

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

Κατερίνα Ματσούκα
Ρευματολόγος

5ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ
ΕΠΕΜΥ - ΡΟΔΟΣ 27 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2013 -

Σύγκρουση συμφερόντων Conflict of interest

Κανένα για αυτήν την παρουσίαση

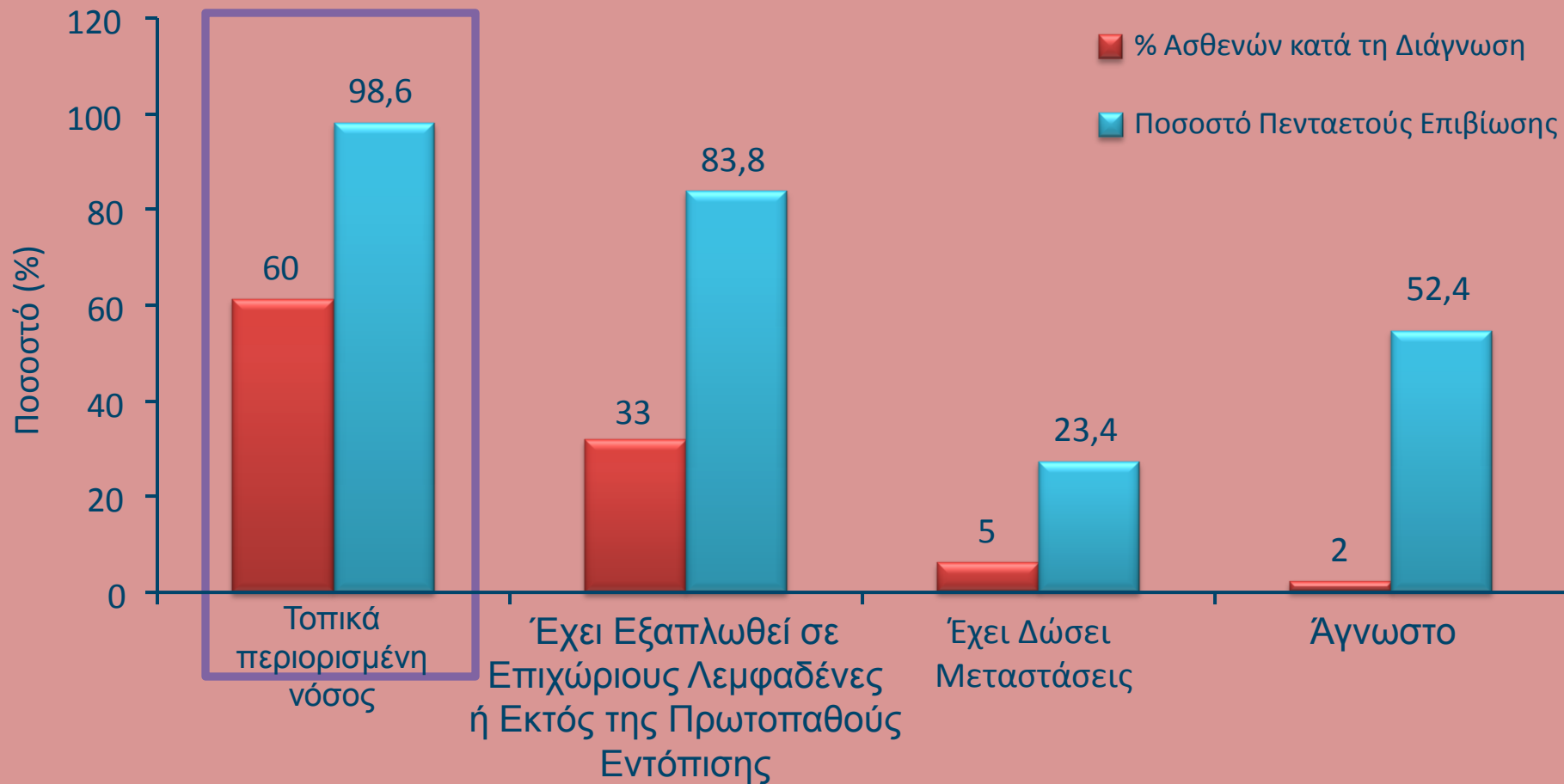
Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

UCB , Amgen-GSK , Lilly

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

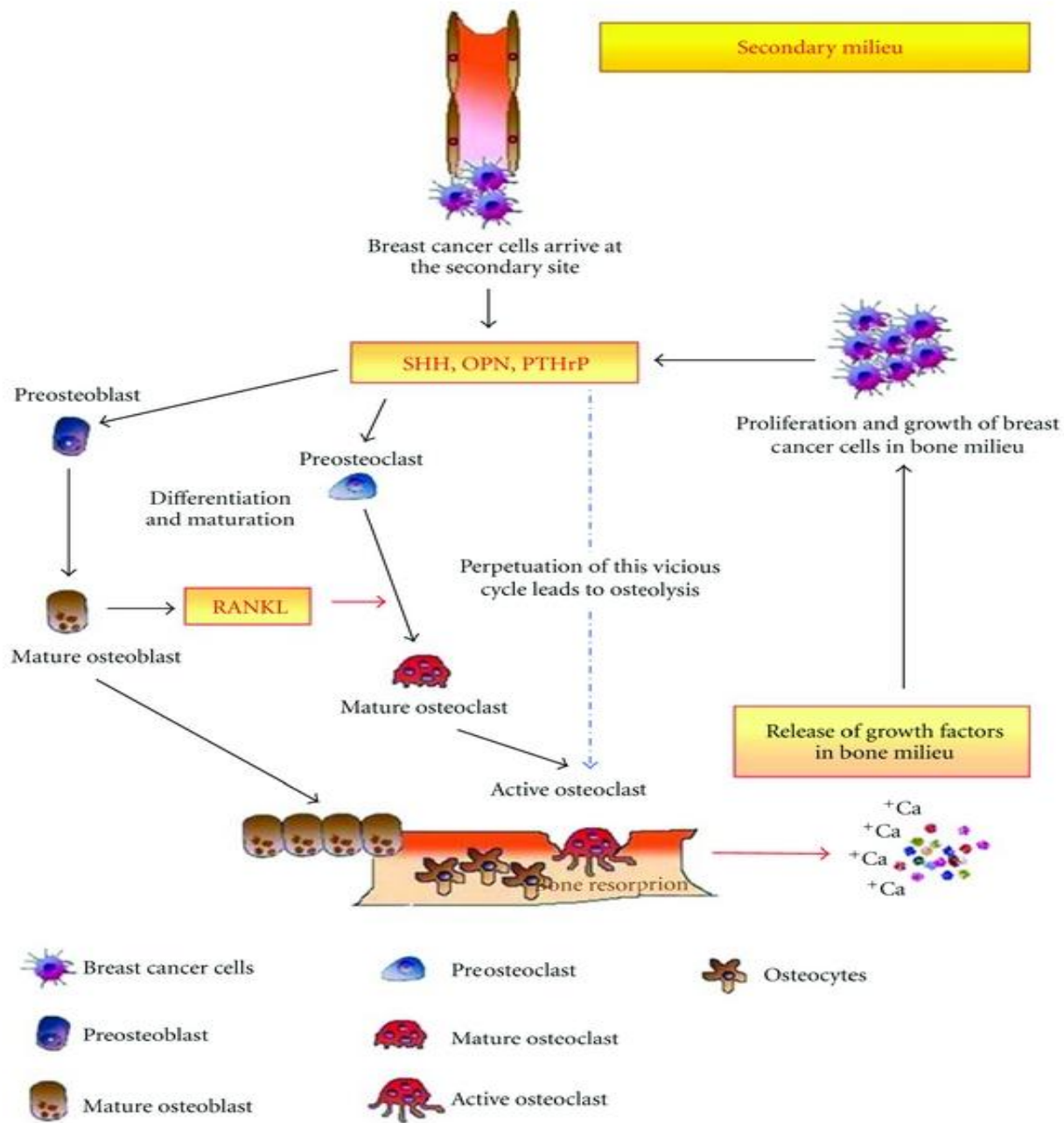
- **Ο πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες παγκόσμια**
- Στην Ελλάδα κάθε χρόνο εμφανίζονται περίπου 4.000 νέα περιστατικά
- Συχνότητα στην Ευρωπη [2008]
 - 420.900
 - 28.9% όλων των καρκίνων σε γυναίκες
- 75% των γυναικών είναι μετεμμηνοπαυσιακές
- Πρώτη αιτία θανάτου σε γυναίκες 45-60 ετών

