

*Jesensko strokovno srečanje
Združenja za senologijo 2016*

Novosti v zdravljenju raka dojk

1.12.2016

HOTEL MONS LJUBLJANA

Predavatelji:

mag. Kristjana Hertl, dr. med.

dr. Barbara Gazić, dr. med.

doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med.

dr. Tanja Marinko, dr. med.

dr. Simona Borštnar, dr. med.

Urednica zbornika:

Simona Borštnar

Organizator in izdajatelj:

Združenje za senologijo pri SZD

Simpozij sta finančno omogočila podjetja Roche in Novartis

Ljubljana, december 2016

PROGRAM SREČANJA

15.30-16.00	Prihod udeležencev
16.00-16.20	Novosti v slikovni diagnostiki raka dojk Kristjana Hertl, Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
16.20-16.40	Novosti v histopatološki diagnostiki dojk Barbara Gazić, Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
16.40-17.00	Novosti v kirurškem zdravljenju raka dojk Andraž Perhavec, Oddelek za kirurgijo, Onkološki inštitut Ljubljana
17.00-17.20	Novosti v obsevanju raka dojk Tanja Marinko, Oddelek za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana
17.20-17.40	Novosti v sistemskeem zdravljenju raka dojk Simona Borštnar, Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
17.40-18.00	Razprava
18.00	Pogostitev in druženje

SLIKOVNE NOVOSTI V 2016

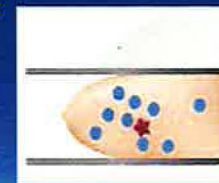
TOMOSINTEZA -
digital breast tomosynthesis (DBT)

KONTRASTNA MAMOGRAFIJA -
contrast enhanced digital mammography (CEDM)

HERTL KRISTIJANA

Problem pri 2 D mamografiji -
prekrivanje struktur

- Prekrije tumor: zgreši mlg
- Simulira tumor in zviša recall rate
 - Dodatna obdelava (UZ, biopsije, MR)
 - Poviša ceno
 - Poveča stres



KAJ JE TOMOSINTEZA



REKONSTRUKCIJA V 1mm REZINAH

PREDNOSTI TOMOSINTEZE

- Superpozicija ne predstavlja problem
- Bolje prikaže mlg - tudi če je prekrit z žleznim tkivom
- Lažja ocena robov, omejenosti, velikosti tumorja, dodatna jedra



2D mamografija



1 rezina pri tomosintezi

SCREENING ŠTUDIJE (OSLO, MALMÖ, STORM)

Primerjava klasične 2D mmg. z 2D + 3D tomosintezo

- 27-30% višja detekcija mlg - na račun spikuliranih tu, in SM
- Nižji recall za 15-18%

Izboljšanje senzitivnosti in specifičnosti le če 2D+3D (2 projekciji)

Dvojna doza

Razvoj v smeri **sintetične slike** ki bi lahko nadomestila 2 D mmg

Sintetična 2D slika (C view - Hologic, V view - GE)



Vse tomografske informacije zbrane v 2D sintetizirani sliki

Brez dodatnega obsevanja

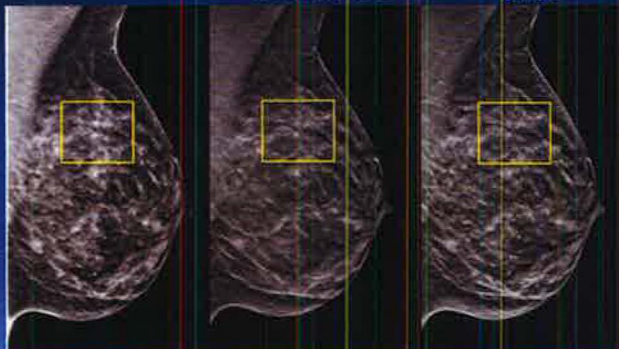


Sintetizirana 2D slika

2D

Rezina tomosinteze

Sintetična slika

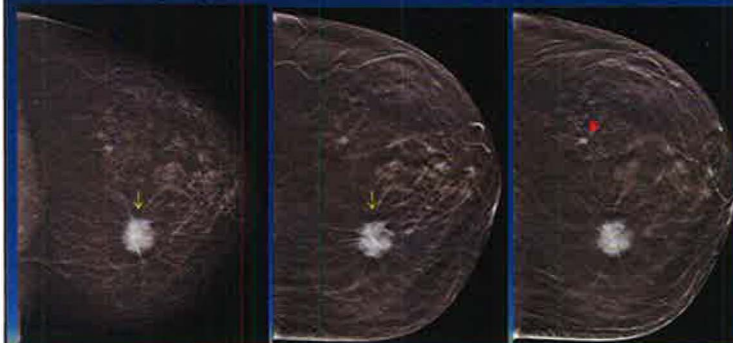


BOLJŠI PRIKAZ ROBOV IN DODATNEGA JEDRA

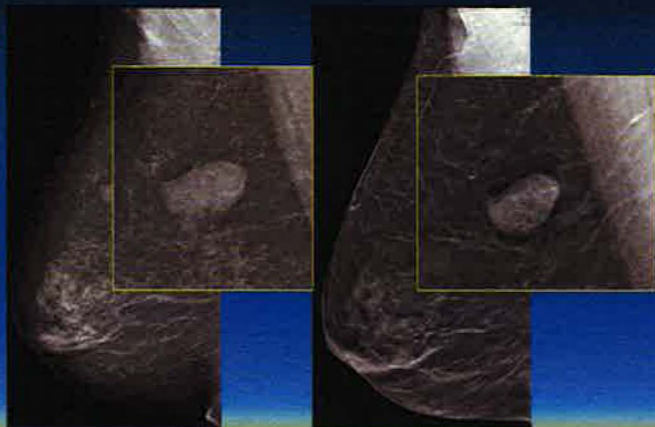
2 D mamografija

Rezina tomosinteze

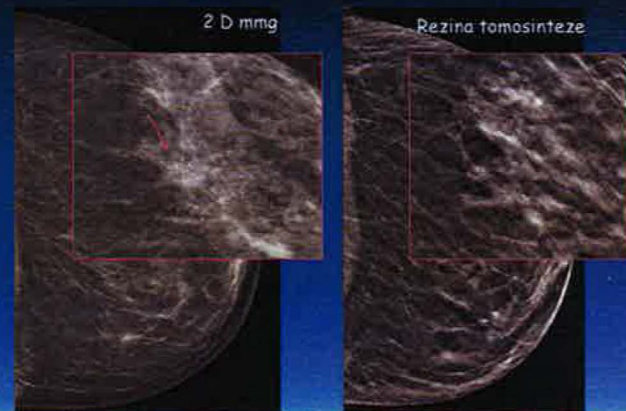
Rezina tomosinteze



PRIKAZ ROBOV TUMORJA



SUPERPOZICIJA



2 D mmg

Rezina tomosinteze

PRIKAZ SPIKULACIJ



INDIKACIJE za tomosintezo

- ➔ Za diagnostično obdelavo sprememb vidnih na 2D mmg
 - nadomesti CK
 - Bolj prikaže mlg in ev dodatna jedra

INDIKACIJE za tomosintezo

Pregledovanje :

- žensk z visoko ogroženostjo za RD
- žensk z veliko žleznega tkiva (ACR 3 in 4)
- mlajših žensk z sumom na mlg

→ Presejanje (screening) za RD - zaenkrat le v študijah

SLABOSTI

VEČJA DOZA RTG ŽARKOV

- Digitalna 2D mamografija (2 projekciji) **3,16 mGy**
- Tomosinteza (2 proj) **3,9 mGy**
- Digitalna mmg (2 proj)+ tomo (2 proj) **7,2 mGy !!!**
- Tomo (2 proj) + sintetična slika (2 proj) **3,9 mGy**

SLABOSTI

- Daljši čas slikanja → 1 mmg --- 4s
1 tomo --- **9-25 s**
- Daljši čas odčitavanja → **↑ 2-3x daljši čas**
- Večja količina podatkov → 1 mmg --- 100 MB
1 tomo --- **1 GB**

Sama tomosinteza (brez C view)
ne more nadomestiti klasične mamografije

Ker ne omogoča v eni ravnini:

- primerjavo s starimi slikami
- primerjavo med levo in desno dojko
- ocene razporeditve MK

3 D stereotaktična punkcija (vdib)

- Za punkcijo sprememb vidnih le na tomosintezi
- **Natančnejša določitev mesta punkcija**
- Hitrejša
- **Manjša doza**



ZAKLJUČEK

1. Uporabnost predvsem pri obdelavah (namesto CK)
2. Opcija:
 - pregledovanje žensk z gostim žleznim tkivom
 - screening (višja detekcija mlg, nižji recall)
3. **doza ostaja problem (2D+ 3D tomo)**
4. **Daljši čas** odčitavanja
5. Je rekonstruirana sintetična slika = 2D mamografiji ???

KONTRASTNA MAMOGRAFIJA

dual energy contrast enhanced digital mammography (CEDM)



Problem mamografije:

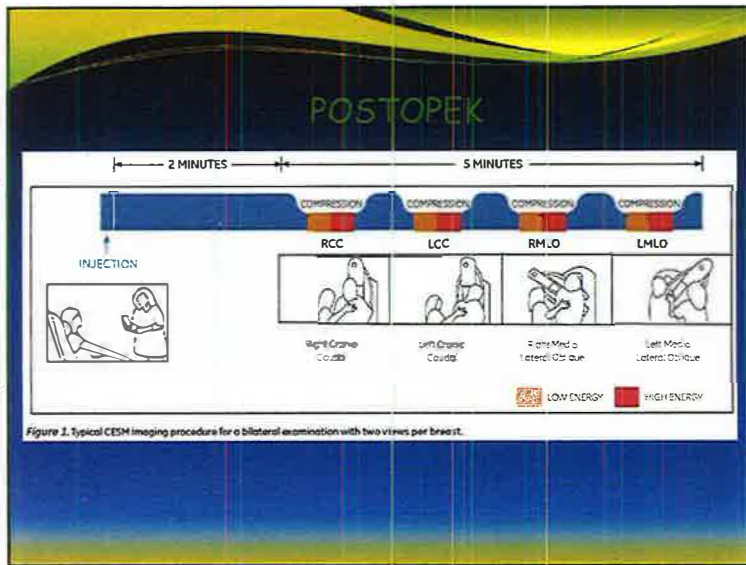
Gostota RD podobna gostoti žleznega tkiva - tumor se pri dojkah z veliko žleznega tkiva prekrije

