



Sistemsko zdravljenje raka

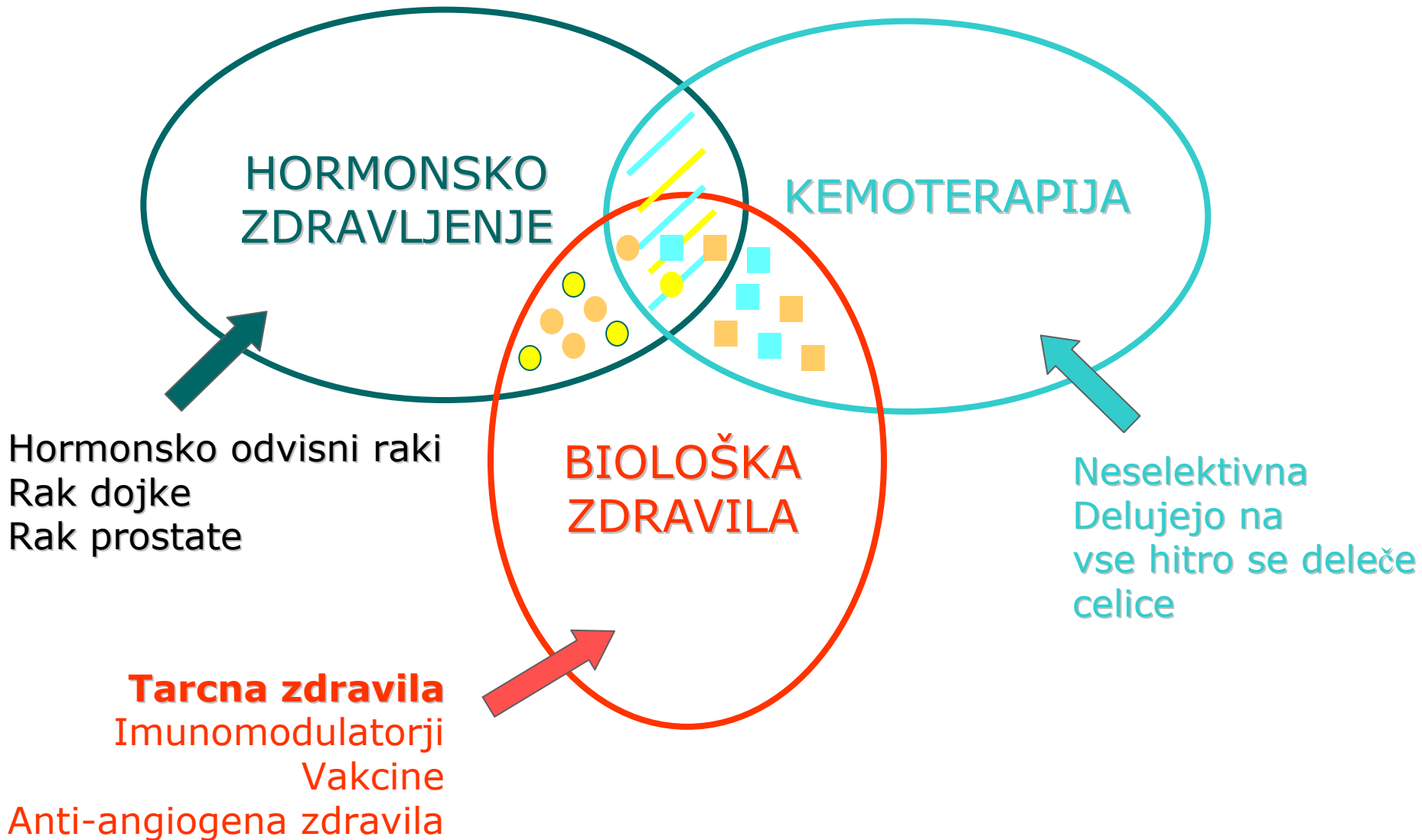
Prof.dr. Tanja Čufer, dr.med.
Onkološki inštitut

Ljubljana, 2006

Zgodovina zdravljenja raka



Sistemsko zdravljenje raka



Domet sistemskega zdravljenja

S sistemskim zdravljenjem v napredovalem stadiju ozdravljivi raki

- Leukemije in limfomi
- Germinalni tumorji (rak testisa, določeni raki jajčnikov)
- Otroški tumorji

Domet sistemskega zdravljenja

Sistemsko zdravljenje ob radikalnem lokalnem zdravljenju značilno zveča možnost ozdravitve

- Rak dojke
- Rak jajčnikov
- Rak debelega črevesa
- Osteogeni sarkom
- Rak glave in vratu
- Rak materničnega vratu
- Rak pljuč

Domet sistemskega zdravljenja

Sistemsko zdravljenje v lokalno razširjenem ali razsejanem stadiju omogoča dolgotrajne zazdravitve

- Rak dojke
- Rak jajčnikov
- Rak prostate
- Rak debelega črevesa
- GIST (gastrointestinalni stromalni raki)
- Rak sečnika
- Rak želodca
- Rak pljuč
- Rak ledvic