Η Πλειονότητα των Ασθενών με Καρκίνο του Μαστού Διαγιγνώνσκονται με Νόσο Πρώιμου Σταδίου



ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

- **ΟΣΤΙΚΗ ΑΠΩΛΕΙΑ**
 - Επίδραση του καρκίνου ως νόσου στην οστική απώλεια
 - Επίδραση της αντινεοπλασματικής αγωγής στην οστική απώλεια
- **ΟΣΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ**



Ο Φαύλος Κύκλος της Οστικής Καταστροφής στον Καρκίνο του Μαστού

Οι οστεοβλάστες και άλλα οστεοκύτταρα αυξάνουν την έκφραση του Συνδέτη του RANK

Η υπερέκφραση του Συνδέτη του RANK προκαλεί αύξηση του σχηματισμού, της λειτουργίας και της επιβίωσης των οστεοκλαστών, έχοντας ως αποτέλεσμα υπερβολική οστική απορρόφηση

Συνδέτης του RANK

Οστεοβλάστες

Οστεοκλάστης

Τα καρκινικά κύτταρα παράγουν παράγοντες που διεγείρουν την έκκριση του Συνδέτη του RANK από τους οστεοβλάστες

Κατά την οστική απορρόφηση απελευθερώνονται αυξητικοί παράγοντες από την οστική θεμέλια ουσία, οι οποίοι μπορεί να διαιωνίζουν τη δραστηριότητα του όγκου

Όγκος

Ο Καρκίνος του Μαστού είναι Ένας από τους Όγκους με τις Υψηλότερες Πιθανότητες Μετάστασης στα Οστά

	Επιπολασμός (Πενταετής Επιβίωση Παγκοσμίως), σε Χιλιάδες ¹	Επίπτωση Οστικών Μεταστάσεων, % ²	Διάμεση Επιβίωση, σε Μήνες
Μαστού	4408	65–75	20 ² –24 ³
Προστάτη	2369	65–75	12–53 ³
Πνεύμονα	1362	30–40	3–6 ²
Ουροδόχου Κύστης	1110	40	7 ⁴

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.

2. Coleman RE. *Cancer Treat Rev* 2001;27:165-176.

3. Coleman RE. *Cancer* 1997;80:1588-1594.

4. Otto T, Krege S, Suhr J, et al. *Urology* 2001;57:55-59.

ΓΙΑΤΙ ΤΟ ΟΣΤΟΥΝ???

- ΤΟ ΟΣΤΟΥΝ ΕΙΝΑΙ ΜΙΑ «ΑΓΑΠΗΜΕΝΗ ΓΩΝΙΑ» ΓΙΑ ΤΑ ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΓΙΑΤΙ ΕΙΝΑΙ ΜΙΑ **ΜΕΓΑΛΗ ΑΠΟΘΗΚΗ ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΩΝ ΑΥΞΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ [TGFB, IGF1, IGF2...] ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΤΟΠΙΚΑ ΔΙΑΘΕΣΙΜΟΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ**
- ΟΙ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΔΡΑΣΟΥΝ ΚΑΙ ΣΑΝ ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ ΕΙΝΑΙ Η ΑΙΤΙΑ ΠΟΥ ΤΟ ΟΣΤΟΥΝ **ΣΤΟΧΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΤΟΣΟ ΣΦΟΔΡΑ ΣΤΙΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ**
- ΑΥΤΟ ΦΑΙΝΕΤΑΙ ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ TGFB ΠΟΥ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΑΛΛΑΞΕΙ ΤΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΠΟΛΛΩΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΤΩΝ ΚΥΤΑΡΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

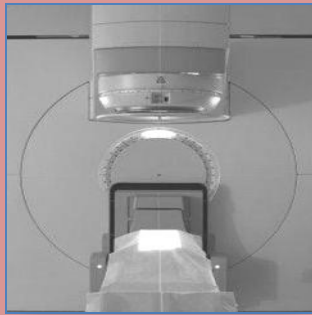
Οι Οστικές Μεταστάσεις Μπορούν να Έχουν Εξουθενωτικές Συνέπειες¹



1. Adapted from Kinnane N. *Eur J Oncol Nurs* 2007;11 Suppl 2:S28-31.

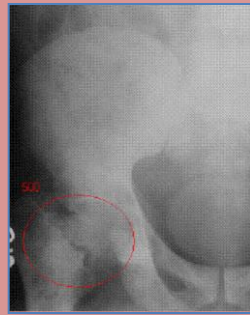
2. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, et al. *Ann Oncol* 2005;16:579-584.

Η Ακτινοβολία στα Οστά και τα Κατάγματα είναι τα Συχνότερα SRE στον Καρκίνο του Μαστού



Ακτινοβολία
στα Οστά

43%



Παθολογικό
Κάταγμα

52%



Συμπίεση
Νωτιαίου
Μυελού

3%



Χειρουργική
Επέμβαση
στα Οστά

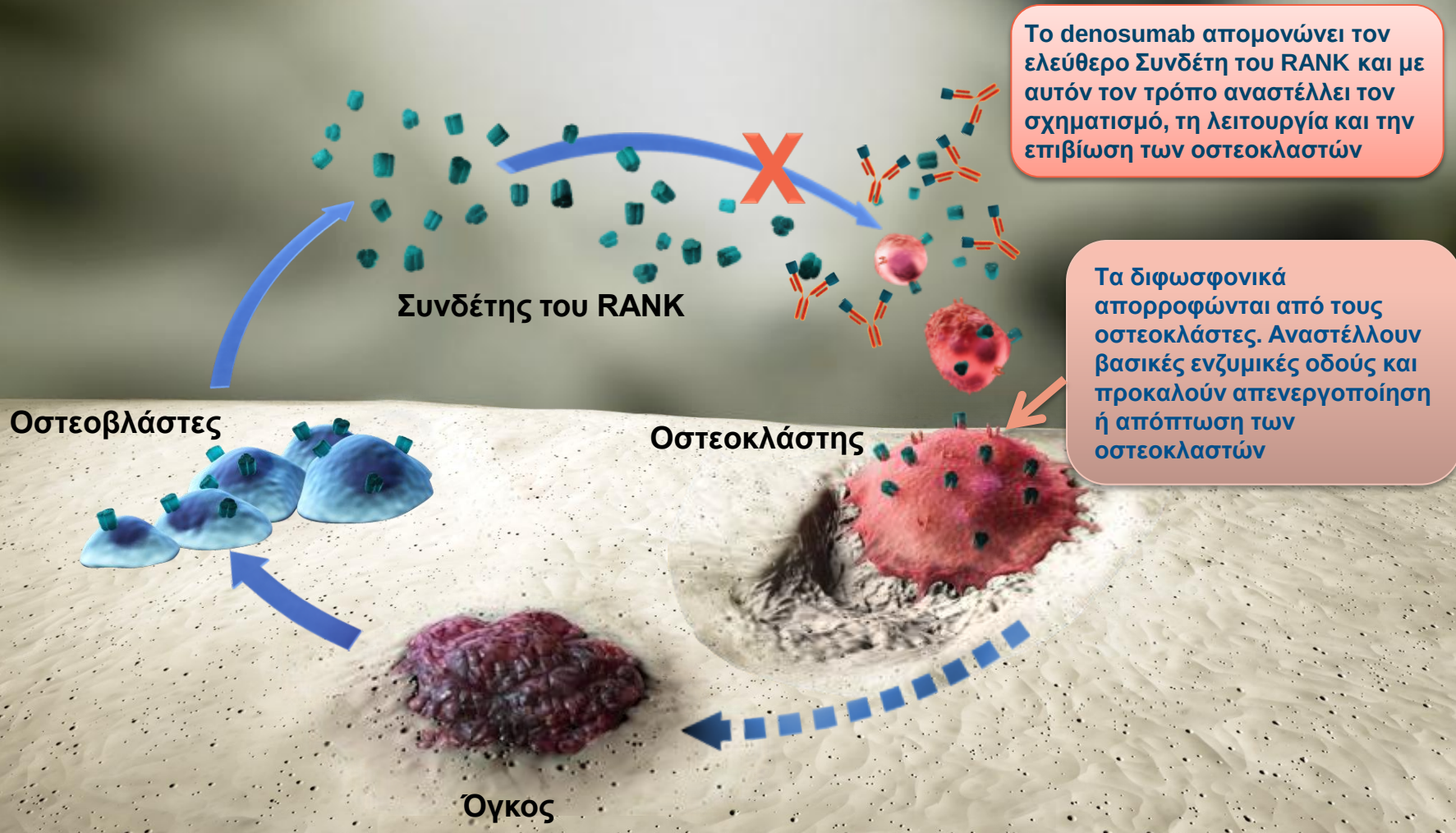
11%

Τα Παθολογικά Κατάγματα Συσχετίζονται με Μειωμένη Επιβίωση στις Γυναίκες με Καρκίνο του Μαστού