POSTOPEK



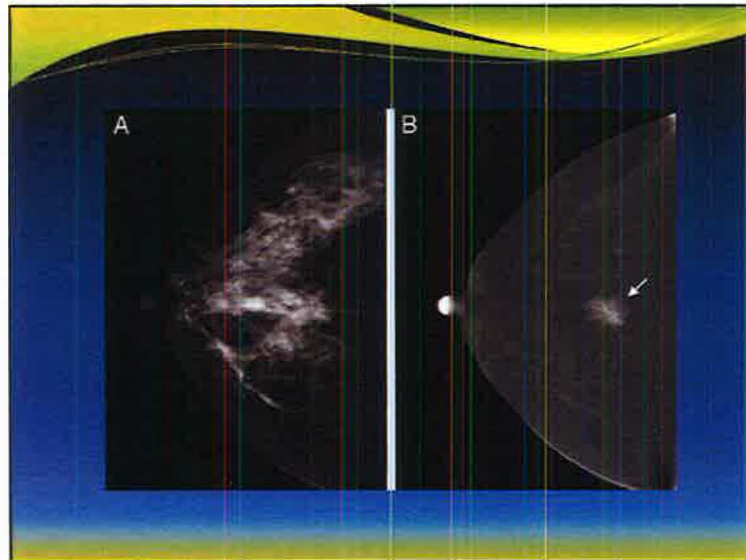
1. Posnetek z **nizko energijo žarkov** (rtg žarke absorbira le žlezno tkivo, jod pa ne) - dobimo klasično mamografsko sliko.
2. Posnetek z **visoko energijo** - rtg žarke absorbira tako v jodu kot žlezno tkivo.
3. Sledi **subtrakcija** prvega od drugega posnetka - dobimo le sliko obarvane strukture





Klasična mamografija in tomosinteza → Morfološka informacija o obliki tumorja

Kontrastna mamografija → Funkcionalna informacija o prekrvavitvi (podobno kot MR)



INDIKACIJE:

Podobne kot za MR (še v raziskavi)

- Kontraindiciran MR (kovinski delčki v telesu, klaustrofobija)
- Opredelitev dodatnih jeter
- Sumljive spremembe, ki jih ne moremo dokončno pojasniti z mmg ali UZ
- Ocena uspešnosti KT
- Opredelitev obsega bolezni

RTG DOZA pri CEDM

CEDM = **1,5** doze normalne mmg

CEDM + tomosinteza = **1,5+1,2 = 2,7** doze normalne mmg

PREDNOSTI IN SLABOSTI CEDM

Prednosti CEDM:

- Krajša in cenejša preiskava
- Boljši prikaz MK
- Tudi za klaustrofobične in ženske z kovinskimi delčki v telesu



Slabosti CEDM:

- Uporaba kontrasta - možnost alergičnih reakcij
- Ni mogoč istočasen posnetek obeh dojčk (kot pri MR)
- Ni mogoče spremljanje dinamike obarvanja (kot pri MR)



HVALA ZA POZORNOST

TUMOR INFILTRIRAJOČI LIMFOCITI (TIL) V KARCINOMU DOJKE

PRIPOROČILA MEDNARODNE DELOVNE SKUPINE
TIL'S WORKING GROUP 2014

Dr. Barbara Gazić, dr. med.
Oddelek za patologijo OI

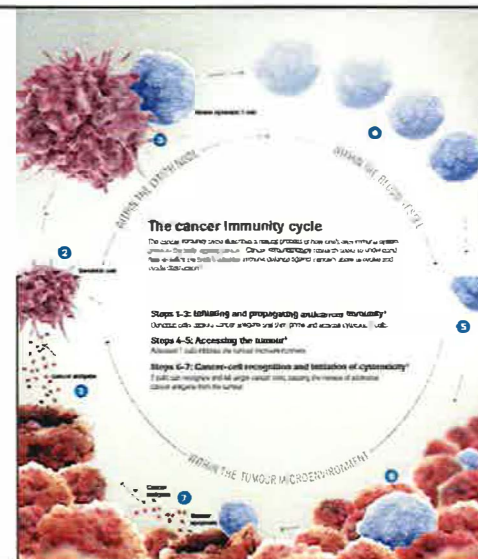
IMUNSKI ODGOVOR NA TUMOR

- Tumorske celice v telesu izzovejo imunski odgovor.
- ‚Immunoediting‘:
imunski sistem uniči vse tumorske celice = eliminacija
imunski sistem ne uniči vseh tumorskih celic, jih pa ima pod kontrolo = ravnotežje
tumorske celice se izognejo imunskemu sistemu = pobeg
- Bolnik se prezentira s tumorjem, ko se tumor izogne imunskemu nadzoru

IMUNSKI ODGOVOR NA TUMOR

Imunski odgovor na tumor je kompleksen večstopenjski proces:

1. Sproščanje tumorskih antigenov
2. Predstavitvev tumorskih antigenov limfocitom T
3. Prepoznavanje tumorskih antigenov in aktivacija limfocitov T
4. Mobilizacija limfocitov T proti tumorju in infiltracija tumorja
5. Uničenje tumorskih celic s pomočjo limfocitov T



VLOGA IMUNSKEGA SISTEMA PRI ODGOVORU NA KEMOTERAPIJO IN RADIOTERAPIJO

- Imunski odziv na tumor pa vpliva tudi na učinkovitost kemoterapije in radioterapije.
- Vse več kliničnih dokazov, da je zdravljenje bolj učinkovito ob(re)aktivaciji imunskega sistema:
 - eliminacija imunosupresivnih celic
 - aktivacija citotoksičnih limfocitov T
- **Tumorski vnetni infiltrat = napovedni dejavnik imunskega odgovora na tumor?**
 - napovedni dejavnik preživetja?
 - prediktivni dejavnik odgovora na zdravljenje?
- Ali lahko na osnovi histološke slike določimo ‚imunološki gradus‘ ?

TUMOR INFILTRIRAJOČI LIMFOCITI (TIL)

- 2014: ‚International TIL’s Working Group‘:
 1. sestava TIL
 2. pomen TIL
 3. standardizirana metoda za histološko oceno TIL

Salgado R. et al. Annals of Oncology; 2015:259-271.

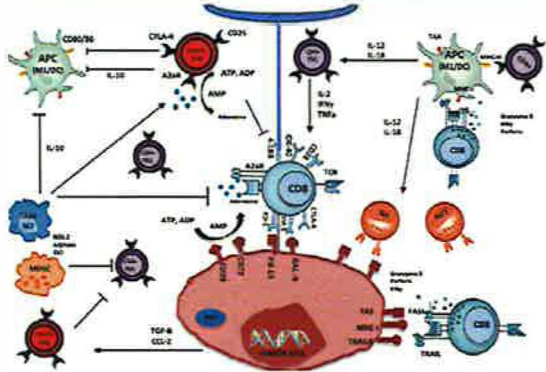
SPLOŠNO O TIL

- Variira glede na histološki tip tumorja in lokacijo
- Imuno stimulativno mikro-okolje (proti-tumorsko)
- Tumor stimulativno mikro-okolje (pro-tumorsko)
- Citotoksični CD8+ T limfociti imajo glavno vlogo
- CD8+ T limfociti stimulirani ali zavrti

SESTAVA TIL

- Tumor infiltrirajo: limfociti T, dendritične celice (DC), makrofagi, NK celice in mieločne supresorske celice (MDSC)
- CD8+ citotoksične T celice, CD4+ T celice pomagalke1 (Th1), NK celice, makrofagi-M1 in DC **zavirajo rast tumorja.**
- CD4+ FOXP3 celice pomagalke, CD4+ T celice pomagalke2 (Th2), makrofagi-M2 in MDSC pa **spodbujajo rast tumorja.**
- Tumorske celice lahko zavirajo delovanje CD8+ T limfocitov neposredno ali posredno z aktivacijo imunosupresivnih celic imunskega odgovora.

PRO TUMORSKI IMUNSKI ODGOVOR ANTI TUMORSKI IMUNSKI ODGOVOR



TIL IN RAK DOJKE

Ann Oncol. 2014 Aug;23(8):1544-50. doi: 10.1093/annonc/ndt202. Epub 2014 Mar 7.

Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial.

Lee S¹, Marmitt S², Salgado R³, Sirtori N⁴, Jona V⁵, Burboni R⁶, Keskitalo A⁷, Stropien P⁸, Boro P⁹, Kluza V¹⁰, Deyrup C¹¹, Dabner M¹², Louni S¹³, Quenert C¹⁴, Zentgraf T¹⁵, Xenarios E¹⁶, Sobhani C¹⁷.

CONCLUSIONS:

Higher levels of TILs present at diagnosis were significantly associated with decreased distant recurrence rates in primary TNBC.

These results confirm our previous data and further support that TILs should be considered as a robust prognostic factor in this BC subtype.

We also report for the first time an association between higher levels of TILs and increased trastuzumab benefit in HER2+ disease.

TIL IN RAK DOJKE

- Izrazita infiltracija s CD8+ limfociti T: boljše preživetje in odziv na KT
- Prisotnost CD4+ Reg: boljše ali slabše preživetje
- Prisotnost CD4+ Th1: boljše preživetje
- Prisotnost CD4+ Th2: slabše preživetje
- Prisotnost CD4+TFH: biljši učinek neoadjuvantne in adjuvantne terapije

Vloga limfocitov B v tumorju še ni pojasnjena, rezultati kliničnih raziskav si zasukrat nasprotujejo!

Jana Pahole Golčnik¹, Barbara Gazic², Tanja Ovcenček¹, Erika Matos³, Simona Borštnar⁴
¹Division of Medical Oncology, ²Department of Pathology, ³Institute of Oncology, Ljubljana, ⁴Slovenia

TIL IN RAK DOJKE

RESULTS

Table 1: Patient and tumor characteristics

Characteristic	n (%)
Median age, years (range)	56 (21-81)
Menopausal status	
pre/permen.	108 (26.6)
postmen.	157 (38.8)
unknown	7 (1.6)
TIL	
none	90 (23.7)
moderate	97 (24.2)
intensive	53 (13.0)
unknown	27 (6.8)
Grade	
I+2	46 (12.2)
3	215 (53.5)
unknown	6 (1.5)
Size	
≤20 mm	106 (26.7)
>20 mm	153 (37.5)
unknown	0 (0.0)
Lymph nodes	
positive	123 (30.4)
negative	140 (34.7)
unknown	2 (0.5)
ER	
pos	187 (46.0)
neg	62 (15.2)
unknown	10 (2.5)
Chemotherapy (CT)	
A	121 (30.3)
A and T	31 (7.7)
CT	96 (23.8)
other drugs	11 (2.8)
unknown CT	30 (7.5)

Table 2: Estimated DFS hazard ratios (95% CI) and p-values for the Cox multivariate model

