



Združenje za
senologijo Slovenije

POMLADNO STROKOVNO SREČANJE ZDRUŽENJA ZA SENOLOGIJO

Ljubljana, Hotel Plaza
9.maj 2013

Sodelujoči:

dr. Simona Borštnar, dr. med., specialistka internistične onkologije
Gorana Gašljevič, dr. med, specialistka patologije
as. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med., specialistka internistične onkologije
mag. Kristjana Hertl, dr. med, specialistka radiologije
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med., specialist kirurg
Tanja Marinko, dr. med., specialistka radioterapije in onkologije
Domen Ribnikar, dr.med., specializant internističneonkologije
prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med., specialist kirurg

Urednica zbornika:
Simona Borštnar

Organizator in izdajatelj:
Združenje za senologijo pri SZD

Ljubljana, maj 2013

PROGRAM SREČANJA

- 16.00-16.10 **Mini satelitski simpozij: Halaven-nova možnost zdravljenja bolnic z metastatskim rakom dojke**
Simona Borštnar, Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
- ***
- 16.10-16.25 **Slikovne preiskave pred in po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju raka dojke**
Kristjana Hertl, Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
- 16.25-16.40 **Vloga patologije pred in po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju raka dojke**
Gorana Gašljević, Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
- 16.40- 17.00 **Neoadjuvantno sistemsko zdravljenje raka dojke: izbor in trajanje**
Cvetka Grašič Kuhar, Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
- 17.00-17.15 **Kirurgija po neodjuvantnem sistemskem zdravljenju raka dojke**
Janez Žgajnar, Oddelek za onkološko kirurgijo, Onkološki inštitut Ljubljana
- 17.15-17.30 **Obsevanje po neodjuvantnem sistemskem zdravljenju raka dojke**
Tanja Marinko, Oddelek za radioterapijo, onkološki inštitut ljubljana
- 17.30-17.45 **Izbor bolnic za neoadjuvantno sistemsko zdravljenje na Ol-pregled obdobja**
Domen Ribnikar, Simona Borštnar, Marko Hočevar, Oddelek za internistično onkologijo in Oddelek za onkološko kirurgijo, Onkološki inštitut Ljubljana
- 17.45-18.15 **Razprava**

SLIKOVNA DIAGNOSTIKA PRED IN PO NEOAJUVANTNI KEMOTERAPIJI (NAT)



Kristijana Hertl, dr med
Onkološki inštitut



CILJI NAT

- Omogoči ženskam z operabilnim rakom estetsko ohranitev dojke
- Omogoči radikalno krg odstranitev pri pacientih z lokalno napreduvalim rakom, ki brez NAT ne bi bila radikalna
- spremljanje odgovora na KT in vivo

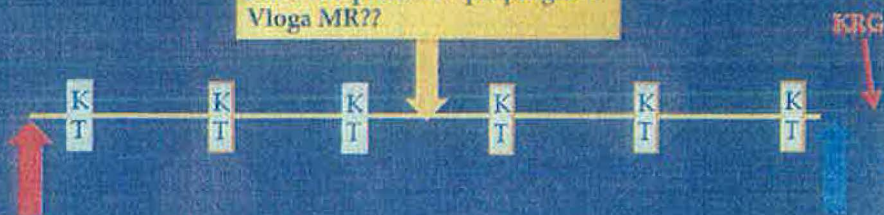


- Večjederni RD-
multifokalen, multicentričen



PREISKAVE PRI NAT

Klinično sledenje
Slikovne preiskave pri progresu
Vloga MR??



- Klinični pregled – ocena velikosti
- UZ dojke: histološka punkcija (ER, PR, HER + klip)
- UZ pazduhe
- mng
- MR
- Preiskave za izključitev metastaz (rtg pc, scinti, UZ)

Klinični pregled
Mmg
UZ
MR

Klinično in UZ negativna axila -SNB?????

skozni nato rjlo za DIB → kontrastni slip

PREISKAVE PRI NAT

MR

mng

KRG

- Klinični pregled – ocena velikosti
- UZ dojke: histološka punkcija (ER, PR, HER + klip)
- UZ pazduhe
- mng
- MR
- Preiskave za izključitev metastaz (rtg pc, scinti, UZ)

Klinično in UZ negativna axila -SNB?????

- MRI možna metastaza

PREISKAVE PRI NAT

POMEN SLIKOVNIH PREISKAV PO NAT

- Oceniti odgovor na neoadjuvantno KT
- RECIST kriteriji
 - CR
 - PR -30%
 - SD (-30%)-(+20%)
 - PD +20%
- Natančna ocena velikosti ostanka omogoči radikalnost krg

USPEŠNOST PREISKAV ZA OCENO OSTANKA

- 19-60% • Klinični pregled
- 26-70% • Mamografija
- 35-75% • UZ
- 71-90% • MR

- Fibroza (mrtvo tkivo)
- Sprememba v gostoti tumorja
- Fragmentacija tumorja

Amy Argus, MD, Mary C. Mahoney, MD. Clinical Indications for Breast MRI. Appl Radiol. 2010;39(10):10-19.

↓ možni zamisliva del ni 100%

PROBLEM NATANČNE OCENE VELIKOSTI OSTANKA: MAGNETNA REZONANCA

PODCENJEVANJE

2-10%

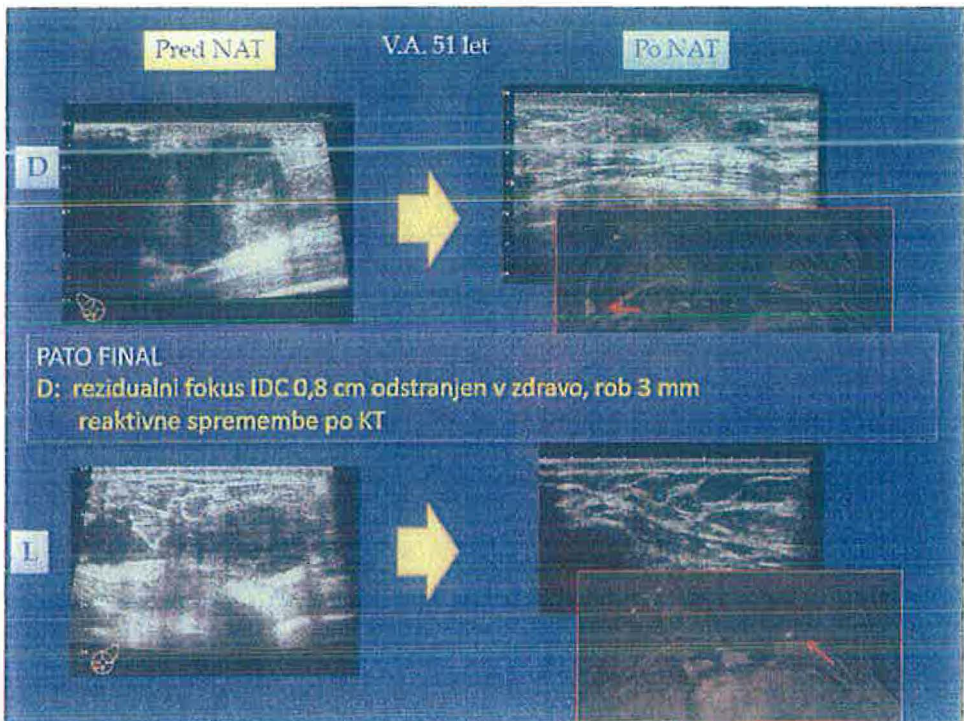
- Antiangiogeni učinek docetaxela na periferiji (slabše obarvanje tumorja)
- odsotnost vnetnega odgovora okolice na tumor pri docetaxelu
- Fragmentacija tumorja na več malih fokusov med fibrozo

PRECENJEVANJE

6-33%

- Reaktivno vnetje okrog tu kot posledica zdravljenja
- Okolna skleroza in fibroza

Lobbes MBI, Prevot R, Smid M et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Insights Imaging* 2013;4:163-175

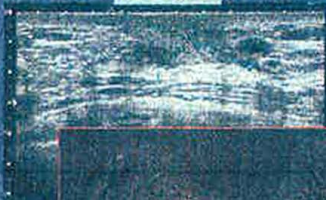


V.A. 51 let

Pred NAI

Po NAT

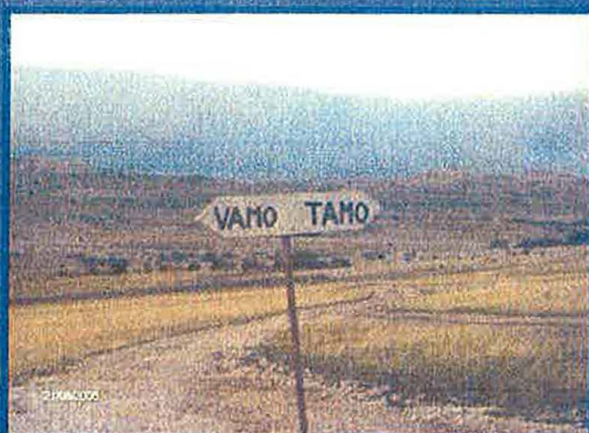
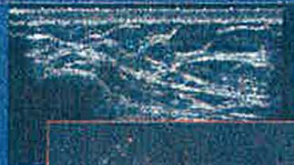
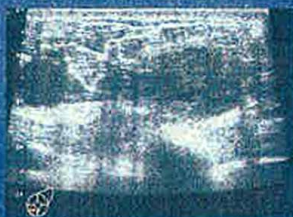
D



PATO FINAL

L: rezidualni DCIS in IDC, multipli fokusi razmetani v področju fibroze premera 5 cm karcinom v robu

