

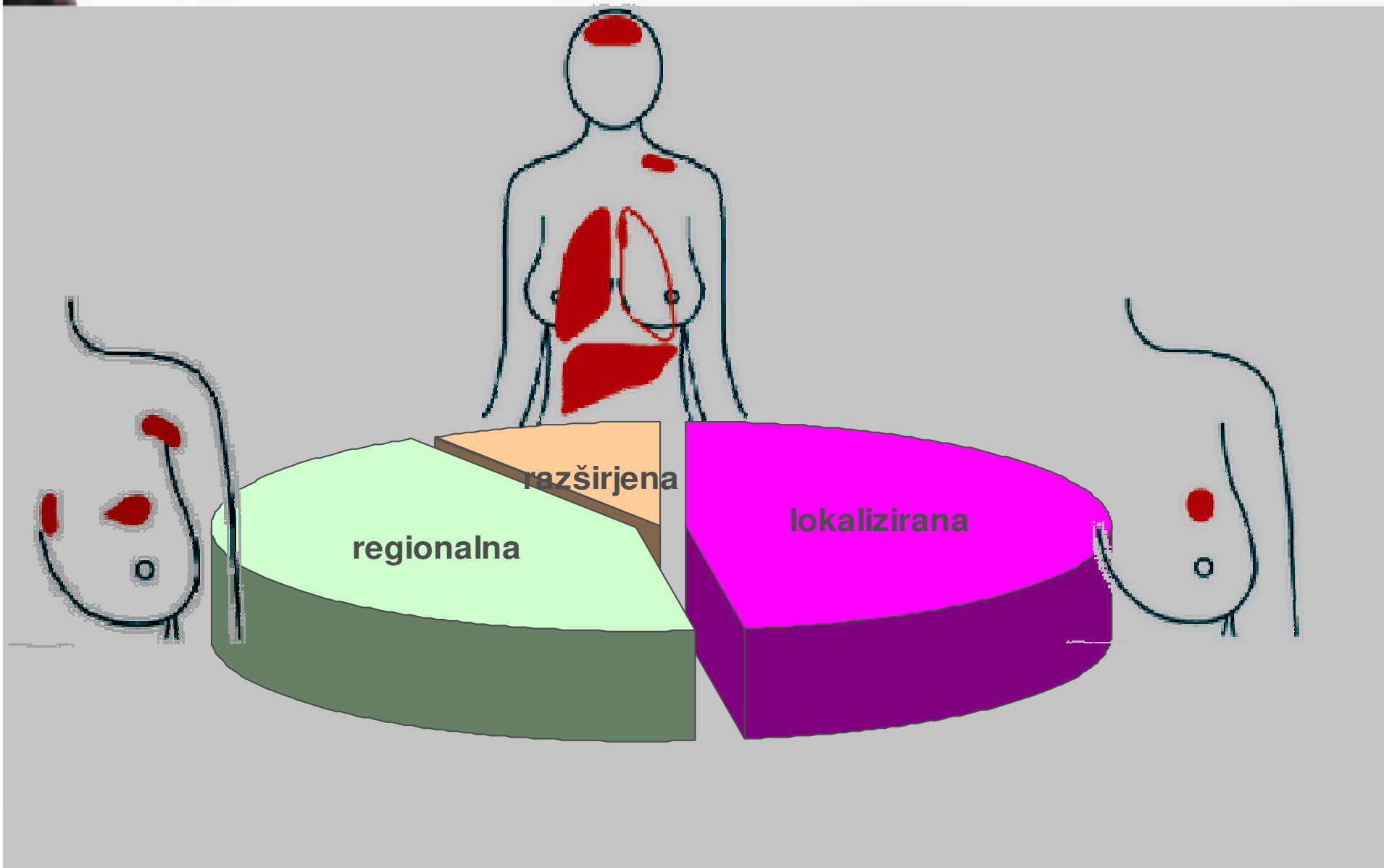


Sistemsko zdravljenje zgodnjega in metastatskega raka dojk

Simona Borštnar
Oddelek za internistično onkologijo
Onkološki inštitut Ljubljana

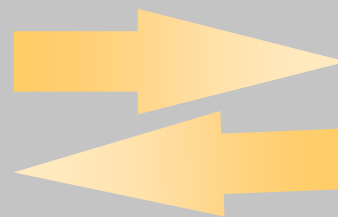
9. november 2012

Stadiji raka dojke





Zdravljenje raka dojk





Cilj zdravljenja raka dojke

OPERABILNI RAK DOJKE

- uničenje mikrožasevkov in ozdravitev



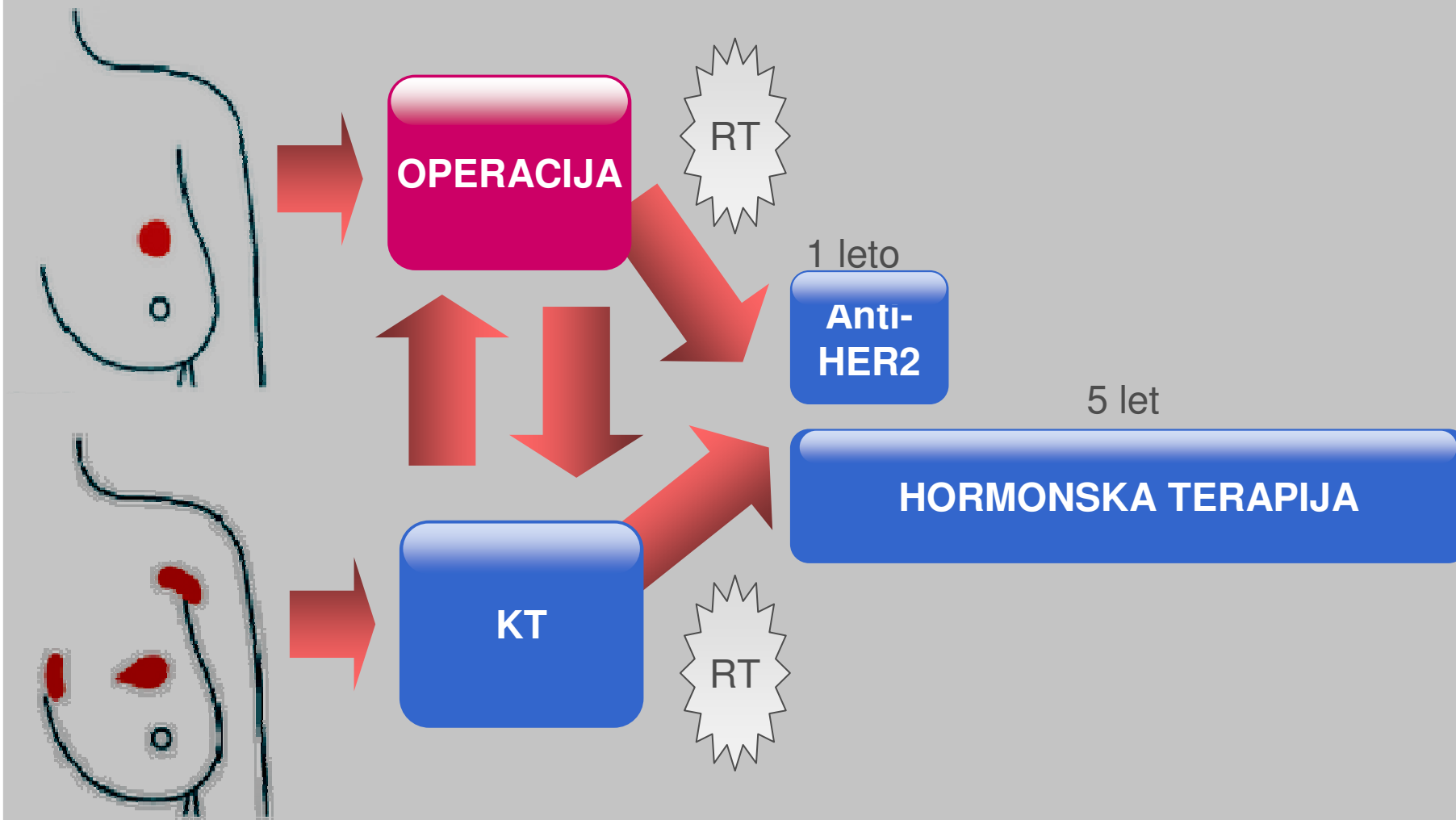
Vrste sistemskega zdravljenja

KEMOTERAPIJA

**HORMONSKA
TERAPIJA**

**TARČNA
TERAPIJA**

Vrstni red zdravljenja





Osnovne značilnosti raka dojke, na podlagi katerih se odločamo o sistemskem zdravljenju