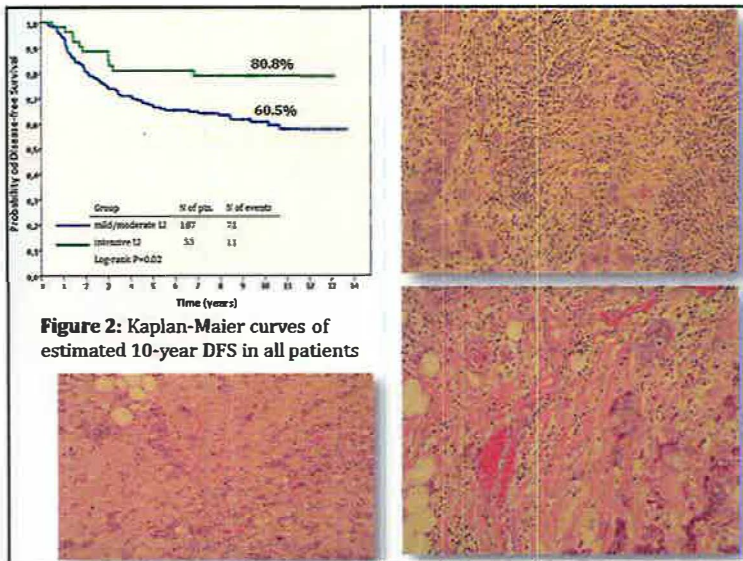
Variable	HR (95% CI)	p
TIL		
(intensive vs other)	0.45 (0.22-0.95)	0.03
Grade		
(1+2 vs 3)	0.88 (0.67-1.15)	0.34
Size		
(>20 mm vs ≤20 mm)	1.63 (0.98-2.70)	0.06
Lymph nodes		
(positive vs negative)	2.39 (1.45-3.92)	< 0.01
ER		
(pos vs neg)	1.47 (0.70-3.06)	0.64

Figure 2: Kaplan-Meier curves of estimated 10-year DFS in all patients

Figure 3: Kaplan-Meier curves of estimated 10-year DFS in patients treated with A (A), CT (B) or A and T (C)

CONCLUSION

High TILs in TNBC predict better disease outcome. In addition, patients with intensive TIL may benefit more from adjuvant anti-HER2 therapy only compared with lower dose of anti-HER2 in combination with sequential addition of taxane.



TIL IN RAK DOJKE

Kompleksen in heterogen sistem imunskega odgovora na tumor

Ne glede na sestavo, je TIL znamenje, da se imunski sistem odziva

Tumorsko mikro-okolje je potrebno spremeniti v prid aktivacije CD8+ T limfocitov

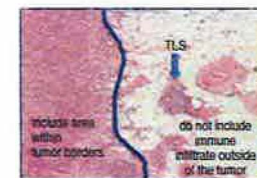


Intenziteta limfocitnega infiltrata v tumorju na HE histološkega preparata

1. Določanje subpopulacij ni smiselno
2. Različna biologija TIL ↑ in TIL ↓ tumorjev je glavni razlog za razlike?

PRIPOROČILA ZA OCENO TIL

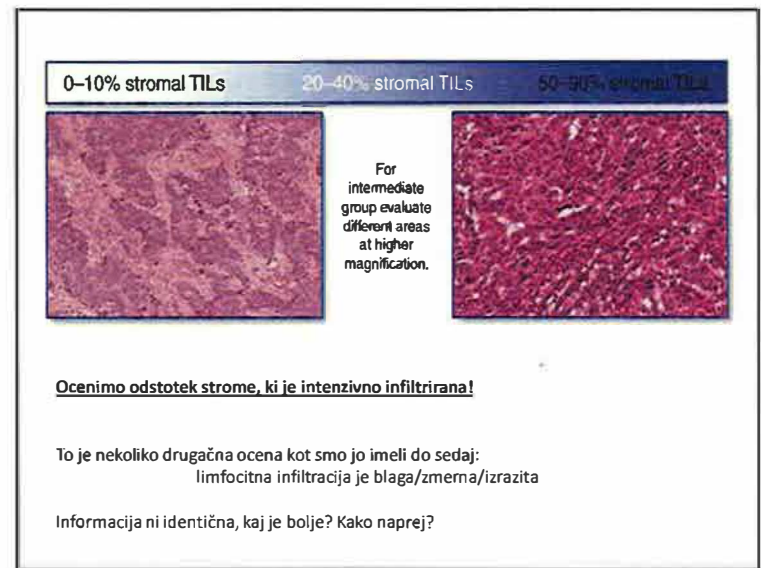
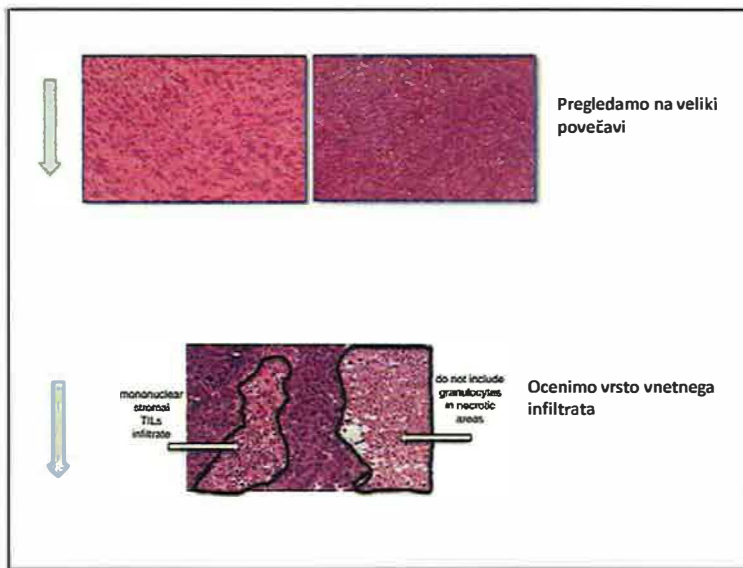
1. Vrednost podamo v % tumorske strome, ki je infiltrirana z limfociti
2. Ocenjujemo znotraj tumorja
3. Ne ocenjujemo področij v okolici DCIS/LCIS
4. Ne upoštevamo področij nekroze, hialinoze, artefakta....
5. Upoštevamo vse mononuklearne celice, tudi plazmatke
6. Za oceno zadostuje ocena na enem HE, na 20 ali 40x povečavi
7. Ocena na DIB samo za neoadjuvantno zdravljenje
8. Metoda ni validirana za oceno po neoadjuvantni kemoterapiji
9. Ocenimo povprečje, ne „hot spot“-ov
10. Bolj uporabna je kontinuirana ocena, da bo možno izračunati „cut off“; na primer: TIL 40% pomeni, da je 40% tumorske strome infiltrirane z gostim limfocitnim infiltratom. „Cut off“ vrednosti zaenkrat N!



Izberemo področje tumorja



Izberemo področje strome



TIL-Kako naprej?

1. Kot do sedaj
2. Kot do sedaj + % strome, ki je izrazito infiltrirana
3. Samo % strome, kot v priporočilih

TIL??? Stromal TIL???

Blaga infiltracija= stromal TIL 0?

Zmerna infiltracija= stromal TIL 0?

Halo, patolog, koliko je TIL? Hmmmm, pokliči jutri, nimam še TILa...

TIL IN ...

Patolog

1. TIL je pomemben
2. Klinika TIL zelo zanima
3. TIL moram oceniti v skladu s smernicami, čim bolj natančno

Klinični onkolog

1. Ocena patologa je semi-kvantitativna
2. Ocena patologa je subjektivna
3. Velike razlike v oceni med patologi
4. Smernice za oceno TIL še niso povsem sprejete in dorečene
5. Za standardiziran izvid je potreben konsenz prvih in drugih
6. Določanje posameznih subpopulacij nima večjega pomena

NOVOSTI V KIRURŠKEM ZDRAVLJENJU RAKA DOJK

Andraž Perhavec
Senološka sekcija, 01.12.2016

- Kirurgija pazduhe
- Kirurgija dojke

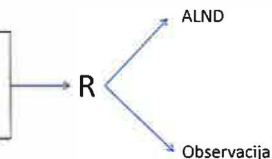
KIRURGIJA PAZDUHE

- Indikacije za disekcijo aksile (ALND) se krčijo
- Razlogi:
 - Razširitev indikacij za SNB
 - Napredek v dopolnilnem zdravljenju
 - Napovedni biomarkerji primarnega tumorja
 - „Downstaging“ z neoadjuvantnim zdravljenjem

KIRURGIJA PAZDUHE BREZ NEOADJUVANTNEGA ZDRAVLJENJA

IBCSG 23

- T1, T2 tumorji
- Klinično negativna aksila
- Ohranitvena operacija ali mastektomija
- MIKROZASEVKI v sentinel bezgavki

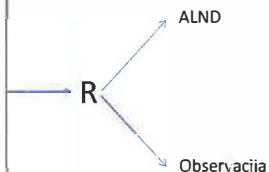


	ALND	observacija	p
Lokoregionalni relaps (FU 5 let)	11/464 (2.4%)	13/467 (2.9%)	NS
5-letno preživetje	97.6%	97.5%	NS

KIRURGIJA PAZDUHE BREZ NEOADJUVANTNEGA ZDRAVLJENJA

Z11

- T1, T2 unifokalni tumorji
- **Ohranitvena operacija dojke**
- Klinično negativna aksila
- Načrtovana pooperativna RT
- Ni bilo neoadjuvantne kemo- ali hormonske terapije
- 1 ali 2 sentinel bezgavki z MAKROZASEVKI brez večjega preraščanja v perinodalno maščevje



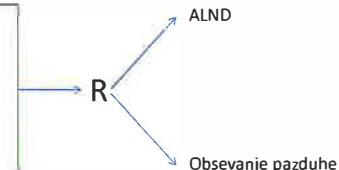
	ALND	observacija	p
Regionalne ponovitve (F/U 10 let)	2/445 (0.5%)	4/446 (1.1%)	NS
5-letno preživetje	91.8%	92.5%	NS

Giuliano AE et al. JAMA. 2011
Morrow M. BS Lecture. Association of Breast Surgery Conference; Manchester, UK; May 16-17, 2016

KIRURGIJA PAZDUHE BREZ NEOADJUVANTNEGA ZDRAVLJENJA

AMAROS

- T1, T2 tumorji
- Klinično negativna aksila
- **Ohranitvena operacija ali mastektomija**
- MAKROZASEVEK ali MIKROZASEVEK v sentinel bezgavki/-ah



	ALND	obsevanje	p
Regionalne ponovitve (F/U 6-1 let)	4/744 (0.5%)	7/681 (1%)	NS
5-letno preživetje	93.3%	92.5%	NS

Donker M et al. Lancet Oncol, 2014

KIRURGIJA PAZDUHE BREZ NEOADJUVANTNEGA ZDRAVLJENJA

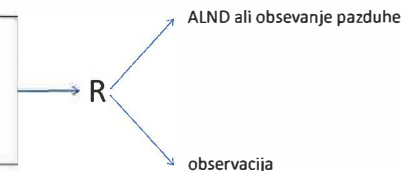
• Indikacije za ALND

- Klinično prizadete pazdušne bezgavke
- Zasevek v sentinel bezgavki s preraščanjem
- Makrozasevek v sentinel bezgavki pri bolnicah z mastektomijo
- >2 sentinel bezgavki z makrozasevki pri bolnicah z ohranitveno operacijo

KIRURGIJA PAZDUHE BREZ NEOADJUVANTNEGA ZDRAVLJENJA

POSNOC (The Positive Sentinel Node: Observation vs Clearance)

- T1, T2 tumorji
- Klinično negativna aksila
- **Ohranitvena operacija ali mastektomija**
- MAKROZASEVEK v 1 ali 2 sentinel bezgavki/-ah



<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02401685?term=posnoc&rank=1>

Obseg ALND

- Limfedem
 - Disekcija prvih dveh nivojev → 10-15%
 - Disekcija vseh treh nivojev → 25%
- Disekcija vseh treh nivojev le pri bolnicah s prizadetim 2. nivojem

Pain SJ et al. Lymphoedema following surgery for breast cancer. *Br J Surg* 2000

KIRURGIJA PAZDUHE PO NEOADJUVANTNI KT

- Klinično in UZ negativna aksila

	SNB up front	SNB po neoadj KT	p
Število pacientk	3171	575	
T2-T3 tumorji	18.8%	87.3%	<0.0001
Uspešnost SNB	98.7%	97.4%	0.017
Delež lažno negativnih	4.9%	5.9%	NS
Delež pozitivnih SN			
T1	19%	12.7%	NS
T2	36.5%	20.5%	<0.0001
T3	51.4%	30.4%	0.04
Regionalna ponovitev (F/U 47 mes.)	0.9%	1.2%	NS

„*SLN surgery after chemotherapy is as accurate for axillary staging as SLN surgery prior to chemotherapy. SLN surgery after chemotherapy results in fewer positive SLNs and decreases unnecessary axillary dissections.*“

Hunt KK et al. *Ann Surg*, 2009.