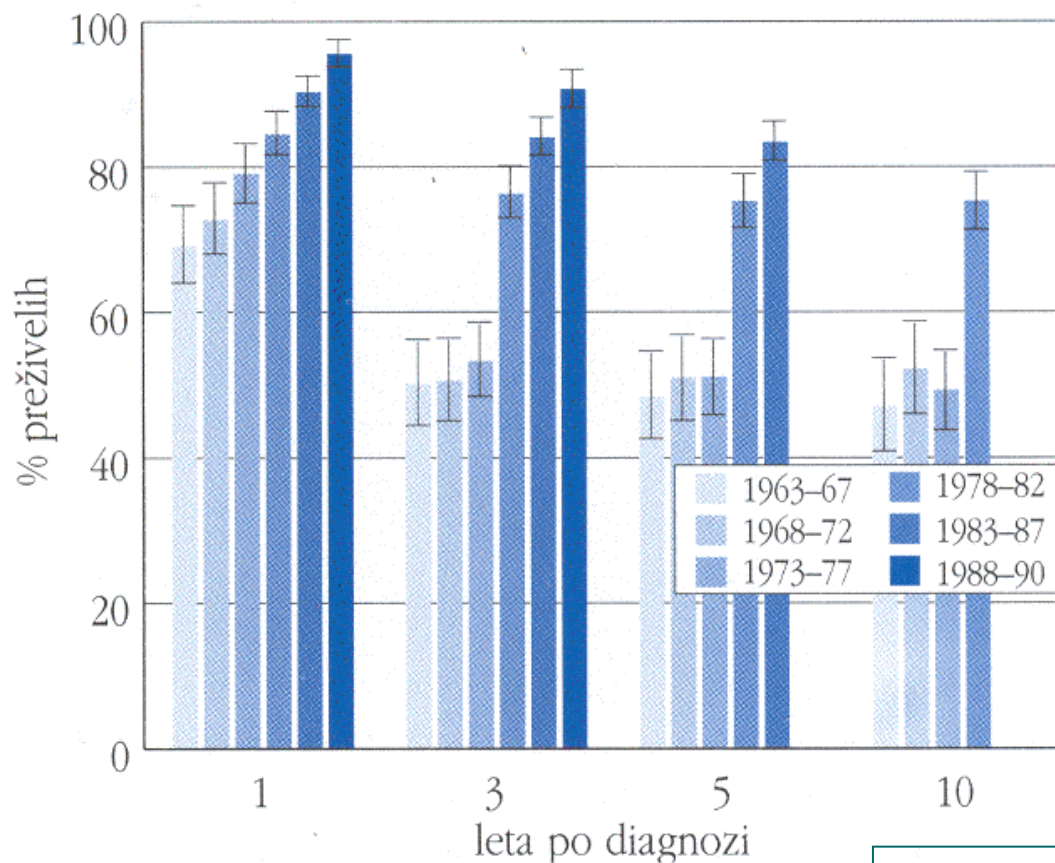
Domet sistemskega zdravljenja

Sistemsko zdravljenje je le izjemoma učinkovito

- Rak trebušne slinavke
- Maligni melanom
- Sarkomi mehkih tkiv

Rak testisa

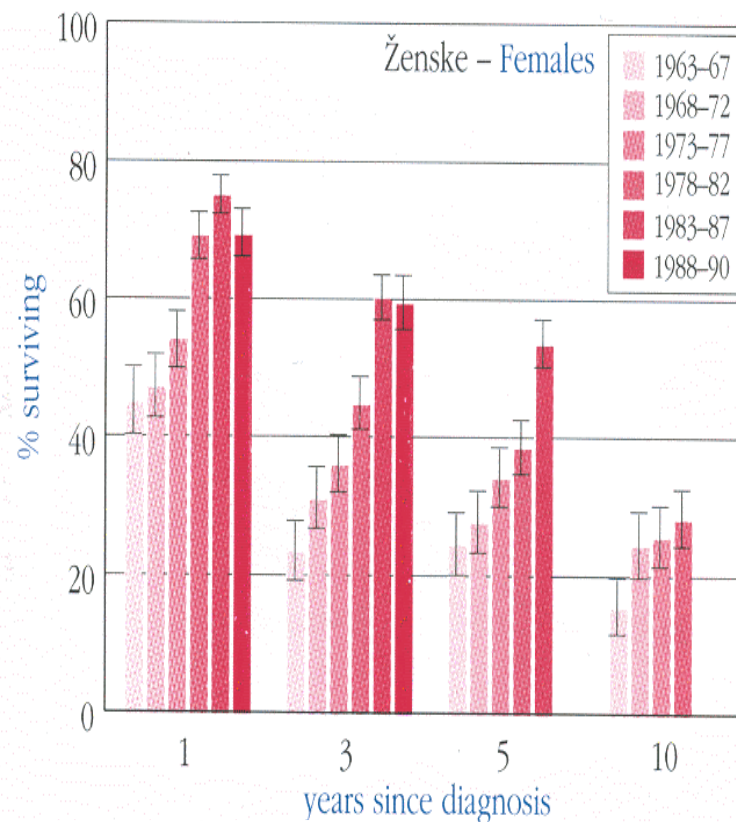
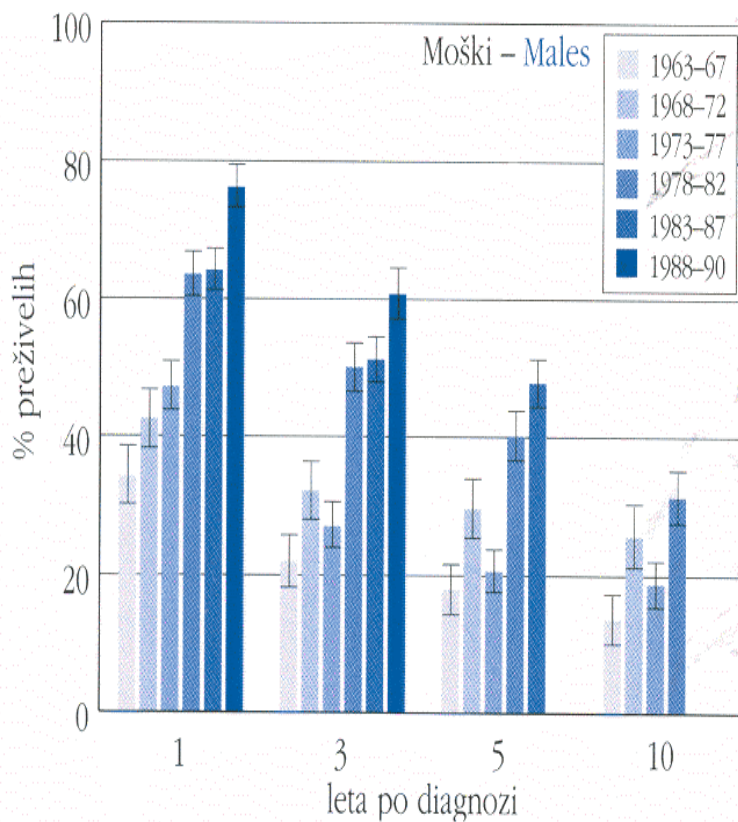
5-LETNO RELATIVNO PREŽIVETJE 98-02 = 97%



Podatki registra raka za Slovenijo

Ne-Hodgkinovi limfomi

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



Hodgkinov limfom

5-LETNO RELATIVNO PREŽIVETJE 88-90:75-78%

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

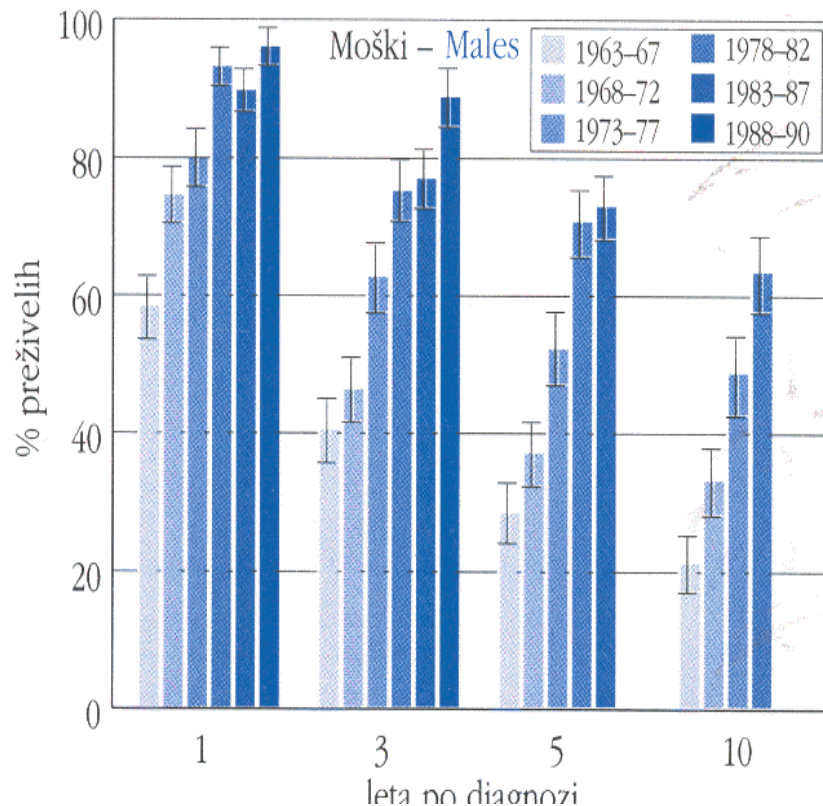
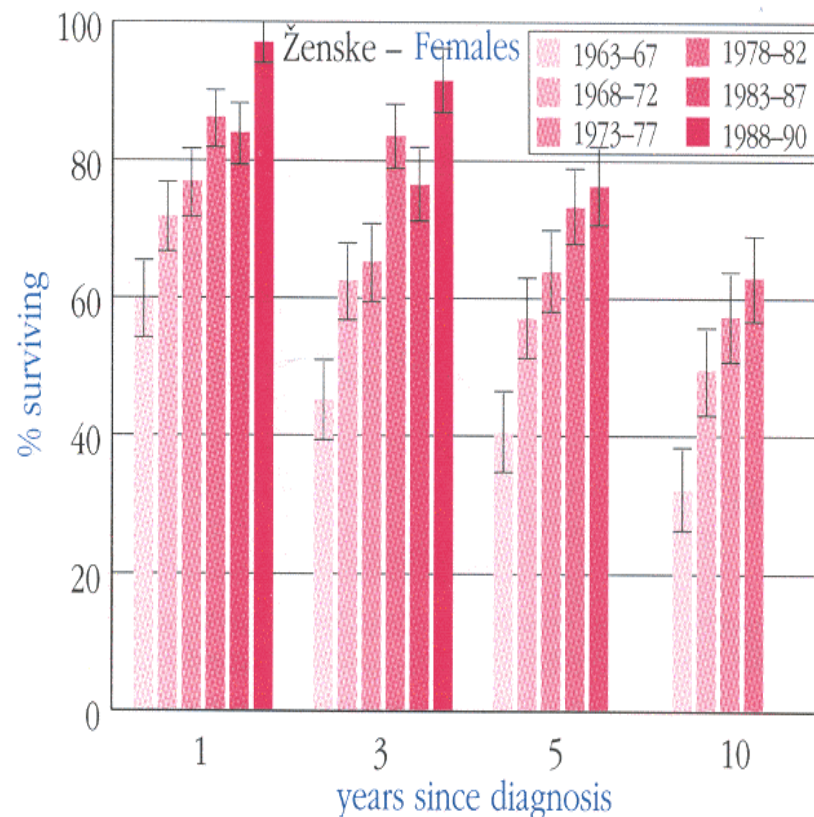
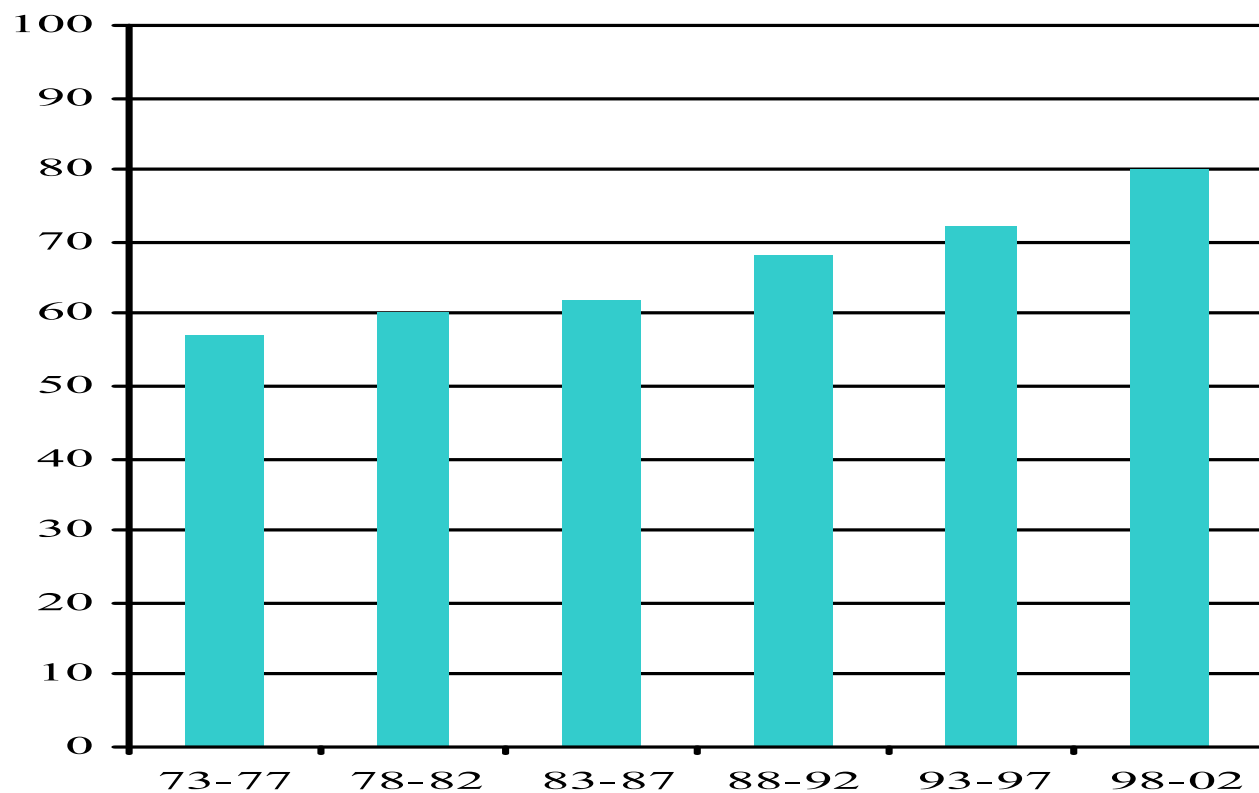