	Επίδραση του Κατάγματος στη Θνησιμότητα			
	Μη Διορθωμένο Μοντέλο		Μοντέλο Διορθωμένο για Συμμεταβλητές*	
	Αναλογία Κινδύνου (95% CI)	τιμή p (P-value)	Αναλογία Κινδύνου (95% CI)	τιμή p (P-value)
Καρκίνος του μαστού				
Οποιοδήποτε κάταγμα	1,52 (1,27-1,81)	<0,01	1,32 (1,10-1,59)	<0,01
Σπονδυλικό κάταγμα	1,42 (1,13-1,78)	<0,01	1,19 (0,94-1,51)	0,15
Μη σπονδυλικό κάταγμα	1,35 (1,12-1,64)	<0,01	1,24 (1,02-1,51)	0,03

Σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς κατάγματα, οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού και παθολογικά κατάγματα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου.

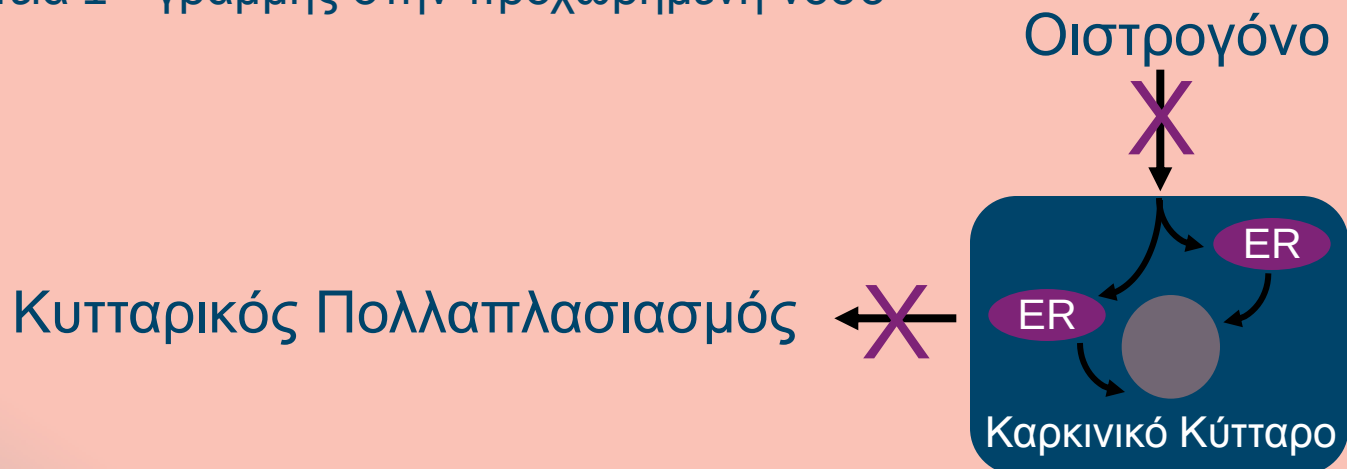
Το Denosumab και τα Διφωσφονικά Διαρρηγνύουν τον Φαύλο Κύκλο



Θεραπεία με Αναστολείς Αρωματάσης (AI) και Καρκίνος του Μαστού

Τα Οιστρογόνα Διαδραματίζουν Σημαντικό Ρόλο στην Ανάπτυξη, την Εξέλιξη και την Έκβαση του Καρκίνου του Μαστού

- ~75% εκφράζουν τον οιστρογονικό υποδοχέα (ER+)^{1,2}
- ~65-70% εκφράζουν τον προγεστερονικό υποδοχέα (PR+)^{2,3}
- Ο ανταγωνισμός των οιστρογόνων είναι μία βασική στρατηγική στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού^{4,5}
 - Επικουρική θεραπεία στην πρώιμη νόσο
 - Θεραπεία 1^{ης} γραμμής στην προχωρημένη νόσο



1. Harrell JC, Dye WW, Harvell DM, et al. *Cancer Res* 2007;67:10582-10591.

2. Dowsett M, Houghton J, Iden C, et al. *Ann Oncol* 2006;17:818-826.

3. Ellledge RM, Green S, Pugh R, et al. *Int J Cancer* 2000;89:111-117.

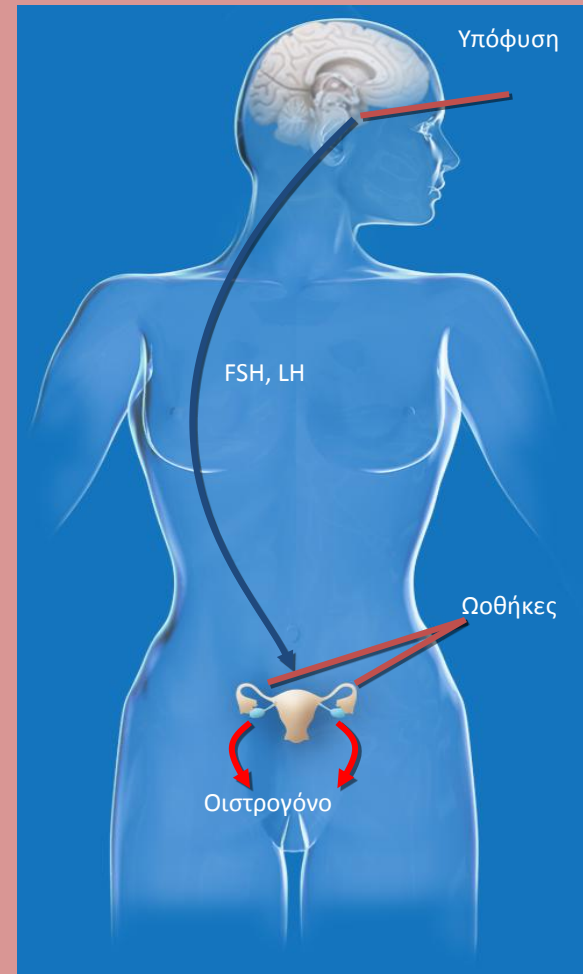
4. Rugo HS. *Ann Oncol* 2008;19:16-27.

5. Smith IE, Dowsett M. *N Engl J Med* 2003;348:2431-2442.

6. American Cancer Society. Breast Cancer Detailed Guide. 2010;
<http://documents.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf>

