

# NOVOSTI V ZDRAVLJENJU RAKA DOJK

Simona Borštnar

Portorož, november 2014



## “ DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE

- . Zaviralec aromataze v kombinaciji z medikamentozno ovarijsko ablacijo
- . Dodatek MOS za ohranjanje plodnosti
- . Dolžina trajanja hormonskega zdravljenja
- . Herceptin v obliki podkožnih injekcij

## “ ZDRAVLJENJE RAZSEJANE BOLEZNI

- . Everolimus (Afinitor)
- . Pertuzumab (Perjeta)
- . Trastuzumab emtazin (Kadcyla)

## “ PREMAGOVANJE NEŽELENIH UČINKOV

## “ ŽIVLJENSKI STIL

## “ DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE

- . Zaviralec aromataze v kombinaciji z medikamentozno ovarijsko ablacijo
- . Dodatek MOS za ohranjanje plodnosti
- . Dolžina trajanja hormonskega zdravljenja
- . Herceptin v obliki podkožnih injekcij

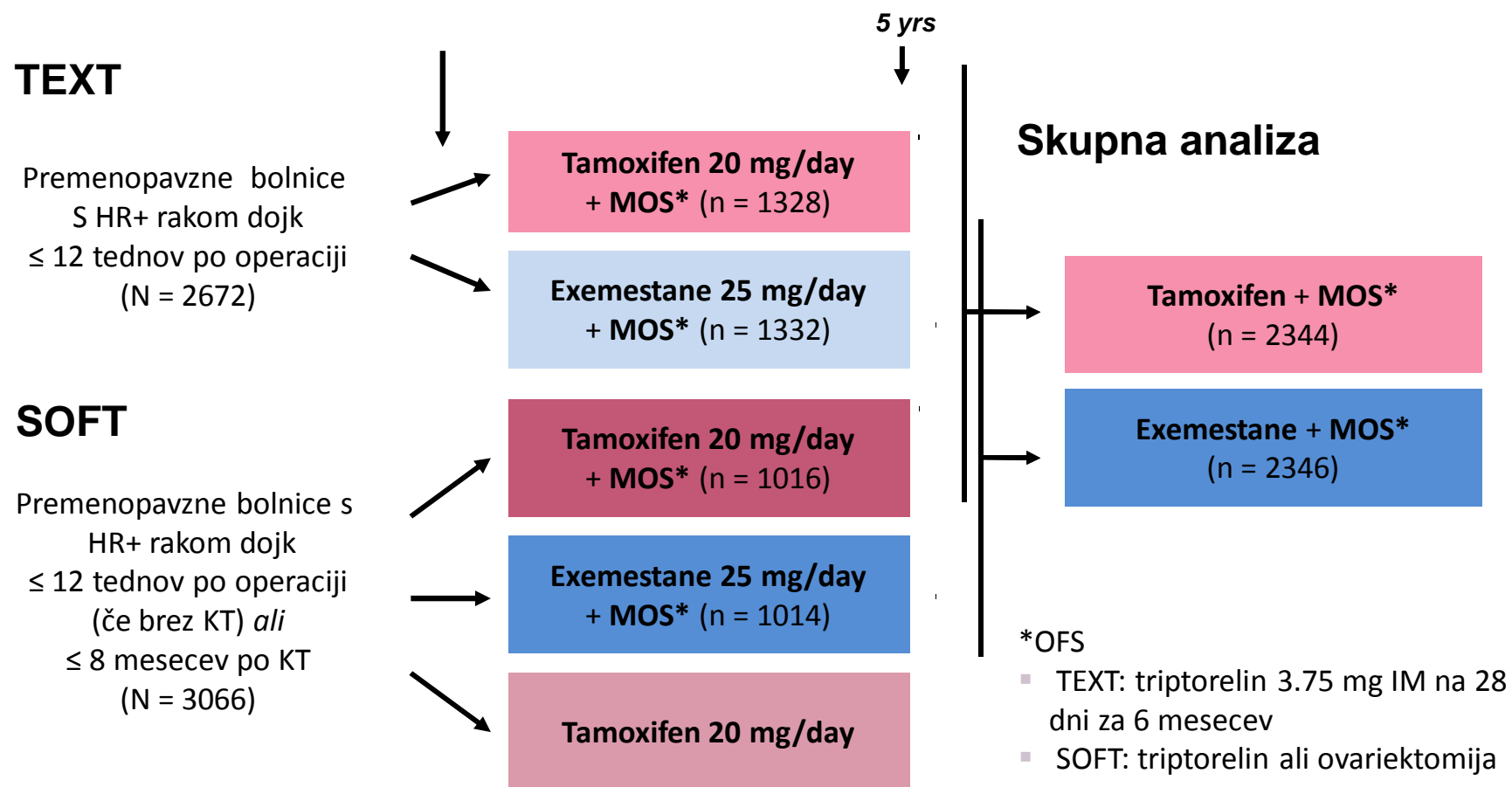
## “ ZDRAVLJENJE RAZSEJANE BOLEZNI

- . Everolimus (Afinitor)
- . Pertuzumab (Perjeta)
- . Trastuzumab emtazin (Kadcyla)

## “ PREMAGOVANJE NEŽELENIH UČINKOV

## “ ŽIVLJENSKI STIL

# Raziskavi TEXT in SOFT : Primerjava tamoksifena in eksamestana + MOS



# TEXT in SOFT: neželeni učinki



CTCAE v3.0, %	Exemestane + OFS (N = 2318)		Tamoxifen + OFS (N = 2325)	
	Stopnje 1-4	Stopnja3/4	Stopnje 1-4	stopnja 3/4
depresija	50	3.8	50	4.4
Mišično-skeletne bolečine	89	11	76	5.2
osteoporoza (%T <sub>score</sub> < -2.5)	39 (13)	0.4	25 (6)	0.3
zlomi	6.8	1.3	5.2	0.8
hipertenzija	23	6.5	22	7.3
Ishemija srčne mišice	0.7	0.3	0.3	0.1
trombembolizmi	1.0	0.8	2.2	1.9
Ishemija CŽS	0.7	0.3	0.3	0.1
Krvavitev CŽS	0.6	< 0.1	0.9	0.1
Oblivi vročine	92	10	93	12
potenje	55	NR	59	NR
Suhost nožnice	52	NR	47	NR
Zmanjšanje libida	45	NR	41	NR
Dispareunia	31	2.3	26	1.4
Inkontinenca za vodo	13	0.3	18	0.3

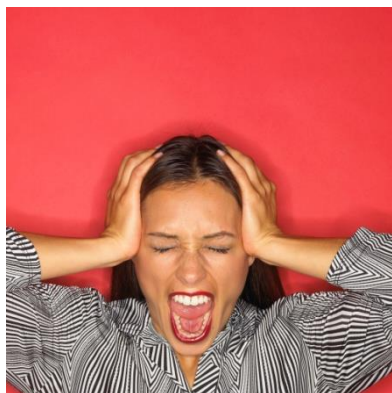


# PRIMERI NEŽELENIH UČINKOV V VSAKDANJI PRAKSI



36 let, na dopolnilni hormonski terapiji tamoksifen + MOS z goserelinom 3 leto

**Občasni vročinski oblivi, nekoliko suha nožnice po dveh letih, redno hodi v službo**



43 let, trojno negativen rak dojke , BRCA1 +; st. po obojestranski mastektomiji, obojestranski adneksektomiji pred 1 letom, st. po KT

**Zelo pogosti vročinski oblivi in potenje, jutranja okorelost, stalna utrujenost, nežmosnost rekreacije, zelo suha nožnica, boleči spolni odnosi, slab libido**





## “ DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE

- . Zaviralec aromataze v kombinaciji z medikamentozno ovarijsko ablacijo
- . Dodatek MOS za ohranjanje plodnosti
- . Dolžina trajanja hormonskega zdravljenja
- . Herceptin v obliki podkožnih injekcij