L



HVALA LEPA

VLOGA PATOLOGA PRED IN PO NEOADJUVANTNEM SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU KARCINOMA DOJKE

PRED NEOADJUVANTNO KEMOTERAPIJO

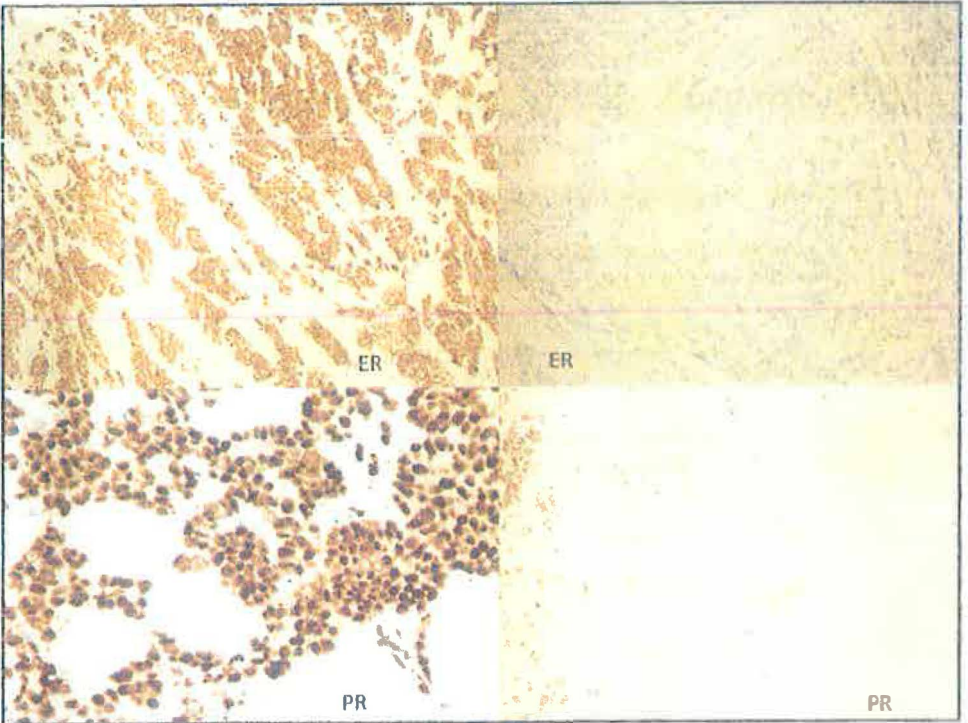
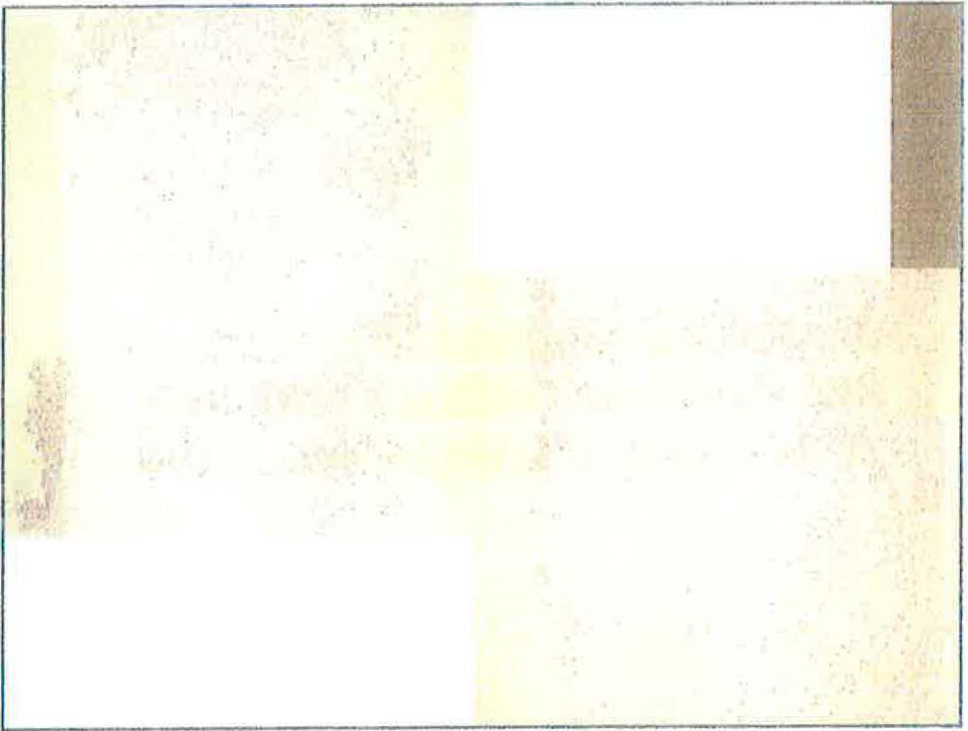
Debeloigelna biopsija karcinoma dojke je nujno potrebna iz dveh razlogov:

Določanje tumorskih parametrov, ki so potrebni za izbor najbolj ustrezne neoadjuvantne terapije (ER, PR, MIB, Her 2)

Določanje prediktivnih parametrov, ki so potrebni za primerjavo z vzorcem po aplikaciji neoadjuvantne kemoterapije in ki bodo omogočili oceno odgovora na kemoterapijo (tip karcinoma, gradus tumorja, celularnost, nekroze, eventualni obstoj limfovaskularne invazije; eventualno biopsija varovalne bezgavke)


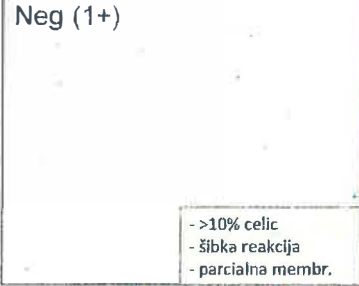
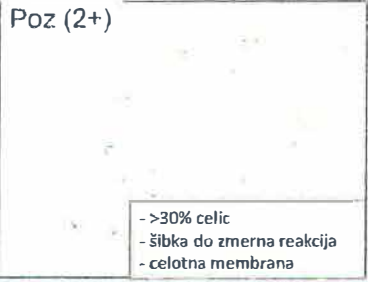
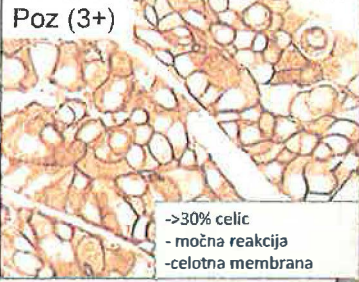
Približno 15-28% pacientk odgovori na neoadjuvantno kemoterapijo s kompletnim patološkim odgovorom – izjemno je pomembno, da je vzorec pred aplikacijo adekvaten in dovolj velik za nedvomno diagnozo invazivnega karcinoma in določitev HR in Her2 statusa

**„MANJ JE VEČ“ TUKAJ NE VELJA – HETEROGENOST
TUMORJA!!!**



Her2 imunohistokemija

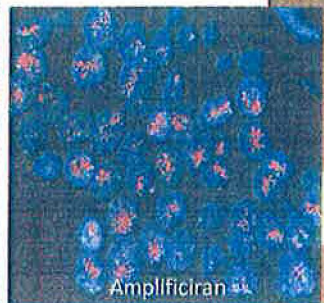
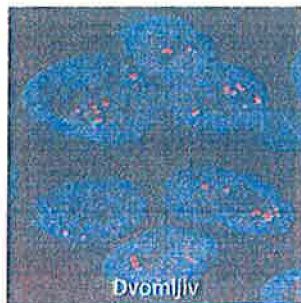
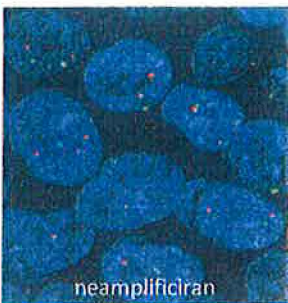
Evaluacija membranske reakcije (delež celic, kompletnost, intenzivnost)

<p>Neg (0)</p>  <p>Ni reakcije ali v <10% celic</p>	<p>Neg (1+)</p>  <p>- >10% celic - šibka reakcija - parcialna membr.</p>
<p>Poz (2+)</p>  <p>- >30% celic - šibka do zmerna reakcija - celotna membrana</p>	<p>Poz (3+)</p>  <p>- >30% celic - močna reakcija - celotna membrana</p>

Her2 FISH

ASCO/CAP 2007

- Signale HER2 in CEP 17 preštejemo v vsaj 20 jedrih IC in izračunamo količnik ($r = \text{ratio}$)
- Neamplificirani: $r < 1,8$
- Dvomljivi: $r = 1,8 - 2,2$
- Amplificirani: $r > 2,2$



PRED NEOADJUVANTNO KEMOTERAPIJO

Prediktivni parametri za kompletni patološki odgovor so:

- Visoki histološki gradus
- Ne-lobularna morfologija
- Negativnost za estrogene receptorje
- Ekstenzivna tumorska nekroza
- HER2 pozitivnost

V izvidu DIB je potrebno podati informacije o tipu tumorja, gradusu, eventualni prisotnosti tumorskih nekroz in LVI, ter status HR, MIB in HER2

PO NEOADJUVANTNI KEMOTERAPIJI

Klinične informacije, ki naj bi jih patolog dobil na napotnici:

1. Prezentacija lezije pred terapijo (palpabilna masa ali radiološka lezija, spremembe na koži (edem, eritem, pomarančasta koža), fiksacija za steno prsnega koša)
2. Velikost invazivnega karcinoma pred tretmajem
3. Informacija o predhodnih diagnostičnih postopkih: debeloigelná biopsija ali incizijska biopsija – ta vzorec bi moral biti na voljo za komparacijo z vzorcem po neoadjuvantni kemoterapiji
4. Prisotnost klipa in/ali mikrokalcifikacij v tumorju
5. Informacija o predhodni evalvaciji stanja bezgavk (ABTI, DIB, SNB) in rezultati
6. Vrsta neoadjuvantne terapije
7. Klinično/radiološki odgovor karcinoma na tretman (kompletni, parcialni, minimalni)

TUMORSKI ODGOVOR (TUMOR RESPONSE)

Glede na to, da klinični in radiološki odgovor ne korelirata povsem dobro z rezidualnim karcinomom po terapiji, patološka evaluacija tumorskega odgovora je nujno potrebna za usmerjanje nadaljnje terapije

Stopnja odgovora je praktično v vseh študijah pokazala korelacijo z dolgoročnim preživetjem*

Pacientke s kompletnim patološkim odgovorom imajo odlično 5-letno preživetje, ne glede na vrsto aplicirane neoadjuvantne kemoterapije ali fenotip tumorja*

**Chevalier et al, Ann J Clin Onc, 1993
Sataloff et al, J Am Coll Surg, 1995
Honkaap et al, Am J Clin Pathol, 1997
Boradonno et al, J Clin Oncol, 1998
Fisher et al, J Clin Oncol, 1998
Kuerer et al, J Clin Oncol, 1999
Bear et al, J Clin Oncol, 2006
Kauffman et al, J Clin Oncol, 2005
Kurusumi, Breast Cancer, 2004*

PATOLOŠKE SPREMEBE, KI SE POJAVLJAJO V TUMORJU ZARADI NEOADJUVANTNE KEMOTERAPIJE

Velikost tumorja

Celularnost

Histologija in gradus tumorja

Tumorski markerji

Diskrepance so redke (laboratorijske napake, interpretacija barvanj, vzorčenje tumorja, heterogenost tumorja)

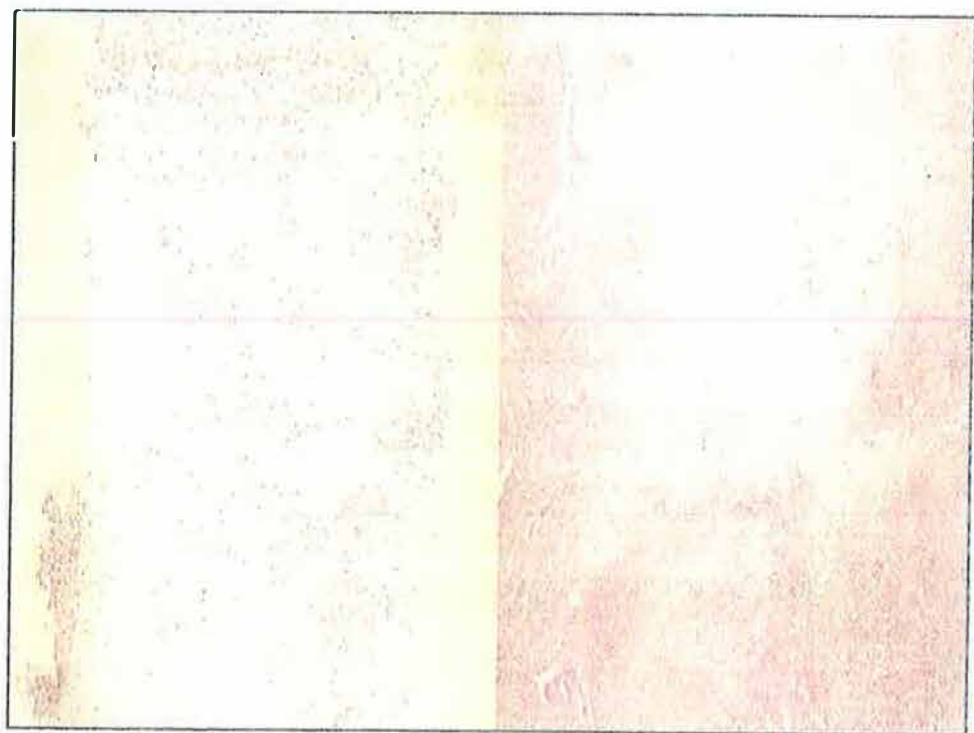
V redkih primerih prihaja do sprememb kot posledica specifičnih neoadjuvantnih zdravljenj

