



Združenje za  
senologijo Slovenije  
Slovenian Senologic  
Society

Jesensko strokovno srečanje  
Združenja za senologijo Slovenije

*Teme iz diagnostike in zdravljenja  
zgodnjega raka dojk*

29. november 2018  
Fužinski grad Ljubljana

Predavatelji:

**Dr. Primož Drev**, dr. vet. med., Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

**Dr. Juan Antonio Contreras Bandres**, univ. dipl. kem., Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

**Doc. dr. Boštjan Šeruga**, dr. med., Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

**Dr. Rok Petrič**, dr. med., Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

**Asist. dr. Nebojša Glumac**, dr. med., Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

**Asist. dr. Tanja Marinko**, dr. med., Oddelek za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana

**Dr. Simona Borštnar**, dr. med., Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Urednici zbornika:

**Simona Borštnar**

**Anja Kovač**

Organizator in izdajatelj:

**Združenje za senologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu**

Simpozij so finančno omogočili Roche (glavni sponzor), Amgen, AstraZeneca, Lek, Lilly, Novartis in Pfizer.

**Ljubljana, november 2018**



## PROGRAM STROKOVNEGA SREČANJA

29. 11. 2018

- 16.00-16.20 **Hormonski receptorji pri invazivnem karcinomu dojke - rezultati imunohistokemičnega določanja na Onkološkem inštitutu**  
Primož Drev, Oddelek za patologijo, OIL
- 16.20-16.40 **Evaluation of the 2013 and 2018 ASCO/CAP HER2 scoring guidelines**  
Juan Antonio Contreras Bandres, Oddelek za patologijo, OIL
- 16.40-17.00 **Prediktivni genetski testi pri zgodnjem raku dojk: vrste, razlike, indikacije**  
Boštjan Šeruga, Oddelek za internistično onkologijo, OIL
- 17.00-17.15 *Razprava (moderator: Simona Borštnar)*
- 17.15-17.35 **Kontralateralna preventivna mastektomija pri bolnicah s sporadičnim rakom dojke**  
Rok Petrič, Oddelek za kirurško onkologijo, OIL
- 17.35-17.55 **Zakaj je za optimalno operacijo raka dojk potrebno široko onkološko znanje**  
Nebojša Glumac, Oddelek za kirurško onkologijo, OIL
- 17.55-18.15 **Zdravljenje z obsevanjem pri različnih podtipih raka dojk**  
Tanja Marinko, Oddelek za radioterapijo, OIL
- 18.15-18.30 *Razprava (moderator: Janez Žgajnar)*
- 18.30-18.50 **SATELITSKI SIMPOZIJ ROCHE**  
**Ali smo lahko (še) boljši v zdravljenju HER2 pozitivnega zgodnjega raka dojk**  
Simona Borštnar, Oddelek za internistično onkologijo, OIL





## 1. Estrogen, progesteron in dojka

**Estrogen** in **progesteron** sta osrednja regulatorja rasti in razvoja - diferenciacije žleznega tkiva dojke. Oba steroidna hormona primarno nastajata v jajčnikih.

Na celice delujeta tako, da se vežeta na in aktivirata specifične celične receptorje - **Estrogenski Receptor (ER)** in **Progesteronski Receptor (PR)**. Po aktivaciji receptorji delujejo na dva načina glede na lokalizacijo

- **jedro** regulacija transkripcije
- **membrana** aktivacija celičnih signalnih poti

### Hormonsko zdravljenje raka dojke

- **Vsa hormonska zdravila delujejo na ER**
- **PR ni direktna tarča hormonskih zdravil.** PR se izraža pod vplivom ER in kaže na funkcionalno signalno pot ER.

## 1. Določanje ER (in PR) pri karc. dojke

- **Zakaj?**
  - Šibek prognostični dejavnik
  - **Močan prediktivni dejavnik**
- **Kako?**
  - Biokemično (LBA) do zgodnjih 1990
  - **IHK od 1990-tih**
- **IHK določanje hormonskih receptorjev (HR) na OI**
  - ER od 1994
  - PR od 1995

## 2. Imunohistokemija *immunohistochemistry*

### IMUNO

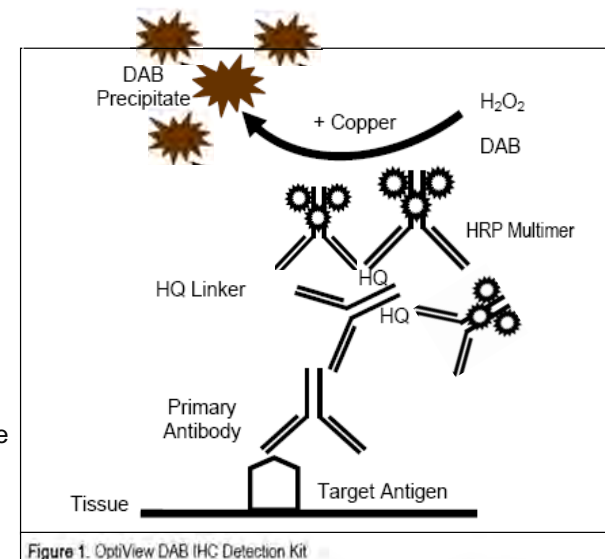
tarčo (antigen = protein) poiščemo s protitelesom

### HISTO

preiskujemo rezino tkiva

### KEMIJA

tarčo posredno prikazemo s produktom, ki nastane s kemično reakcijo



## 2. IHK določanje ER in PR

### Pomanjkljivosti:

1. Semikvantitativna metoda
2. Subjektivna ocena
3. **Težavna kalibracija in standardizacija** (ni 'plug and play' kemikalij in nastavitvev; vsak laboratorij mora sam poiskati ustrezno protiteleso in nato še kombinacijo protitelesa, redčiteve protitelesa, razkrivanja antigena in detekcije)

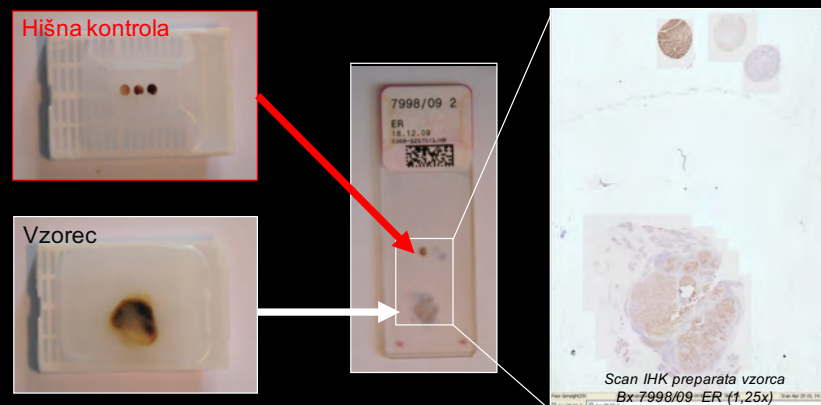
### Prednosti:

1. Možnost popolne avtomatizacije
2. Cenovna dostopnost
3. Nazoren prikaz ER in PR *in-situ* (v invazivni komponenti tum.)
4. Semikvantitativna metoda => enostavna interpretacija (> 95% primerov)



## 3. Notranja ocena kakovosti

1. Uporaba **hišnih kontrol** z različno izraženostjo HR
2. Hišna kontrola na peraparatu ob vzorcu ob vsaki IHK preiskavi za ER, PR, MIB in HER2.



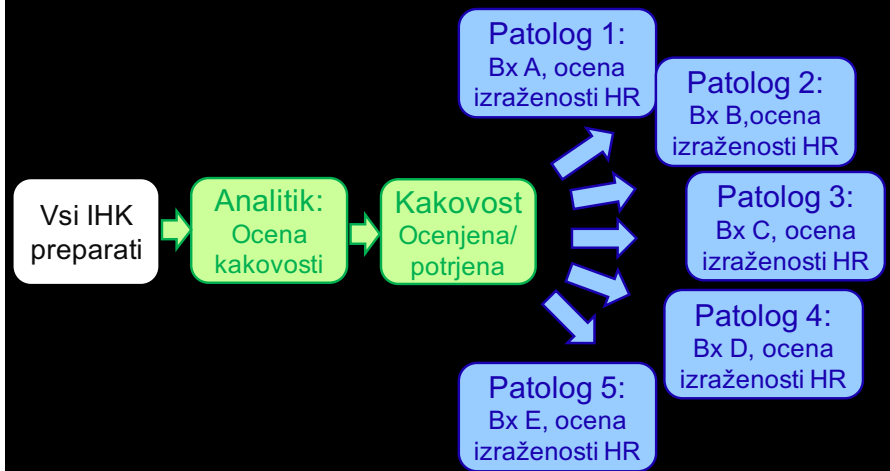
## 3. Ocena IHK preparatov za HR

### 1. Ocena kakovosti – centralizirana (samostojni analitik)



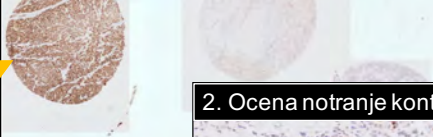
## 3. Ocena IHK preparatov za HR

1. Ocena kakovosti – centralizirana (samostojni analitik)
2. **Ocena izraženosti HR** – razpršeno (patologi)

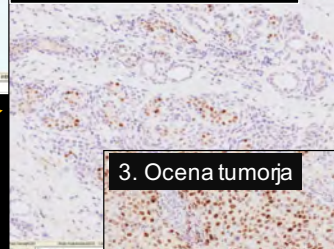


### 3. Ocena izraženosti HR

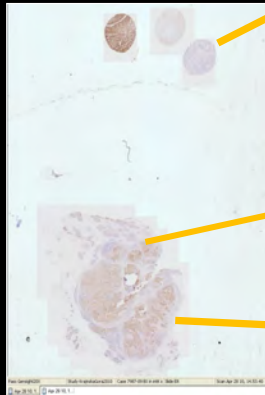
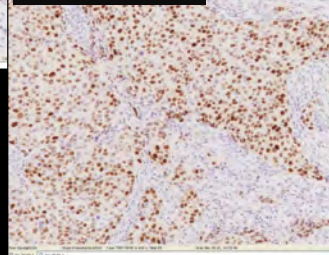
1. Ocena hišne kontrole (20x)



2. Ocena notranje kontrole



3. Ocena tumorja



Bx 7998/09 ER (1,25x)

### 4. Zunanja ocena kakovosti (External Quality Assessment)

- Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine (Uradni list RS, št. 64/04 z dne 11. 6. 2004).
- Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine (Uradni list RS, št. 1/16 z dne 8. 1. 2016).

**PRAVILNIK**  
o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine

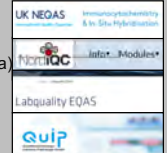
8. člen

Medicinski laboratorij dosega kakovost svojih rezultatov z vzpostavljenim sistemom notranjega nadzora in s sodelovanjem v zunanji oceni kakovosti, ki je lahko na ravni države ali mednarodna.

Medicinski laboratorij mora v zunanji oceni kakovosti sodelovati z največjim možnim obsegom preiskav, ki jih izvaja.

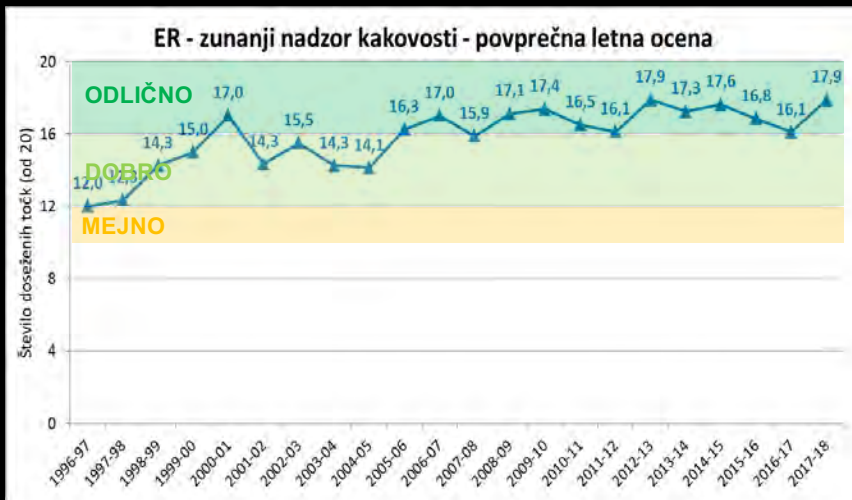
Vodja medicinskega laboratorija mora spremljati rezultate medlaboratorijskih primerjav in v primeru odstopanj sprejeti ustrezne ukrepe.

Oddelek za patologijo 1. NEQAS od 1996 (VB)  
Onkološki inštitut: 2. NORDIQC od 2012 (Skandinavija)  
3. LabQuality od 2014 (Finska)  
4. QuiP 2019 (Nemčija)

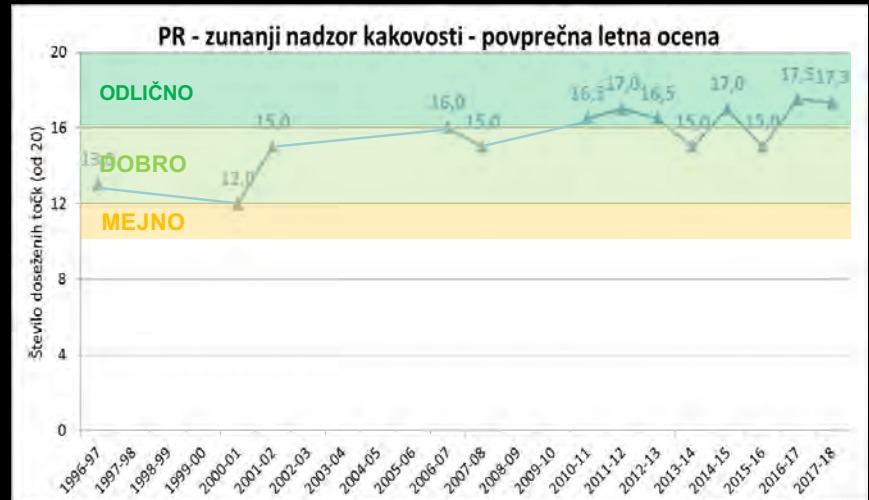


NEQAS	NORDIQC	LABQUAL.	„NAPOTEK“ LABORATORIJU
16 do 20 pt.	Optimal	5	<b>ODLIČNO</b> (varno za uporabo in optimalen prikaz antigena)
13 do 15 pt.	Good	4 in 3	<b>DOBRO</b> (varno za uporabo in možne tehnične izboljšave)
10 do 12 pt.	Borderline	2	<b>MEJNO</b> (pogojno varno za uporabo / izboljšave nujne)
<10 točk	Poor	1	<b>SLABO</b> (ni varno za uporabo)

### 4. ER EQA: rezultati Oddelka za patologijo OI

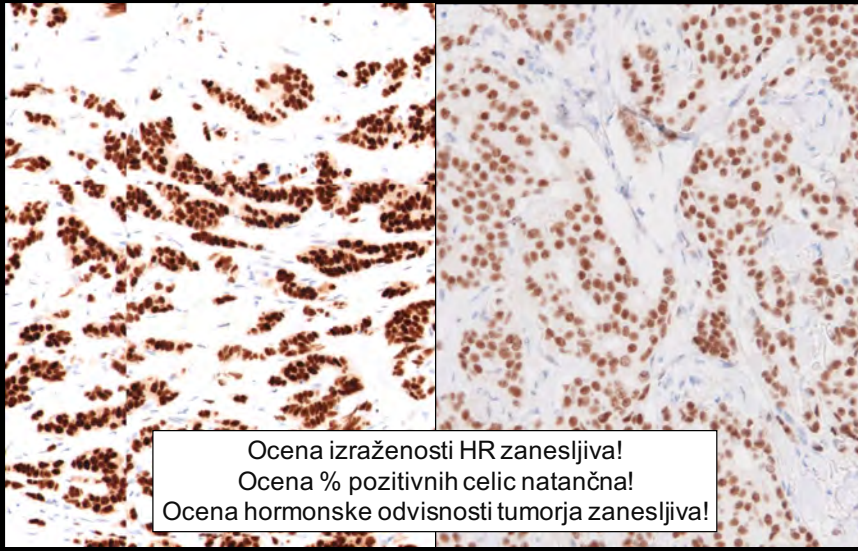


### 4. PR EQA: rezultati Oddelka za patologijo OI



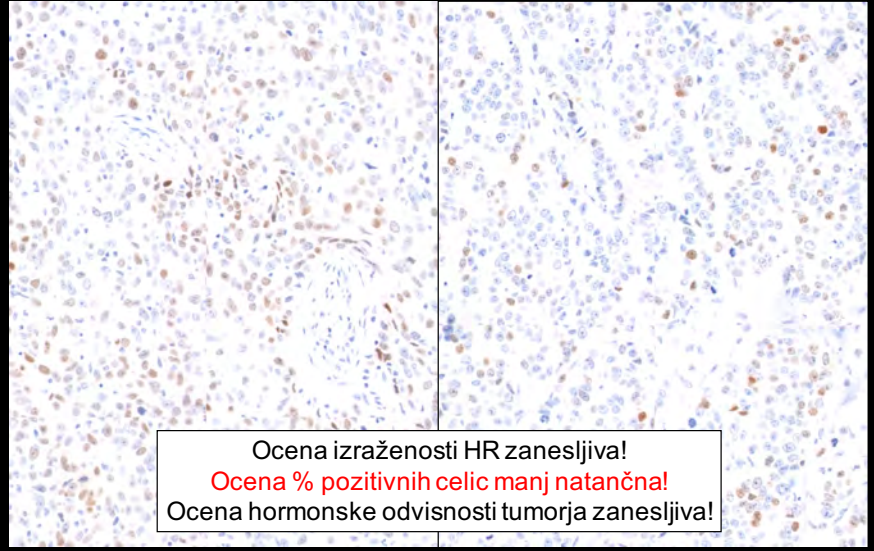
Pogled skozi mikroskop: **IZBRANI PRIMERI** NORDIQC RUNB26

ER: POZ (100% močno) ER: POZ (100% zmerno)



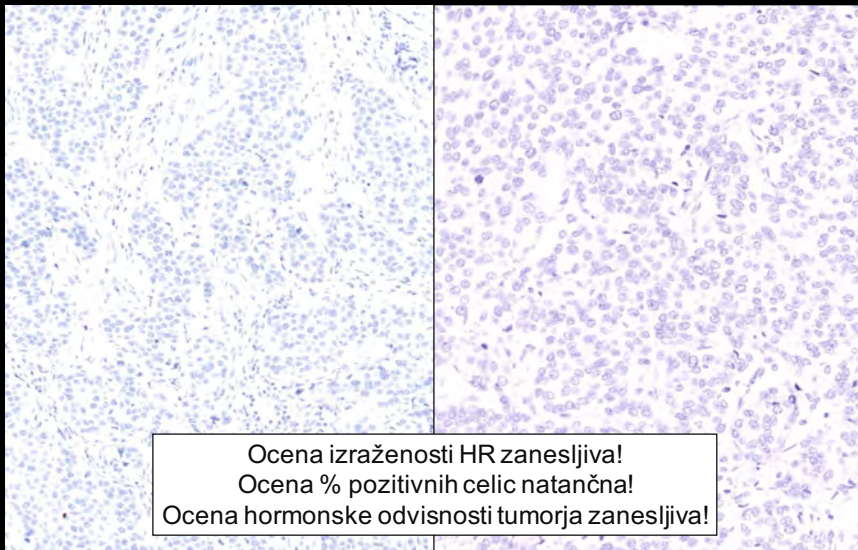
Pogled skozi mikroskop: **IZBRANI PRIMERI** NORDIQC RUNB26

ER: POZ (60% zmerno/šibko) ER: POZ (20% šibko)



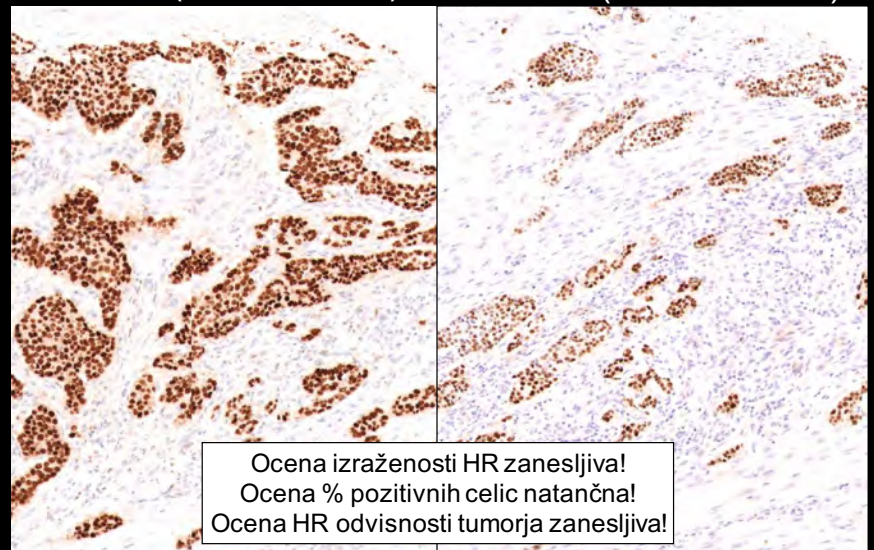
Pogled skozi mikroskop: **IZBRANI PRIMERI** NORDIQC RUNB26

ER: NEG (0%) PR: NEG (0%)



Pogled skozi mikroskop: **Bx 1824/18**

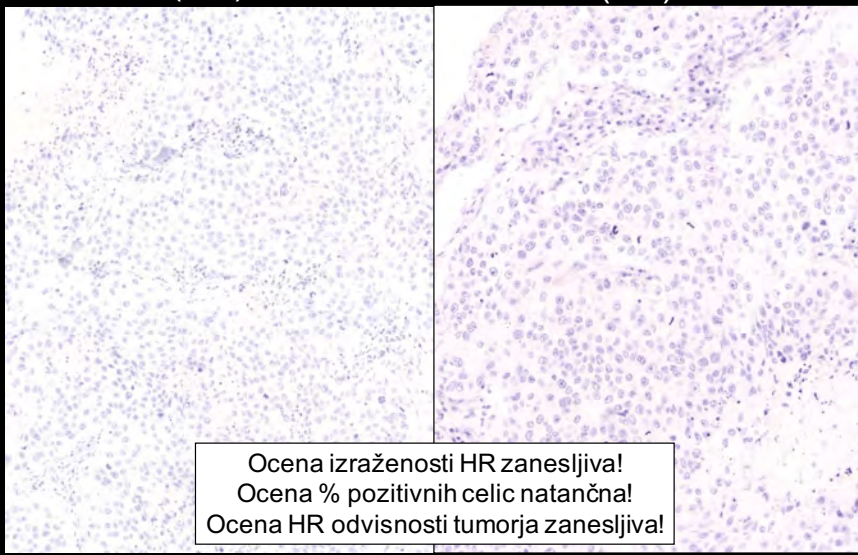
ER: POZ (100% močno) PR: POZ (100% zmerno)



Pogled skozi mikroskop: Bx 446/15

ER: NEG (0%)

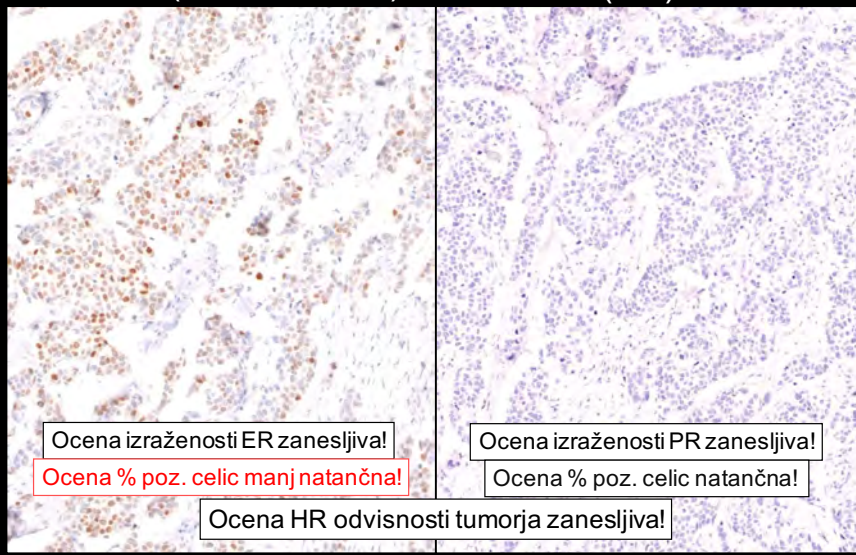
PR: NEG (0%)



Pogled skozi mikroskop: Bx 919/17

ER: POZ (70%; zmerno)

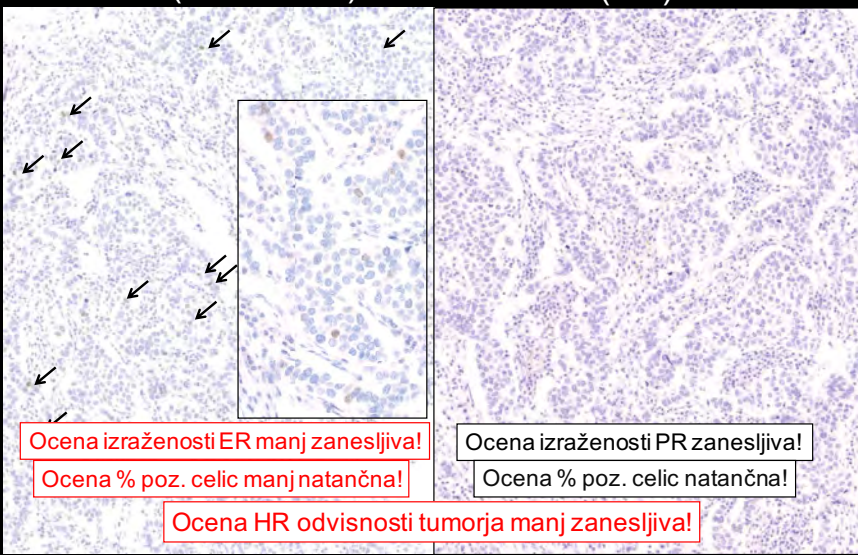
PR: NEG (0%)