FIGURE 2: Relative 1, 3, 5, and 10 year survival with 95 % confidence interval of patients with Hodgkin's disease diagnosed in the period 1963 – 90 by sex and period of observation.



Rak dojke

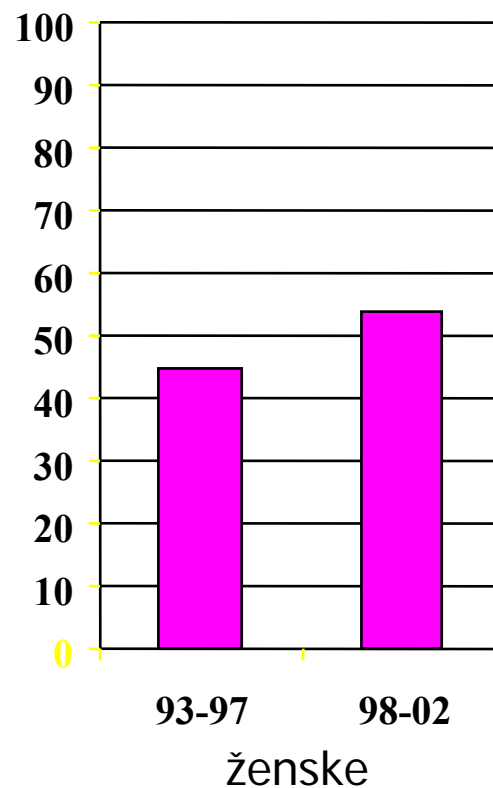
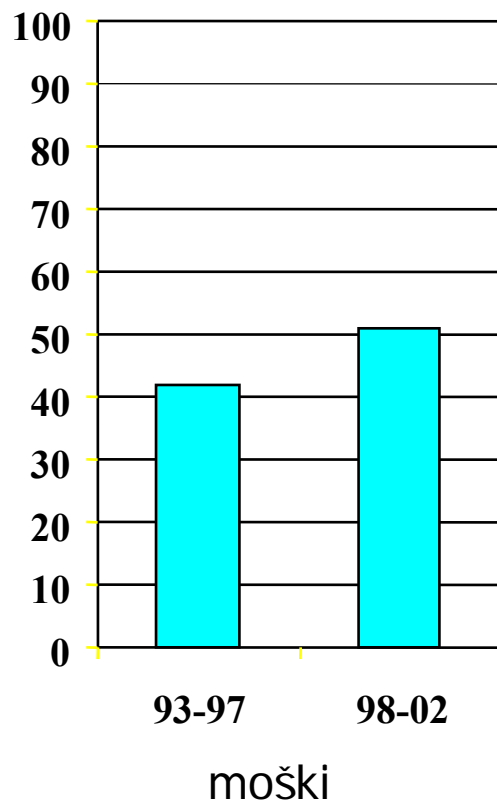
5-LETNO RELATIVNO PREŽIVETJE 98-02:80%



Podatki registra raka za Slovenijo

Rak debelega črevesa

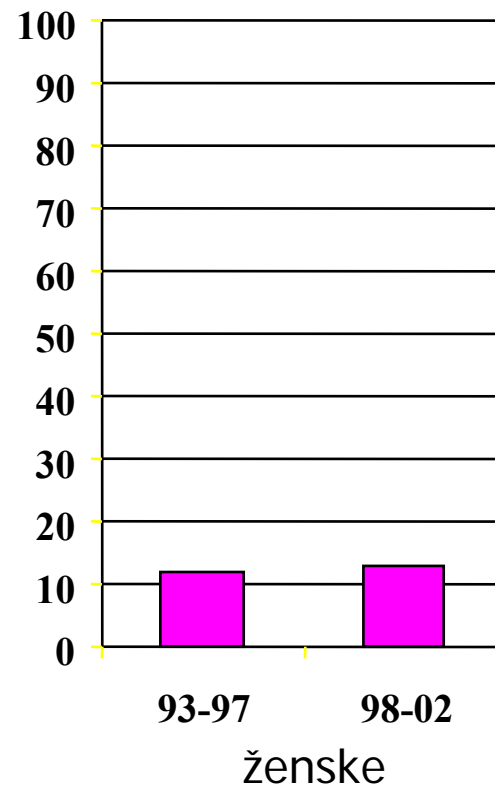
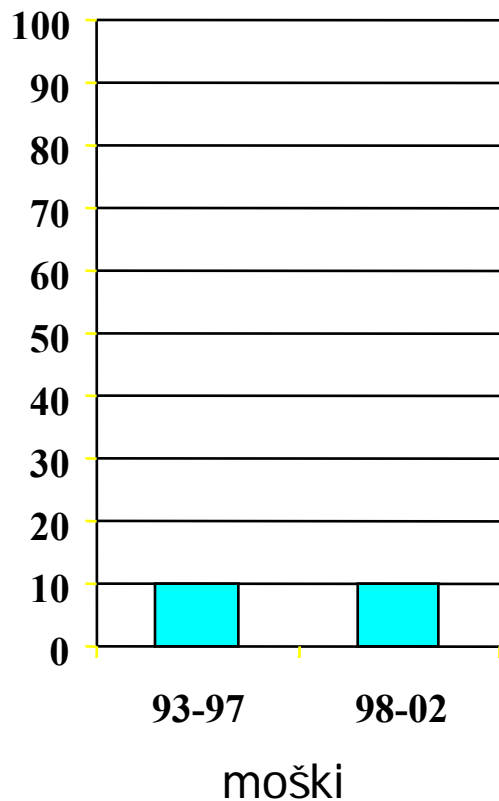
5-LETNO RELATIVNO PREŽIVETJE 98-02:50-55%