## “ ZDRAVLJENJE RAZSEJANE BOLEZNI

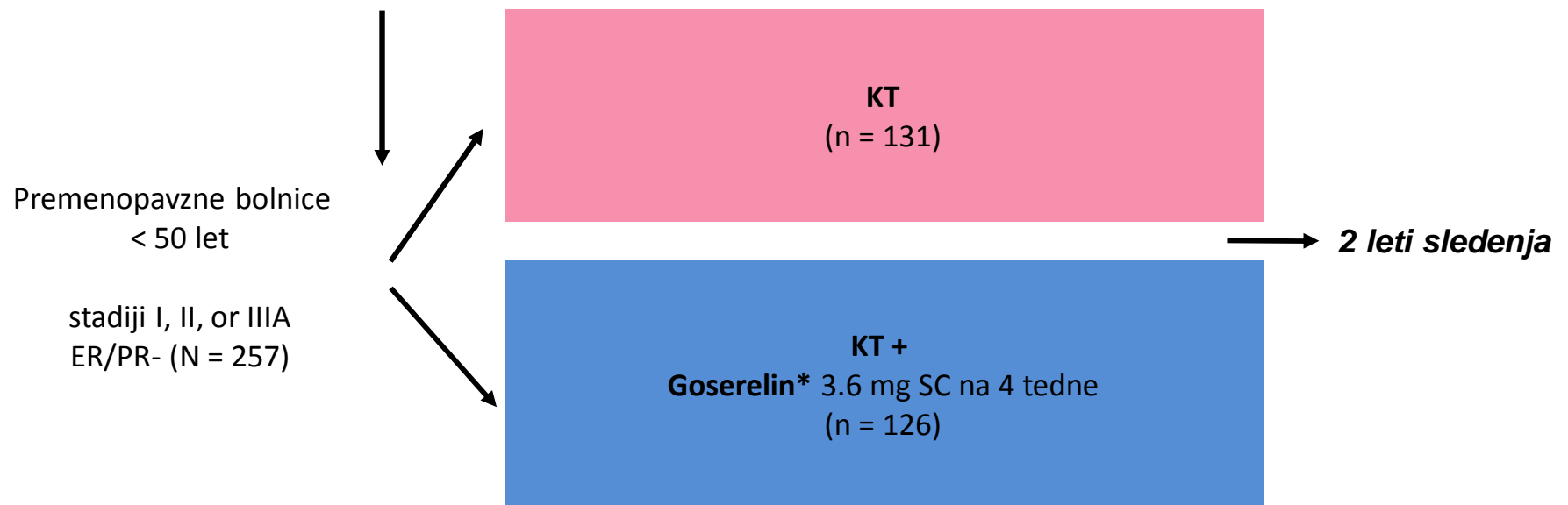
- . Everolimus (Afinitor)
- . Pertuzumab (Perjeta)
- . Trastuzumab emtazin (Kadcyla)

## “ PREMAGOVANJE NEŽELENIH UČINKOV

## “ ŽIVLJENSKI STIL



# Raziskava POEMS : Medikamentozna ovarijska supresija med KT



- “ PRIMARNI CILJ: odpoved jajčnikov po 2 letih
- “ SEKUNDARNI CILJ: nosečnosti, čas do progressa, preživetje

\*





# POEMS: REZULTATI



IZHOD, % (n)	KT (n = 113)	KT+ goserelin (n = 105)	HR	P
Poskus zanositve	16 (18)	24 (25)		.12
zanositev	11 (12)	21 (22)	2.45	.03
≥ 1 porod	7 (8)	15 (16)	2.51	.05
Porod ali še trajajoča nosečnost (ob analizi)	9 (10)	18 (19)	2.45	.04



Moore H, et al. ASCO 2014. Abstract LBA505. Reprinted with permission.



## “ DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE

- . Zaviralec aromataze v kombinaciji z medikamentozno ovarijsko ablacijo
- . Dodatek MOS za ohranjanje plodnosti
- . Dolžina trajanja hormonskega zdravljenja
- . Herceptin v obliki podkožnih injekcij

## “ ZDRAVLJENJE RAZSEJANE BOLEZNI

- . Everolimus (Afinitor)
- . Pertuzumab (Perjeta)
- . Trastuzumab emtazin (Kadcyla)

## “ PREMAGOVANJE NEŽELENIH UČINKOV

## “ ŽIVLJENSKI STIL



# Trajanje dopolnilnega hormonskega zdravljenja



## **POMENOPAVZNE BOLNICE**

- “ Zaviralec aromataz 5 let,
- “ Tamoksifen 5 let
- “ Tamoksifen 2.5- 5 let,  
nato zaviralec aromataz  
(anastrozol, letrozol,  
everolimus)

## **PREMENOPAVZNE BOLNICE**

- “ Tamoksifen 5 let +/-MOS



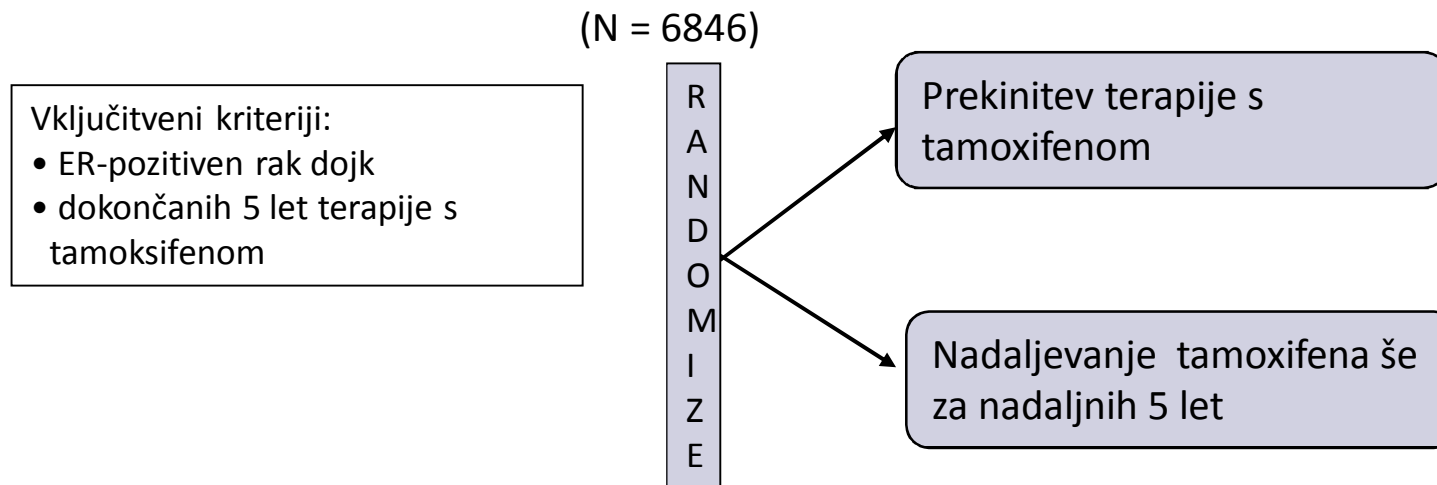
# Raziskava ATLAS: Tamoksifen 10 proti 5 let



## ” Izhodišča raziskave:

- EBCTCG meta-analiza je pokazala da 5 let dopolnilne terapije s tamoksifenom v zmanjša tveganje smrti za tretjino
- Tamoksifen 5 let je standardno zdravljenje pri premenopavznih bolnicah s hormonsko odvisnim rakom in ena od možnosti pri pomenopavznih bolnicah s hormonsko odvisnim rakom
- Namen: Ugotoviti učinek 10 let tamoksifena v primerjavi s 5 leti

## Načrt raziskave ATLAS :



# ATLAS: Rezultati



Tamoxifen treatment duration	Ponovitve v 15 tetih (%)	Tveganje ponovitve v letih 5-9 HR (95% CI)	Tveganje ponovitve v letih 10+ HR (95% CI)	<i>p</i> (vsa leta)
5 years	711 (25.1%)	0.90 (0.79-1.02)	0.75 (0.62-0.90)	.002
10 years	617 (21.4%)			



