



Združenje za
senologijo Slovenije
Slovenian Senologic
Society

JESENSKO STROKOVNO SREČANJE ZDRUŽENJA ZA SENOLOGIJO

Ljubljana, Antiq Palace Hotel

14. november 2013

Predavatelji:

dr. Andraž Perhavec, dr. med.
mag. Mateja Krajc, dr. med.
prof. dr. Eda Vrtačnik Bokal, dr. med.
dr. Marina Mencinger, dr. med.
doc.dr. Boštjan Šeruga, dr. med.

Urednica zbornika:

dr. Simona Borštnar, dr.med.

Organizator in izdajatelj:

Združenje za senologijo pri SZD

Ljubljana, november 2013



PROGRAM SREČANJA:

- 16.00-16.20 **Ali je kirurgija raka dojk pri mladih bolnicah drugačna?**
Andraž Perhavec, Oddelek za onkološko kirurgijo, Onkološki inštitut Ljubljana
- 16.20-16.40 **Pogostost mutacij na BRCA genih pri mladih bolnicah z rakom dojk in vpliv testa na zdravljenje**
Mateja Krajc, Oddelek za onkološko genetsko svetovanje, Onkološki inštitut Ljubljana
- 16.40-17.00 **Ohranjanje plodne sposobnosti pri bolnicah z rakom dojk**
Eda Vrtačnik Bokal, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana
- 17.00-17.20 **Rak dojk in nosečnost**
Marina Mencinger, Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
- 17.20-17.40 **Podaljšano dopolnilno hormonsko zdravljenje pri mladih bolnicah z zgodnjim rakom dojk**
Boštjan Šeruga, Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
- 17.40-18.00 **Razprava**

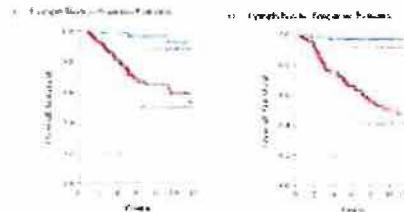
Ali je kirurgija raka dojk pri mladih bolnicah drugačna?

Andraž Perhavec

14. november 2013

Značilnosti raka dojk pri mladih bolnicah

70-genski podpis Mammaprint®



starost	"Poor signature"	"Good signature"	p
< 40 let	83%	17%	<0.001
≥ 40 let	44%	56%	

Van de Vijver MJ. NEJM 2002

agresivnejša biologija
↓
agresivnejše zdravljenje

želja po ↓ morbiditeti
in
↑ kozmetičnem rezultatu



Dileme kirurškega zdravljenja mladih bolnic z rakom dojk

- Je lokalni recidiv (LR) po konz. op. pri mladih bolnicah pogostejša?
- Je mastektomija primernejše kirurško zdravljenje?
- Vloga preventivne kontralateralne mastektomije

Incidenca LR, vse starosti: randomizirane raziskave

RAZISKAVA	% LOKALNIH RECIDIVOV		
	LETA NADZORA	KONZ. OPERACIJA	MASTEKTOMIJA
Inštitut Gustave-Roussy	15	9	14
Milan 1	20	9	2
NSABP B06	20	14	10
NCI	18	22	6
EORTC	10	20	12
Danska	6	3	4

Vpliv starosti na LR v rand. raziskavah

- Milan I
- 1973-1980
- 20 let nadzora

STAROST (leta)	Št. LR na 100 bolnic-let	
	RM (n=349)	KONZ. OP. (n=352)
≤ 45	0.18	1.05
45 - 60	0.14	0.34
> 60	0.24	0.54

Veronesi U et al. NEJM 2002

Vpliv starosti na LR v rand. raziskavah

- EORTC 10801
- 1980-1986
- 13 let nadzora

STAROST (leta)	HR za LR, konz. op. vs mastektomija
< 50	1.48 (0.84 – 2.62)
> 50	1.73 (1.06 – 2.80)

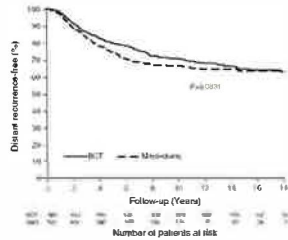
Van Dongen JA et al. JNCI 2000

Vpliv starosti na LR: druge raziskave

RAZISKAVA	N	STAROSTNA SKUPINA	LR (%) PO KONZ. OP.
Voogd, JCO 2001	871	≤ 35 let	35
1980-1989		> 60 let	7
<i>podatki iz 2 rand. raziskav</i>			
Elkhuizen, IJROBP 1998	1360	≤ 49 let	19
1980-1994		50-59 let	11
<i>retrospektivno</i>			
		> 60 let	4
Kroman, Cancer 2004	2120	< 35 let	15
1982-1998		45-49 let	3
<i>podatki iz 2 rand. raziskav</i>			
Coulombe, IJROBP 2007	1597	≤ 40 let	15
1989-1998		> 40 let	8
<i>retrospektivno</i>			
Miles, Ann Surg Onc 2012	3064	< 40 let	12
1988-2001		≥ 40 let	7
<i>retrospektivno</i>			

Preživetje mladih bolnic po konz. op.

- 1988-2005
- ≤ 40 let
- retrospektivna
- 562 mastektomija, 889 konz. operacija

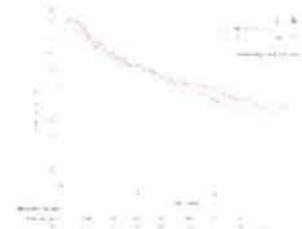


Multivariatna analiza:
mastektomija vs konz. op HR 0.97; p=0.771

Van der Sangen MJC. Breast Cancer Res Treat 2011

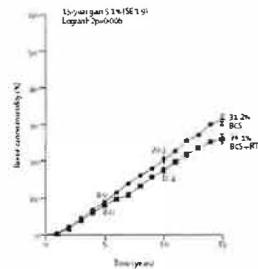
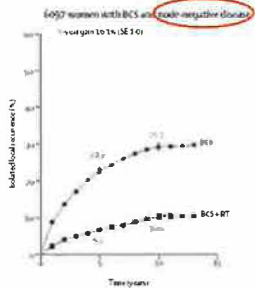
Preživetje mladih bolnic po konz. op.

- EORTC 10801
- 1980-1986
- < 50 let
- F/U 22,1 let
- 156 mastektomij, 175 konz. op.
- randomizirana: konz. op. vs mastektomija



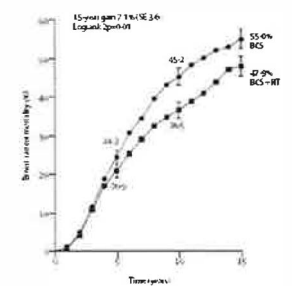
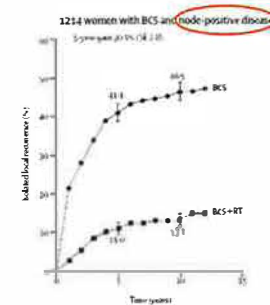
Litiere S. Lancet Oncol 2012

Vpliv lokalne kontrole bolezni na umrljivost



EBCTCG. Lancet 2005

Vpliv lokalne kontrole bolezni na umrljivost



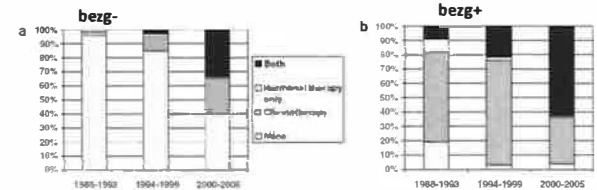
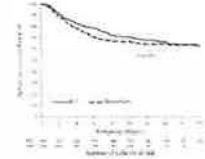
EBCTCG. Lancet 2005

Pomen LR pri mladih bolnicah ?

- Je konz. op. zaradi večje ogroženosti za LR ir s tem zvišane umrljivosti po 15 letih kontraindicirana pri mladih bolnicah?
- Ali obstaja alternativa mastektomiji?
 - adjuvantna sistemska terapija
 - robovi
 - RT boost

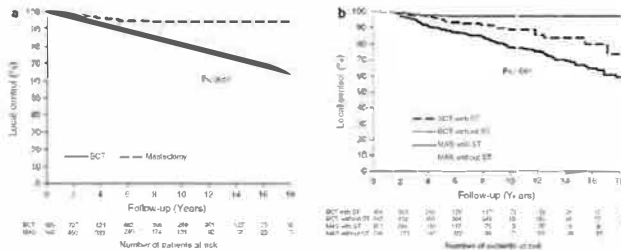
Delež bolnic zdravljenih s sistemsko terapijo

- 1988-2005
- ≤ 40 let
- retrospektivna
- 562 mastektomija, 889 konz. op.
- **46%** zdravljenih s konz. op. prejelo dopolnilno sist. th.



Van der Sangen MJC. Breast Cancer Res Treat 2011

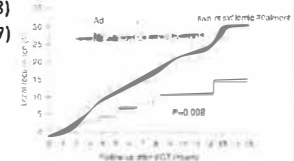
Vpliv dopolnilne sistemske th na LR



Van der Sangen MJC. Breast Cancer Res Treat 2011

Vpliv dopolnilne sistemske th na LR

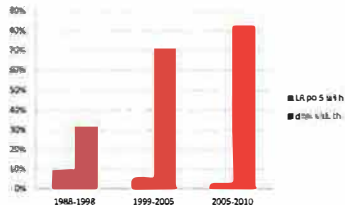
- 1988-2002
- 758 bolnic ≤ 40 let, stadij I in II, konz. op.
- 329 (43%) prejelo dop. sist. th., 90% RT boost
- LR po 10 letih **17.9%** (14.1%-21.7%)
- dopolnilna sistemska terapija ↓ možnost LR (MVA):
 - ipsilateralni LR: **HR 0.47** (0.28-0.78)
 - kontralateralni rak: **HR 0.46** (0.24-0.87)
- pozitivni robovi ↑ možnost LR (MVA)
 - **HR 2.98** (1.42-6.22)



Van der Leest M. Cancer 2007

Vpliv dopolnilne sistemske th na LR

- 1988-2010
- ≤ 40 let

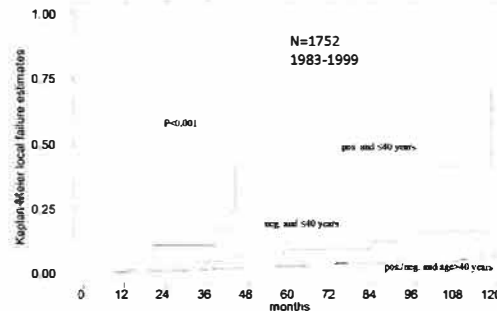


Multivariatna analiza:

Dop. sist. th zmanjša ogroženost za LR za 60% (HR 0.42 (0.28-0.60), $p < 0.0001$)

Van Laar C. EJC 2013

Vpliv kirurških robov in starosti na LR



Jobsen JJ. UROBP 2003

Vpliv kirurških robov in starosti na LR

- 1982-1994
- 498 bolnic, stadij I in II

LR po 12 letih glede na velikost kirurških robov:

	poz.	0-2 mm	2-5 mm	> 5 mm	neg. po reeksc.
< 45 let	25%	19%	7%	0%	5%
≥ 45 let	14%	5%	5%	0%	3%

Neuschatz AC. Cancer 2003

Vpliv RT boost-a na LR

- 1989-1996
- 5318 bolnic z neg. robovi randomizirane v skupino z RT in skupino z RT + boost (16 Gy)
- F/U 10.8 let

	LR (%) no boost	LR (%) boost
≤ 40 let	23.9	13.5
41-50 let	12.5	8.7
51-60 let	7.8	4.9
> 60 let	7.3	3.8

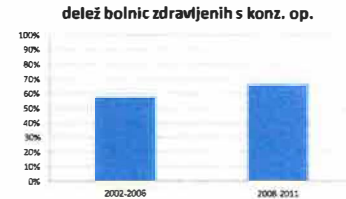
Bartelink H. JCO 2007

Ali je konz. op. lahko alternativa mastektomiji pri mladih bolnicah z rakom dojke?

- sodobna dopolnilna sistemska terapija
- robovi (>2 mm)
- radioterapija (boost)

Delež konz. op. pri mladih bolnicah narašča

- premenopavzalne bolnice
- 535 zdravljenih med l. 2002 in 2006,
- 518 zdravljenih med l 2008 in 2011



Ban Jansen C, Arch Gynecol Obstet 2013

Kontralateralna profilaktična mastektomija (KPM)



Delež KPM narašča...

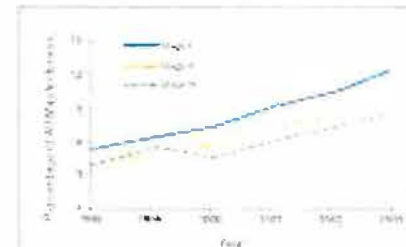
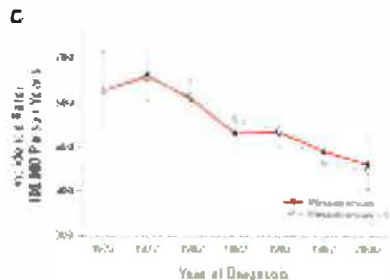


Fig. 2. Trends in the use of contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer patients with a history of breast cancer. The percentage of breast cancer patients who underwent contralateral prophylactic mastectomy increased from 1999 to 2006. The percentage of breast cancer patients who underwent contralateral prophylactic mastectomy increased from 1999 to 2006.

Pojavnost kontralateralnega raka vpada...



Hartman M. JCO 2007

KDO?

Faktorji povezani z bolnicami:

- mlade bolnice
- belke
- bolj izobražene
- zavarovanje
- poz. družinska anamneza

Tuttle TM. JCO 2007
Stuckey. Ann Surg Oncol 2010
Yao. Ann Surg Oncol 2010

KDO?

Faktorji povezani z tumorjem:

- večji
- multicentrični
- neuspela konz. op.
- neinvazivni rak
- ILC

	N	Pojavnost kontralat. raka po 55 mesecih
JCO 2007	105479	4,2%
ILC	8686	4,5%

Tuttle TM. JCO 2007
Stuckey Ann Surg Oncol 2010
Yao. Ann Surg Oncol 2010
King TA. JCO 2011
Gao X. UROBP 2003

KDO?

Faktorji povezani s postopkom zdravljenja:

- BRCA testiranje
- preoperativni MRI
- rekonstrukcija

Tuttle TM. JCO 2007
Stuckey. Ann Surg Oncol 2010
Yao. Ann Surg Oncol 2010

ZAKAJ?

- preventiva kontralateralnega raka dojk
- simetrija rekonstruiranih dojk
- ni več slikanja/biopsij
- daljše preživetje ?

ZAKAJ?

