

Avastin v léčbě karcinomu prsu

Avastin in the Treatment of Breast Cancer

Petráková K.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Pacientky s metastatickým karcinomem prsu přežívají v posledních desetiletích signifikantně déle, a to hlavně díky novým léčebným možnostem. Chemoterapie je jednou z hlavních léčebných modalit. Bevacizumab je potentní antiangiogenní látka, která je účinná v léčbě mnoha solidních nádorů. Tři velké randomizované klinické studie (E2100, AVADO a RIBBON 1) prokázaly účinnost kombinace chemoterapie, hlavně taxanů a bevacizumabu v první linii léčby metastatického karcinomu prsu. Pacientky léčené kombinací chemoterapie a bevacizumabu vykazovaly signifikantně delší dobu přežití bez progresu onemocnění a bez vlivu bevacizumabu na známou toxicitu chemoterapie. Kombinace může být účinnou léčebnou možností hlavně u pacientek s triple negativním karcinomem prsu a dobrou alternativou kombinované chemoterapie s možnou nižší toxicitou.

Klíčová slova

karcinom prsu – antiangiogenní látky – bevacizumab

Summary

Over the last decades, various new agents have been developed for the treatment of metastatic breast cancer and overall survival of these patients has increased. The role of chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer is well established. Bevacizumab is a potent antiangiogenic agent active in many solid tumors. Three randomised clinical trials (E2100, AVADO and RIBBON I) proved the benefit of chemotherapy, especially a combination of taxanes and bevacizumab, as the first line treatment of metastatic breast cancer. The combination improved patient progression-free survival in all trials with no impact on the known toxic effects of taxanes. This may be a potent treatment option particularly for patients with triple negative breast cancer, and a potentially less toxic alternative to combination chemotherapy.

Key words

breast cancer – antiangiogenic agent – bevacizumab

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví ČR: FUNDIN MZ0MOU2005.

This study was supported by the following research programme of the Ministry of Health of the Czech Republic: FUNDIN MZ0MOU2005.

Autorka deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares she has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Katarína Petráková

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: petrakova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 8. 2010

Přijato/Accepted: 5. 12. 2010

Za poslední desetiletí došlo u mnoha solidních nádorů k prodloužení přežívání pacientů, a to hlavně díky novým léčebným a diagnostickým možnostem. Karcinom prsu patří v tomto ohledu k nejúspěšnějším diagnózám. Podle oxfordského přehledu se od roku 1985 přežívání pacientek s karcinomem prsu zdvojnásobilo. Účinnější je i léčba metastatického onemocnění, kdy lze pacientkám kromě kontroly symptomů a zlepšení kvality života nabídnout i prodloužení přežívání. Asi u 20 % pacientek s časným karcinomem prsu dojde v mediánu 3 let od operace k diseminaci onemocnění. Většina pacientek má viscerální metastázy (50–60 %), které mají horší prognózu, a/nebo kostní metastázy (65–75 %).

Karcinom prsu je heterogenní onemocnění. Jedním ze základních kritérií při rozhodování o léčbě je stav hormonálních receptorů (ER – estrogenový a PR – progesteronový). U pacientek s pozitivními hormonálními receptory by měla být jako první zvažována systémová hormonální léčba vzhledem k jejím minimálním nežádoucím účinkům. Po jejím selhání potom systémová chemoterapie. U pacientek s negativními hormonálními receptory a krátkým intervalem bez známek nemoci (DFI – disease free interval), a tedy agresivním onemocněním, se upřednostňuje systémová chemoterapie nebo kombinace chemoterapie a biologické léčby. Při léčbě je nutné zvažovat účinnost, ale i toxicitu navrhovaného postupu a zohlednit přání pacientky.

Podle konsenzu pro léčbu metastatického karcinomu prsu, který byl publikován v *Annals of Oncology* 2009, neexistuje doporučení pro „zlatý standard“ první linie chemoterapie [1]. Na základě metaanalýzy klinických studií lze předpokládat, že polychemoterapie má lepší léčebnou odpověď a delší dobu do progresu onemocnění než monochemoterapie, ale za cenu vyšší toxicity [2]. Polychemoterapie by měla být zvažována hlavně u pacientek se špatnou prognózou: mnohočetným viscerálním postižením, negativními ER a PR a rychle progredujícím onemocněním.

Jednou z dalších léčebných možností je v současné době kombinace biologické léčby a chemoterapie. Pacientky s amplifikací genu HER-2 by měly být v první linii léčby metastatického onemocnění standardně léčeny kombinací trastuzumabu a chemoterapie. Několik klinických studií v posledních letech prokázalo, že kombinace chemoterapie a antiangiogenní léčby bevacizumabem má v léčbě metastatického karcinomu prsu v první linii léčby lepší léčebné výsledky než chemoterapie samotná.