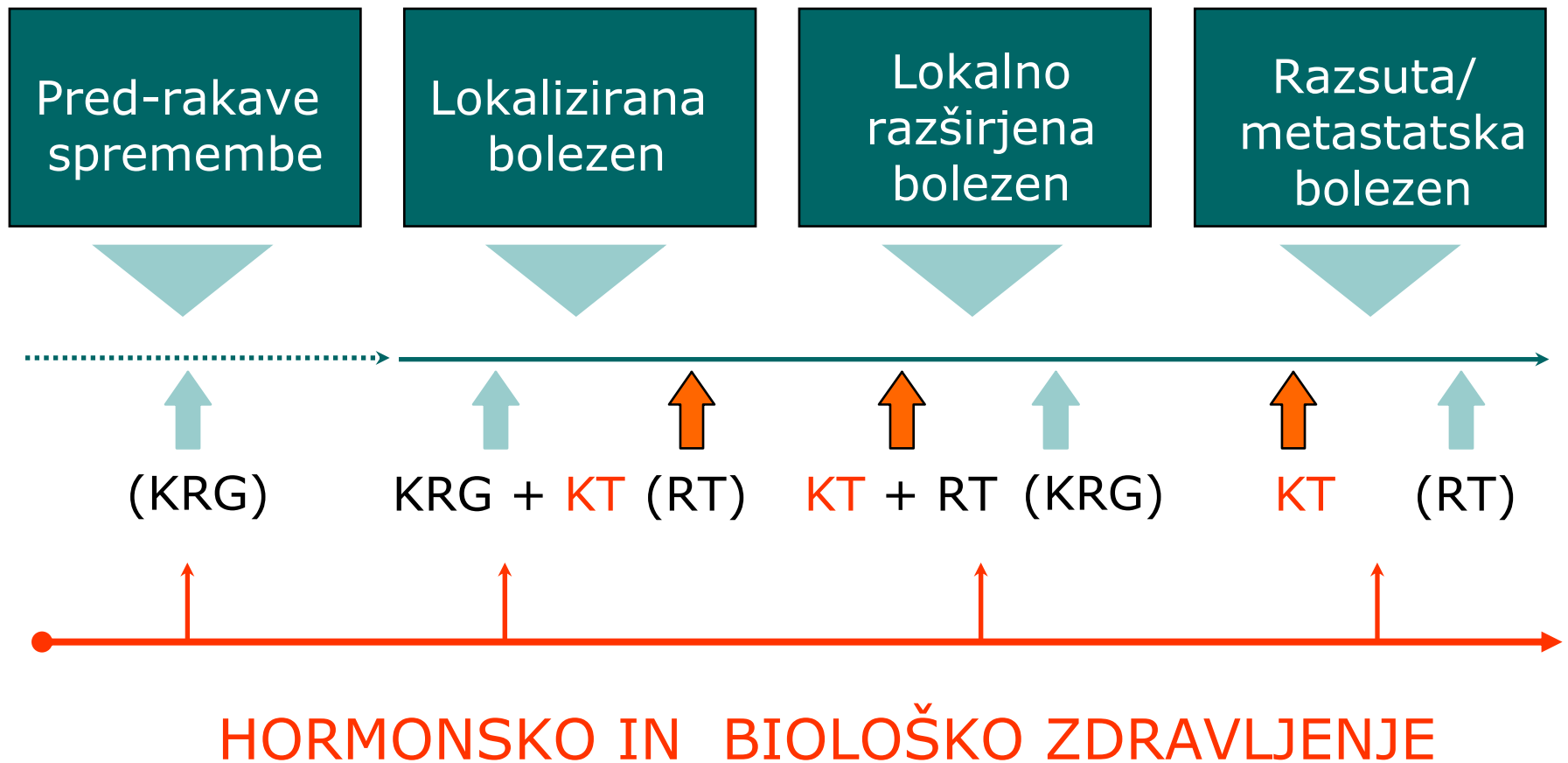
Podatki registra raka za Slovenijo

Rak pljuč

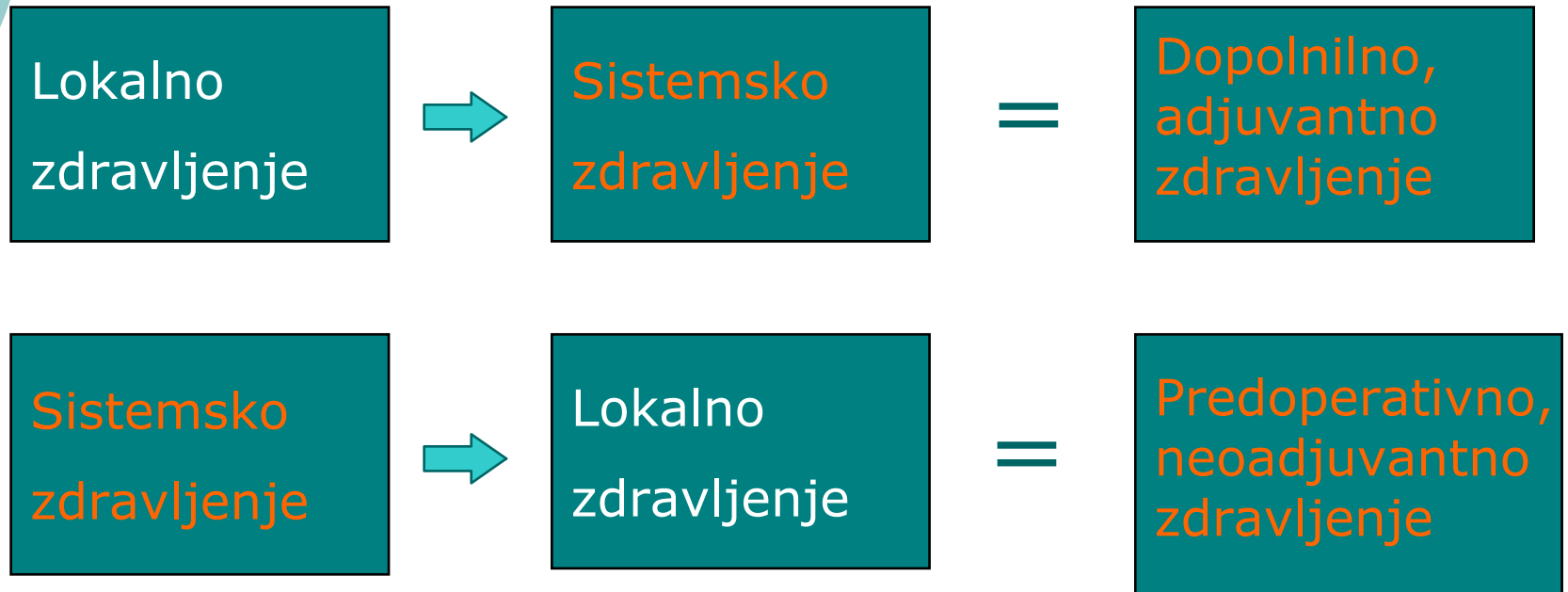
5-LETNO RELATIVNO PREŽIVETJE 98-02:10-12%



Kombinacije zdravljenj glede na anatomski stadij bolezni



Vrste sistemskega zdravljenja glede na zaporedje zdravljenja



Namen predoperativnega sistemskega zdravljenja

- Lokalno zmanjšanje tumorja:
 - boljša lokalna kontrola bolezni
 - možnost ohranitve organa
- Boljše preživetje
- Vrednotenje učinkovitosti sistemskega zdravljenja

Zdravljenje z ohranitvijo organov

- Predpogoj:
 - Učinkovito kombinirano zdravljenje
- Pogoj:
 - Enake možnosti ozdravitve
 - Enaka ali boljša kvaliteta življenja
- Raki pri katerih je mogoče zdravljenje z ohranitvijo organov:
 - Sarkomi
 - Rak dojke
 - Rak sečnega mehurja
 - ORL raki

Citostatsko zdravljenje - vrste citostatikov po načinu delovanja

- Alkilanti
- Antimetaboliti
- Antibiotiki z antitumorskim delovanjem
- Zaviralci delitvenega vretena
- Inhibitorji topoizomeraz

Temeljne lastnosti citostatikov

- Uničujejo vse hitro se deleče celice
- Učinek in varnost odvisna sta odvisna od odmerka
- Pogosti in hudi neželeni učinki
- Strogo nadzorovano odmerjanje
- Prilagajanje odmerka (tel.površini, delovanju organov, psihofizični kondiciji, neželenim učinkom)