- Vprašalnik 350 bolnicam z mastektomijo
- 2005 - 2007
- 37% KPM

Najpomembnejši vzrok za KPM:

zaskrbljenost zaradi kontralateralnega raka (81%)

Han E. Am J Surgery 2011

Ogroženost za kontralateralni rak - bolnice

- Vprašalnik
- Bolnice z novoodkritim rakom dojk
- Prospektivna raziskava

Ocena bolnic o ogroženosti za kontralateralni rak dojk po 10 letih: **31%**

Abbott A, Ann Surg Oncol 2011

Ogroženost za kontralateralni rak - dejanska

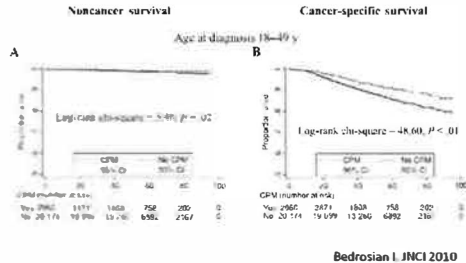
- ER + (tamoksifen): **0.4%/leto**
- ER -: **0.5%/leto**
- Vse podskupine: **< 0.7%/leto**

10-letna ogroženost: **4-5%**

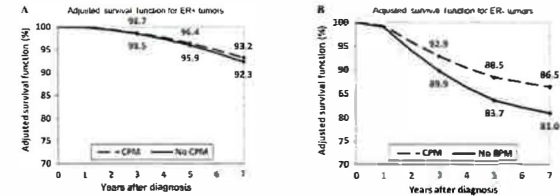
EBCTCG, Lancet 2011

Vpliv KPM na preživetje

- SEER podatkovna baza
- 1998-2003
- 107106 bolnic z mastektomijo; 8902 (8.3%) KPM
- F/U 47 mesecev



Vpliv KPM na preživetje



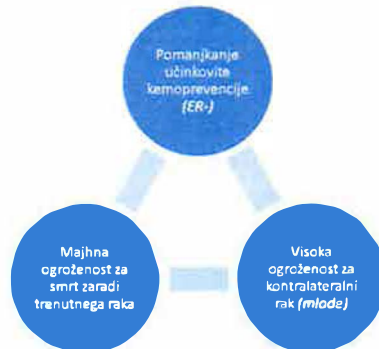
multivariatna analiza

	HR za smrt	95% CI	p
<50 let, stadij I in II, ER-	0.68	0.53-0.88	0.004
<50 let, stadij I in II, ER+	0.88	0.66-1.17	0.38

Pojavnost kontralateralnega raka v skupini z unilateralno mastektomijo: **0.9% !**

Bedrosian I. JNCI 2010

Najprimernejše bolnice za KPM



Bedrosian I. JNCI 2010

Ali je kirurgija raka dojke pri mladih bolnicah drugačna?

- Konzervirajoča operacija: **indikacije enake kot pri starejših**
 - robovi (>2 mm)
 - radioterapija (+boost)
 - dopolnilna sistemska terapija
- Kontralateralna profilaktična mastektomija: **pogosteje kot pri starejših**
 - 10-letna ogroženost za kontralat. rak (4-5%) vs komplikacije
 - nejasen vpliv na preživetje
 - mlade, ER-, dobra prognoza sedanjega raka



ONKOLOŠKI
INSTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

POGOSTOST MUTACIJ NA BRCA GENIH PRI MLAJŠIH BOLNICAH in vpliv testa na zdravljenje

Mateja Krajc

Združenje za Senologijo Slovenije, 14.november 2013

• DEDNE BOLEZNI (napovemo ali se bo bolezen izrazila ali ne)

Sprememba v enem samem genu povzroči bolezen (CF, živčno-mišične,...).

• KOMPLEKSNE BOLEZNI (napovemo verjetnost za razvoj bolezni)

Sprememba enega alela; mutacije in polimorfizmi napovedo **ogroženost z določeno boleznijo** (npr. tveganje raka dojk, debelega črevesa,...)



POSAMEZNIKI Z ENAKO GENETSKO OKVARO NE ZBOLEVAJO ENAKO



-Velik razpon **probojnosti** (penetrance) določenega gena (razlog = različna izpostavljenost posameznikov nevarnostnim dejavnikom iz okolja).

-Pomembno odkrivanje **modificirajočih nevarnostnih dejavnikov**, ki medsebojno reagirajo z genetsko različico (lahko gre sočasno še za mutacijo na drugem nizko penetrantnem genu ali prisotnost drugega nevarnostnega dejavnika iz okolja).

Glavni nevarnostni dejavniki – pri katerih ne moremo nič ukrepati:

- spol
- staranje
- pozitivna družinska anamneza



Tveganje RD do 29	1 od 2,000
Tveganje RD do 39	1 od 215
Tveganje RD do 49	1 od 50
Tveganje RD do 59	1 od 22
Tveganje RD do 69	1 od 13
Tveganje RD do 80	1 od 8

Ambulanta za onkološko genetsko svetovanje in testiranje

- od 1999, gena **BRCA1/2** odkrita 1995
- v Sloveniji je v obravnavi že več kot 3000 posameznikov
- BRCA1/2 testiranja v Sloveniji na voljo že od 1999

- PTT on large exons
- DGGE on small exons and ends of large exons
- Sequencing
- Genomic methods (MPLA)
- HRM on all coding exons
- DGGE in polymorphic sequences
- Sequencing
- Now in many centers already: NG Sequencing

Genes with High-penetrance mutations

Syndrome	Gene or locus (chromosomal location)	Neoplasia	Lifetime risk
Hereditary breast/ovarian cancer syndrome	BRCA1 (17q12-21)	Female breast, ovarian cancers	40-80%
	BRCA2 (13q12-13)	Male and female breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancers	20-85%
Li-Fraumeni syndrome	TP53 (17p13.1)	Breast cancers, sarcomas, leukaemias, brain tumours, adrenocortical carcinomas, lung cancers	50-90%
Cowden syndrome	PTEN (10q23.3)	Breast, thyroid, endometrial cancers Other: benign hamartomas, macrocephaly	25-50%
Peutz-Jeghers syndrome	STK11 (19p13.2)	Breast, ovarian, cervical, uterine, testicular, small bowel, and colon carcinomas Other: hamartomatous polyps of the small intestine, mucocutaneous pigmentation	32-54%
Hereditary gastric cancer	CIDH1 (16q22.1)	Hereditary diffuse gastric, lobular breast, colorectal cancers	60%

Genes with Moderate-penetrance mutations

Syndrome	Gene or locus (chromosomal location)	Neoplasia	Lifetime risk
ATM-related	ATM (11q22.3)	Breast and ovarian cancers	15-20%
CHEK2-related	CHEK2 (22q12.1)	Breast, colorectal, ovarian, bladder cancers	25-37%
PALB2-related	PALB2 (16p12.1)	Breast, pancreatic, ovarian cancers, male breast cancers	20-40%
Other moderate-risk breast/ovarian cancer	BARD1 (2q34-q35) PRIP1 (17q22-q24) SREBF1A (11q21) SIN3 (16q11) RAD50 (3q11) RAD51C* (17q31) XRCC2 (7q36.1) RAD51D (17q11) ABRAXAS (4q21.23)	Prostate and ovarian cancers	variable

Low-penetrance breast cancer loci

Most of low-susceptibility loci have been identified through genome-wide association studies (GWAS).

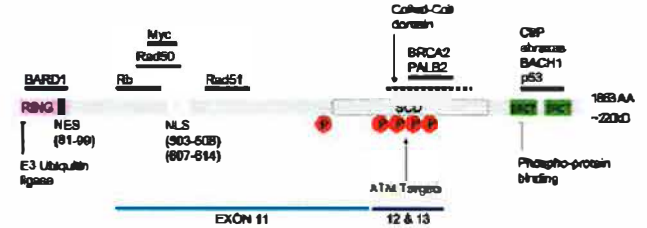
Six SNPs showed statistically significant association:

MAP3K1
FGFR2
LSP1
TNRC19, and
H19 [85-89]

One SNP in CASP8 was identified to confer a slightly increased susceptibility in a candidate-gene study

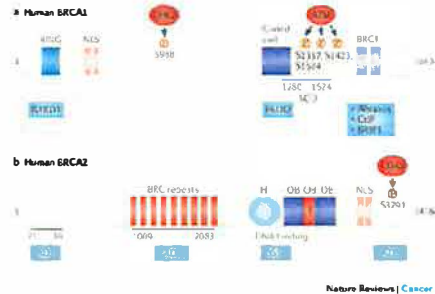
No BRCA1/2 mutation despite strong family history of breast cancer

- 1. Undetected mutation in BRCA1/2 ?
- 2. Other predisposition gene(s)



Domain map of BRCA1: RING, serine containing domain (SCD), and BRCT domains are indicated. Horizontal black lines indicate protein-binding domains for the listed partners. Red circles mark phosphorylation sites

Clark SL, Rodriguez AM, Snyder RR, Hanks GD, Boehning D: Structure-Function Of The Tumor Suppressor BRCA1. *Comput Struct Biotechnol J* 2012, 1(1).



Roy R, Chun J, Powell SN: BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer* 2012, 12(1):68-78.

BRCA1/2 genes

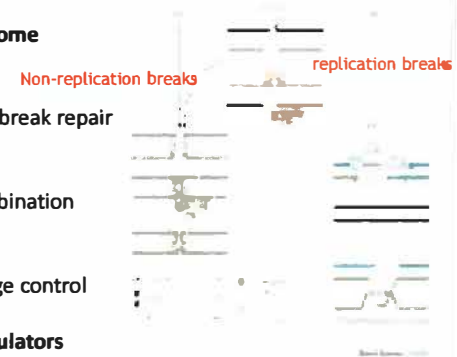
1. 'Caretakers' of genome integrity

–DNA double-strand break repair (DSBR)

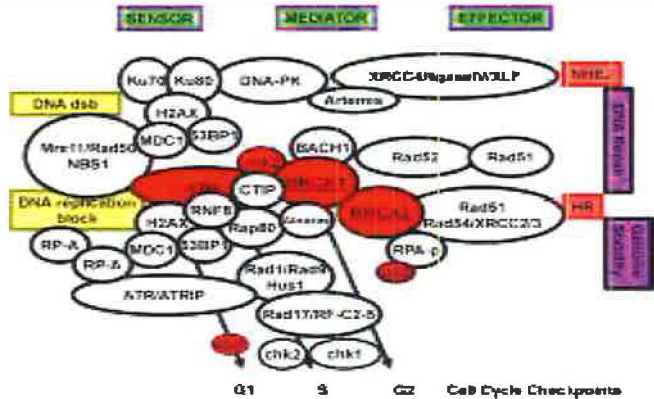
- Homologous recombination
- NHEJ

–S-phase DNA damage control

2. Transcriptional regulators



DNA damage response



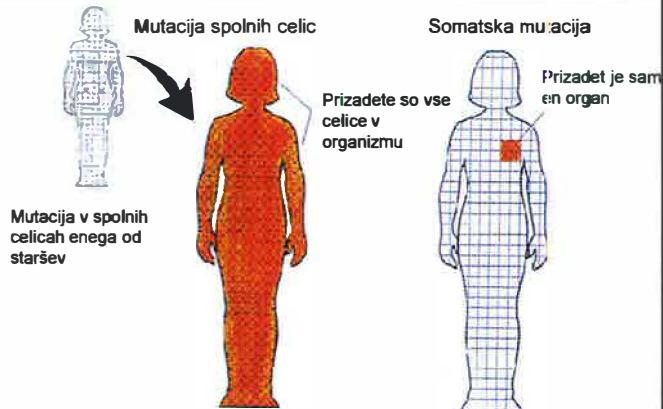
Cancer risks of *BRCA1/2* carriers compared with the general population (lifetime risks)

Cancer site	General population (%)	<i>BRCA1</i> carriers (%)	<i>BRCA2</i> carriers (%)
Breast cancer	12	70-80	50-60
Ovarian cancer	1.5	50	30
Male breast cancer	0.1	slightly ↑	~6
Colon cancer	5.5	11	6
Prostate cancer	9.3	slightly ↑	2-5 fold ↑
Pancreatic cancer	0.7 (f) - 1.2 (m)	3.6	6.9
Malignant melanoma	1.5	2.5	slightly ↑

Legend: ↑ - increased, ↓ - decreased, m - male, f - female

Mutacija spolnih celic

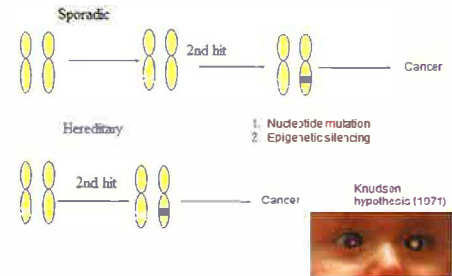
Somatska mutacija



Vzrok dednih rakov so mutacije spolnih celic.
Vzrok sporadičnih rakov so somatske mutacije

The 'two-hit' hypothesis

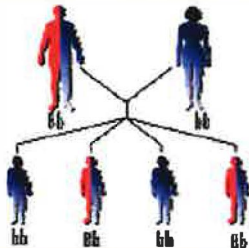
Principle of heredity in cancer
mutant recessive cancer genes if germline



Knudson hypothesis (1971)

MUTACIJO GENOV BRCA1/2 GENOV LAHKO DEDUJEMO OD OČETA ALI MATERE

Oče z mutacijo



Verjetnost dedovanja mutacije je 50%,
ne glede na spol

INDIKACIJE ZA NAPOTITEV NA SVETOVANJE ZA DEDNI RAK DOJK IN/ALI JAJČNIKOV:

- znana mutacija na genu BRCA1/2 v družini;
- rak dojke pred 40. letom;
- trojno negativni rak dojke pred 50. letom;
- obojestranski rak dojke;
- rak dojke in jajčnikov;
- moški z rakom dojke;
- pozitivna družinska anamneza:
 - sorodnica v prvem kolenu z rakom dojke pred 40. letom;
 - sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojke;
 - sorodnica v prvem kolenu z obojestranskim rakom dojke;
 - dve sorodnici v prvem in drugem kolenu z rakom dojke pred 60. letom ali z rakom jajčnikov, ne glede na starost;
 - tri sorodnice v prvem ali drugem kolenu z rakom dojke in/ali jajčnikov.

Table 6

Incidence of *BRCA1* or *BRCA2* mutations among different groups of Slovenian families defined according to family history.