Pogled skozi mikroskop: Bx 3746/15

ER: NEG (<1% šibko)

PR: NEG (0%)



## 5. Namen in predpostavka

- Namen: opredeliti značilnosti izražanja ER in PR pri invazivnem karcinomu dojke
  - 1. delež HR odvisnih tumorjev
  - 2. delež ER pozitivnih tumorjev
  - 3. delež PR pozitivnih tumorjev
  - 4. delež ER pozitivnih celic v tumorju
  - 5. delež PR pozitivnih celic v tumorju
  - 7. izraženost ER in PR
  - 8. delež ER-/PR+ tumorjev
  - 9. delež PR+ celic v ER-/PR+ tumorjih
- (Predpostavka: rezultati določanja HR so ponovljivi)



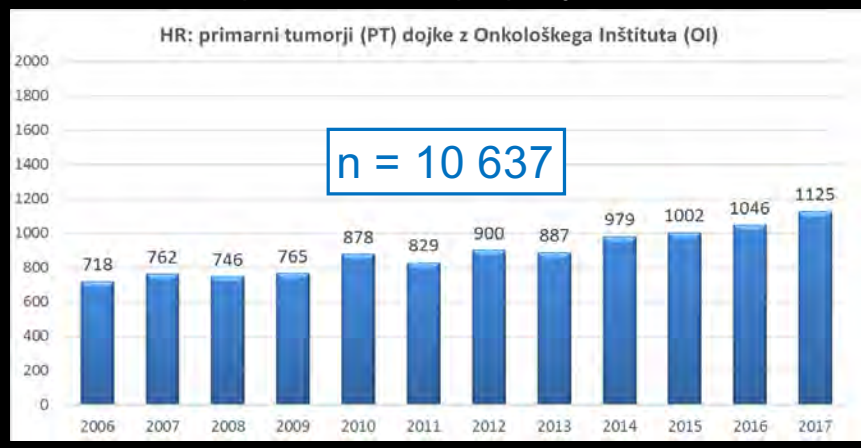
## 6. Material in metode

**Vir:** podatkovna baza preiskav za HER2 (2006–17; n = cca 16 000)

**Vključeni primeri:** primarni tumorji dojke z vzorci odvzetimi na OI

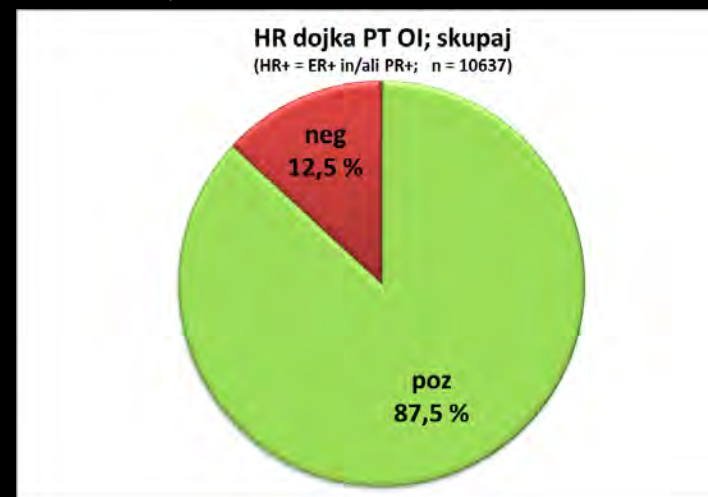
**HR:** mejna vrednost 1% ( $\geq 1\%$  = poz;  $< 1\%$  = neg)

**Statistika:** deskriptivna; 12 letno povprečje in kontinuirano

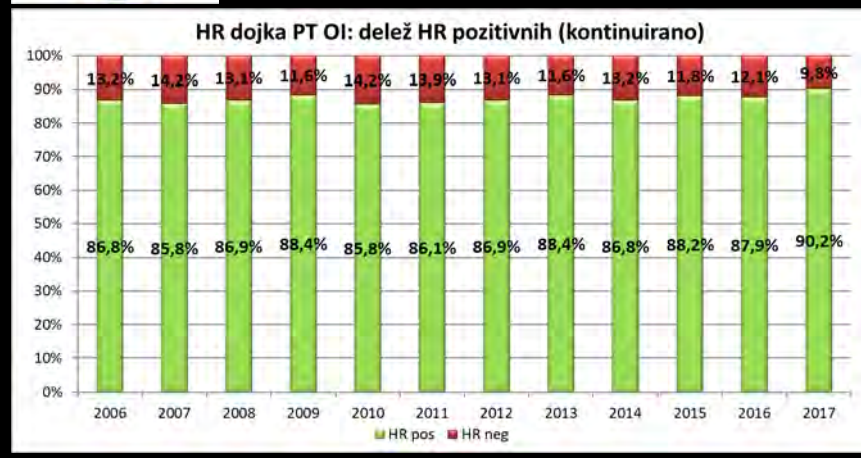


## 7.1. Rezultati: Delež hormonsko odvisnih tumorjev

2006 – 2017; n = 10 637

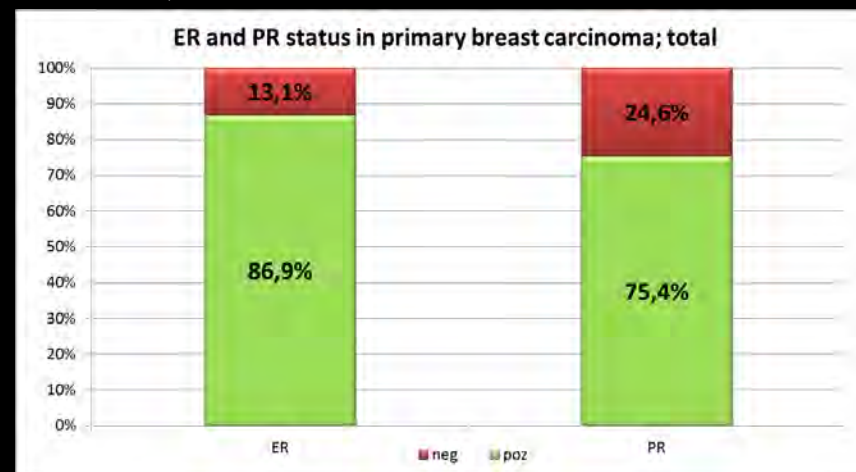


## 7.1. Rezultati: Delež hormonsko odvisnih tumorjev

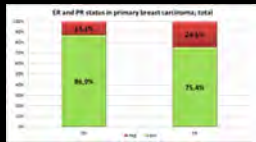


## 7.2. Rezultati: Delež ER in PR pozitivnih tumorjev

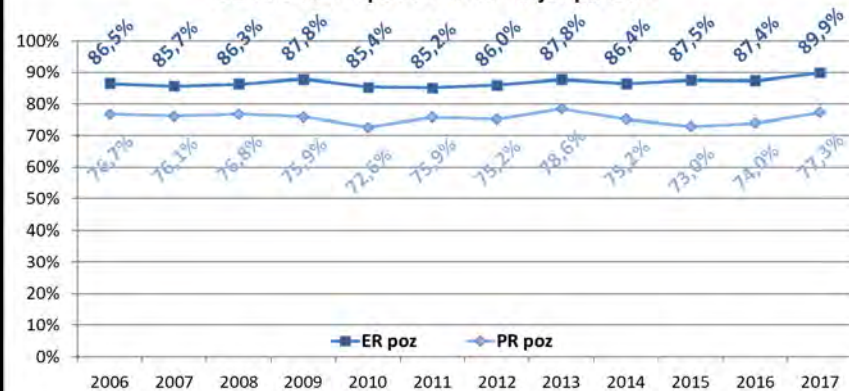
2006 – 2017; n = 10 637



## 7.2. Rezultati: Delež ER in PR pozitivnih tumorjev

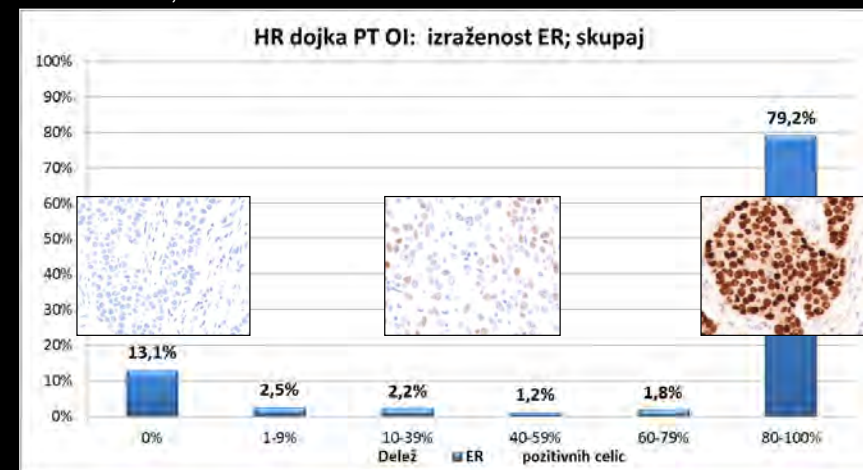


Delež ER in PR pozitivnih tumorjev po letih

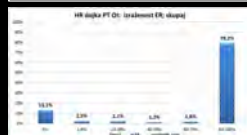


## 7.2. Rezultati: ER – delež pozitivnih tumorskih celic

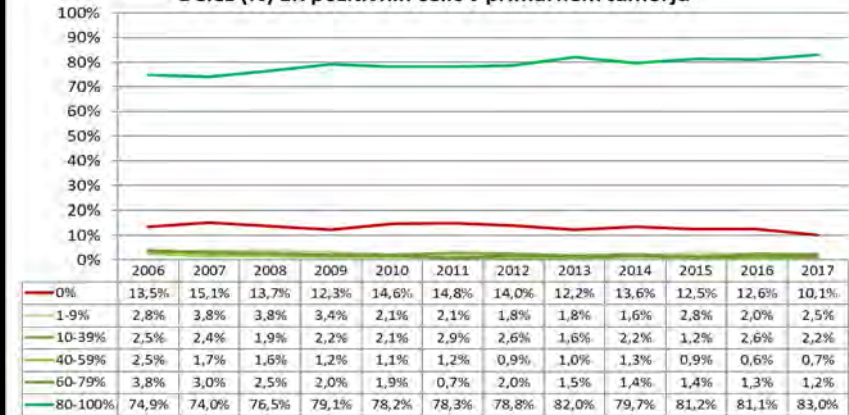
2006 – 2017; n = 10 637



## 7.3. Rezultati: ER – delež pozitivnih tumorskih celic

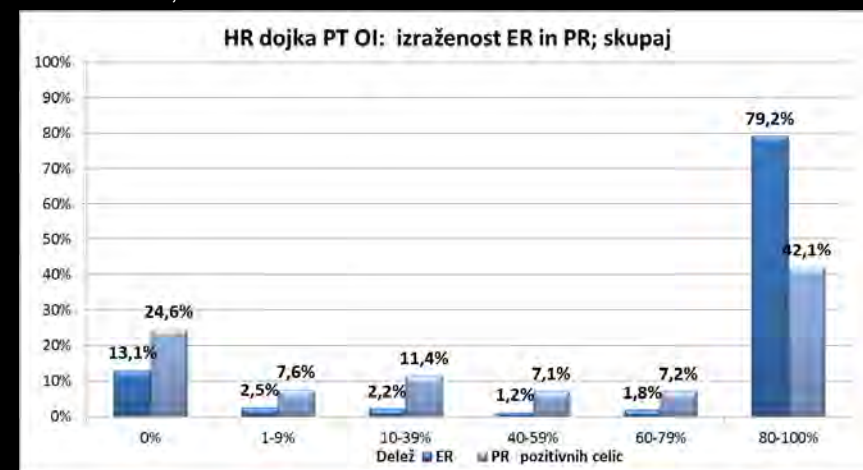


Delež (%) ER pozitivnih celic v primarnem tumorju



## 7.4. Rezultati: PR – delež pozitivnih tumorskih celic

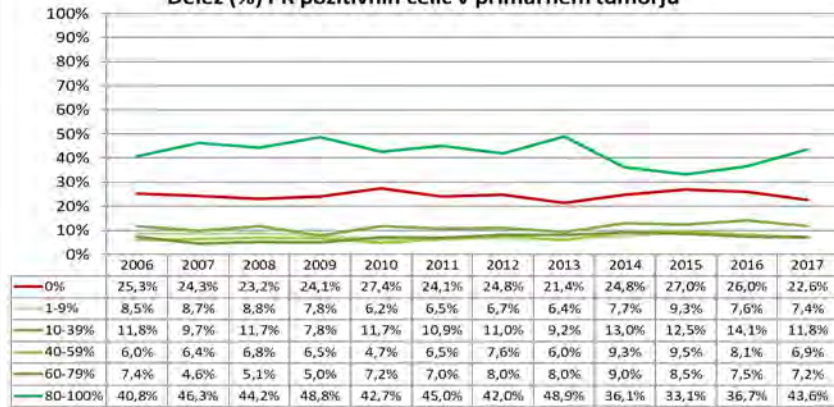
2006 – 2017; n = 10 637



## 7.4. Rezultati: PR – delež pozitivnih tumorskih celic



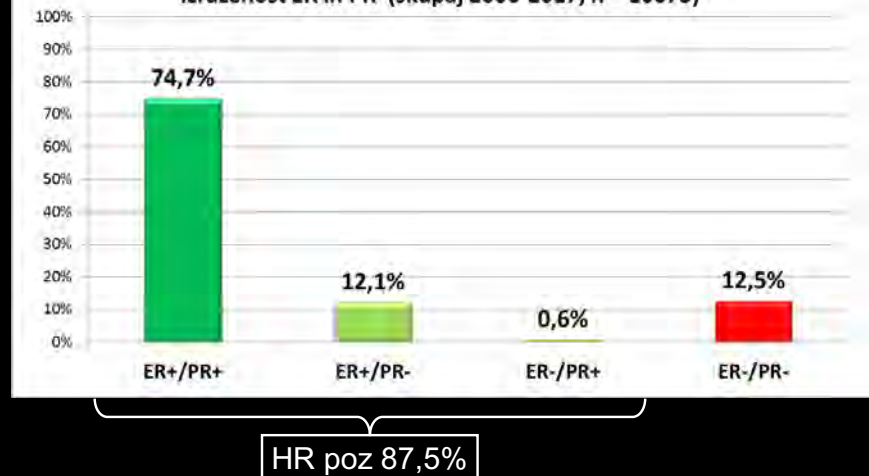
Delež (%) PR pozitivnih celic v primarnem tumorju



## 7.5. Rezultati: Izraženost ER in PR

2006 – 2017; n = 10 637

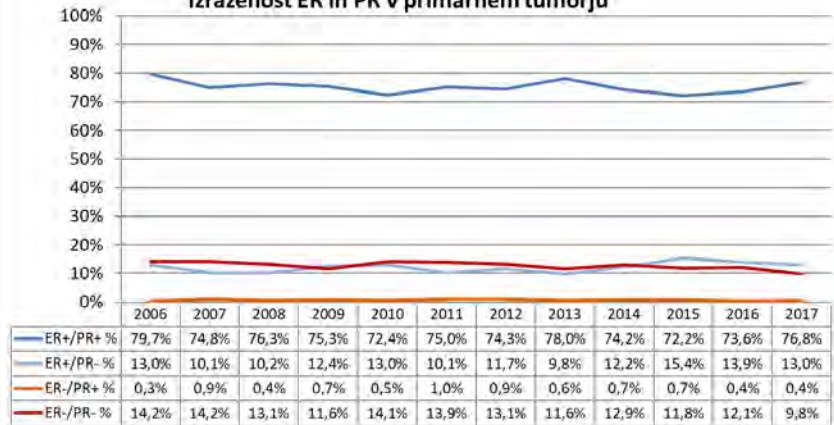
Izraženost ER in PR (skupaj 2006-2017; n = 10673)



## 7.5. Rezultati: Izraženost ER in PR



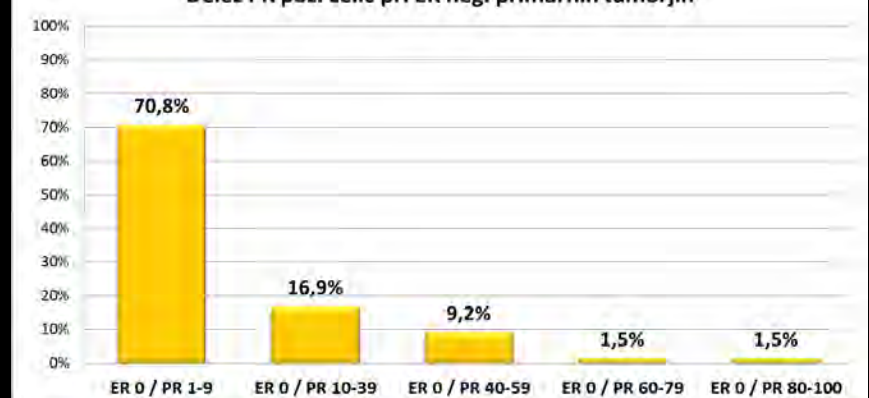
Izraženost ER in PR v primarnem tumorju



## 7.6. Rezultati: Izraženost PR pri ER-/PR+ tum.

2006 – 2017; ER- / PR+: n = 65

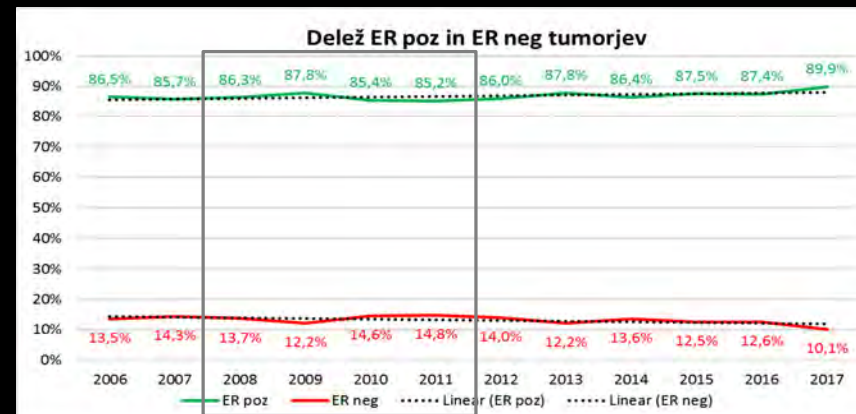
Delež PR poz. celic pri ER neg. primarnih tumorjih



## 8. ER poz. ca. dojke - Primerjava rezultatov

Vir	Populacija (država / obdobje)	N	Cut off	ER+ (%)	PR+ (%)
<b>ONKOLOŠKI INŠTITUT</b>	<b>Slovenija / 2006-2017</b>	<b>10736</b>	<b>1%</b>	<b>86,9</b>	<b>75,4</b>
Laenkholm: NORDIQ meeting 2016	Danska / 2015(?)	državni nivo	1%	86	NP
Adjeji: The Breast J 2014	Norveška / 2014	100	1%	85	82
Wesseling: Virch Arch 2016	International / 2008-11	806	1%	85,5	71,8
Ibrahim: NEQAS AUDIT in prep.	Velika Brit. / 2007-11	19940	1%	82,2	66,5
Danish BCG : NORDIQ meeting 2013	Danska / 2007-08	7623	1%	81,6	59,6
Dabbs: NORDIQ meeting 2013	ZDA Texas / 2008-11	3537	1%	82,4	NP
Mullooly: EJC 2017	Irska / 2004-13	24854	1%	82,2	NP
Caldarella: Path Onc Res 2011	Italija / 2004-05	1487	5%	83,1	68,9
Anderson: IJC 2013	Danska / 1992-2010	57587	NP	79,1	NP
Nadji: Am J Clin Path 2005	ZDA Miami / 1998- 2004	5993	1%	75,0	55,0
Lai: Am J Clin Path 2005	ZDA NewYork / 3 leta (ni podtka)	3655	10%	73,4	48,6
Collins: Am J Clin Path 2005	ZDA Boston / 1999-2001	825	1%	81,0	NP
Parise: The Breast J 2009	Kalifornija / 1999-2004	61309	5%	78,0	66,3
Rakha: JCO 2007 25/30	VB Nottingham / 1986-89	1944	20%	71,0	59,0
Arpino: J Natl Can Inst 2005	ZDA / 1970-1998	54865		82,0	60
Huang: J Clin Path 2005	Leuven NL / 2000-2003	1362	H score <51	81,1	64,2

## 8. Delež ER + in ER - tu. se (ne?) spreminja

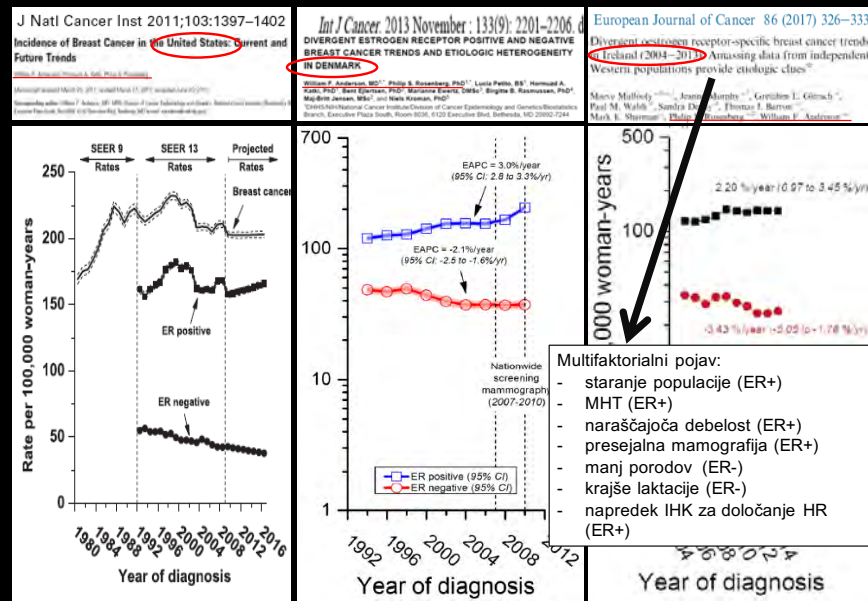


STANDARDIZATION OF HORMONE RECEPTORS IN BREAST CANCER  
*A History of Hormone Receptors in Breast Cancer: Lessons for the Future*

DAVID J DABBS, M.D.  
 PROFESSOR AND CHIEF OF PATHOLOGY  
 MAGEE-WOMENS HOSPITAL OF UPMC  
 PITTSBURGH, PA USA

Year	ER+	ER-	TOTAL	% ER+
2008	699	163	862	81.1%
2009	729	158	887	82.2%
2010	731	158	889	82.2%
2011	755	144	899	84.0%

## 8. Incidenca ca. dojke: ER+ raste; ER- pada



## Zaključek

- Zunanji nadzor kakovosti IHK preiskav kaže
  - odlična kakovost določanja ER
  - dobra do odlična kakovost določanja PR
- Rezultati IHK določanja ER in PR so se v 13 letnem obdobju le malo spremenili
- Rezultati so primerljivi z najnovejšimi objavami
- **HR+ 87% (ER+ 87%, PR+ 77%)**

## Zahvala in pohvala sodelujočim!

- patologi
- analitiki
- inženirji
- *in vsi ostali*



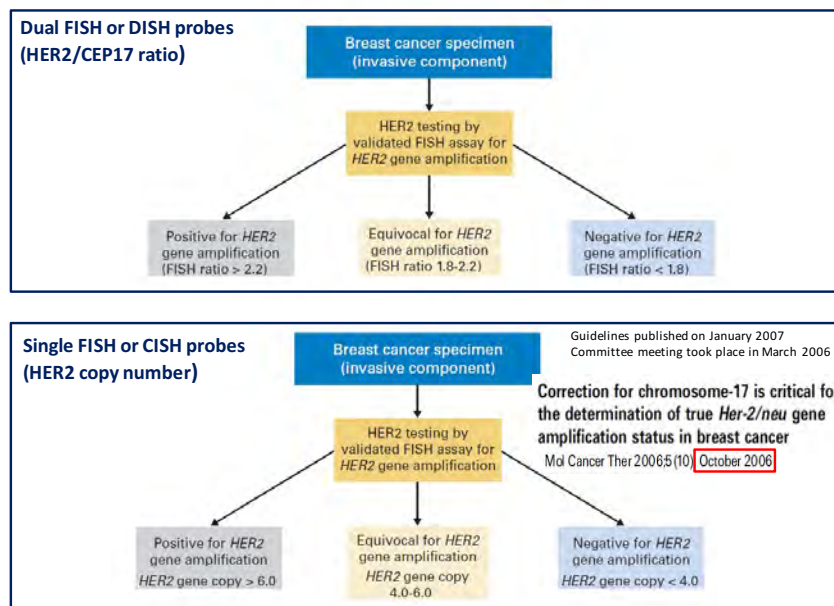


# Evaluation of the 2013 and 2018 ASCO/CAP HER2 scoring guidelines ... ...and why we are not following them!

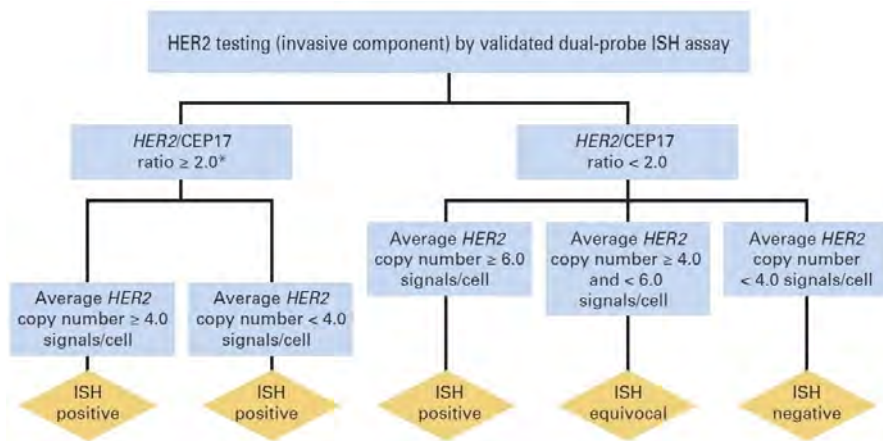
Juan Antonio Contreras  
Oddelek za Patologijo