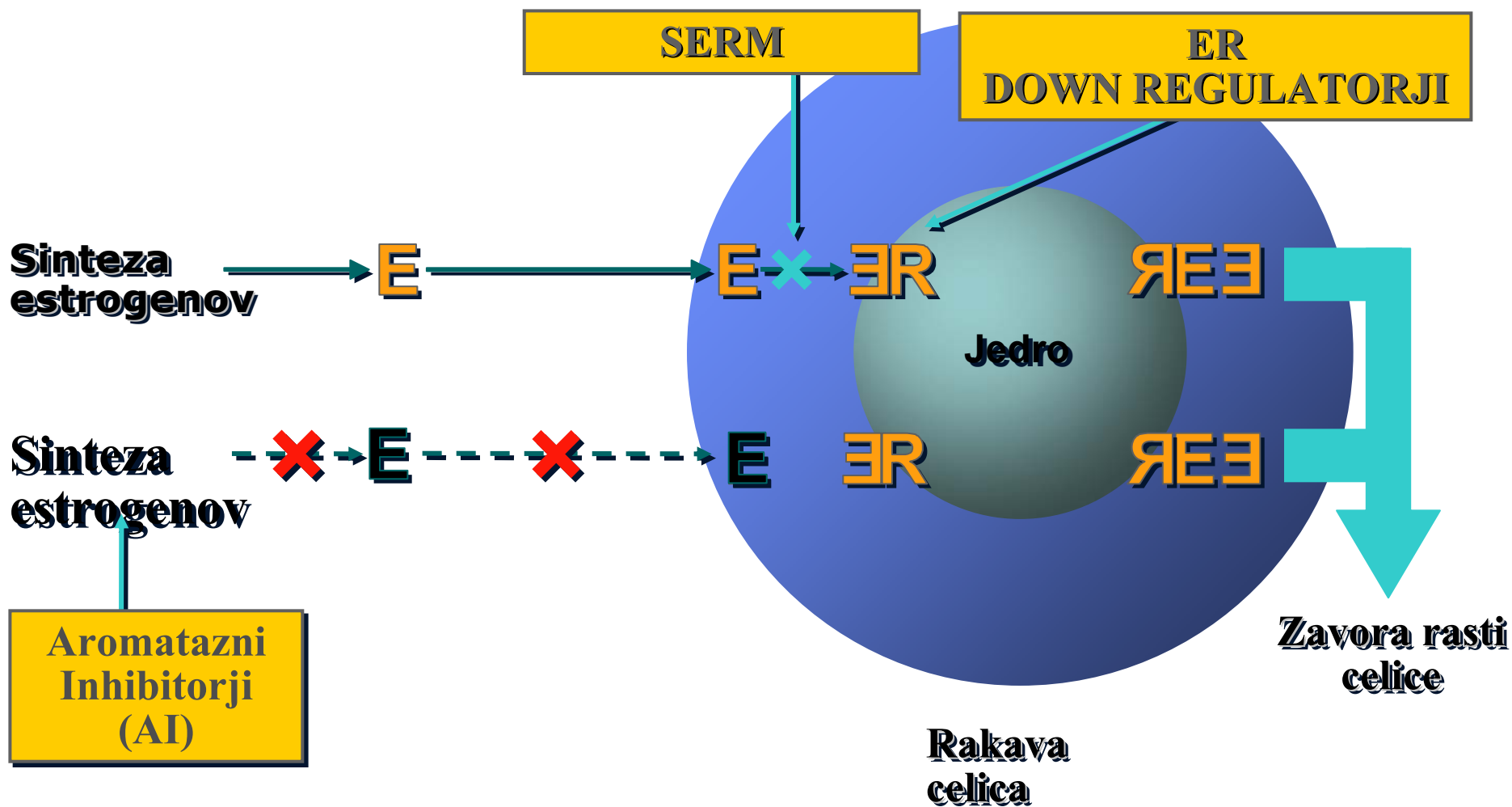
Hormonsko zdravljenje raka

- Najstarejše sistemsko zdravljenje
- Učinkovitost
 - Rak dojke
 - Rak prostate
 - Drugi raki-izjemome
- Boljši varnostni profil od citostatikov, kontinuirano zdravljenje

Hormonsko zdravljenje raka dojk

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

Mehanizem delovanja HZ pri HR+ raku dojke



Hormonsko zdravljenje raka prostate

Androgena zavora

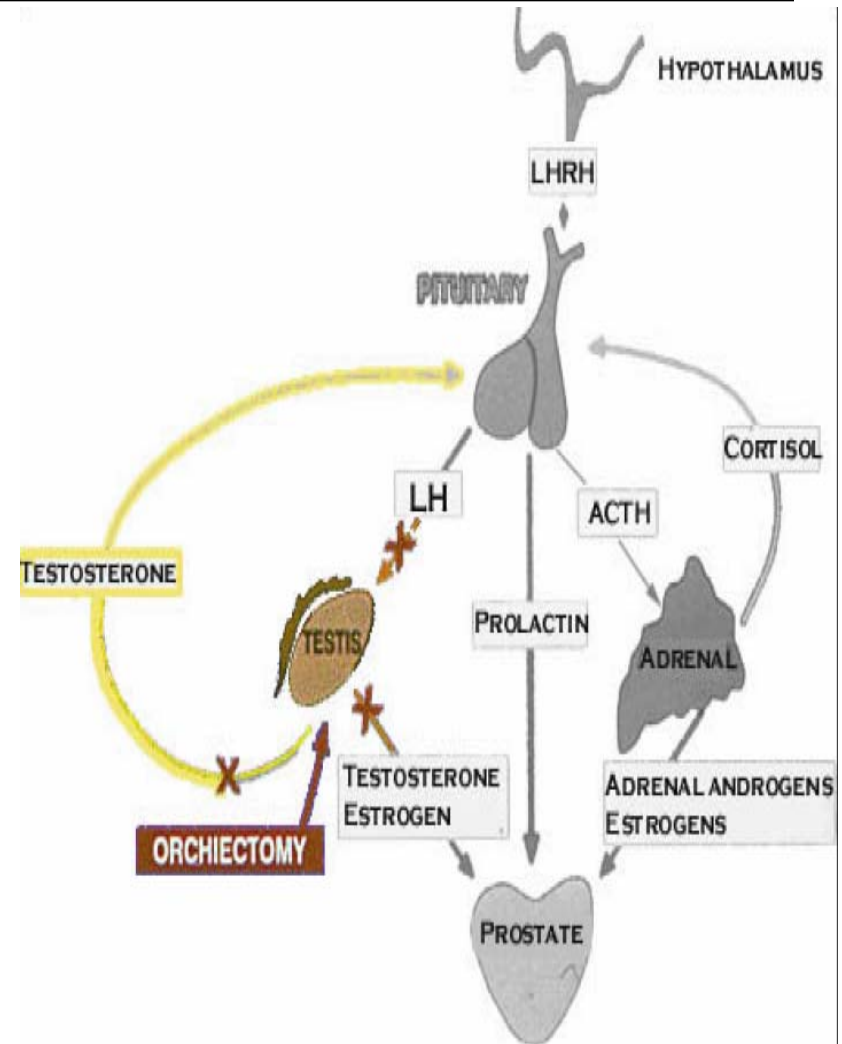
- Orhiektomija
- LHRH agonist (goserelin, triptorelin, leuprolid, buserelin)