status pazdušnih bezgavk

velikost tumorja

gradus

LVI

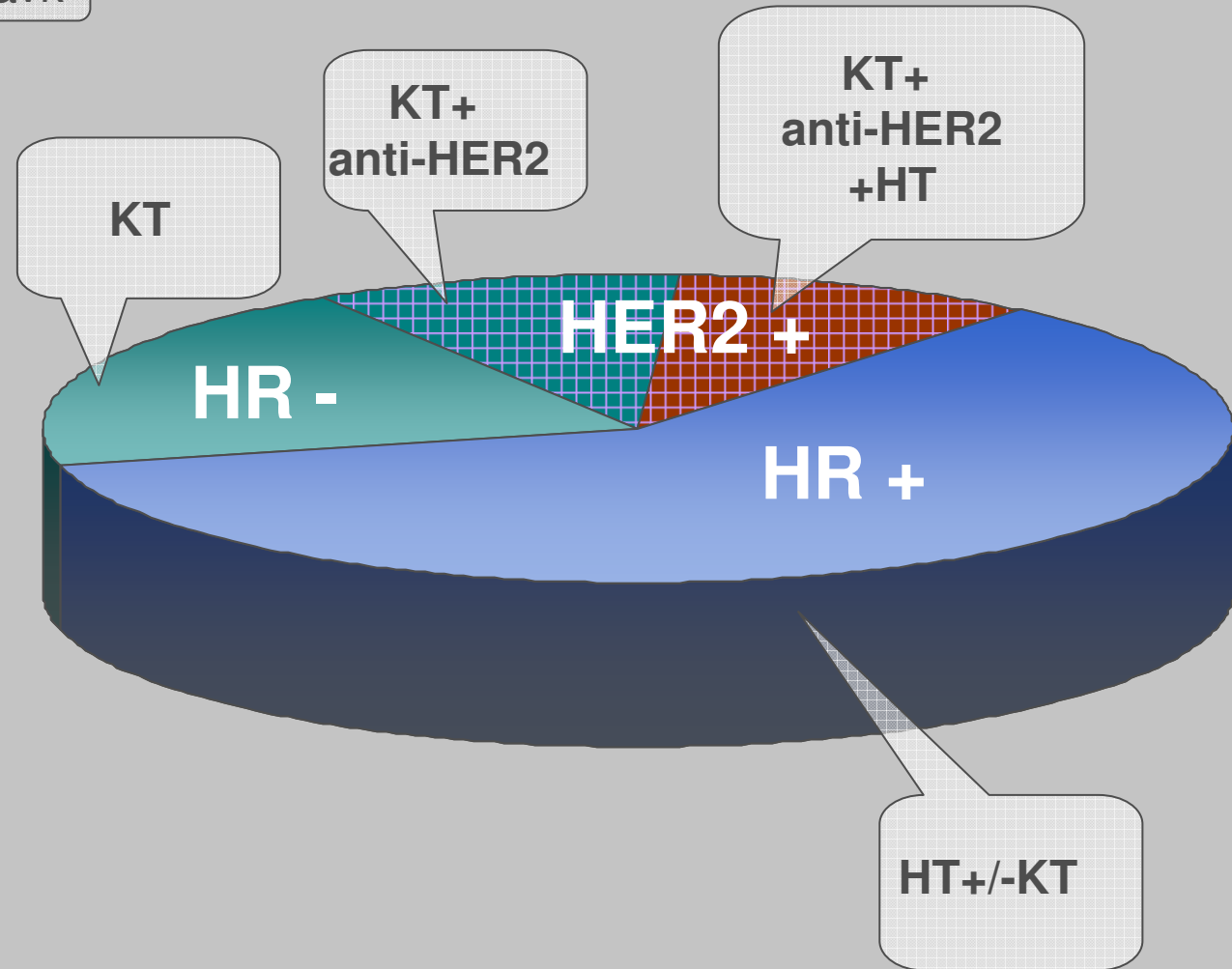
ER

PR

HER2

MIB-1

Genski podpis





Problemi zdravljenja s peroralno terapijo

- samo 30% vseh bolnikov zdravila jemlje v pravem odmerku, ob pravem času, pravi dan in na pravilen način*
- Samo 50% bolnic z rakom dojke, ki so jim predpisali hormonska zdravila, jih redno in pravilno jemlje*



Problemi pri zdravljenju s hormonsko terapijo

- 17% bolnic, ki so na tamoksifenu, preneha z jemanjem zdravil v dveh letih,
- 55% bolnic na tamoksifenu jemlje zdravila neredno,
- 36% bolnic, ki imajo predpisane zaviralce aromataze, zdravljenje samovoljno konča predčasno,
- Vsaka deseta bolnica preheha z zdravljenjem v roku 1 leta.