KIRURGIJA PAZDUHE PO NEOADJUVANTNI KT

- Dokazani zasevki pred neoadj KT, klinično popoln regres (40-75%)

Table 3 | False-negative rates for SLNB after conversion to clinically node-negative disease following NACT

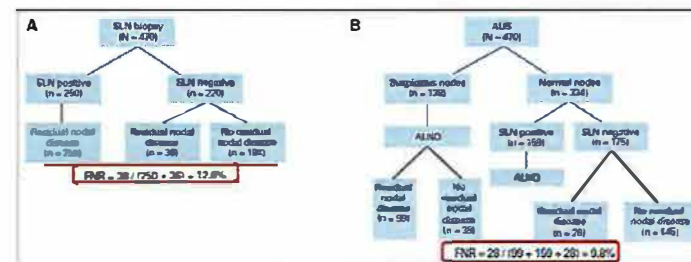
Prospective trial	Overall false-negative rate	Stratified by number of SLNs			Stratified by SLN-detection technique	
		1 (%)	2 (%)	≥3 (%)	Single agent (%)	Dual agent (%)
SENTINA (Dowsett et al. <i>Ann Oncol</i> 2011)	14.2 (95% CI 9.9–19.4)	24.3	18.5	7.3	16.0*	8.6
ACOSOG Z1071 ¹¹	12.6% (95% CI 9.9–16.1)	31.5	21	9.1	20.3*	10.8
SN FNAC ¹²	8.4% (95% CI 2.4–14.4)	18.2	4.9*	NR	16.0*	5.2

- Vsaj 3 sentinel bezgavke pri 33% – 57% pacientkah
- Nesentinel bezgavka ni nadomestek za sentinel bezgavko

King TA, Morrow M. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015

KIRURGIJA PAZDUHE PO NEOADJUVANTNI KT

- Dokazani zasevki pred neoadj KT, klinično popoln regres (40-75%)
 - Ukrepi za zmanjšanje deleža lažno negativnih → UZ



Boughey JC et al. *JCO*, 2015

KIRURGIJA PAZDUHE PO NEOADJUVANTNI KT

- Dokazani zasevki pred neoadj KT, klinično popoln regres (40-75%)

- Ukrepi za zmanjšanje deleža lažno negativnih – TAD (Targeted Axillary Dissection)

Odstranitev sentinel bezgavk in s klipom označenih prizadetih bezgavk po predhodni UZ lokalizaciji

- UZ pazduhe → UZ-ABTI najbolj sumljive bezgavke → vstavev klipa v patološko bezgavko → neoadjuvantna KT
- Pred operacijo lokalizacija s klipom označene bezgavke z ¹²⁵I seed + običajna biopsija sentinel bezgavke
- Odstranjene bezgavke slikane → identifikacija s klipom označenih bezgavk

Caudle AS et al. JCO, 2016

KIRURGIJA PAZDUHE PO NEOADJUVANTNI KT

- Dokazani zasevki pred neoadj KT, klinično popoln regres (40-75%)

- Ukrepi za zmanjšanje deleža lažno negativnih – TAD (Targeted Axillary Dissection)

	FN (%)
SNB	10,1
S klipom označene bezgavke	4,2
SNB + s klipom označene bezgavke	2

Pri 23% bolnicah s klipom označena bezgavka ni bila sentinel bezgavka (pogosteje pri tistih, ki so imele UZ ≥4 prizadete bezgavke)

Caudle AS et al. JCO, 2016

KIRURGIJA PAZDUHE PO NEOADJUVANTNI KT

- Pomen zasevkov v sentinel bezgavki po neoadjuvantni KT

- SN FNAC

- Ni povezave med velikostjo zasevka v SB in številom poz. non-SB
- ypN0i+ smatramo kot poz. → FN 8.4%
- ypN0i+ smatramo kot neg. → FN 13.3%

- Z1071 (vsaj 2 odstranjeni SB)

- ypN0mi smatramo kot poz. → FN 8.7%
- ypN0mi smatramo kot neg. → FN 11.3%

Boileau JF et al. JCO, 2015
Boughey JC et al. Poster No P2-01-02. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2014

KIRURGIJA PAZDUHE PO NEOADJUVANTNI KT

- Pomen zasevkov v sentinel bezgavki po neoadjuvantni KT

- Pomen zasevkov (tudi mikro in ITC) drugačen kot pri „up front“ SNB
- Imunohistokemija!
- i+ → pozitivna sentinel bezgavka → ALND

Jatoi I et al. Lancet Oncology, 2016

OHRANITVENA OPERACIJA VS MASTEKTOMIJA

- Klinično unifokalni tumorji
 - 39% brez dodatnih fokusov
 - 20% dodatni fokusi znotraj 2 cm
 - 41% dodatni fokusi > 2 cm od glavnega jedra

Ohranitvena operacija + RT = mastektomija

Holland R et al. *Cancer*, 1985

OHRANITVENA OPERACIJA VS MASTEKTOMIJA

EJSO 41 (2015) 1417–1422

Women treated with breast conserving surgery do better than those with mastectomy independent of detection mode, prognostic and predictive tumor characteristics

S. Hofvind^{a,b,c}, A. Holen^d, T. Aas^e, M. Roman^{a,d},
S. Scheudegard^d, L.A. Akslen^{c,d}

9547 pacientk, 50-69 let, 2005-2011, F/U 6 let

Mastektomija vs ohranitvena operacija: HR za smrt 1.7 (95% CI 1.3-2.4)

(neodvisno od molekularnega podtipa, metode detekcije, starosti, velikosti tumorja, prizadetosti bezgavk, gradusa, dopolnilnega zdravljenja)

OHRANITVENA OPERACIJA VS MASTEKTOMIJA

Ann Surg Oncol (2015) 22:3956–3845
DOI 10.1245/s10434-015-4441-3

Survival is Better After Breast Conserving Therapy

**than Mastectomy for Early Stage Breast Cancer:
A Registry-Based Follow-up Study of Norwegian Women Primary
Operated Between 1998 and 2008**

Olaf Johan Hartmann-Johnsen, MD^{1,4}, Rolf Kåresen, MD, PhD^{2,5}, Ellen Schlichting, MD, PhD¹, and Jan E. Nygård, PhD^{1,2}

13.015 pacientk, 1998-2008

Mastektomija vs ohranitvena op: HR 1.64 (95%CI: 1.43-1.88)

(neodvisno od leta diagnoze, starosti, stadija, histologije, gradusa)

OHRANITVENA OPERACIJA VS MASTEKTOMIJA

- Prednosti ohranitvene operacije
 - Boljši estetski rezultat
 - Manj komplikacij
 - Manj kronične bolečine
 - Manj limfedema
 - **Vsaj enako ali boljše preživetje**

Johns N, Dixon JM. *EJSO*, 2016

OHRANITVENA OPERACIJA VS MASTEKTOMIJA

EJSO 42 (2016) 1636–1641

Review

Should patients with early breast cancer still be offered the choice of breast conserving surgery or mastectomy?

N. Johns, J.M. Dixon[✉]

Patients who are suitable for BCT should be advised that BCT is the best treatment option for them. They should be informed that not only does it confer at least equivalent survival and local recurrence rates but also compared with mastectomy it has the advantages of less morbidity, better quality of life and may have cosmetic advantages if reconstructive surgery is performed. It may also be appropriate to offer women suitable for BCT the choice of reconstructive or BCT.

ROBOVI PRI OHRANITVENI OPERACIJI

• INVAZIVNI RAK

Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy [☆]

Nehmat Houssami ^{a,*}, Petru Macaskill ^a, M. Luke Marinovich ^a, J. Michael Dixon ^b, Les Irwig ^a, Megan E. Brennan ^a, Lawrence J. Solin ^c

Conclusions: Margin status has a prognostic effect in all women treated for invasive breast cancer, increasing the threshold distance for declaring negative margins is weakly associated with reduced odds of LR, however adjustment for covariates (adjuvant therapy) removes the significance of this effect. Adoption of wider margins relative to narrower widths for declaring negative margins is unlikely to have substantial additional benefit for long-term local control in BCT.

Houssami N et al. *Eur J Cancer*, 2010

ROBOVI PRI OHRANITVENI OPERACIJI

• INVAZIVNI RAK

- St. Gallen
 - „no ink on invasive tumor“
- ASCO
 - „no ink on invasive tumor“
- NCCN
 - „no ink of invasive tumor“
- OI
 - mikroskopsko v zdravo

ROBOVI PRI OHRANITVENI OPERACIJI

surgery of the primary

A clear majority of the Panel agreed that multifocal and multicentric tumors could be treated with breast conservation, provided the above margin clearance was obtained and whole-breast radiotherapy was planned.