Antiandrogeni

- Nesteroidni: bikalutamid, flutamid
- Steroidni: ciproteron acetat

Ostala HZ

- Estrogeni
- Kortikosteroidi
- Progestini



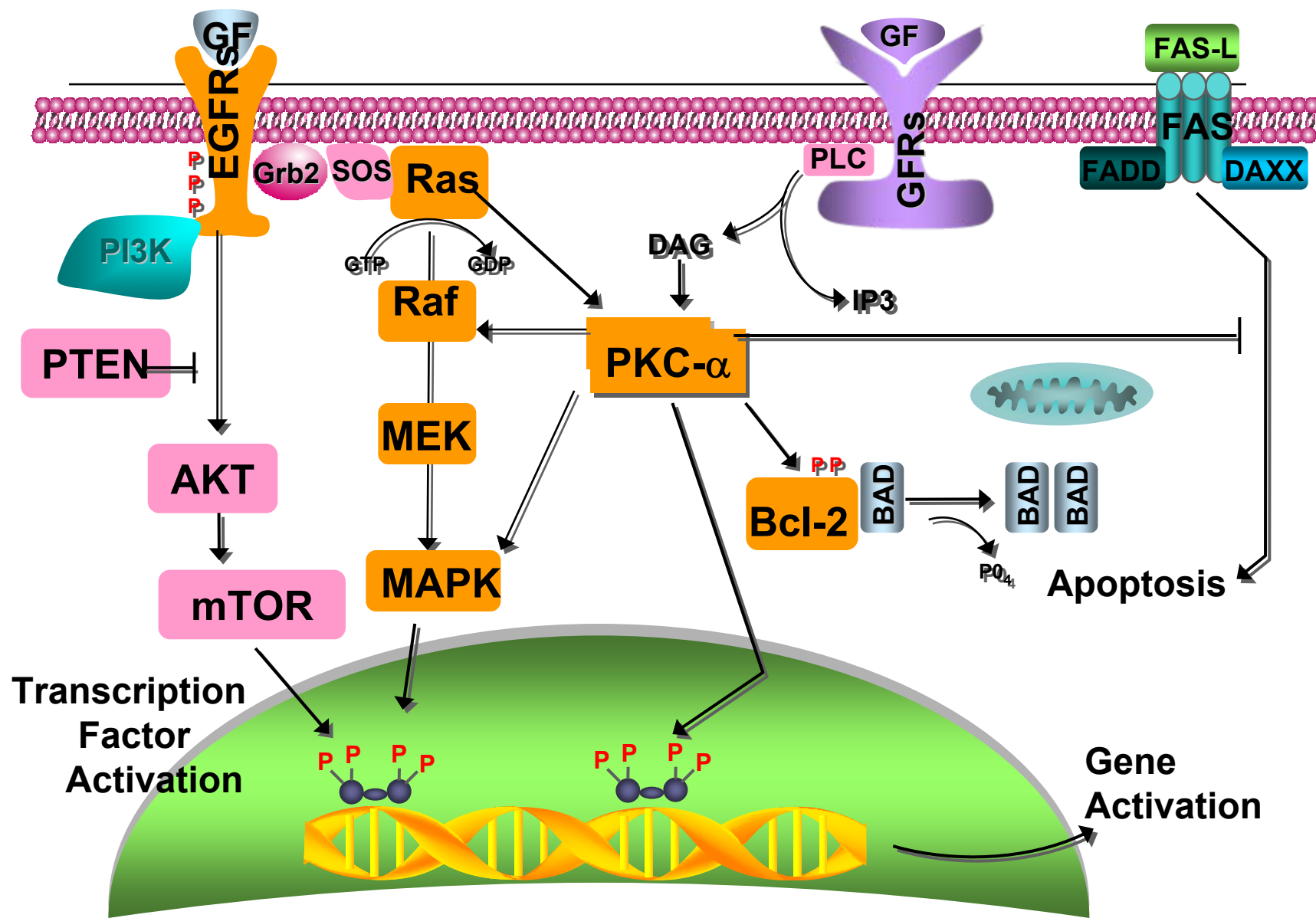
Biološka zdravila v onkologiji

- Tarčna zdravila
 - Male molekule
 - Protitelesa
- Vakcine
- Modifikatorji biološkega odgovora: citokini, interferoni

Kaj so tarčna zdravila za raka?

- Delujejo na:
 - receptor ali določeno signalno pot v rakavi celici
 - tumorsko žilje
 - tumorsko stromo
- Več-tarčna zdravila : delujejo na več receptorjev ali signalnih poti;
- Gensko zdravljenje (poseg v DNA) in zdravljenje z tki. antisense oligonukleotidi (poseg v transkripcijo DNA v mRNA) nista tarčno zdravljenje.

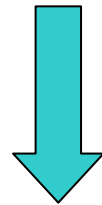
Receptorji in signalne poti v celici



Osnovno načelo zdravljenja s tarčnimi zdravili za raka

- Izberi in ugotovi tarčo v rakavi celici

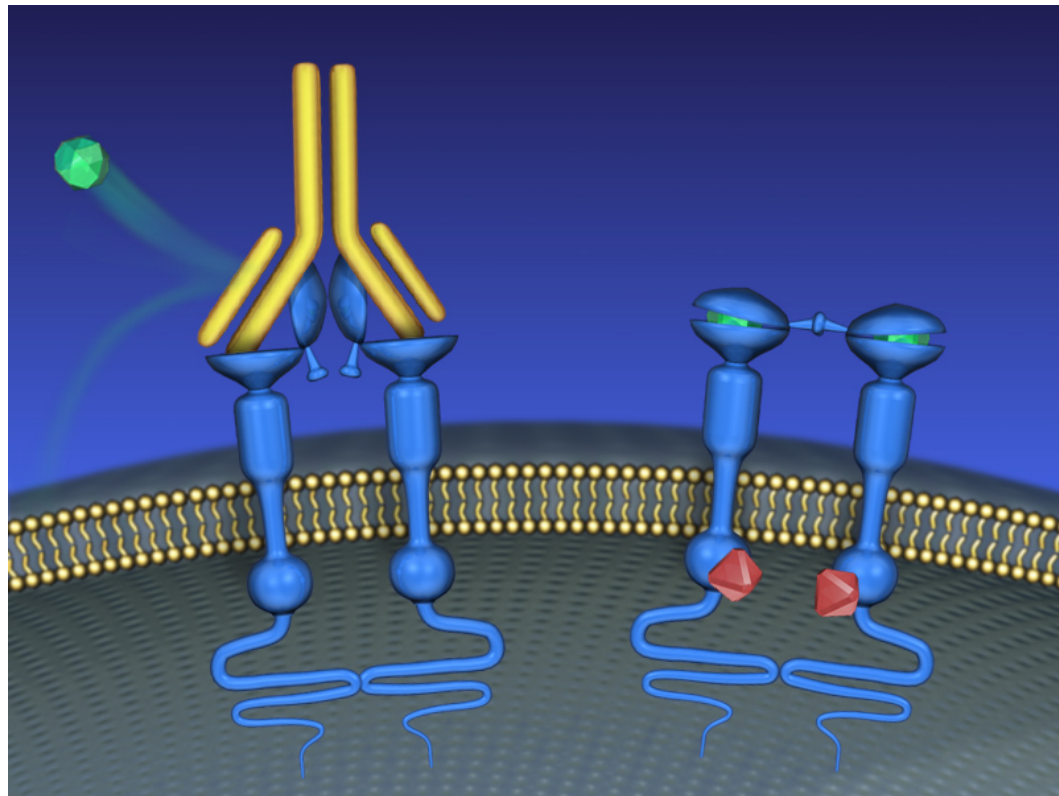
Dobra tarča + Selektivno zdravilo



Dober rezultat zdravljenja

Načini delovanja tarčnih zdravil

- Monoklonalna protitelesa (MAbs) proti receptorju ali ligandu
- Majhne molekule-inhibitorji tirozin kinaz (TKIs)