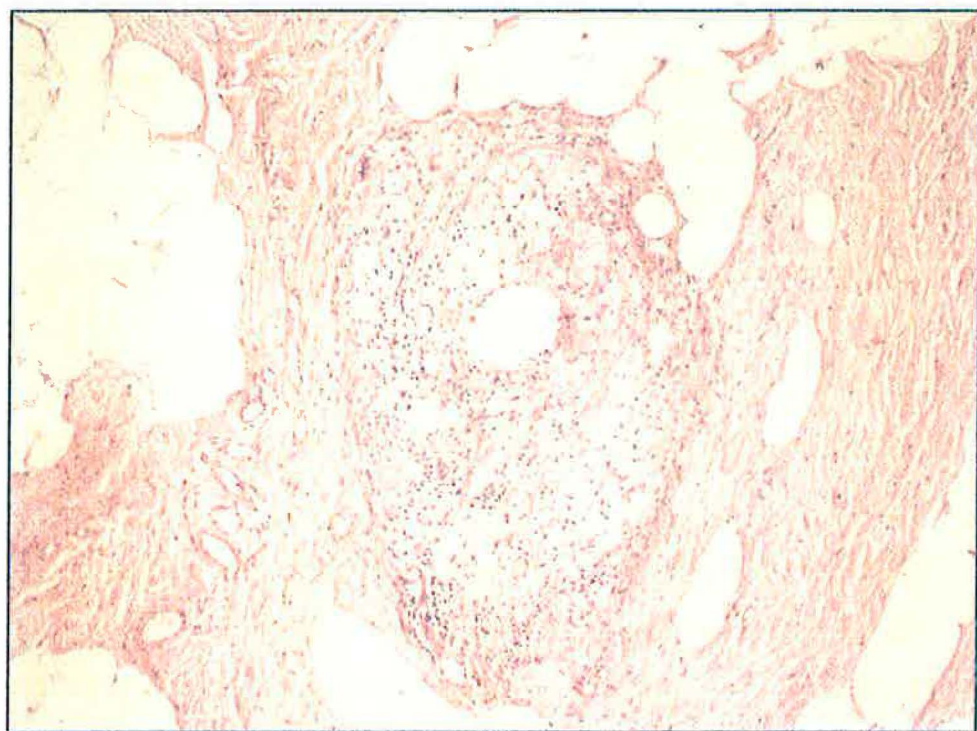
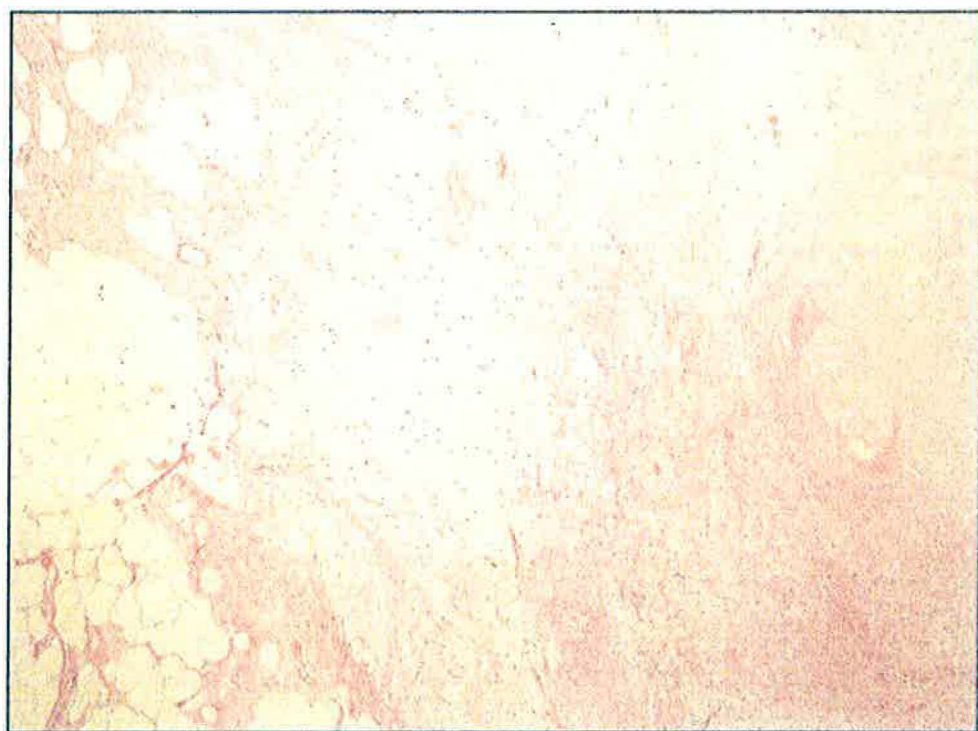
Odgovor v bezgavkah (najbolj pomemben prognostični faktor)

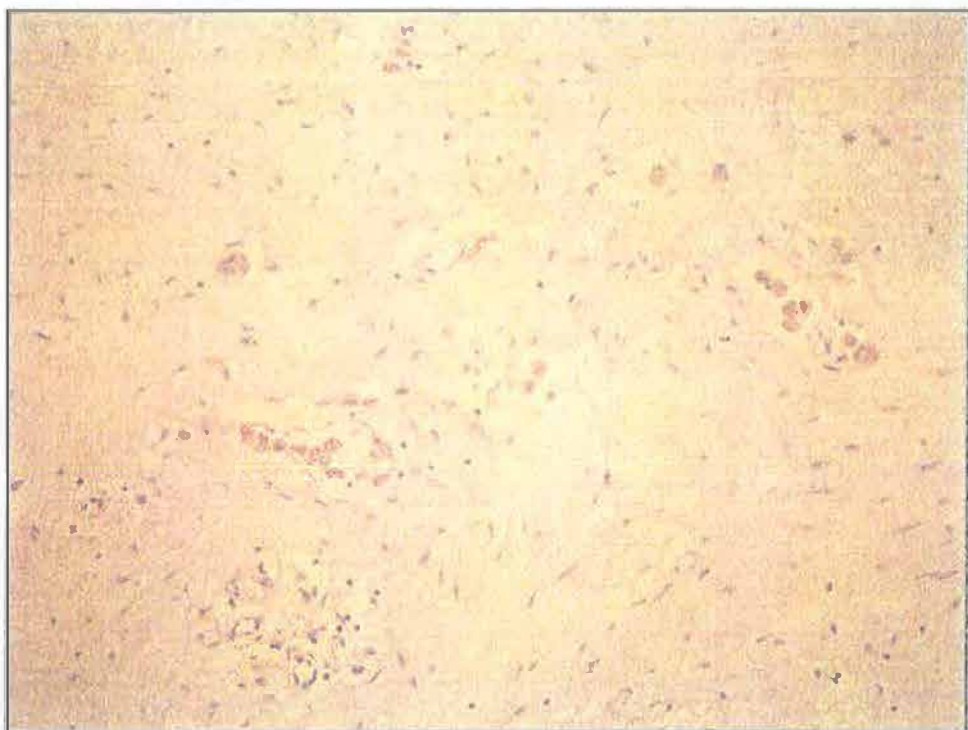
Effekt neoadjuvantne kemoterapije je fibrozni ali fibromiksoidni nidus v katerem se nahajajo limfociti, histiociti, siderofagi, eventuelno tujkove velikanke in kolesterolske špranje

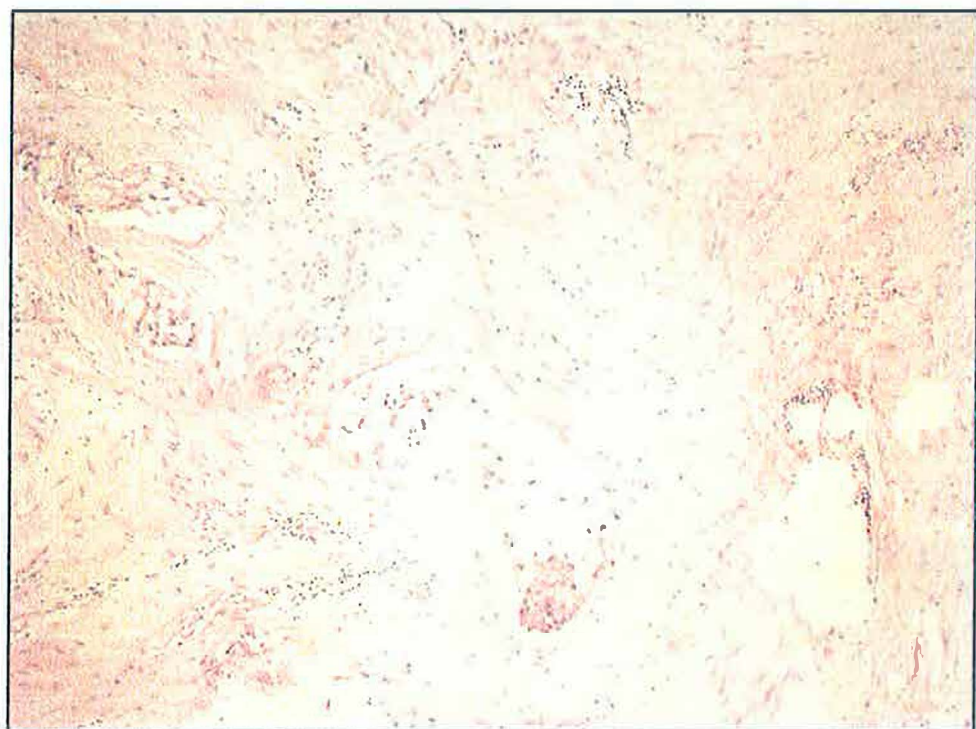
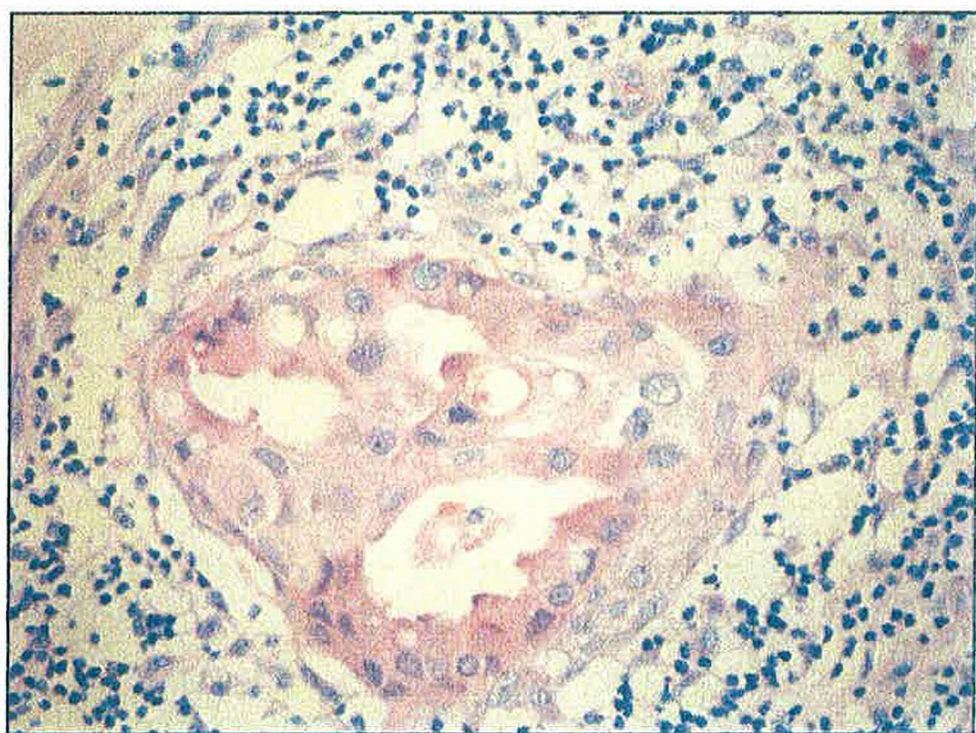
Rezidualne tumorske celice lahko kažejo degenerativne spremembe, tako v invazivni kot v in situ komponenti; najbolj pogoste so nuklearna hiperkromazija in pleomorfizem in citoplazmske spremembe v obliki vakuolizacije in hipereozinofilije citoplazme