Coates AS et al. *Ann Oncol*, 2015

ROBOVI PRI OHRANITVENI OPERACIJI

• NEINVAZIVNI RAK

- St. Gallen
 - „no ink on DCIS“
- ASCO
 - ≥ 2 mm (< 2 mm individualno)
- NCCN
 - < 1 mm – zanesljivo premalo
 - 1-10 mm – individualno
 - > 10 mm – zanesljivo dovolj
- OI
 - ≥ 1 mm

ROBOVI PRI OHRANITVENI OPERACIJI

• NEINVAZIVNI RAK

- Metaanaliza 20 raziskav

	>0 ali 1 mm	2 mm	3 mm	10 mm
OR za lokalni recidiv (vs pozitivni robovi)	0.45 (0.32-0.61)	0.32 (0.21-0.48)	0.30 (0.12-0.76)	0.32 (0.19-0.49)

Marinovich ML et al. Ann Surg Oncol, 2016

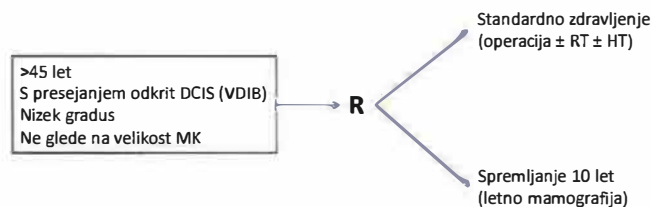
ROBOVI PRI OHRANITVENI OPERACIJI

• NEINVAZIVNI RAK

- Faktorji, ki vplivajo na odločitev o reeksciziji:
 - Gradus
 - Velikost
 - Komedo nekroza
 - Obsežnost DCIS, ki je blizu roba
 - Molekularni profil
 - Starost bolnice
 - Učinek reekscizije na estetski rezultat
 - **Prisotnost invazivne komponente** (smernice za invazivni rak – „no ink on tumor“)

Morrow M et al. JCO, 2016

LORD (LOW Risk DCIS)



Primarni cilj: delež bolnic brez invazivnega raka po 10 letih

LORIS trial (+ srednji gradus)

NIPPLE-SPARING MASTEKTOMIJA

TABLE 2. Oncologic outcomes of nipple-sparing mastectomy for cancer

Study	Year	N ^a	Median follow-up (months)	Local recurrence		
				Flap not NAC (%)	NAC (%)	Flap not NAC (%)
Kragewald ⁷	2015	236	24	1.7	0	0
Eschenberg ¹⁷	2014	208	33 (mean)	0.5	11.5	11.5
Sakrari ¹⁷	2013	788	78	8.2	3.7	3.7
Cooper ⁷	2013	315	22	2.6	0	0
Peloid ¹⁴	2012	412	28	2	0	0
Speca ¹¹	2011	49	30 (mean)	0	0	0
Kim ¹⁴	2010	152	60	2	3.3	3.3
Sakamoto ¹¹	2010	89	52	0	0	0
Gertler ¹⁶	2009	60	101 (mean)	11.7	1.7	1.7
Carrau ¹⁴	2008	58	41	1.7	0	0
Sacchini ¹¹	2008	68	24	2.9	0	0

NAC = nipple-areolar complex

^a Number of breasts with cancer

Hieken TJ et al. Ann Surg Oncol, 2016

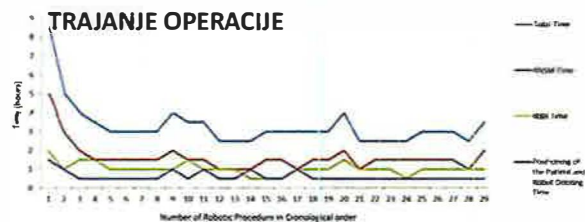
NIPPLE-SPARING MASTEKTOMIJA

KONTRAINDIKACIJA	PREVIDNOST
T4 raki	Tumorji < 2 cm od NAC
Pagetova bolezen	Obsežen DCIS
Klinična ali radiološka prizadetost NAC	Multicentrični tumorji
Patološki izcedek	Klinično prizadete pazdušne bezgavke

Hieken TJ et al. Ann Surg Oncol, 2016

ROBOTSKA NIPPLE SPARING MASTEKTOMIJA

- 3 cm dolg rez v aksili, 1 port
- 3D pogled, 10x povečava
- 29 RNSM (profilaktične in terapevtske): 25 enostopenjskih, 4 s tkivnim razširjevalcem



Toesca A et al. The Breast, 2016

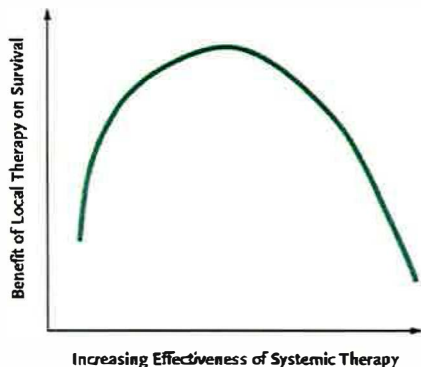
ROBOTSKA NIPPLE SPARING MASTEKTOMIJA

- 2 konverziji (tehnični problemi)
- Brez večjih komplikacij (hematom, serom, nekroza kože ali kolobarja-bradavice, okužba)
- Odpust drugi pooperativni dan



Toesca A et al. The Breast, 2016

ZAKLJUČKI



Punglia RS et al. *NEJM*, 2007

ZAKLJUČKI

- Kirurgija pazduhe
 - Indikacije za ALND se pri bolnicah brez neoadj. zdravljenja krčijo
 - SNB po neoadjuvantni KT pri klinično N- je zanesljiva in zmanjša delež ALND
 - SNB po neoadjuvantni KT pri klinično N+ s popolnim odgovorom je varna (FN<10%), če odstranimo vsaj 3 SB in uporabimo dvojno tehniko
 - Ukrepi za zmanjšanje FN: UZ, TAD
 - Pomen zasevkov v SB po neoadjuvantni KT drugačen

ZAKLJUČKI

- Kirurgija dojke
 - Ohranitvena op. boljše preživetje kot mastektomija
 - Robovi
 - Invazivni rak: v zdravo
 - Neinvazivni rak: 2 mm oz. glede na ostale dejavnike
 - Nipple sparing mastektomija, nove tehnike

Novosti v obsevanju raka dojk



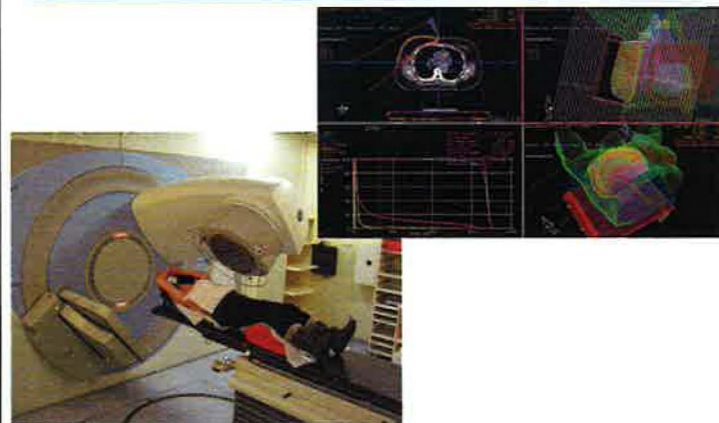
Asist. dr. Tanja Marlnko, dr. med., spec. onkologije z radioterapijo
December 2016

Novosti v teleradioterapiji raka dojk na OI, ki jih že izvajamo ali načrtujemo v kratkem

Uvod

- Običajni potek dopolnilnega obsevanja bolnice s pT1 pN0 rakom dojke:
 - - leži na hrbtu
 - - prosto diha
 - - obsevamo celo dojko
 - - pri nekaterih bolnicah po končanem obsevanju dojke dodatno obsevamo še ležišče tumorja

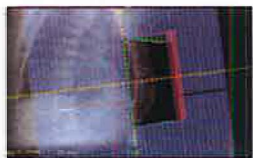
Uvod



Uvod

- Za dober izid zdravljenja z obsevanjem sta pomembni:

1. dobra pokritost tarčnega volumna
2. čim boljša zaščita okolnih tkiv pred sevanjem



Uvod

- **Kaj lahko izboljšamo? Novosti v RT dojke:**
- **Boljša zaščita zdravih tkiv:** obsevanje v globokem vdihu, obsevanje v legi na tebuhu
- **zmanjšanje tarčnega volumna:** pri nizkorizičnih bolnicah parcialno obsevanje dojke
- **skrajšanje števila frakcij:** uporaba sočasnega integriranega boosta namesto zaporednega boosta

Uvod

Novosti v teleradioterapiji dojke na OI:

- **Že izvajamo:**
- Obsevanje v globokem zadržanem vdihu
- **Načrtujemo v kratkem (prihodnje leto):**
- Obsevanje dojke v legi na trebuhu
- delno obsevanje dojke
- Sočasni integrirani boost

1.del:

Obsevanje v globokem zadržanem vdihu

**(Deep Inspiration Breath Hold RT)
(DIBH)**

Obsevanje v globokem zadržanem vdihu (DIBH)

- Kaj to pomeni?
- obsevanje uskladimo z dihanjem,
- obsevamo le med globokim vdihom
- Globok vdih bolnica med enim obsevanjem zajame večkrat, do največ 10x , za 20-30 sek
- Zakaj je boljše?
- Ob globokem vdihu se pri večini ljudi poveča razdalja med srcem in dojko/prsno steno

Obsevanje v globokem zadržanem vdihu (DIBH)



Free breathing / Deep inspiration breath hold

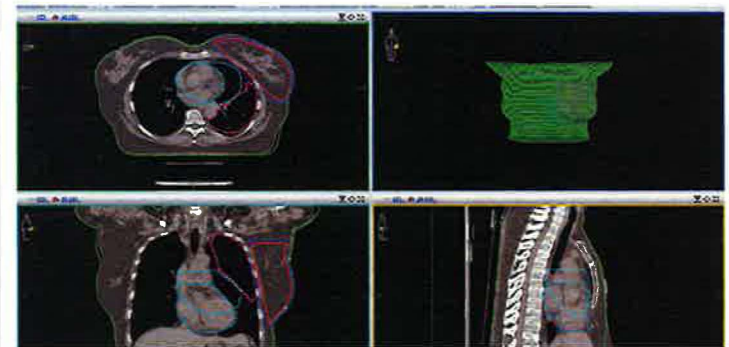
Alan Appleh
Advanced Radiotherapy of Breast Cancer
Vojta, 2/6/2012

- boljša zaščita srca, tudi pljuč ob enako dobri pokritosti tarčnega volumna

Obsevanje v globokem zadržanem vdihu (DIBH)

- Komu je namenjeno?
- predvsem mlajšim bolnicam z rakom leve dojke
- ni primerno za bolnice, ki imajo težave z dihanjem (astma, alergije, ...)