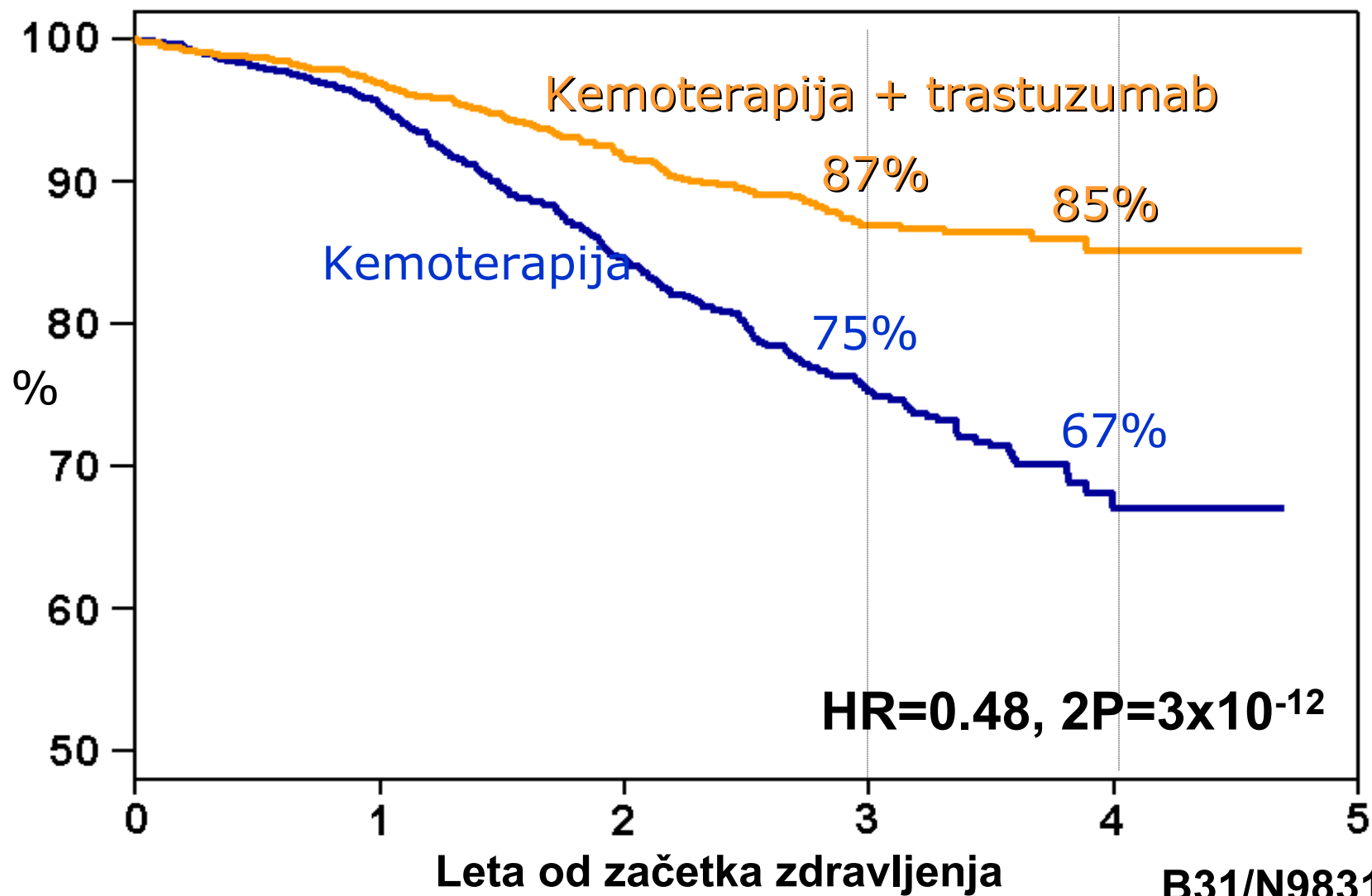
Tarčno zdravljenje raka danes

- Delovanje na receptorje za rastne dejavnike – EGFR-1 in EGFR-2 (HER2)
- Inhibicija onkogenih signalnih poti s kinaznimi inhibitorji
- Zavora angiogeneze
- Blokada BCR-ABL in C-KIT
- Blokada CD20 in CD 52 v limfocitih

Zdravila , ki delujejo na EGFR-1 and EGFR-2 (HER2)

- Trastuzumab (Herceptin™) pri raku dojk
- Cetuksimab (Erbix™) pri raku debelega črevesa in raku glave ter vratu
- Lapatinib (Tykerb™) pri raku dojk
- Gefitinib (Iressa™) in erlotinib (Tarceva™) pri raku pljuč

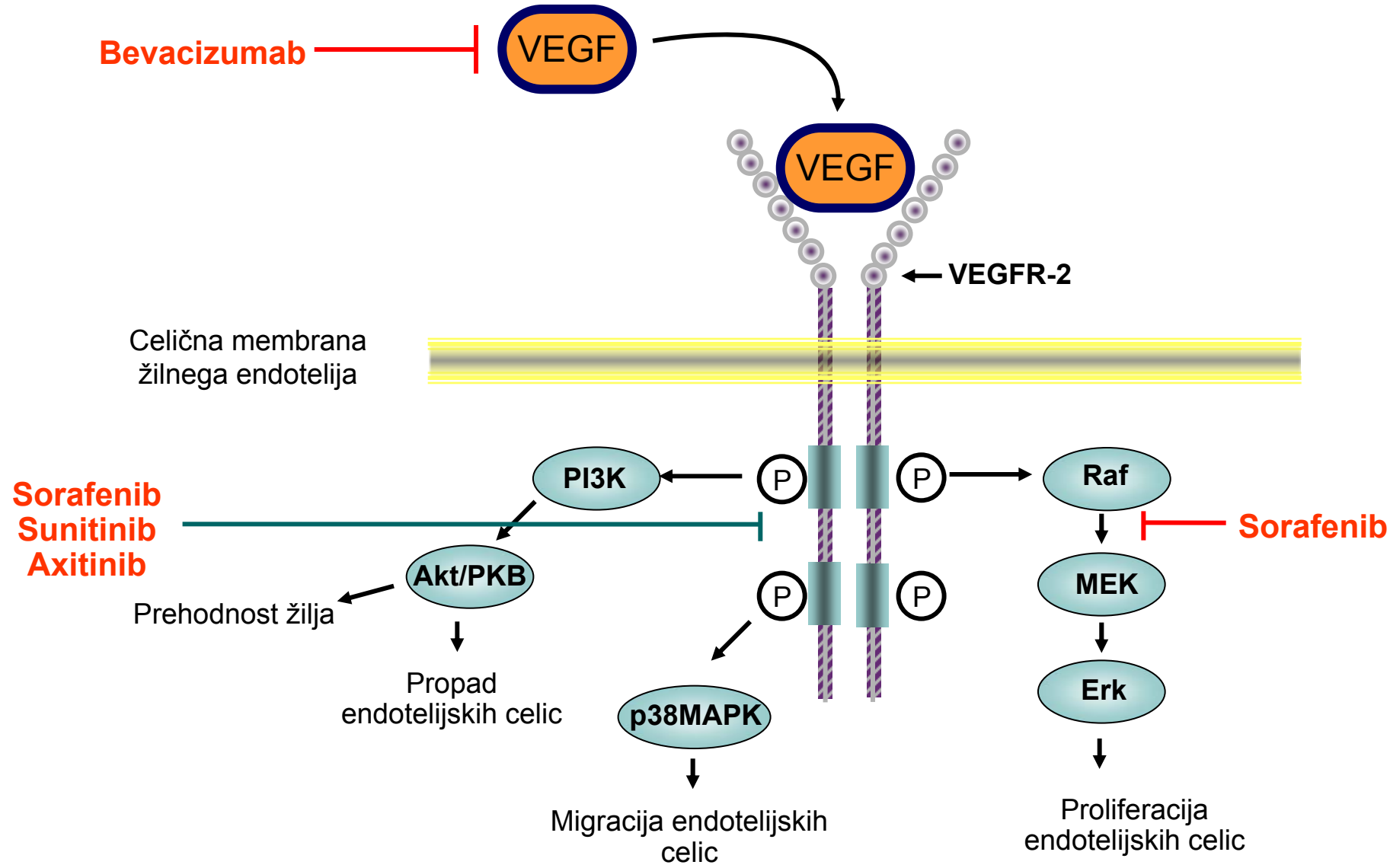
Preživetja brez ponovitve bolezni bolnic s HER2+ rakom dojk v raziskavi B-31/N9831



Tarčna zdravila z delovanjem na angiogenezo

- Bevacizumab (Avastin[®]) pri raku debelega črevesa, raku dojk in NSCLC
- Sorafenib (Nexavar[®]) pri raku ledvičnih celic
- Sunitinib (Sutent[®]) pri raku ledvičnih celic