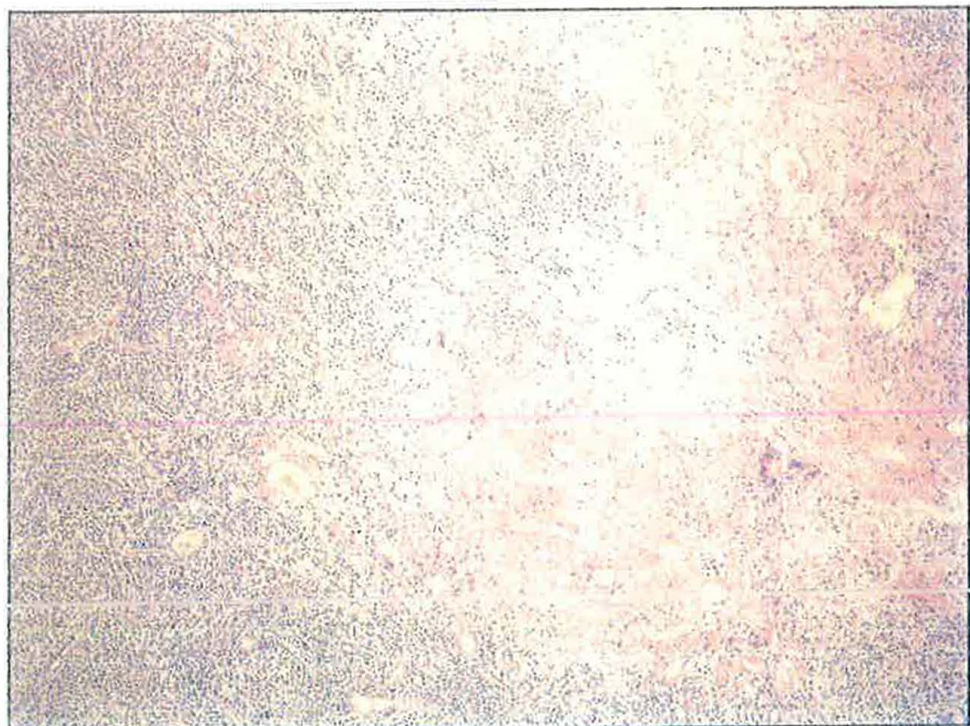
Aksilarne bezgavke so lahko drobne in atrofične z deplecijo limfatičnega tkiva, prisotno fibrozo in skupki histiocitov, ki govorijo za popolno regresivno spremenjeno metastazo

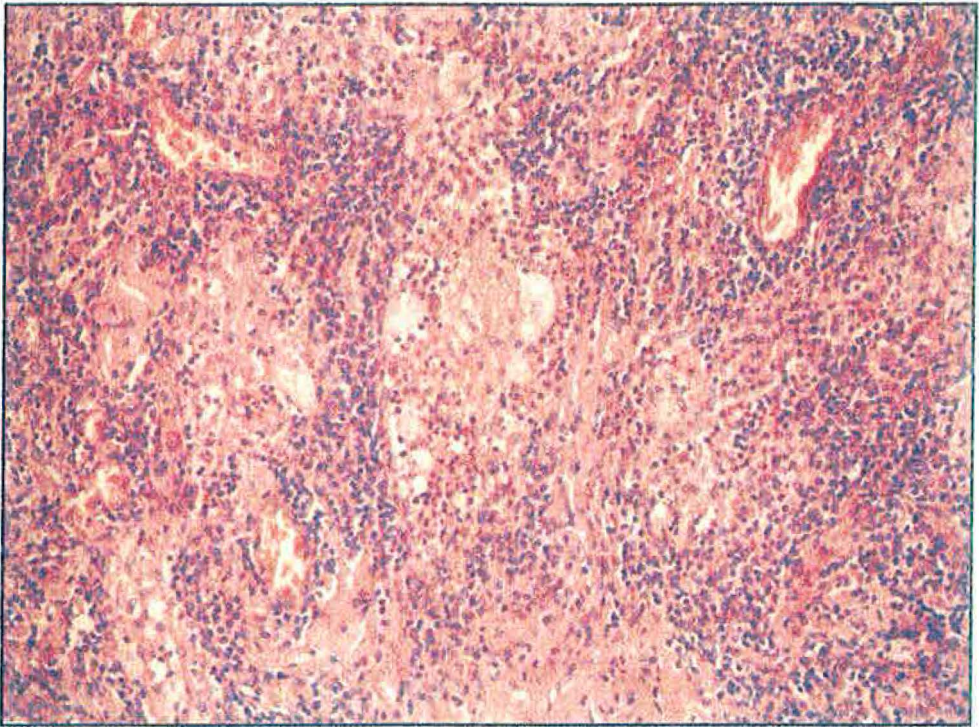












Chevallier-ov sistem (Chevallier, 1993):

- Klasa 1** Brez tumorskih celic (pCR)
- Klasa 2** Rezidualni DCIS, brez invazivnega karcinoma;
bezgavke negativne (pCR)
- Klasa 3** Prisotnost rezidualnega invazivnega karcinoma s prisotnimi
alteracijami v stromi (pPR)
- Klasa 4** Le blage in neznatne spremembe v morfoloiji tumorja

Sataloff -ova metoda (Sataloff 1995):

Tumor

- T-A popolni ali praktično popolni terapijski efekt (pCR)
- T-B >50% terapijski efekt, vendar manj kot pCR
- T-C <50% terapijski efekt z evidentnimi znaki regresije (pPR)
- T-D ni terapijskega odgovora (pNR)

Bezgavke

- N-A regresivne spremembe brez rezidualnega tumorja
- N-B ni ne metastaz, ne regresivnih sprememb
- N-C prisotne regresivne spremembe ob vitalni metastazi/ah
- N-D viabilna metastatska bolezen brez vidnega terapijskega efekta

NSABP B-182 (Fisher, 2002):

pCR ni rezidualnega tumorja

pPR rezidualne dispergirane individualne ali manjši skupki tumorskih celic v dezmoplastični ali hialini stromi

vsi ostali tumorji, ki ne kažejo že zgoraj omenjenih sprememb

Miller-Payne sistem (Gogston, 2003):

- Gradus 1:** redukcija celularnosti tumorja čeprav ni prisotnih sprememb na samih tumorskih celicah
- Gradus 2:** manjša redukcija celularnosti ob še vedno izraziti celularnosti tumorja (cca 30% redukcija)
- Gradus 3:** celularnost reducirana med 30% in 90%
- Gradus 4:** izrazitejša redukcija celularnosti z le manjšimi, rezidualnimi, dispergiranimi fokusí tumorskih celic (>90%)
- Gradus 5:** ni vitalnih tumorskih celic, prisotna je le fibroelastična stroma v kateri se pogosto najdejo makrofagi; DCIS je še vedno lahko prisoten

Sistem ne predvideva ocene eventuelnih sprememb v aksilarnih bezgavkah

Pinder-ina metoda (Pinder 2007):

TUMOR:

1. **Kompletni patološki odgovor:** ni rezidualnega karcinoma ali je prisoten le DCIS brez invazivnega karcinoma
2. **Parcialni odgovor na terapijo:**
 - (i) minimalna rezidualna bolezen/praktično popolni odgovor (npr. < 10% rezidualnega invazivnega karcinoma)
 - (ii) evidentni znaki odgovora na terapijo (regresivne spremembe) vendar z 10-50% rezidualnega invazivnega karcinoma
 - (iii) > 50% rezidualne tumorske celularnosti v primerjavi z DIB vendar so le prisotni znaki odgovora na kemoterapijo
3. **Ni evidentnega odgovora na terapijo**

AKSILARNE BEZGAVKE :

1. Ni ne regresivnih sprememb, ne vitalnega tumorja
2. Ni metastatskega tumorja vendar so prisotne regresivne spremembe
3. Prisotne metastaze, ob njih še regresivne spremembe
4. Metastatska bolezen brez znakov regresije

RCB Sistem (Symmans 2007):

- RCB-0** ni rezidualnega invazivnega karcinoma v dojki ali v aksilarnih bezgavkah (pCR)
- RCB-I** parcialni odgovor
- RCB-II** parcialni odgovor
- RCB-III** kemorezistenten karcinom

Primerjava klasifikacijskih metod/sistemov za oceno odgovora karcinoma dojke na neoadjuvantno terapijo:

Študija prež.	Metoda	Št. pacientov	vrsta terapije	pCR, %	Validirana kot prognostična za
Fisher et al, 2002	NSABP B-15	1234	AC	20	OS, DFS
Ogston et al, 2003	M-P grade	176	CA, vincristine	14	OS, DFS
Chevallier et al, 1993	Chevallier	45	FEC-HD	26	OS, DFS
Sataloff et al, 1995	Sataloff	36	CAF	28	DRFS
Symmans et al, 2007	RCB	432	FAC T/FAC	16 24	DRFS
Carey et al, 2005	AJCC	132	A→CMF AC→T trastuzumab	17	OS, DFS

Primerjava klasifikacijskih metod/sistemov za oceno odgovora karcinoma dojke na neoadjuvantno terapijo:

Čprav ni standardiziranih kriterijev, v večini študij stopnja odgovora na terapijo korelira s preživetjem

Vsi sistemi/metode imajo kategorijo kompletnega patološkega odgovora in kategorijo parcialnega odgovora

Število kategorij parcialnega odgovora varira od 1-4 ali je stopnja odgovora podana opisno kot kontinuirana variabla

V večini sistemov, kompletni patološki odgovor zahteva odsotnost invazivne komponente, za DCIS je pristop različen

V sistemih, ki vključujejo status bezgavk, za kategorijo kompletnega patološkega odgovora bezgavke morajo biti povsem negativne.