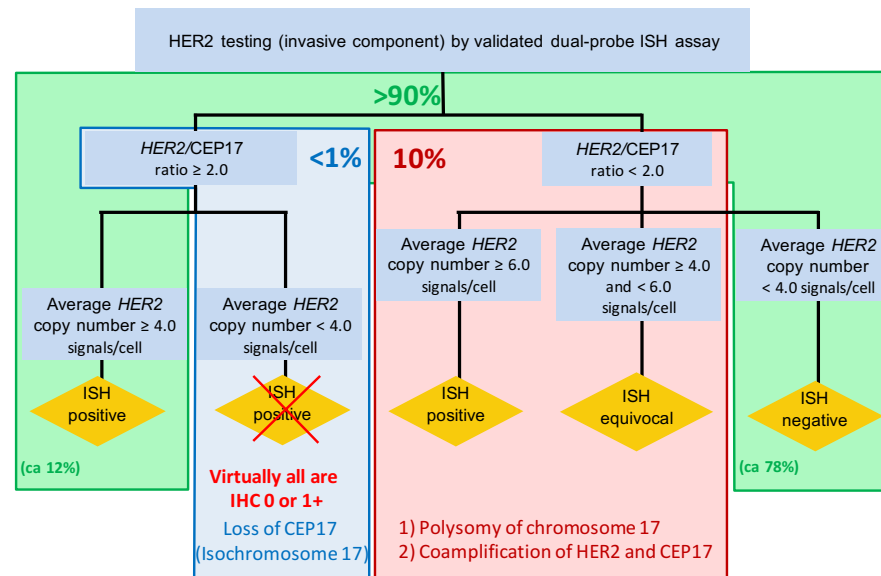
## ASCO/CAP 2007 guidelines for HER2 assessment



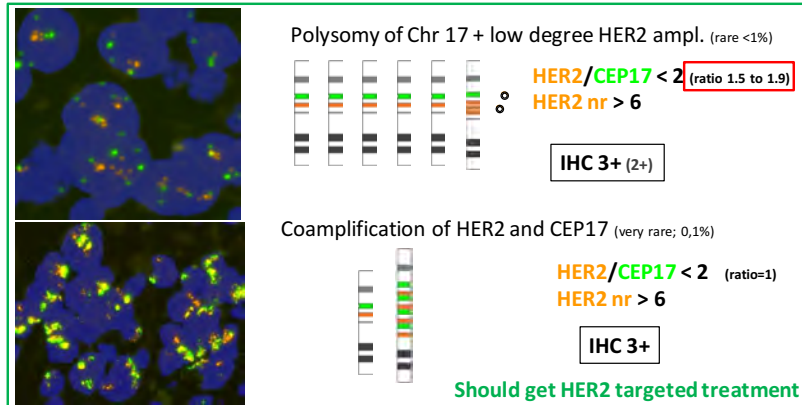
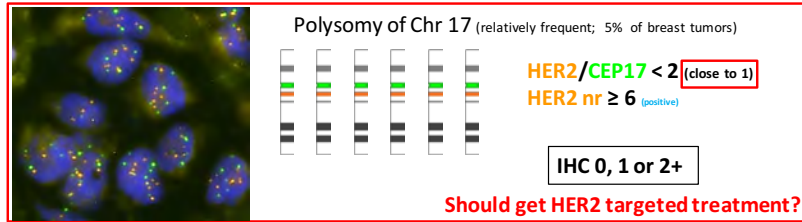
## ASCO/CAP 2013 guidelines for HER2 assessment



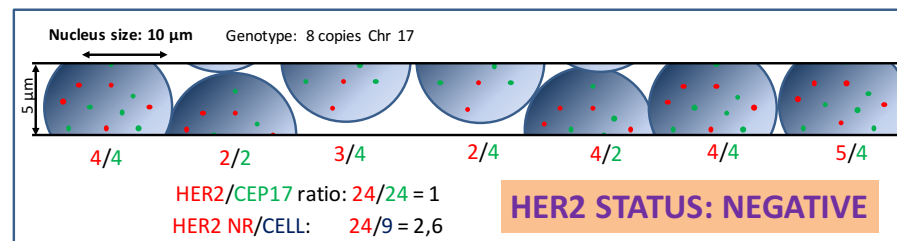
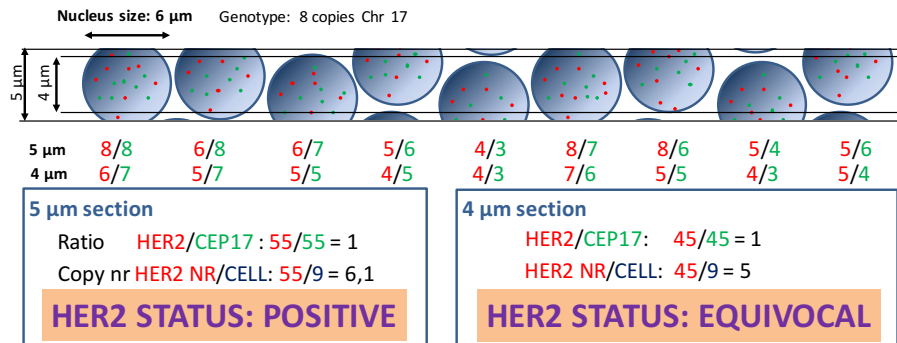
## ASCO/CAP 2013 guidelines for HER2 assessment



## Examples of cases with HER2/CEP17 ratio <2 but HER2 copy nr >6



## Influence of section thickness and nucleus size on HER2 assessment ASCO/CAP 2013



## Controversial cases: HER2/CEPT17 ratio <2 HER2 copy number ≥ 4 (Equivocal) HER2 copy number ≥ 6 (Positive)

**Histopathology**  
2014; 44, 409-415. DOI: 10.1111/his.12117

REVIEW

The updated ASCO/CAP guideline recommendations for HER2 testing in the management of invasive breast cancer: a critical review of their implications for routine practice

Emad A Rakha, Jane Starczynski, Andrew H S Lee & Ian O Ellis  
Division of Oncology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham City Hospital, Nottingham, UK and  
Department of Cellular Pathology, Birmingham Heartlands Hospital, Birmingham, UK

"Guidance produced by consensus may, on occasion, promote recommendations that ... are not sufficiently evidence-based to justify a strong mandate..."

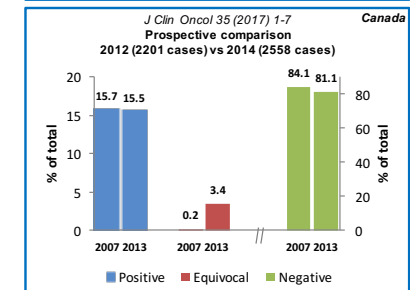
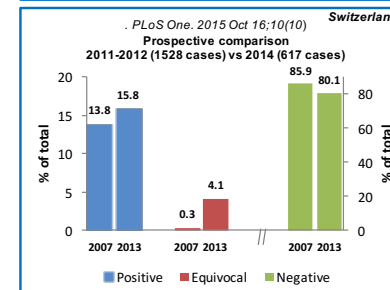
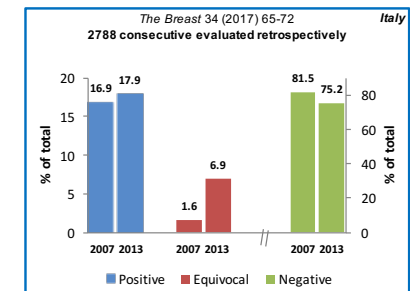
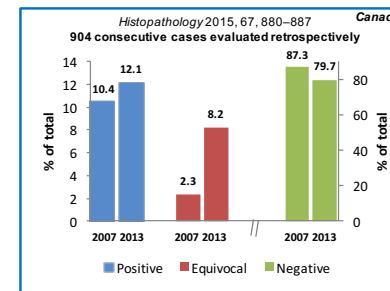
"...HER2/CEP17 ratio of <2.0 is not considered to indicate negativity unless the copy number is <4.0 signals per cell. No evidence is provided to support these changes in ISH thresholds. In particular, it would be useful to know what proportion of tumors in these various categories respond to HER2-targeted treatment."

1. This guideline was issued without any clinical evidence of HER2 targeted therapy benefit.

- Most of these cases are luminal A or B, with clinical features resembling more HER2 negative than the HER2 positive tumors.
- Many of these cases would be treated with adjuvant hormonal therapy, but giving them a "HER2 amplified" status may incline the oncologist to give Herceptin and concomitant chemotherapy, causing possibly more harm than benefit to the patient..

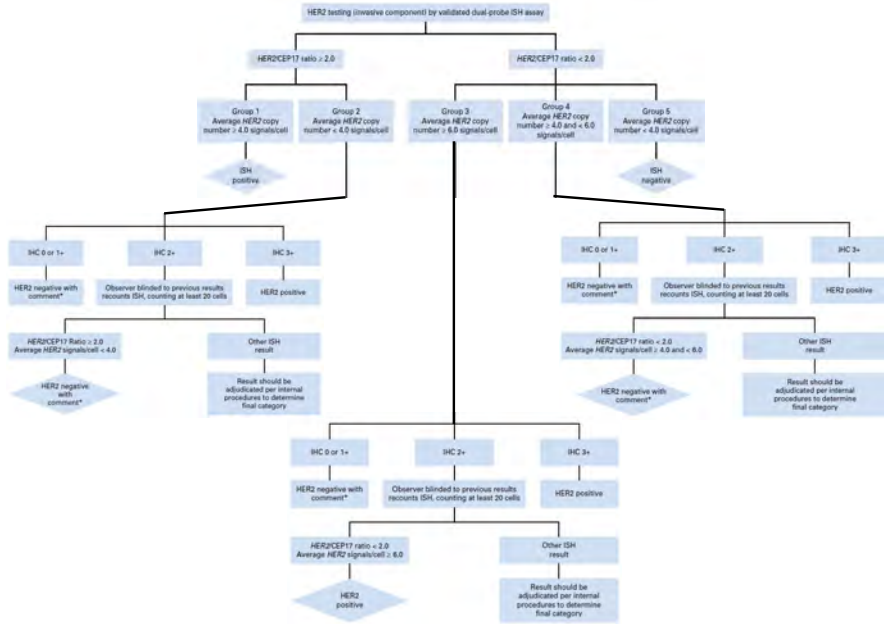
2. There is a serious methodological flaw in evaluating gene copy number in histological sections.

## Impact of the 2013 ASCO/CAP HER2 guidelines

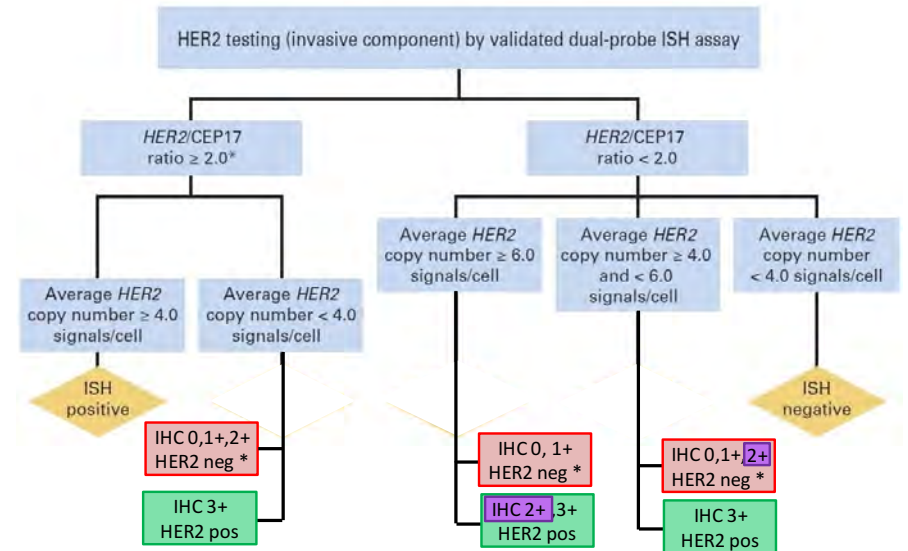




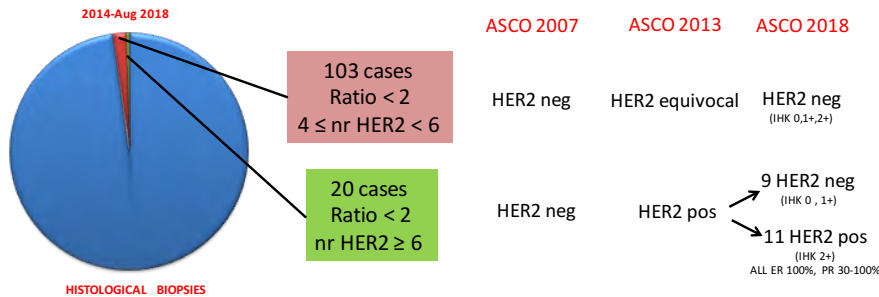
**ASCO/CAP 2018 guideline upgrade for HER2 assessment**



**ASCO/CAP 2018 upgrade for HER2 assessment**



**Potential impact of the 2013 ASCO/CAP HER2 guidelines in our cohort at OI Ljubljana and consequences of 2018 upgrade**



*"Use of the information [=guidelines] is voluntary... [and] is not intended to substitute for the independent professional judgment of the treating physician, because the information does not account for individual variation among patients."*

*(ASCO 2013 guideline disclaimer)*



**NOVO**  
pri HR+/  
HER2- mBC

  
**Verzenios**™  
abemaciclib

# EDINI zaviralec CDK4 & 6, ki se jemlje NEPREKINJENO VSAK DAN.<sup>1, 2, 3</sup>

## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

**IME ZDRAVILA** Verzenios 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije** Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR – *Hormone Receptor*) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2 – *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) negativnim rakom dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadolibarina (LHRH – *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*). **Odmerjanje in način uporabe** Zdravljenje z zdravilom Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. **Zdravilo Verzenios v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem** Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost. Če bolnica bruha ali izpusti odmerek zdravila Verzenios, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek zmanjšan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno zmanjšati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek zmanjšan na 50 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicliba zmanjšati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilagajanje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. Način uporabe Zdravilo Verzenios je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravilo se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerek vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba zaužiti celo (bolnice je pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib, so poročali o nevtropeniji, o večji pogostosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka. Driska je najpogostejši neželeni učinek. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z antidiaroički, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malapsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Abemaciclib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciclibom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilagajanje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Abemaciclib in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja abemacicliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofetilid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevtropenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. **Zelo pogosti:** okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, driska, bruhanje, navzea, zmanjšanje apetita, disgevizija, omotica, alopecija, pruritus, izpuščaji, utrujenost, pireksija, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze **Pogosti:** limfopenija, povečano solzenje, venska tromboembolija, suha koža, mišična šibkost **Občasni:** febrilna nevtropenija **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018 **Datum zadnje revizije besedila:** 2.11.2018 **Režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

## Reference

**1.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenios. Datum zadnje revizije besedila: 2.11.2018. **2.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance. Dostop preverjen 22.11.2018. **3.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. Dostop preverjen 22.11.2018.

## Pomembno obvestilo

Pričujoče gradivo je namenjeno samo za strokovno javnost. Predpisovanje in izdaja zdravila Verzenios je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem zdravila Verzenios vas vljudno prosimo, da preberete celotni Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Podrobnejše informacije o zdravilu Verzenios in o zadnji reviziji besedila Povzetka glavnih značilnosti zdravila so na voljo na sedežu podjetja Eli Lilly (naslov podjetja in kontaktni podatki spodaj) in na spletni strani European Medicines Agency (EMA): [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) in na spletni strani European Commission <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>.

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05

PP-AL-SI-0001, 23.11.2018, Samo za strokovno javnost.

*Lilly*



## Prediktivni genetski testi pri zgodnjem raku dojk: vrste, razlike, indikacije

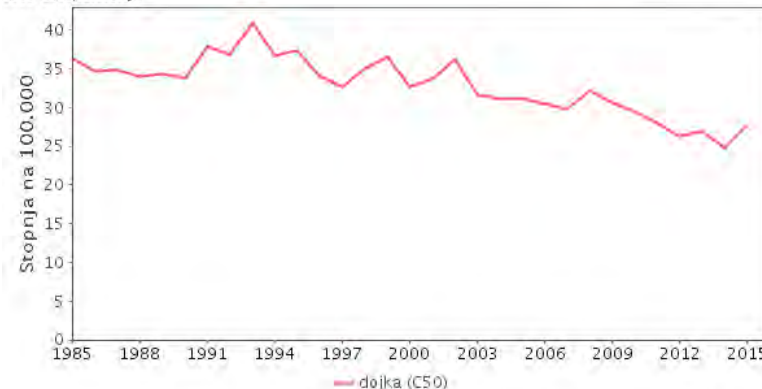
**Boštjan Šeruga**  
Sektor internistične onkologije  
Onkološki inštitut Ljubljana in  
Univerza v Ljubljani

Združenje za Senologijo Slovenije  
Ljubljana, 29.11.2018



## Rak dojk danes *Dosežen pomemben napredek*

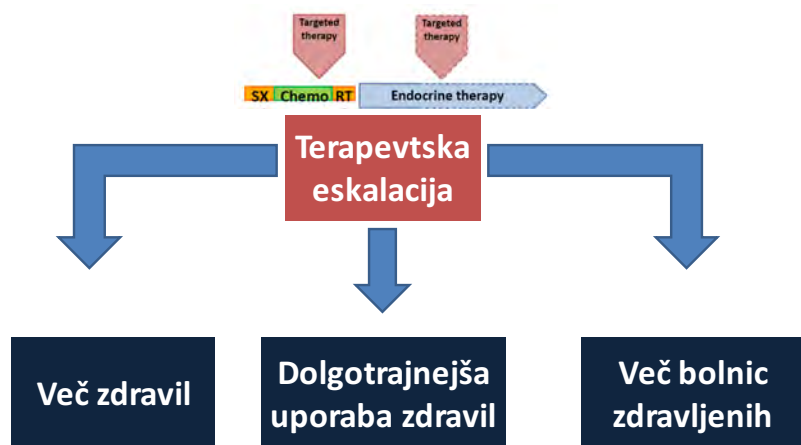
Starostno standardizirana  
umrljivostna stopnja (slovenski standard)  
dojka (C50)  
slovenski standard, ženske:  
1985-2015, Slovenija



Inštitut za varovanje zdravja RS, Register raka RS, 21.11.2018



## Zdravljenje zgodnjega raka dojk *Doba Eskalacije*



## Terapevtska eskalacija *Posledice*



Visoki stroški zdravljenja



Več posledic zdravljenja



## Doba de-eskalacije

### Ključna vprašanja

- Kdaj lahko opustimo dopolnilno KT?
- Kdaj lahko opustimo dopolnilno HT?
- Kdaj podaljšana dopolnilna HT ni potrebna?



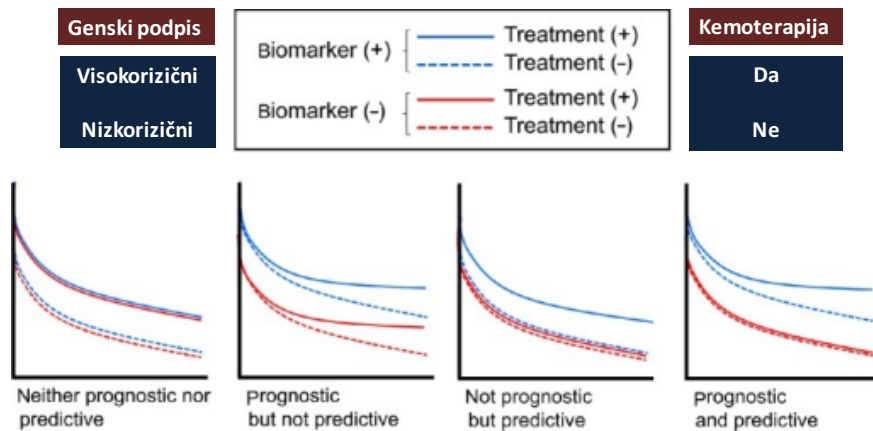
## Genski podpisi pri zgodnjem raku dojke

	MammaPrint	Oncotype DX	Breast Cancer Index	Mapquant DX	PAM 50 ROR	EndoPredict
<b>Provider</b>	Agendia	Genomic Health	Biotheranostics	Ipsogen	NanoString	Sividon
<b>Type of Assay</b>	70-gene assay	21-gene recurrence score	2-gene ratio (H/I) and molecular grade index	Genomic grade	50-gene assay	12-gene assay
<b>Type of Sample</b>	Fresh or frozen or FFPE	FFPE	FFPE	Fresh or frozen or FFPE	FFPE	FFPE
<b>Technique</b>	DNA microarray or qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR	DNA microarray or qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR
<b>Clinical Application</b>	Prognosis of NO, < 5 cm, stage I/II, age < 61	Prediction of recurrence risk in ER+ and NO treated with TAM	Prognostic in ER+, prediction of response to TAM	Molecular grading for ER+, histologic grade II disease	Originally for intrinsic subtyping, recurrence prediction	Recurrence prediction for ER+ HER2-
<b>Results Presentation</b>	Dichotomous, good or poor prognosis	Continuous variable	Continuous variable	Dichotomous, GGI I or GGI III	Continuous variable	Dichotomous, low or high risk

Ribnikar in Cardoso, ASCO, 2016



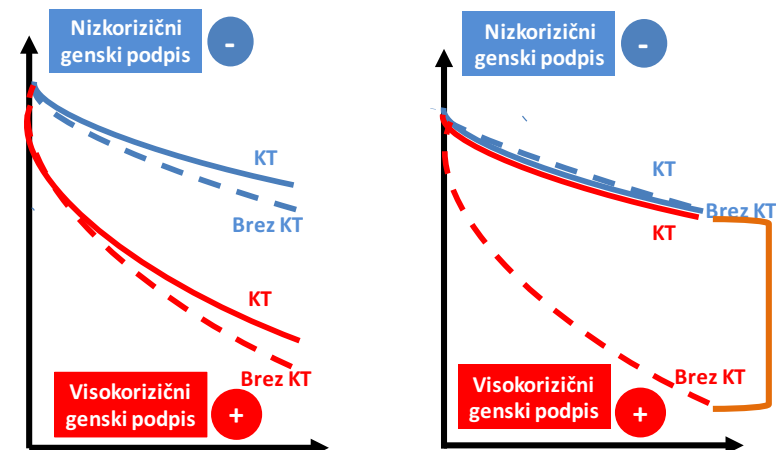
## Napovedni dejavniki za prognozo in odgovor na zdravljenje



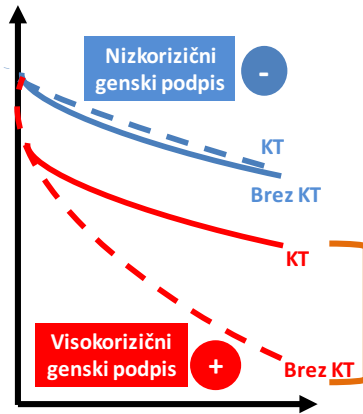
Mukohara, Breast Cancer, 2015



## Optimalen prediktivni genski podpis

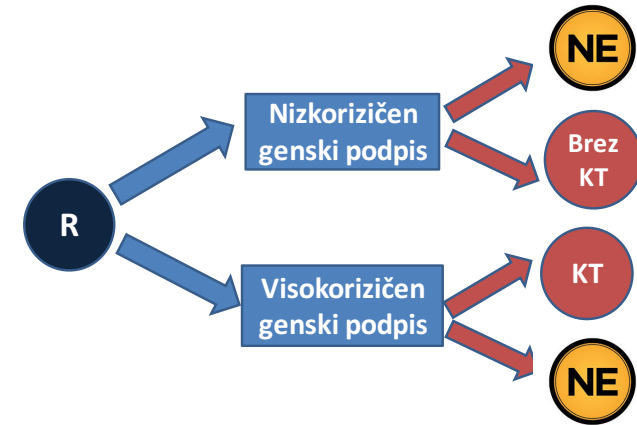


## Prognostični in prediktivni genski podpis



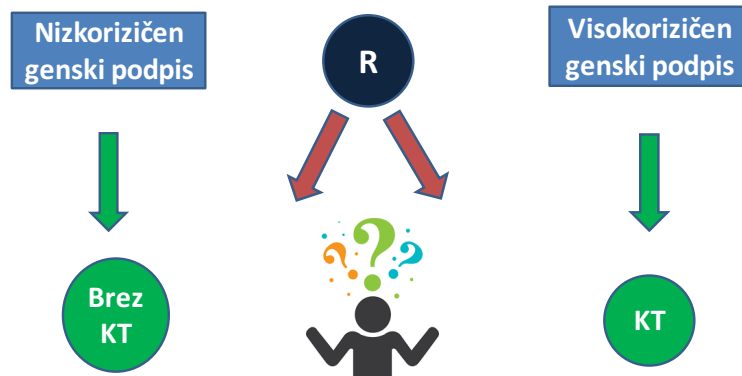
## Hipotetični dizajn klinične raziskave

*A priori*



## Hipotetični dizajn klinične raziskave

*Po retrospektivni validaciji genskih podpisov*



Kako zasnovati prospektivno klinično raziskavo?