# ATLAS: Rezultati

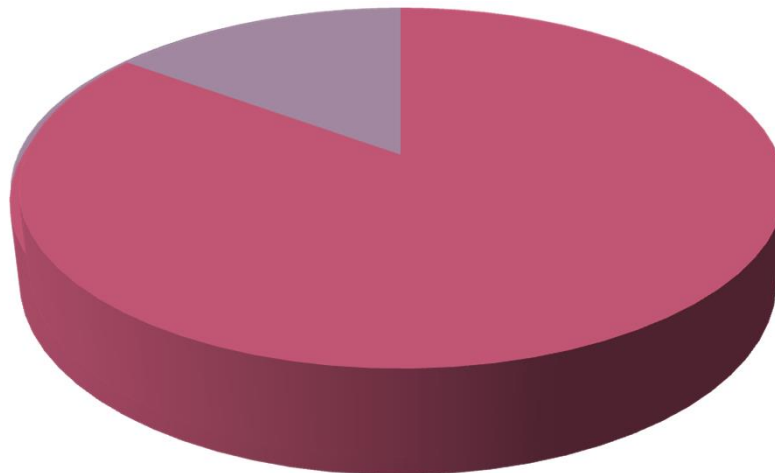


Period (years)	10 vs 5 years tamoksifena (ATLAS) HR (95% CI)	5 vs 0 years tamoxifen (EBCTCG) HR (95% CI)	10 vs 0 let tamoxifen (ocena) HR (95% CI)
0-4	1.0	0.71*** (0.62-0.80)	0.71*** (0.62-0.81)
5-9	0.97 (0.79-1.18)	0.66*** (0.58-0.75)	0.64** (0.50-0.82)
10+	0.71* (0.58-0.88)	0.73** (0.62-0.86)	0.52*** (0.40-0.68)

\* $P = .0016$

\*\* $P = .0001$

\*\*\* $P < .00001$



# ATLAS: Neželeni učinki



Vzrok smrti	10 vs 5 let tamoxifena (ATLAS)	5 vs 0 let tamoksiifena (EBCTCG)	10 vs 0 let tamoksifen)
Smrt zaradi neželenih učinkov(endometrijskega raka in pljučne embolije)	0.2% izgube	0.2% izgube	0.4% izgube
Smrt zaradi raka dojg	3% dobrobiti	9% dobrobiti	12% dobrobiti



# Trajanje dopolnilnega hormonskega zdravljenja



## **POMENOPAVZNE BOLNICE**

- “ Zaviralec aromataz 5 let,
- “ Tamoksifen 5 let
- “ Tamoksifen 2.5- 5 let,  
nato zaviralec aromataz  
(anastrozol, letrozol,  
everolimus)
- “ Tamoksifen 5 let in nato  
nadaljnjih 5 let  
tamoksifena

## **PREMENOPAVZNE BOLNICE**

- “ Tamoksifen 5 let +/-MOS
- “ Tamoksifen 5 let +/-MOS in  
nato nadaljnjih 5 let  
tamoksifena







## “ DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE

- . Zaviralec aromataze v kombinaciji z medikamentozno ovarijsko ablacijo
- . Dodatek MOS za ohranjanje plodnosti
- . Dolžina trajanja hormonskega zdravljenja
- . Herceptin v obliki podkožnih injekcij

## “ ZDRAVLJENJE RAZSEJANE BOLEZNI

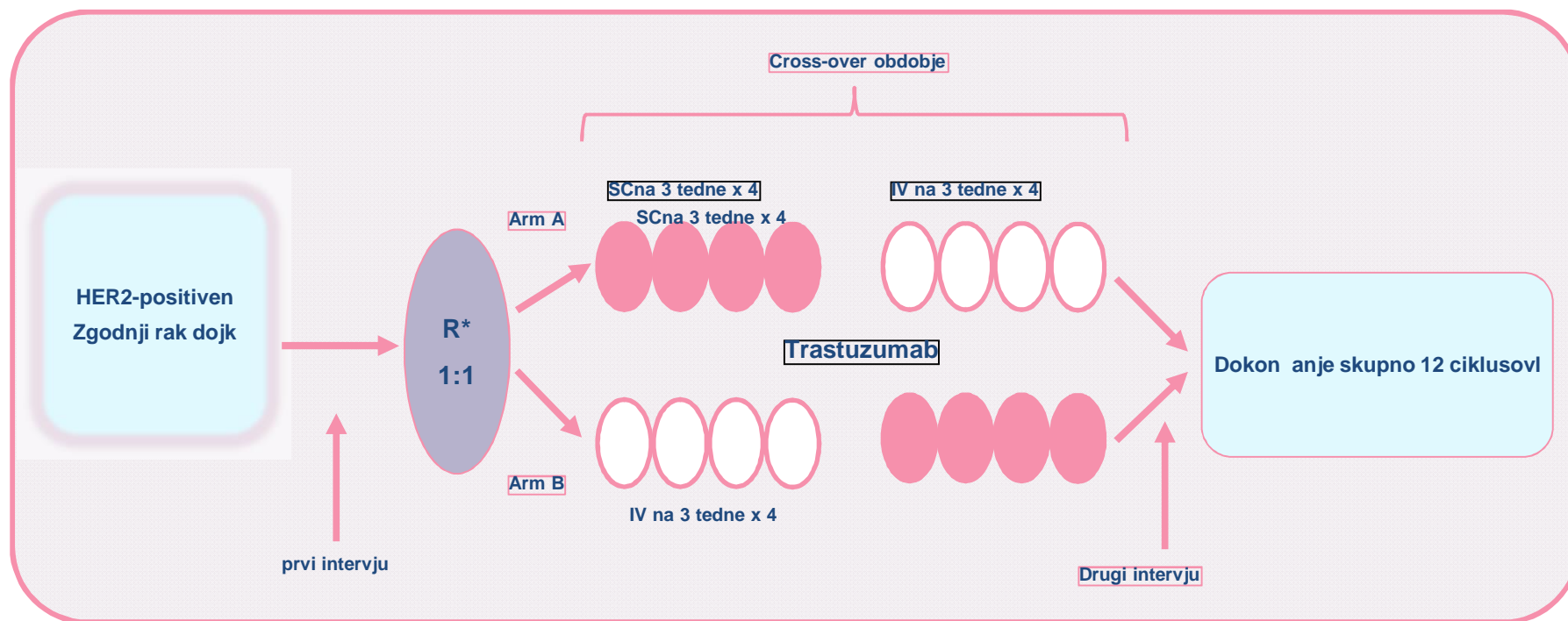
- . Everolimus (Afinitor)
- . Pertuzumab (Perjeta)
- . Trastuzumab emtazin (Kadcyla)