Nobeden od teh sistemov ne opredeljuje **obstoja ITC !!!**

RCB SISTEM (RESIDUAL CANCER BURDEN, SYMMANS)

Relativno enostavna metoda za izračun rezidualne bolezni

Parametri: diameter tumorskega ležišča (v dveh največjih premerih), rezidualna celularnost (%), količina rezidualnega DCIS-ja (%), število metastatskih bezgak (aksilarnih in ob mamariji int), premer največje metastaze v infiltriranih bezgavkah

4 kategorije po količini rezidualne bolezni (=RESIDUAL CANCER BURDEN)

RCB-D (pCR), RCB-I, RCB-II, RCB-III

SNB pred kemoth lahko vpliva negativno na izračun RCB (če je obstajala metastatska bolezen)

Prognostična uporabnost RCB kategorij demonstrirana v dveh študijah*, ne glede na fenotip tumorja (Her2+, ER+/Her2-, ER-/Her2-)**

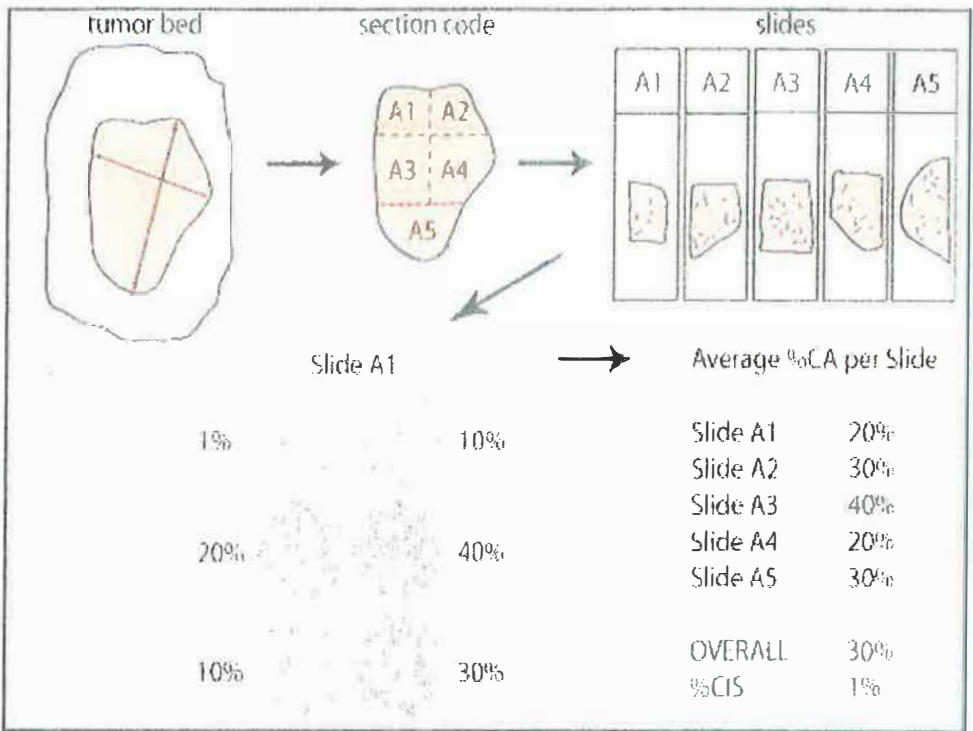
Limitirani rezultati o prognostični relevantnosti za Her2+ tumorje

Reproducibilnost ?

* Hatzis et al, ASCO, 2008

Esserman et al, ASCO, 2009

** Hubbard et al, ASCO, 2008



Calculator - MD Anderson Cancer Center - HealthPartners

Residual Cancer Burden Calculator - RCB | 4

Departmental Programs & Labs | Research | Education & Training | Resources for Professionals | Events

Residual Cancer Burden Calculator

Notes: This tool is intended for use by the provider or resident in training.

(I) Primary Tumor Bed

Primary Tumor Site:
 Residual Cancer Burden:
 Percentage of Cancer Cells in RCB:

(II) Lymph Nodes

Number of Nodes:
 Distance of a pathologic node:

Residual Cancer Burden

Residual Cancer Burden Calc:

This calculator will help you determine the percentage of residual cancer burden (RCB) for a patient with breast cancer.

- The calculator will determine the percentage of residual cancer burden (RCB) for a patient with breast cancer.
- Some forms of breast cancer, such as ductal carcinoma in situ (DCIS), are not included in the calculation of RCB.
- The calculator will determine the percentage of residual cancer burden (RCB) for a patient with breast cancer.
- The calculator will determine the percentage of residual cancer burden (RCB) for a patient with breast cancer.

© 2014 HealthPartners. All rights reserved. HealthPartners is a registered trademark of HealthPartners. All other trademarks are the property of their respective owners.

ZAKLJUČKI:

izjemno je pomembno, da je vzorec debeloigelne biopsije tumorja pred uvedbo neoadjuvantne kemoterapije adekvaten, ustrezen za nedvomno diagnozo invazivnega karcinoma, oceno celularnosti, gradusa in določitev HR in Her2 statusa

definicija kompletnega patološkega odgovora (pCR) zahteva popolno odsotnost rezidualnega invazivnega karcinoma tako v dojki kot v aksilarnih bezgavkah

SE VEDNO NI POVSERNO JASNO ALI KAKŠNINE REZIDUALNE BOLEZNI IME ENAKO POGODNO KOT pCR

nobeden od predlaganih sistemov za oceno tumorskega odgovora na neoadjuvantno terapijo ni idealen, rabijo validacijo in potrditev reproducibilnosti

vsaka institucija v kateri se primenuje neoadjuvantna terapija za zdravljenje karcinoma dojke, bi morala v patološkem izvidu imeti eden od sistemov, ki podaja informacijo o stopnji tumorskega odgovora idealno bi bilo standardizirati postopke makroskopskega opisa, vzorčenja in patološkega izvida

vloga patologa je od bistvenega pomena v standardizaciji tako obstoječih, kot tudi razvijajočih se klasifikacijskih shem

LITERATURA:

Symmans F: <http://www.uscap.org/site~/99th/pdf/companion11h02.pdf>

Fang F; The Open Pathology Journal, 2009, 3, 58-63

Sahoo S, Lester SC; Arch Pathol Lab Med 2009 (133), 633-642

Hatzis et al, ASCO, 2008

Esserman et al, ASCO, 2009

Hubbard et al, ASCO, 2008

Chevallier et al, Am J Clin Onc, 1993

Sataloff et al, J Am Coll Surg, 1995

Honkoop et al, Am J Clin Pathol, 1997

Bonadonna et al, J Clin Oncol, 1998

Fisher et al, J Clin Oncol, 1998

Kuerer et al, J Clin Oncol, 1999

Bear et al, J Clin Oncol, 2006

Kaufman et al, J Clin Oncol, 2006

Kurosumi, Breast Cancer, 2004

Neoadjuvantna sistemska terapija pri raku dojke

CVETKA GRAŠIČ KUCHAR
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

Vsebina

- Definicija neoadjuvantne terapije
- Indikacije za neoadjuvantno terapijo
- Neoadjuvantna kemoterapija
- Neoadjuvantna anti HER2 terapija
- Neoadjuvantna hormonska terapija
- Konsenzus o neoadjuvantni terapiji?

Definicija neoadjuvantne sistemske terapije (NAST)

- Po postavitvi diagnoze raka (omejena bolezen) bolnik prejme **kot prvo zdravljenje sistemska terapijo**
- Prefiks **neo-** nakazuje, da potem nameravamo bolnika zdraviti še z drugimi modalitetami zdravljenja
- Sinonimi:
 - Primarna sistemska terapija
 - Indukcijska terapija
 - Preoperativna terapija

»

Začetki NAST

- zgodnja 70. leta
 - inoperabilni lokalno napredovali rak dojke
 - vnetni rak dojke
- Kasneje:
 - Za operabilni rak: za dosego ohranitve organa - dojke
 - Za izboljšanje preživetja pri določenih bioloških podtipih? Rak kot primarno sistemska bolezen
- Danes: raziskave, kjer z NAST pridobimo zgodnje informacije o odgovoru tumorja in biologiji raka, testiramo in vivo nove substance

NAST pri operabilnem raku dojke

- Pred pričetkom NAST je potrebno narediti **debeloigeln** biopsijo: vse biološke karakteristike za plan ev. adjuvantne th.
- Cilj NAST:
 - pCR
 - ↑ **operabilnost** pri lokalno napredovalem raku
 - ↑ **delež konzervirajočih** operacij
- Učinkovitost mora biti vsaj enaka kot v adjuvantni terapiji
- Dejstvo: NAST **ne** ↑ DFS ali OS

Recommendations from an International Consensus Conference on the Current Status and Future of Neoadjuvant Systemic Therapy in Primary Breast Cancer

Manfred Kaufmann¹, Gunter von Minckwitz², Eleftherios P. Mamounas³, David Cameron⁴, Lisa A. Carey⁵, Massimo Cristofanilli⁶, Carsten Denkert⁷, Wolfgang Eiermann⁸, Michael Guant⁹, Jay R. Harris¹⁰, Thomas Kara¹, Cornelia Liedtke¹¹, Davide Mauri¹², Roman Rouzier¹³, Eugen Ruckhaeberle¹, Vladimir Semiglazov¹⁴, W. Fraser Symmans¹⁵, Andrew Toll¹⁶, and Lajos Pusztai¹⁷

Ann Surg Oncol (2014) 19:1508–1516

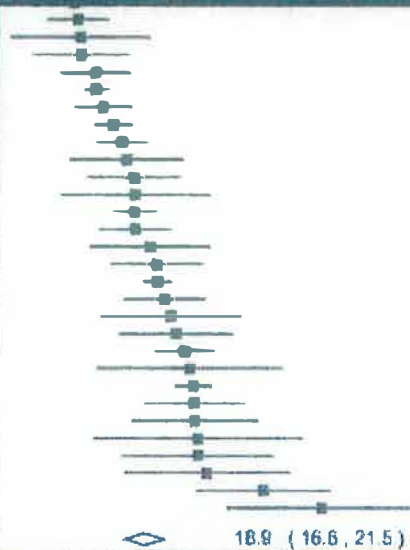
- Predpostavke za NAST:
 - Enake dobrobiti za RFS in OS kot kooperativna KT
 - Zveča delež ohranitvenih operacij
 - Zmanjša velikost odstranjenega tumorja
 - Rezidualni rak po NAST je močan prognostični dejavnik za ponovitev bolezni

Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy.

Houssaini N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Baroudas E. Eur J Cancer. 2012 Dec;48(12):2342-54.