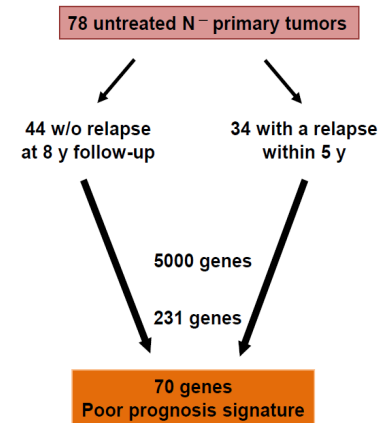
L. van't Veer

## Razvoj in validacija 70-genskega podpisa

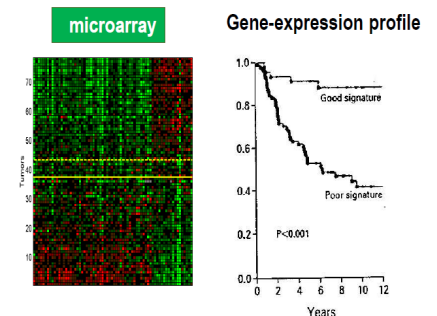
*(Mammaprint)*



R. Bernards



295 partially treated N<sup>-</sup> / N<sup>+</sup> tumors

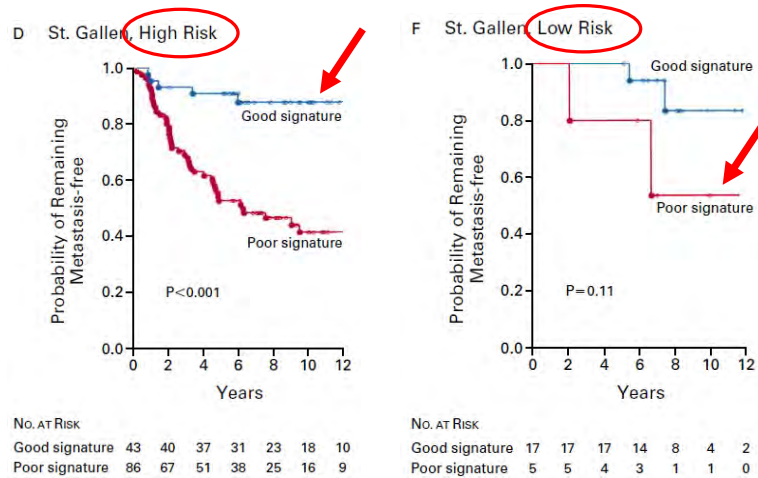


van't Veer L., *Nature* 2002; 415 (31) : 530-536  
 Van de Vijver MJ, *N Engl J Med* 2002; 347 (24): 1999-2009



## Napoved izhoda

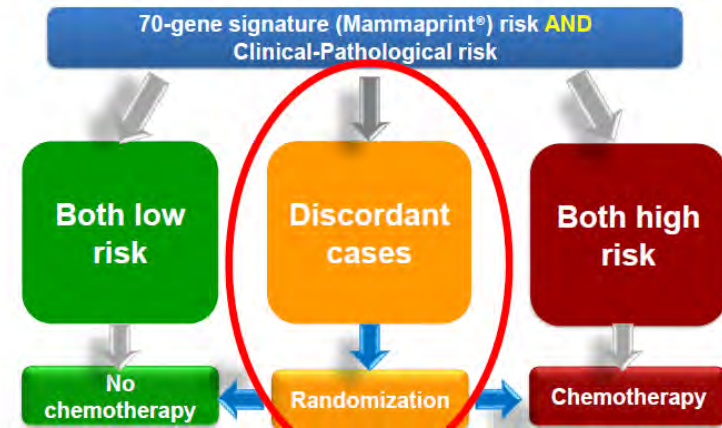
### 70 genski podpis prekaša St-Gallenske kriterije



Van de Vijver MJ, N Engl J Med 2002; 347 (24): 1999-2009

## EORTC-BIG Mindact Trial Design

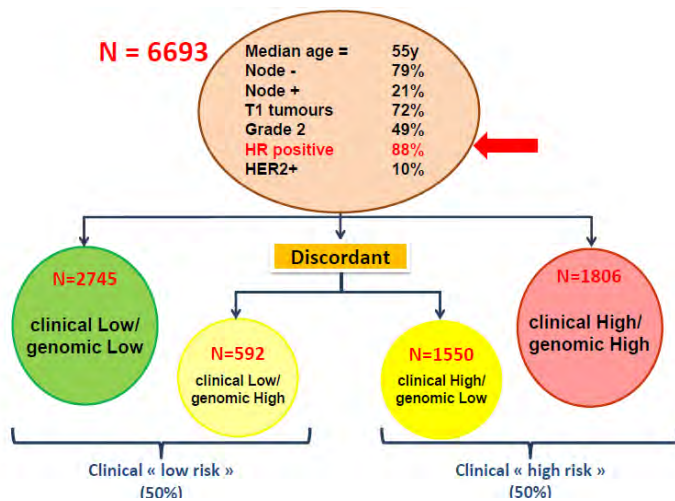
6.694 node negative & 1-3 node positive women



Supported by the EU 6th framework grant (7 million euros)  
Total cost of trial ≈ 45 million euros!



## Demografske značilnosti



Tumorska biologija

Mammaprint

Tumorska anatomija

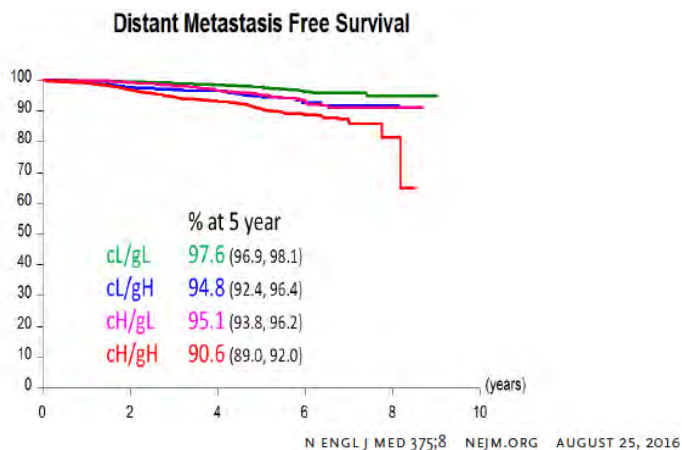
Adj.! Online

**Hipoteza:** Genski podpis prekaša klinične kriterije v odločitvi pri katerih bolnicah se lahko izognemo kemoterapiji in pri tem ne poslabšamo izhoda bolezni.

## 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer

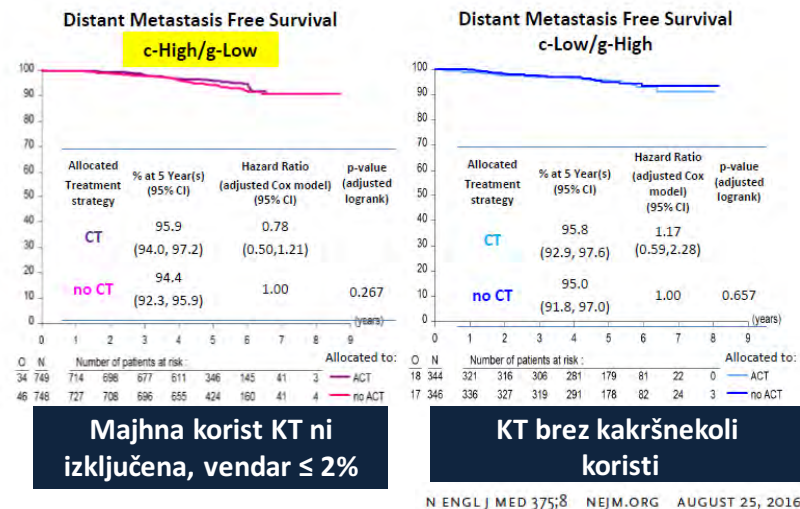
F. Cardoso, L.J. van't Veer, J. Bogaerts, L. Slaets, G. Viale, S. Delaloge, J.-Y. Pierga, E. Brain, S. Causeret, M. DeLorenzi, A.M. Glas, V. Goulinopoulos, T. Goulioti, S. Knox, E. Matos, B. Meulemans, P.A. Neijenhuis, U. Nitz,

### Prognošični pomen 70-genskega podpisa

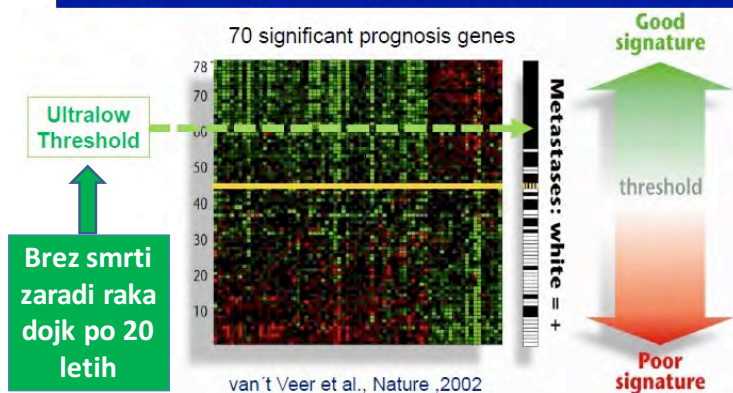


## 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer

F. Cardoso, L.J. van't Veer, J. Bogaerts, L. Slaets, G. Viale, S. Delaloge, J.-Y. Pierga, E. Brain, S. Causeret, M. DeLorenzi, A.M. Glas, V. Goulinopoulos, T. Goulioti, S. Knox, E. Matos, B. Meulemans, P.A. Neijenhuis, U. Nitz,



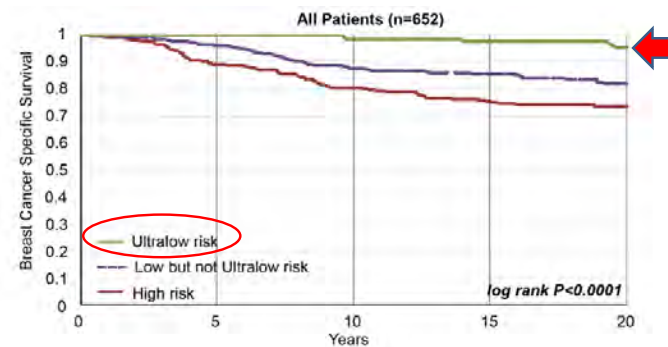
## Molecular definition of "Indolent" 70 gene Prognosis Signature: "Ultra-low Threshold"



Threshold derived from TRANSBIG with 25-year follow-up and no metastatic events In women with breast cancer and WITHOUT ANY SYSTEMIC THERAPY

## Validacija genskega podpisa za ultra-nizko tveganje v STO 3 raziskavi

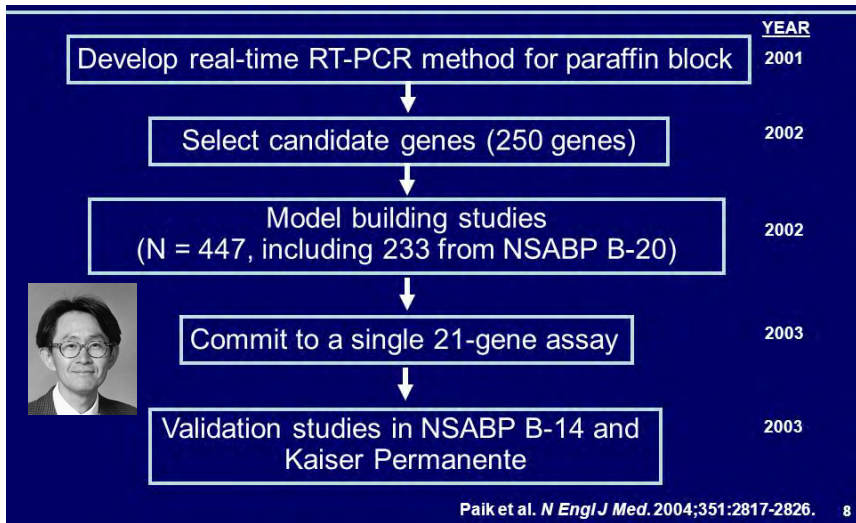
Pomenopavzne bolnice, T < 3 cm, N0



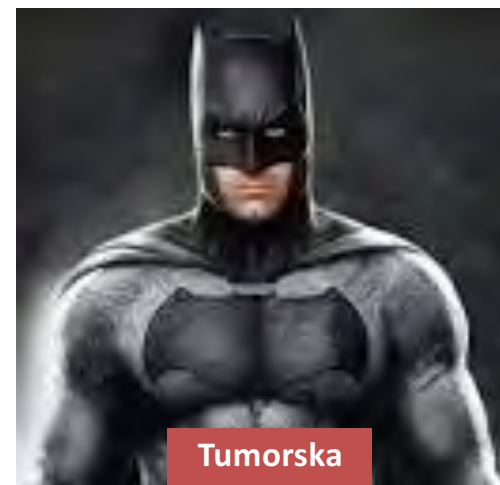
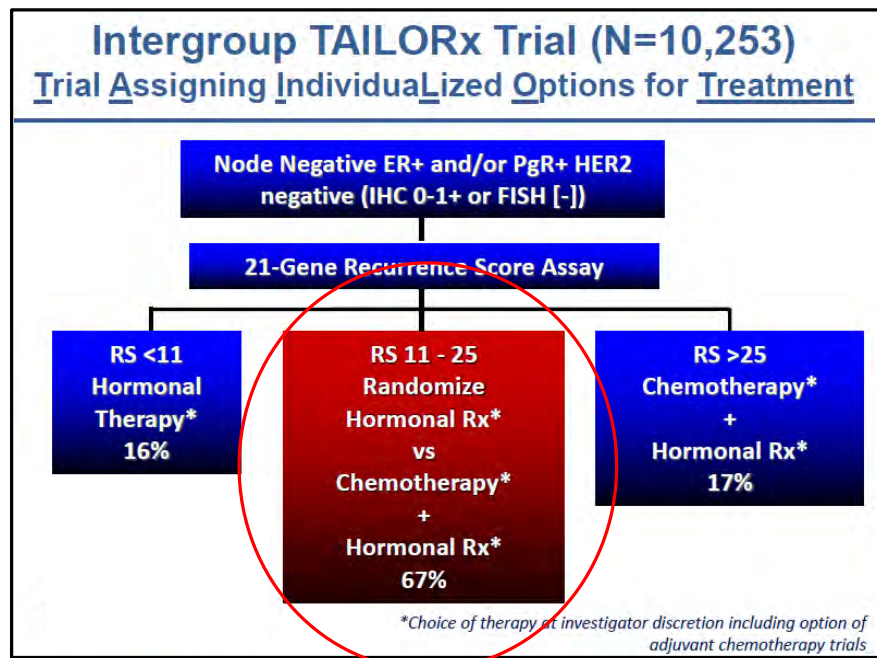
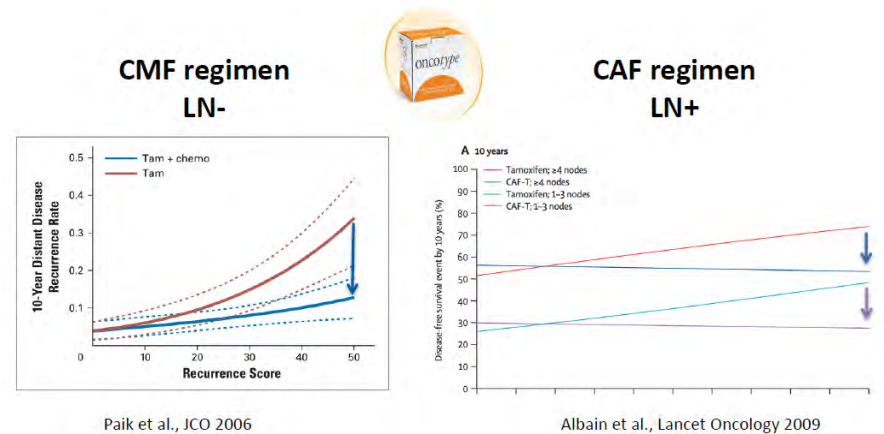
**Bolnice z ultra-nizkim tveganjem ne potrebujejo dopolnilne hormonske terapije**



# Razvoj in validacija 21-genskega podpisa (*Oncotype Dx*)



# Visoko-proliferativni tumorji imajo lahko korist od dopolnilne kemoterapije



**Tumorska biologija**  
Oncotype DX

Hipoteza: Pri bolnicah s srednje neugodno boleznijo glede na genski podpis je HT neinferiorna v primerjavi s KT in HT

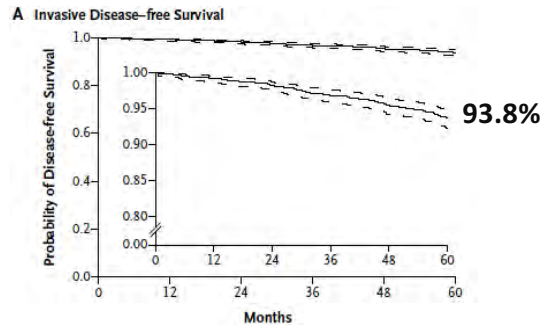


## Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer



J.A. Sparano, R.J. Gray, D.F. Makower, K.I. Pritchard, K.S. Albain, D.F. Hayes, C.E. Geyer, Jr., E.C. Dees, E.A. Perez, J.A. Olson, Jr., J.A. Zujewski, T. Lively, S.S. Badve, T.J. Saphner, L.I. Wagner, T.J. Whelan, M.J. Ellis, S. Paik,

**RS ≤ 10, samo HT**



**Po 5 letih brez oddaljenih zasevkov 99.3% bolnic**

N ENGL J MED 373;21 NEJM.ORG NOVEMBER 19, 2015

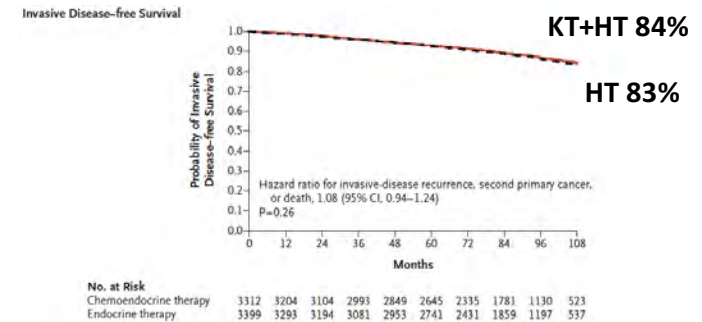


## Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer



J.A. Sparano, R.J. Gray, D.F. Makower, K.I. Pritchard, K.S. Albain, D.F. Hayes, C.E. Geyer, Jr., E.C. Dees, M.P. Goetz,

**RS 11-26, KT+HT vs. HT**



**Po 9 letih brez oddaljenih zasevkov 95% bolnic**

JAMA Oncology | Original Investigation

## Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial

Ivana Sestak, PhD; Richard Buus, PhD; Jack Cuzick, PhD; Peter Dubsy, MD; Ralf Kronenwett, MD;

Table 3. Univariate HRs and C Indexes for All Prognostic Signatures According to Nodal Status During Years 5 to 10

Gene Signature	Patient Group		Patient Group	
	Node-Negative Disease (n = 535)		Node-Positive Disease (n = 154)	
	HR (95% CI) <sup>a</sup>	C Index (95% CI)	HR (95% CI) <sup>a</sup>	C Index (95% CI)
CTS	1.95 (1.43-2.65)	0.721 (0.654-0.788)	1.61 (1.05-2.47)	0.644 (0.534-0.753)
IHC4	1.59 (1.16-2.16)	0.660 (0.576-0.745)	1.20 (0.79-1.81)	0.579 (0.460-0.697)
RS	1.46 (1.09-1.96)	0.585 (0.467-0.702)	1.24 (0.81-1.90)	0.555 (0.418-0.693)
BCI	2.30 (1.61-3.30)	0.749 (0.668-0.830)	1.60 (1.04-2.47)	0.633 (0.514-0.751)
ROR	2.77 (1.93-3.96)	0.789 (0.724-0.854)	1.65 (1.08-2.51)	0.643 (0.528-0.758)
EPclin	2.19 (1.62-2.97)	0.768 (0.701-0.835)	1.87 (1.27-2.76)	0.697 (0.594-0.799)

**Genski podpisni bolj prognostični za N0 kot N+ bolezen  
Kombinacija biologije in anatomije bolj povedna za kasne relapse**



## Zaključki



- Genski podpisni so predvsem prognostični, deloma tudi prediktivni
- Z njimi se lahko izognemo nepotrebnemu in mukotrpnemu zdravljenju s KT pri skoraj 1/2 bolnic z ER+/Her2- raki, katerim bi sicer predpisali KT
- Vloga genskih podpisov se bo večala tudi pri odločitvah glede predpisovanja HT



## Vprašanja za diskusijo

- **Zakaj v Sloveniji ni na voljo brezplačen test genskega podpisa, ki je stroškovno učinkovit in številnim bolnicam lahko prizanesse nepotrebno zdravljenje?**
- **Katerim bolnicam bomo priporočali genski podpis?**
- **Kateri genski podpis bomo priporočali?**

## MOČ IN HITROST, ki spreminjata paradigmo zdravljenja 1. reda napredovalega raka dojk<sup>1-4</sup>



### 25,3

V študiji MONALEESA-2\* je bilo mediano preživetje brez napredovanja bolezni v skupini bolnic, ki so prejemale kombinirano zdravljenje z letrozolom in zdravilom KISQALI, **25,3 meseca** (95-% interval zaupanja: 23,0–30,3 meseca) v primerjavi s 16,0 meseca (95-% interval zaupanja: 13,4–18,2 meseca) v skupini bolnic, ki so prejemale zdravljenje z letrozolom in placebo (razmerje ogroženosti 0,568; 95-% interval zaupanja: 0,457–0,704; P = 9,63 x 10<sup>-8</sup>).<sup>5</sup>

### 76 %

8 tednov po začetku zdravljenja so v skupini bolnic, ki so prejemale kombinirano zdravljenje z letrozolom in zdravilom KISQALI, ugotovili zmanjšanje velikosti tumorja pri **76 % bolnic**, v primerjavi s 67 % v skupini bolnic, ki so prejemale zdravljenje z letrozolom in placebo.<sup>3</sup>

### 42,5 %

Delež bolnic, ki so dosegle celokupni odziv (delež bolnic s popolnim in delnim odzivom), je bil v skupini bolnic, ki so prejemale kombinirano zdravljenje z letrozolom in zdravilom KISQALI, **42,5 %** (95-% interval zaupanja: 37,2–47,8 %) v primerjavi s 28,7 % (95-% interval zaupanja: 23,9–33,6 %) v skupini bolnic, ki so prejemale zdravljenje z letrozolom in placebo (P = 9,18 x 10<sup>-8</sup>).<sup>5</sup>

### -6,3

Po 8 tednih zdravljenja so bolnice, ki so prejemale kombinirano zdravljenje z letrozolom in zdravilom KISQALI, poročale o klinično pomembnem zmanjšanju bolečine - povprečno zmanjšanje bolečine merjene z vprašalnikom EORTC QLQ-C30<sup>#</sup> za **6,3 točke** (bolnice, ki so prejemale zdravljenje z letrozolom in placebo, za 2,7 točke, pri čemer je meja klinične pomembnosti sprememba za 5 točk).<sup>3</sup>

### 1

Zdravilo KISQALI je na voljo v zgolj **enem pakiranju** (63 filmsko obloženih tablet v jakosti 200 mg), kar olajša prilaganje odmerka, saj bolnici ni potrebno predpisati drugačnega pakiranja.<sup>6</sup>

\* MONALEESA-2 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebo kontrolirana multicentrična klinična študija faze III zdravljenja žensk v postmenopavzi z lokalno napredovalim ali metastatskim HR+ HER2-rakom dojk, ki so kot začetno endokrino zdravljenje napredovale bolezni prejemale zdravilo KISQALI in letrozol ali placebo in letrozol. V študiji je bilo vključenih 668 bolnic, zdravilo KISQALI je prejemalo 334 bolnic. Ob času druge vmesne analize je bil mediani čas spremljanja 26,4 meseca.  
<sup>#</sup>EORTC QLQ-C30 - Evropske organizacije za raziskavo in zdravljenje raka, vprašalnik o kakovosti življenja [European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire - Core Questionnaire]  
**Literatura:** 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, Version 3.2018. 2. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, in sod. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016;375:1738-48. 3. Janni W, Alba E, Bachelot T, in sod. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+, HER2-advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat. 2018;169:469-79. 4. Cardoso F, Costa A, Senkus E, in sod. 3<sup>rd</sup> ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Breast 2017;31:244-59. 5. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol. 2018;29(7):1541-7. 6. Seznam JAZMP o prisotnosti zdravil na trgu: [http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteka/seznami/SFE/Prisotnost/Seznam\\_24\\_HUM\\_prenehanja\\_motnje\\_20181030.pdf](http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteka/seznami/SFE/Prisotnost/Seznam_24_HUM_prenehanja_motnje_20181030.pdf), dostopano 5.11.2018

### SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI<sup>®</sup>

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

**Ime zdravila:** KISQALI 200 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena tableta vsebuje ribociklibijev sukcinat v količini, ki ustreza 200 mg ribocikliba. **Indikacija:** Zdravilo KISQALI je v kombinaciji z zaviralcem aromataze indicirano kot začetno endokrino zdravljenje žensk v postmenopavzi z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki je hormonsko odvisen (HR pozitiven) in negativen na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2 negativen). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Priporočeni odmerek je 600 mg [tri 200-miligranske tablete] ribocikliba 1x/dan 21 dni zaporedoma, čemur sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist oz. do pojavnega nesprejemljivih toksičnih učinkov. KISQALI je treba uporabljati skupaj z 2,5 mg letrozola ali z drugim zaviralcem aromataze. Zaviralec aromataze je treba jemati peroralno 1x/dan neprekinjeno vseh 28 dni ciklusa. Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralec aromataze. KISQALI je treba jemati peroralno 1x/dan skupaj s hrano ali brez nje. Bolnikom je treba naročiti, naj vzamejo odmerek zdravila vsak dan ob približno istem času, najbolje zjutraj. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih pred zaužitjem ne sme gristi, drobiti ali lomiti. Tablete, ki so razlomljene, zdrobljene ali kako drugače poškodovane, se ne sme zaužiti. Če bolnik po zaužitju odmerka bruha ali pozabi vzeti odmerek, na ta dan ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji predpisani odmerek mora vzeti ob običajnem času. **Prilaganje odmerkov:** Obvladovanje hudih ali nesprejemljivih neželenih učinkov zdravila lahko vključuje prekinitev jemanja zdravila, znižanje odmerka ali ukinitve zdravljenja z zdravilom KISQALI. Ob prvem zmanjšanju odmerka odmerek zmanjšamo na 400 mg/dan (dve 200-miligranske tablete), ob drugem zmanjšanju pa na 200 mg/dan (ena 200-miligranska tableta). Če bi bilo treba odmerek zmanjšati na manj kot 200 mg na dan, je treba zdravljenje ukiniti. Za priporočila glede prekinitev jemanja zdravila, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih učinkov zdravila, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Načrt zdravljenja v primeru neželenih učinkov naj po svoji presoji pripravi lečeči zdravnik na osnovi ocene koristi in tveganj pri posameznem bolniku. Za prilaganje odmerkov in druge pomembne podatke v primeru toksičnega delovanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za sočasno uporabljeni zaviralec aromataze. **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilaganje odmerka ni potrebno. Previdnost je potrebna pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, pri katerih je potrebno skrbno spremljanje glede znakov toksičnega delovanja, saj v tej skupini bolnikov ni izkušenj z uporabo zdravila KISQALI. **Okvara jeter:** Bolnikom z blago okvaro jeter [Child-Pugh razreda A] odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih z zmerno [Child-Pugh razreda B] ali hudo okvaro jeter [Child-Pugh razreda C] je priporočeni začetni odmerek zdravila KISQALI 400 mg 1x/dan. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. **Starostniki:** Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, prilaganje odmerka ni potrebno. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, arašide, sojo ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Kritična visceralna bolezen:** Učinkovitosti in varnosti ribocikliba pri bolnikih s kritično visceralno boleznijo niso proučevali. **Nevtropenija in hepatobilarna toksičnost:** Pregled celotne krvne slike in vrednosti jetrnih testov je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, nato v prvih 2 ciklih vsaka 2 tedna, v naslednjih 4 ciklih na začetku vsakega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Če pride do nenormalnih vrednosti jetrnih testov stopnje > 2, so priporočene pogostejše meritve jetrnih testov. Za bolnike z zvišanjem vrednosti AST/ALT stopnje > 3 ob izhodišču priporočila za odmerjanje niso dognana. Glede na to, kako močno je izražena nevtropenija ali zvišane vrednosti aminotransferaz, je morda treba odmerjanje zdravila KISQALI prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti. **Podaljšanje intervala QT:** Pred začetkom zdravljenja je treba posneti EKG. Zdravljenje je mogoče začeti samo pri bolnikih s trajanjem intervala QTcF manj kot 450 ms. EKG je treba ponovno posneti približno 14. dan prvega ciklusa in na začetku drugega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. V primeru, da v času zdravljenja pride do podaljšanja intervala QTcF, je priporočeno pogostejše snemanje EKG. Ustrezno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (vključno s koncentracijami kalija, kalcija, fosforja in magnezija) je treba izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusov in kasneje kot je klinično indicirano. Kakršneoli nepravilnosti je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom KISQALI. Uporabi zdravila KISQALI se je treba izogibati pri bolnikih s prisotnim podaljšanjem intervala QTc ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc. To vključuje bolnike s sindromom podaljšane intervala QT, z neurejenim ali pomembnim srčnim boleženjem, kar vključuje nedavne miokardni infarkt, kongestivno popuščanje srca, nestabilno angino pectoris in bradikardije ter bolnike z elektrolitskimi nepravilnostmi. Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila KISQALI z zdravili, za katera je znano, da lahko podaljšajo interval QT, kot so antiaritmiki (med drugim amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin in sotalol) ter druga zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (med drugim klorokin, halofantrin, klaritromicin, haloperidol, metadon, moksifloksacin, bepridil, pimozid in intravenski ondansetron). Če se zdravljenje z močnim zaviralcem CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila KISQALI zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Glede na izmerjeno podaljšanje intervala QT v času zdravljenja je morda treba odmerjanje zdravila KISQALI prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti. **Sojin lecitin:** Zdravilo vsebuje sojin lecitin. Bolniki s preobčutljivostjo na arašide ali sojo ne smejo jemati zdravila KISQALI. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Pred začetkom zdravljenja je treba preveriti status nosečnosti. Glede na ugotovitev pri živalih lahko ribociklib škoduje plodu, če ga ženska prejema v času nosečnosti. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je

treba opozoriti, naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni, če imajo v času zdravljenja težave z utrujenostjo. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4, med drugim klaritromicinu, indinavirju, itraconazolu, ketokonazolu, lopinavirju, ritonavirju, nefazodonu, nefinavirju, posakonazolu, sakvinavirju, telaprevirju, telitromicinu, verapamilu in vorikonazolu. Za sočasno uporabo je treba razmisliti o izbiri drugih zdravil z manjšim potencialom za zaviranje CYP3A4, bolnike pa je treba spremljati glede neželenih dogodkov v povezavi z ribociklibom. Če mora bolnik sočasno z ribociklibom prejemati močan zaviralec CYP3A4, je treba odmerek zdravila KISQALI zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Pri bolnikih, pri katerih je odmerek že zmanjšan na 400 mg/dan, je treba odmerek zmanjšati na 200 mg, pri bolnikih, pri katerih je odmerek ribocikliba že zmanjšan na 200 mg dnevno, pa je treba zdravljenje z zdravilom KISQALI prekiniti. Zaradi interindividualne variabilnosti priporočeno prilaganje odmerjanja morda ni najboljša za vse bolnike, zato je priporočeno skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Če bolnik preneha jemati zdravilo, ki je močan zaviralec, je treba odmerek zdravila KISQALI prilagoditi in po najmanj 5 razpolovnih dobah močnega zaviralca CYP3A4 spet začeti z odmerkom zdravila KISQALI, ki ga je bolnik prejel pred začetkom uporabe močnega zaviralca CYP3A4. Po začetku sočasne uporabe šibkih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 odmerka ribocikliba ni treba prilagajati, priporočila pa je spremljanje bolnikov glede neželenih dogodkov v povezavi z ribociklibom. Bolnikom je treba naročiti, naj se izogibajo uživanju granatnih jabol in njihovega soka ter grenivk in njihovega soka. Znano je, da navedeni vrsti sadja zavirata encime citokroma CYP3A4 in lahko povečata izpostavljenost ribociklibu. **Snovi, ki lahko znižajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 lahko zmanjša izpostavljenost zdravilu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost zdravila. Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, med drugim fenitoina, rifampicina, karbamazepina in šentjanževke (*Hypericum perforatum*). Za sočasno uporabo je treba razmisliti o izbiri drugega zdravila, ki ne inducira oziroma ima manjši potencial za indukcijo CYP3A4. Učinka zmernega induktorja CYP3A4 na izpostavljenost ribociklibu niso proučevali. Sočasna uporaba zmernega induktorja CYP3A4 lahko privede do zmanjšane izpostavljenosti ribociklibu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost, še posebej pri bolnikih, ki se zdravijo z ribociklibom v odmerku 400 mg ali 200 mg 1x/dan. **Snovi, na katerih koncentracijo v plazmi lahko vpliva zdravilo KISQALI:** Ribociklib je zmeren do močan zaviralec CYP3A4, zato lahko pride do interakcij z zdravili, ki so substrati oz. jih presnavlja CYP3A4, kar lahko povzroči zvišanje koncentracij sočasno uporabljenih zdravil v serumu. Pri sočasnem odmerjanju ribocikliba z drugimi zdravili je pravilna treba pregledati povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila in poiskati priporočila za sočasno odmerjanje z zaviralci CYP3A4. Pri sočasni uporabi z občutljivimi substrati CYP3A4, ki imajo nizek terapevtski indeks, je priporočena previdnost. Pri teh substratih, med drugim pri alfentanilu, ciklosporinu, everolimusu, fentanilu, sirolimusu in takrolimusu, je v nekaterih primerih treba zmanjšati njihov odmerek, saj ribociklib lahko poveča izpostavljenost tem snovem. Izogibati se je treba sočasni uporabi ribocikliba v odmerku 600 mg skupaj z naslednjimi substrati CYP3A4: alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihidroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam in triazolam. Pri uporabi klinično ustreznega odmerka 600 mg je po podatkih farmakokinetičnih simulacij na fiziološki osnovi (PBPK models - Physiologically based pharmacokinetic models) mogoče pričakovati le šibak zaviralni učinek ribocikliba na substrate CYP1A2 (< 2-kratno povečanje AUC). Zaenkrat ni znano, ali zdravilo KISQALI lahko zmanjša učinkovitost sistemsko delujočih hormonskih kontraceptivov. **Snovi, ki so substrati prenašalcev:** Vrednotenje podatkov *in vitro* raziskav kaže, da ima ribociklib potencial za zaviranje aktivnosti prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 in BSEP. Pri sočasnem zdravljenju s snovmi, ki so občutljivi substrati teh prenašalcev in imajo nizek terapevtski indeks, med drugim z digoksinom, pitavastatinom, pravastatinom, rosuvastatinom in metforminom, je priporočena previdnost in spremljanje bolnikov glede toksičnega delovanja. **Zdravila, ki zvišujejo pH v želodcu:** Sočasne uporabe ribocikliba z zdravili, ki zvišujejo pH v želodcu, niso ovrednotili v okviru klinične študije, vendar pri populacijski farmakokinetični analizi in nekompartimentalni farmakokinetični analizi niso opažali sprememb v absorpciji ribocikliba. **Medsebojno delovanje med ribociklibom in letrozolom:** Po podatkih iz klinične študije pri bolnikih z rakom dojke in na osnovi populacijske farmakokinetične analize med ribociklibom in letrozolom ne prihaja do medsebojnega delovanja pri sočasnem odmerjanju obeh zdravil. **Neželeni učinki:** **Zelo pogosti** (> 1/10): okužba sečil, nevtropenija, levkopenija, anemija, limfopenija, zmanjšan apetit, glavobol, nespečnost, dispneja, navzea, diareja, bruhanje, obstipacija, stomatitis, bolečine v trebuhu, alopecija, izpuščaji (izpuščaji), makulopapularni izpuščaji, pruritus, bolečine v hrbtu, utrujenost, periferni edemi, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jetrnih testov (zvišana vrednost alanin aminotransferaze (ALT), zvišana vrednost aspartat aminotransferaze (AST), zvišana vrednost bilirubina v krvi). **Pogosti** (> 1/100 do < 1/10): trombocitopenija, febrilna nevtropenija, hipokalcemija, hipofosfatemija, močnejše solzenje, suhe oči, sinkopa, epistaksa, motnje okužanja, dispnejska, hepatotoksičnost (okužba jetrnih celic, okvara jeter zaradi zdravil, hepatotoksičnost, odpoved jeter (in primer, ki se ni končal s smrtjo), avtoimunski hepatitis (in primer)), eritem, zvišana vrednost kreatinina v krvi, zmanjšanje telesne mase, podaljšani interval QT v elektrokardiogramu. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriam Road, Dublin 4, Irska. **Dodatne informacije in literatura:** Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana. **Način/režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** april 2018.

# KONTRALATERALNA PREVENTIVNA MASTEKTOMIJA PRI BOLNICAH S SPORADIČNIM RAKOM DOJKE

*Jesensko strokovno srečanje Združenja za senologijo 2018*

Rok Petrič

## UVOD

Kontralateralna preventivna mastektomija – zakaj?

- Preprečitev nastanka kontralateralnega raka dojke
- Dvig pričakovane življenjske dobe

BRCA 1/2 – **25% - 86%** tveganje za ponovitev bolezni

Sporadičen rak dojke – **0,5%** letno tveganje za nastanek KLRD

Sporadičen rak dojke z ER + - **0,3%** letno tveganje za KLRD

Tveganje za smrt je zaradi primarnega raka večje kot za smrt zaradi kontralateralnega raka dojke.

## UVOD

- Rak dojke – drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka (ZDA, Anglija)
- 12 % bolnic mlajših od 45 let (SLO 20% mlajših od 50 let)
- 5 do 10% mutacij BRCA 1 in BRCA 2
  - 56 – 87% tveganje za nastanek raka dojke
  - Profilaktična bilateralna mastektomija zniža to tveganje za 90 %
- Incidenca kontralateralnih RD pada (adjuvantna terapija, sledenje)
- Število KPM narašča; 12% - 56% z unilateralnim RD se odloči za KPM

## VZROKI?

### Perceptions, knowledge, and satisfaction with contralateral prophylactic mastectomy among young women with breast cancer: A cross-sectional survey

Shoshana M. Rosenberg, ScD, MPH<sup>1,2</sup>, Michaela S. Tracy, BA<sup>2</sup>, Meghan E. Meyer, BS<sup>2</sup>, Karen Sepucha, PhD<sup>3,4</sup>, Shari Gelber, MS, MSW<sup>2</sup>, Judi Hirshfield-Bartek, MS<sup>2</sup>, Susan Troyan, MD<sup>2,4</sup>, Monica Morrow, MD<sup>5</sup>, Lidia Schapira, MD<sup>3,4</sup>, Steven E. Come, MD<sup>4,6</sup>, Eric P. Winer, MD<sup>2,4</sup>, and Ann H. Partridge, MD, MPH<sup>2,4</sup>\*

- N=550
- 29% bilat. mastektomij zaradi RD (stadij I in II, 60% ER + tumorji)

- 98% - manjša možnost ponovitve bolezni
- 94% - boljše preživetje
- 87% - visoko tveganje za kontralateralnega raka dojke
- 85% - preprečitev širjenja bolezni po telesu

- 33% - več posegov
- 28% - več hipestezijske kože in abnormalnih senzacij
- 42% - slabša samopodoba

### Is Contralateral Prophylactic Mastectomy (CPM) Overused? Results of a Population-based Survey

Sarah T. Hawley, PhD MPH, Reshma Jaggi, MD DPhil, Monica Morrow, MD, Nancy K. Janz, PhD, Ann Hamilton, PhD, John J. Graff, PhD, and Steven J. Katz, MD MPH  
University of Michigan Medical School, Ann Arbor VA Medical Center, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, University of Michigan School of Public Health, University of Southern California, New Jersey Cancer Initiative

- N=2290; SEER
- 69% mastektomij skupaj z KPM – brez genetskih in družinskih dejavnikov tveganja za kontralateralno bolezen

- Multivariatna analiza:
  - genetsko testiranje
  - družinska anamneza raka dojk/jajčnikov
  - MRI
  - višja izobrazba
  - večja zaskrbljenost za ponovitev

p<0.001

### Perceptions, knowledge, and satisfaction with contralateral prophylactic mastectomy among young women with breast cancer: A cross-sectional survey

Shoshana M. Rosenberg, ScD, MPH<sup>1,2</sup>, Michaela S. Tracy, BA<sup>2</sup>, Meghan E. Meyer, BS<sup>2</sup>, Karen Sepucha, PhD<sup>3,4</sup>, Shari Gelber, MS, MSW<sup>2</sup>, Judi Hirshfield-Bartek, MS<sup>2</sup>, Susan Troyan, MD<sup>2,4</sup>, Monica Morrow, MD<sup>5</sup>, Lidia Schapira, MD<sup>3,4</sup>, Steven E. Come, MD<sup>4,6</sup>, Eric P. Winer, MD<sup>2,4</sup>, and Ann H. Partridge, MD, MPH<sup>2,4</sup>\*

- Nosilke BRCA mutacije bolj seznanjene z tveganjem za kontralat. RD
- Brez mutacije
  - precenile lastno tveganje za pojav kontralat. RD
  - precenile dobrobit k preživetju
  - podcenile tveganja za zaplete pri rekonstrukciji dojk

### Contralateral Prophylactic Mastectomy after Unilateral Breast Cancer: A Systematic Review & Meta-Analysis

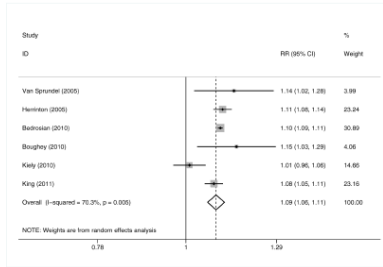
Oluwadamilola M. Fayanju, MD<sup>1</sup>, Carolyn R. T. Stoll, MPH<sup>2</sup>, Susan Fowler, MLIS<sup>3</sup>, Graham A. Colditz, DrPH<sup>2</sup>, and Julie A. Margenthaler, MD<sup>1</sup>

Studies included in Contralateral Prophylactic Mastectomy (CPM) Meta-Analysis

Study	Year	Country	Study Design	Data Source	CPM N (%)	No CPM N (%)	Year Range	Meta-Analysis
Babiera et al. <sup>6</sup>	1997	United States	Retrospective cohort	M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX	18 (52.0%) <sup>a</sup>	115 (70.0%) <sup>a</sup>	1978–1993 <sup>d</sup>	MCBC, DMB
Bedrosian et al. <sup>17</sup>	2010	United States	Retrospective cohort	SEER	8748 (67.0%) <sup>a</sup>	95,283 (47.0%) <sup>a</sup>	1988–2003 <sup>d</sup>	OS, BCM
Baughey et al. <sup>13</sup>	2006	United States	Retrospective cohort	M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX	32 (NR)	-	2001–2005 <sup>e</sup>	SCBC
Baughey et al. <sup>11</sup>	2010	United States	Case-control	Mayo Clinic, Rochester, MN	385 (18.0%) <sup>a</sup>	385 (16.4%) <sup>a</sup>	1971–1993 <sup>e</sup>	OS, BCM, MCBC, DMB
Goldman et al. <sup>14</sup>	2004	United States	Case series	M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX	230 (7.8%) <sup>b</sup>	-	1981–1997 <sup>e</sup>	SCBC
Herrinton et al. <sup>16</sup>	2005	United States	Retrospective cohort	Cancer Research Network	906 <sup>c</sup> , 10,728 (5.7%) <sup>a</sup>	46,360 <sup>c</sup> , 31,78 (4.8%) <sup>a</sup>	1979–1999 <sup>d</sup>	OS, BCM, SCBC, MCBC
Kady et al. <sup>21</sup>	2010	Australia/New Zealand	Prospective cohort	ICoRFdb	154 (8.0%) <sup>b</sup>	864 (11.7%) <sup>b</sup>	Up to 2008 <sup>e</sup>	OS, SCBC, MCBC
King et al. – JCO <sup>8</sup>	2011	United States	Retrospective cohort	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY	407 (4.4%) <sup>a,c</sup>	2972 (6.8%) <sup>a,c</sup>	1995–2005 <sup>e</sup>	OS, MCBC, DMB
King et al. – A Surg <sup>2</sup>	2011	United States	Case series	Mayo Clinic, Rochester, MN	407 (4.4%) <sup>a</sup>	-	1960–1993 <sup>d</sup>	SCBC
McDonnell et al. <sup>15</sup>	2001	United States	Case series	Mayo Clinic, Rochester, MN	745 (30.0%) <sup>a</sup>	-	1960–1993 <sup>d</sup>	SCBC
Metcalf et al. <sup>23</sup>	2006	Canada/United States	Retrospective cohort	The Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group	146 (9.2%) <sup>b</sup>	336 (7.2%) <sup>b</sup>	1975–2000 <sup>d</sup>	MCBC
Montgomery et al. <sup>9</sup>	1999	United States	Convenience sample	National Prophylactic Mastectomy Registry	236 (4.9%) <sup>a</sup>	-	1954–1998 <sup>e</sup>	SCBC
Porada et al. <sup>6</sup>	2000	United States	Retrospective cohort	City of Hope National Medical Center, Duarte, CA	64 (6.8%) <sup>b</sup>	182 (6.8%) <sup>b</sup>	1973–1998 <sup>e</sup>	SCBC, MCBC, DMB
Van Sprundel et al. <sup>2</sup>	2005	The Netherlands	Retrospective cohort	Leiden University Medical Center, The Netherlands Cancer Institute/Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam	79 (7.4%) <sup>b</sup>	69 (10.5%) <sup>b</sup>	Up to 1993 <sup>d</sup>	OS, BCM, SCBC, MCBC, DMB

### Contralateral Prophylactic Mastectomy after Unilateral Breast Cancer: A Systematic Review & Meta-Analysis

Oluwadamilola M. Fayanju, MD<sup>1</sup>, Carolyn R. T. Stoll, MPH<sup>2</sup>, Susan Fowler, MLIS<sup>3</sup>, Graham A. Colditz, DrPH<sup>2</sup>, and Julie A. Margenthaler, MD<sup>1</sup>



OS  
RR=1.09 [95% CI 1.06, 1.11, p<0.001]

ULRD  
RD=7.4% [95% CI 5.6%, 9.3%, p<0.001]

### Contralateral Prophylactic Mastectomy after Unilateral Breast Cancer: A Systematic Review & Meta-Analysis

Oluwadamilola M. Fayanju, MD<sup>1</sup>, Carolyn R. T. Stoll, MPH<sup>2</sup>, Susan Fowler, MLIS<sup>3</sup>, Graham A. Colditz, DrPH<sup>2</sup>, and Julie A. Margenthaler, MD<sup>1</sup>

Analysis	Outcome	Measure	Point Estimate	95% CI	p value	No. of Studies	CPM (n)	No CPM (n)			
All studies <sup>17</sup> P012426	OS	RR	1.09	1.06, 1.11	<0.001	6	10,666	145,460			
		RD	7.4%	5.6%, 9.3%	<0.001						
FGR – Elevated <sup>8,9,3</sup>	OS	RR	1.00	0.97, 1.04	0.177	3	618	1318			
		RD	6.6%	-1.2%, 14.1%	0.096						
FGR – Varying <sup>11,19,26</sup>	OS	RR	1.10	1.09, 1.11	<0.001	3	10,048	144,172			
		RD	8.4%	7.4%, 9.9%	<0.001						
All studies <sup>17</sup> P1924	BCM	RR	0.69	0.26, 0.85	0.001	4	10,130	142,305			
		RD	-3.5%	-4.0%, -3.0%	<0.001						
FGR – Elevated <sup>14,24</sup>	BCM	RR	0.66	0.27, 1.04	0.283	2	464	454			
		RD	-4.2%	-9.5%, 1.1%	0.123						
FGR – Varying <sup>11,19</sup>	BCM	RR	0.63	0.56, 0.90	<0.001	2	9656	141,051			
		RD	-3.5%	-4.0%, -3.0%	<0.001						
All studies <sup>17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27</sup>	SCBC	Rate	4.8%	3.4%, 6.2%	-	9	3438	-			
		FGR – Elevated <sup>17,24</sup>	5.7%	1.8%, 9.6%	-				2	333	-
		FGR – Varying <sup>18, 20, 21, 22, 23, 24, 27</sup>	4.8%	3.2%, 6.3%	-				7	3203	-
All studies <sup>18,19,20,21,22,23,24,25</sup>	MCBC	RR	0.04	0.02, 0.08	<0.001	8	2325	4840			
		RD	-18.0%	-42.0%, 5.9%	0.118						
FGR – Elevated <sup>14,22,24</sup>	MCBC	RR	0.04	0.02, 0.08	<0.001	4	764	1654			
		RD	-24.0%	-35.6%, -12.4%	0.013						
FGR – Varying <sup>19,20,21</sup>	MCBC	RR	0.08	0.01, 0.46	0.005	4	1561	3186			
		RD	-13.1%	-5.9%, 37%	0.240						
All studies <sup>18,19,20,24,25</sup>	DMR	RR	0.64	0.31, 0.81	<0.001	5	923	3323			
		RD	-4.9%	-7.2%, -2.6%	<0.001						

#### Streamlining Decision Making in Contralateral Risk-Reducing Mastectomy: Impact of PREDICT and BOADICEA Computations

Tania Samantha de Silva, MSc, FRCS (Gen Surg)<sup>1</sup>, Victoria Rose Russell, MBBS<sup>1</sup>, Francis Patrick Henry, FRCS (Plast)<sup>2</sup>, Paul Thomas Ryan Thiruchelvam, FRCS (Gen Surg)<sup>1</sup>, Dimitri John Hadjilimnas, FRCS (Gen Surg)<sup>1</sup>, Ragheed Al-Mofidi, FRCS (Gen Surg)<sup>1</sup>, Roselyn Katy Hugben, FRCS (Gen Surg)<sup>1</sup>, Judith Hunter, FRCS (Plast)<sup>1</sup>, Simon Wood, FRCS (Plast)<sup>2</sup>, Nasir Jafar, FRCS (Plast)<sup>2</sup>, and Daniel Richard Leif, MBBS, FRCS (Gen Surg), MS Oncoplastic Breast (Hons), PhD<sup>1,3</sup>