Group	A	B	C	D	E	MBR
	No. of mutation positive families (%)*					
<i>BRCA1</i> positive	18/77 (23%)	42/100 (42%)	8/75 (11%)	0/21 (0%)	2/24(8%)	0/25 (0%)
<i>BRCA2</i> positive	10/77 (13%)	8/100 (8%)	6/75 (8%)	1/21 (5%)	0/24(0%)	1/25 (4%)

Group A: Families with two or more cases of breast cancer among first-degree relatives, including at least two cases with the disease onset under the age of 50, with no ovarian cancer.
Group B: Families with one or more cases of breast and at least one ovarian cancer among first-degree relatives.
Group C: Families with two or more cases of breast cancer among first-degree relatives, including one case diagnosed before the age of 50 and no ovarian cancer.
Group D: Families with two or more cases of breast cancer among first-degree relatives, all diagnosed beyond the age of 50 and no ovarian cancer.
Group E: Families with a single case of female breast cancer diagnosed under the age of 40.
Group MBR: Families with a single breast cancer among first-degree relatives being the male breast cancer.

de Sanjosé S et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in young breast cancer patients: a population-based study. *Int J Cancer*. 2003

Mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes explain at least 10% of breast cancer cases diagnosed before age 40 years.

Table 7

Incidence of *BRCA1* or *BRCA2* mutations among different sub-groups of Slovenian families with breast and ovarian cancer.

Sub-group	BA	BC	BD	1B+1O	MoreO+1B	Only O
No. of mutation positive families (%)*						
<i>BRCA1</i> positive	10/19 (53%)	14/21 (67%)	2/7 (29%)	8/32 (25%)	6/7 (86%)	4/14 (29%)
<i>BRCA2</i> positive	1/19 (5%)	2/21 (10%)	2/7 (29%)	3/32 (9%)	0/7 (0%)	1/14 (7%)

Subgroup BA - Families with at least one ovarian cancer and at least two breast cancers under the age of 50;

Subgroup BC - Families with at least one ovarian cancer and at least two breast cancers, one under the age of 50;

Subgroup BD - Families with at least one ovarian cancer and at least two breast cancers, all beyond the age of 50;

Subgroup 1B+1O - Families with only one ovarian cancer and one breast cancer in the family or only one affected individual in the family, but having both types of cancer at the same time;

Subgroup more O+1B - Families with at least two ovarian cancers and only one breast cancer;

Subgroup only O - Families with at least two ovarian cancers and no breast cancer;

Steegh L, V. Krajc M, Zgajnar J, Teusels E, De Grève J, Hožever M, Novaković S. The occurrence of germline *BRCA1* and *BRCA2* sequence alterations in Slovenian population. *BMC Med Genet.* 2011 Jan 14;12:9. doi: 10.1186/1471-2352-12-9.

Trojno negativni RD

(Kwon JS et al., JCO, 2010)

Estimated *BRCA* mutation prevalence by BC type and age at dg

	Estimated <i>BRCA</i> Mutation Prevalence	Plausible range
	%	
Any BC before age 50	8	6.5 - 9.5
Any BC before age 40	11	9 - 13.2
Medullary BC before age 50	18	11 - 21.4
TN BC before age 40, unselected for family history	23.5	15 - 30
TN BC before age 50, unselected for family history	17.5	10 - 25

PREDNOSTI TESTIRANJA

- Identifikacija posameznikov z večjo ogroženostjo
- Možnost večjega nadzora
- Preventivna operacija
- Zmanjšanje zaskrbljenosti
- Ocena ogroženosti potomcev
- Možnost aktivnega odločanja o preventivnih ukrepih in spremembi življenjskega sloga

KLINIČNA POT - VEČSTOPENJSKI PROCES

1. Identifikacija posameznika z večjo ogroženostjo
2. Genetsko svetovanje pred testiranjem
3. Podpis soglasja
4. testiranje
5. Svetovanje ob posredovanju rezultata
6. sledenje

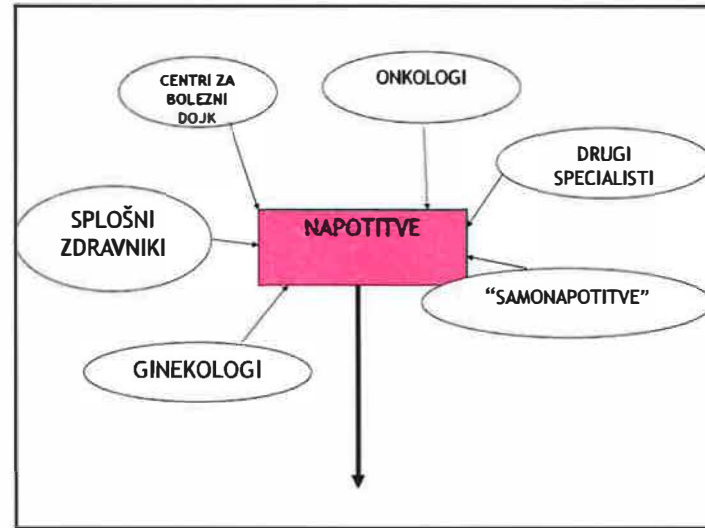


ONKOLOŠKI
INSTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



- genetsko svetovanje in testiranje na OI - od 1999
- od 2008 se vsi testi opravljajo na OI



zbiranje podatkov, pošiljanje informativnega gradiva in vprašalnika za zbiranje družinskih podatkov

Ime in priimek			
Ne Da Ne vem		Stanovni obsegovci	
Ali ste imeli rak dojke?		Stanovni obsegovci	
Ne Da Ne vem		Stanovni obsegovci	
Ali ste imeli kakšno drugo obliko raka?		Stanovni obsegovci	
Ne Da Ne vem		Stanovni obsegovci	
Starost		Starost ob diagnozi	
Prejela je zdravljenje?		Starost ob diagnozi	
Ne Da Ne vem		Starost ob diagnozi	
Datum rojstva		Starost ob diagnozi	
Ne Da Ne vem		Starost ob diagnozi	

KAJ JE GENSKO TESTIRANJE IN KAJ POMEN ZNANE RIZIČNE FAKTORJE ZA HASTANEK RAKA DOJK (HVALI) ŽALUČNIKOV

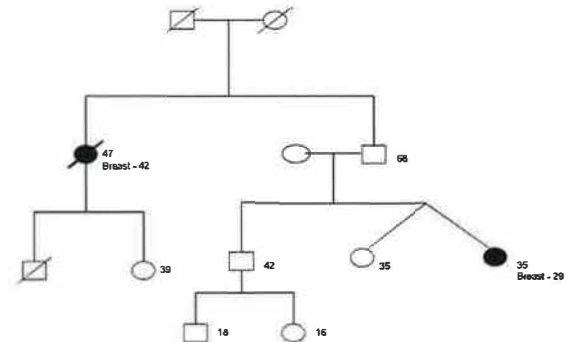
Ogroženost za nastanek raka dojke (in/ali jajčnikov) je povešana s številnimi faktori:

Starost
Ogroženost za nastanek raka dojke (in/ali jajčnikov) raste s starostjo. Med šestimi prevladujočimi je ogroženost za nastanek raka dojke ob starosti 30 let 1% med 100 leti bo ena ženska za mlado dobo in ob starosti 85 let še 1% (pri vseh 9 ženski se bo razvil rak dojke). Ogroženost za nastanek raka jajčnikov ob starosti 70 let je 1% in ob 85 let 1,4%.

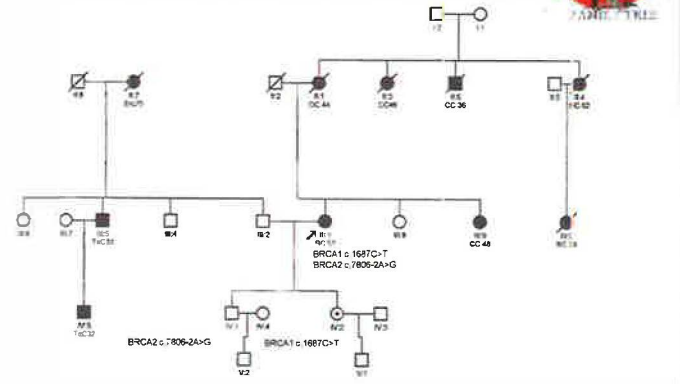
Reprodukciivni in hormonski faktorski
Izredno pomembno vlogo pri razvoju raka dojke, večjo ko je osemr letov (jemo) daje hormoni (estrogeni in progesteron), večjo je ogroženost za nastanek raka dojke. Dajke dobejajo dolgotrajno vzdrževanje sodelujejo s hormoni med menstruacijo in po porodu. Na porodu je raka dobejajo običajno za vse vplivne, ki lahko privedejo k nastanku raka dojke.

Večja ogroženost za nastanek raka dojke pri ženskih mladenčih
- pri tistih, ki so prvo menstruacijo dobele pred 12 letom starosti in prile v menopavzo po 50 letu
- prvič rodile po 30 letih starosti, prvi porod pred 30 letom in v nekaj mesecih imeli dojenčke, privedejo k zmanjšani ogroženosti za raka dojke
- nekateri histični dejavniki, ki uporabljajo hormone (kontracepcije) vključno z vpliv ogroženost za nastanek raka dojke, vendar se kaže, da ženske, ki uporabljajo v uporabo v mladosti, pred prv menstruacijo in je uporabila dolgi časa (več od 8 let).

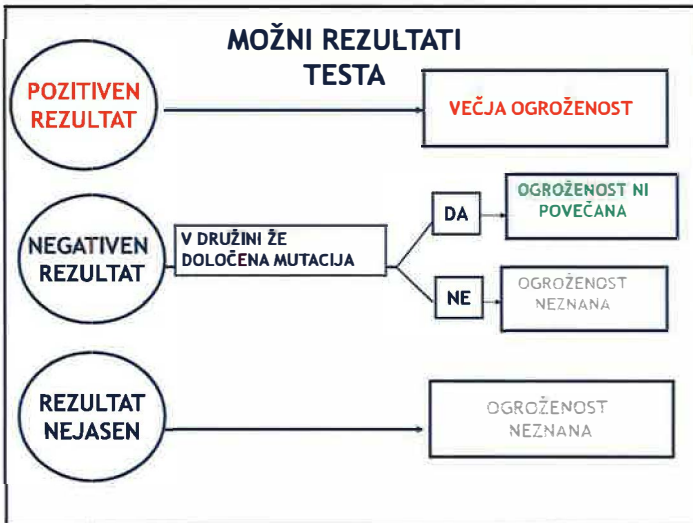
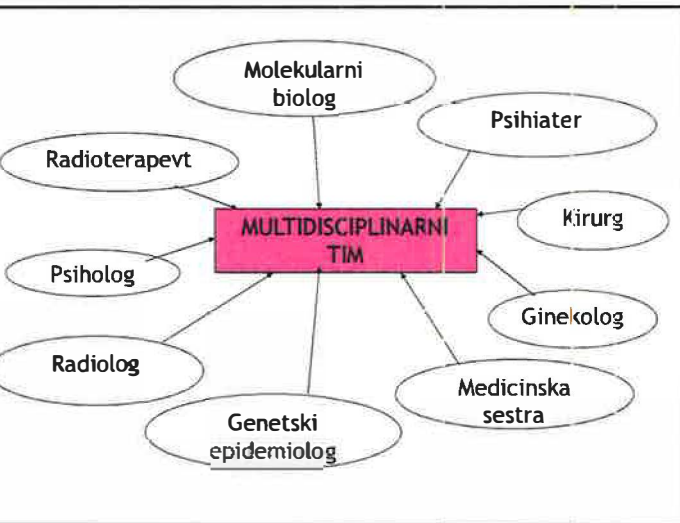
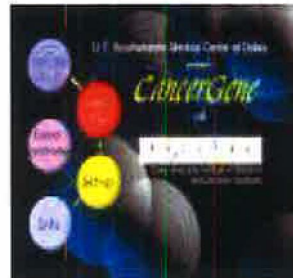
Risanje rodovnika, preverjanje diagnoz (RR RS)



Family with mutation in *BRCA1* and *BRCA2* in the s:

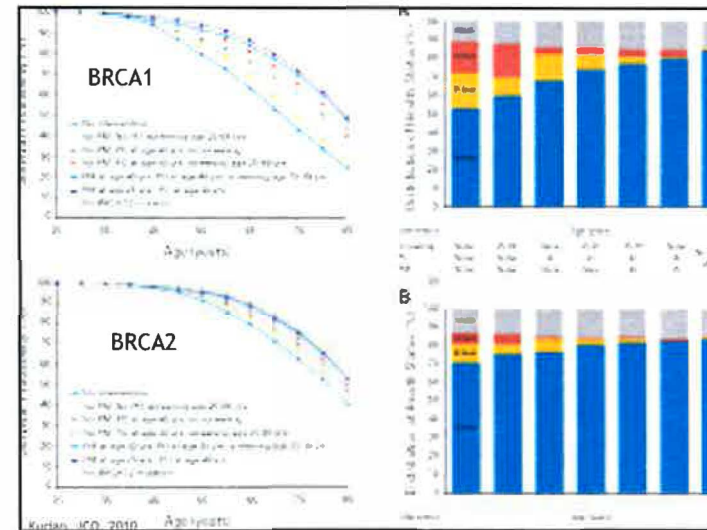
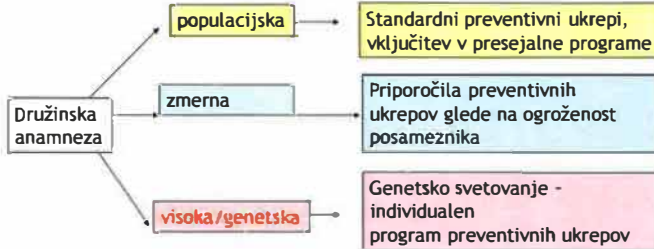


Ocena verjetnosti prisotnosti mutacije v družini in izračun
ogroženosti pri zdravem posamezniku



RAZVRSTITEV Kdo potrebuje kaj

obravnavna razvrstitev ogroženosti poseg



VISOKA OGROŽENOST (nosilke mutacije na BRCA1/2 genu ali Claus nad 30%)

- mesečno samopregledovanje dojk od 18. leta starosti dalje (10. dan od začetka zadnje menstruacije)
- klinični pregled dojk z mamografijo oz. z UZ ali MRI dojk ob vsakem sumu na bolezensko dogajanje v dojki
- redni **polletni klinični pregled** dojk (prvi pregled pri 25. letih starosti) letna **mamografija** v kombinaciji z UZ preiskavo dojk in letno **MRI** dojk, izmenjaje na 6 mesecev, (magnetna preiskava izvedena v obdobju 7. – 14. dne menstruacijskega ciklusa med **30 – 49 letom starosti**), sicer prvi pregled med **25 in 35 letom starosti**, oziroma določen individualno glede na starost ob diagnozi najmlajše bolnice z rakom v družini
- polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom
- polletno določanje tumorskih markerjev **CA 15-3 in CA 125** (najbolje na 5. dan menstruacijskega ciklusa), od 35. leta starosti dalje, oziroma 5-10 let prej, preden je za rakom jajčnikov zbolela najmlajša v družini

Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 1.2011, NCCN
Alison W. Kurban, JCO, 2011

https://onko-exch.onko-isi.org/ovw/redir.aspx?C=eddf6e323b4483d0ecb2be49cd4f7e&URL=http%3a%2fwww.onko-isi.si%2fuploads%2fmedia%2fsmernice_zdravljenja_raka_dojk_2011.pdf

VISOKA OGROŽENOST (nosilke mutacije na BRCA1/2 genu) - nadaljevanje

- možnost **preventivne mastektomije** z ali brez rekonstrukcije (po predhodnem posvetu z zdravnikom iz multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje)
- možnost **preventivne kirurške odstranitve jajčnikov in jajcevodov** po končanem rodnem obdobju (po posvetu z zdravnikom iz multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje)

Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 1.2011, NCCN
Alison W. Kurban, JCO, 2011

https://onko-exch.onko-isi.org/ovw/redir.aspx?C=eddf6e323b4483d0ecb2be49cd4f7e&URL=http%3a%2fwww.onko-isi.si%2fuploads%2fmedia%2fsmernice_zdravljenja_raka_dojk_2011.pdf



REZULTATI - OIL

jan. 1999- nov. 2011

148 BRCA 1/2 pozitivnih družin

107 BRCA1+
41 BRCA2+

467 testiranih članov iz teh družin
285 pozitivnih (ženske in moški)

od 285 pozitivnih

bolni	156
zdravi	129

BRCA1/2 pozitivne družine, n=148



BRCA1/2 pozitivni

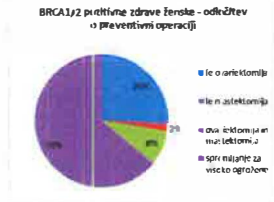


REZULTATI - OIL (jan. 1999- nov. 2011)



od 156 bolnih, 146 bolnih pozitivnih žensk
n=146

le ovariectomija	27
le mastektomija	6
ovariectomija in mastektomija	19
ni podatka o op., se spremljajo	94



zdrave pozitivne ženske: 105

n=105

le ovariectomija	27
le mastektomija	2
ovariectomija in mastektomija	11
spremljanje za visoko ogrožene	65

REZULTATI - OIL (jan. 1999- nov. 2011)

med pozitivnimi bolnicami

bolne, TN	46
bolne, ostalo	42
ni podatka o HR/ali drugi raki	58

hormonski status raka dojke pri BRCA pozitivnih bolnicah

TN= trojno negativni RD
HR=hormonski receptorji



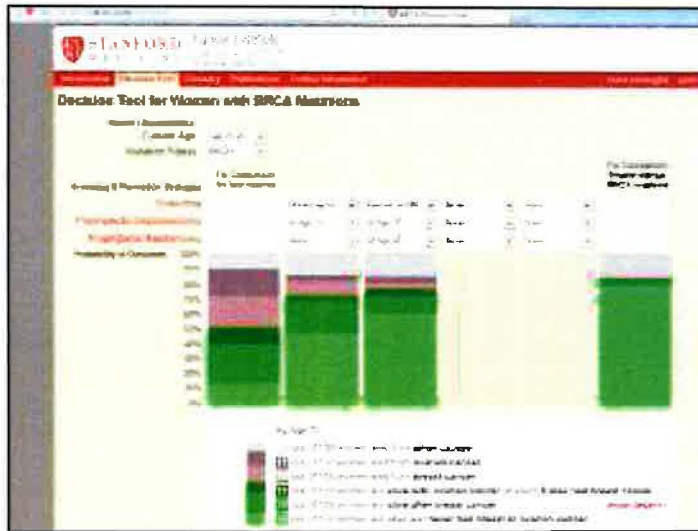
BRCA1/2 pozitivni RD - hormonski status

bolne, trojno negativne | bolne, ostale kombinacije



N=88

bolne, trojno negativne	46
bolne, ostale kombinacije	42



Therapeutic implications

- BRCA1 mutant cancers are predominantly
- basal type (mRNA expression arrays)
- triple negative (ER, PR, HER2 neu)



- Transgenic mice that lack BRCA1 and p53 develop breast cancers with a triple negative phenotype that are very sensitive to cisplatin and these do not readily develop resistance

High chemosensitivity

- If resistant: fast and unrelenting disease progression through multiple sequential treatments

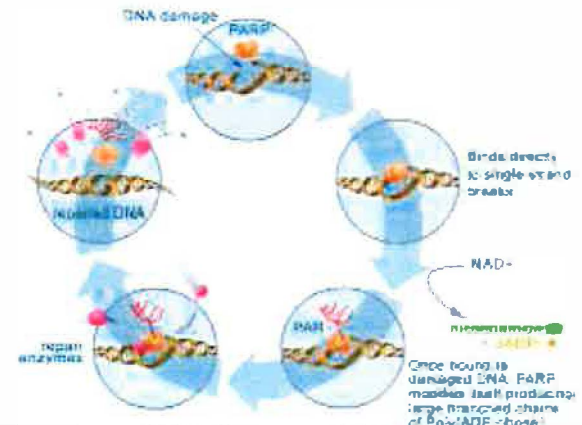
Specific therapeutic targeting

•Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)

- 17 members with very different structures and functions
- One important function: repair of single-strand DNA nicks (BER)

- PARP-1 is principal isoform
- PARP-2 and other PARP members constitute the residual activities (10%) when PARP-1 is inhibited

Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP)

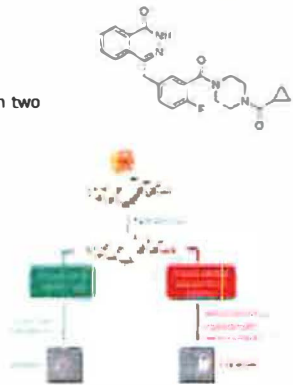


Synthetic lethality

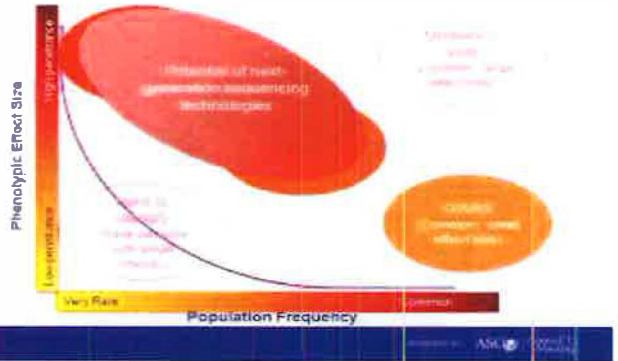
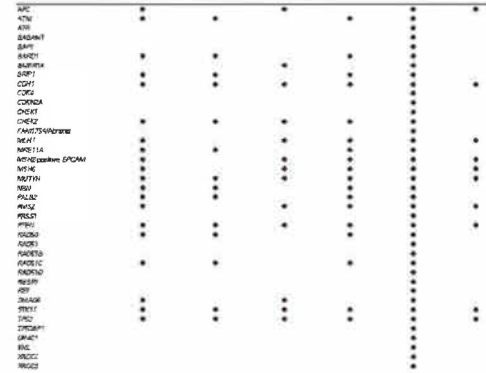
"Synthetic lethality" : lethal synergy between two otherwise nonlethal events

1. PARP inhibitor
DNA single-strand breaks -> DSB

2. Genetic loss of function for DSB repair
accumulation of DNA double-strand breaks
= lethal



Multiplex genetic testing Domcheck JCO 2013



Presented By Zsofia Kinga Stadler, MD at 2013 ASCO Annual Meeting

BRCA1/2 mutation carriers already affected with breast cancer face the continued risk of developing new primary breast cancers.

Reported risks for metachronous primary contralateral breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers range from approximately 25% to 40% and is significantly higher than in women with sporadic breast cancer.

In addition, late ipsilateral recurrences, often in different quadrants from the original tumors have been observed in affected women with BRCA1/2 mutations, who undergo breast-conserving therapy.

Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, Ben-David MA, Friedman E, Solin LJ, Harris EE, Geffney DK, Haffty BG, Dawson LA et al: Ten-year multihistotubional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. J Clin Oncol 2006, 24(16):2437-2443.

Breklemans CT, Seynaeve C, Menke-Pluymers M, Bruggenwirth HT, Tilanus-Linthorst MA, Bartels CC, Kriege M, van Geel AN, Crepin CA, Blom JC et al: Survival and prognostic factors in BRCA1-associated breast cancer. Ann Oncol 2006, 17(3):391-400.

Robson M, Levin D, Federici M, SetagoPan J, Bogalminy F, Heerdt A, Borgen P, McCormick B, Hudis C, Norton L et al: Breast conservation therapy for invasive breast cancer in Ashkenazi women with BRCA gene founder mutations. J Natl Cancer Inst 1999, 91(24):2112-2117.

Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathera P, Smith TE, Turner BC, Glazer PM, Ward B, Carter D, Matloff E et al: Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. Lancet 2002, 359(9316):1471-1477.

Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, Olapade OI, Eisen A, Weber B, McEneaney J et al: Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol 2004, 22(12):2328-2335.

Women from high-risk families and are diagnosed with breast cancer often wish to undergo BRCA1/2 testing prior to making treatment decisions.

Women who test positive may choose to undergo bilateral mastectomy since they have an increased risk of ipsilateral and contralateral breast cancer, even if they are candidates for breast conservation therapy (BCT).

As noted by several studies BCT appears to be as effective a local treatment option in mutation carriers as in women with sporadic breast cancer.

Data reveals that there is also no evidence to suggest that patients with BRCA-related breast cancers are more radiosensitive or susceptible radiation-associated complications.

In the absence of known genetic mutations, therefore patients with strong family histories who are diagnosed at young ages (<35 years) with estrogen receptor-negative index tumors appear to have a higher incidence of contralateral breast cancer as well. However, for these patients who are opting for risk reduction surgery, this information is very relevant and is strongly counterbalanced by the prior experience of breast cancer, its consequences and having experienced surgery before.

Schwartz MD, Lerman C, Brogan B, Fekete BH, Halbert CN, DeBarco T, Lawrence W, Main D, Finch C, Magrane C et al: Impact of BRCA1/BRCA2 counsellor spaid testing on newly diagnosed breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2004, 22(10):1823-1829.

Trainer AH, Lewis CB, Tucker K, Weber B, Friedlander H, Waid JL, Jiw JB et al: BRCA mutations testing in determining breast cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2010, 7(12):708-717.

Robson M, Swahn T, McCormick B, Bergen P, Hadda G, Horton L, Offit K: Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a clinic-based series. *Cancer* 2005, 103(1):94-91.

Clahbert C, Hoon A, Gelman R, Hecobello S, Hecht A, Bernstein B, Connolly J, Scheidt S, Silver B, Manola J et al: Family history and treatment outcome in young women after breast-conserving surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1996, 16(6):2649-2651.

Carico-Estey MC, Barile M, Gentilini OD, Botteri E, Rotomez H, Sagona A, Farante G, Galimberti V, Luzzi A, Veronesi P et al: Breast-conserving surgery in BRCA1/2 mutation carriers: are we approaching an answer? *Ann Surg Oncol* 2009, 16(12):3380-3387.

The patho-physiological characteristics of BRCA1-associated breast tumors are important for prognosis. BRCA-associated breast cancers are suggested to have accelerated growth and a high-proliferation status. Also, there is no expected correlation of the tumour size with the lymph node status.

These pathological features are associated with a worse prognosis.

It is known that BRCA-associated breast cancers are very often triple-negative (57%) and they are usually treated with adjuvant chemotherapy.

An investigation is still underway, to determine whether BRCA-associated breast cancers should receive a different therapy than sporadic tumors.

For these patients a proposed screening strategy is not safe and therefore for them a preventive mastectomy becomes more relevant. It should be discussed with patients carefully.

Foulds WD, Metcalfe K, Hanna W, Lynch HT, Chaudran A, Tang H, Okabeo D, Weber B, McLennan J, Olivetto JA et al: Disruption of the expected positive correlation between breast tumor size and lymph node status in BRCA1-related breast carcinoma. *Cancer* 2007, 101(9):1561-1572.

Summary adapted from “uptodate”

Management of hereditary breast and ovarian cancer syndrome and patients with BRCA mutations, <http://www.uptodate.com/contents/management-of-hereditary-breast-and-ovarian-cancer-syndrome-and-patients-with-brca-mutations>

Suggested approaches for minimizing this risk include:

- ipsilateral mastectomy and contralateral prophylactic mastectomy,
- prevention with a selective estrogen receptor modulator (SERM), and
- prophylactic bilateral oophorectomy in premenopausal patients

For BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with breast cancer who do not opt for contralateral mastectomy, surveillance with clinical breast examination, mammography, and MRI are recommended, as outlined for presymptomatic carriers.

Role of BRCA1 and BRCA2 in response to systemic therapy

More and more studies suggest that response of BRCA-related breast cancers to systemic chemotherapy is different to response of sporadic tumors.

This theory is based on the understanding of the functions of these genes when DNA is damaged. Functionally intact BRCA1/2 proteins are important for the DNA repair process.

Several studies have suggested a higher than expected response rate to chemotherapy in BRCA1 mutation carriers receiving neoadjuvant chemotherapy for breast cancer, especially when using cisplatin.

Another important process to be further investigated in BRCA1/2 deficient tumors is the poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) pathway.

Byrski T, Huzarski T, Dent R, Gronwald J, Zuziak D, Cybulski C, Kladny J, Gonski B, Lubinski J, Narod SA: Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009, 115(2):359-363.

Chappart PO, Coffin J, Wong N, Perret C, Ghadiran P, Tonin PN, Foulkes WD: A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer. *J Med Genet* 2002, 39(8):608-610.

Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Grzybowska E, Budzyk M, Stawicka M, Mierzwia T, Swiec M, Wisniewski R, Siolek M et al: Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010, 28(3):375-379.

Fourquet A, Stoppa-Lyonnet D, Klrona YM, Sigal-Zanfrani B, Asselain B: Familial breast cancer: clinical response to induction chemotherapy or radiotherapy related to BRCA1/2 mutations status. *Ann J Clin Oncol* 2009, 32(2):127-131.

Arun B, Bayraktar S, Liu DD, Gutierrez-Barrera AM, Atchley D, Puzlitz J, Litton JK, Valero V, Meric-Bernstam F, Hortobagyi GN et al: Response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA mutation carriers and noncarriers: a single-institution experience. *J Clin Oncol* 2011, 29(28):3739-3746.

Eur J Surg Oncol. 2013

Multidisciplinary one-stage risk-reducing gynaecological and breast surgery with immediate reconstruction in BRCA-gene carrier women.

Khadim MF, Eastwood P, Price J, Morrison P, Khan K.