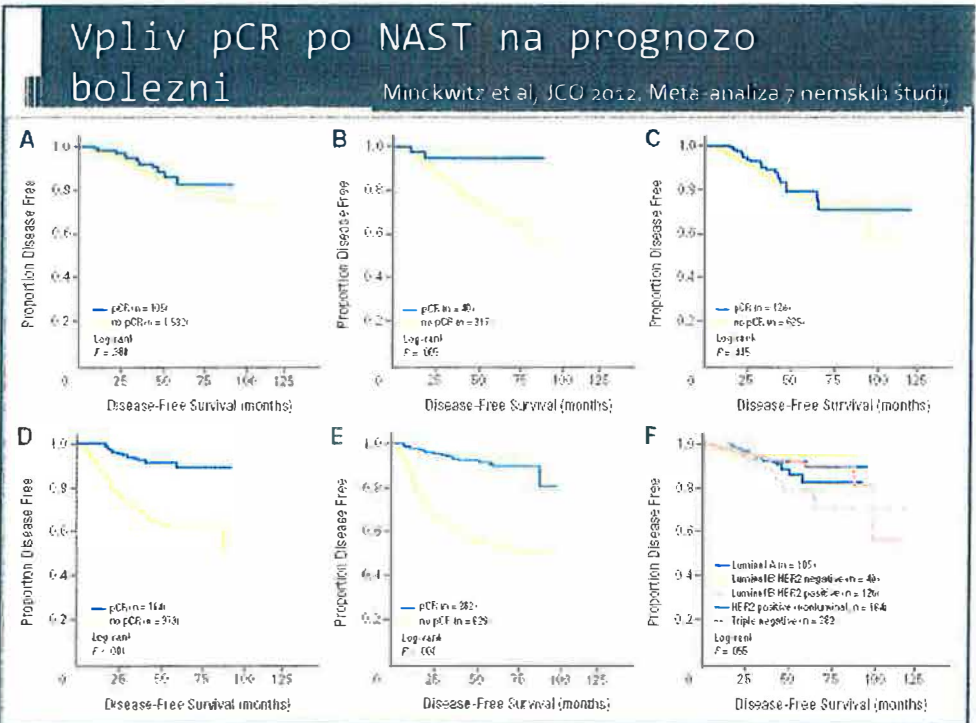
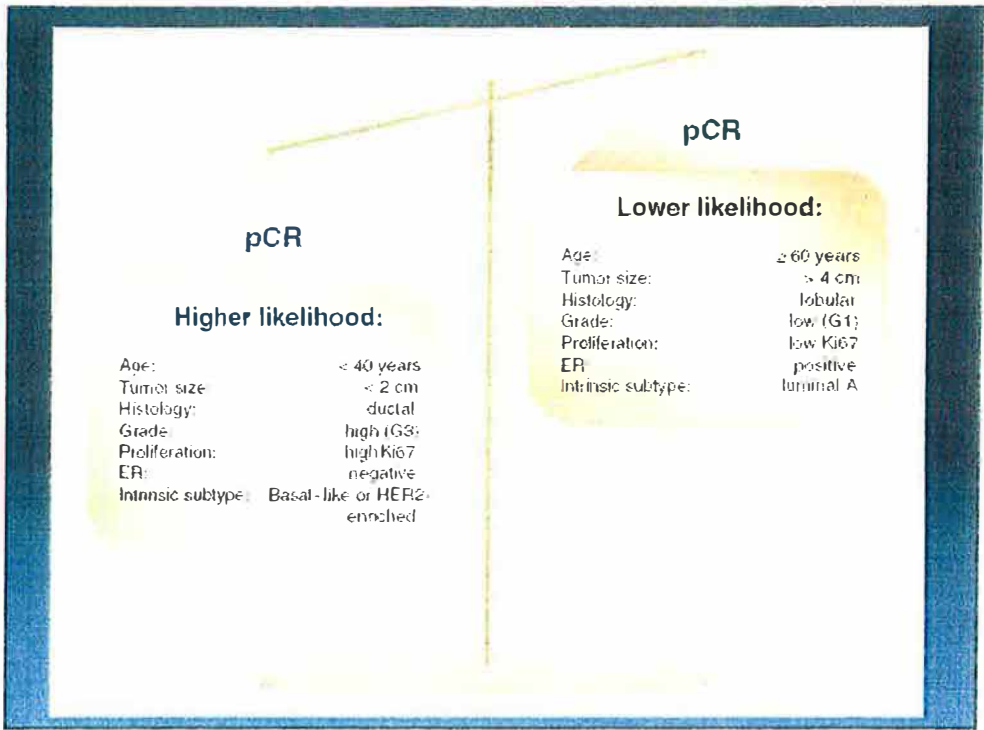
Author	Year	n
Kim SJ	2010	26/257
Gimeser	2010	5/48
Jones	2011	31/104
Chen XS ^a	2010	28/225
Chavez-MacGregor	2010	260/2074
Bhargava	2010	48/359
von Minckwitz (GTrio) [*]	2005	133/907
Tan	2009	82/518
Carey	2007	17/104
Strever	2010	29/167
Chen SC	2008	11/63
Ulrich (PREPARE) [§]	2011	178/733
von Minckwitz (Oplio) [*]	2005	50/285
Chen XS ^b	2010	21/108
Leo	2011	38/188
von Minckwitz (GTrio) [*]	2008	423/2072
Rodenhus	2009	53/249
Nakahara	2011	19/66
Iwata (JBCRC03)	2011	30/132
Yao	2011	126/528
Juika	2008	13/53
von Minckwitz (OpQuattro) [*]	2010	374/1495
Toi (JBCRC01)	2008	47/187
Kim SJ	2009	29/115
Iwata (JBCRC02)	2011	11/43
Rouzier	2005	21/82
Chang	2010	19/71
Sánchez-Muñoz	2008	43/127
Geldstein	2007	28/66

Random effects summary estimate



Neoadjuvantna vs. adjuvantna KT

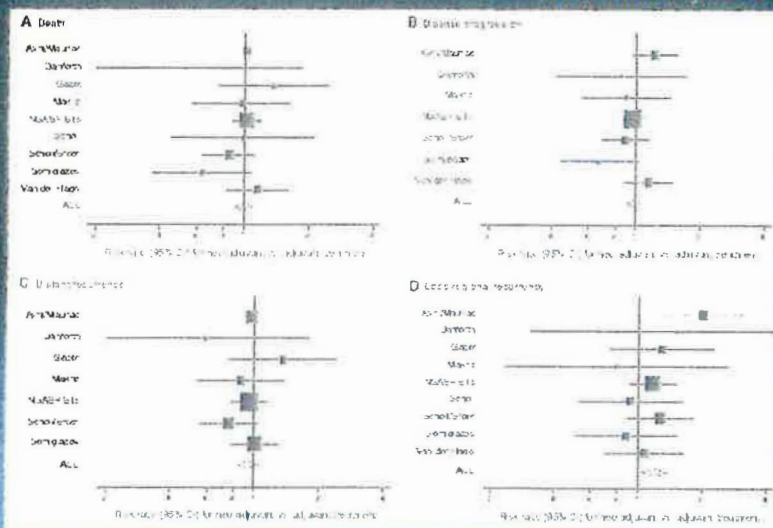
Ime raziskave	Shema zdravljenja	Trajanje (tedni)	pCR (%)
NSABP B-18 (n=1523)	4 AC → op op → 4 AC	12	pCR 13% (ti imajo ↑DFS, OS) ↑BCS DFS=, OS = (mFU g let)
EORTC (n=698)	4 FEC → op op → 4 FEC	12	↑BCS LRC=, DFS=, OS=
NSABP B-27 (n=2411)	AC → op AC → doce → op AC → op → doce	4-8	pCR 14 vs. 26% (taksani) (ti imajo ↑ OS) ↑N-
ECTO (n=1355)	op → 4 AC → 4 CMF op → 4 AT → 4 CMF 4 AT → 4 CMF → op	12	pCR 23% (taksani) ↑BCS, ↑N-
AGO dose dense (n=475)	3 epidoxo/2t → 3 pakli/2t → op 4 epidoxo-pakli /3t → op	12	pCR 18 vs. 10% (za dose dense) ↑BCS, ↑N-
GeparDuo dose dense (n=913)	4 ADOC/2t → op 4 AC/3t → 4 DOC/3t → op	8 24	pCR 11 vs. 14% (za stand.dose) ↑RR, ↑BCS



Recommendations from an International Consensus Conference on the Current Status and Future of Neoadjuvant Systemic Therapy in Primary Breast Cancer

[J Natl Cancer Inst 2005;97:158-94]

Metaanaliza neoadjuv. študij:
NAST ne izboljša DFS ali OS



Če pCR: za polovico ↓ tveganje ponovitve in smrti - Cochrane

Comparison: 2 Pathological complete response (pCR) vs residual disease (pRES)

Outcome: 1 Overall survival

Study or subgroup	pCR	pRES	Feto Odds Ratio Exp [CI] Feto pCR	Weight	Feto Odds Ratio Exp [CI] Feto pRES
EDRNC 2001	115	129516		40%	0.43 [0.16, 1.12]
HSABP 1997	13/99	202834		8%	0.50 [0.32, 0.77]
Royal Marsden 1998	319	389123		12%	0.55 [0.20, 1.53]
St. Petersburg 1994	245	1787		6%	0.29 [0.07, 1.18]
Total (95% CI)				100.0%	0.48 [0.33, 0.69]

Heterogeneity: $Chi^2 = 0.68$, $df = 3$, $I^2 = 0.99$, $P = 0.06$

Test for overall effect: $Z = 3.99$, $P = 0.000077$

Test for subgroup differences: Not applicable

0.1 0.2 0.5 1 2 5 10
Favours pCR Favours pRES

Zaključki - NAST

- Slabosti:
 - ne izboljša DFS, OS
 - Slabša LRC, če ne sledi kirurški način zdravljenja
- Prednosti:
 - In vivo spremljanje odgovora na th.: **early response!!! (GeparTrio trial)**
 - pCR = surrogate marker of outcome- FDA: accelerated approval of new drugs (late toxicity?)
 - Neoadj. študije: pCR = surrogate marker za klinični izid (tudi OS), razen pri Luminal A in Luminal B HER2+ podtipu
 - Če pCR pri teh 3 podtipih, lahko bolnico informiraš, da se je njena prognoza iz slabe izboljšala v zelo ugodno!
 - Problem: ni standardiz. defin. pCR (brez invaz. ca v dojki in aksilij; tudi brez DCIS v dojki?)
 - Kateri citostatiki (antraciklini + taksani)
 - Trajanje: 4-6 mes (6-8 ciklusov) Dozno intenzivna shema?
 - Več ohranitvenih operacij, nižji stadij bezgavk
 - Vprašanja:
 - Kako ukrepati pri bolnicah, ki po NAST niso dosegle pCR?
 - Kako doseči izboljšanje pCR
 - Translacijske biomarkerske študije

Neoadjuvantne raziskave z anti HER2 agensi- 1

- Raziskave faze II (37 raziskav): **trastuzumab + KT (single arms trials)**
 - **Trastuzumab je učinkovit v kombinacijah z različnimi KT shemami**; pCR 12-76%; potrebno nadaljnje testiranje v randomiziranih raziskavah faze III!
- Raziskave faze II (4 raziskave): **lapatinib**
 - **Lapatinib + trastuzumab ± letrozol/goserelin** (pCR 28%; ER+: 21%, ER-: 42%)
 - **Lapatinib + trastuzumab + docetaksel, karboplatin** (pCR 43%; 'managable' toxicity)
 - **Lapatinib + taksani (paklitaksel in nab-paklitaksel)**, pCR 9% in 18%

4 rand. neoadjuvantne raziskave trastuz.+

Ime raziskave	Shema zdravljenja	Trajanje (tedni)	pCR (%)
MDACCC, faza III (n=42)	P→FEC P+T→FEC+T	24	26 65; p=0,016
NOAH, faza III (n=235)	AP→P→CMF AP+T→P+T→CMF+T	40	19 38; p=0,001
Pierga et al, faza II (n=120)	EC→D EC+T→D+T	24	19 26
ABCSG-24, faza III (n=90)	ED±Cap ED±Cap+T	40	26 40; NS

- Dodatek trastuzumaba neodvisno od vrste KT: pCR (19-26% → 26-65%)
- Koncept sočasne aplikacije trastuzumaba in antraciklinov in taksanov (pCR 65%, NOAH pCR 38%)
- Rezultati teh 4 raziskav: NAST pri nemetastatskem HER2+ raku dojke kot del priporočil. St. Gallen 2009, NCCN 2010, ESMO 2011

Annals of Oncology 22 (Supplement 6): vi12-vi24, 2011
doi:10.1093/annonc/mdr371

Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

S. Aebi^{1,2}, T. Davidson³, G. Gruber⁴ & F. Cardoso^{5,6}

On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

primary (neoadjuvant) systemic therapy

are not yet available. Trastuzumab should be added to primary chemotherapy in patients with HER2-positive tumors [II, B]; the concomitant use of anthracyclines and trastuzumab should be limited to clinical trials. Primary systemic therapy should be followed by both surgery and radiation therapy according to the principles outlined above. If neoadjuvant treatment is chosen, it is preferable to perform all chemotherapy in the preoperative setting; however, performing part of the chemotherapy as neoadjuvant and part as adjuvant is also acceptable [77].