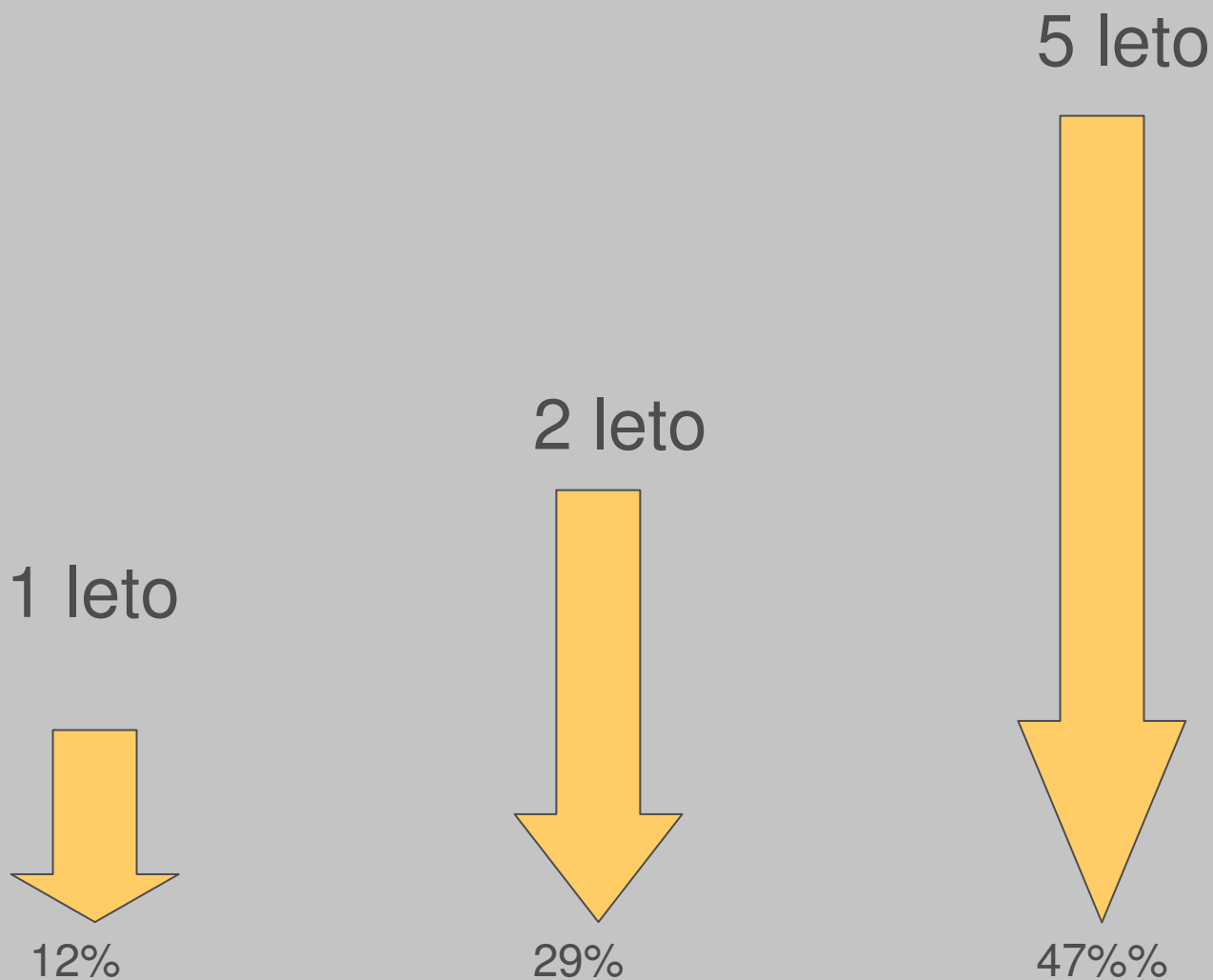


Razlogi za prenehanje jemanja

- počitijo se boljše
- počutijo se slabše
- urnik jemanja je zapleten in jih zmede
- premajhen nadzor bolnika s strani zdravnika/medicinske sestre
- nezmožnost, da kupijo zdravila



Zmanjšanje tveganja ponovitve bolezni ob rednem jemanju

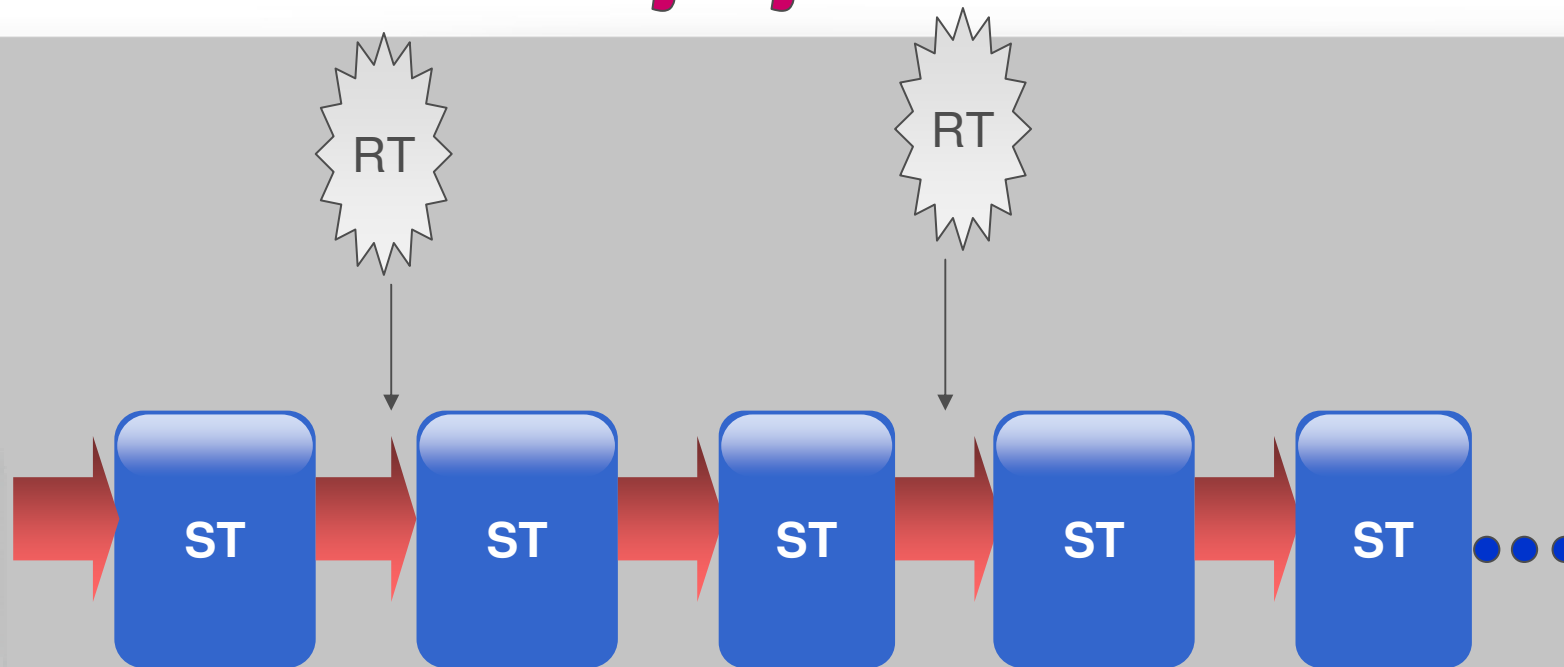
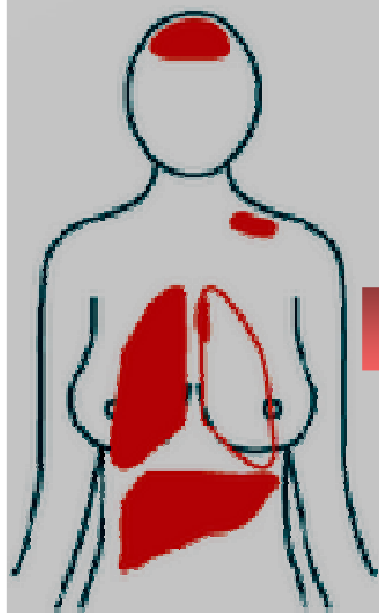




Razširjen/metastatski rak dojk (MRD)

- 6% bolnikov z rakom dojke ima metastatsko bolezen ob postavitvi diagnoze.
- Približno 20-30% bolnikov z zgodnjim rakom dojke bo razvilo oddaljene zasevke.
- Najpogostejša mesta zasevkov so kosti, pljuča, jetra in možgani.
- Metastatski rak dojke je kronična in ponavljajoča se bolezen, ki jo zaznamujejo remisije in relapsi, najboljši napovednik izhoda bolezni je predhodni odgovor.