Twenty-two BRCA gene-mutation carrier women underwent one-stage gynaecological and breast risk-reducing surgery and immediate reconstruction between January 2005 and December 2011 at the Belfast City Hospital.

Their mean age was 41.2 years (median 41 years).

The one-stage approach logically proves economical by limiting the time the patients are in the hospital and away from work.

We describe our multidisciplinary team service that is offering safe and economical one-stage risk-reducing surgery and reconstruction to young BRCA gene-mutation carrier women in Northern Ireland.

Reprod Biomed Online. 2013

Views of internists towards uses of PGD.

Klitzman R, Chung W, Marder K, Shanmugham A, Chin LJ, Stark M, Leu CS, Appelbaum PS.

We surveyed 220 US internists, who were found to be divided: many would recommend PGD for cystic fibrosis (CF; 33.7%), breast cancer (BRCA; 23.4%), familial adenomatous polyposis (FAP; 20.6%), and familial hypertrophic cardiomyopathy (FHC; 19.9%) and a few for sex selection (5.2%); but in each case, >50% were unsure.

Of those surveyed, 4.9% have suggested PGD to patients. Only 7.1% felt qualified to answer patient questions.

Internists who would refer for PGD completed medical training less recently and, for CF, were more likely to have privately insured patients and patients who reported genetic discrimination. Physicians more likely to refer for BRCA and FAP were less likely to have patients ask about genetic testing.

This quantitative study suggests that internists often feel they have insufficient knowledge and may refer for PGD based on limited understanding.

They view possible uses of PGD differently, partly reflecting varying ages of onset and disease treatability. Internists should be made aware of the potential benefit of PGD, but also be taught to refer patients, when appropriate, to clinical geneticists who could then refer the patient to an IVF/PGD team.

Breast cancer in women at high risk: the role of rapid genetic testing for BRCA1 and 2 mutations and the consequences for treatment strategies

Francken et al. Breast 2013

Specific clinical questions rise when patients, who are diagnosed with breast cancer, are at risk of carrying a mutation in BRCA1 and -2 gene due to a strong family history or young age at diagnosis.

These questions concern topics such as:

1. Timing of genetic counseling and testing,
2. Choices to be made for BRCA1 or -2 mutation carriers in local treatment, contralateral treatment, (neo)adjuvant systemic therapy, and
3. The psychological effects of rapid testing.

The knowledge of the genetic status might have several advantages for the patient in treatment planning, such as the choice whether or not to undergo mastectomy and/or prophylactic contralateral mastectomy.

The increased risk of developing a second breast cancer in the ipsilateral breast in mutation carriers, is only slightly higher after primary cancer treatment, than in the general population.

Prophylactic contralateral mastectomy provides a substantial reduction of contralateral breast cancer, although only a small breast cancer specific survival benefit.

Patients should be enrolled in clinical trials to investigate (neo)-adjuvant drug regimens, that based on preclinical and early clinical evidence might be targeting the homologous recombination defect, such as platinum compounds and PARP inhibitors.

If rapid testing is performed, the patient can make a well-balanced decision. Although rapid genetic counseling and testing might cause some distress, most women reported this approach to be worthwhile.

Hastings Cent Rep. 2013

Googling a patient.

Volpe R, Blackall G, Green M, George D, Baker M, Kauffman G.

The twenty-six-year-old patient requested a prophylactic bilateral mastectomy with reconstruction because of an extensive family history of cancer.

She reported that she had developed melanoma at twenty-five; that her mother, sister, aunts, and a cousin all had breast cancer; that a cousin had ovarian cancer at nineteen; and that a brother was treated for esophageal cancer at fifteen.

The treating team was skeptical about this history, and they could find no documentation of the patient's reported melanoma. The surgeon wrote the patient's primary care physician, explaining that he had seen the patient and planned to proceed with the bilateral mastectomy and reconstruction.

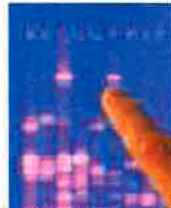
The primary care physician responded that he was unable to substantiate several of the patient's claims; some of his colleagues believed the family history to be fabricated. Trying to make sense of the discrepancies, the genetic counselor called a counselor colleague who had met with this patient. The colleague suggested that the in-house genetic counselor "google" the patient.

The search revealed two Facebook pages linked to the patient. In one, apparently a personal profile, the patient stated that in addition to battling stage four melanoma, she had recently been diagnosed with breast cancer. She provided a link to a site where she solicited donations to attend a summit for young cancer patients. The other Facebook page featured numerous pictures of her with a bald head, as though she has been through chemotherapy. The genetic counselor showed the Facebook pages to the surgeon, who then decided not to operate.

Should health care professionals "google" their patients?



European
Academies
Science Advisory
Council



Credit: David Parker / Science Photo Library

Direct-to-consumer genetic testing | October 2012 |

"The disorders that most commonly afflict us, from heart disease to cancer, are usually the result of variation not in one but in **many genes**, with each contributing only a small amount of genetic susceptibility.

Moreover, they do not act in isolation but in concert with environmental or other non-genetic factors.

So, in these common but complex disorders, the predictive importance to an individual of a genetic test is usually, by itself, **severely limited**"

The European Academies Science Advisory Council (EASAC) and the Federation of European Academies of Medicine conclude that, on the whole, DTC GT currently

has little clinical value and may, on occasion, be harmful.

At present, they would therefore not encourage EU citizens to use DTC GT, particularly **if citizens have symptoms** of any kind or know themselves to be at increased risk of a disease.

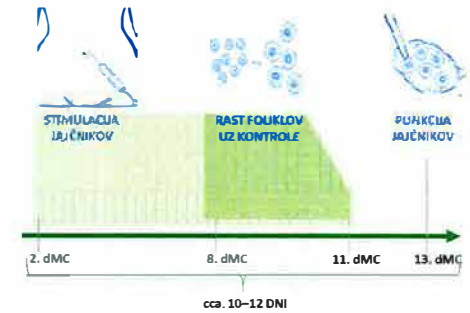
All varieties of genetic testing require appropriate professional advice.

HRANJENJE GENETSKEGA MATERIALA PRI BOLNICAH Z RAKOM DOJK

Eda Vrtačnik Bokarij



POSTOPEK ZUNAJTELESNE OPLODITVE

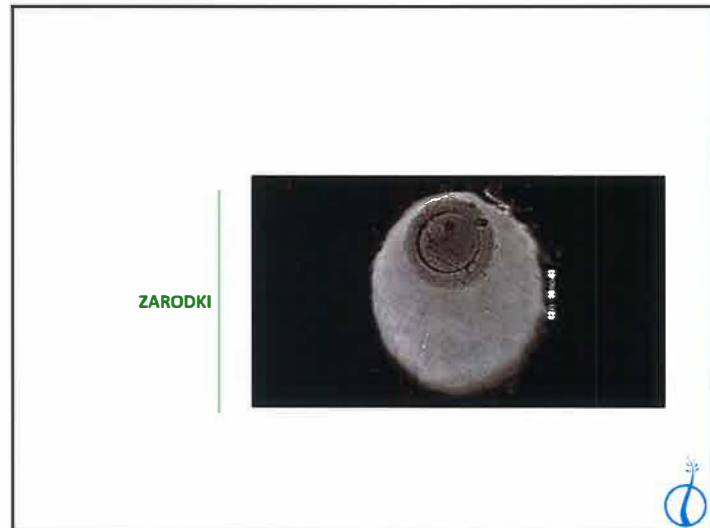
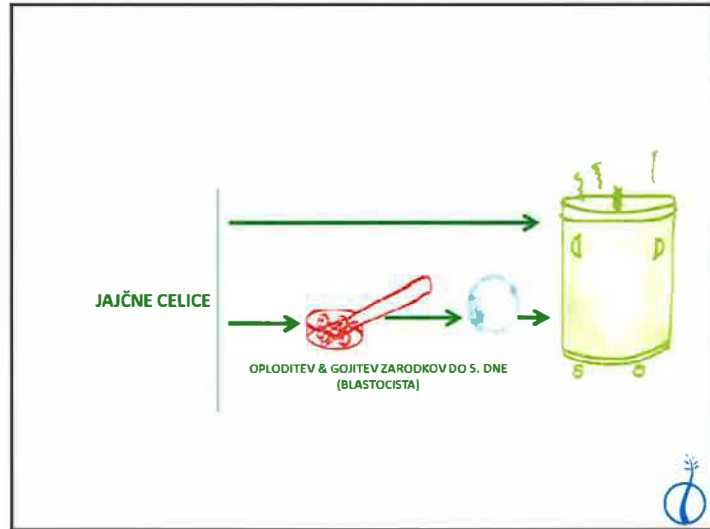
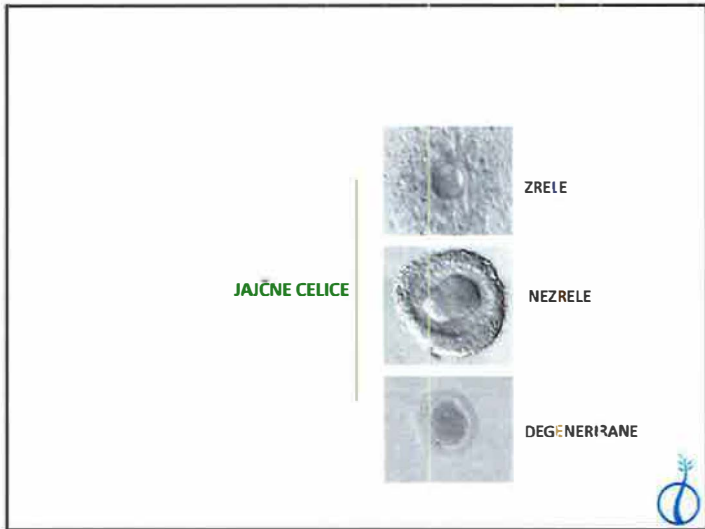


UZ KONTROLE RASTI FOLIKLOV & STOP INJEKCIJA



UZ PUNKCIJA





ZAMRZOVANJE



NAŠA DEJAVNOST



2 VPLIV ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA NA PLODNOST



KEMOTERAPIJA VPLIV ONKOLOŠKEGA RADIOTERAPIJA ZDRAVLJENJA NA PLODNOST



VPLIV ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA NA PLODNOST

zmanjšujejo število primordiarnih foliklov
in vplivajo na kakovost jajčnih celic

v odvisnosti od

vrste citostatika in odmerka
starosti

ionizirajoče sevanje
povzroči okvaro jajčnika

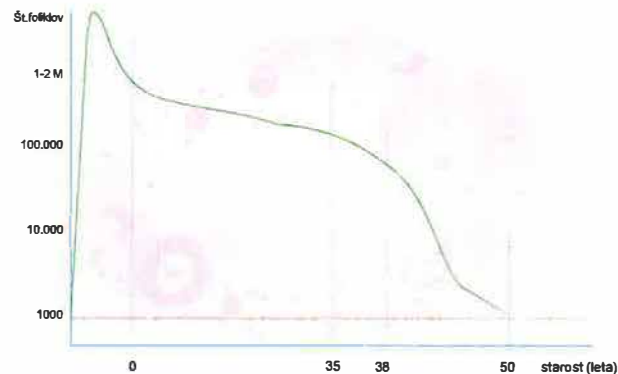
v odvisnosti od

sevalnega odmerka in
starosti

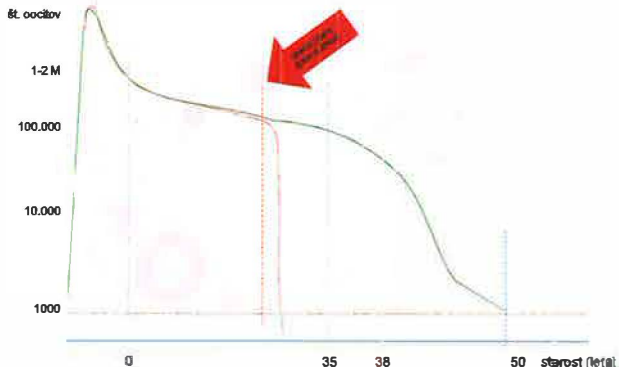
*Himeitrie-Bray R, Peters H and Faber M (1978) Morphological study of the ovaries of Intraemic children, Br J Cancer 39, 82-87



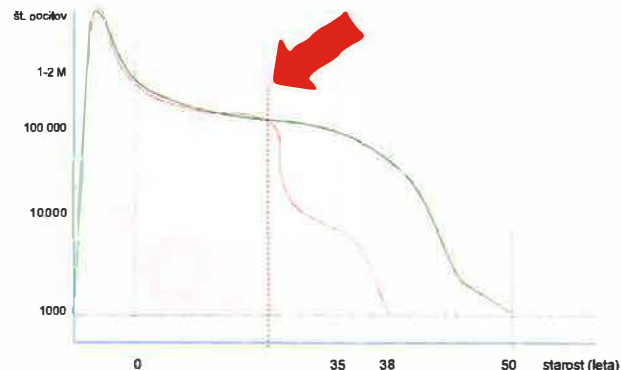
VPLIV STAROSTI NA PLODNOST



VPLIV ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA NA PLODNOST



VPLIV ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA NA PLODNOST



VPLIV ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA NA PLODNOST



M. Ribič. Ohranjanje plodne sposobnosti pri onkoloških bolnicah. Zdravstveni vestnik



AMENOREJA = NEPLODNOST

po ONKOLOŠKEM ZDRAVLJENJU

po ONKOLOŠKEM ZDRAVLJENJU

MENSTRUACIJA ≠ PLODNOST

po ONKOLOŠKEM ZDRAVLJENJU

po ONKOLOŠKEM ZDRAVLJENJU



3 RAK DOJKE



PROTOKOL ZA BOLNICE Z RAKOM DOJKE

RAK DOJKE

primarna operacija in posledična adjuvantna kemoterapija:
– 2–4 tedne časa

– teoretično možne vse oblike hranjenja genetskega materiala



*Fertility preservation in ovarian: a practical guide to assisted reproductive techniques and oocyte banking in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEK



PROTOKOL ZA BOLNICE Z RAKOM DOJKE

RAK DOJKE

problem: **hormonsko pozitivni receptorji**

teoretično napredovanje bolni zaradi povišanega estradiola

rešitev: protokol z inhibitorji aromataze

*79 bolnic po stimulaciji ri imelo povišanega tveganja za relaps bolezni

svetovanjel

Adria A, Coates AS, Arora M, Ohno S (2009) Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and estradiol in premenopausal women with breast cancer: a prospective controlled study. J Clin Oncol 26:2630-2635



PROTOKOL ZA BOLNICE Z RAKOM DOJKE

RAK DOJKE

neoadjuvantna kemoterapija:

- stimulacija jajčnikov ni priporočljiva
- ev. shranjevanje tkiva jajčnika*



TKIVO JAJČNIKA

raziskovalna dejavnost, 25 nosečnosti

laparoskopski pristop (biopsija/ooforektomija)

histološki pregled (izključitev malignih celic, gotota foliklov)

3 dni

edina možnost pri prepupertalnih deklicah,
pomanjkanje časa
nedovoljeno stimuliranje jajčnikov



*Schmidt KT, Rosenblatt M, Ernst E, Loft A, Andersen AN, Dueholm M, Ottosen C, Andersen CY (2010) Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in 12 women with chemotherapy-induced premature ovarian failure: the Danish experience. Fertil Steril (in press)



TKIVO JAJČNIKA



*Schmidt KT, Rosenblatt M, Ernst E, Loft A, Andersen AN, Dueholm M, Ottosen C, Andersen CY (2010) Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in 12 women with chemotherapy-induced premature ovarian failure: the Danish experience. Fertil Steril (in press)



TKIVO JAJČNIKA

retransplantacija po ozdravitvi



maturacija nezrelih celic

*Schmidt KT, Rosendahl M, Ernst E, Loft A, Andersen AN, Dueholm M, Ottosen C, Andersen CY (2010) Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in 12 women with chemotherapy-induced premature ovarian failure: the Danish experience. Fertil Steril (Epub ahead of print)



NAČINI HRANJENJA GENETSKEGA MATERIALA

STAROST
OVARIJSKA REZERVA



38/40 let



38/40let



35/38 let



4 USPEŠNOST



JAJČNE CELICE & ZARODKI

TEORETIČNE ALI
DEJANSKE MOŽNOSTI
ZA POTOMSTVO?
zarodki



12 CELIC NA STIMULACIJO



OPLODITEV:

7 ZARODKOV (63,3 %)



PREŽIVETJE 6 ZARODKOV (90 %)



2X NOSEČNOST (30 %)



JAJČNE CELICE & ZARODKI

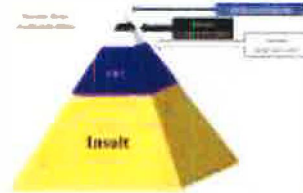
TEORETIČNE ALI
DEJANSKE MOŽNOSTI
ZA POTOMSTVO?
jajčne celice



12-16 oelic



NOSEČNOST



Current approach to fertility
preservation by embryo
cryopreservation

V letošnjem letu smo obravnavali
17 bolnic:
10 rak dojke
5 limfom
1 levkemija
1 Ewingov sarkom

Odstopilo jih je 7:
starost
strah
versko
zdravstvena nezmožnost



5 SVETOVANJE & KONZILIJ



SVETOVANJE & KONZILIJ

KONZILIJ ZA HRANJENJE
GENETSKEGA
MATERIALA

ginekolog, embriolog, onkolog

v 24 urah po klicu



KAKO DO NAS?



01-522-62-61
01-522-62-60

vsak delovni dan med 8.00 in 14.00

info@reprodukcija.si

"koordinator": sprejem in koordiniranje onkoloških bolnic



KONZILIJ ZA HRANJENJE GENETSKEGA MATERIALA

INTRINZIČNI DEJAVNIKI	EKSTRINZIČNI DEJAVNIKI
diagnoza in prognoza (več kot 50% 5-letno preživetje)	predvideno zdravljenje (nizko, srednje, visoko tveganje za okvaro jajčnika)
zdravstveno stanje bolnice (spособnost za postopek)	čas
določitev zaloge jajčnika	partner



SVETOVANJE & KONZILIJ

SVETOVANJE

- vplivi onkološkega zdravljenja na plodnost
- predstavitev postopkov, zapletov in uspešnosti
- vpliv naših postopkov na onkološko zdravljenje
- po predhodnem konziliju za hranjenje genetskega materiala



prof. dr. Edo Vrhovčan Bekac, dr. med.
urobodolnica Kliničnega oddelka za reprodukcijo



KONTAKTIRAJTE NAS

01 522 62 60 ali 01 522 62 61
vsak delovni dan med 8.00 in 14.00

info@reprodukcija.si

Na spletni strani www.reprodukcija.si lahko dobite več informacij o naših storitvah in se prijavite na naša srečanja. Če imate kakršnakoli vprašanja, se lahko obrnete na našo strokovno ekipo. Vse informacije so namenjene le informativnim namenom in ne predstavljajo zdravniškega nasveta. Za več informacij se obrnite na našo strokovno ekipo. Vse informacije so namenjene le informativnim namenom in ne predstavljajo zdravniškega nasveta. Za več informacij se obrnite na našo strokovno ekipo.



www.reprodukcija.si



HVALA ZA POZORNOST

01-522-62-61
01-522-62-60

vsak delovni dan med 8.00 in 14.00

info@reprodukcija.si



NOSEČNOST IN RAK DOJKE

dr. Marina Mencinger dr. med.
Onkološki Inštitut Ljubljana

INCIDENCA RAKA DOJKE PRI MLADIH ŽENSKAH?

REDEK POJAV

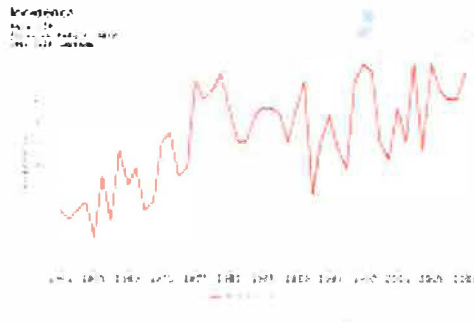
Table 1. Rate of Breast Cancer as a Function of Age in White Women in the United States (1973-2004)

Age (yr)	Rate (per 100,000)
15	0.0
20	0.0
25	0.0
30	0.0
35	0.0
40	0.0
45	0.0
50	0.0
55	0.0
60	0.0
65	0.0
70	0.0
75	0.0
80	0.0

Rak dojke je najpogostejši rak pri mladih ženskah in nosečnicah. Velika večina mladih žensk z rakom dojke živi dolgo.

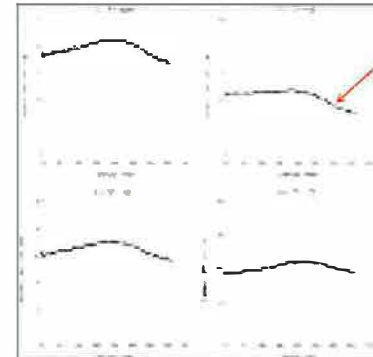
Cancer Facts and Figures, American Cancer Society, 2012; Anders, Seminars in Oncology, 2009;

INCIDENCA RAKA DOJKE V SLOVENIJI PRI ŽENSKAH mlajših od 35 let



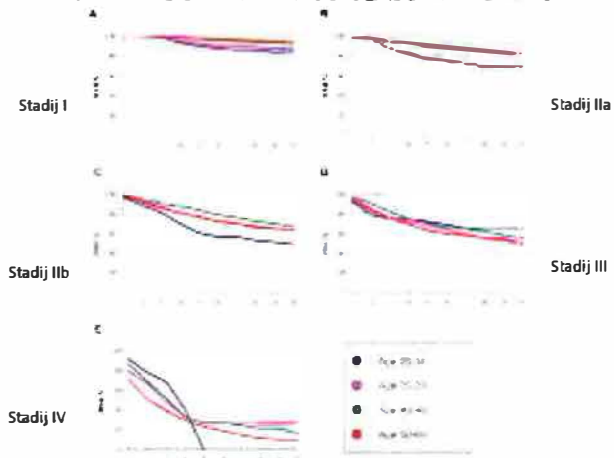
Register raka, Slovenija

UMRLJIVOST PRI MLAJŠIH BOLNIKAH Z RAKOM UPADA



Bosetti et al. Breast 2011

MLADE BOLNICE IMAJO SLABŠE PREŽIVETJE



Fredholm, PLoS ONE, 2009

KARAKTERISTIKE RAKA DOJKE PRI MLADIH ŽENSKAH

- RAZMERJE HISTOLOŠKIH VRST V PRID BOLJ AGRESIVNIM
Pri mladih ženskah **višja prevalenca tumorjev visokega gradusa, trojno negativnih in Her-2 pozitivnih tumorjev.**
- Večji delež **primarno metastatske oblike raka**
(20% vs. 3%, respectively, $P = 0.0007$).

Starost je neodvisni napovedni dejavnik...

.... kar kaže na posebne molekularne značilnosti tumorjev v tem obdobju.

Anders CK, JCO, 2008, 2011. Paluch-Shimon S. Am J Clin Oncol 2011

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA POJAV RAKA DOJKE PRI MLADIH ŽENSKAH

VEČJE TVEGANJE:

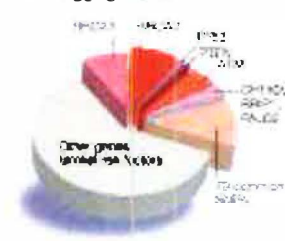
DRUŽINSKA OBREMENJENOST (BRCA1, BRCA2, PTEN, p53)

Izpostavljenost ionizirajočem sevanju.

Obdobje po nosečnosti (10 let?)

Oralni kontraceptivi-manjše tveganje

Contribution of tumor genes to lifetime aggregation of breast cancer



Couch, Vachon, Mayo Clinics

MANJŠE TVEGANJE:

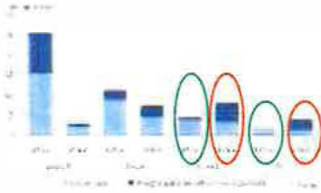
Debelost?

S ČIM SE SOOČA MLADA ŽENSKA Z RAKOM NA DOJKI



ODLAGANJE MATERINSTVA

Živorojeni po starosti matere, Slovenija



	1982	1992	2002	2011	2012
Živorojeni otroci	28.894				21.938
Povprečna starost matere					
vseh otrok	25,4	26,4	28,8	30,4	30,5
prvega otroka	23,1	24,2	27,2	28,8	27,9

SURS; IVZ

OHRANJANJE PLODNI PRED MLADIH BOLNIKI Z RAKOM

KOGA NAPOTIMO NA KONZILIJ ?

Bolnice z rakom v reproduktivnem obdobju, pri katerih zdravljenje raka predstavlja tveganje za zmanjšano plodnost oz izgubo le-te in ki želijo tovrstno svetovanje.

VLOGA ONKOLOGA:

- Svetovanje o vplivih zdravljenja na plodno sposobnost
- Svetovanje o tveganju za ponovitev raka
- Pravočasna napotitev na multidisciplinarni konzilij (ginekolog, embriolog, onkolog)
- Napotitev do psihologa ob psihičnem stresu.
- Prilagoditev onkološkega zdravljenja?
- Dokumentiranje posveta v zapisih

VPRAŠANJA MLADIH ŽENSK Z RAKOM

Ali in v kakšni meri bo zdravljenje raka vplivalo na plodnost pri meni?

Kako lahko ohranim plodnost?

Ali tvegam, da se rak ponovi, če zanosim?

Ali je stimulacija jajčnikov varna?

Kdaj lahko poskušam zanositi po /med zdravljenjem?

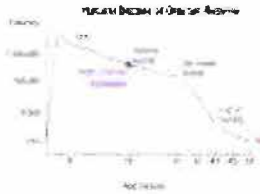
So genetske okvare pri plodu pogostejše po zdravljenju raka?

OCENA PLODNE SPOSOBNOSTI JE TEŽAVNA

Plodna sposobnost pred zdravljenjem
Starost
Vrsta KT in odmerki
Genetski polimorfizmi

Anti-Müllerjev hormon – napovednik ovarijske rezerve.

VPLIV OBSEVANJA, HORMONSKIH IN TARČNIH ZDRAVIL NA PLODNOST



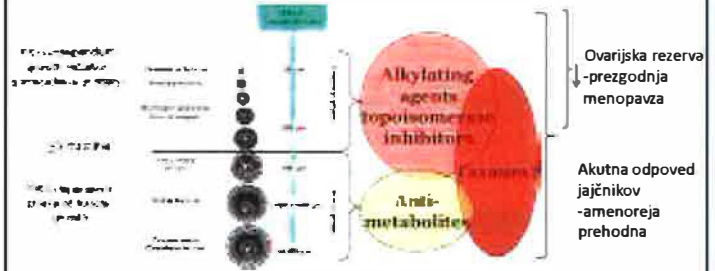
Kemoterapija

1. Akutna odpoved jajčnika.
2. Zrnanjšana rezerva jajčnika in posledična prezgodnja menopavza ter neplodnost

Transtuzumab } Ne vplivata na pojav amenoreje.
 Obsevanje dojke }
 Tamoksifen-manjša verjetnost povrnitve menstrualnega cikla

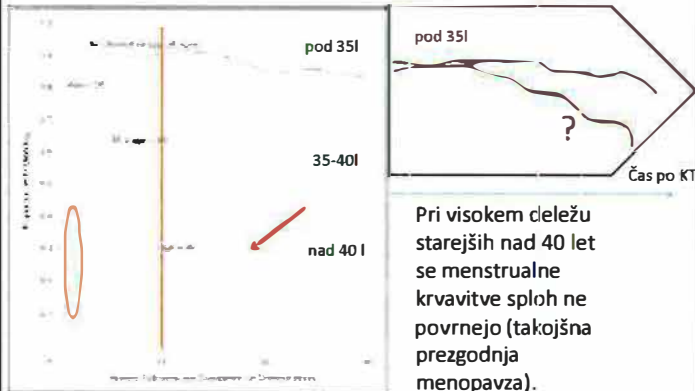
Fornier M, Cancer 2005, Sukumvanich P, Cancer 2010

VPLIV CITOSTATIKOV NA JAJČNE FOLIKLE



Rodriguez-Wallberg, The Oncologist, 2013

MENSTRUALNE KRVAVITVE PO KT GLEDE NA STAROST



Pri visokem deležu starejših nad 40 let se menstrualne krvavitve sploh ne povrnejo (takojšna prezgodnja menopavza).

Petrek et al. JCO, 2006; Sukumvanich P, Cancer, 2010

KOLIKŠEN DELEŽ ZELO MLADIH ŽENSK, ZDRAVLJENIH S KT DOŽIVI PREZGODNJO MENOPAVZO



Register raka, Slovenija: 84 žensk z diagnozo zgodnji rak dojke (1962-2009), ki so bile ob dg stare 30 let in manj.

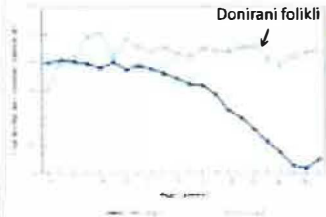
42 je prejelo KT.

Prezgodnja menopavza (40 let in manj), (8 prejelo CMF, 2 pa antracikline)

Podatke zbrala dr. Jasna But

KOLIKŠEN JE VPLIV ZDRAVLJENJA RAKA NA PLODNOST PRI 25 LETNI ŽENSKI?