Strategije za preprečitev primarne ali sekundarne rezistence na trastuzumab

- Dvojna anti HER2 terapija (5 randomiz. raziskav)

Ime raziskave	Shema zdravljenja (neoadjuvantni del)	Trajanje (tedni)	pCR (%)
NeoALTTO, faza III (n=455)	T→T+P L→L+P T+L→T+L+P	18	28 20 (diar., hepatotok.) 47; p<0,001
GeparQuinto, faza III (n=615)	EC+T→D+T EC+L→D+L	24	30 23; p=0,04
Holmes et al, faza II (n=100)	T→FEC+T→P+T T→FEC+L→P+L T+L→FEC+T+L→P+L+T	26	54 (definicija pCR?) 45 74
CHER-LOB, faza II (n=80)	P+T→FEC+T P+L→FEC+L P+T+L→FEC+T+L	24	25 26 47
NeoSphere, faza II (n=417)	D+T D+T+P T+P D+P	12	22 39 (p<0,01) 11 17

Toksičnost anti-HER2 agensov

- Kardiotoksičnost v neoadj. raziskavah
 - **Kombinacija z antraciklini**; ni bilo več kardiotoksičnosti (pozor: malo št. bolnic, mlade, zelo izbrana populacija, kratek čas spremljanja; remodelacija po okvari miokarda se pokaže po večih letih!)
 - **Kombinirana analiza** 3 neoadj. raziskav (n=1756); **trastuzumab+antraciklini**: št. srčnih dogodkov (ne samo CHF): 44:28; OR 1,95 (95% CI 1,2-3,3)
- Ostala toksičnost:
 - Diareja GIII/IV (21-23%): NeoALTTO: lapatinib
 - Neutropenija GIII/IV (82%): GeparQuinto: lap+doce
 - Astenija GIII/IV (2%): NeoSphere: doce+trast+pertuz

Novosti pri anti-HER2 terapiji

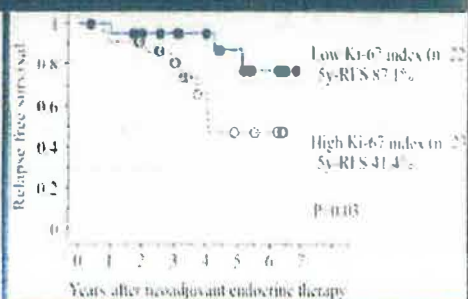
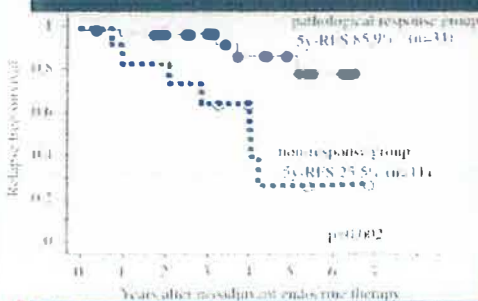
- Novi anti HER2 agensi
 - Neratinib
 - T-DM1 (trastuzumab-linker-emtansine)
 - Afatinib
- Individualizirana neoadjuvantna th.: I-SPY-2 trial
(Investigation of Serial studies to Predict Your therapeutic response with imaging and molecular analysis 2): biomarker signature

Študije, če ni pCR:

- Adjuvantno trastuzumab vs. T-DM1.

NAHT (neoadjuvantna hormonska terapija)

- Težave: natančna merila učinkovitosti terapije (klinična izmera tumorja, radiološke metode, patološki pregled tkiva)
- pCR in pPR napoveduje RFS tudi pri NAHT



Raziskave z NAHT

Ime raziskave	Shema zdravljenja	Trajanje (meseci)	ORR (%)	Delež konzerv. op.
PROACT (n=314)	Ana Tam	4	39 vs. 35% (UZ); NS 50 vs. 42% (kaliper)	Ana>Tam
IMPACT (n=330) <i>Adj. št. ATAC</i>	Ana Tam Ana+Tam	3	NS	NS
P024* (n=324) <i>Adj. št. BIG-1-98</i>	Let Tam	4	55 vs. 36% (palpatorno) 35 vs. 25% (UZ) 34 vs. 16% (mamogr.)	Let>Tam*
Exemestan vs. Tamoxifen trial (n=152)	Exe Tam	4	76 vs. 40% (kaliper) 61 vs. 37% (UZ)	Exe>Tam
ACOSOG, r. faza II (n=377)	Exe/Let/ Ana	4	63 vs. 75 vs. 69% cRR	NS

Ime raziskave	Shema zdravljenja	Trajanje (mesec)	ORR (%)	Antiprolif. odgovor (kl:57)
Baselga et al. Faza II (n=270)	Let+everolimus Let	4	58 vs. 47%* (UZ)	57 vs. 30%*

Indikacije za NAHT

- Pomenopavzne bolnice, ER++, PgR++, HER2-, za ev. ohranitveno op., če neprimerne za KT
 - AI
- Premenopavne bolnice (redka indikacija):
 - Tam+LH-RH>Tam; LH-RH
 - Let+LH-RH: 50% RR
 - Japonci: študija: Tam+LH-RH vs. Ana+LH-RH
- Problem patološke evaluacije (Satalov)

Napoved dolgoročnega izida po NAHT

- pCR je izjemno redka, kljub temu dober izid
- **PEPI score: preoperative endocrine prognostic index**
 - izdelan na podlagi MVA raziskave P-024 (adj HT= vsi Tam)
 - Validiran na raziskavi IMPACT
- PEPI 0 (T1N0, Ki 67<2,6%): ni relapsov, nimajo koristi od dopolnilne KT

Outcome Prediction for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Based on Postneoadjuvant Endocrine Therapy Tumor Characteristics

Matthew J. Ellis, Yu Tao, Jingqin Luo, Roger A'Hern, Dean B. Evans, Ajay S. Bhatnagar, Hilary A. Chaudri Ross, Alexander von Kameke, William R. Miller, Ian Smith, Wolfgang Eiermann, Mitch Dowsett

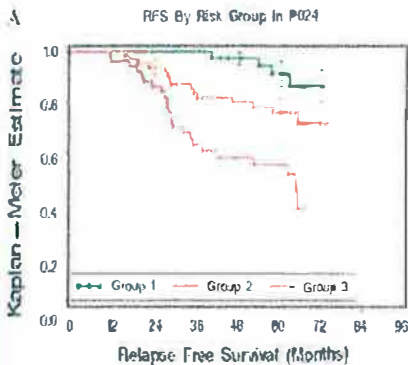
J Natl Cancer Inst 2008;100:1380-1388

Table 4. The preoperative endocrine prognostic index*

Pathology, biomarker status	RFS		BCSS	
	HR	Points	HR	Points
Pathological tumor size				
T1/2	—	0	—	0
T3/4	2.8	3	4.4	3
Node status				
Negative	—	0	—	0
Positive	3.2	3	3.9	3
Ki67 level				
0%-2.7% (0-1†)	—	0	—	0
>2.7%-7.3% (1-2†)	1.3	1	1.4	1
>7.3%-19.7% (2-3†)	1.7	1	2.0	2
>19.7%-53.1% (3-4†)	2.2	2	2.7	3
>53.1% (>4†)	2.9	3	3.8	3
ER status, Allred score				
0-2	2.8	3	7.0	3
3-8	—	0	—	0

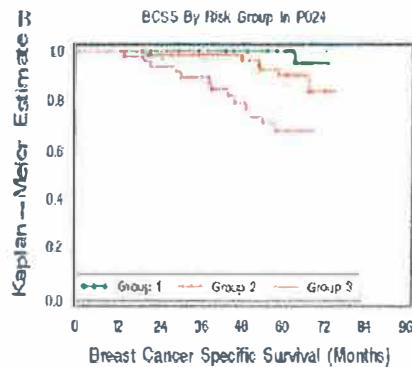
PEPI score

- ▣ Skupina 1: vsota 0
- ▣ Skupina 2: 1-3
- ▣ Skupina 3: ≥ 4



a: Risk

Group	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Group 1	41	41	39	37	34	27	1		
Group 2	41	39	37	34	27	1			
Group 3	41	39	37	34	27	1			



a: Risk

Group	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Group 1	41	41	39	37	34	27	1		
Group 2	41	39	37	34	27	1			
Group 3	41	39	37	34	27	1			

Zaključki NAST

- ▣ Indikacije: lokalno napredovali/inoperabilni rak (vnetni rak)
- ▣ Pri operabilnem raku: za \uparrow BCS, \uparrow N-
- ▣ **pCR: prognostični pomen** samo pri podtipih raka, ki dobro ogovorijo na KT!
 - ▣ trojno neg,
 - ▣ HER2+ (non-luminal),
 - ▣ luminal-B (HER2-)
- ▣ Vsaj 6 ciklov (4-6 mesecev pred op.; antrac. + taksani!)
- ▣ Anti-HER2 th, če HER2+ rak že neo- in adjuvantno; ne trastuzumab sočasno z antraciklini!
- ▣ Neoadj. HT
- ▣ Prihodnost: individualizirana th. glede na zgodnji odgovor

Obsevanje po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju raka dojke

Tanja Marinko
Oddelek za radioterapijo
Onkološki inštitut Ljubljana
Maj 2013



Vloga neoadjuvantne sistemske terapije (NAST)

The original impetus for neoadjuvant chemotherapy was to improve survival in women with breast cancer beyond the benefits seen with adjuvant therapy. To date, preoperative treatment has not achieved that goal. However, **modification of locoregional therapy has emerged as a clear and compelling benefit from preoperative chemotherapy.***

*Jennifer R Bellon, Julia S Wong, Harold J Burstein. Should Response to Preoperative Chemotherapy Affect Radiotherapy Recommendations After Mastectomy For Stage II Breast Cancer? JCO, 2012

NCCN smernice 2013:

- Indikacije za RT in obsevalno polje določimo glede na značilnosti tumorja pred uvedbo NAST:
- vse bolnice po ohranitveni operaciji dojke
- po mastektomiji če je tu > 5 cm oz če so pozitivne > 3 pazdušne bezgavke
- Ne glede na vrsto operacije pri > 3 pozitivnih bezgavkah poleg dojke/prsne stene obsevamo še periklavikularne bezgavke
- Pri 1-3 pozitivnih bezgavkah se odločamo individualno, upoštevamo ostale dejavnike, ki večajo tveganje za LRR (G3, LVI+, ER-, starost ≤ 40 let)
- Pri vnetnem raku vedno obsevamo mamarno regijo in perikl. bzg.

**Za radioterapevta je zapis
pregleda pred uvedbo
NAST odločilnega pomena !**



© 2003 NCCN. All rights reserved. This document is for personal use only. All other rights reserved. No part of this document may be reproduced without the prior written permission of NCCN.