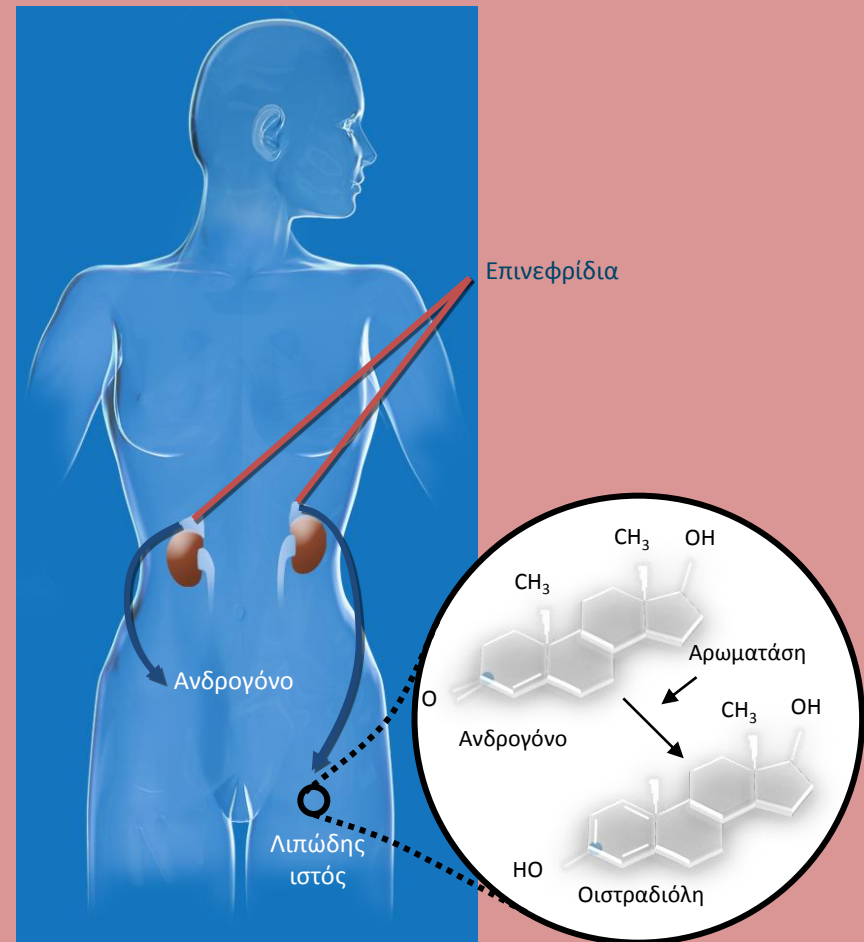
Τα Οιστρογόνα στις Προεμμηνοπαυσιακές Γυναίκες Παράγονται Κατά Κύριο Λόγο από τις Ωοθήκες

- Η παραγωγή οιστρογόνων διεγείρεται από την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH) και την ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) που παράγονται από την υπόφυση



Τα Οιστρογόνα στις Μετεμμηνοπαυσιακές Γυναίκες Παράγονται Κατά Κύριο Λόγο από την Περιφερική Μετατροπή των Ανδρογόνων

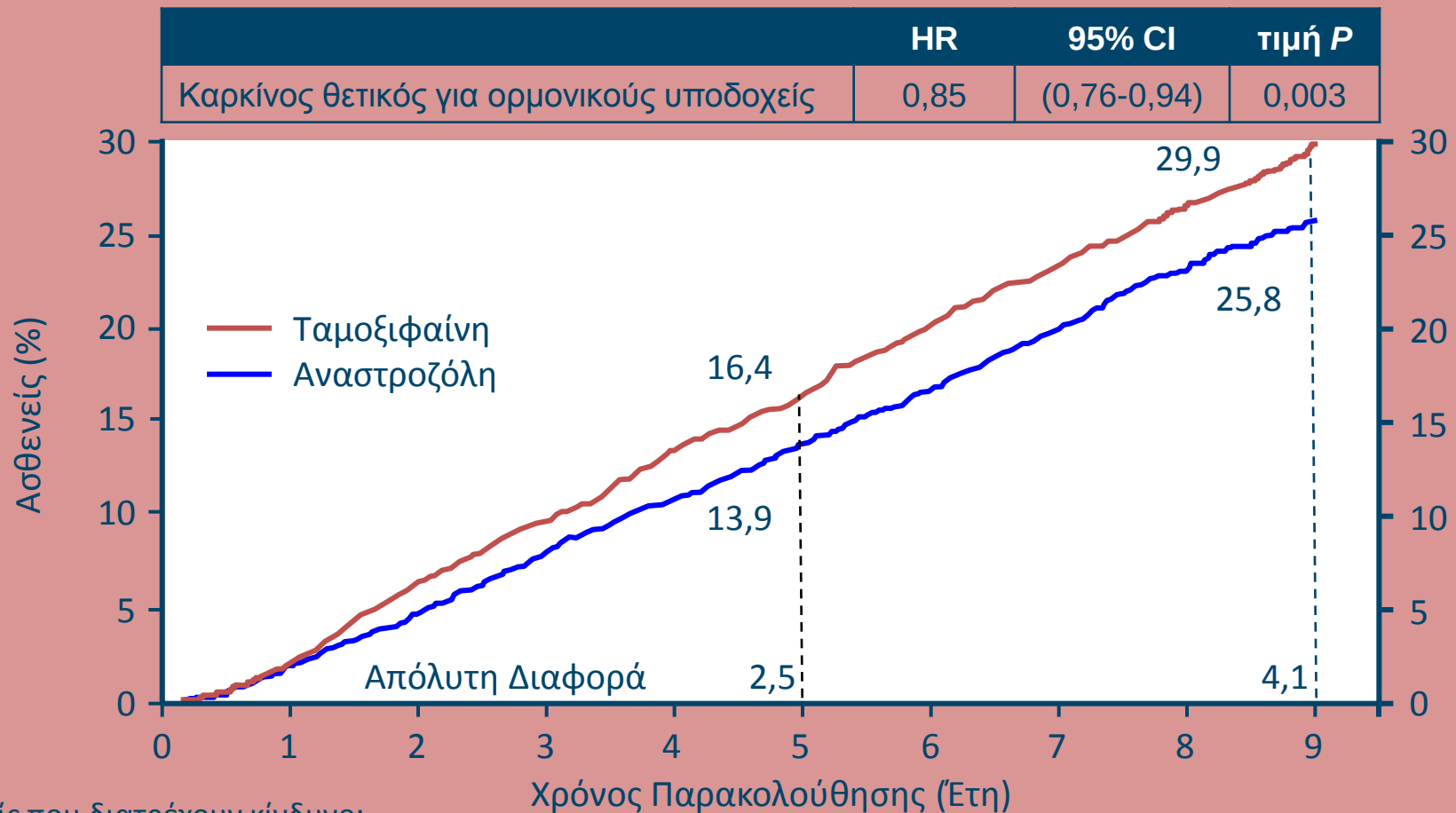
- Η συνολική παραγωγή οιστρογόνων μειώνεται και παραμένει χαμηλή στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- Τα ένζυμα αρωματάσης στους ιστούς* μετατρέπουν τα ανδρογόνα σε παράγωγα οιστρογόνων (οιστραδιόλη, οιστριόλη, οιστρόνη)



*Περιφερικό λίπος, δέρμα, μύες, οστά, κεντρικό νευρικό σύστημα, μαστός και περιογκικοί ινοβλάστες, μεταστάσεις

1. American Cancer Society. Breast Cancer Detailed Guide. 2010;
<http://documents.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf>
2. Smith IE, Dowsett M. *N Engl J Med* 2003;348:2431-2442.

Οι Αναστολείς Αρωματάσης Παρατείνουν την Ελεύθερη Νόσου Επιβίωση στις Μετεμμηνοπαυσιακές Γυναίκες με Τοπικά Περιορισμένο Καρκίνο του Μαστού