Obsevanje v globokem zadržanem vdihu DIBH (deep inspiration breath hold)



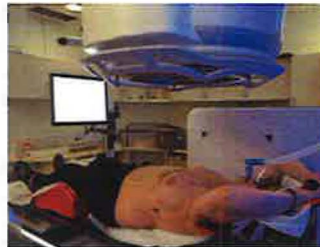
DIBH- priprava bolnice na CT simulatorju

- Na OIL uporabljamo t.i. ABC sistem (Active Breathing Coordinator, Electa):
- Bolnica ima v ustih nameščeno dihalko, ki je povezana z ABC sistemom
- Nosna kljukica na nosu preprečuje dihanje preko nosu
- S posebnimi očali (90 st. pogled) gleda na zaslon
- v roki ima kontrolni gumb



DIBH- obsevanje

- Bolnica na ekranu spremlja krivuljo svojega dihanja, obsevamo samo, ko je zadržan dih v zelenem območju
- Ko vdih doseže zeleno območje, ABC sistem samodejno preko posebne zaklopke zaustavi prehod zraka in zadrži dihanje
- Bolnica ves čas drži gumb, če čuti nelagodje ga spusti in obsevanje se ustavi



2.del:

Obsevanje dojk v legi na trebuhu (prone position RT)

prone position RT

- **Zakaj obsevanje v legi na trebuhu?**

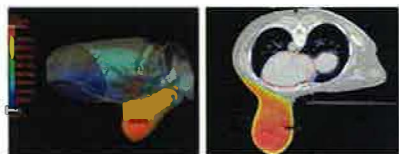
Obsevanje velikih dojk v legi na hrbtu-

bolj izražen radiodermatitis v submamarni gubi, bolj nehomogena pokritost tarčnega volumna s predpisano dozo,



prone position RT

- Komu je namenjeno?
- Bolnice z velikimi dojkami
- Prednosti obsevanja dojk v legi na trebuhu:
 - nižja doza na srce
 - nižja doza na pljuča
 - manj izražen radiodermatitis v submamarni gubi



prone position RT- izvedba



prone position RT- izvedba





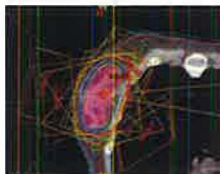
3.del: Delno obsevanje dojg (External beam partial breast irradiation) (PBI)

Delno obsevanje dojg (External beam partial breast irradiation (PBI))

• PBI: Po definiciji manj kot 50 % dojke

• Prednosti:

- manjša toksičnost
(v polju manj zdravih tkiv)



• Potencialne slabosti:

- večje tveganje za lokalni recidiv
(zaradi ev. prisotne bolezni v nezdavljnem tkivu dojke)

Import Low Trial (EBCC 10 Amsterdam- marec 2016)

Abstract title: LATE BREAKING ABSTRACT: Partial breast radiotherapy for women with early breast cancer: First results of local recurrence data for IMPORT LOW (CRUK/06/003)

C. Coles⁽¹⁾, R. Agrawal⁽²⁾, M.L. Ah-Soo⁽³⁾, H. Alparaz⁽⁴⁾, A. Ashada⁽⁵⁾, A.M. Burt⁽⁶⁾, C. Chan⁽⁷⁾, C. Gelin⁽⁸⁾, A. Harwell⁽⁹⁾, P. Hoopwood⁽¹⁰⁾, A. Kirby⁽¹¹⁾, E. Sneyder⁽¹²⁾, I. Sydes⁽¹³⁾, J. Tilley⁽¹⁴⁾, Y. Ewing⁽¹⁵⁾, D. Whalley⁽¹⁶⁾, M. Wilcox⁽¹⁷⁾, J. Yarnold⁽¹⁸⁾, J.M. Bliss⁽¹⁹⁾ on behalf of IMPORT TMC⁽⁸⁾

⁽¹⁾Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Oncology, Cambridge, United Kingdom

Materials and Methods: Women age ≥50 who had breast conservation surgery for invasive ductal carcinoma (excluding classic lobular carcinoma) T1-2 (≤3 cm) N0-1, any grade, with minimum macroscopic margins of ≥2 mm, were eligible. Patients were randomised 1:1 to 40Gy/15F to whole breast (control), 35Gy/15F to whole breast and 40Gy/15F to partial breast (test 1) or 40Gy/15F to partial breast (test 2). The primary endpoint is local tumour control in the ipsilateral breast. 1936 patients were required to exclude 2.5% heterogeneity for each test group (80% power, one-sided alpha 2.5%), assuming 2.5% local recurrence (LR) rate at 5 years in the control group. Key secondary endpoints were late adverse effects measured using a combination of clinical, photographic and patient self-assessments. Analysis was by intention to treat.

Results: 2018 patients were recruited from 05/2007 to 05/2010 from 30 UK RT centres (675 control, 674 test 1, 669 test 2). Ipsilateral clinical events were balanced with median age 63 (QR 53-68), 45%, 47% and 10% were tumour grade 1, 2 and 3, 5% were pT1-2, 16% were pT3-4 in the ipsilateral breast. The 5 year rate of LR was: 1% (95% CI 0.5-2.3), 0.7% (95% CI 0.02-1.2) and 0.5% (95% CI 0.2-1.4) in the control, test 1 and test 2 groups respectively. Absolute treatment differences in LR with control compared with test 1 is -0.63% (95% CI -1.04, 0.18) and -0.69% (-0.99, 0.44) compared with test 2. For each of the test groups event-related events, assessed against the pre-specified 2.5% threshold was demonstrated.

Conclusions: At 5 years, partial breast RT was shown to be non-inferior to whole breast RT in women with low risk early breast cancer. LR rates were very low in all treatment groups and moderate and matched contralateral breast events were also low in all groups. Follow-up is ongoing and 10 year LR rates will be reported.

Import Low Trial (EBCC 10 Amsterdam- marec 2016)

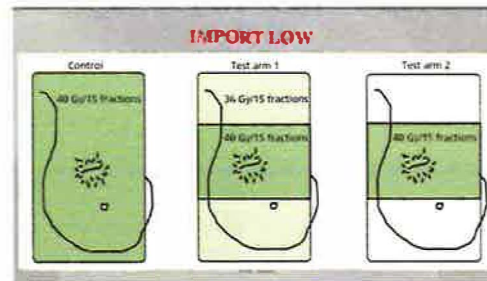
□ **N=2018**

□ **Vključitveni kriteriji:**

- ohranitvena operacija
- starost ≥ 50
- Hist. Izvid: velikost tumorja ≤ 3 cm
- invazivni adenokarcinom
- gradus I- III
- pNO ali pN1
- minimalni mikroskopski rob ≥ 2 mm

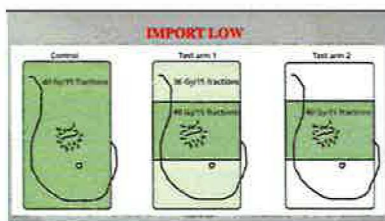
Import Low Trial (EBCC 10 Amsterdam- marec 2016)

□ **randomizacija 1:1:1 v tri skupine:**



- **Rezultati po petih letih:**
- “At 5 years, partial breast RT was shown to be non-inferior to whole breast RT in women with low risk early breast cancer”

• **LR po 5 ih letih:**



1.1% (95% IZ 0.5, 2.3) **0.2%** (95% IZ 0.02, 1.2) **0.5%** (95% IZ 0.2–1.4)

4.del:
Sočasni integrirani boost
(simultaneous integrated boost)
(SIB)

Dodatno obsevanje ležišča tumorja (Boost)

Trenutno :

- bolnice prejmejo po obsevanju cele dojke (zaporedni boost)
- Večinoma ga apliciramo z elektroni, včasih s fotoni,
TD =(5 – 8) X 2 Gy

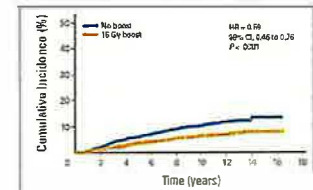


Dodatno obsevanje ležišča tumorja (Boost)

Bartelink, JCO 2007 :

- Relativno ↓ tveganja za LR z dodatkom boosta je približno enako v vseh starostnih skupinah (od ≤ 40 let do > 60 let)- skoraj 50% , vendar je **absolutna dobrobit največja pri bolnicah mlajših od 50 let.**
- Absolutna dobrobit dodatne doze na ležišče tumorja velika tudi :
 - pri pozitivnih pazdušnih bezgavkah
 - LVI+
 - bližnji robovi
 - gradus III

EORTC boost trial. Local Control



Dodatno obsevanje ležišča tumorja (Boost)

Lancet, jan 2015:

Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial

Dr Harry Bartelink, MD, Philippe Mazingon, MD, Phillip Poortmans, MD, Caroline Weltens, MD, Alain Fourquet, MD, Jos Jager, MD, Dominik Schindler, MD, Bing Oei, MD, Carla Rodenhuys, MD, Jean-Claude Horiot, MD, Henk Struikmans, MD, Erik Van Limbergen, MD, Yulia Kirva, MD, Paula Eklund, MD, Rodolfo Bongoriz, MD, Raymond Muzalib, MD, David Morgan, MD, Jean-Bernard Dubois, MD, Vincent Remouchamps, MD, René-Olivier Marzani, MD, Sandra Collette, MSc, Laurence Collette, PhD, on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups

Interpretation

A radiation boost after whole-breast irradiation has no effect on long-term overall survival, but can improve local control, with the largest absolute benefit in young patients, although it increases the risk of moderate to severe fibrosis. The extra radiation dose can be avoided in most patients older than age 60 years.

Vstavljene klipi so nujni za čim bolj natančno obsevanje ležišča tumorja

Placement of clips using a strict protocol

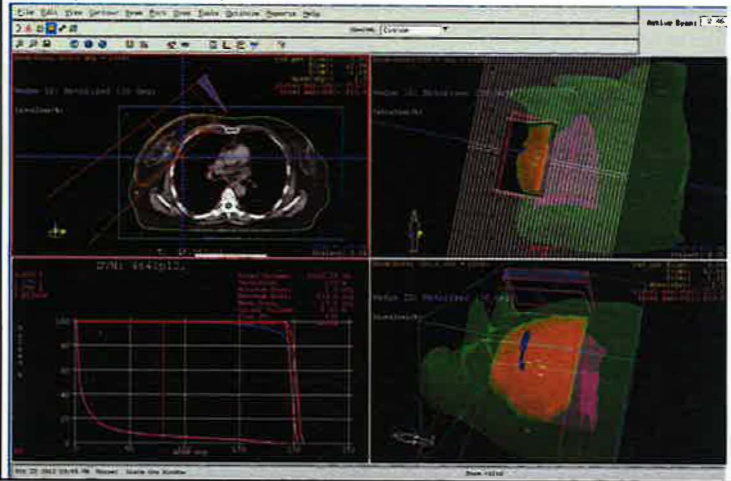
UK-protocol (Coles et al, EJSO 2008)

- 6 x 2 clips
- At 4 points: medial, lateral, superior & inferior, at the level of the tumor.
- In the center of the deep margin, usually at the fascia, and superficially, beneath the skin.



Use of two or more clips to mark the tumor bed reduces interobserver variation (Kirva et al, IJROBP 2010).

Klipi iz naše prakse (tumorektomija in SNB :IDC, velikost tu 11 mm)



Mamografija pred operacijo



Ker gre za različno lego bolnice mamografske slike ne moremo neposredno uporabiti za načrtovanje obsevanja ležišča tumorja → rešitev: KLIPi

Onkoplastična kirurgija

Am J Clin Oncol. 2012 Jul 9. [Epub ahead of print]

Radiation Therapy for Breast Cancer Patients Who Undergo Oncoplastic Surgery: Localization of the Tumor Bed for the Local Boost.