## “ PREMAGOVANJE NEŽELENIH UČINKOV

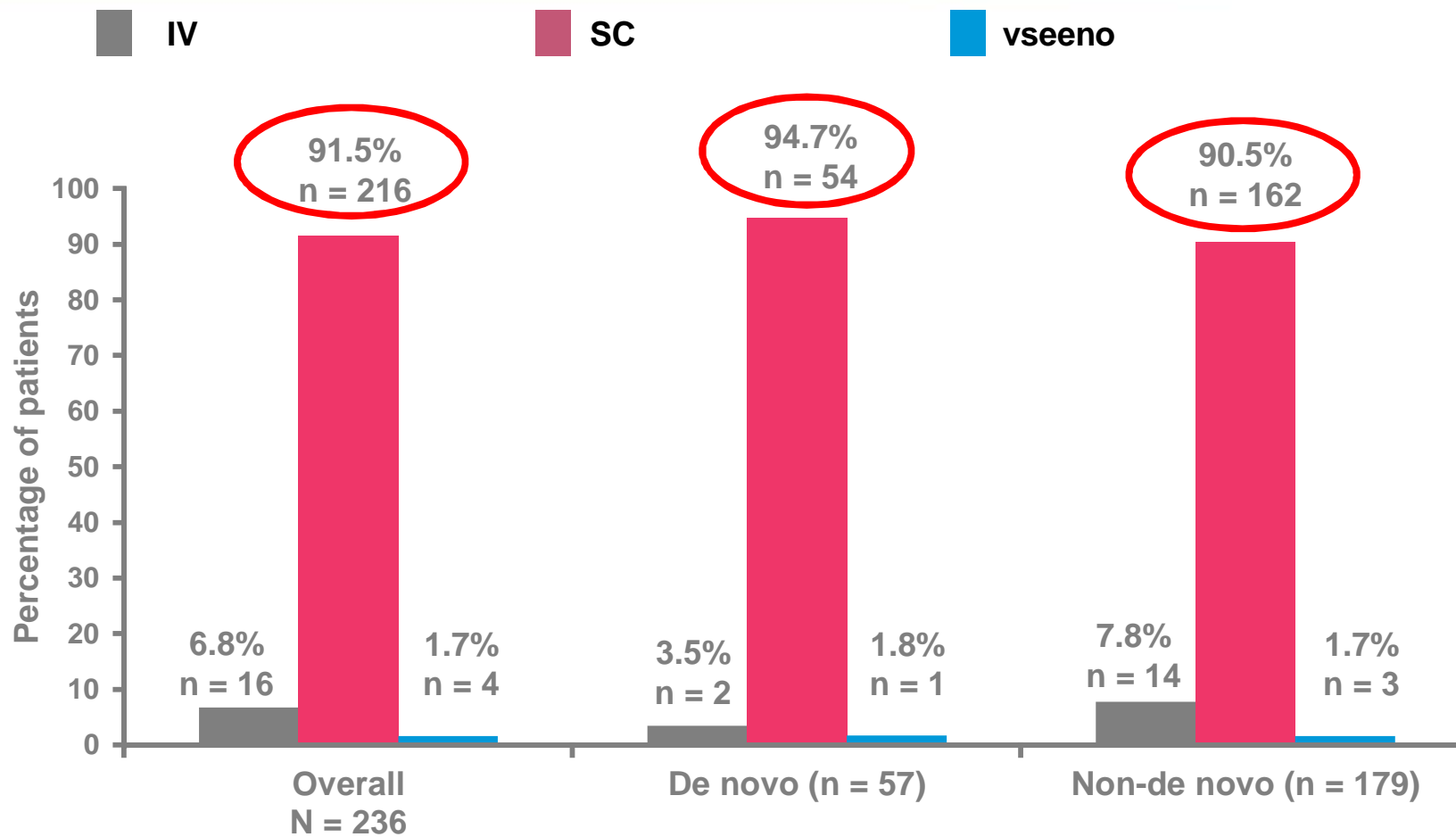
## “ ŽIVLJENSKI STIL



# Raziskava PrefHer: Herceptin sc v primerjavi s Herceptinom iv



# PrefHer: rezultati





## “ DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE

- . Zaviralec aromataze v kombinaciji z medikamentozno ovarijsko ablacijo
- . Dodatek MOS za ohranjanje plodnosti
- . Dolžina trajanja hormonskega zdravljenja
- . Herceptin v obliki podkožnih injekcij

## “ ZDRAVLJENJE RAZSEJANE BOLEZNI

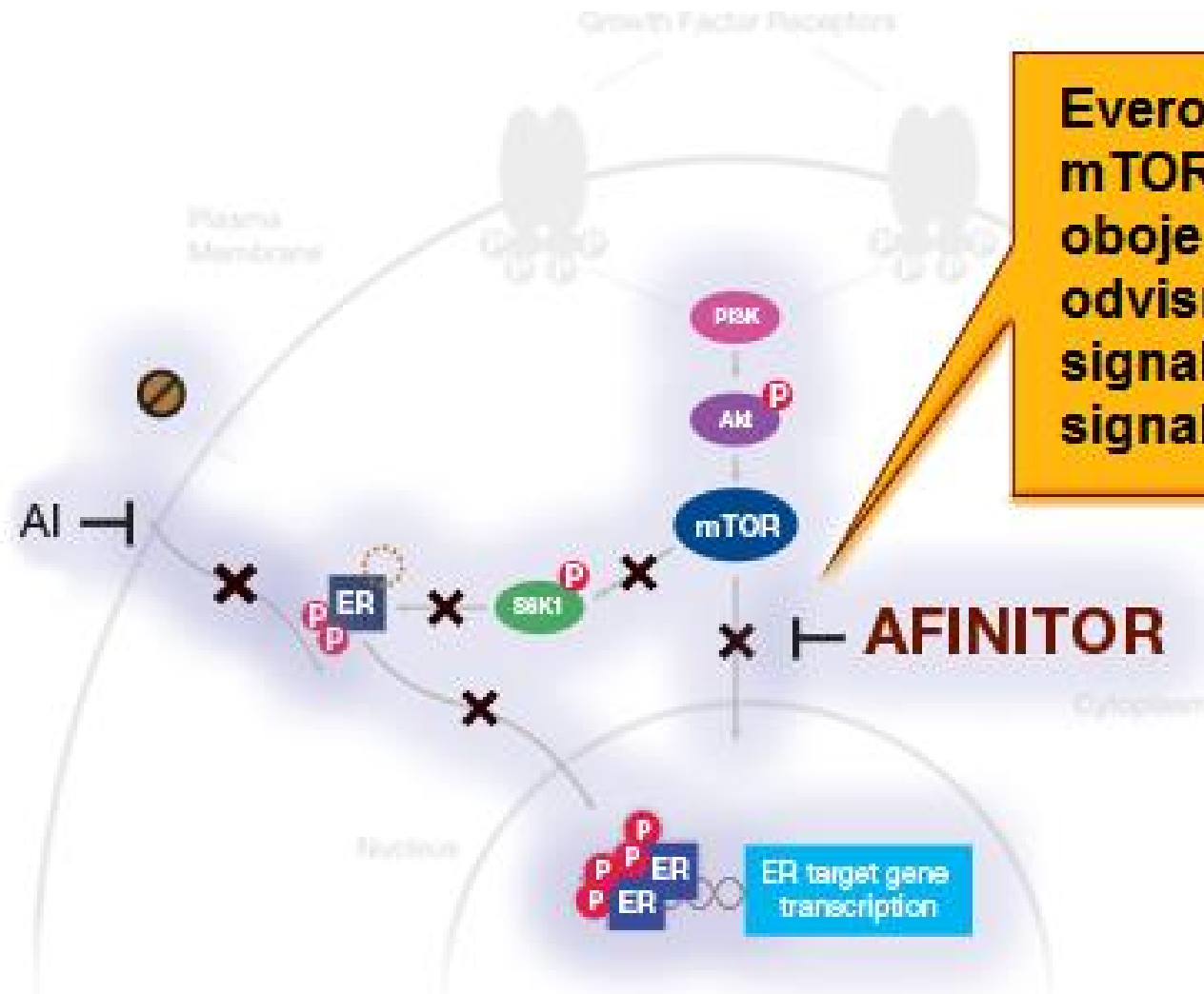
- . Everolimus (Afinitor)
- . Pertuzumab (Perjeta)
- . Trastuzumab emtazin (Kadcyla)