Kombinace bevacizumabu s taxany v první linii léčby

Taxany mají cytotoxický, ale současně i antiangiogenní účinek na nádorové buňky. Podle klinických studií má kombinace taxanů s látkami namířenými proti růstovému faktoru endotelových vaskulárních buněk (VEGF – vascular en-

dothelial growth factor) synergický účinek [3,4].

Bevacizumab je monoklonální protilátka namířená proti VEGF. První velkou randomizovanou klinickou studií III. fáze, která prokázala přínos léčby bevacizumabem u pacientek s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu v první linii léčby, byla studie E2100 [5,6]. Primárním cílem studie byla doba přežití bez progresu onemocnění. Celkem 722 pacientek bez prokázané amplifikace HER-2 bylo léčeno paclitaxelem v týdenním podávání (90 mg/m² den 1, 8, 15 v intervalu 28 dní) nebo paclitaxelem v kombinaci s bevacizumabem (bevacizumab přidán k paclitaxelu v dávce 10 mg/kg den 1 a 15). Pacientky byly léčeny do progresu onemocnění. Pacientky léčené kombinací měly signifikantně delší dobu přežití bez progresu onemocnění [11,4 vs 5,8 měsíce; poměr rizik (HR – hazard ratio) 0,42; $p < 0,0001$] a lepší léčebnou odpověď (48 % vs 23 %; $p < 0,001$) [7]. Studie nepotvrdila delší přežívání pacientek léčených kombinací s bevacizumabem, jednalo se však o sekundární cíl studie.

Přínos kombinace docetaxelu a bevacizumabu v první linii léčby u pacientek s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu zkoumala studie AVADO – randomizovaná klinická studie III. fáze kontrolovaná placebem. Celkem 736 pacientek bylo léčeno docetaxelem (100 mg/m²) v kombinaci s placebem nebo bevacizumabem ve dvou různých

Tab. 1. Randomizované klinické studie kombinující taxan s bevacizumabem.

	E 2100			AVADO	
	paclitaxel	paclitaxel + bevacizumab	placebo + docetaxel	bevacizumab 7,5 mg/kg + docetaxel	bevacizumab 15 mg/kg + docetaxel
PFS					
HR		0,48		0,80	0,67
95% CI		0,39–0,61		0,65–1,0	0,54–0,83
hodnota p		0,0001		0,0450	0,0002
medián, měsíce	5,8	11,3	8,1	9,0	10,0
léčebná odpověď v %	22	50	46	55	64
hodnota p		0,001		0,0739	0,0003
1leté přežívání v %	74	81,4	76	81	84
hodnota p		0,017		0,198	0,02

HR – hazard ratio (poměr rizik), PFS – progression-free survival (přežití bez progresu), CI – confidence interval (interval spolehlivosti)

dávkách (7,5 mg/kg nebo 15 mg/kg) v intervalu tři týdny. Pacientky byly léčené maximálně 9 cyklů kombinace docetaxelu a bevacizumabu a následně bevacizumabem do progresu onemocnění. Podle poslední analýzy studie při mediánu sledování 25 měsíců prodloužilo přidání bevacizumabu k docetaxelu signifikantně dobu přežití bez progresu onemocnění ve srovnání s placebem. Bevacizumab ve vyšší dávce (15 mg/kg) měl navíc lepší léčebné výsledky než bevacizumab v nižší dávce (10 mg/kg): HR 0,67; $p = 0,0002$ a doba do progresu 10 měsíců vs 8,1 měsíce, HR 0,80; $p = 0,045$ a doba do progresu 9 měsíců vs 8,1 měsíce [8] (tab. 1). I když je rozdíl v PFS signifikantní, je výrazně menší než ve studii E2100. Stejně jako studie E2100 ani studie AVADO nepotvrdila rozdíl v celkovém přežívání pacientek.

V randomizovaných klinických studiích je s ohledem na vstupní kritéria pro zařazení pacientek do studie léčena selektovaná část populace pacientek, která často neodpovídá běžné populaci léčených pacientek. Z tohoto důvodu byla navržena klinická studie ATHENA, která zohlednila klinickou praxi lékařů. Pacientky byly v první linii léčeny kombinací chemoterapie a bevacizumabu. Výběr chemoterapie byl ponechán na ošetřujícím lékaři. Nejčastěji vybranou chemoterapií byl taxan. Bevacizumab byl podáván v dávce 10 mg/kg každé dva týdny nebo 15 mg/kg každé tři týdny. Doba do progresu onemocnění byla podle předběžných analýz 9,5 měsíce.