## MOŽNI MODELI IZRAČUNOV TVEGANJA

- PREDICT (V2) – starost, klinično patološke lastnosti (gradus, velikost tumorja, število pozitivnih bezgavk, HR status); prilagojeno prejeti terapiji
- BOADICEA – lastnosti tumorja, FA raka dojke, jajčnikov, prostate – vključno s starostjo ob diagnozi in ob smrti, znane genske mutacije

### Streamlining Decision Making in Contralateral Risk-Reducing Mastectomy: Impact of PREDICT and BOADICEA Computations

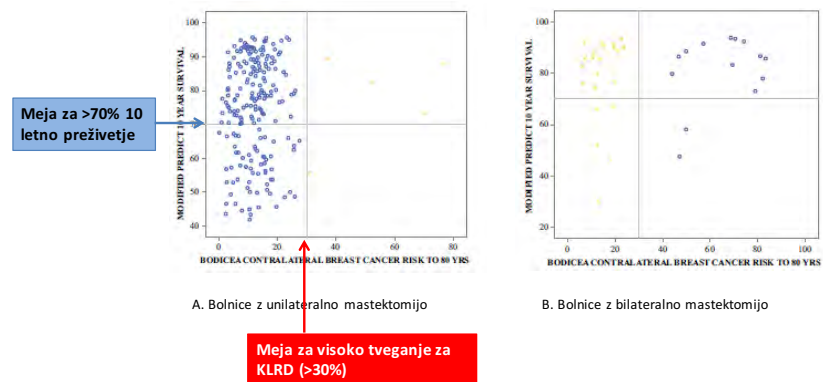
Tania Samantha de Silva, MSc, FRCS (Gen Surg)<sup>1</sup>, Victoria Rose Russell, MBBS<sup>1</sup>, Francis Patrick Henry, FRCS (Plast)<sup>2</sup>, Paul Thomas Ryan Ehrischelvam, FRCS (Gen Surg)<sup>3</sup>, Dimitri John Hadjilinnas, FRCS (Gen Surg)<sup>4</sup>, Ragheef Al-Mufli, FRCS (Gen Surg)<sup>5</sup>, Roselyn Katy Hogben, FRCS (Gen Surg)<sup>6</sup>, Judith Hunter, FRCS (Plast)<sup>7</sup>, Simon Wood, FRCS (Plast)<sup>7</sup>, Navid Jaffari, FRCS (Plast)<sup>7</sup>, and Daniel Richard Leff, MBBS, FRCS (Gen Surg), MS Oncoplastic Breast (Hons), PhD<sup>1,8</sup>

**TABLE 1** Analysis of patients with genetic abnormalities undergoing unilateral and bilateral mastectomy and autologous reconstruction

Mutation status	Unilateral mastectomy	Bilateral mastectomy	Total (N)
No mutation/not tested	211	23	234
BRCA1 mutation	2	8	10
BRCA2 mutation	2	3	5
BRCA1 and 2 mutations	0	2	2
TP53 mutation	0	1	1
Total (N)	215	37	252

### Streamlining Decision Making in Contralateral Risk-Reducing Mastectomy: Impact of PREDICT and BOADICEA Computations

Tania Samantha de Silva, MSc, FRCS (Gen Surg)<sup>1</sup>, Victoria Rose Russell, MBBS<sup>1</sup>, Francis Patrick Henry, FRCS (Plast)<sup>2</sup>, Paul Thomas Ryan Ehrischelvam, FRCS (Gen Surg)<sup>3</sup>, Dimitri John Hadjilinnas, FRCS (Gen Surg)<sup>4</sup>, Ragheef Al-Mufli, FRCS (Gen Surg)<sup>5</sup>, Roselyn Katy Hogben, FRCS (Gen Surg)<sup>6</sup>, Judith Hunter, FRCS (Plast)<sup>7</sup>, Simon Wood, FRCS (Plast)<sup>7</sup>, Navid Jaffari, FRCS (Plast)<sup>7</sup>, and Daniel Richard Leff, MBBS, FRCS (Gen Surg), MS Oncoplastic Breast (Hons), PhD<sup>1,8</sup>



**RESEARCH**

Open Access

### The Manchester guidelines for contralateral risk-reducing mastectomy

Narendra Nath Bhatia<sup>1\*</sup>, G. V. Bhat<sup>2</sup>, D. G. Evans<sup>3,4</sup> and S. Bhat<sup>5</sup>

### Razlogi za KPM

1. Genetska mutacija
2. Družinska obremenitev z rakom dojke
3. Strah pred drugim rakom dojke - preživetje
4. Strah pred kemoterapijo
5. Simetrija ob rekonstrukciji
6. TRAM/DIEP kot enkratna možnost

**RESEARCH**

Open Access

### The Manchester guidelines for contralateral risk-reducing mastectomy

Narendra Nath Bhatia<sup>1\*</sup>, G. V. Bhat<sup>2</sup>, D. G. Evans<sup>3,4</sup> and S. Bhat<sup>5</sup>

### Glavni dejavniki tveganja za nastanek kontralateralnega RD

1. Genska mutacija (BRCA1/2, p53 – letno tveganje za KLRD 2 – 3%)
2. FA (sorodnica v prvem kolenu – 3 x večje tveganje)
3. Starost ob postavitvi diagnoze (<30let – letno tveganje za KLRD 0.5 – 1.3%)
4. Histologija in biološki faktorji tumorja – visok gradus, lobularni tip, velikost tumorja, število prizadetih bezgavk, ER -/Her 2+ oziroma trojno negativni rak
5. Obsevanje prsnega koša (pri Hodgkinovem limfomu – tveganje za KLRD neznano)



## The Manchester guidelines for contralateral risk-reducing mastectomy

Hareendra Nath Basu<sup>1\*</sup>, G. V. Rao<sup>2</sup>, D. G. Evans<sup>1,3</sup> and L. Basu<sup>4</sup>

### • Ocena bolnice, ki želi KPM

1. Anamneza
2. Izračun tveganja za KRD
3. Razmislek
4. Multidisciplinarni tim
5. Odločitev bolnice

- <10% - nizko tveganje
- 10% – 20% - nadpovprečno tveganje
- 20% - 30% - zmerno tveganje
- >30% - visoko tveganje

## Survival Outcomes After Contralateral Prophylactic Mastectomy: A Decision Analysis

Pamela R. Portschy, Karen M. Kuntz, Todd M. Tuttle

### SEER / MARKOV model

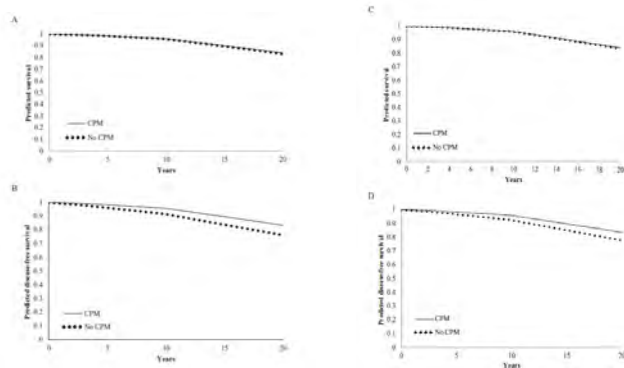
**Table 2.** Predicted life expectancy gains, absolute overall survival difference, and absolute disease-free survival difference from contralateral prophylactic mastectomy\*

Cohort (age, y; ER status; stage)	Life expectancy, y			20-y (10-y) survival, %	
	CPM	No CPM	LE gain	Absolute overall difference	Absolute disease-free difference
40, ER+, stage 1	36.77	36.30	0.47	0.76 (0.25)	5.81 (3.39)
40, ER-, stage 1	36.76	36.17	0.59	0.94 (0.31)	7.20 (4.22)
40, ER+, stage 2	24.16	23.92	0.24	0.49 (0.20)	3.73 (2.66)
40, ER-, stage 2	24.15	23.86	0.29	0.61 (0.25)	4.62 (3.30)
50, ER+, stage 1	29.72	29.45	0.27	0.70 (0.25)	5.33 (3.31)
50, ER-, stage 1	29.71	29.38	0.33	0.87 (0.31)	6.60 (4.12)
50, ER+, stage 2	20.89	20.74	0.15	0.45 (0.19)	3.43 (2.60)
50, ER-, stage 2	20.88	20.70	0.18	0.56 (0.24)	4.24 (3.22)
60, ER+, stage 1	22.54	22.41	0.13	0.56 (0.23)	4.25 (3.11)
60, ER-, stage 1	22.53	22.37	0.16	0.69 (0.29)	5.26 (3.87)
60, ER+, stage 2	16.98	16.90	0.08	0.36 (0.18)	2.73 (2.44)
60, ER-, stage 2	16.98	16.89	0.10	0.44 (0.23)	3.39 (3.03)

\* CPM = contralateral prophylactic mastectomy; ER = estrogen receptor; LE = life expectancy.

## Survival Outcomes After Contralateral Prophylactic Mastectomy: A Decision Analysis

Pamela R. Portschy, Karen M. Kuntz, Todd M. Tuttle



**Figure 2.** Twenty-year predicted overall survival and disease-free survival in 40-year-old women with stage I breast cancer. A) Overall survival in estrogen receptor-negative stage I breast cancer. B) Disease-free survival in estrogen receptor-negative stage I breast cancer. C) Overall survival in estrogen receptor-positive stage I breast cancer. D) Disease-free survival in estrogen receptor-positive stage I breast cancer. CPM = contralateral prophylactic mastectomy.

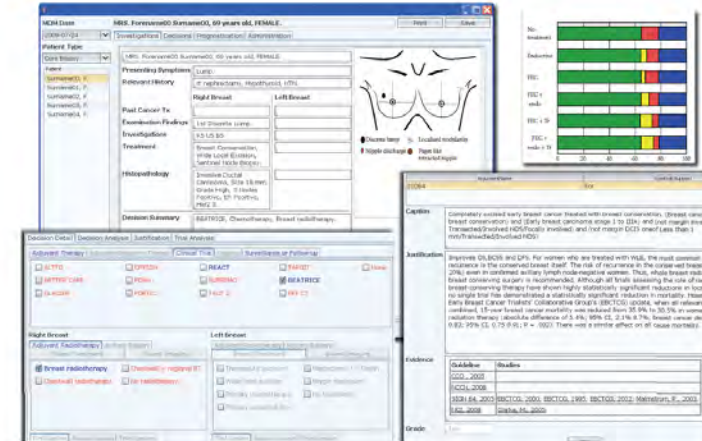
## VLOGA MULTIDISCIPLINARNEGA TIMA

Manj kot 1% absolutne dobrobiti pri 20-letnem preživetju

Review Article

**Cancer Multidisciplinary Team Meetings: Evidence, Challenges, and the Role of Clinical Decision Support Technology**

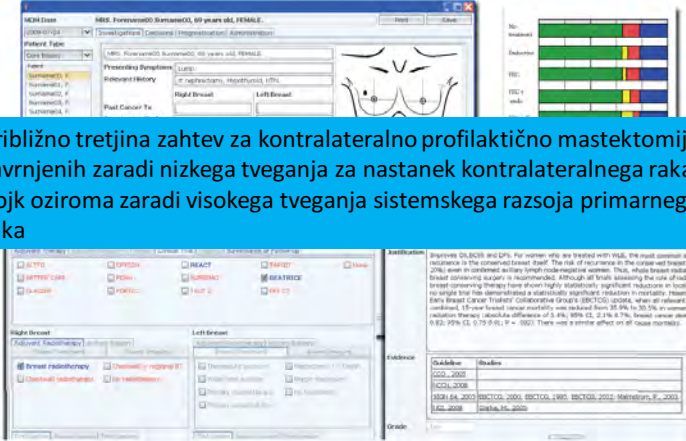
Vivek Patkar,<sup>1,2</sup> Dionisio Acosta,<sup>2</sup> Tim Davidson,<sup>1</sup> Alison Jones,<sup>1</sup> John Fox,<sup>3</sup> and Mohammad Keshtgar<sup>1,2</sup>



Review Article

**Cancer Multidisciplinary Team Meetings: Evidence, Challenges, and the Role of Clinical Decision Support Technology**

Vivek Patkar,<sup>1,2</sup> Dionisio Acosta,<sup>2</sup> Tim Davidson,<sup>1</sup> Alison Jones,<sup>1</sup> John Fox,<sup>3</sup> and Mohammad Keshtgar<sup>1,2</sup>



Približno tretjina zahtev za kontralateralno profilaktično mastektomijo je zavrnenih zaradi nizkega tveganja za nastanek kontralateralnega raka dojke oziroma zaradi visokega tveganja sistemskega razvoja primarnega raka

**ZAPLETI PO MASTEKTOMIJI IN REKONSTRUKCIJI**

PO MASTEKTOMIJI

- serom 25 – 60%
- vnetje rane 2.8 – 15%
- nekroza kožnega pokrova 1 – 22%
- hematom 2%

REKONSTRUKCIJA Z VSADKOM

- infekt proteze 0.5 – 2%
- kapsularna kontrakcija 3 – 30%
- ruptura vsadka 10%

REKONSTRUKCIJA Z AVTOLOGNIM TKIVOM

- nekroza režnja 1 – 3%
- vnetje rane 4 – 8%
- trebušna kila 20%

**ZAKLJUČEK**

- Naraščajoče število KPM pri sporadičnem raku dojke s stališča izboljšanja preživetja ni upravičeno
- Tveganje za KLRD pri sporadičnem raku je majhno
- Učinkovite radiološke metode odkrivanja sprememb
- Psihološka podpora
- Predstavitve jasnih možnosti glede dobiti in glede možnih zapletov
- KPM lahko zmanjša možnost nastanka raka, preprečiti ga z gotovostjo ne more
- Rekonstrukcija lahko izboljša psihološki vidik, vendar rekonstruirana dojka ni enaka naravni dojki

## Z ZDRUŽENIMI MOČMI VEČ KOT 2-LETNO mPFS<sup>2</sup>

S kombinacijo zdravila IBRANCE in letrozola, **prelomnim zdravljenjem 1. linije** za metastatskega raka dojke, je ugotovljeno **več kot 2-letno mPFS**.<sup>\*+2</sup>

V kombinaciji s fulvestrantom pa prinaša **večjo učinkovitost za širok krog bolnikov**.<sup>\*3</sup>

Zdravilo IBRANCE je indicirano za zdravljenje lokalno napredovelega ali metastatskega na hormonske receptorje pozitivnega (HR+) in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 negativnega (HER2-) raka dojke:

- v kombinaciji z zaviralcem aromataze,
- v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje.

Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadolibarina.<sup>1</sup>

### BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

#### IBRANCE 75 mg, 100 mg, 125 mg trde kapsule

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

**Sestava in oblika zdravila:** Ena trda kapsula vsebuje 75 mg, 100 mg ali 125 mg palbocikliba in 56 mg, 74 mg ali 93 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Indikacije:** Zdravljenje lokalno napredovelega ali metastatskega na hormonske receptorje (HR - *Hormone Receptors*) pozitivnega in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 - *Human Epidermal growth factor Receptor 2*) negativnega raka dojke, v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadolibarina. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek je 125 mg enkrat/dan 21 zaporednih dni, sledi 7 dni brez zdravljenja (shema 3/1), celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprijemljiva toksičnost. Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je priporočeni odmerek letrozola 2,5 mg peroralno enkrat/dan, neprekinjeno vseh 28 dni cikla, glejte SmPC za letrozol. Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je priporočeni odmerek fulvestranta 500 mg intramuskularno 1., 15. in 29. dan ter nato enkrat/mesec, glejte SmPC za fulvestrant. **Prilaganja odmerkov:** Za prilaganja odmerkov zaradi hematološke toksičnosti glejte preglednico 2, zaradi nehematološke toksičnosti pa preglednico 3 v SmPC-ju. **Posebne skupine bolnikov: Starejši:** Prilaganje odmerka ni potrebno. **Okvara jeter ali ledvic:** Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ali blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilaganje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je priporočeni odmerek 75 mg enkrat/dan po shemi 3/1. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih ≤ 18 let, nista bili dokazani. **Način uporabe:** Peroralna uporaba. Jemanje s hrano, priporočljivo z obrokom. Ne smemo jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Kapsule zdravila je treba pogoltniti cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Uporaba pripravkov s šentjanževko. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Ženske v pred- in perimenopavzi: Kadar zdravilo uporabljamo v kombinaciji z zaviralcem aromataze je obvezna ovarijska ablacija ali supresija z agonistom gonadolibarina. **Hematološke bolezni:** Pri nevotropeniji stopnje 3 ali 4 je priporočljiva prekinitev odmerjanja, zmanjšanje odmerka ali odložitev začetka ciklov zdravljenja, bolnike pa je treba ustrezno spremljati. **Okužbe:** Zdravilo lahko poveča nagnjenost k okužbam, zato je bolnike treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih ustrezno zdraviti. **Okvara jeter ali ledvic:** Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ali ledvic je treba zdravilo uporabljati previdno in skrbno spremljati znake toksičnosti. **Laktoza:** Vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze tega zdravila ne smejo jemati. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko palbocikliba: **Zaviralci CYP3A:** Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A, med drugim klaritromicina, indinavirja, itraconazola, ketokonazola, lopinavirja/ritonavirja, nefazodona, nelfinavirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, vorikonazola in grenivke ali grenivkega soka, se je treba izogibati. **Induktorki CYP3A:** Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A, med drugim karbamazepina, enzalutamida, fenitoina, rifampicina in šentjanževke, se je treba izogibati. **Učinek zdravila za zmanjševanje kisline:** Če palbociklib zaužijemo s hrano, klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu ni pričakovati. Učinki palbocikliba na farmakokinetiko drugih zdravil: Pri sočasni uporabi bo morda treba zmanjšati odmerek občutljivih substratov CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanil, pimozid, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj IBRANCE lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom. **Studije in vitro s prenašalci:** Palbociklib lahko zavira prenos, posredovan s P-gp v prebavilih in beljakovino odpornosti pri raku dojke. Uporaba palbocikliba z zdravili, ki so substrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin) ali BCRP (npr. pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazin) lahko poveča njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Palbociklib lahko zavira privzemni prenašalec organskih kationov OCT1. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Med zdravljenjem in vsaj 3 tedne (ženske) oziroma 14 tednov (moški) po koncu zdravljenja je treba uporabljati ustrezne kontracepcijske metode. Zdravila ne uporabljajte pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Bolnice, ki prejemajo palbociklib, ne smejo doiti. Zdravljenje s palbociklibom lahko ogrozi plodnost pri moških. Pred začetkom zdravljenja naj moški zato razmislijo o hrambi sperme. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Potrebna je previdnost. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti; okužbe, nevropatija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, pomanjkanje teka, stomatitis, navzea, diareja, bruhanje, izpuščaji, alopecija, utrujenost, astenija, pireksija. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 30.07.2018. Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

\*Na podlagi rezultatov randomiziranega nadzorovanega preskušanja III. faze.

<sup>1</sup>mPFS = (median progression free survival) mediano preživetje brez napredovanja bolezni.

**Literatura:** **1.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance, 30.07.2018. **2.** Finn RS, et al. PALOMA-2: Primary results from a phase 3 trial of palbociclib plus letrozole compared with placebo plus letrozole in postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer. Kongres ASCO 2016, ustna predstavitev. **3.** Cristofanilli M, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425-439.

IBR-14-18 "Samo za strokovno javnost"



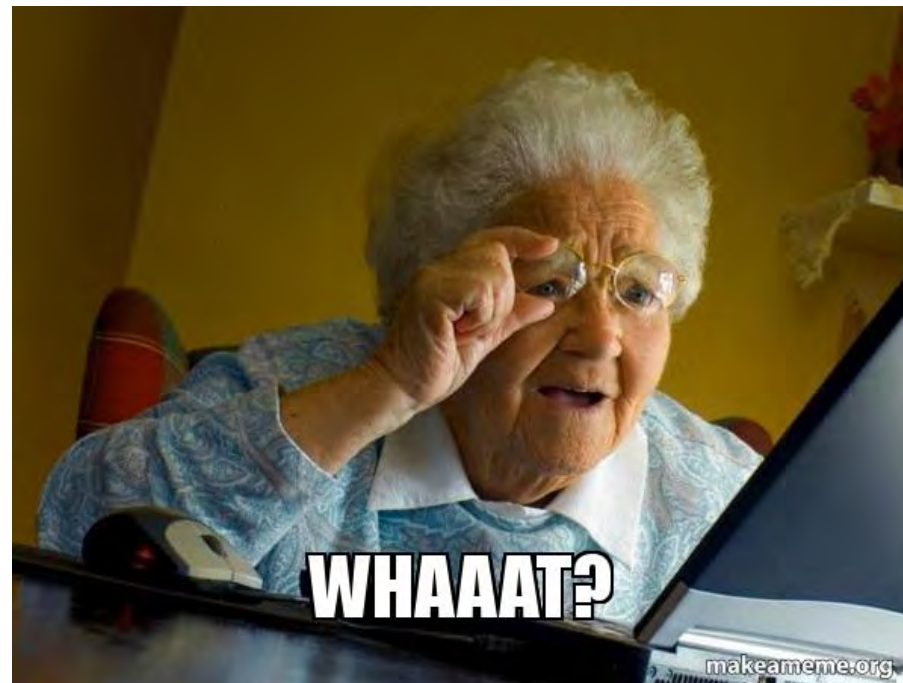
Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG,  
51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855  
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 29a, Ljubljana

**IBRANCE**  
palbociklib

## Zakaj je za optimalno operacijo raka dojk potrebno široko onkološko znanje?

Nebojša Glumac  
Oddelek za onkološko kirurgijo OI

Združenje za senologijo, 29.11.2018



## EUSOMA

European Society of Breast Cancer Specialists



European Journal of Cancer

Volume 49, Issue 17, November 2013, Pages 3579–3587



### The requirements of a specialist Breast Centre

A.R.M. Wilson<sup>a</sup>, L. Marotti<sup>b</sup>, S. Bianchi<sup>c</sup>, L. Biganzoli<sup>d</sup>, S. Claassen<sup>e</sup>, T. Decker<sup>f</sup>, A. Frigerio<sup>g</sup>, A. Goldhirsch<sup>h</sup>, E.G. Gustafsson<sup>i</sup>, R.E. Mansel<sup>j</sup>, R. Orecchia<sup>k</sup>, A. Ponti<sup>l</sup>, P. Poortmans<sup>m</sup>, P. Regitnig<sup>n</sup>, M. Rosselli Del Turco<sup>o</sup>, E.J.Th. Rutgers<sup>p</sup>, C. van Asperen<sup>q</sup>, C.A. Wells<sup>r</sup>, Y. Wengström<sup>s</sup>, L. Cataliotti<sup>t</sup>

## Breast Centre - CBD

- Multidisciplinarni tim (MDT)
  - Diagnostični MDT
    - kirurg, radiolog, patolog, **breast nurse**, nurse practitioner, clinic staff, administrator, koordinator
  - Terapevtski MDT
    - kirurg, onkolog, radioterapevt, rekonstruktivni kirurg, genetik, **data manager**, raziskovalna sestra, specialist za limfedem, protetik, psiholog, paliativa

## Breast Centre - CBD

- Multidisciplinarna obravnava
  - min 1x/teden
  - definiran delovni proces z določenim normativom in določenim časovnim okvirjem za pripravo/povzetek
  - obravnava vseh bolnikov pred začetkom zdravljenja
  - možnost rekonstrukcije
  - nacionalne smernice



## Breast Centre - CBD

- Populacija
  - min 250.000 prebivalcev
- Število bolnikov
  - min 150 novih primerov raka dojke/leto



## Vpliv MDT na ...

- Diagnozo
  - od 4% do
  - 45% bolnikov sprememba v diagnozi
    - celotna potrebna diagnostika
- Načrt zdravljenja
  - 52% bolnikov sprememba v načrtu zdravljenja
    - male, velike, neoadj th
  - 34% brez spremembe v diagnozi



Newman EA, Guest AB, Helvie MA, Roubidoux MA, Chang AE, Kleer CG, et al. Changes in surgical management resulting from case review at a breast cancer multidisciplinary tumor board. *Cancer* 2006;107(10):2346–51.

## Vpliv MDT na ...

- Preživetje
  - 4 študije brez vpliva
    - pljuča, rektum, mešani tu
  - 2 boljše preživetje
    - pljuča, kolorektum
- Lokalni recidiv, metastaze
  - 2 brez vpliva



Systematic or Meta-analysis Studies

The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: A systematic review of the literature



Brindha Pillay<sup>1,2\*</sup>, Addie C. Wootten<sup>1,3,4,5,6</sup>, Helen Crowe<sup>4,5,6</sup>, Niall Corcoran<sup>4,5,6</sup>, Ben Tran<sup>6</sup>, Patrick Bowden<sup>7</sup>, Jane Crowe<sup>8</sup>, Anthony J. Costello<sup>2,3,4,5,6,9</sup>

## Vpliv MDT na ...

- Preživetje
  - ?
- Quality of Life
  - ni podatka
- RCT
  - nepraktično, neetično
  - ne bo...