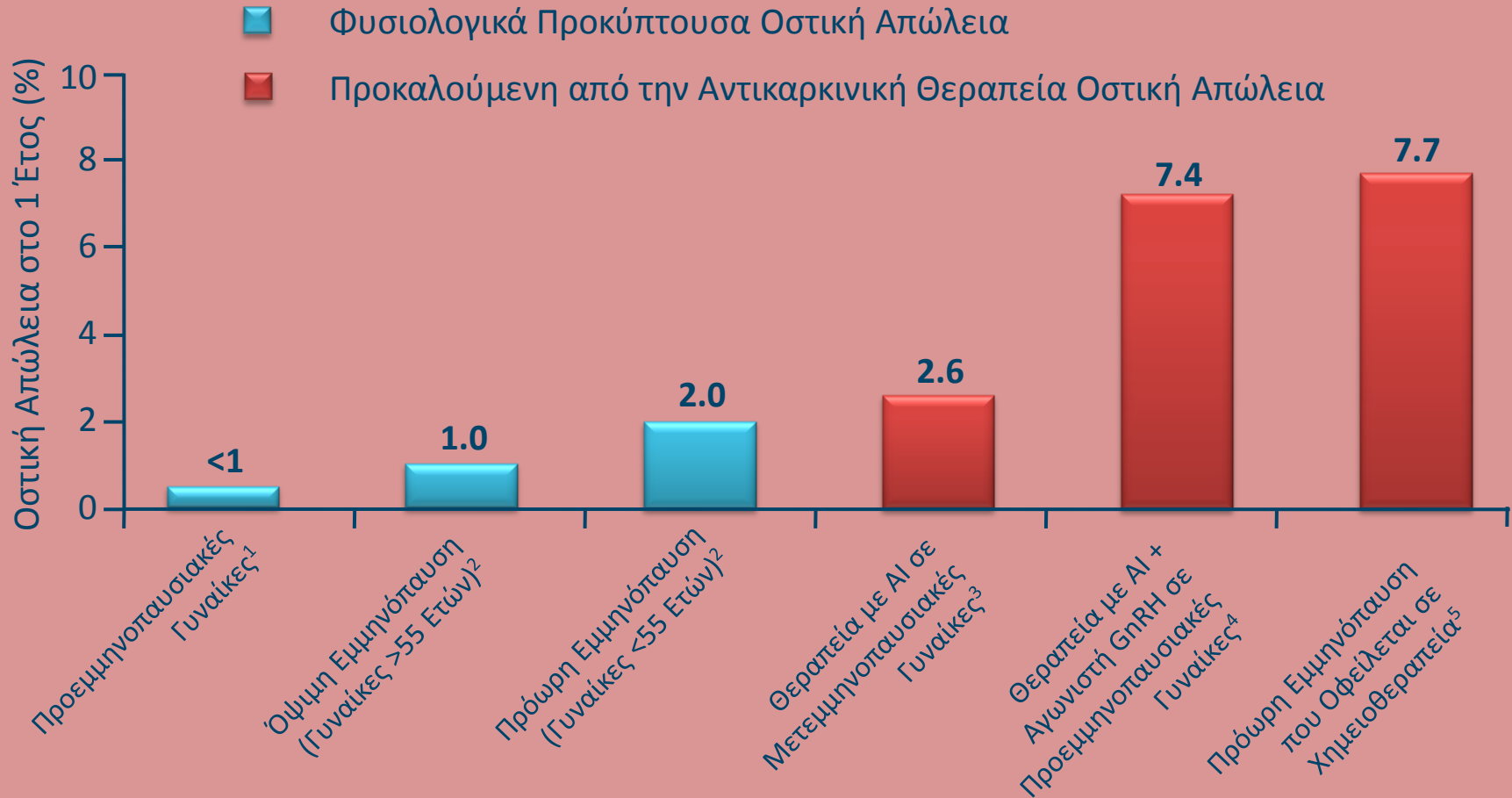


Ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο:

Αναστοροζόλη	2618	2541	2453	2361	2278	2159	1995	1801	1492	608
Ταμοξιφαίνη	2598	2516	2400	2306	2196	2075	1896	1711	1396	547

**Προκαλούμενη από την Αντικαρκινική Θεραπεία
Οστική Απώλεια στον Καρκίνο του Μαστού
(CTIBL-AI)**

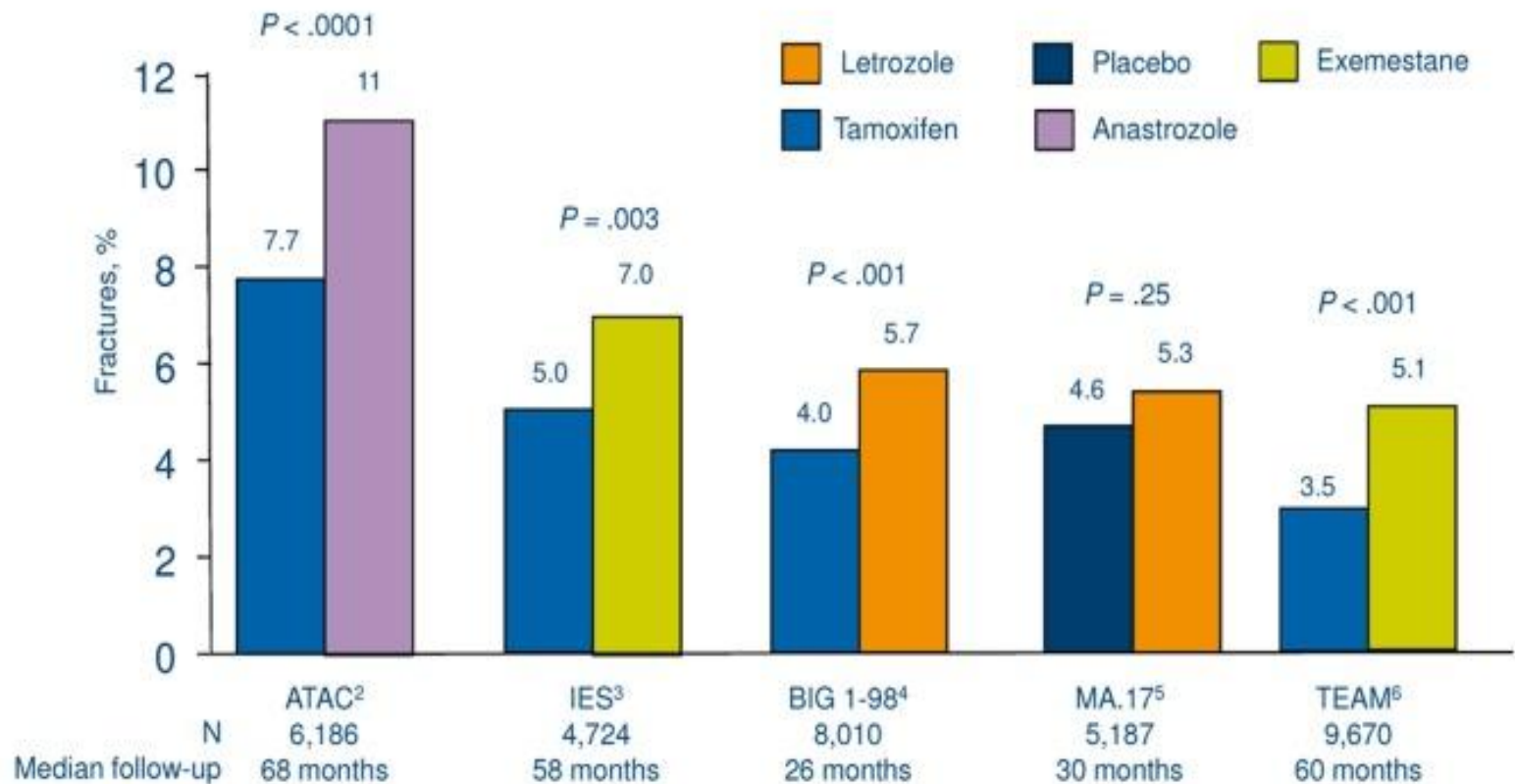
Η Αντικαρκινική Θεραπεία Σχετίζεται με Ταχεία και Κλινικά Σημαντική Οστική Απώλεια



1. Warming L, Hassager C, Christiansen C. *Osteoporos Int* 2002;13:105-112. 2. Higano CS. *Nat Clin Pract Urol* 2008;5:24-34. 3. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, et al. *J Bone Miner Res* 2006;21:1215-1223. 4. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. *Lancet Oncol* 2008;9:840-849. 5. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. *J Clin Oncol* 2001;19:3306-3311.