Vrstni red zdravljenja MRD





Cilj zdravljenja MRD

- **najboljša možna kvaliteta življenja**
- **preprečevanje in paliacija simptomov bolezni**
- **podaljšanje preživetja**

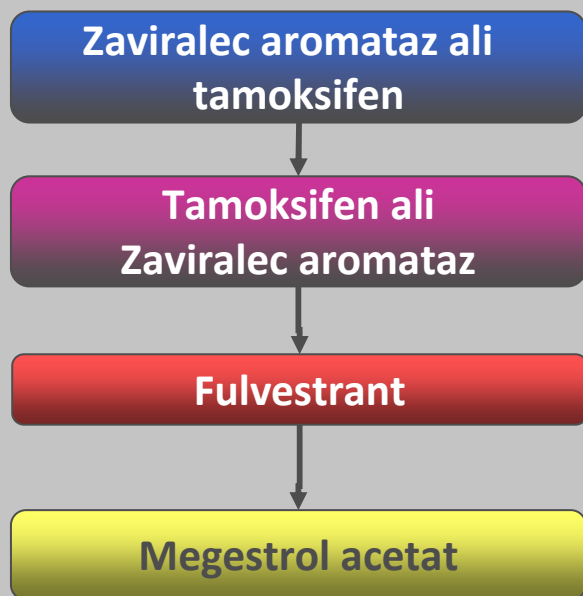


Dejavniki, ki vplivajo na izbor sistemskega zdravljenja pri MRD

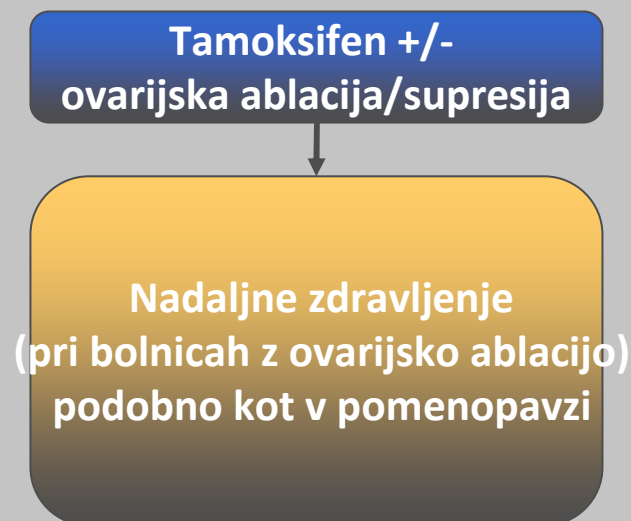


Zaporedje hormonskega zdravljenja pri bolnicah s hormonsko odvisnim MRD

POMENOPAVZA



PREMENOPAVZA



Brez odgovora

KEMOTERAPIJA



Novosti v zdravljenju hormonsko odvisnega raka dojk

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

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

Pomenopavzne bolnice s hormonsko odvisnim napredovalim rakom dojke pri katerih je bolezen napredovala po predhodnem zdravljenju s nesteroidnimi zaviralci aromataz
(N = 724)

