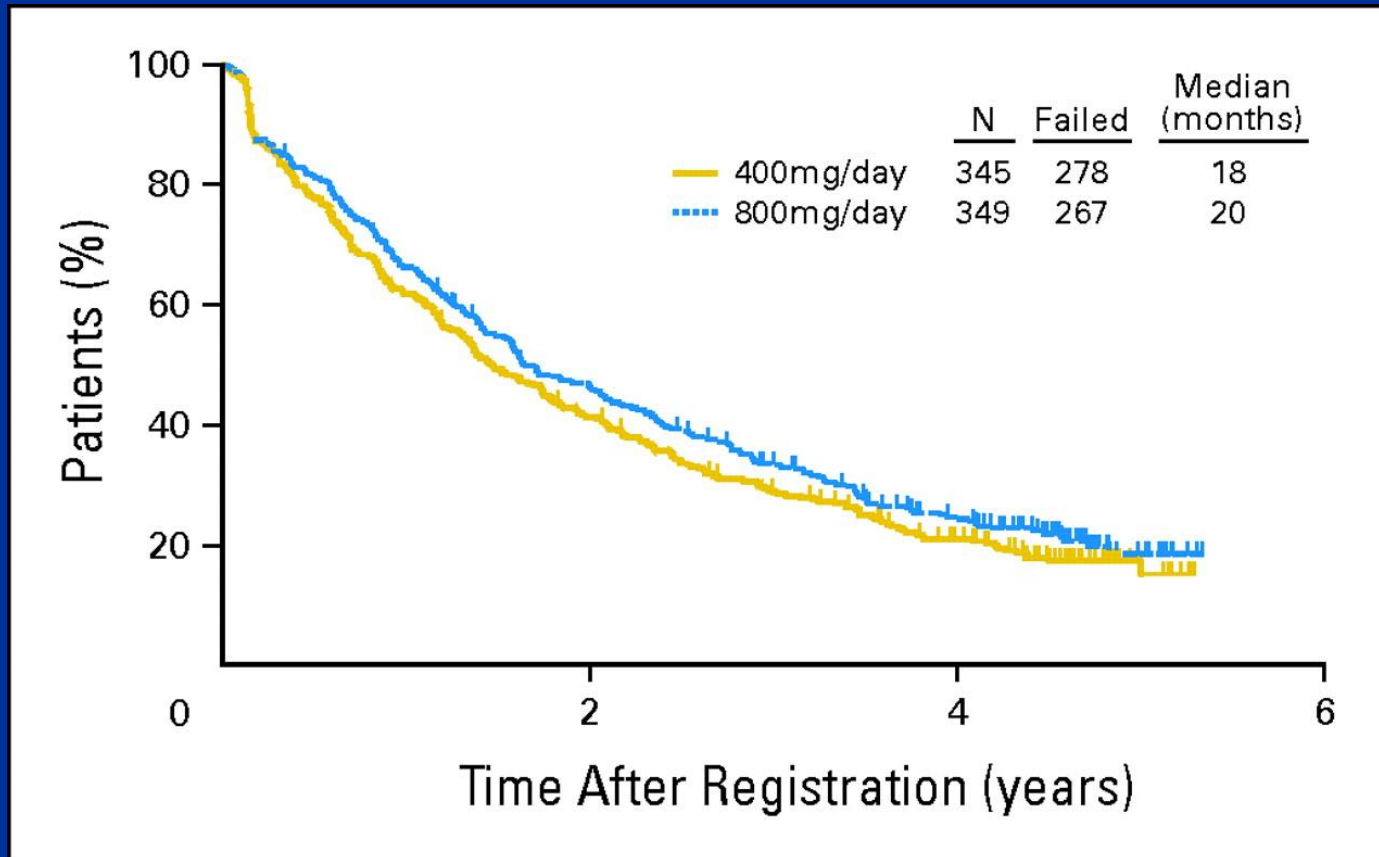


Figure 2. PET Studies with [^{18}F]Fluorodeoxyglucose as the Tracer.