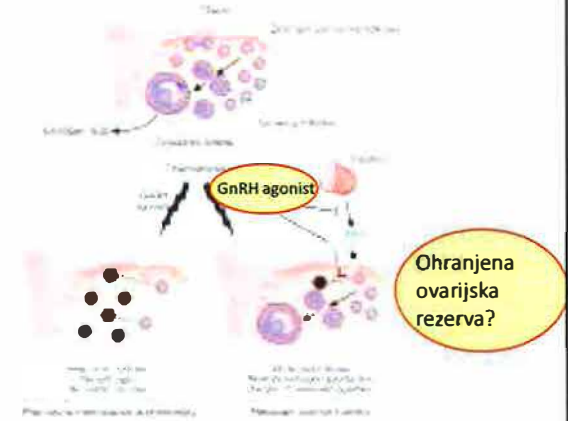
Ali je smiselna napotitev k specialistu za reprodukcijo?



Starost jajčnih celic in ne starost maternice je odločilni faktor pri uspešnosti zanositve!

Luke B, NEJM, 2012
Sushma PS, Apollo Medicine 2012

OHRANJANJE PLODNOSTI –OHRANITEV JAJČNIH FOLIKLOV PRED TOKSIČNIMI UČINKI CITOSTATIKOV



Min XU, Nature Medicine, 2011

SUPRESIJA JAJČNIKOV Z GONADOTROPINI-NAČIN OHRANJANJA PLODNOSTI?

Več raziskav (randomizirane kot nerandomizirane).

Kontradiktorni izsledki. Vloga LHRH agonistov pri zaščiti delovanja jajčnikov ostaja nejasna in se rutinsko ne priporoča.

SLABOSTI RAZISKAV:

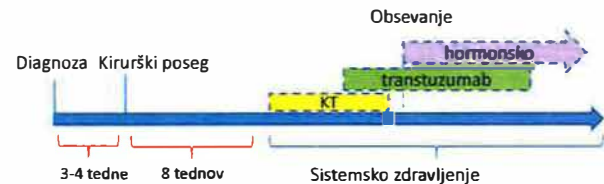
Uporaba menstrualnih ciklov kot merilo ovarijske funkcije (namesto AMH?).

Vključitev žensk starejših od 40 let.

Malo podatkov o zanositvah.

N. H. Turner, A. Annal Oncol 2013

KDAJ JE NAJPRIMERNEJŠI ČAS ZA STIMULACIJO JAJČNIH CELIC?



Zgodnja napotitev pred kirurškim posegom omogoča večkratno stimulacijo jajčnikov in več jajčnih celic.

BRCA pozitivni imajo slabši odgovor na stimulacijo jajčnikov.

Lee, JCO, 2009

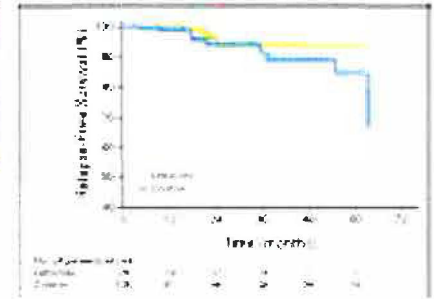
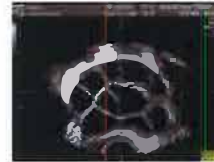
PROTOKOL ZA STIMULACIJO JAJČNIH CELIC Z LETROZOLOM IN GONADOTROPINI PRI BOLNICAH Z RAKOM DOJKE



V povprečju je časovno obdobje stimulacije jajčnikov in pridobitve jajčnih celic 2 tedna.
Stimulacija jajčnih celic lahko poteka neodvisno od menstrualnega ciklusa.

Azim A et al. JCO, 2008; Sonmezler M, Fertil Steril, 2011

VARNOST STIMULACIJE JAJČNIKOV?



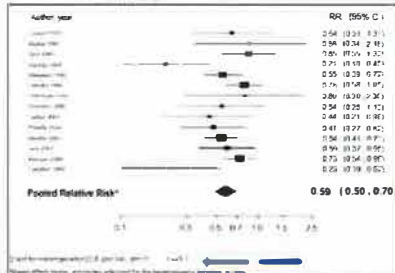
SLABOSTI: kratek čas opazovanja-2 leti

STIMULACIJA JAJČNIKOV SE ZDI VARNA V OPAZOVANEM ČASU.

Azim A et al. JCO 2009

TVEGANJE ZA PONOVIŠE RAKA OB ZANOSITVI

Celokupno preživetje



Boljše?? preživetje, če zanosile

CELOKUPNO PREŽIVETJE BOLNIC, KI SO ZANOSILE PO ZDRAVLJENJU RAKA JE PRIMERLJIVO s kontrolno skupino.

Raziskava ni proučevala učinek nosečnosti na zgodnji čas po nosečnosti (prvi dve leti).

Azim et al, Eur J Cancer, 2012

METAANALIZA:
14 retrospektivnih raziskav,
1244 nosečih
18145 kontrol

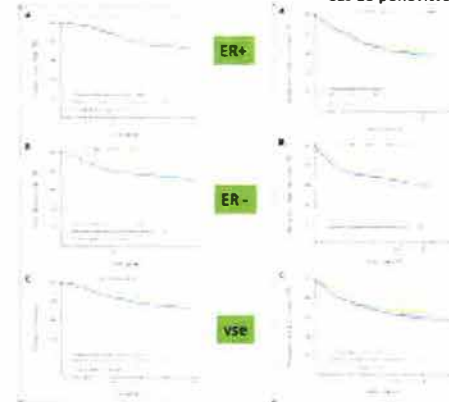
SLABOSTI:
Neznan ER, HER2 status

Podanaliza:
Če upoštevamo samo kontrole brez znakov za relaps ob zanositvi-izgine navidezno zaščitni učinek nosečnosti!

ZANOSITEV PO ZDRAVLJENJU RAKA DOJKE hormonsko odvisen rak dojke

Celokupno preživetje

Čas do ponovitve



zanosile

niso zanosile

Nosečnost ni zaščitna in ne prinaša povečanega tveganja za ponovitev bolezni.

Azim H A et al. JCO 2013;31:73-79

GENETSKE OKVARE PRI PLODU?

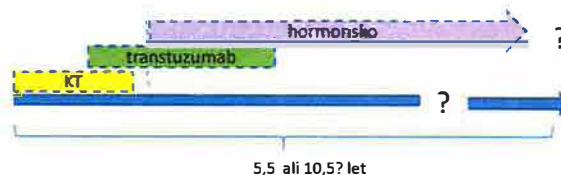
ZDRAVLJENJE RAKA PO MODERNIH PROTOKOLIH NE PRINAŠA POVEČANEGA TVEGANJA ZA GENETSKE BOLEZNI PRI PLODU SPOČETEM PO ZDRAVLJENJU. Izjema švedska populacijska študija (nekaj več malformacij pri plodu).



Dalberg, PLoS Medicine, 2006
Green, JCO, 2009

OPTIMALNI ČAS ZA ZANOSITEV PO ZDRAVLJENJU RAKA

- 3-6 (6-12) m po zaključenem sistemskem zdravljenju
- 2 leti po postavitvi diagnoze
- po zaključenem hormonskem zdravljenju; (vsaj 2-3 leta!)
- transtuzumab in potencialno tamoksifen sta teratogena!



Raziskava v teku: BIG NABC: VARNOST PREKINITVE DOPOLNILNEGA HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA zaradi planirane nosečnosti.

PRIPOROČAJO SE PREISKAVE ZA ZAMEJITEV BOLEZNI PRED NAČRTOVANO ZANOSITVIJU.

Cardoso F, Eur J Cancer, 2012

RAK DOJKE MED NOSEČNOSTJO



- 1 na 3000 nosečnic zbolí za rakom dojke.
- Histološke karakteristike podobne kot pri isti starostni skupini.
- Odkrit pozno.

ALI JE PROGNOZA RAKA DOJKE MED NOSEČNOSTJO RES SLABŠA?

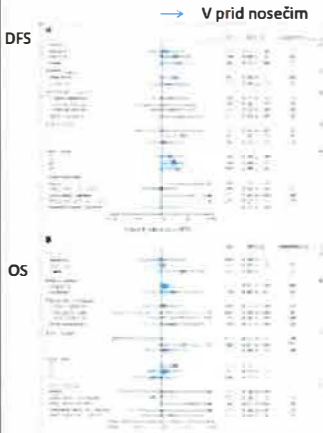
METAANALIZA: 30 raziskav (retrosp, case control, populacijskih)
3628 bolnic, 37100 kontrol

SLABOSTI: vključen PABC (nosečnost
in eno leto po nosečnosti)

PRIM. CILJ: CELOKUPNO PREŽIVETJE
SEK. CILJ: ČAS DO PONOVIIVTE

RAK V NOSEČNOSTI,
PREDVSEM PA PRVO LETO PO
PORODU IMA SLABO
PROGNOZO

PROGNOZA NOSEČNIC Z RAKOM DOJKE NI SLABŠA

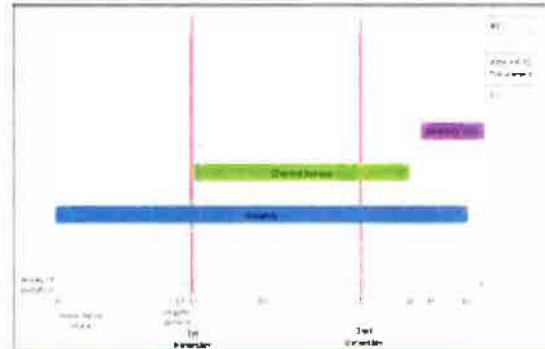


	HR	CI 95%	P
Čas do ponovitve	1,34	0,93-1,91	0,14
Celokupno preživetje	1,19	0,73-1,93	0,51

CELOKUPNO PREŽIVETJE NOSEČNIC Z RAKOM PRIMERLJIVO S KONTROLAMI. NI RAZLOGOV ZA PREZGODNJO PREKINITEV NOSEČNOSTI.

Anant F et al. JCO, 2013

ZDRAVLJENJE RAKA DOJK GLEDE NA GESTACIJSKO STAROST



Prezgodnji porod je povezan z zapleti pri plodu, zato je pomembno, da ženske donosijo do planiranega termina poroda.

Loibl S, Breast Care, 2012

DOJENJE PO RAKU DOJKE



Ni priporočljivo med sistemskim zdravljenjem. Se spodbuja, če je zdravljenje končano.

Pagani O, Breast Cancer Res Treat, 2011

ODGOVORI NA VPRAŠANJA MLADIH ŽENSK Z RAKOM

Več načinov, gonadotropini ne rutinsko.

Kako lahko ohranim plodnost?

Ali in v kakšni meri bo zdravljenje raka vplivalo na plodnost pri meni?

Ja, zavisí predvsem od starosti.

Ali je stimulacija jajčnikov varna?

Kratkotrajni čas (2 leti) opazno zmanjša tveganje za ponovitev bolezni.

Ali tvegam, da se rak ponovi, če zanosim?

Tveganje se z nosečnostjo ne poveča. Rak med nosečnostjo nima slabše prognoze.

Kdaj lahko poskušam zanositi po /med zdravljenjem?

So genetske okvare pri plodu pogostejše po zdravljenju raka?

Nekaj priporočil raziskava s prekinitvijo hormonskega zdravljenja v teku.

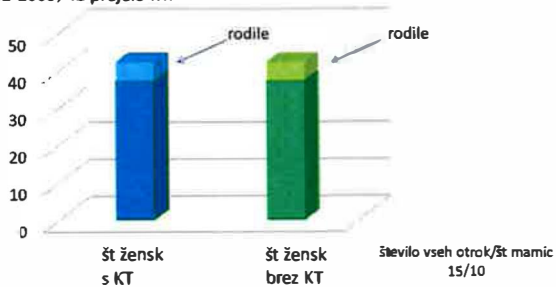
Ne.

ALI LAHKO ZVIŠAMO ŠTEVILO ROJENIH OTROK PRI ŽENSKAH, KI SO PREBOLELE RAKA?

Koliko žensk (16-30 l) je po zdravljenju raka rodilo otroka v Sloveniji?

Register raka: od skupno 214 je 84 žensk z zgodnjim rakom dojke izpolnilo vprašalnik (starost 30 in manj ob diagnozi)

Od 1962-2009, 42 prejelo KT.



Podatke zbrala dr Jasna But

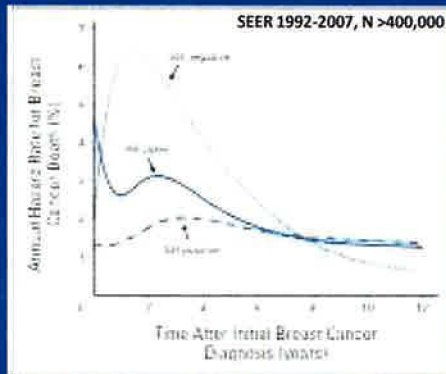
Podaljšano dopolnilno hormonsko zdravljenje pri mladih bolnicah z zgodnjim rakom dojke

Boštjan Šeruga

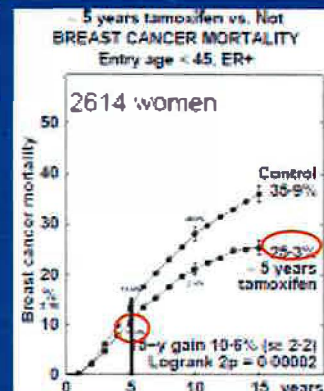
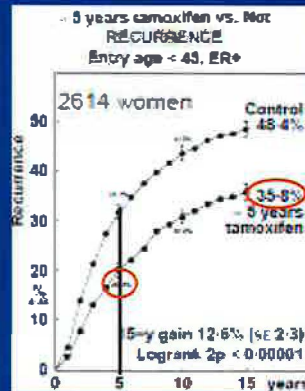
Sektor internistične onkologije
Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, november 2013

Primerjava letnega tveganja za smrt zaradi raka dojke pri ER+ in ER- boleznih

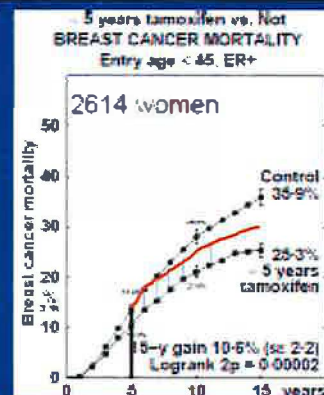
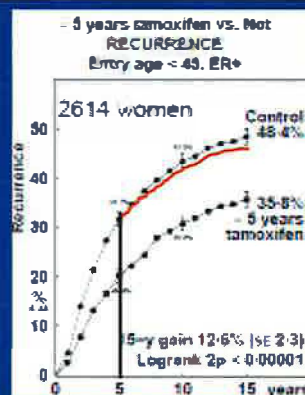