Mehanizem delovanja proti žilju usmerjenih tarčnih zdravil



Tarčna zdravila z delovanjem preko BCR-ABL in C-KIT

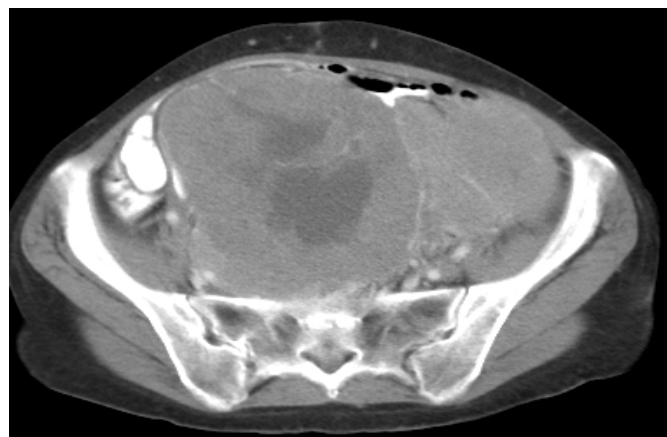
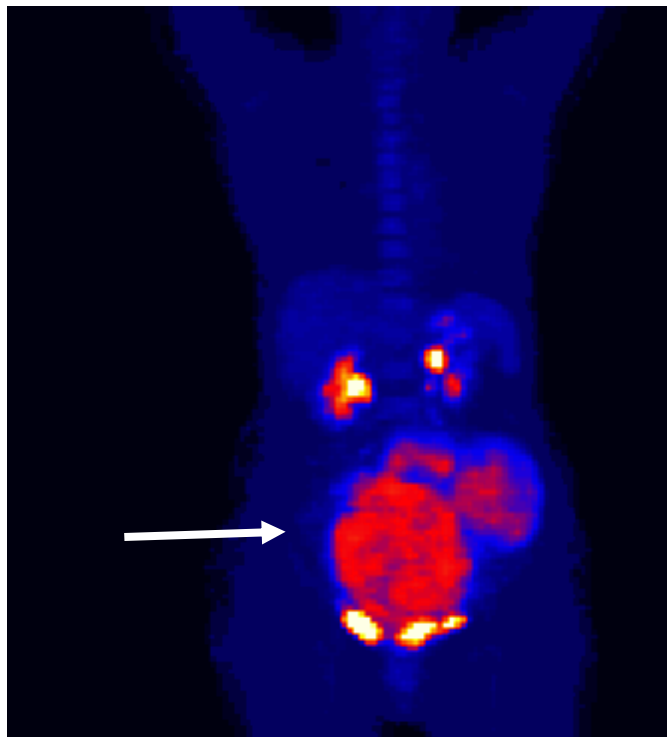
- Imatinib (Gleevec™) pri KML
- Dasatinib pri KML
- Imatinib (Gleevec™) pri GIST
- Sunitinib (Sutent™) pri GIST

KML= kronična mieloična leukemija

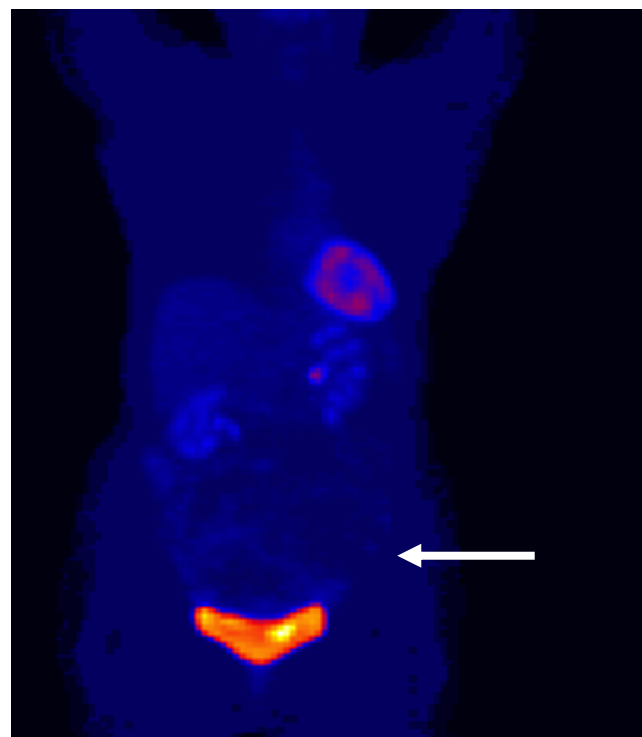
GIST= gastrointestinalni stromalni tumorji

GIST pred in po zdravljenju z Imatinibom

Pred-Imatinibom



1 mesec po zdravljenju

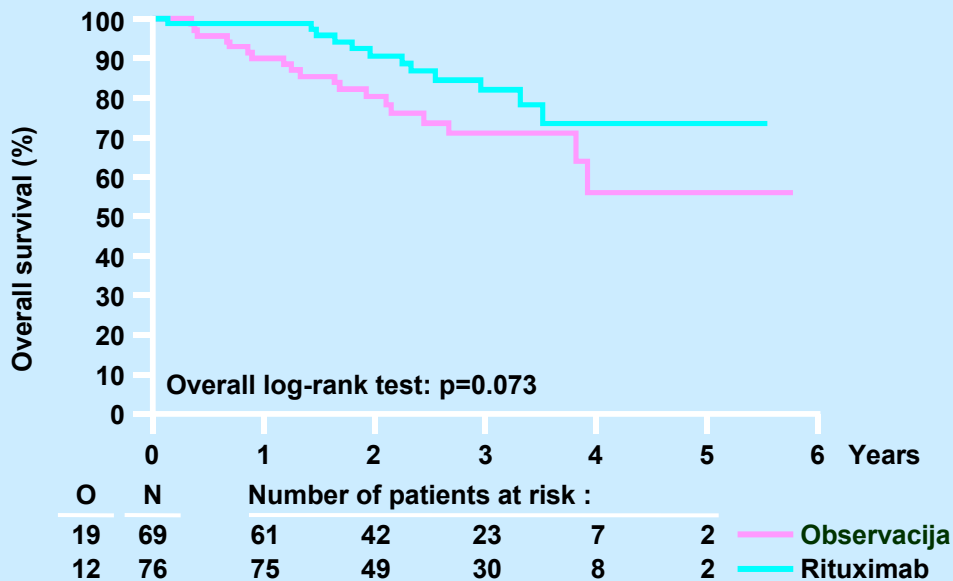


Zdravila , ki delujejo na membranske beljakovine v limfocitih

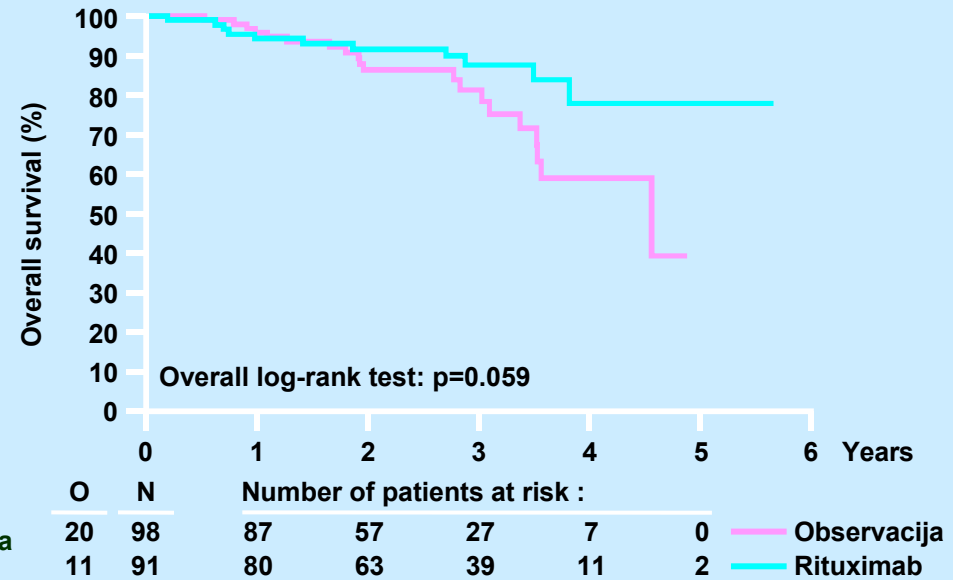
- Alemtuzumab (Mabcampath™) pri KLL
- Rituksimab (Mabthera™) pri folikularnih limfomih
- Bortezomib (Velcade™) pri plazmocitomu

Vzdrževalno zdravljenje folikularnih ne-Hodgkinovih limfomov z rituksimabom

Celokupno preživetje po KT



Celokupno preživetje po KT + Rituksimab



Dosedanji dosežki tarčnega sistemskega zdravljenja raka

- Nova tarčna zdravila sama ali v kombinaciji s citostatiki so že bistveno spremenila potek (večji delež ozdravitev ali dolgotrajnih zazdravitev) rakov z določenimi biološkimi značilnostmi:
 - KML: bcr-abl mutacije
 - GIST: C-kit mutacije
 - Rak dojke: HER2 izraženost
 - Rak pljuč: EGFR mutacije
 - Folikularni limfomi: CD
- Zaviralci angiogeze značilno podaljšajo preživetje bolnikov z rakom ledvic
- Zaviralci angiogeneze v kombinaciji s kemoterapijo značilno preživetje bolnikom z napredovalim rakom debelega črevesa, rakom pljuč, rakom dojke

Poti za uspešnejše zdravljenje raka

**EMPIRIČNA
ONKOLOGIJA**

=

**razvoj citotoksičnih zdravil
korist za populacijo**



Za vse enako zdravljenje

**MOLEKULARNA
ONKOLOGIJA**

=

**Spoznavanje biologije vsakega
posameznega tumorja in
biologiji vsakega tumorja
prilagojeno zdravljenje**



Posameznemu bolniku in
tumorju prilagojeno zdravljenje