Rezner RD, Tan MC, Clancy SL, Chen YJ, Joseph T, Vora NL

*Department of Radiation Oncology †Division of Plastic and Reconstructive Surgery, City of Hope Medical Center, Duarte, CA

Abstract

INTRODUCTION: Oncoplastic reconstructive surgery is performed in select patients with breast cancers to allow conservation treatment when the lumpectomy would be expected to have a poor cosmetic outcome. These techniques not only rearrange the breast tissue but may also shift the position of the tumor bed. The oncoplastic incision may have no relationship to the tumor bed. Although use of whole-breast radiation therapy (RT) is straightforward, difficulties in localization of the tumor bed for the local RT boost have not been investigated. **MATERIALS AND METHODS:** A retrospective review was performed of 25 patients with 26 cancers who received RT after breast conservation surgery with oncoplastic reconstruction. **RESULTS:** Among 11 patients with a minimum of 4 surgical clips placed at tumor resection, 8 (73%) had the final tumor bed extend beyond the original breast quadrant or be completely relocated into a different region. In 3 (27%) cases, the clinical treatment volume was 2 to 3 separated regions within the breast. **DISCUSSION:** For breast cancer patients who have had oncoplastic surgery, the tumor bed is frequently more extensive and possibly relocated compared with original presentation. Placement of surgical clips after tumor resection and before oncoplastic reconstruction may be the most accurate method to localize the RT local boost field.

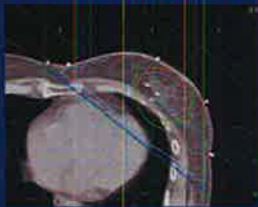
Dobro definirana tarča (**klipi**) je pogoj za tehniko SIB (sočasni integrirani boost)



SIB

- hkrati obsevamo dojko in ležišče tumorja- obsevamo s fotoni, glede na izdelan obsevalni načrt
- Prednost: manjše število frakcij

Simultaneously Integrated Boost



SIB –izračun števila frakcij, SKAGEN TRIAL

Danish Breast Cancer Cooperative Group

The SKAGEN Trial 1

Moderately hypofractionated loco-regional adjuvant radiation therapy of early breast cancer combined with a simultaneous integrated boost in patients with an indication for boost:
DBCG HYPO II,
a randomised clinically controlled trial

Danish Breast Cancer Cooperative Group, DBCG

Randomization


Qualification: Institution, surgical type (mastectomy)

Women: ≤ 75 years
EC performance
pT1-3, pN1-3,
ER/PR+,
Grade I, II, III,
HER2 -,
Primary syst therapy,
breast implant, connective
tissue disease accepted

50 Gy / 25 fractions

40 Gy / 15 fractions


If she is a boost candidate, the boost will be provided as a SIB shortening the overall treatment time with 5 days



Danish Breast Cancer Cooperative Group, DBCG

BED(2 Gy)-based doses for SIB

Randomization arm	Standard boost	SIB / non-SIB boost / fr
50 Gy / 25 fr	16 Gy / 8 fr	63 Gy / 51.52 Gy / 28 fr
50 Gy / 25 fr	10 Gy / 5 fr	57 Gy / 50 Gy / 26 fr
40 Gy / 15 fr	16 Gy / 8 fr	52.2 Gy / 42.3 Gy / 18 fr
40 Gy / 15 fr	10 Gy / 5 fr	45.75 Gy / 40 Gy / 15 fr



Zaključek

Novost v Sloveniji:

od prihodnjega tedna dalje obsevanje bolnic z
rakom dojk tudi v UKC MB



Novosti v sistemskem zdravljenju raka dojk

Simona Borštnar

Oddelek za internistično onkologijo
Onkološki inštitut Ljubljana

VSEBINA PREDAVANJA

RAZSEJAN RAK DOJK

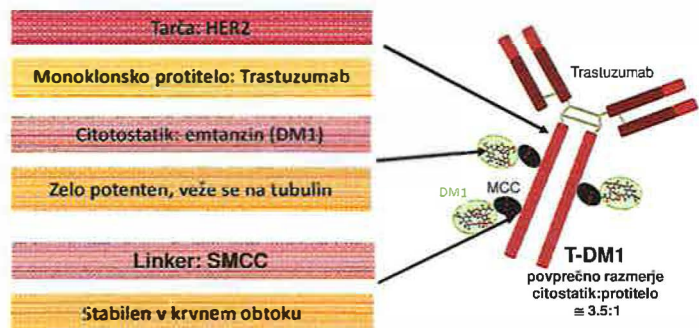
- HER2 pozitiven rak:
 - trastuzumab emtanzin
- Hormonsko odvisen rak:
 - zaviralci CDK 4/6 („ciklubi“)
- Trojno negativen rak:
 - imunoterapija

ZGODNJI RAK DOJK

- Hormonsko odvisen rak:
 - podaljšano hormonsko zdravljenje do 15 let
 - preprečevanje izgube mineralne kostne gostote med zdravljenjem z zaviralci aromataze
 - vpliv antiresorpcijskih zdravil za kosti na potek bolezni

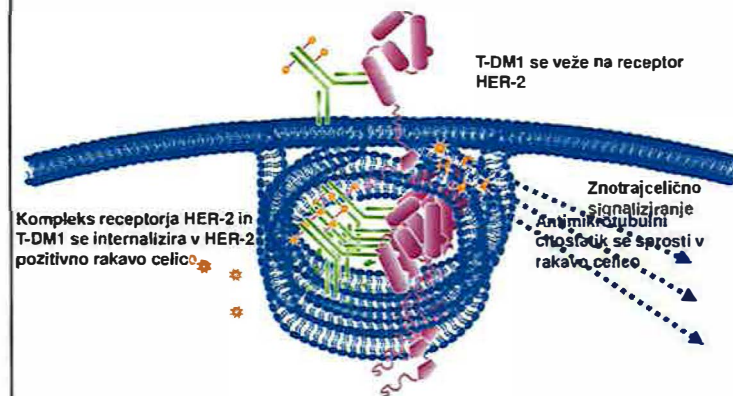
RAZSEJAN RAK DOJK: TDM-1

Trastuzumab-DM1: Konjugat monoklonskega protitelesa in citostatika



RAZSEJAN RAK DOJK: TDM-1

T-DM1



EMILIA- randomizirana raziskava faze III: T-DM1 vs lapatinib/kapecitabin pri HER2+ MBC po predhodnem zdravljenju s taksani in trastuzumabom



- Primarni cilji: čas do napredovanja (centralna ocena), celotno preživetje, varnost
- Sekundarni cilji: kakovost življenja (FACT B), trajanje odgovora, čas do napredovanja bolezni (lokalna ocena)

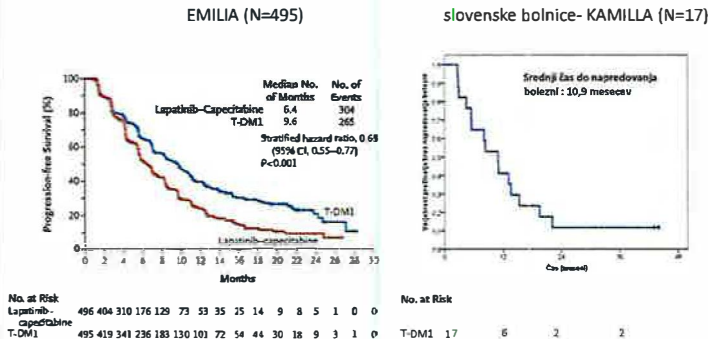
Verma s et al. N Engl J Med, 2012 Nov 8;367(19):

KAMILLA- odprta raziskava faze IIb: T-DM1 pri HER2+ MBC po predhodnem zdravljenju s taksani in trastuzumabom



- Primarni cilji: ocena varnosti in tolerabilnosti
- Sekundarni cilji: preživetje brez napredovanja bolezni, celokupno preživetje, celokupni delež odgovorov, klinična dobrobit, trajanje odgovora, čas do odgovora

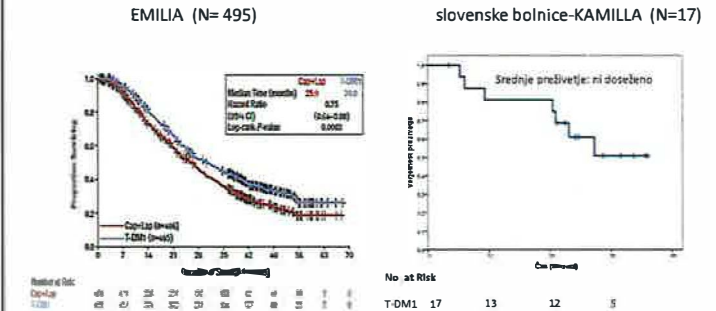
EMILIA: čas do napredovanja bolezni



Verma s et al. N Engl J Med, 2012 Nov 8;367(19):

Podatki OI obnovljeni novembra 2016

EMILIA: celotno preživetje



Dieras V et al. Abstract P4-14-01, SABCs 2015

Podatki OI obnovljeni novembra 2016

Ciklin in od ciklina odvisne kinaze (CDK)



CDK in ciklin so ključne molekule, ki nadzirajo in usklajujejo sintezo DNK, ločevanje kromosomov in delitev celic. CDK in ciklin skupaj poganjata celice iz ene faze celičnega cikla v naslednjo.

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001
Leland H. Hartwell, Tim Hunt, Sir Paul Nurse

Share this:

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001



Leland H. Hartwell
Prize share: 1/3



Tim Hunt
Prize share: 1/3

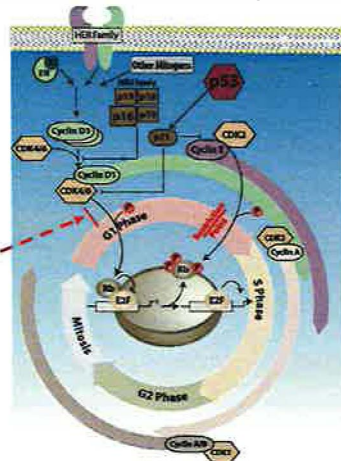


Sir Paul M. Nurse
Prize share: 1/3

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001 was awarded jointly to Leland H. Hartwell, Tim Hunt and Sir Paul M. Nurse "for their discoveries of key regulators of the cell cycle".