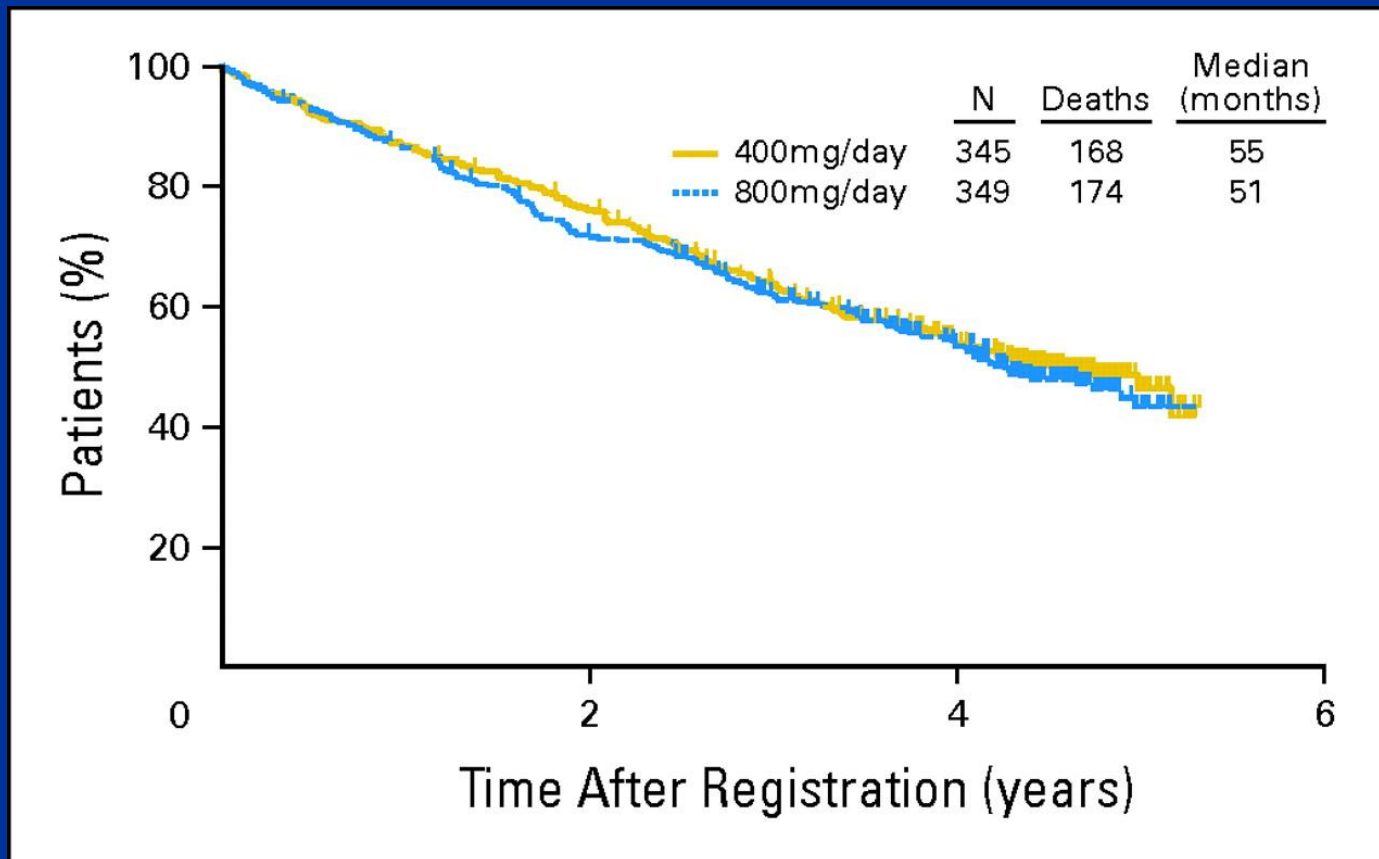
Before STI571 therapy (Panel A), there were multiple metastases in the liver and upper abdomen. There was also marked retention of [^{18}F]fluorodeoxyglucose in the right renal pelvis and ureter, a finding indicative of hydronephrosis. After four weeks of treatment (Panel B), there was no abnormal uptake of tracer in the liver or right kidney.