## “ PREMAGOVANJE NEŽELENIH UČINKOV

## “ ŽIVLJENSKI STIL



# Delovanje everolimusa

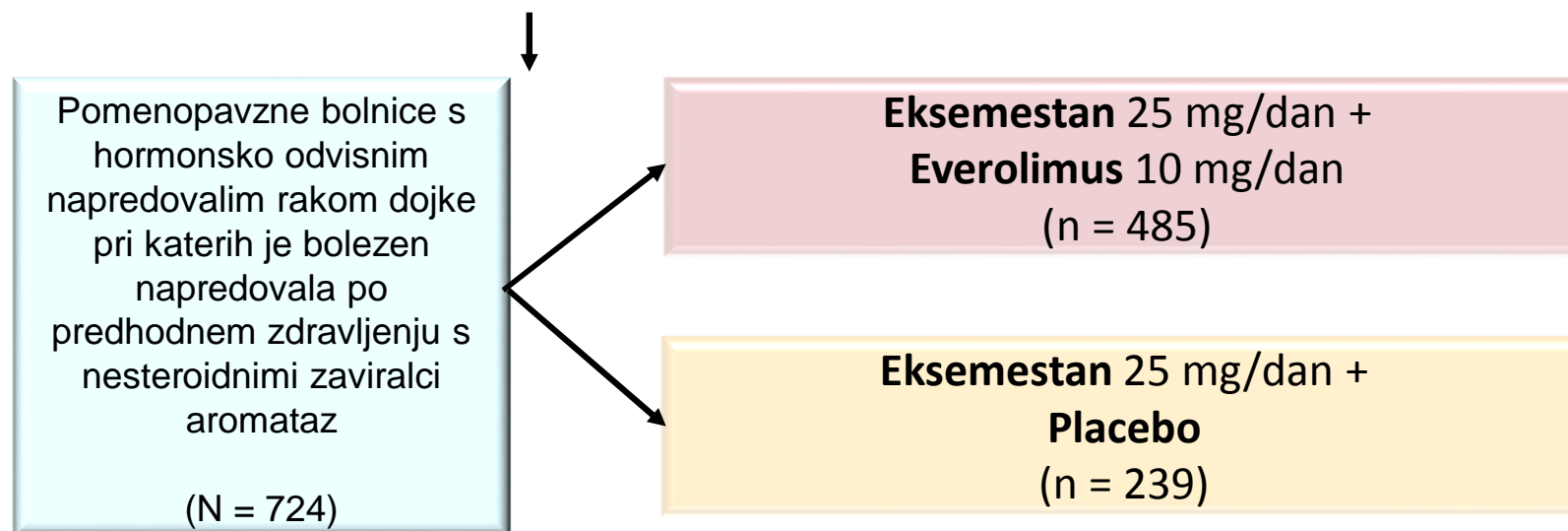


Everolimus zavre mTOR pot in blokira oboje: od liganda odvisno ER signaliziranje in mTOR signaliziranje

# BOLERO-2: eksamestan in everolimus vs. eksemestan pri MRD po predhodnem zdravljenju s nesteroidnimi zaviralci aromataz

*Randomizacija 2:1; stratifikacija glede na odgovor na predhodno hormonsko terapijo, prisotnost visceralnih zasevkov*

*Zdravljenje do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih neželenih učinkov*



- Primarni cilj: čas do napredovanja bolezni
- Sekundarni cilji: celotno preživetje, celoten delež odgovorov, klinična dobrobit, varnost

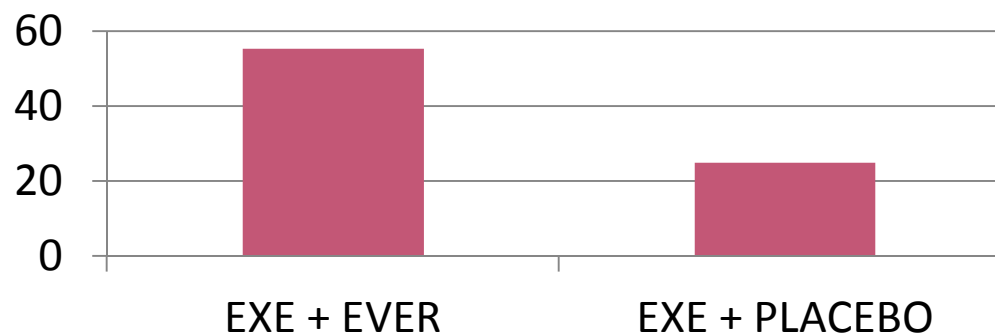


## BOLERO-2 : čas do napredovanja bolezni



- Daljši čas do napredovanja ob dodatku everolimusa v vseh podskupinah glede na: starost, predhodni odgovor na HT, visceralne zasevke, stanje zmogljivosti, predhodno KT, število predhodnih terapij .

### KLINIČNA DOBROBIT (v %)



Srednji čas do napredovanja bolezni več kot 11 mesecev v primerjavi s 4 meseci



# BOLERO-2 : varnost



Neželeni učinki, %	Exemestane + Everolimus (n = 482)		Exemestane + Placebo (n = 238)	
	Vsi gradusi	Gradus 3/4	Vsi gradusi	Gradus 3/4
<b>Stomatitis</b>	59	8	11	1
<b>Izpuščaj</b>	39	1	6	0
<b>Utrujenost</b>	36	5	27	1
<b>Driska</b>	33	3	19	< 1
<b>Zmanjšanje apetita</b>	30	1	12	< 1
<b>Slabost</b>	29	2	28	1
<b>Neinfekcijski pneumonitis</b>	15	3	0	0
<b>Hiperglikemija</b>	14	6	2	< 1



# Prehranska dopolnila med jemanjem hormoske terapije in everolimusa



- “ Previdnost pri pegastem badlju (izvlečki iz semen so varni, medtem kot izvlečki iz rastline niso, saj oponašajo delovanje estrogenov)
- “ Previdnost glede interakcij pri ameriškem slamniku
- “ Potencialna jetrna toksičnost in interakcije suhega izvlečka aloe vere
- “ Potencialna jetrna toksičnost ganoderme lucidum
- “ Posnemanje delovanja estrogenov matičnega mlečka





## “ DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE

- . Zaviralec aromataze v kombinaciji z medikamentozno ovarijsko ablacijo
- . Dodatek MOS za ohranjanje plodnosti
- . Dolžina trajanja hormonskega zdravljenja
- . Herceptin v obliki podkožnih injekcij

## “ ZDRAVLJENJE RAZSEJANE BOLEZNI

- . Everolimus (Afinitor)
- . Pertuzumab (Perjeta)
- . Trastuzumab emtazin (Kadcyla)