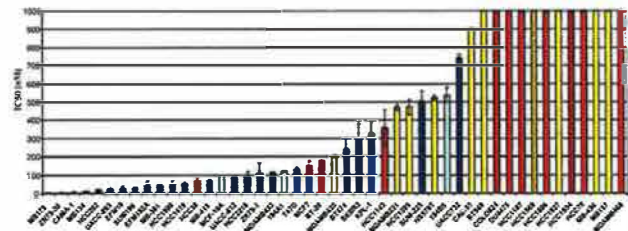
Photos: Copyright © The Nobel Foundation

Celični cikel in način delovanja zaviralcev CDK 4/6



palbociklib
ribociklib
abemaciclib

Učinkovitost palbocikliba glede na podtip raka



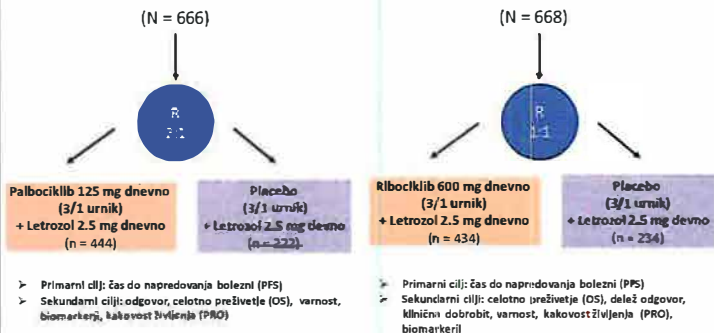
Svetlo modri: luminalni
 Temno modri: HER2 pomnoženi
 Rumeni: neluminalni
 Rdeči: neluminalni (epit.-mezenh. prehod)

Načrt raziskav PALOMA 2 in MONALEESA 2

PALOMA 2

MONALEESA 2

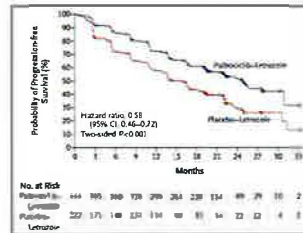
Pomenopavzne bolnice z lokalno napredovalim ali razsejanim ER+/HER2- rakom dojk, brez predhodnega zdravljenja za napredovalo bolezen, brez rezistence na AI



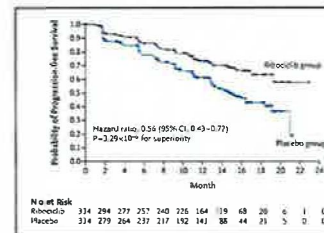
Primarni cilji raziskav PALOMA 2 in MONALEESA 2

PALOMA 2

MONALEESA 2



Finn R et al. N Engl J Med 2016;375:1925-36.



Hortobagyi GN et al. N Engl J Med 2016;375:1738-1748.

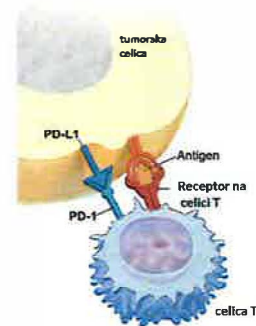
COMPLEMENT-1

Odprta, multicentrična raziskava faze IIIB varnosti in učinkovitosti Ribocikliba (LEE011) v kombinaciji z letrozolom za zdravljenje moških in pomenopavznih žensk z napredovalim rakom dojk s pozitivnimi hormonskimi receptorji in negativnim statusom HER2, ki predhodno niso prejeli hormonske terapije za napredovalo bolezen

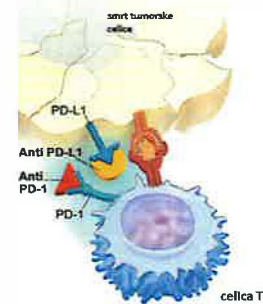
- Predvideno število bolnikov: 3000
- Predviden začetek vključevanja v prvi tretjini leta 2017
- Predvideno trajanje vključevanja 18 mesecev

Kako deluje imunoterapija z zaviralci nadzornih točk

Vezava PD-1/PD-L1 preprečuje razpoznavo in uničenje rakave celice

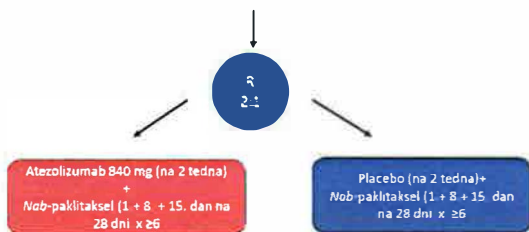


Zaviranje PD-1 ali PD-L1 omogoči Tcelicam, da razpoznajo rakavo celico in jo ubijejo



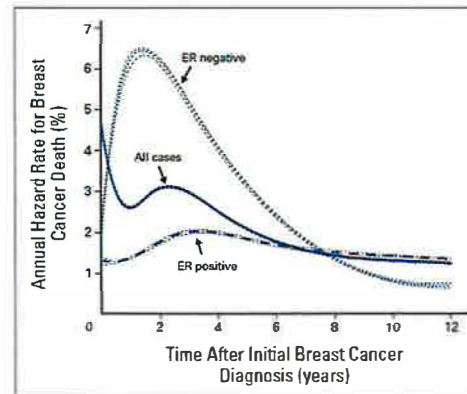
Imunoterapija z anti-PDL1 monoklonskim protitelesom pri trojno negativnem razsejanem raku dojk

Bolniki s neoperabilnim lokalno napredovalim ali razsejanim trojno negativnim rakom dojk (N=900)
 Stratifikacija: jetrne metastaze, predhodna terapija s taksani, PD-L1 status



IMpassion130
 atezolizumab (anti-PDL1) BREAST

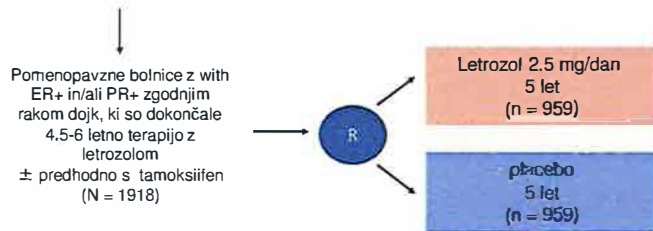
Primerjava letnega tveganja za smrt zaradi raka dojke pri ER+ in ER- boleznih



Jatoi et al, JCO, 2011

MA.17R: Načrt raziskave

Stratifikacija glede na status bezgavk, predhodno dopolnilno KT, interval med prenenjem in ponovnim začetkom AI, predhodno trajanje zdravljenja s tamoksifenom

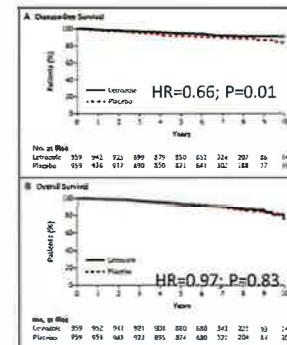


- Primarni cilj: čas brez bolezni od randomizaciji (DFS)
- Sekundarni cilji: celotno preživetje, varnost, kakovost življenja

MA.17R: Čas brez bolezni (DFS) in celotno preživetje (OS) po srednjem opazovanju 6,3 leta

Izhod bolezni	Letrozol	Placebo
5-letni DFS, %	95	91
Dogodki, n (%)	67 (7.0)	98 (10.2)
Kontralateralni rak, n (%)	13 (1.4)	31 (3.2)
Lokoregionalni recidiv, n	19	30
Oddaljeni zasevki, n	42	53
Zasevki v kosteh, n	28	37

➤ 5-letni OS: 93% vs 94% (HR: 0.97; P = NS)



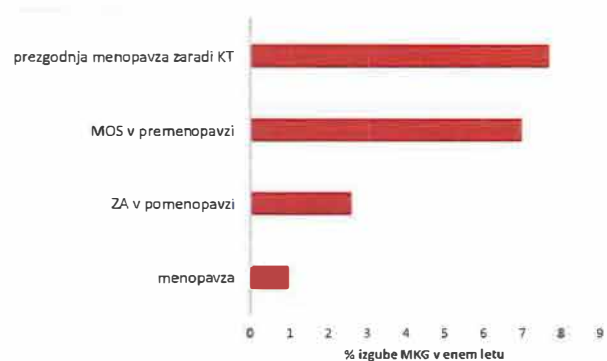
Goss P et al. N Engl J Med 2016

MA.17R: Varnost

Neželjeni učinki, %	Letrozol (n = 959)	Placebo (n = 959)	P
Vročinski oblivi	33	37	NS
Bolečine v sklepih	53	50	NS
Bolečine v mišicah	28	25	NS
Bolečine v kosteh	18	14	0,01
Zlomi kosti	14	9	0,001
Suha nožnica	11	10	NS
Zvišana alkalna fosfataza	12	9	0,01
Zvišana ALT	11	14	0,02
Kardiovaskularni dogodki	12	10	NS

Goss P et al. N Engl J Med 2016

Izguba MKG v enem letu glede na vrsto hormonskega zdravljenja



Algoritem ukrepov med zdravljenjem z ZA

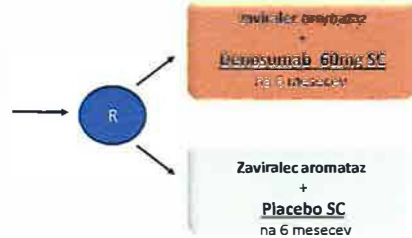


ABCSG-18: Randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana, multicentrična raziskava faze III z denosumabom v adjuvantnem zdravljenju bolnic z nerazsejanim rakom dojk, ki prejemajo zaviralec aromataz

Vključitveni kriteriji:

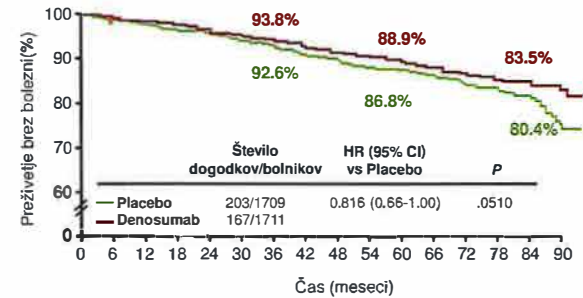
- pomenopavzne bolnice
- HR pozitiven rak
- zdravljenje z zaviralcem aromataz

N = 3400

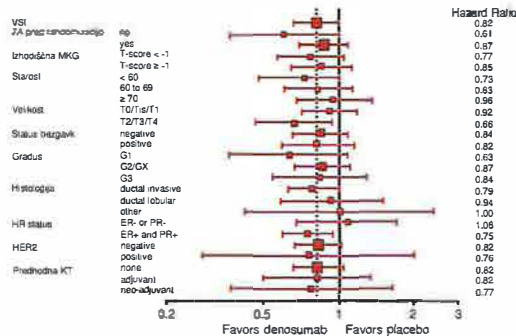


- **Primarni cilj:** Čas do prvega zloma kosti
- **Sekundarni cilji:** preživetje brez bolezni, preživetje brez oddaljenih zasevov v kosteh

ABCSG-18: preživetje brez bolezni



ABCSG-18: preživetje brez bolezni



• Hazard ratio denosumab vs placebo: 0.816 (95% CI: 0.66-1.00; P = .0510)

ABCSG-18: preživetje brez bolezni v podskupini T>2cm