AI = αναστολέας αρωματάσης
GnRH = εκλυτική ορμόνη γοναδοτροπινών

Influence of AI on fracture and osteoporosis risk

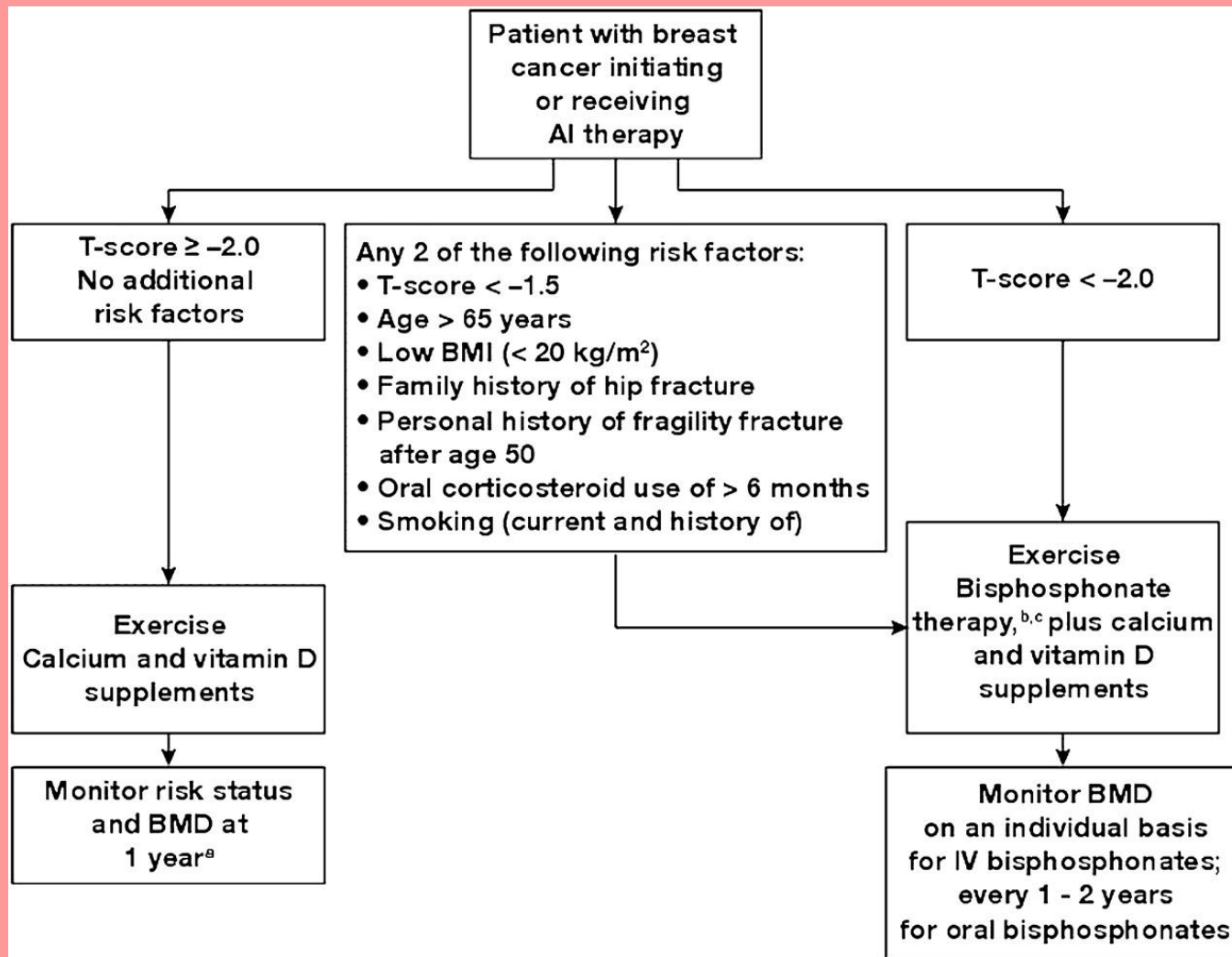


1. Adapted from Hadji P, et al. US Oncological Disease 2007;1:18-21; 2. Howell A, et al. Lancet 2005;365:60-2; 3. Coleman RE, et al. Lancet Oncol 2007;8:119-27; 4. Thurlimann B, et al. N Engl J Med 2005;353:2747-57; 5. Goss PE, et al. J Natl Cancer Inst 2005;97:1262-71; 6. Jones SE, et al. Presented at: SABCS 2008. Abstract 15.

Αξιολόγηση του Κινδύνου Εμφάνισης CTIBL

Διάφοροι Παράγοντες Κινδύνου για την Εμφάνιση Καταγμάτων Έχουν Αναγνωριστεί στους Ασθενείς με Καρκίνο του Μαστού

- Θεραπεία με AI
- T-score <-1,5
- Ηλικία >65 ετών
- Χαμηλός δείκτης μάζας σώματος (BMI <20 kg/m²)
- Οικογενειακό ιστορικό κατάγματος ισχίου
- Προσωπικό ιστορικό κατάγματος ευθραυστότητας μετά την ηλικία των 50 ετών
- Χρήση από του στόματος κορτικοστεροειδών για >6 μήνες
- Κάπνισμα (επί του παρόντος και ιστορικό καπνίσματος)



Hadji P et al. Ann Oncol 2011;22:2546-2555

Αντιμετώπιση της CTIBL-AI

- Αλλαγές στον Τρόπο Ζωής
 - Υγιής διατροφή σε ασβέστιο και βιταμίνη D¹
 - Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι 1.200 mg
 - Θα πρέπει να χορηγείται χοληκαλσιφερόλη σε δόσεις 800-2.000 IU/ημέρα¹
 - Ασκήσεις με αντιστάσεις και βάρη¹
 - Διακοπή του καπνίσματος²
 - Αποφυγή υπερβολικής πρόσληψης αλκοόλ²
 - Διασφάλιση υγιούς σωματικού βάρους²
- Διφωσφονικά
- Denosumab

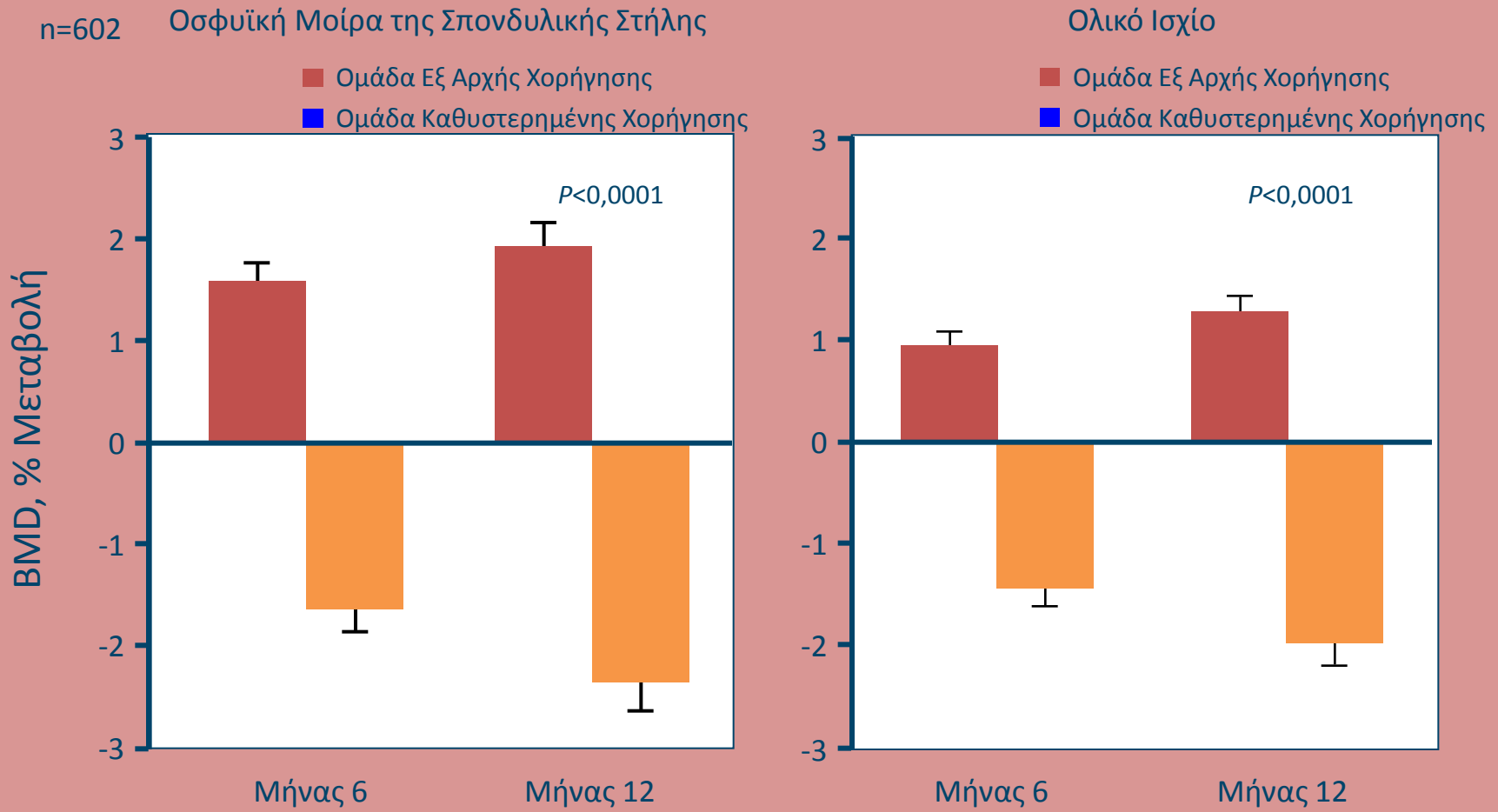
1.Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. *Ann Oncol* 2011.