## “ PREMAGOVANJE NEŽELENIH UČINKOV

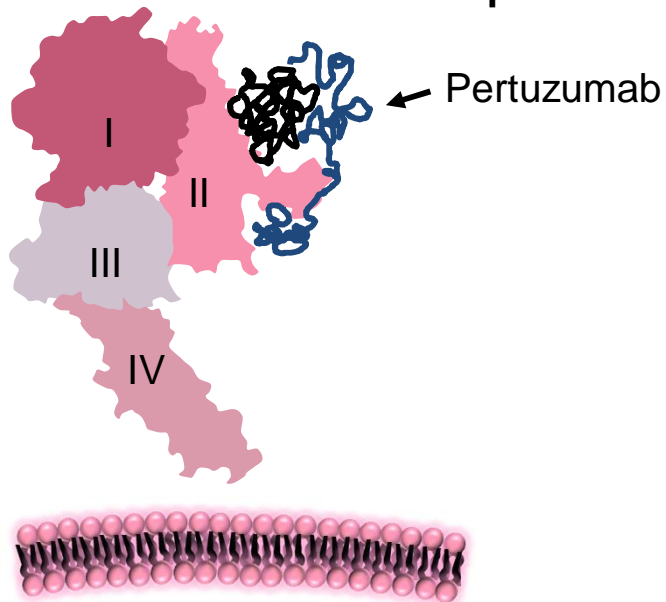
## “ ŽIVLJENSKI STIL



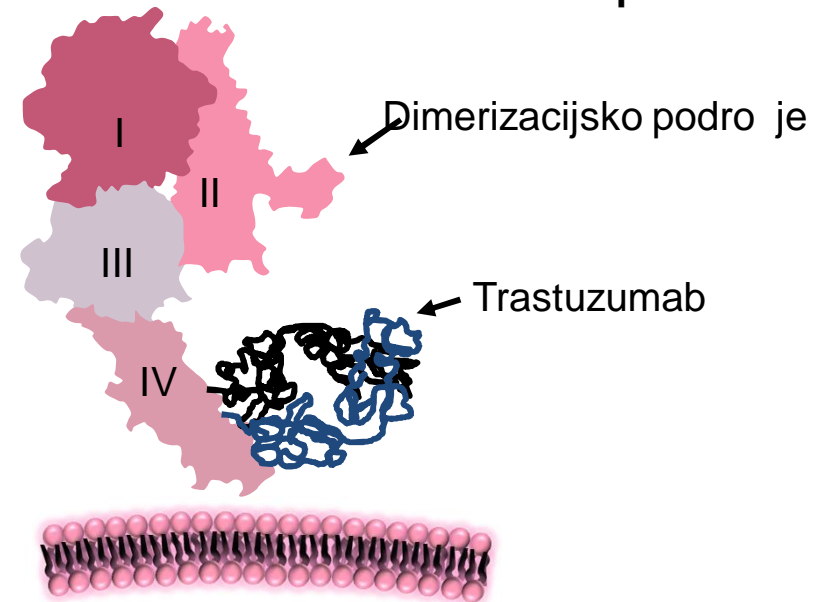
# Pertuzumab



**Pertuzumab-HER2 kompleks**



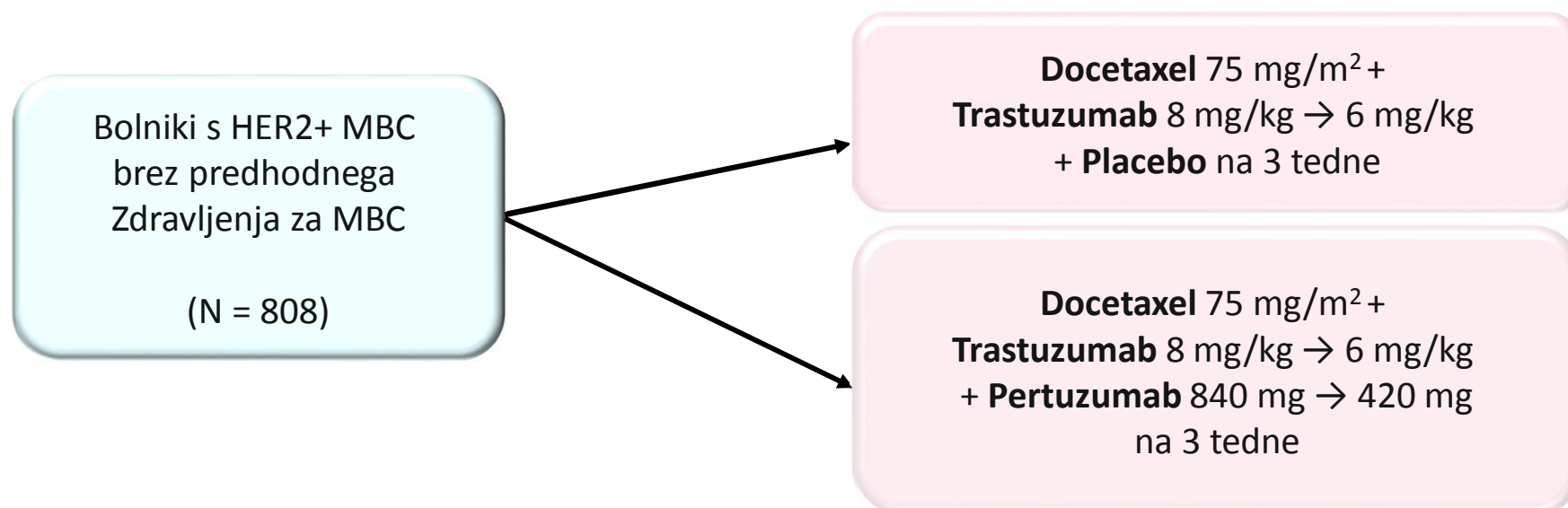
**Trastuzumab-HER2 kompleks**



delujeta komplementarno



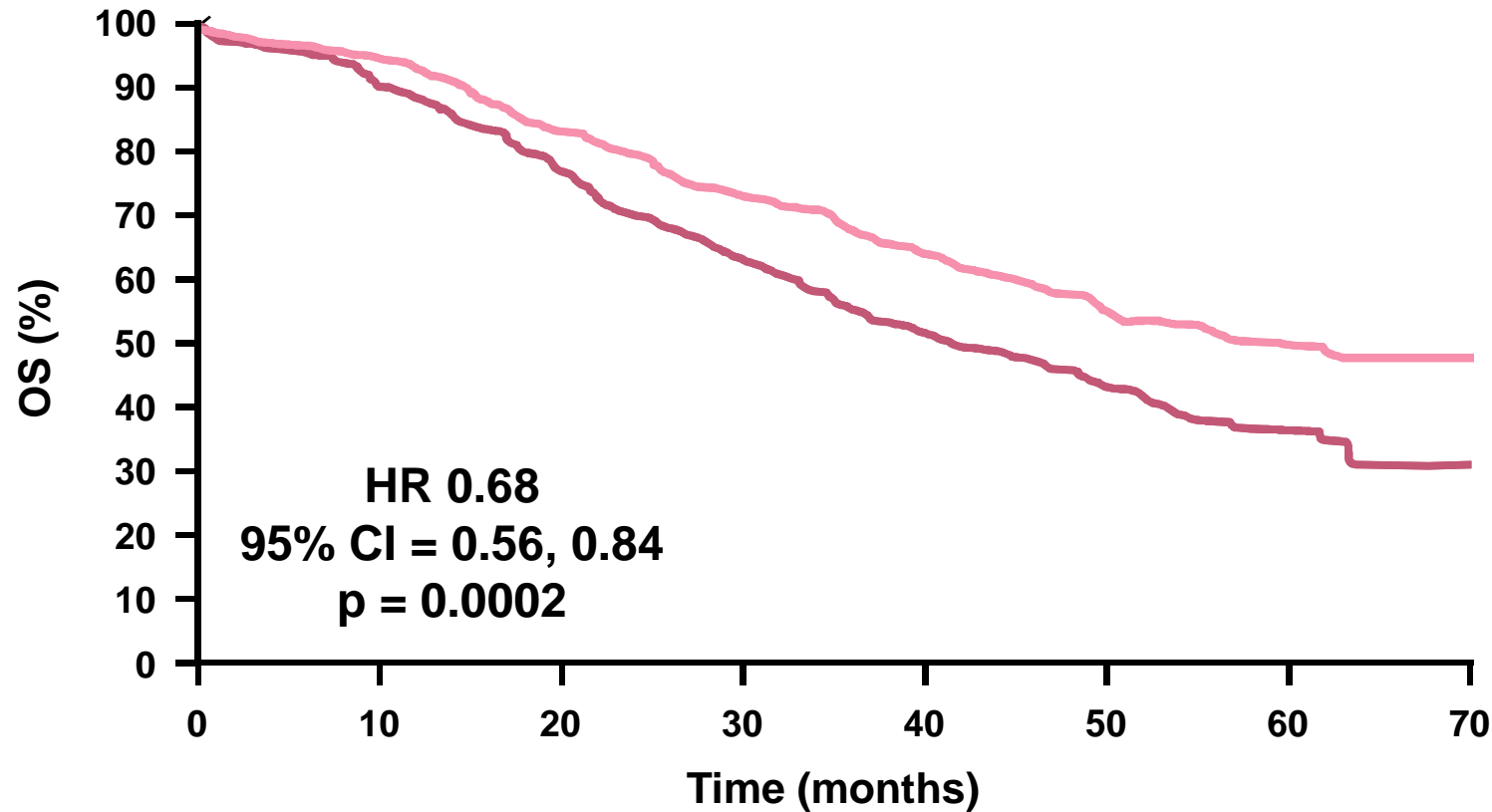
# CLEOPATRA- raziskava faze III: Trastuzumab + Docetaxel ± Pertuzumab v prvi liniji pri HER2+ MBC



- Primarni cilj: čas brez napredovanja bolezni (PFS)
- Sekundarni cilji: celotno preživetje (OS), pojavnost popuščanja srca in zmanjšanja LVEF, varnost