- W momencie publikacji tego raportu odpowiedź na leczenie imatynibem utrzymywała się przez 11 miesięcy
- Terapia była dobrze tolerowana przez chorą, zgłaszała ona jedynie nieznacznie nasilone dolegliwości dyspeptyczne i nieznacznie zwiększoną częstość wypróżnień

Badanie kliniczne SWOG S003: PFS



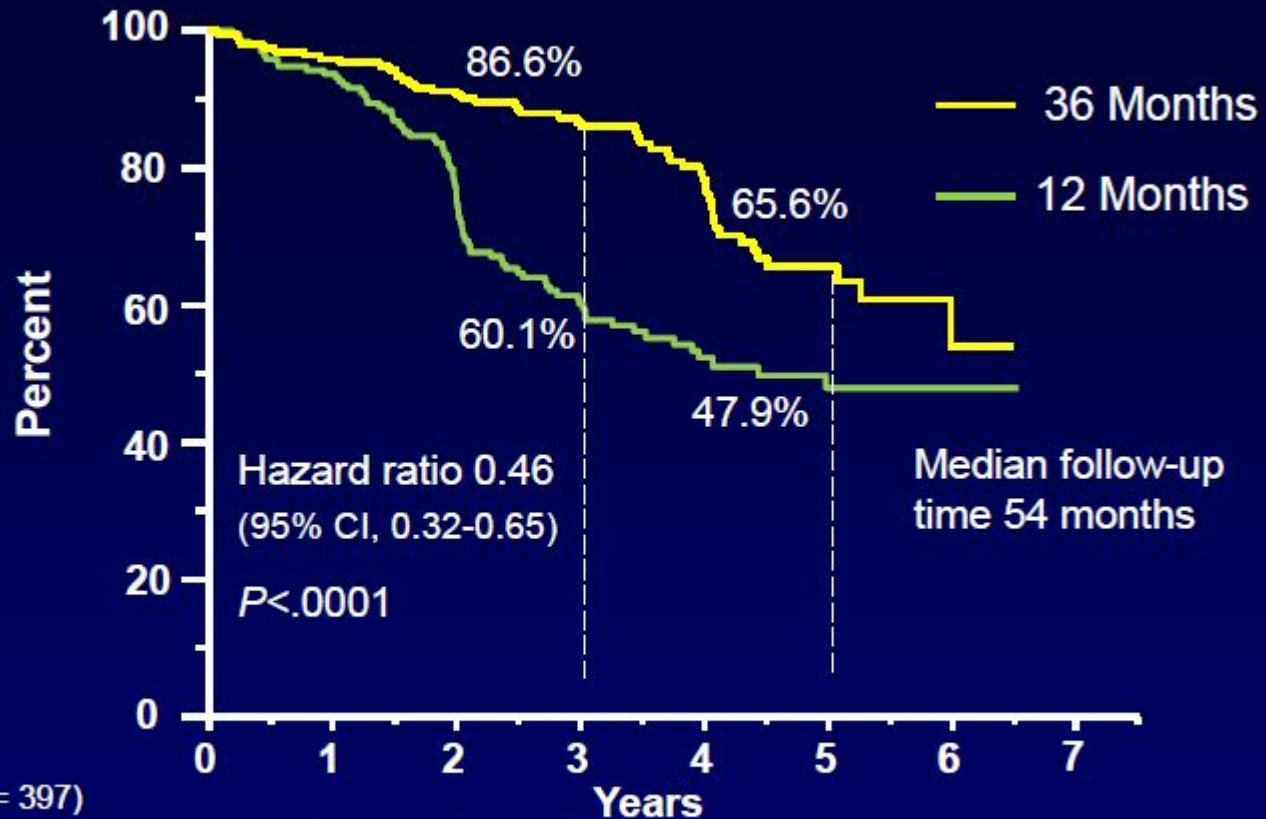
Badanie kliniczne SWOG S003: OS



Badanie kliniczne III fazy SSGXVIII

- Histologicznie potwierdzony KIT+ GIST
- Imatynib 400 mg/d przez 12 *vs* 36 miesięcy
- Pierwszorzędowy punkt końcowy: RFS, drugorzędowe: m. in.: OS, bezpieczeństwo leczenia
- Kryteria włączenia: Wysokie ryzyko nawrotu GIST wg zmodyfikowanego Konsensusu:
 - Wielkość guza > 10 cm *lub*
 - > 10 mitoz / 50 HPF *lub*
 - Wielkość guza > 5 cm i > 5 mitoz / 50 HPF *lub*
 - Pęknięcie torebki guza