## MDT

- Anglija
  - obvezen
- Analiza vpliva
  - ↑ vodja tima (vedno kirurg!?! 😊)
  - ↓ bolnikove značilnosti
    - komorbiditete, psihosocialne okoliščine
  - čas, število, infrastruktura
  - Hawthorne-ov efekt



**The anatomy of clinical decision-making in multidisciplinary cancer meetings**  
A cross-sectional observational study of teams in a natural context

How to become a breast cancer specialist in 2018: The point of view of the second cohort of the Certificate of Competence in Breast Cancer (CCB2)

- EUSOMA/ESO
  - zahteva specializirano znanje iz raka dojka

Knowledge and understanding of the principles of breast cancer incidence, aetiology, risk factors, genetics, premalignant and high-risk lesions, pathology, prognostic and predictive factors, risk prediction models, screening, diagnosis and imaging, breast cancer, oncoplastic, reconstructive breast surgery, axillary surgery and future perspective for this, radiation therapy, neoadjuvant and adjuvant systemic treatment: endocrine, immuno- and chemotherapy, side effects and toxicities of treatment, locoregional recurrence, follow-up, locally advanced breast cancer, metastatic breast cancer, breast cancer in young and elderly patients, survivor issues, lymphedema, palliative care, chronic pain, body image and sexuality, fertility issues, cognitive functions, etc.) (1)



How to become a breast cancer specialist in 2018: The point of view of the second cohort of the Certificate of Competence in Breast Cancer (CCB2)

- EUSOMA/ESO
  - zahteva specializirano znanje iz raka dojka
- EU/ZDA
  - ni specifičnega standardiziranega/specialističnega programa
  - ni po-specialističnega programa
- Tečaji, kongresi
  - nekoordinirani
  - neholistični



## Certificate of Competence in Breast cancer - CCB

- 13 mesečni program
  - Univerza v Ulmu & ESO
- 5 sklopov, internetni moduli/izpiti
  - 381ur, sinteza znanja
- 3x predavanja
  - 75 ur v živo
- kompatibilen s službo in družino



## Klinične smernice

- pomoč klinikom
- sinteza znanja
- izboljšajo čas do ponovitve/preživetje
- smernice za zdravljenje raka dojk
  - 232



## SMERNICE DIAGNOSTIKE IN ZDRAVLJENJA RAKA DOJK

Založil in izdal:  
Onkološki inštitut Ljubljana

Sestavili:  
Ana Blatnik  
Andraž Perhavec  
Barbara Gazič  
Barbara Vidregar – Kralj  
Erika Matos  
Ivica Retosa  
Janez Žgajnar  
Kristijana Hertl  
Marko Hočevar  
Mateja Krajc  
Nikola Bešič  
Simona Borštnar  
Snežna Paulin Kožir  
Tanja Marinko  
Ulrika Klopčič

Uredili:  
Janez Žgajnar

Tehnično uredil:  
Andraž Perhavec

Oblikovala:  
Amela Duratović

LJUBLJANA 2018



CURRENT  
**ONCOLOGY**  
An International Journal of  
Oncology

REVIEW ARTICLE

## Clinical practice guidelines in breast cancer

N. Kumar Tyagi, M. B. G. and S. Dhesy-Thind, M. B. G.

- When should adjuvant ovarian function suppression (OFS) be given to premenopausal women with early-stage estrogen receptor-positive (ER+) breast cancer?
- After neoadjuvant chemotherapy (NAC) for locally advanced breast cancer (LABC), when is a sentinel lymph node biopsy (SLNB), compared with a complete axillary lymph node dissection, recommended for axillary staging?



## When should adjuvant ovarian function suppression (OFS) be given to premenopausal women with early-stage estrogen receptor-positive (ER+) breast cancer?

Scenario	Guideline organization
1. Ovarian function suppression in premenopausal women with early-stage estrogen receptor-positive breast cancer	
American Society for Clinical Oncology	<p><b>Guideline:</b> Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer—update on ovarian function suppression<sup>24</sup></p> <p><b>Recommendation:</b> Recommend ovarian function suppression for premenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Women with stage I, II or stage III breast cancer who received chemotherapy</li> <li>High-risk women (younger age, larger tumour, node-positive, or higher grade)</li> </ul> <p>Ovarian function suppression can be paired with either aromatase inhibitor or tamoxifen.</p>
Cancer Care Ontario, Program in Evidence-Based Care	<p><b>Guideline:</b> Optimal Systemic Therapy for Early Stage Breast Cancer<sup>25</sup></p> <p><b>Recommendation:</b> Recommendation 19.21:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>For premenopausal women with an estrogen receptor-positive tumour, ovarian function suppression with or without aromatase inhibitor or tamoxifen is not recommended.</li> <li>Ovarian function suppression is a reasonable treatment option for women who refuse or who are not candidates for other systemic treatment.</li> </ul>
U.S. National Comprehensive Cancer Network	<p><b>Guideline:</b> Breast Cancer, ver. 3.2017 NCCN<sup>10</sup></p> <p><b>Recommendation:</b> Recommend ovarian function suppression for women at higher risk of recurrence if young age, high-grade tumour, or lymph node involvement.</p> <p>Ovarian function suppression in addition to either aromatase inhibitor or tamoxifen.</p>
St. Gallen International Breast Cancer Conference	<p><b>Guideline:</b> De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer<sup>11,22</sup></p> <p><b>Recommendation:</b> Adjuvant endocrine therapy in premenopausal women</p> <p>Recommend ovarian function suppression for women:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>if less than 35 years of age,</li> <li>if 4 or more lymph nodes are positive, or</li> <li>if chemotherapy was required.</li> </ul> <p>Ovarian function suppression can be paired with either aromatase inhibitor or tamoxifen.</p>

## When should adjuvant ovarian function suppression (OFS) be given to premenopausal women with early-stage estrogen receptor-positive (ER+) breast cancer?

- medikamentozna zavora delovanja jajčnikov z LHRH agonisti (reverzibilna kastracija)  
Indikacije za LHRH agoniste:
  - adjuvantno zdravljenje: mlajše predmenopavzne bolnice, v kombinaciji z drugo HT, tamoksifenom ali zaviralcem aromataze (ZA)
- adjuvantno zdravljenje predmenopavznih bolnic v kombinaciji z agonisti LHRH pri izbranih bolnicah z velikim tveganjem ponovitve bolezni

## After neoadjuvant chemotherapy (NAC) for locally advanced breast cancer (LABC), when is a sentinel lymph node biopsy (SLNB), compared with a complete axillary lymph node dissection, recommended for axillary staging?

Scenario	Guideline organization
2. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy	
American Society for Clinical Oncology	<p><b>Guideline:</b> Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients with Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update<sup>27</sup></p> <p><b>Recommendation:</b> Sentinel lymph node biopsy could be recommended to patients receiving neoadjuvant systemic treatment. Do not recommend sentinel lymph node biopsy in T3/4 tumours.</p>
Cancer Care Ontario, Program in Evidence-Based Care	<p><b>Guideline:</b> Locoregional Therapy of Locally Advanced Breast Cancer (LABC)<sup>27</sup></p> <p><b>Recommendation:</b> Recommendation 3-1:</p> <p>Do not recommend sentinel lymph node biopsy.</p> <p>It is recommended that axillary dissection remain the standard of care for axillary staging in LABC, with the judicious use of sentinel lymph node biopsy in patients who are advised of the limitations of current data.</p>
U.S. National Comprehensive Cancer Network	<p><b>Guideline:</b> Breast Cancer, ver. 3.2017 NCCN<sup>10</sup></p> <p><b>Recommendation:</b> Sentinel lymph node biopsy adequate if</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ipsilateral axillary lymph node evaluation is negative, or</li> <li>ipsilateral axillary lymph node is initially positive, and after neoadjuvant chemotherapy it is clinically negative.</li> </ul> <p>Sentinel lymph node biopsy inadequate if axillary lymph node is positive before and after neoadjuvant chemotherapy.</p>
St. Gallen International Breast Cancer Conference	<p><b>Guideline:</b> De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer<sup>11,22</sup></p> <p><b>Recommendation:</b> Axillary surgery after neoadjuvant therapy</p> <p>Sentinel lymph node biopsy adequate if</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>clinically negative axilla at diagnosis, or</li> <li>clinically negative axilla after neoadjuvant chemotherapy, and if at least 3 sentinel lymph nodes were biopsied and were negative.</li> </ul> <p>Sentinel lymph node biopsy inadequate if</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>clinically node positive, or</li> <li>sentinel lymph node biopsy shows node-positive with macro-metastatic disease.</li> </ul>

## After neoadjuvant chemotherapy (NAC) for locally advanced breast cancer (LABC), when is a sentinel lymph node biopsy (SLNB), compared with a complete axillary lymph node dissection, recommended for axillary staging?

- o bolnice po neoadjuvantni kemoterapiji, ki so imele pred pričetkom neoadjuvantne kemoterapije klinično neprizadete pazdušne bezgavke in ki so ostale klinično neprizadete tudi po zaključeni neoadjuvantni kemoterapiji
- o bolnice po neoadjuvantni kemoterapiji, ki so imele pred pričetkom neoadjuvantne kemoterapije dokazane zasevke v pazdušnih bezgavkah, po neoadjuvantni kemoterapiji pa klinično in ultrazvočno neprizadete pazdušne bezgavke (klinično kompletni odgovor v pazduhi); v tem primeru je potrebna dvojna metoda (radioizotop in modriilo) in biopsija vsaj treh sentinel bezgavk (nesentinel bezgavke niso nadomestilo za sentinel bezgavke; če treh sentinel bezgavk ne najdemo, naredimo disekcijo pazdušnih bezgavk).



## Klinične smernice

- pomoč klinikom, sinteza znanja, izboljšajo čas do ponovitve/preživetje, smernice za zdravljenje raka dojk – 232
- omejitve pri uporabi
  - kliniki
    - osebni, strokovni
- zunanje bariere
- up to date

## Kazalci kakovosti - EUSOMA

European Journal of Cancer 85 (2017) 15–22



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.ejcancer.com](http://www.ejcancer.com)



Original Research

Time trends (2006–2015) of quality indicators in EUSOMA-certified breast centres



## Kazalci kakovosti

Result of EUSOMA indicators, 22 breast centres, 2006–2015.

Indicator	N	Missing (%)	Result (%)	Minimum requirement (%)	Target (%)
Cancers with a preoperative diagnosis (B5 or C5)	44,544	3.5	87.2	80	90
Invasive ca with hist. type, grading, ER/PR, stage & size recorded	39,421	0	94.9	90	98
Non-invasive ca with size, hist. pattern & grading recorded	5190	0	87.7	80	98
Invasive ca with axillary clearance with ≥10 LNs examined	13,827	3	87.7	85	98
M0 invasive ca receiving post-operative RT after BCT	26,090	6.4	94.4	90	95
Invasive ca ≤3 cm (including DCIS component) treated with BCT	26,856	3.2	82.6	70	80
Non-invasive ca ≤2 cm treated with BCT	3046	4.9	84.7	70	80
DCIS with no axillary clearance	4727	0.4	93.5	93	98
Endocrine-sensitive invasive ca receiving HT	34,265	13.7	94.4	80	90
ER – (T > 1 cm or N+) invasive ca receiving adjuvant CT	4269	6.5	88.4	80	90
Invasive ca receiving just one operation (excluding reconstruction)	38,996	0	83.5	80	90
DCIS receiving just one operation (excluding reconstruction)	4872	0	66.8	70	90
Invasive ca pN0 not receiving axillary clearance (SLN only)	23,391	0.3	87.5	75	90

## Kazalci kakovosti

Result of EUSOMA indicators, 22 Breast Centres, 2006–2015, by year of diagnosis.

Indicator	N	2006%	2007%	2008%	2009%	2010%	2011%	2012%	2013%	2014%	2015%	Chi square for trend
Cancers with a preoperative diagnosis (B5 or C5)	44,544	78	80.2	82	85.4	88.6	90.2	89.6	89.4	90.1	91.5	< 0.001
Invasive ca with hist. type, grading, ER/PR, stage & size recorded	39,421	92.1	92.4	89.1	95	93.9	96.7	95.9	97.5	96.8	97.5	< 0.001
Non-invasive ca with size, hist. pattern & grading recorded	5190	58.5	64.8	70.9	92	93.1	95.4	95.7	95.1	97	94.7	< 0.001
Invasive ca with axillary clearance with ≥10 LNs examined	13,827	89.7	89.3	87.8	90.2	90.4	89.8	83.7	79.7	82.2	86.5	0.780
M0 invasive ca receiving post-operative RT after BCT	26,090	95.5	95.3	95.2	94.4	94.3	94.5	93.5	94	93	95.1	0.002
Invasive ca ≤3 cm (incl. DCIS component) treated with BCT	26,856	73.7	78.5	80.2	83.7	82	83.3	86.2	85.8	83.8	84.7	< 0.001
Non-invasive ca ≤2 cm treated with BCT	3046	77.9	76.7	81	86	89.3	89.7	86.8	82.7	85.4	83.4	< 0.001
DCIS with no axillary clearance	4727	88.8	84.9	89.2	92.2	94.9	95.3	95.8	94.9	96.9	97.3	< 0.001
Endocrine-sensitive invasive ca receiving HT	34,265	94.4	95.8	94.4	94.1	93.9	93.8	94.7	94.3	94.7	95.4	0.000
ER – (T > 1 cm or N+) invasive ca receiving adjuvant CT	4269	88.9	92.3	90	91.2	88.9	89.7	85.3	83	81.1	87.3	0.616
Invasive ca receiving just one operation (excl. reconstruction)	38,996	80	80.2	79	80.5	81.3	82.1	85.4	87.4	90.6	91.2	< 0.001
DCIS receiving just 1 operation (excl. reconstruction)	4872	63.4	56.1	57.1	63.1	64.1	63.2	70.7	72.6	82.7	79.9	0.006
Invasive ca pN0 not receiving axillary clearance (SLN only)	23,391	61.5	71.1	80.2	84.9	89.5	92.7	92.9	94.3	94.2	96.7	< 0.001

BCT; breast conservation therapy; CT, chemotherapy; ER, oestrogen receptor; LNs, lymph nodes; PR, progesterone receptor; RT, radiotherapy; SLN, sentinel lymph node.

## Kazalci kakovosti

- prospektivna baza podatkov
  - data manager
  - feedback
- kontinuiran proces
- smernice
  - predlogi, ne zakoni
- novi kazalci

will not be perceived as an unpleasant 'big brother is watching you' condition. However, as the speedometer in a car is crucial to drive safely, quality measurement is of paramount importance to care safely.



## Ohranitvene operacije

### DORA operacije 2017: 483

- Terapevtske operacije: 417 (86%)
  - 2016: 296 (79%)
- Diagnostične operacije: 66 (14%)
  - 2016: 78 (21%)
- **Priporočilo**: sprejemljivo 1:4, cilj: 1:5



## Terapevtske operacije (n=417)

- Povprečna teža vzorca po kirurških DORA 2017:
  - 34g – 91g (povprečno 64g)
    - 2016: 36g – 114g (povprečno 76g)
- **Priporočilo**: do 80g (do 20% teže celotne dojke)



## Diagnostične operacije (n=66)

- Povprečna teža vzorca po kirurških DORA 2017:
  - 20g – 60g (povprečno 33g)
    - 2016: 25g – 73g (povprečno 40g)
- **Priporočilo**: do 30g



## Terapevtske operacije

- Reoperacije DORA (ohranitvene op., n=312)
  - 38/312 (12,2%)
  - 2016: 13,3%

### **Priporočilo:**

Delež bolnic z invazivnim karcinomom, ki imajo samo eno operacijo zaradi primarnega tumorja: **Sprejemljiva vrednost: 80%; Cilj: 90%**

Delež bolnic z neinvazivnim karcinomom, ki imajo samo eno operacijo zaradi primarnega tumorja: **Sprejemljiva vrednost: 70%, Cilj: 90%**

## Terapevtske operacije (n=417)

- Čakalna doba DORA 2017
  - Delež bolnic, ki so na operacijo čakale manj kot 15 dni (od predop. DORA konference do operacije): **2,9%**
  - 2016: 2,4%
- **Priporočilo:** sprejemljiva vrednost 70%, cilj > 70%
  - velja za presejalne programe
  - za splošno populacijo je pod 42 dni



# PODALJŠAJTE JI PREŽIVETJE<sup>1</sup>



DVOJNA BLOKADA HER2

Literatura:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Perjeta, dostopano maja 2018 na [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002547/WC500140980.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf)



# Zdravljenje z obsevanjem pri različnih podtipih raka dojk

Dr. Tanja Marinko, dr. med.  
Oddelek za radioterapijo, Onkološki inštitut  
Ljubljana  
November 2018

## Dopolnilno obsevanje raka dojk

- Pomembno izboljša lokoregionalno kontrolo in vpliva na preživetje
- Prejmejo ga :
  - skoraj vse bolnice po ohranitveni operaciji dojk in
  - tiste z bolj napredovalimi tumorji dojk po mastektomiji ( od pT3 in/ ali pN1 naprej)

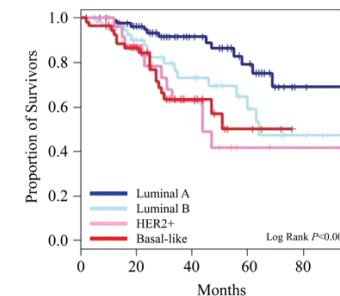
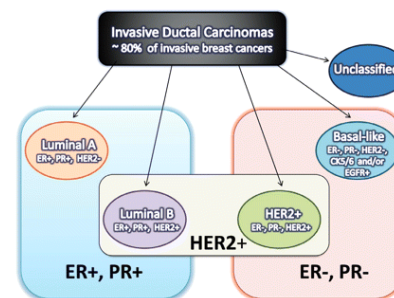


- Tradicionalno se o radioterapiji odločamo na podlagi:

- Starosti
- Pridruženih boleznih
- Kliničnega in patološkega stadija
- Kirurških robov
- Gradusa
- Limfovaskularne invazije



## Različni podtipi raka dojk



ER: estrogenski receptorji, PR: progesteronski receptorji  
HER 2: receptor za humani epidermalni rastni faktor 2



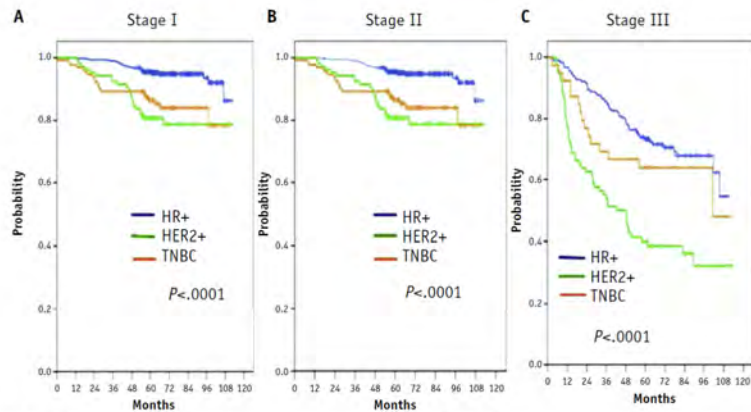


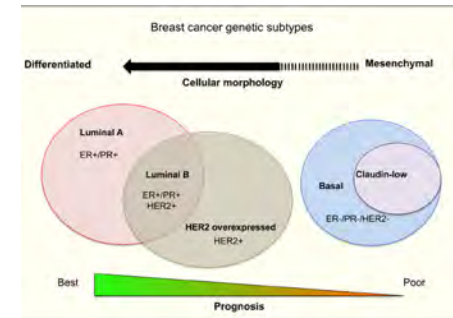
Fig. 1. Relapse-free survival according to breast cancer subtype at each TNM stage. Relapse-free survival of patients with (A) stage I, (B) stage II, and (C) stage III disease. Abbreviations: HR+ = hormone receptor positive; TNBC = triple-negative breast cancer.

Park YH, Lee SJ, Cho EY, et al. Clinical relevance of TNM staging system according to breast cancer subtypes. Ann Oncol 2011;22: 1554-1560.

## Različni podtipi raka dojke:

✓ Prilagajanje sistemske terapije

Prilagajanje radioterapije ???



## Koncept adaptivne radioterapije:

### 1. tehnični vidik:

- prilagajanje frakcionacije in tehnike obsevanja- da

### 2. biološki vidik:

prilagajanje RT glede na biološke značilnosti tumorja- v razvoju..

**Personalizirana radioterapija**

✓ različni podtipi → različno preživetje

➤ Ali tudi različna lokalna kontrola?

DA



# LRR pri različnih podtipih raka dojk

**Table 3** Subtype and locoregional recurrence rates after breast-conserving therapy

Study	Median follow-up (y)	Patients (n)	LRR rate (%)			
			Luminal A	Luminal B	HER2+*	TNBC
Nguyen et al (64)	5	793	0.8	1.5	8.4	7.1
Arvold et al (25)	5	1434	0.8	2.3	10.8	6.7
Millar et al (65)	5	498	1.0	4.3	7.7	9.6
Voduc et al (15)	10	1461	8	10	21	14

Abbreviations: HER2+ = human epidermal growth factor receptor 2 positive; LRR = locoregional recurrence; TNBC = triple-negative breast cancer.  
\* No adjuvant trastuzumab.

**Table 4** Subtype and local recurrence rates after mastectomy

Study	Median follow-up (y)	Patients (n)	LRR rate (%)			
			Luminal A	Luminal B	HER2+*	TNBC
Kyndi et al (26)	5	498	2	3	13	21
Voduc et al (15)	10	2985	8	14	17	19

Abbreviations: HER2+ = human epidermal growth factor receptor 2 positive; LRR = locoregional recurrence; TNBC = triple-negative breast cancer.  
\* No adjuvant trastuzumab.

➤ TN rak dojk ima najslabšo LR kontrolo:

- Je to zaradi slabše radiosenzitivnosti TN podtipa ali zaradi manj sistemske terapije (ni HR terapije in anti HER2 terapije) ?

Ni še jasnega odgovora...



Horton J. K. Et al. Breast Cancer Biology: Clinical Implications for Breast Radiation Therapy. Critical review. Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 100, 2018.



## LRR če ni obsevanja

- Takojšnja rekonstrukcija (nipple sparing/ skin sparing) po mastektomiji, brez obsevanja;
- 1742 bolnikov
- LRR: luminal A: 2,5%  
luminal B 5%  
Her 2 + 9,8%  
TN 10,9%

**Personalizirana kirurgija**

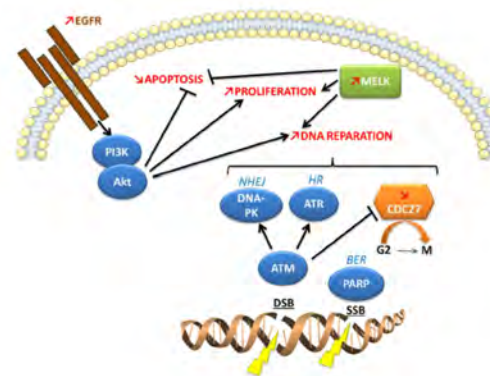


Kneubil MC et al. Breast cancer subtype approximations and loco-regional recurrence after immediate breast reconstruction. Eur J Surg Oncol 2013;39:260e5



## Različna radiosenzitivnost različnih podtipov?

M.Y. He et al.



Critical Reviews in Oncology / Hematology 131 (2018) 96-101

**Fig. 2. TNBC intrinsic radioresistance.** TNBC cells overexpress genes regulating tumor radioresistance. For instance, EGFR expression is increased, this upregulation through PI3K/Akt pathway enhance proliferation and DNA damage response and reduce apoptosis. Altogether, it leads to an increased radioresistance. In the same way other genes regulations such as MELK upregulation or CDC27 downregulation participates to radioresistance mechanism of TNBC cancer cells.  
TNBC: triple negative breast cancer; EGFR: Epidermal Growth Factor; MELK: Maternal Embryonic Leucine Zipper Kinase; CDC27: Cell division cycle protein 27; PI3K: phosphoinositide 3-kinase; Akt: Protein kinase B; NHEJ: Non-Homologous End-Joining; HR: homologous recombination; BER: base excision repair; DNA-PK: DNA-dependent protein kinase; ATM: ataxia telangiectasia mutated protein; ATR: ataxia telangiectasia and Rad3-related protein; PARP: poly(ADP-ribose) polymerase; DSB: DNA double-strand break; SSB: DNA single-strand break.







### Response to Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery in Different Breast Cancer Subtypes in the Swedish Breast Cancer Group 91 Radiotherapy Randomized Clinical Trial

Martin Sjöström, Dan Lundstedt, Linda Hartman, Erik Hohnberg, Fredrika Killander, Anikó Kovács, Per Malmström, Emma Nimicus, Elisabeth Werner Rönnerman, Märten Fernö, and Per Karlsson

**Purpose**

To evaluate the effect of adjuvant radiotherapy (RT) after breast conservation surgery in different breast cancer subtypes in a large, randomized clinical trial with long-term follow-up.

**Patients and Methods**

Tumor tissue was collected from 1,003 patients with node-negative, stage I and II breast cancer who were randomly assigned in the Swedish Breast Cancer Group 91 Radiotherapy trial between 1991 and 1997 to breast conservation surgery with or without RT. Systemic adjuvant treatment was sparsely used (8%). Subtyping was performed with immunohistochemistry and in situ hybridization on tissue microarrays for 958 tumors.

**Conclusion**

Subtype was not predictive of response to RT, although, in our study, human epidermal growth factor receptor 2-positive tumors seemed to be most radioresistant, whereas triple-negative tumors had the largest effect on BCD. The effect of RT in the presumed low-risk luminal A-like tumors was excellent.

## PRIPOROČILA



International Journal of Radiation Oncology  
biology • physics

www.ijrojournal.org



Critical Review

### Breast Cancer Biology: Clinical Implications for Breast Radiation Therapy

Janet K. Horton, MD, MHS,\* Reshma Jagsi, MD, DPhil,†  
Wendy A. Woodward, MD, PhD,‡ and Alice Ho, MD§

\*Department of Radiation Oncology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; †Department of Radiation Oncology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan; ‡Department of Radiation Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas; and §Department of Radiation Oncology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California

Received Jul 4, 2017, and in revised form Aug 17, 2017. Accepted for publication Aug 21, 2017.