# CLEOPATRA- raziskava faze III: Trastuzumab + Docetaxel ± Pertuzumab pri HER2+ MBC: preživetje

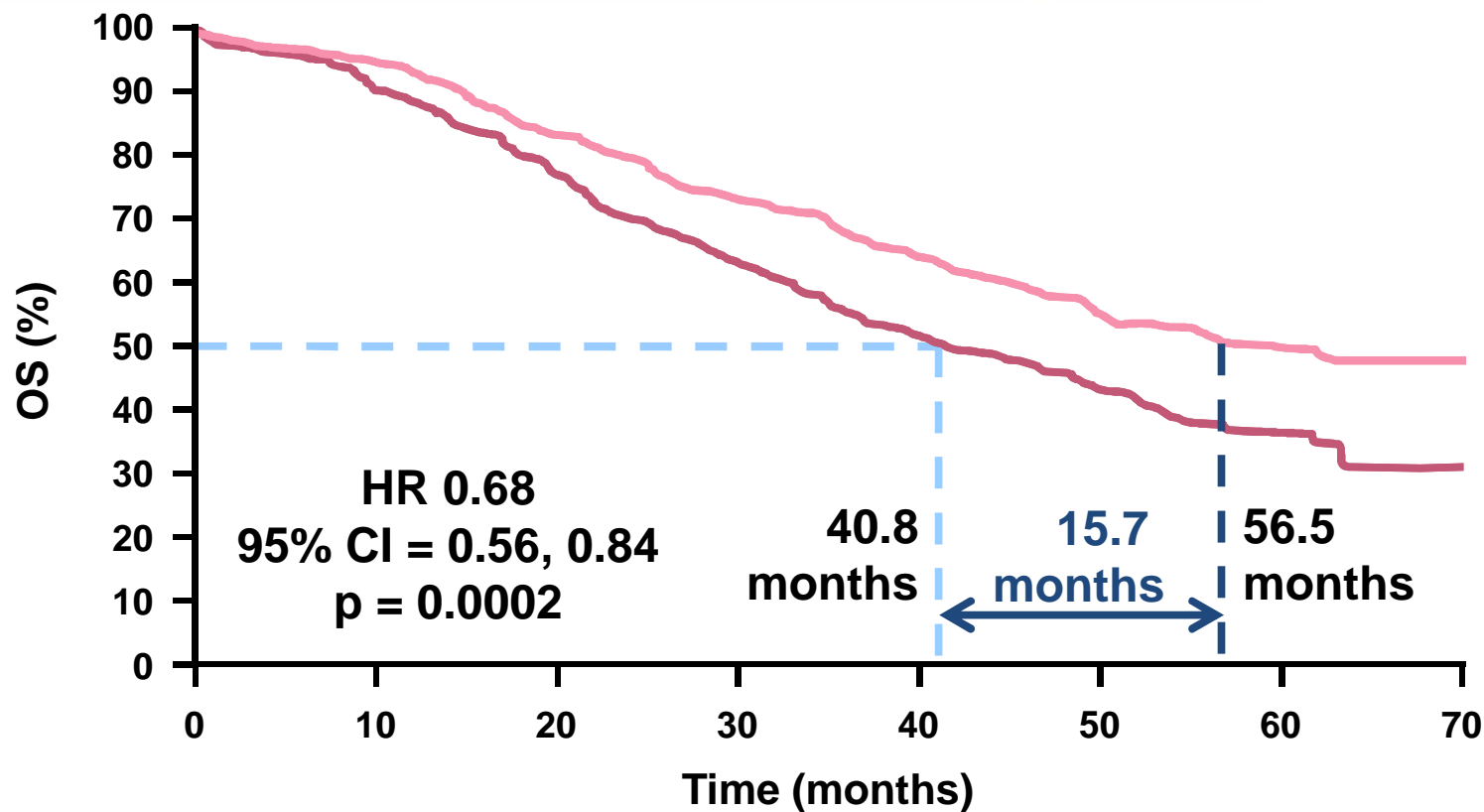


	n at risk							
— Ptz + T + D	402	371	318	268	226	104	28	1
— Pla + T + D	406	350	289	230	179	91	23	0

ITT population. Stratified by geographic region and neo/adjuvant chemotherapy.  
CI, confidence interval; Pla, placebo; Ptz, pertuzumab.

Swain S. Presented at ESMO 2014

# CLEOPATRA- raziskava faze III: Trastuzumab + Docetaxel ± Pertuzumab pri HER2+ MBC: preživetje



	n at risk							
Ptz + T + D	402	371	318	268	226	104	28	1
Pla + T + D	406	350	289	230	179	91	23	0

ITT population. Stratified by geographic region and neo/adjuvant chemotherapy.  
CI, confidence interval; Pla, placebo; Ptz, pertuzumab.

Swain S. Presented at ESMO 2014



## “ DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE

- . Zaviralec aromataze v kombinaciji z medikamentozno ovarijsko ablacijo
- . Dodatek MOS za ohranjanje plodnosti
- . Dolžina trajanja hormonskega zdravljenja
- . Herceptin v obliki podkožnih injekcij

## “ ZDRAVLJENJE RAZSEJANE BOLEZNI

- . Everolimus (Afinitor)
- . Pertuzumab (Perjeta)
- . Trastuzumab emtazin (Kadcyla)

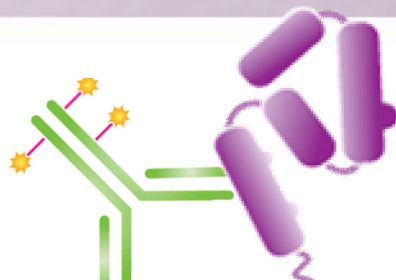
## “ PREMAGOVANJE NEŽELENIH UČINKOV

## “ ŽIVLJENSKI STIL



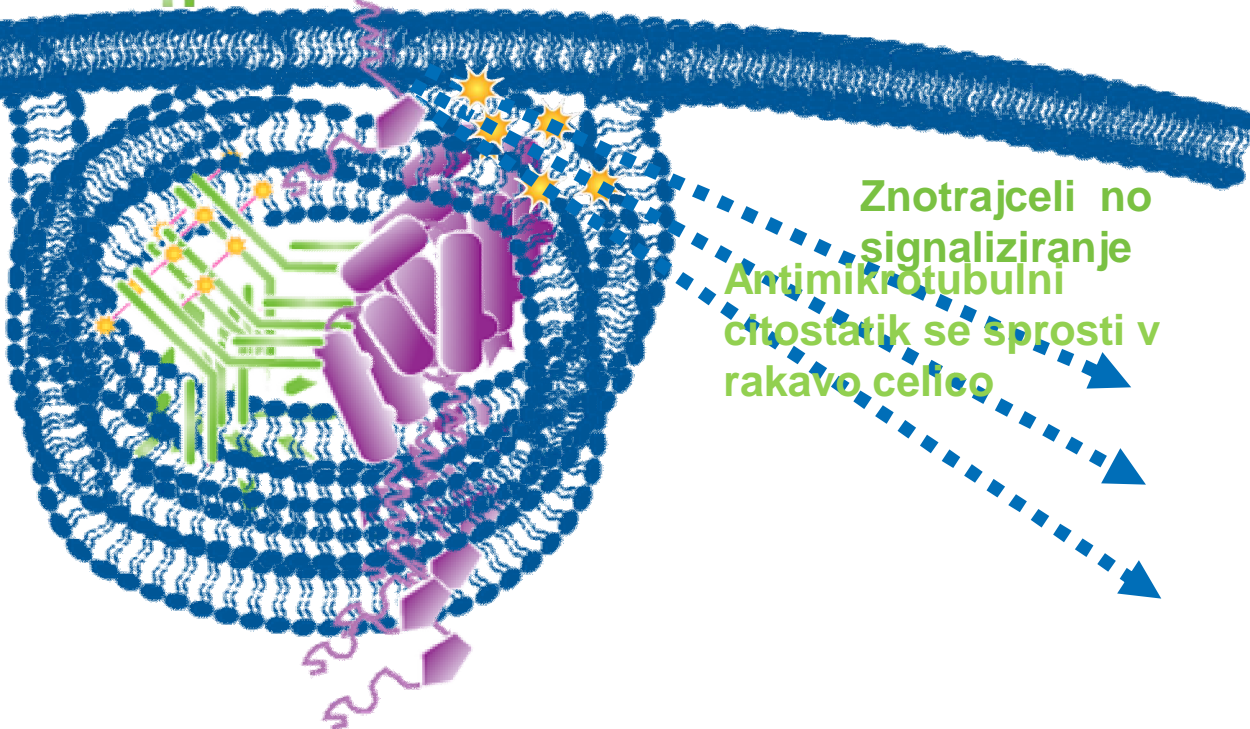
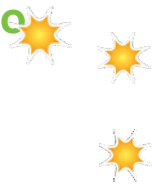


# T-DM1



T-DM1 se veže na receptor HER-2

Kompleks receptorja HER-2 in T-DM1 se internalizira v HER-2 pozitivno rakavo celico



Znotrajceli no signaliziranje  
Antimikrotubulni citostatik se sprosti v rakavo celico







DNE, 15. 8. 14.