Další klinická studie III. fáze RIBBON 1 potvrdila výsledky předchozích klinických studií. Celkem 1 237 pacientek bylo v první linii léčeno kombinací bevacizumabu v dávce 15 mg/kg každé tři týdny nebo placeba s chemoterapií podle výběru zkoušejícího lékaře (taxan, antracyklin nebo capecitabin). Pacientky léčené kombinací taxanu nebo antracyklinu a bevacizumabu měly signifikantně delší dobu přežití bez progresu onemocnění (8,0 vs 9,2 měsíce; HR 0,64; $p < 0,0001$). Rovněž přidání bevacizumabu ke capecitabinu vedlo k prodloužení přežití bez progresu onemocnění (5,7 vs 8,6 měsíce; HR 0,69; $p = 0,0002$) [16].

Kombinace bevacizumabu s chemoterapií v druhé linii léčby

Otázku, jestli je léčba bevacizumabem účinná i ve druhé linii léčby metastatického karcinomu prsu, řeší klinická studie RIBBON 2. Pacientky s HER-2 negativním metastatickým karcinomem prsu byly v druhé linii léčeny buď samotnou chemoterapií (taxan, capecitabin, gemcitabin, vinorelbin), nebo chemoterapií v kombinaci s bevacizumabem. Přidání bevacizumabu k chemoterapii zvýšilo léčebnou odpověď o 10 % a signifikantně prodloužilo dobu do progresu onemocnění (HR = 0,775, $p = 0,0072$) [15].

Metaanalýza a subanalýzy klinických studií

Na poslední konferenci ASCO (American Society of Clinical Oncology) byly prezentovány výsledky metaanalýzy třech

klinických studií: E2100, AVADO a RIBBON 1. Léčba bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií prokázala 36 % redukci rizika progresu onemocnění nebo úmrtí u pacientek s dosud neléčeným metastatickým karcinomem prsu. Metaanalýza neprokázala přínos léčby bevacizumabem v parametru celkového přežívání. Vzhledem k tomu, že 50 % pacientek ve větvi bez bevacizumabu jím bylo následně léčeno, je však interpretace výsledků obtížná [17].

Podle subanalýz klinických studií byl bevacizumab účinný u všech podskupin pacientek nezávisle na stavu ER a PR, počtu lokalit postižených metastázami, intervalu bez nemoci a předchozí léčbě. V klinické studii AVADO byl bevacizumab stejně dobře tolerován u pacientek starších 65 let jako u zbytku studiové populace [9]. Rozdíl v toleranci bevacizumabu v závislosti na věku pacientek nebyl pozorován ani v klinické studii ATHENA [10]. Je však nutné připomenout, že subanalýzy klinických studií nemají dostatečnou statistickou sílu.

Triple negativní karcinom prsu je v poslední době předmětem mnoha odborných diskuzí, a to hlavně kvůli agresivitě onemocnění a omezeným léčebným možnostem. Kombinace biologické léčby bevacizumabem s chemoterapií by pro tyto pacientky mohla být jednou z dalších léčebných možností. Studie E2100, AVADO i ATHENA potvrdily, že pacientky s triple negativním karcinomem prsu vykazovaly stejnou dobu do progresu onemocnění

Tab. 2. Toxicita kombinace bevacizumabu a taxanu.

Toxicita G3 a více v %	E2100		AVADO		ATHENA
	paclitaxel	paclitaxel + bevacizumab	placebo + docetaxel	bevacizumab + docetaxel	bevacizumab + taxan
hypertenze	0	14,8	13	4,5	4,4
krvácení	0	0,5	0,9	0,8	1,4
GI perforace	0	0,5	0,9	0,8	1,4
komplikace kojení ran	–	–	0,9	0,4	0,6
KT	0,3	0,8	0	0	0,4
proteinurie	0	3,50	2,0	1,7	–
venózní tromboembolie	–	–	3,0	1,2	–
arteriální tromboembolie	–	–	0	0,8	–
tromboembolie	1,5	2,1	–	–	3,2

KT – kardiální toxicita, GI – gastrointestinální

jako ostatní populace pacientek, i když se jedná o skupinu pacientek s výrazně horší prognózou [6,9]. I přes intenzivní výzkum nebyly zatím nalezeny prediktivní markery odpovědi na léčbu bevacizumabem.