RFS (ITT)



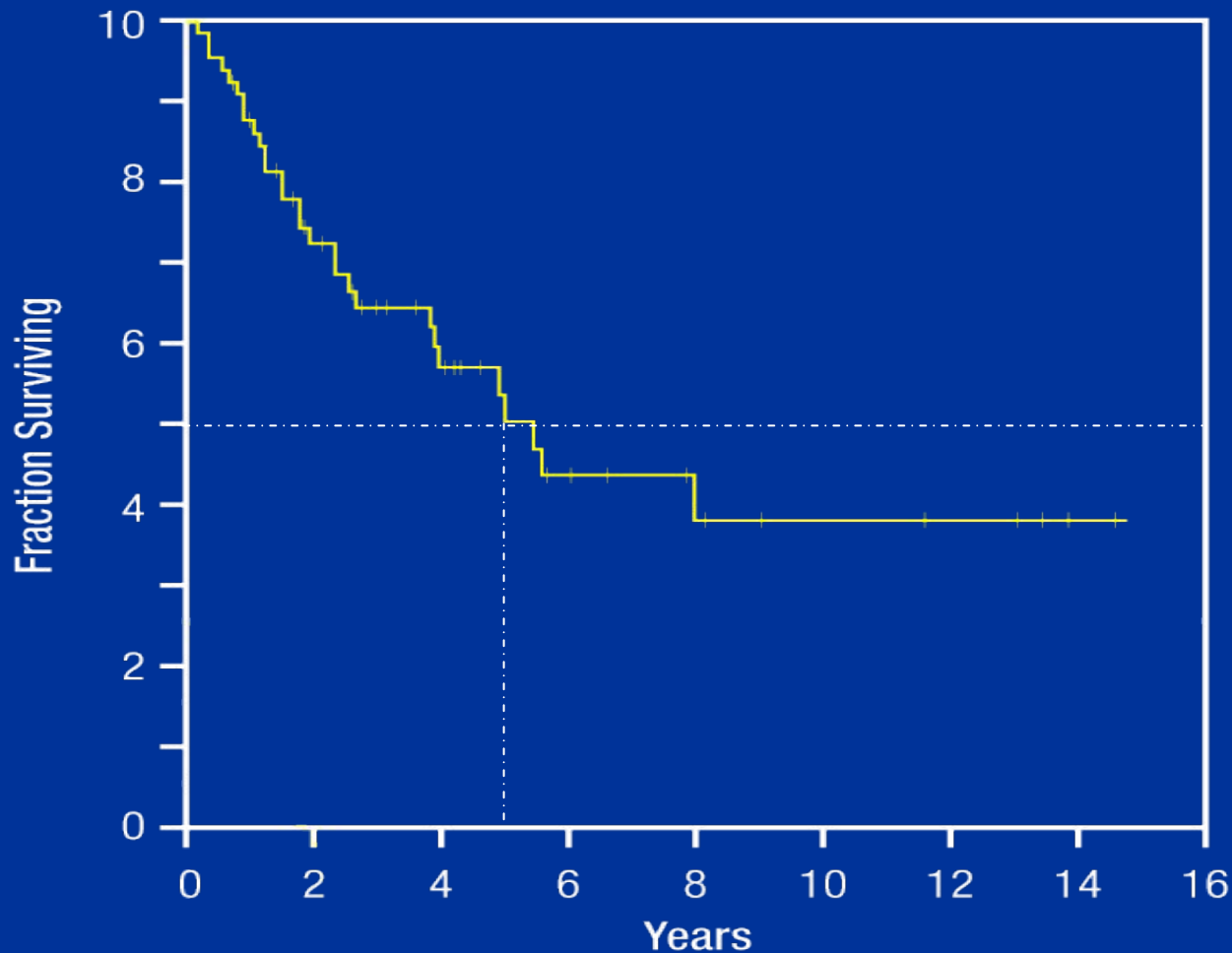
No. at risk (n = 397)