LIMONA  
PROSUR

ZELNICA Z JOBUR.

KONJAC. OLJE

MARELIČ. JEDEZ.

SODA BIKARB.

KALCI

SMIREKOVIT KREMA-VIRAT

JAJC TRDO, ZEMLJA

KAVA

SLABOST, BRUNATNE

URGENCA



# After Breast Cancer Pooling Project

Uživanje vitaminov A, B, C, D, E in multivitaminskih pripravkov po zdravljenju raka dojk



## IZHODIŠČA:

- “ 45–80 % bolnic v ZDA jemlje različne vitaminske pripravke
- “ Učinek na morebitno ponovitev bolezni ni jasen

## METODE:

- “ štiri kohorte
- “ skupno 12019 bolnic po zdravljenju raka dojk v ZDA in na Kitajskem.

## REZULTATI:

- “ jemanje vitaminov ni povezano z večjim tveganjem ponovitve bolezni
- “ Jemanje vitaminov zmanjša tveganje smrti



# Meta-analiza: vpliv uživanja vitamina C na umrljivost zaradi raka dojk



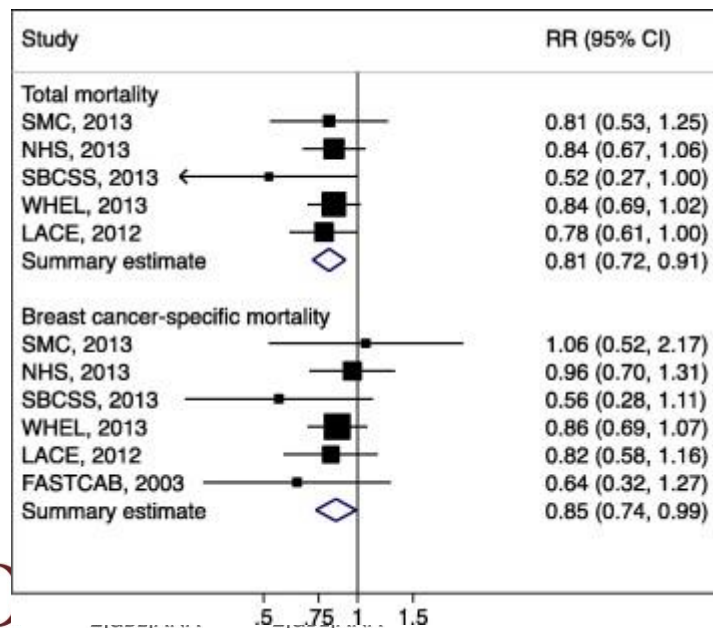
## ” IZHODIŠČE:

- . Nasprotujoči si rezultati posameznih analiz

## ” METODE:

- . 10 raziskav, 17696 bolnic z rakom dojk

## ” REZULTATI:



” 19% zmanjšanje tveganja smrti zaradi kateregakoli vzroka

” 15% zmanjšanje tveganja smrti zaradi raka dojk



## “ DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE

- . Zaviralec aromataze v kombinaciji z medikamentozno ovarijsko ablacijo
- . Dodatek MOS za ohranjanje plodnosti
- . Dolžina trajanja hormonskega zdravljenja
- . Herceptin v obliki podkožnih injekcij

## “ ZDRAVLJENJE RAZSEJANE BOLEZNI

- . Everolimus (Afinitor)
- . Pertuzumab (Perjeta)
- . Trastuzumab emtazin (Kadcyla)

## “ PREMAGOVANJE NEŽELENIH UČINKOV

## “ ŽIVLJENSKI STIL



# DEBELOST IN RAK DOJK



- “ 80,000 bolnic z zgodnjim rakom dojk: analiza vpliva ITM na izhod bolezni
- “ Debelost je neodvisno povezana z umrljivostjo pri premenopavznih bolnicah s hormonsko odvisnim rakom dojke
  - . Zvišan ITM ( $\geq 30$ ) pri premenopavznih (N = 20,000) 1.34 x zveča tveganje za smrt: 21.5% vs 16.6% (RR = 1.34; 95% CI: 1.22-1.47; 2P < .00001)
- “ ta razlika ni dokazana pri premenopavznih bolnicah s hormonsko neodvisnim rakom dojk, niti pri pomenopavznih bolnicah



# Raziskava HOPE:



- “ Izhodišča: artralgie se razvijejo pri 50 % žensk, ki prejemajo zaviralce aromataz (AI), kar je tudi vzrok slabe adherence za to terapijo
- “ Namen: ugotoviti, ali intenzivnejša vadba zmanjša težave z artralgijami
- “ Vključenih je bilo 728 bolnic, ki so prejemale AI vsaj 6 mesecev
- “ Izpolnile so vprašalnike o prisotnosti/jakosti bolečine (Brief Pain Inventory-Short Form)





121 pomenopavznih bolnic z zgodnjim hormonsko odvisnim  
rakom dojk na dopolnilni HT z AI

Zmerna do intenzivna nadzorovana  
intenzivna vadba dvakrat tedensko,  
skupno vsaj 150 minut (6 vaj s 8-12  
ponovitvami, 3 x)

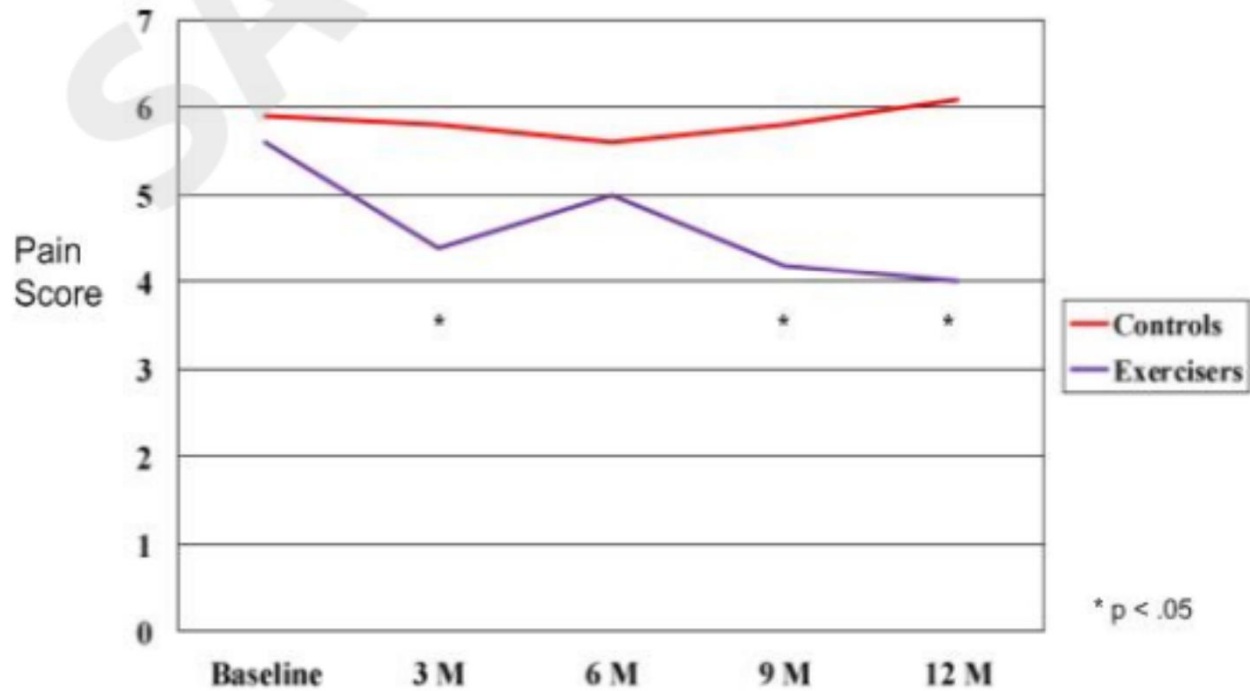
Vadba po izboru bolnice



# HOPE- rezultati



## Change in Worst Pain Score





HVALA ZA POZORNOST!