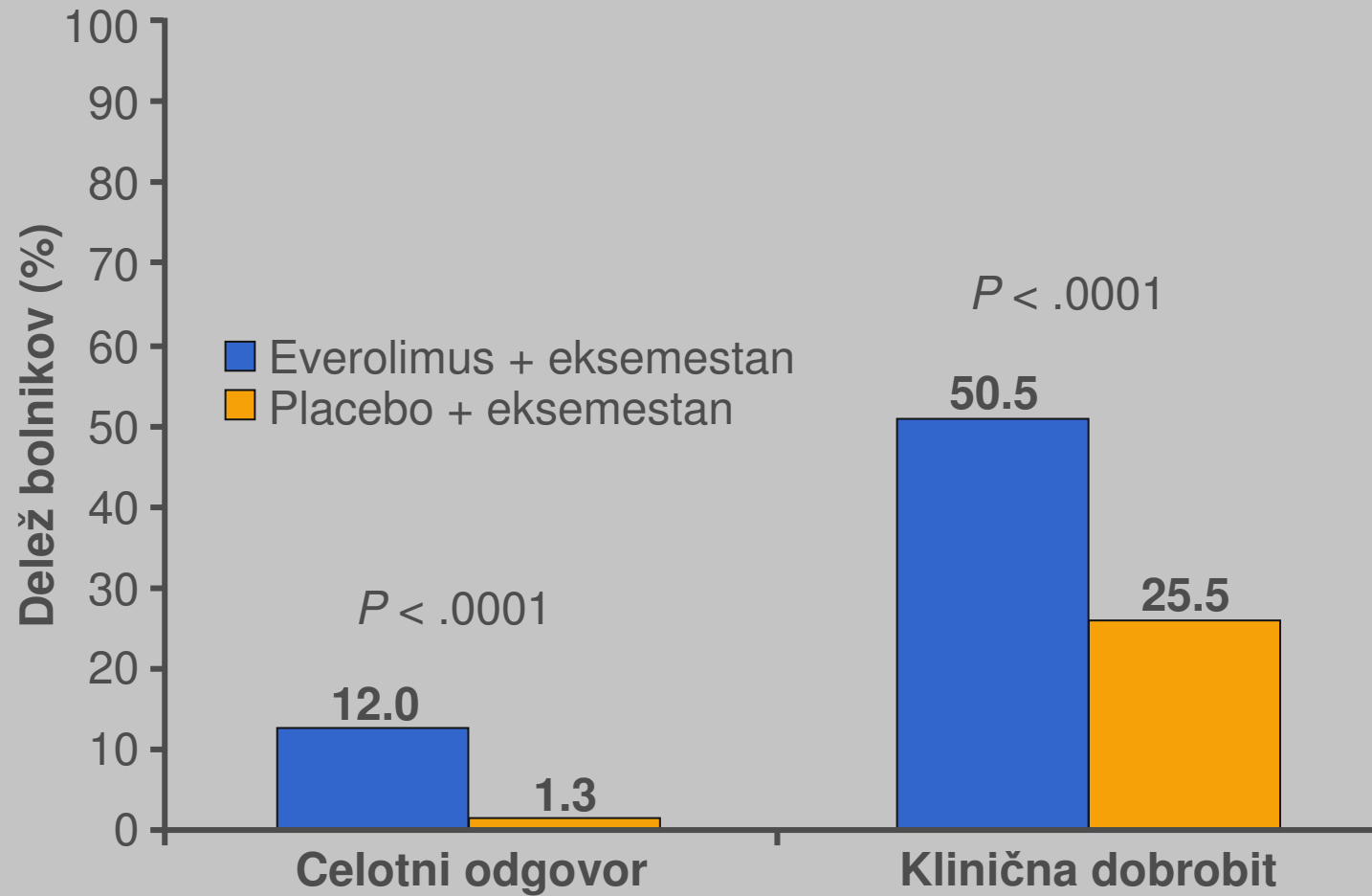
Eksemestan 25 mg/dan + Everolimus 10 mg/dan
(n = 485)

Eksemestan 25 mg/dan + Placebo
(n = 239)

Zdravljenje do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih neželenih učinkov



BOLERO-2: odgovor in klinična dobrobit



Kemoterapija pri MRD

POLIKEMOTHERAPIJA
ALI
MONOTERAPIJA

eribulin

Soli platine

Nab-paklitaksel

vinorelbin

gemcitabin

liposomalni
doksorbicin

kapecitain

docetaksel

paklitaksel

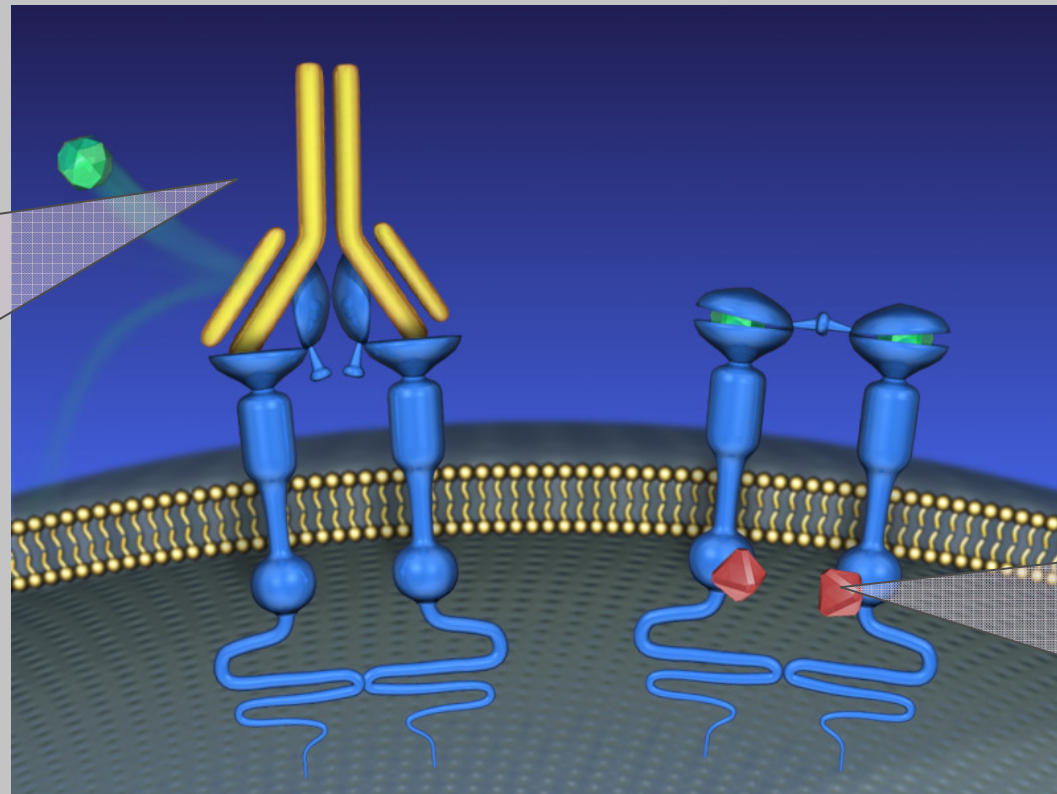
antraciklini

do progressa bolezni ali
neželenih učinkov

Tarčna terapija proti HER2 receptorju

Monoklonsko protitelo proti HER2 receptorju:

- **Trastuzumab***
- Pertuzumab#
- T-DM1#



Male molekule-zaviralci tirozin kinaz:

- **Lapatinib****
- Neratinib#
- Afatinib#

* Edino anti-HER2 zdravilo odobreno za dopolnilno zdravljenje in zdravljenje razširjene bolezni

**odobreno za zdravljenje razširjene bolezni

niso še registrirana



Zdravljenje HER2 pozitivnega MRD

Trastuzumab v kombinaciji z

- taksani
- kapecitabinom
- vinorelbinom
- preparati platine
- gemcitabinom
- zaviralci aromataze pri pomenopavznih bolnicah s HR + MRD

Lapatinib v kombinaciji z:

- kapecitabinom
- zaviralci aromataze pri pomenopavznih bolnicah s HR + MRD

Deleži odgovorov:
24-81%



Podporno zdravljenje pri zasevkih v kosteh

Zasevki v kosteh se razvijejo pri več kot 70% bolnic z MRD. Izrazijo se kot bolečine v kosteh ali pa se ugotovijo pri preiskavah, ki jih naredimo ob razsoju bolezni v druge organe.

Zasevki v kosteh lahko povzročijo zaplete kot so:

- Bolečine
- Patološki zlomi
- Utesnitev spinalnega kanala
- Napredujoča nepokretnost



Naravni potek bolezni pri bolnicah z zasevki v kosteh

- Patološke frakture so najpogostejši ZKZ pri bolnicah z rakom dojke
- Srednji čas razvoja ZKZ je 11 mesecev po diagnozi kostnih zasevkov
- Hiperkalcemija se pojavi pri $\approx 20\%$ bolnikov po 14 mesecih po diagnozi kostnih zasevkov
- Pri $\approx 10\%$ bolnic se razvije utesnitev hrbtenjače po 17 mececih po diagnozi kostnih zasevkov



Podporno zdravljenje pri bolnicah z zasevki v kosteh

- bisfosfonati parenteralno (na 3-4 tedne);
npr. zoledronska kislina, pamidronat,
ibandronat
- bisfosfonati peroralno vsak dan npr.
klodronat, ibandronat
- zaviralec RANKL-denusumab pod kožo

Neželen učinek: osteonekroza čeljustnic!!



Primer bolnice AJ, 60 let





Zgodovina primarnega zdravljenja

- Diagnoza raka dojke v letu 1996, ko je bila sara 43 let
- Brez spremljajočih bolezni
- Klinični stidij: T4bN0M0
- MRM desno na OIL 30.1.1997
- Značilnosti primarnega tumorja :
 - ✓ **Invazivni duktalni karcinom, gradus II, 2.2 cm, ER 1 pmol/mg prot., PR: 23mg/mg prot., pozitivne 2/17 bezgavk v desni pazduhi, HER2 ni bil določen**



Dopolnilno zdravljenje

- ✓ 4 ciklusi KT (EC 4 ciklusi in CMF 3 ciklusi (8.11.1996 -28.3.1997)
- ✓ RT leve mamarne regije (TD= 47,5 Gy) od 3.3.1997-29.3.1997



Prvi progres

- V januarju 2003 so se razvile bolečine v desni rami
- Stanje zmogljivosti (WHO): 1



- ✓ Klinični status brez posebnosti
- ✓ UZ desne scapularne lože je pokazal formacijo velikosti 1.2 cm
- ✓ CT je pokazal formacijo 2x2,5 x 2 cm z vraščanjem v brahialni pletež
- ✓ Tanko igelna biopsija je potrdila, da gre za metastazo
- ✓ RTG prsnice, UZ trebuha in scintigrafija skeleta niso pokazali zasevkov
- ✓ Vsi laboratorijski izvidi, vključno s tumorskimi markerji, so bili bp



Sistemsko zdravljenje 1

- RT desne supraklavikularne lože in prsne stene desno (TD= 47,5 Gy) 4.2.2003-5.3.2003
- HT s tamoksifenom



Po 3 mesecih dosežena delna, po 6 mesecih kompletna remisija bolezni



Drugi progres

- V decembru 2003 se je pritožila za utrujenostjo in kašljem
- Stanje zmogljivosti (WHO): 1



- ✓ Porast jetrnih encimov in CA 15-3
- ✓ UZ trebuha je pokazal številne metastaze v jetrih, največjo 8 x 6 cm
- ✓ RTG pc in scintigrafija skeleta niso pokazali zasevkov

Določitev HER2 status v primarem tumorju: pozitiven (Herceptest:3+) !!!