Jatoi et al, JCO, 2011



Pri ER+ boleznih kasni relapsi in smrt zaradi raka dojke pogosti po 5 letih zdravljenja s tamoksifenom

EBCTCG Metaanaliza, Lancet, 2011



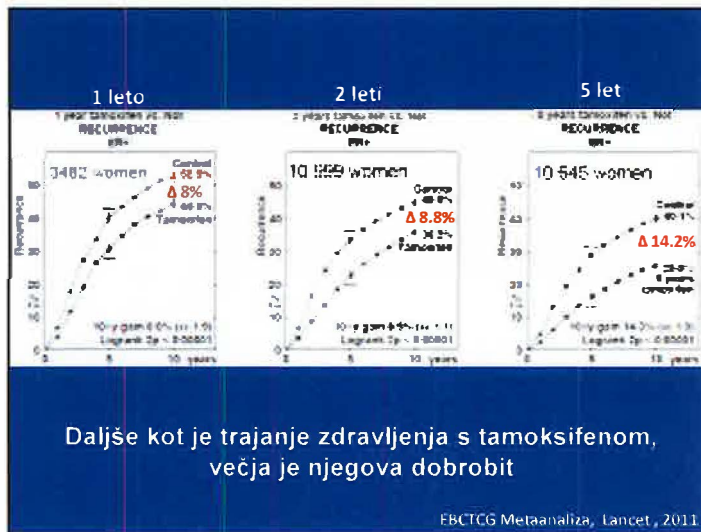
Učinek tamoksifena tudi po zaključenem hormonskem zdravljenju - prenešeni (carry-over) učinek

EBCTCG Metaanaliza, Lancet, 2011

Dobrobit 5-letnega dopolnilnega zdravljenja s tamoksifenom

Zmanjšanje relativnega tveganje za	Število let po diagnozi raka dojke		
	0-4	5-9	10-15
Ponovitev	-47% p<0.0001	-32% p<0.0001	-3% n.s.
Smrt zaradi raka dojke	-29% p<0.0001	-34% p<0.0001	-32% p<0.0001

EBCTCG Metaanaliza, Lancet, 2011



Daljše kot je trajanje zdravljenja s tamoksifenom, večja je njegovalna dobrobit

EBCTCG Metaanaliza, Lancet, 2011

Incidenca in umrljivost zaradi škodljivih učinkov tamoksifena

Meta-analiza (15 let po dg.)	Incidenca		Umrljivost	
	5 let	Niž	5 let	Niž
Endometrijski rak	2,3%*	0.9%	0.2%*	0%
GVT in pljučni embolizmi	-	-	0.1%	0.1%
Cerebrovaskularna bolezen	-	-	1.2%*	0.7%
Srčna bolezen	-	-	3.9%	3.9%

EBCTCG Metaanaliza, Lancet, 2011

Podaljšano dopolnilno hormonsko zdravljenje

ZA

Kasni relapsi pri ER+ boleznih pogosti

PROTI

Preneseni učinek tamoksifena
Škodljivi učinki tamoksifena

Podaljšano (> 5 let) dopolnilno hormonsko zdravljenje s tamoksifenom – zgodnejše raziskave

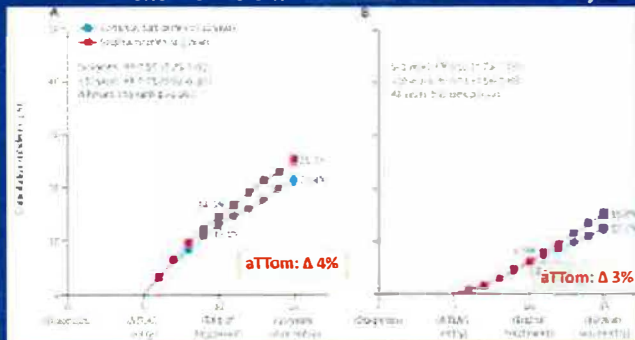
Raziskava	Srednji čas sledenja	N+ (%)	Trajanje zdravljenja	Velikost vzorca ER+ /?	Razmerje obovetov za ponovitve
NSABP-14 Fisher, JNCI, 2001	7 let	0	10 vs. 5 let	1172	1.18 (p=0.41)
ECOG E4181 ECOG E5181 Tomey, JNCI, 1996	9.6 let	100	Nedoločeno vs. 5 let	140	0.33 (p=0.004)
Francoska raziskava Delozier, JCO, 2000	4 leta	65	12-13 mes. vs. 2-3 mes.	2435	0.79 (p=0.03)
Škotska raziskava Stewart, JNCI, 2001	10 let	23	Nedoločeno vs. 5 let	132	0.93 (p=0.85)

Podaljšano dopolnilno hormonsko zdravljenje ATLAS in aTTom

	ATLAS	aTTom
Vse bolnice	12894	6953
ER+	53%	40%
ER-	10%	-
ER neznan	37%	60%
Mlade (< 45 let)	1482 (19%)	?
Pre-menopavzne	10%	?
N+	41%	31%

Absolutna dobrobit podaljšanega dopolnilnega hormonskega zdravljenja s tamoksifenom ATLAS

Ponovitev bolezni N+ 41% Smrt zaradi raka dojke



Davies et al, Lancet 2013

ATLAS	Bolnice z ER+ (n=6864)
Δ v relativnem tveganju za	
Ponovitev raka dojke	-16% (p=0.002)
Katerokoli smrt	-13% (p=0.01)
Smrt zaradi raka dojke	-17% (p=0.01)
Smrt brez ponovitve raka dojke	-9% (p=0.24)

aTTom	Vse bolnice (n=6953)
Δ v relativnem tveganju za	
Ponovitev raka dojke	-15% (p=0.003)
Katerokoli smrt	-6% (p=0.20)
Smrt zaradi raka dojke	-12% (p=0.06)
Smrt brez ponovitve raka dojke	-5% (p=0.40)

Zmanjšanje relativnega tveganja za smrt zaradi raka dojke (ATLAS+aTTom)

	10 vs. 5 let TAM aTTom	10 vs. 5 let TAM ATLAS	10 vs. 5 let TAM aTTom + ATLAS
Leta 5-9	+8% p=n.s.	-8% p=n.s.	-3% p=n.s.
Leta 10+	-25% p=0.007	-25% p=0.002	-25% p=0.0004
Leta skupaj	-12% p=n.s.	-17% p=0.004	-15% p=0.001

Gray et al., ASCO 2013

Zmanjšanje relativnega tveganja za ponovitev in smrt zaradi raka dojke

	5 let TAM vs. Nič Meta-analiza	10 vs. 5 let TAM ATLAS	10 let TAM vs. Nič Kombinacija
Ponovitev			
Leta 0-4	-47%*	0	-47%*
Leta 5-9	-32%*	-10%	-39%*
Leta 10-15	-6%	-25%*	-30%*
Smrt zaradi raka dojke			
Leta 0-4	-29%*	0	-29%*
Leta 5-9	-34%*	-3%	-36%*
Leta 10-15	-27%*	-29%*	-48%*

*Statistično značilno

Davies et al., Lancet 2013

Incidenca in umrljivost zaradi škodljivih učinkov podaljšanega zdravljenja s tamoksifenom

ATLAS (15 let po dg.)	Incidenca		Umrlijivost	
	10 let	5 let	10 let	5 let
Endometrijski rak	3.1%*	1.6%	0.4%	0.2%
Pljučni embolizmi	0.9%*	0.5%	0.2%	0.2%
CVI	3.2%	3.4%	-	-
Ishemična srčna bol.	2.7%*	3.4%	4.0%	4.3%

aTTom (15 let po dg.)	Incidenca		Umrlijivost	
	10 let	5 let	10 let	5 let
Endometrijski rak	2,9%	1,3%	1,1%	0,6%
Pljučni embolizmi	Ni podatka			
Ishemična srčna bol.	Ni podatka			

Podaljšano hormonsko zdravljenje s tamoksifenom pri mladih ženskah

- Pod-analiza ATLAS-a za oceno učinka zdravljenja v različnih starostnih skupinah ni bila opravljena namenoma (zaradi možnosti lažno negativnih rezultatov)
- Po mnenju raziskovalcev ATLAS-a na dobrobit podaljšanega dopolnilnega hormonskega zdravljenja lahko sklepamo na osnovi izsledkov ATLAS-a in pod-analize Meta-analize za tamoksifen (TAM 5-let proti Nič)

Davies et al., Lancet 2013

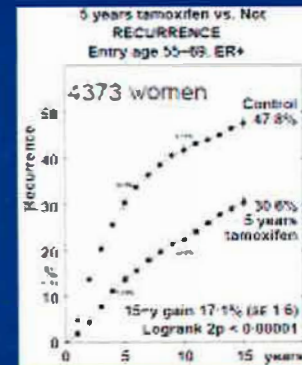
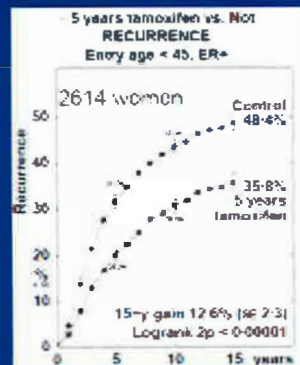
Dobrobit tamoksifena glede na starost bolnic (Metaanaliza TAM 5 let proti Nič)

Category	Events/woman-years Allocated tamoxifen	Events/woman-years Allocated control	Tamoxifen events Logrank O-E	Variance of O-E	Ratio of annual event rates Tamoxifen : Control
Age < 45	236 (134)	171 (94)	-65 (-21)	0.001	0.63 (95% CI 0.45)
45 - 54	642 (248)	512 (248)	-124 (-24)	0.001	0.72 (95% CI 0.55)
55 - 64	712 (215)	642 (215)	70 (14)	0.001	0.64 (95% CI 0.41)
65+	411 (27)	36 (27)	38 (1)	0.001	0.60 (95% CI 0.18)
Age unknown	511 (39)	511 (39)	0 (0)	0.001	

Tamoxifen better Tamoxifen worse

EBCTCG Metaanaliza, Lancet, 2011

Dobrobit tamoksifena glede na starost bolnic (TAM 5 let proti Nič)

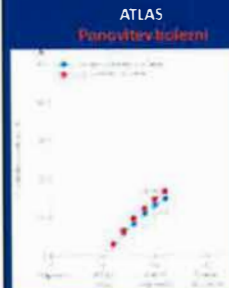


EBCTCG Metaanaliza, Lancet, 2011

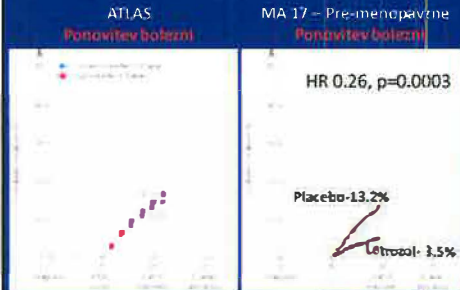
Podaljšano dopolnilno hormonsko zdravljenje z zaviralcem aromataze – NCIC CTG MA17



Podaljšano dopolnilno hormonsko zdravljenje z zaviralcem aromataze

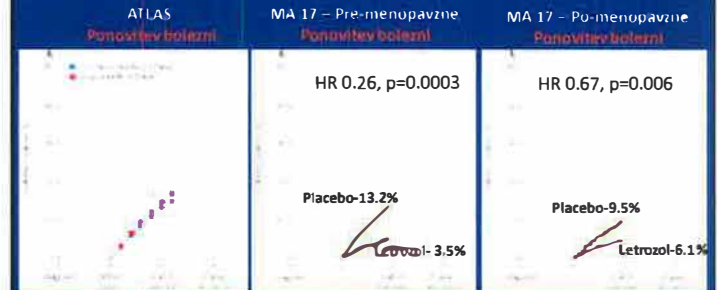


Podaljšano dopolnilno hormonsko zdravljenje z zaviralcem aromataze



Goss et al, Ann Oncol 2013

Podaljšano dopolnilno hormonsko zdravljenje z zaviralcem aromataze

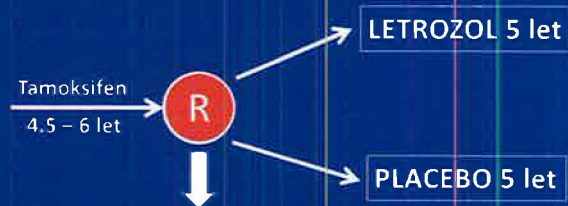


Test Interakcije: p=0.03

Zaviralci aromataze predstavljajo možnost podaljšanega dopolnilnega zdravljenja pri bolnicah, ki so po tamoksifenu po-menopavzne

Goss et al, Ann Oncol 2013

Podaljšano dopolnilno hormonsko zdravljenje z zaviralcem aromataze – NCIC CTG MA17



Po-menopavzne

- ≥ 50 let ob pričetku tamoksifena
- < 50 let ob pričetku tamoksifena, vendar po-menopavzne
- < 50 let ob pričetku tamoksifena, vendar ovariektomija
- < 50 let ob pričetku tamoksifena, vendar med zdravljenjem amenoreja (≥ 1 leto), LH in FSH v po-menopavznem območju

↓ Tveganje
za kasni
relaps

↓ Kvaliteta
življenja

Podaljšano dopolnilno
hormonsko zdravljenje



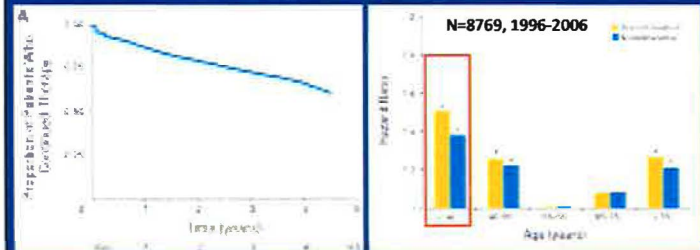
Ali lahko še nadalje prenašam neželene učinke zdravljenja?

Ali želim otroka/družino?

Kaj bo z mojo poklicno potjo?

Ali bom zmogla finančno?

Mlade bolnice z rakom dojke pogosto ne jemljejo predpisane hormonske terapije



Hershman et al, JCO, 2010

Zaključki

- Izsledki ATLAS in aTTom podpirajo uporabo podaljšanega dopolnilnega hormonskega zdravljenja s tamoksifenom, vključno pri mladih, pre-menopavznih bolnicah
- Odločitev o podaljšanem hormonskem zdravljenju naj bo dobro pretehtana pri vsaki posamezni bolnici (dobrobit zdravljenja vs. kvaliteta življenja).