36 Months of imatinib	198	184	173	133	82	39	8	0
12 Months of imatinib	199	177	137	88	49	27	10	0

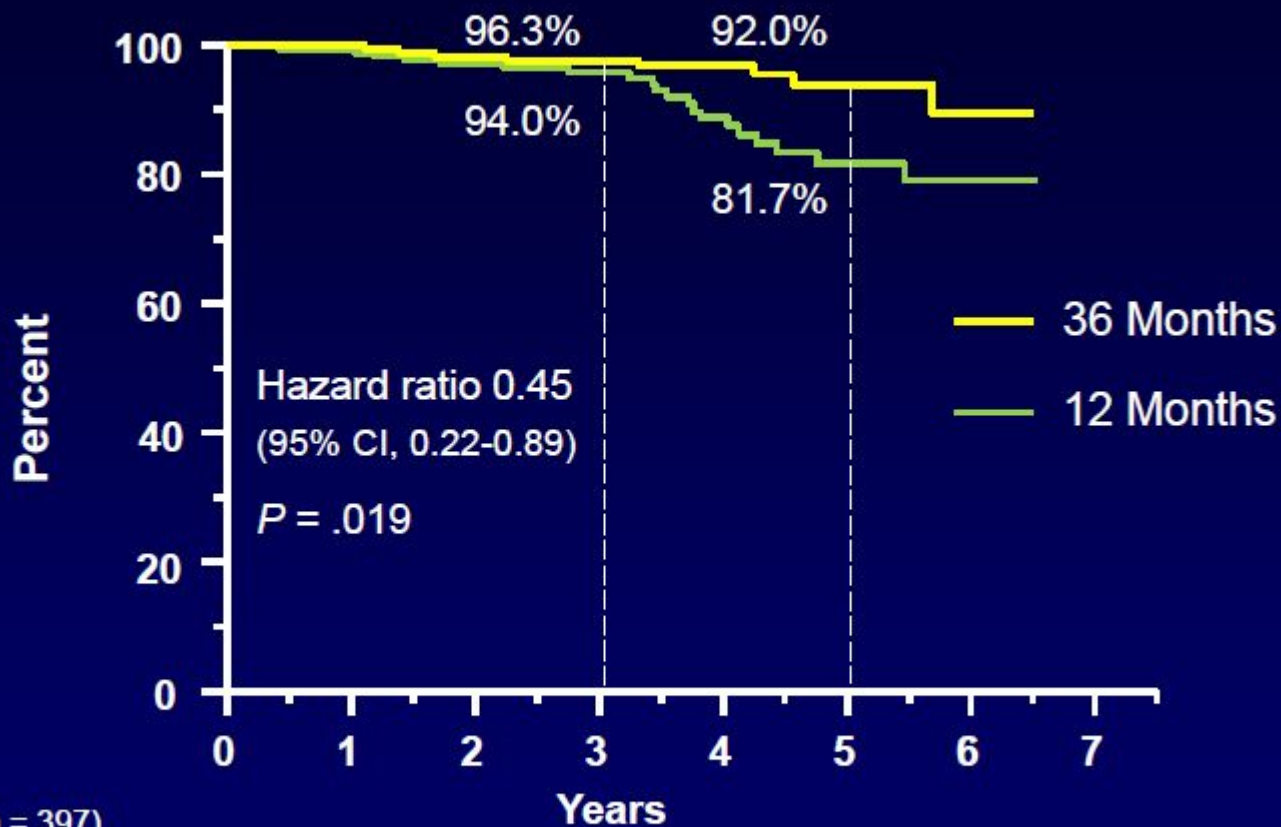
Joensuu H, et al. *J Clin Oncol.* 2011;29(suppl): Abstract LBA1.

Czas przeżycia chorych z pierwotnym GIST po leczeniu chirurgicznym (N = 80)

Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 54%; 35% jeśli guz ≥ 10 cm



OS (ITT)



No. at risk (n = 397)

	0	1	2	3	4	5	6	7
36 Months of imatinib	198	192	184	152	100	56	13	0
12 Months of imatinib	199	188	176	140	87	46	20	0

Joensuu H, et al. *J Clin Oncol.* 2011;29(suppl): Abstract LBA1.