Bezpečnost a tolerance léčby

Bezpečnost a snášenlivost kombinace bevacizumabu s chemoterapií byla prověřena v mnoha klinických studiích s různými cytostatiky. Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými ve studiích byla hypertenze, gastrointestinální perforace, arteriální a venózní tromboembolie, kardiotoxicita, fistula/absces, krvácení, proteinurie a komplikace hojení ran (tab. 2). Nebyl pozorován větší rozdíl toxicity mezi studiemi kromě vyšší incidence hypertenze a proteinurie u pacientek léčených kombinací s bevacizumabem ve studii E2100 ve srovnání se studií AVADO. Důvod, který by vysvětloval tento rozdíl, není znám. Nežádoucí účinky spojené s léčbou bevacizumabem, jako jsou hypertenze, krvácení a trombóza, se vyskytovaly s menší frekvencí ve studiích s karcinomem prsu než v registrační studii pro kolorektální karcinom [12].

Ukončení léčby bevacizumabem se doporučuje v případě gastrointestinální perforace, arteriální tromboembolie, hypertenze špatně kontrolovatelné medikací, krvácení stupně 3–4, proteinurie stupně 4, plicní embolie nebo fistuly stupně 4 [11].

Probíhající klinické studie

V současné době probíhají další klinické studie s bevacizumabem u pacientek s karcinomem prsu, které hledají jeho přínos v dalších indikacích. VEGF je hlavním faktorem stimulujícím angiogenezi v časných stádiích nádorového onemocnění. Proto lze předpokládat, že v časných stádiích onemocnění bude mít léčba bevacizumabem větší přínos než ve stadiu pokročilého onemocnění.

Klinická studie BEATRICE řeší otázku přínosu bevacizumabu v adjuvantní léčbě u pacientek s triple negativním karcinomem prsu. Klinická studie NSABP B-20 srovnává procento dosažených kompletních patologických remisí u pacientek s časným karcinomem prsu bez amplifikace HER-2 léčených neoad-

juvantní léčbou chemoterapií v kombinaci s bevacizumabem nebo chemoterapií samotnou. Karcinomy prsu s overexpresí HER-2 genu mají vyšší angiogenezi, a proto klinické studie AVAREL a E1105 srovnávají účinnost léčby kombinací chemoterapie, trastuzumabu ± bevacizumabu u pacientek s overexpresí HER-2 v první linii pro metastatické onemocnění. Přibližně 2/3 karcinomů prsu mají pozitivní estrogenové nebo progesteronové receptory. Hormonální léčba je jednou ze základních léčebných přístupů u této skupiny nádorů. Ve studiích GEICAM/2006-11 a CALGB 40503 jsou pacientky s metastatickým karcinomem prsu s pozitivními estrogenovými nebo progesteronovými receptory léčené kombinací letrozol ± bevacizumab.

Diskuze

Všechny studie prokázaly, že bevacizumab v kombinaci s chemoterapií signifikantně zvyšuje léčebnou odpověď a prodlužuje přežití bez progresu onemocnění proti chemoterapii samotné. V žádné klinické studii se však tento příznivý výsledek nepromítl do celkového přežívání pacientek. V odborných kruzích se dnes vede diskuze, zda je parametr celkového přežívání tím správným primárním cílem ve studiích s metastatickým onemocněním. V současné době není zcela jasné, zda doba přežití bez progresu onemocnění může být zástupným markerem pro celkové přežívání [13]. Podle nedávno publikovaného přehledu klinických studií III. fáze zkoumajících přínos cytostatické léčby u metastatického karcinomu prsu pouze 5 studií ze 76 mělo celkové přežívání jako primární cíl studie. Žádná z nich však nepotvrdila přínos léčby v parametru celkového přežívání. 15 klinických studií ze 76 prokázalo přínos léčby v parametru celkového přežívání jako sekundárního cíle studie (medián 4,7 měsíce, interval 1,8–8,0 měsíce). Na základě výsledků přehledu klinických studií autoři předpokládají, že rozdíl v celkovém přežívání pacientek v léčebných ramenech je závislý na délce přežívání po progresi onemocnění (PPS – post-progression survival) a na dalších léčebných možnostech pacientek. Paradoxně čím kratší je PPS, tím snadněji lze

prokázat přínos nového léčebného způsobu. Je tedy otázkou, zda je celkové přežívání vhodným primárním cílem pro klinické studie v první linii metastatického karcinomu prsu [14].