2.International Osteoporosis Foundation. Osteoporosis and You. Available at:

http://www.iofbonehealth.org/download/osteofound/filemanager/publications/pdf/osteoporosis_and_you.pdf

Τα Διφωσφονικά στην CTIBL-AI

Z-FAST – Μεταβολή στην BMD



Τα Διφωσφονικά στην CTIBL-AI – Σύνοψη

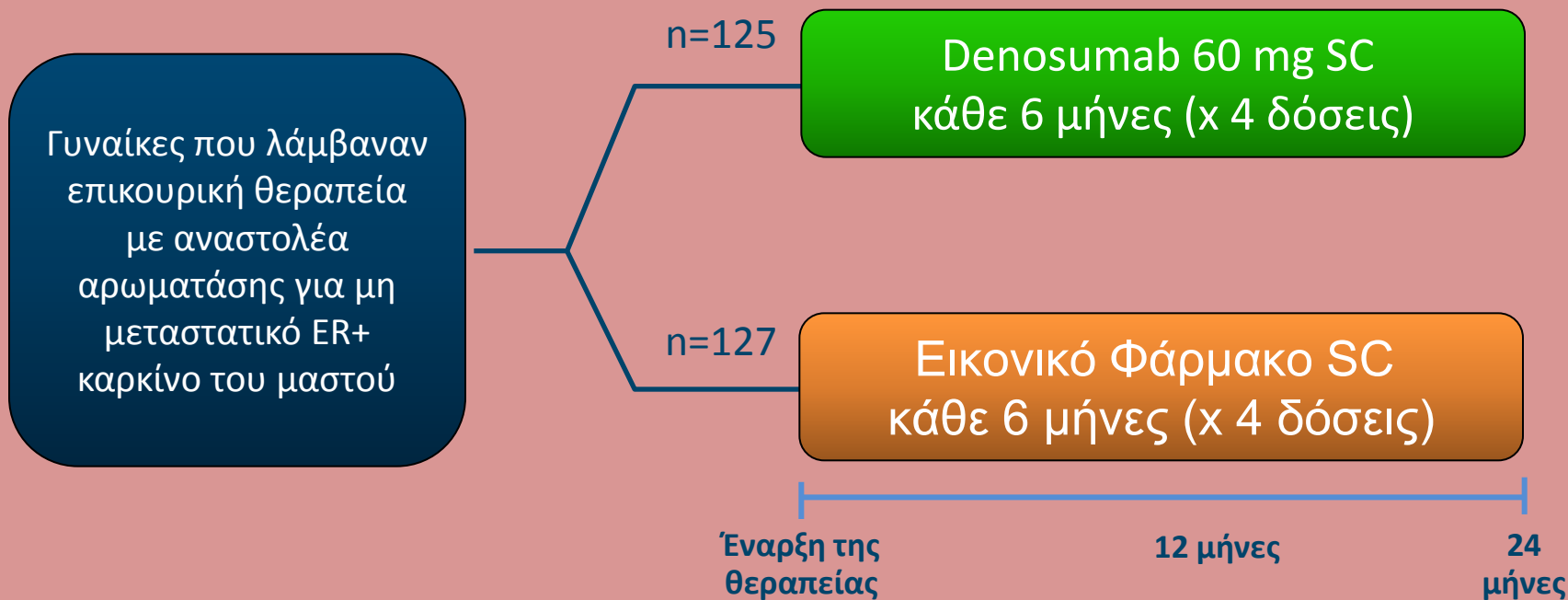
- Τα από του στόματος χορηγούμενα διφωσφονικά αυξάνουν την BMD, αλλά η μακροχρόνια χρήση τους είναι περιορισμένη λόγω χαμηλής συμμόρφωσης και ανεκτικότητας¹
- Η θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο ζολεδρονικό οξύ 4 mg Q6M αυξάνει σημαντικά την BMD. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την εμφάνιση καταγμάτων^{2-7*}
- Το ζολεδρονικό οξύ είναι γενικά καλά ανεκτό με τη χρήση θεραπευτικών σχημάτων τόσο εξ αρχής όσο και καθυστερημένης χορήγησης²⁻⁷
- Δεν υπάρχει εγκεκριμένη θεραπεία για την CTIBL-AI
 - Η αξιολόγηση της επίδρασης ενός νέου φαρμακευτικού σχήματος στην επίπτωση νέων σπονδυλικών καταγμάτων είναι πρωταρχικής σημασίας προκειμένου να κριθεί η αποτελεσματικότητα⁸

*αναδρομικά δεδομένα μόνο

To Denosumab στην CTIBL-AI

Μελέτη του Denosumab στην CTIBL-AI

Σχεδιασμός: Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (ΗΠΑ, Καναδάς)



Δόθηκαν οδηγίες σε όλες τις ασθενείς να λαμβάνουν ασβέστιο 1 g/ημέρα και βιταμίνη D $\geq$ 400 IU/d

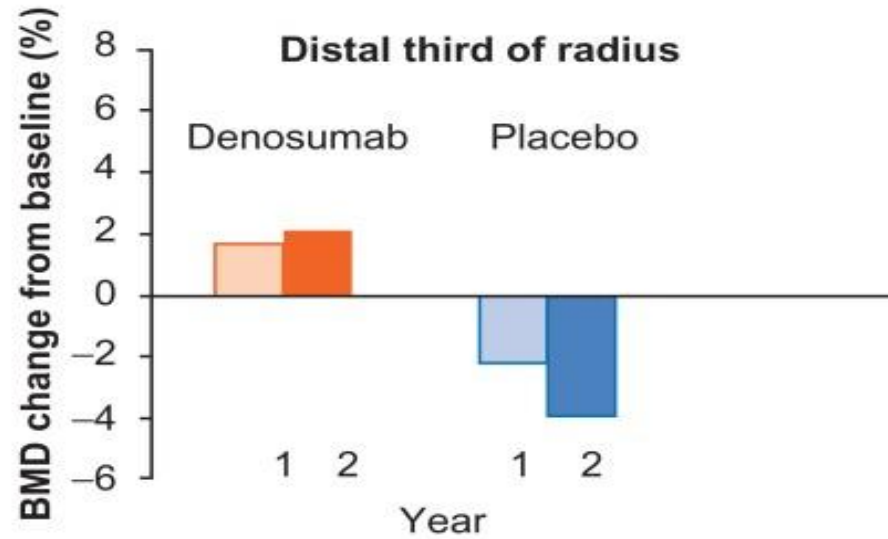
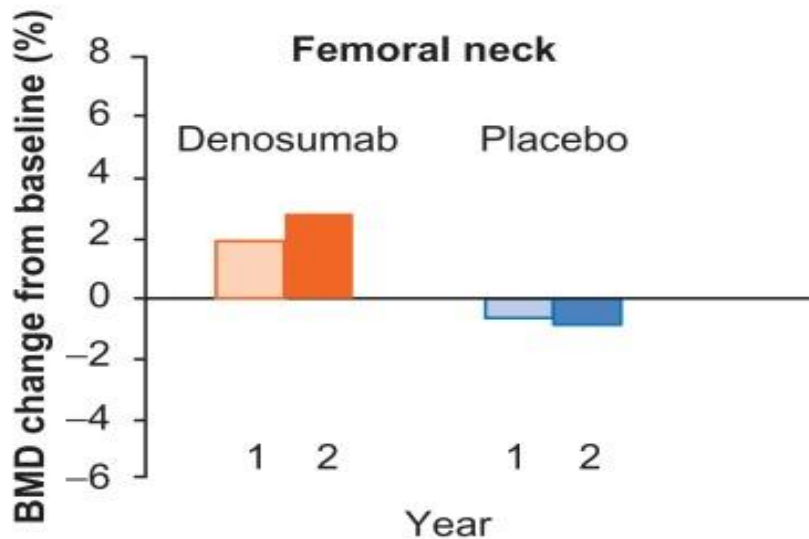
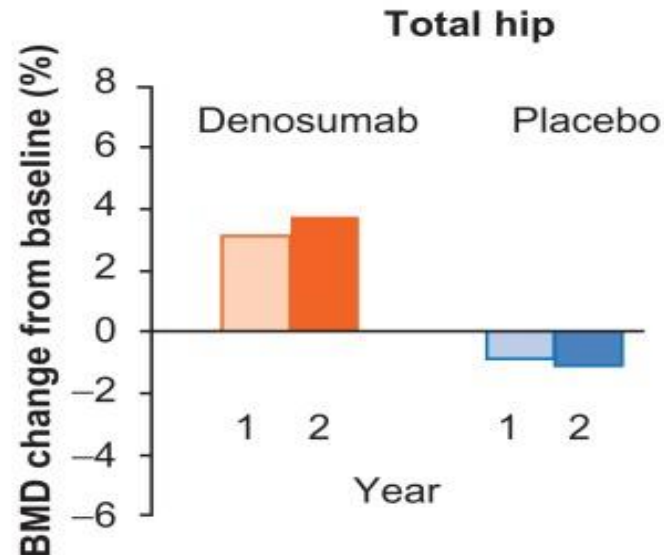
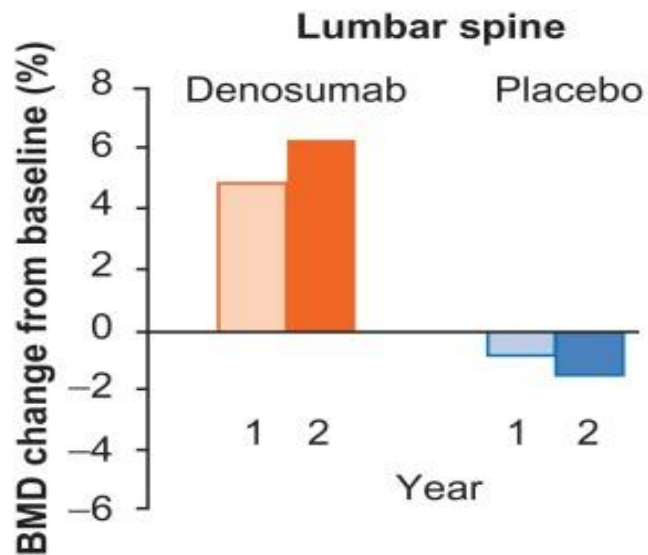
Κύριο τελικό σημείο