Sistemsko zdravljenje 2

- Docetaxel + trastuzumab

- 7 ciklov docetaxel in trastuzumab od 17.12.2003 do 21.4.2004
- Po 3 cikli normalizacija jetrnih encimov in CA 15-3 in delno zmanjšanje jetrnih zasevkov
- Po 5 cikli popolna remisija metastaz
- nadaljevanje trastuzumaba po 7 cikli kombinirane terapije kot vzdrževalna terapija



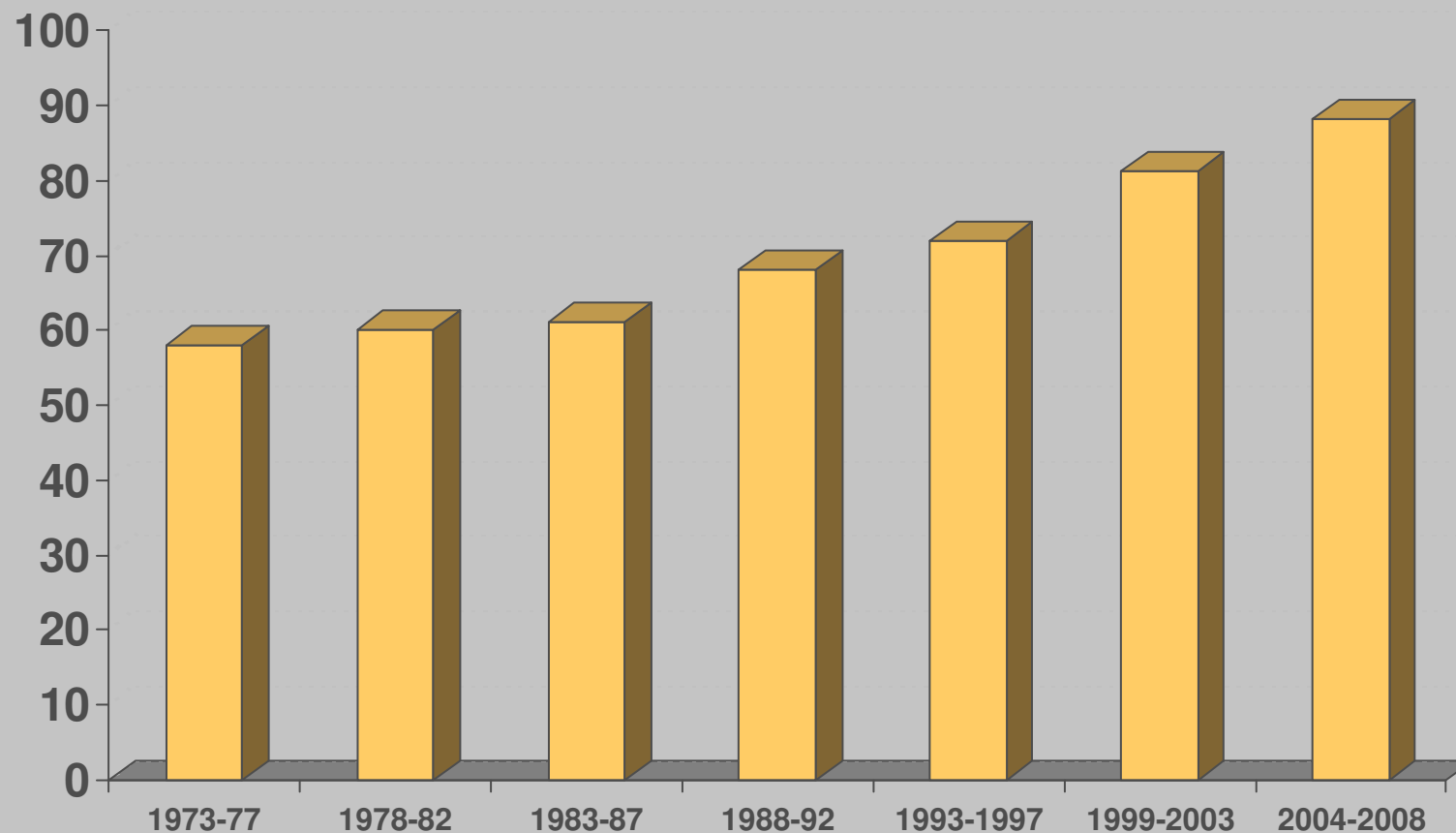
Trenutno stanje

- v oktobru 2012 je brez bolezni
- trajanje terapije s trastuzumabom je skoraj 9 let





Petletna relativna preživetja bolnic z rakom dojke v Sloveniji



VIR: Register raka Slovenije



Klinične raziskave

➤ GLOBALNO:

- 4955 prijavljenih kliničnih raziskav
- 1761 odprtih kliničnih raziskav

➤ OIL :

- 1 lastna klinična raziskava
- pet multicentričnih raziskav, v katere trenutno vključujemo bolnike
- v več kot desetih poteka spremljanje bolnikov





Zaključki:

ZGODNJI RAK DOJK

- Multidisciplinaren pristop pri zdravljenju, v katerem se dopolnjujejo kirurgija, sistemsko zdravljenje in obsevanje.
- Sodobno sistemsko zdravljenje raka dojk sledi biološkim značilnostim tumorjev in je prilagojeno vsaki bolnici posebej.



Zaključki:

METASTATSKI RAK DOJK

- Cilji zdravljenja metastatskega raka dojk so: dobra kvaliteta življenja, preprečevanje in paliacija simptomov ter podaljšanje preživetja.
- Metastatski rak dojke je bolezen s kroničnim potekom, ki jo zaznamujejo remisije in relapsi.
- Biologija tumorja, lokalizacija in obseg metastaz, zmogljivost bolnika, predhodno zdravljenje, čas do napredovanja in sočasne bolezni so dejavniki, ki vplivajo na izbiro zdravljenja metastatskega raka dojk in na prognozo.