Kombinace bevacizumabu s chemoterapií prokázala ve všech třech klinických studiích dvakrát vyšší léčebnou odpověď. Jedná se tedy o účinnou kombinaci. Výhodou této kombinace je minimální rozdíl v toxicitě mezi kombinací a monoterapií. Pacientky v dobrém celkovém stavu s rychle rostoucím nádorem se špatnou prognózou, např. pacientky s triple negativním karcinomem prsu, by měly být léčené kombinovanou chemoterapií. Kombinace taxanu a bevacizumabu by mohla být dobrou alternativou ke kombinované chemoterapii, ale s lepší tolerancí, a to hlavně ve smyslu hematologické toxicity.

Závěr

Na základě příznivých výsledků klinické studie E2100 byla v USA ve zrychleném řízení registrována kombinace paclitaxel a bevacizumab v první linii léčby metastatického karcinomu prsu. Později byla registrována i kombinace docetaxel a bevacizumab. S platností od 1. 3. 2010 má kombinace paclitaxelu a bevacizumabu úhradu i v České republice. Dne 20. 7. 2010 doporučila Onco-logic Drug Advisory Committee u FDA (Food and Drug Administration) zrušit registraci bevacizumabu a paclitaxelu s odůvodněním malého přínosu v léčbě. FDA již 2x rozhodnutí odložila, nyní na konec června 2011.

Naprostá většina léků pro první linii metastatického karcinomu prsu byla registrována právě na podkladě zlepšení přežití bez progresu při absenci statisticky významného prodloužení přežití. EMEA (European Medicines Agency) proto doporučila v Evropě zachovat registraci pro tuto kombinaci. V současné době je v České republice možné léčit pacientky s metastatickým karcinomem prsu v první linii léčby kombinací paclitaxel a bevacizumab.

Literatura

1. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20(11): 1771–1785.

2. Carrick S, Parker S, Wilcken N et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD003372.
3. Belotti D, Vergani V, Drudis T et al. The microtubule-affecting drug paclitaxel has antiangiogenic activity. *Clin Cancer Res* 1996; 2(11): 1843–1849.
4. Sweeney CJ, Miller KD, Sissons SE et al. The antiangiogenic property of docetaxel is synergic with a recombinant humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor or 2-methoxyestradiol but antagonized by endothelial growth factors. *Cancer Res* 2001; 61(8): 3369–3372.
5. Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(26): 2666–2676.
6. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C et al. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(30): 4966–4972.
7. Klence B, Bhattacharya S, Samant M et al. Independent review of E2100 validates progression-free survival (PFS) improvement with the addition of bevacizumab (B) to paclitaxel (P) as initial chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl 20): Abstract 1036.
8. Miles DW, Chan A, Dirix LY et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel in the first-line treatment of HER-2 negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3239–3247.
9. Pivot X, Verma S, Thomassen C et al. Clinical benefit of bevacizumab (BV) + first-line docetaxel (D) in elderly patients (pts) with locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (mBC): AVADO study. *J Clin Oncol* 2009; 27: Abstract 1094.
10. Biganzoli L, Cortes-Funes H, Thomssen C et al. Tolerability and efficacy of first-line bevacizumab (B) plus chemotherapy (CT) in elderly patients with advanced breast cancer (sBC): subpopulation analysis of the M019391 study. *J Clin Oncol* 2009; 27: Abstract 1032.
11. F. Hoffman-La Roche Ltd. Avastin Summary of Product Characteristics. 2009. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/emea-combined-h582en.pdf>.
12. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotný W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for the treatment of metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2335–2342.
13. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 1987–1992.
14. Saad ED, Katz A, Buyse M. Overall survival and post-progression survival in advanced breast cancer: a review of recent randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1958–1962.
15. Brufsky A, Bondarenko IN, Smimov V et al. RIBBON-2: a randomized double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of HER-2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69 (Suppl 24): Abstract 42.
16. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J et al. RIBBON-1 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for the first-line treatment of HER-2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009; 27: Abstract 1005.
17. O'Shaughnessy J et al. Meta-analysis of 3 randomized phase III Trials in previously untreated MBC. *J Clin Oncol* 2010; 28: Abstract 1005.

EXCELLENCE in Oncology

Translating research into best patient care

22-25 FEBRUARY 2012 ISTANBUL, TURKEY

EACCME
accreditation
details
coming soon

- A groundbreaking international conference in the field of Oncology and Cancer Research that recruits the leading thought-leaders to present their latest scientific findings, as they relate to clinical practice.

www.excellence-in-oncology.org eio-info@candc-group.com

Deadline for abstract submission

► September 30, 2011

Deadline for "early bird" registrations:

► June 17, 2011

Save 30€
on registration fees!

E-mail the promo
code EIO2012_KLO to
eio-regs@candc-group.com