Ποσοστιαίες μεταβολές από την έναρξη της θεραπείας στην οστική πυκνότητα (BMD) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης στους 12 μήνες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

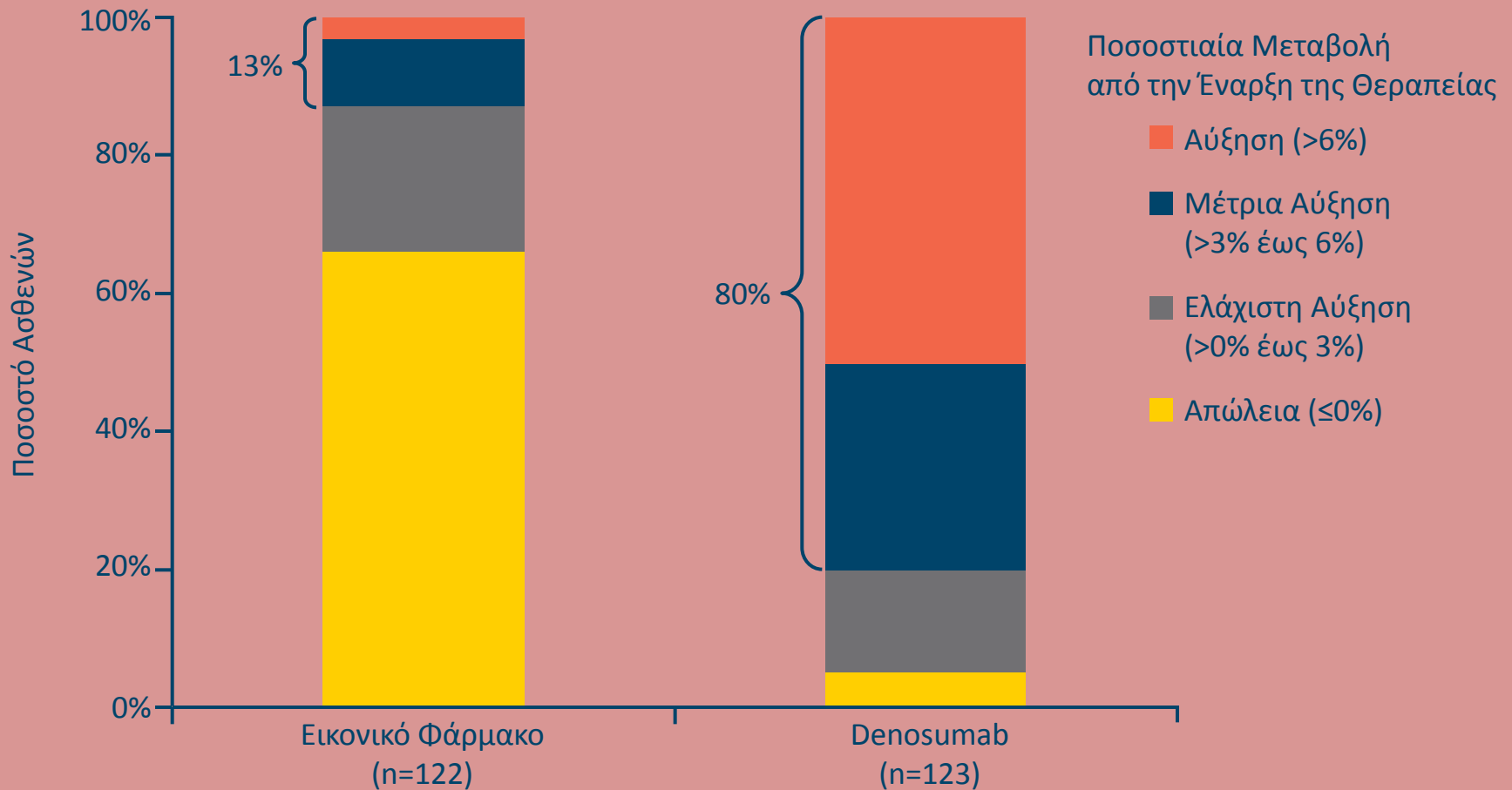
Δευτερεύοντα τελικά σημεία

Εκατοστιαίες μεταβολές από την έναρξη της θεραπείας στην BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης στους 6 μήνες και στην BMD του ολικού ισχίου και του αυχένα του μηριαίου στους 6 και τους 12 μήνες

DENOSUMAB VS PLACEBO ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ



Διατήρηση της BMD κατά τον Μήνα 24



Το Denosumab στην CTIBL-AI – Σύνοψη

- Το denosumab 60 mg Q6M αύξησε την BMD σε θέσεις σπογγώδους και φλοιώδους οστού στη διάρκεια των 24 μηνών της μελέτης
- Το denosumab ήταν γενικά καλά ανεκτό με συνολικά ποσοστά εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών παρόμοια με εκείνα του εικονικού φαρμάκου

Η αξιολόγηση της επίδρασης ενός νέου φαρμακευτικού σχήματος στην επίπτωση νέων σπονδυλικών καταγμάτων είναι πρωταρχικής σημασίας προκειμένου να κριθεί η αποτελεσματικότητα

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΡΩΜΑΤΑΣΗΣ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΣΕ ΜΕΓΑΛΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΤΑΧΕΙΑΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ
- ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΙΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥΣ ΠΟΥ ΠΡΟΑΝΑΦΕΡΘΗΚΑΝ ΠΡΕΠΕΙ ΟΣΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΟ ΧΡΕΙΑΖΟΝΤΑΙ ΝΑ ΞΕΚΙΝΟΥΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΩΡΙΣ ΧΡΟΝΟΤΡΙΒΗ
- ΑΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΤΕΤΟΙΑ ΑΚΡΙΒΗΣ ΕΝΔΕΙΞΗ ΣΤΗΝ Ε.Ε. ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΥΣΤΗΝΕΤΑΙ ΝΑ ΞΕΚΙΝΟΥΝ ΑΓΩΓΗ ΜΕ PER OS ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΟ ΚΑΙ ΕΠΙ ΜΗ ΑΝΟΧΗΣ Η ΜΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΝΑ ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ IV ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΟ Η DENOSUMAB
- ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΩΘΗΣΗ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΤΙΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΔΙΝΕΙ Ο ΑΥΞΑΝΟΜΕΝΟΣ ΟΓΚΟΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΣΤΗΡΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΙΘΑΝΑ ΟΦΕΛΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΙΔΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ.



ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