## Pristopi prilagajanja RT različnim podtipom

- BOOST (dodatek doze na ležišče tumorja)
- HIPOFRAKCIONACIJA
- PARCIALNO OBSEVANJE DOJK
- OPUSTITEV RT
- INTENZIFIKACIJA RT S SOČASNO SISTEMSKO TERAPIJO (IMUNOTERAPIJA, CISPLATIN..)



## HR -, HER 2 + rak dojg

Recommendation	Quality of Recommendation
<b>HR+, HER2- BREAST CANCER</b>	
Omission of whole-breast RT after BCS in women ≥70 years old with stage I, ER+ breast cancer who plan to receive hormone therapy	Reasonable now
Omission of boost for women ≥50 with ER+ breast cancer who lack adverse pathologic features	Reasonable now if consistent with patient values and preferences
Omission of whole-breast RT after BCS in women <70 years old with stage I, ER+ breast cancer of favorable tumor biology based on subtype and genomic assays	Cautionary; worthy of study
Omission of PMRT or RNI for women with limited nodal involvement and favorable tumor biology based on subtype and genomic assays	Reasonable on a case-by-case basis; worthy of study to determine subgroups that will benefit from PMRT or whole breast + RNI after BCS (eg, TailorRT)

Fig. 2. Table of recommendations for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) breast cancer. Abbreviations: BCS = breast-conserving surgery; ER+ = estrogen receptor positive; PMRT = postmastectomy radiation therapy; RNI = regional nodal irradiation; RT = radiation therapy.







PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA DRUŽBE AMGEN

# V LETU 2018 ZNOVA PRESTAVLJAMO MEJNIKE

Smo vodilni na področju biotehnologije in med prvimi, ki raziskujemo inovativna biološka zdravila. Naša podobna biološka zdravila označujejo za nas začetek novega obdobja, saj širimo naš nabor zdravil in omogočamo več bolnikom dostop do novih možnosti zdravljenja, ki rešujejo življenja. Za več informacij obiščite: [www.amgenbiosimilars.eu](http://www.amgenbiosimilars.eu)

## Pomembne izkušnje

Družba Amgen je že skoraj štiri desetletja vodilna na področju bioloških in drugih inovativnih zdravil.

## Predanost

Predani smo dolgoročnemu zagotavljanju širokega nabora podobnih bioloških in inovativnih zdravil.

## Potencial podobnih bioloških zdravil

Podobna biološka zdravila družbe Amgen nudijo bolnikom in zdravnikom dodatne možnosti zdravljenja, kot tudi večjo vzdržnost zdravstvenega sistema.

## Dokazano strokovno znanje

Naše dolgoletne izkušnje vlivajo zaupanje bolnikom kot tudi zdravstvenim delavcem pri izbiri zdravljenja.

# Ali smo lahko (še) boljši v zdravljenju zgodnjega HER2 pozitivnega raka dojk

Simona Borštnar  
Oddelek za internistično onkologijo  
Onkološki inštitut Ljubljana

29. november 2018

Samo za strokovno javnost

- Vsebina predavanja je neodvisno strokovno mnenje avtorja in ne izraža nujno mnenja in stališč naročnika.
- Informacije v predstavitvi so namenjene samo strokovni javnosti.
- Predstavitev vsebuje informacije, ki niso skladne z povzetkom glavnih značilnosti zdravila.
- Družba Roche podpira uporabo svojih zdravil v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

## Razkritje:

Nacionalni in/ali mednarodni svetovalni odbori in/ali avtorski honorarji za predavanja za farmacevtska podjetja:

Amgen, Astra Zeneca, Eli Lilly, Krka, Novartis, Pfizer, Roche

## Zdravilo Perjeta (pertuzumab)<sup>1</sup>/zdravilo Herceptin (trastuzumab)<sup>2</sup> opozorila za nosečnice in bolnice, ki bi lahko zanosile

• Uporabi zdravila Herceptin se je med nosečnostjo treba izogibati, razen v primerih, ko pričakovana korist za mater upravičuje tveganje za plod. Uporaba zdravila Perjeta med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljiva. Podatkov o uporabi zdravil Perjeta/Herceptin pri nosečnicah je malo in varna uporaba zdravil Perjeta/Herceptin med nosečnostjo in dojenjem ni bila raziskana/dokazana.

• Podatkov o vplivu na plodnost za zdravili Herceptin/Perjeta ni oz. so omejeni.

• V obdobju po prihodu zdravila Herceptin na trg so pri nosečnicah, ki so prejemale zdravilo Herceptin, poročali o primerih motenj v rasti plodovih ledvic in/ali njihovem delovanju v povezavi z oligohidramnijem, od katerih so bili nekateri povezani s smrtno hipoplazijo pljuč pri plodu.

• Pred uvedbo zdravljenja z zdravili Perjeta/Herceptin preverite, ali je bolnica morda noseča. Ženske, ki so v rodni dobi, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravili Perjeta/Herceptin ter vsaj še 6 mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila Perjeta oz. vsaj še 7 mesecev po koncu zdravljenja z zdravilom Herceptin.

• Bolnice, ki zanosijo med zdravljenjem z zdravili Perjeta/Herceptin ali v 6 mesecih po prejemu zadnjega odmerka zdravila Perjeta oz. v 7 mesecih po prejemu zadnjega odmerka zdravila Herceptin, je treba spremljati glede oligohidramnija.

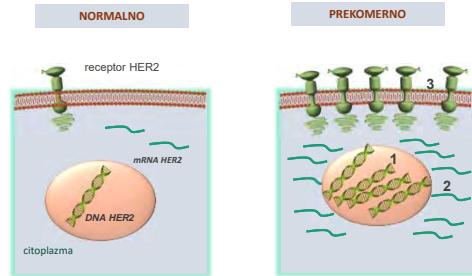
• Ni znano, ali se pri ljudeh zdravilo Herceptin izloča v materino mleko. Ker se humani IgG izloča v materino mleko, potencialni škodljivi vpliv na otroka pa ni znan, ženske ne smejo dojiti med zdravljenjem z zdravilom Herceptin in še 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila. Pri zdravilu Perjeta se je treba odločiti o prenehanju dojenja ali prenehanju zdravljenja.

Poudarjeno varnostno poročanje za morebitne primere nosečnosti ob izpostavljenosti zdravilu Perjeta/Herceptin.

Če se zdravili Perjeta/Herceptin uporabljata med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med zdravljenjem ali v 6 mesecih po prejemu zadnjega odmerka zdravila Perjeta oz. 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Herceptin, vas prosimo, da to takoj sporočite podjetju Roche farmacevtska družba d.o.o. (na e-naslov: slovenia.drugsafety@roche.com ali po telefonu na številko 01 3602 606).

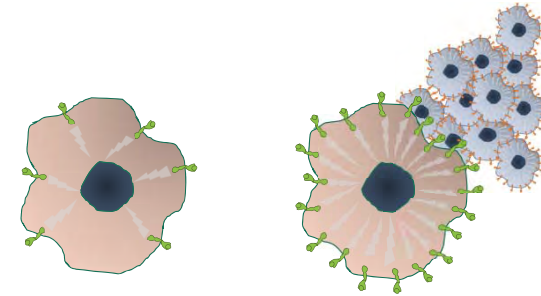
Prosil vas bomo za dodatne informacije o izpostavljenosti zdraviloma Perjeta/Herceptin med nosečnostjo in v prvem letu otrokovega življenja. Informacije bodo podjetju Roche omogočile boljše razumevanje varnosti uporabe zdravil Herceptin /Perjeta in s tem bodo ustrezno obveščeni tudi regulatorni organi, zdravstveni delavci in bolniki.

## Gen in receptor za epidermalni rastni dejavnik tipa 2 (HER2)



1 povečano število kopij gena; 2 povečano predpisovanje mRNA; 3 zvečano število receptorjev

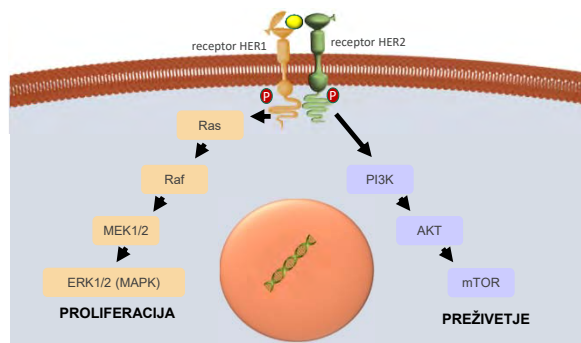
## Prekomerna izraženost receptorja HER2



Normalno  
~ 25.000-50.000  
receptorjev HER2

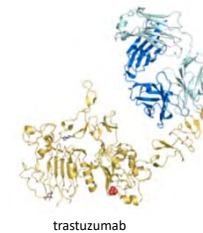
Prekomerna izraženost receptorja HER2  
(10-100x)  
do ~ 2.000.000  
receptorjev HER2

## Celična signalizacija prek receptorja HER2



## Anti-HER2 zdravila- monoklonska protitelesa

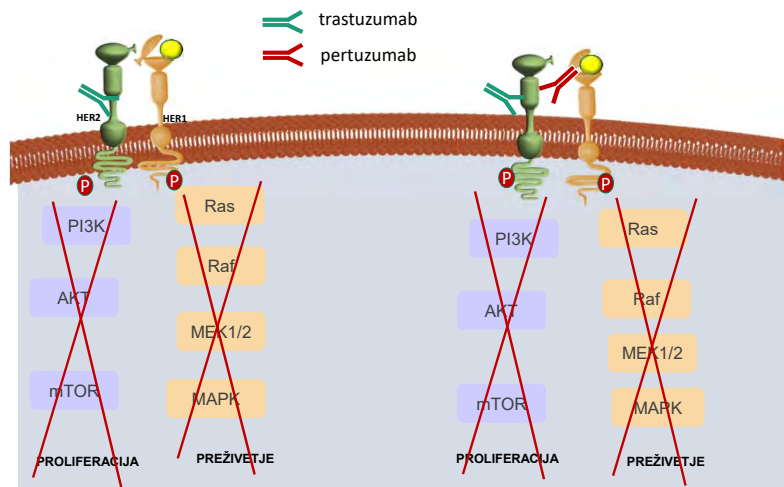
**Trastuzumab** je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo, ki se na zunajcelično domeno IV receptorja HER2.



**Pertuzumab** je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo, ki se veže na zunajcelično dimerizacijsko domeno II receptorja HER2.

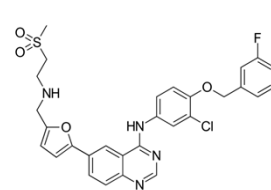


## Delovanje trastuzumaba in pertuzumaba

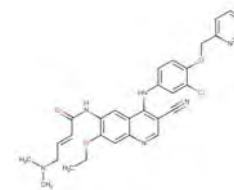


## Anti HER2 zdravila- male molekule

**Lapatinib** in **neratinib** sta mali molekuli, ki delujeta kot inhibitorja tirozin kinaze. Zavirata tako EGFR (HER1) kot HER2. Na receptor HER2 se vežeta na znotrajcelični del receptorja HER2.

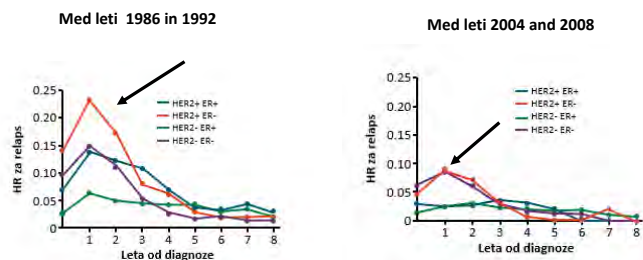


lapatinib



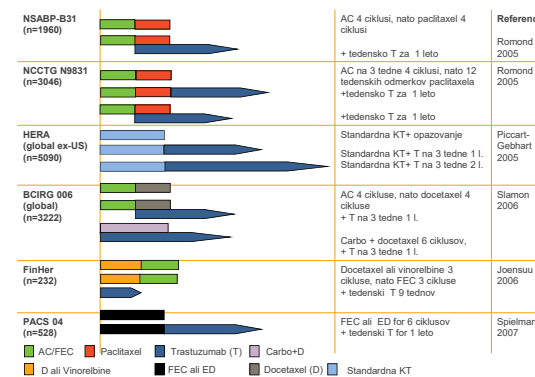
neratinib

## Vzorec ponavljanja HER2 pozitivnih rakov v obdobju pred in po uvajanju trastuzumaba

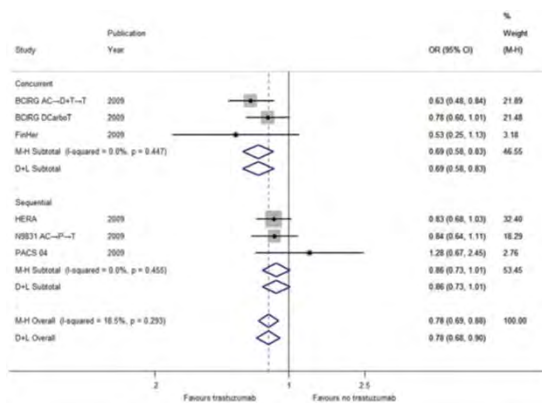


Cossetti RJ, et al. J Clin Oncol. 2015;33:65-73.

## Dopolnilna kemoterapija + trastuzumab: >13,000 bolnikov



## Metaanaliza raziskav z dopolnilno kemoterapijo ± trastuzumabom: celotno preživetje



Yin W, et al. PLoS One. 2011; 6(6): e21030

## Klinične raziskave s krajšim prejemanjem trastuzumaba

Raziskava	Trastuzumab	DFS, %	Komentar
<b>HERA<sup>[1]</sup></b> (N = 5099)	1 leto vs 2 leti vs opazovanje	10 let: 69 vs 69 vs 63*	Neželeni učinki na srce pogostejši pri 2 letnem trastuzumabu (7.3%) vs 1 leto (4.4%) ali opazovanju (0.9%)
<b>PHARE<sup>[2]</sup></b> (N = 3384)	6 mesecev vs 12 mesecev	2 leti: 91.1 vs 93.8	
<b>Short-HER<sup>[3]</sup></b> (N = 1253)	9 tednov vs 1 leto	5 let: 85 vs 88	1 leto trastuzumaba boljše pri: stadiju III, ≥ 4 pozitivne bezgavke
<b>SOLD<sup>[4]</sup></b> (N = 2147)	9 tednov vs 1 leto	5let: 88.0 vs 90.5;	docetaxel + trastuzumab 9 tednov → 3 ciklusi FEC
<b>PERSEPHONE<sup>[5]</sup></b> (N = 4088)	6 mesecev vs 12 mesecev	4 leta: 89.4 vs 89.8	12 mesecev boljše pri bolnikih z ER-,

\*52% kasneje prejelo trastuzumab.

1. Cameron D, et al. Lancet. 2017;389:1195-1205. 2. Pivot X, et al. Lancet Oncol. 2013;14:741-748. 3. Conte P, et al. Ann Oncol. 2018;[Epub ahead of print]. 4. Joensuu H, et al. JAMA Oncol. 2018;4:1199-1206. 5. Earl HM, et al. ASCO 2018. Abstract 506.

## Kdaj naj bolnik z zgodnjim rakom dojke prične s sistemsko terapijo?

Neoadjuvantno zdravljenje se priporoča pri bolnikih z:

- velikimi tumorji
- pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami
- slabimi biološkimi napovednimi dejavniki (visok gradus, HR-, HER2+, trojno negativni)
- mladih

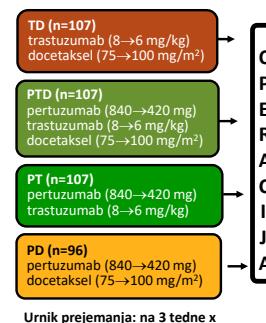
Bolniki z zgodnjim HER2+ rakom dojke, ki imajo tumor ≥ 2 cm (T2) in/ali imajo pozitivne pazdušne bezgavke naj prejmejo neoadjuvantno KT v kombinaciji s trastuzumabom +/- pertuzumabom

[https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Smernice/Smernice\\_diagnostike\\_in\\_zdravljenja\\_raka\\_dojk\\_2018.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Smernice/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2018.pdf)

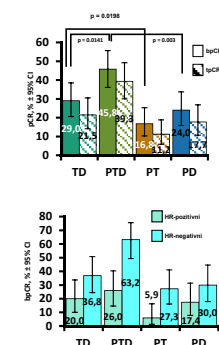
## NeoSphere (randomizirana raziskava faze II): načrt raziskave in rezultati pCR

- Bolniki z operabilnim ali lokalno napred./vnetim
- HER2-pozitivnim RD
- Kemo-naivni in primarni tumorji >2 cm

(N=417)



Urnik prejemaja: na 3 tedne x

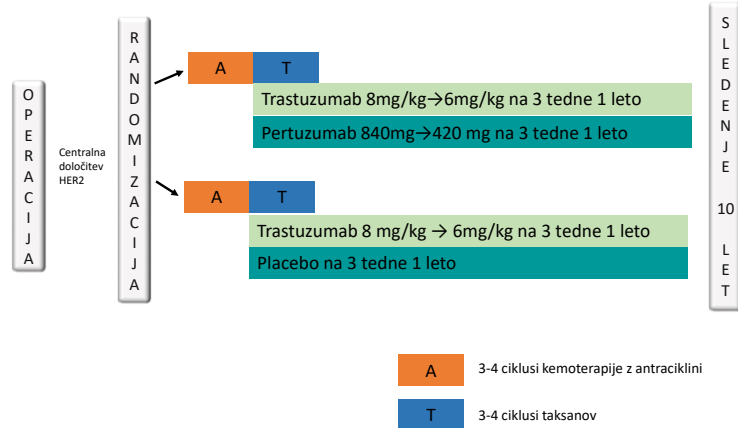


HR=hormonski receptorji;  
HR-pozitivni = estrogeni in/ali progesteronski receptorji pozitivni;  
HR-negativni = estrogeni in progesteronski receptorji negativni

Gianni L, et al. Lancet Oncol 2012; 13:25-32

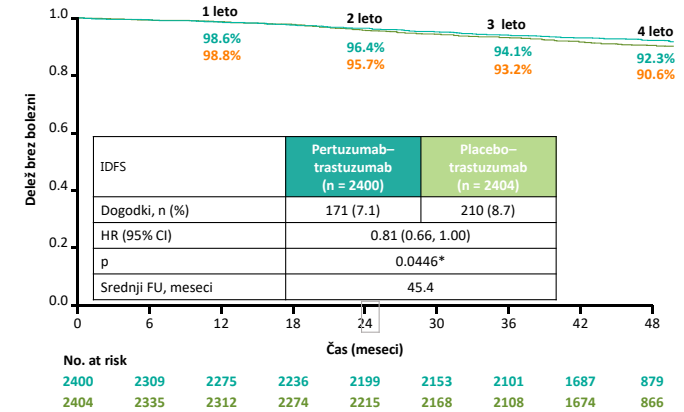


## APHINITY- raziskava faze III: Trastuzumab + KT± Pertuzumab v dopolnilnem zdravljenju HER2+ zgodnjega raka dojk



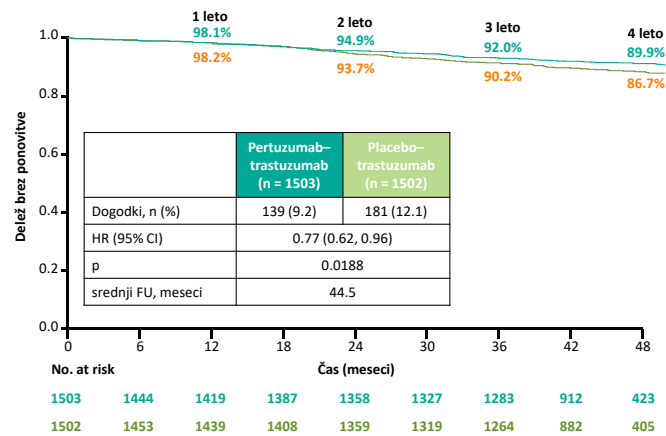
Baselga J. N Engl J Med 2012; 366:109-119

## APHINITY: Čas brez ponovitve invazivnega raka



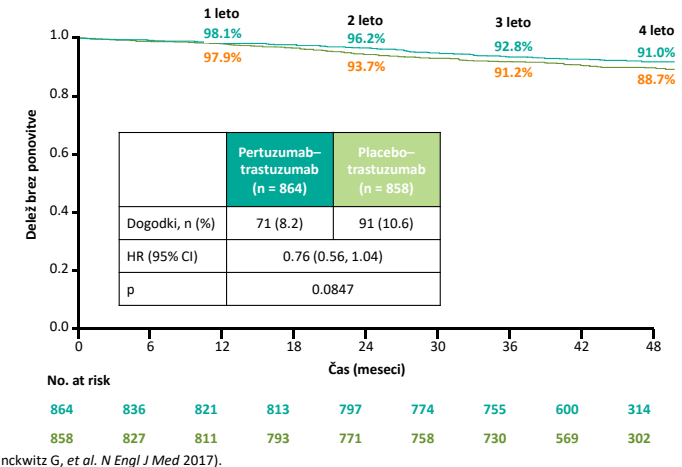
von Minckwitz G, et al. N Engl J Med 2017

## APHINITY: bolniki s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami Preživetje brez ponovitve invazivnega raka



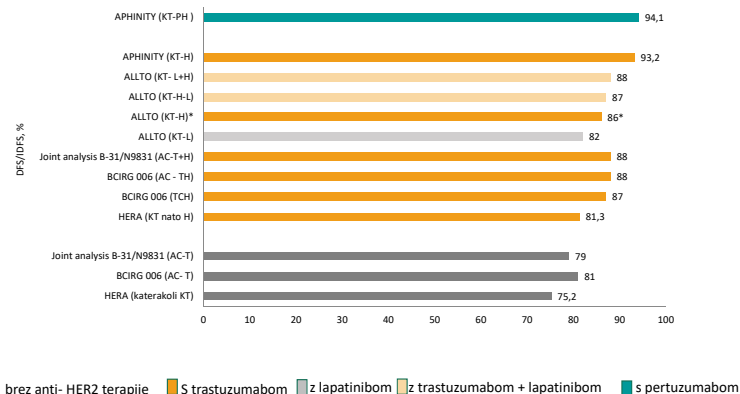
von Minckwitz G, et al. N Engl J Med 2017

## APHINITY: bolniki z negativnimi HR Preživetje brez ponovitve invazivnega raka

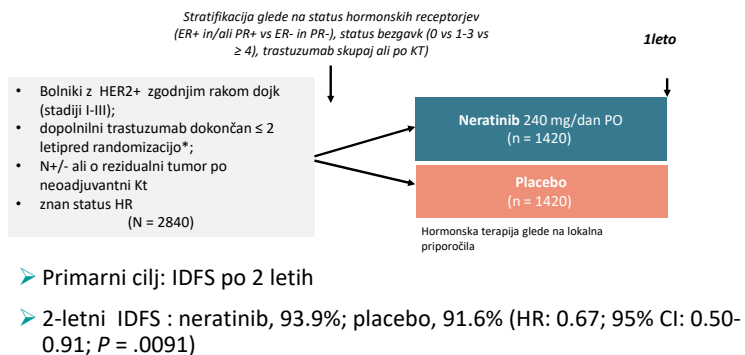


von Minckwitz G, et al. N Engl J Med 2017

## Triletna preživetja brez bolezni z anti-HER2 zdravili v kliničnih raziskavah zgodnjega HER2 pozitivnega raka dojk

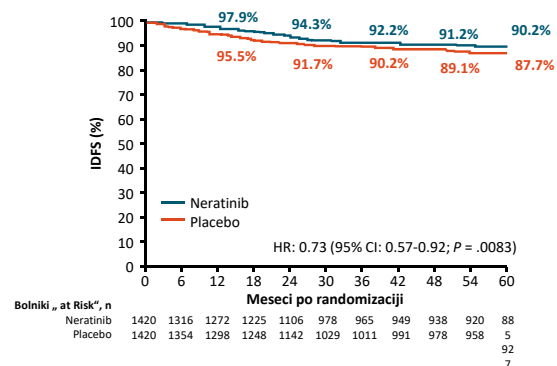


## ExteNET: Neratinib vs Placebo po dopolnilnem trastuzumabu v zdravljenju HER2+ zgodnjega raka dojk



Chan A, et al. Lancet Oncol. 2016;17:367-377.  
Martin M, et al. Lancet Oncol. 2017;18:1688-1700.

## ExteNET: 5-letni IDFS



Martin M, et al. Lancet Oncol. 2017;18:1688-1700.

## Zaključki

- HER2 pozitiven rak dojk zajema približno 15% delež med vsemi raki dojk.
- Dodatek trastuzumaba dopolnilni kemoterapiji za 33%-52% odstotkov zmanjša tveganje razvoja bolezni in za 34%-41% tveganje smrti zaradi raka dojk.
- Trenutno standardno zdravljenje je kemoterapija v sledstvu antraciklinov in taksanov (6-8 ciklov) in trastuzumab v trajanju 1 leta, pri bolnikih s pozitivnimi hormonskimi receptorji pa tudi hormonska terapija v trajanju vsaj 5 let.
- Pertuzumab kot dodatek trastuzumabu in kemoterapiji v predoperativnem zdravljenju zveča delež popolnih odgovorov, v dopolnilnem zdravljenju pa, še posebej v skupini bolnikov s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami in negativnimi hormonskimi receptorji, zmanjša tveganje ponovitve bolezni.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila Perjeta, [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/perjeta-epar-product-information\\_sl-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_sl-0.pdf) (dostopano novembra 2018)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila Herceptin, [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/herceptin-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_sl.pdf) (dostopano novembra 2018)



DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO:  
Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Vodovodna cesta 109, 1000 Ljubljana

NM-0120-2018-OMN



**član skupine Sandoz**