Zapis naj vsebuje:

- Velikost tumorja (T), prizadetost kože
- Prizadetost bezgavk (N)
- UZ izvid aksile
- Citol. izvid tumorja/ bezgavk



Zakaj potrebujemo zapis?

- **Prizadetost kože:**
 - da določimo potrebno dozo na koži (ev. uporaba bolusa)
- **Prizadetost bezgavk:**
 - po ohranitveni operaciji: da postavimo indikacijo za obsevanje perklavikularnih bezgavk (prizadete več kot tri ??)
 - po mastektomiji: da postavimo indikacijo za obsevanje



Vloga pooperativne RT po NAST

- ni prospektivnih študij
- Retrospektivne študije:
- dobrobit pooperativne RT tudi če pCR po NAST

Huang EH et al. J Clin Oncol 2004;

Ring A et al. J Clin Oncol 2003;

Panades M et al. J Clin Oncol 2005;

McGuire SE et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;

-primer ☐: mastektomija / mastektomija + RT

LRR po 10 letih: 22% / 11%

tveganje za smrt zaradi raka dojke po 10 letih: HR 0,5

☐Buchholz TA et al. Predictors of focal-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. J Clin Oncol 2002; 20:17

Ali lahko glede na odgovor na NAST napovemo, kakšno je tveganje la LRR?

- Podatki iz kombinirane analize * dveh velikih ameriških študij
- n > 3000
- NSABP B-18 : 1988-1993
- NSABP B-27:1995-2000
- brez RT po mastektomiji ter brez regionalne RT po ohranitveni operaciji
- potekali še pred ero trastuzumaba
- B-18 – brez hormonske terapije
- B-27- HT glede na starost, ne pa glede na hormonski status tu
- Izključene bolnice s T4 ali N2
- Odgovor na NAKT ni bil gradiran, ampak opredeljen samo kot ostanek tumorja ali pCR

* Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. J Clin Oncol 2012; 30: 3960

- **Ugotovitve:**
- **Dejavniki, ki so povezani z večjim tveganjem za LRR :**

- Starost < 50 let (≥ 50 let vs < 50 let : HR 0,78)

- T > 5 cm pred NAST (HR 1,5)

- klinično tipne bezgavke pred NAST (cN(+) vs cN(-): HR 1,6)

- prisotnost rezidualnega raka v dojki

(ypN(-)in ostanek v dojki vs ypN(-) in pCR v dojki : HR 1,5)

-prisotnost rezidualnega raka v bezgavkah

(v dojki pCR, ypN(+)- vs ypN(-) : HR 2,7)

Predvidevanja

- Podatki kažejo, da bi morda iz odgovora na NAKT lahko napovedali kolikšna je verjetnost za LRR v 10 letih.
- Če bi izračun pokazal $< 10\%$ se za poop. RT ne bi odločili.
- → izdelava normogramov je v teku, vendar še niso za klinično uporabo
- Glede na podatke bi RT najverjetneje lahko izpustili pri:
T < 5 cm, NO, pCR po NAST – še ni za klinično prakso!

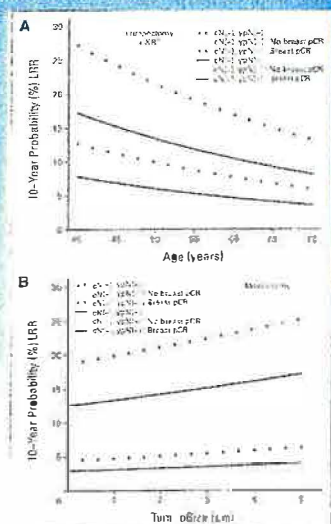


Fig 4. 10-year probability of local recurrence (LRR) by age and tumor size. The probability of LRR is significantly higher in patients with ypN(-) pCR compared with ypN(+) pCR (P < .001) and in patients with ypN(-) No Residual CR compared with ypN(+) No Residual CR (P < .001). The probability of LRR is significantly higher in patients with ypN(-) pCR compared with ypN(+) pCR (P < .001) and in patients with ypN(-) No Residual CR compared with ypN(+) No Residual CR (P < .001).

- Glede na podatke iz NSABP študij kaže, da imajo zelo nizko tveganje za LRR ($\leq 5\%$) bolnice z rakom dojke stadija II s pCR v bezgavkah po NAŠT

→ Pri teh bolnicah obsevanje po mastektomiji ni potrebno, čeprav so imele pred pričetkom NAKT pozitivne bezgavke.*

UICC Stage	T/MN Classification
1	T1, N0, M0
2	T2, N0-1, M0 T1, N1, M0
3	Any T, N2-3, M0 T3 or 4, any N, M0
4	Any T, any N, M1

N1- premakljiva(-e) bzg., nivo I/II
NE „ZLEPLJENE“ med seboj !

- Jennifer R Bellon, Julia S Wong, Harold J Burstein. Should Response to Preoperative Chemotherapy Affect Radiotherapy Recommendations After Mastectomy For Stage II Breast Cancer? JCO, 2012

Published Ahead of Print on October 1, 2012 as 10.1200/JCO.2012.44.3356
The latest version is at <http://jco.org/lookup/doi/10.1200/JCO.2012.44.3356>

Journal of Clinical Oncology

ONCOLOGY GRAND ROUNDS

Should Response to Preoperative Chemotherapy Affect Radiotherapy Recommendations After Mastectomy for Stage II Breast Cancer?

Jennifer R Bellon, MD, PhD, Julia S Wong, MD, Harold J Burstein, MD, PhD, et al

UICC Stage	T/MN Classification
1	T1, N0, M0
2	T2, N0-1, M0 T1, N1, M0
3	Any T, N2-3, M0 T3 or 4, any N, M0
4	Any T, any N, M1

Optimising radiation treatment decisions for patients who receive neoadjuvant chemotherapy and mastectomy

View J. Nabholz, Elizabeth A. Allred and Thomas A. Buchholz

Journal of Clinical Oncology
Volume 31, Number 15, May 15, 2013
DOI: 10.1200/JCO.2012.22.8111
© 2013 by American Society of
Clinical Oncology
0732-183X/13/3115-2281-2287/\$12.00
www.jco.org

MD Anderson- klinična praksa:

RT po mastektomiji pri:

- vse stadij III
- vse T3
- pri večini s pozitivnimi bezgavkami pri operaciji
- stadij II s pozitivnimi bezgavkami pri operaciji
- stadij II pri večjem tveganju za LRR (mlade bolnice, ER -, slab odgovor na KT)

At this time, at MD Anderson, we routinely administer postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy to women with clinical stage III disease and clinical T3 disease at presentation, and most patients with lymph-node involvement at the time of surgical resection. We consider postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy for selected patients with clinical stage II disease including those with lymph-node involvement at resection, and patients with features suggesting high risk of local recurrence, such as young age, osteopeny, receptor-negative disease, and poor response to chemotherapy.

Zaključek

- Dokler ne bo na voljo več podatkov iz študij se za pooperativno RT po NAST odločamo glede na značilnosti tumorja pred uvedbo NAST- ne glede na klinični oz. patološki odgovor.
- Pooperativno obsevamo vse bolnice po ohranitveni operaciji dojke, po mastektomiji pa vse lokalno napredovale rake dojke (stadij III) in večino bolnic z ostankom tumorja v bezgavkah po zaključeni NAST.
- NCCN guidelines Version 1.2013
- Kaufmann M. et al. Locoregional Treatment of Primary Breast Cancer. Consensus Recomm.. Cancer 2010
- www.upToDate.com 2013

Izbor bolnic za neoadjuvantno sistemsko zdravljenje na **OI**- pregled obdobja



Domen Ribnikar, Simona Borštnar, Marko Hočevar, Oddelek za internistično onkologijo in Oddelek za onkološko kirurgijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Senološka sekcija. 9.5.2013

Namen raziskave

1. Ugotoviti delež bolnic, ki so prejele neoadjuvantno sistemsko zdravljenje
2. Ugotoviti delež bolnic, ki so bile zaradi neoadjuvantne sistemske terapije deležne ohranitvene operacije dojke
3. Ugotoviti delež bolnic, ki bi jim bila z neoadjuvantno terapijo morda lahko prihranjena mastektomija

Metode

- Pregledali smo podatke 209 bolnic, ki so bile operirane na OIL v tromesečnem obdobju od 1.1. - 31.3.2012.
- Analizirali smo značilnosti bolnic, tumorjev in zdravljenja.
- 11 bolnic (5%), pri katerih je bil histološko dokazan DCIS, je bilo izključenih iz nadaljnje analize.

Značilnosti bolezni (vse bolnice, N=198)

Stadij TNM	N (%)
0	37 (18,7%)
I	66 (33,3%)
II	79 (39,8%)
III	14 (7%)
IV	2 (1%)

Status bezgavk	N (%)
negativne	120 (60,6%)
pozitivne 1-3	54 (27,3%)
pozitivne >3	22 (11,1%)
neznano	2 (1%)

Tip tumorja	N (%)
IDC	167 (84,3%)
ILC	28 (14,1%)
Ostalo	3 (1,5%)

Gradius	N (%)
I	29 (14,6%)
II	101 (51%)
III	68 (34,3%)

MIB-1 (Cut-off 14%)	N (%)
nizek	115 (58,1%)
visok	79 (39,9%)
neznano	4 (2%)

ER / PR	N (%)
negativni	22 (11,1%) / 41 (20,7%)
šibko pozitivni (ER/PR 1-9%)	2 (1%) / 13 (6,6%)
zmerno do močno pozitivni	174 (87,9%) / 144 (72,7%)

HER-2 status	N (%)
negativen	175 (88,4%)
pozitiven	21 (10,6%)
neznano	1 (0,5%)

▸ Povprečna starost bolnic je bila 60 let (razpon 28-88 let)

Zdravljenje (vse bolnice, N=198)

Vrsta operacije dojke	N (%)
-----------------------	-------

ohranitvena 108 (54,5)

mastektomija brez rekons. 75 (37,8)

mastektomija z rekons. 15 (7,5)

Obsevanje	N (%)
-----------	-------

brez 79 (40)

obsevanje 119 (60)

MR +scl 17 (8,5)

MR 4 (2)

dojka+scl 3 (1,5)

dojka 95 (48)

Vrsta sistemskega zdravljenja	N (%)
-------------------------------	-------

Neoadjuvantno 9 (4,5)

HT 3 (1,5)

KT 6 (3)

Adjuvantno 187 (94,5)

HT 127 (64)

KT 15 (7)

KT+HT 34 (17)

KT+TT 4 (2)

KT+TT+HT 5 (2,5)

TT+HT 2 (1)

Neoadjuvantno zdravljenje (N=9)

Stadij UICC	N (%)
-------------	-------

0 1 (11,1)

II 2 (22,2)

III (vključno z vnetim rakom) 6 (66,6) (2 bolnici vnetni rak)

Klinični odgovor v dojki / pazduhi	N (%)
------------------------------------	-------

stagnacija 2 (22,2) / 2 (22,2)

delen odgovor 5 (55,6) / 3 (33,3)

popoln odgovor 2 (22,2) / 4 (44,4)

Vrsta operacije dojke	N (%)
-----------------------	-------

ohranitvena 1 (11,1)

mastektomija brez rekons. 7 (77,8)

mastektomija z rekons. 1 (11,1)

Vrsta operacije pazduhe	N (%)
-------------------------	-------

SNB 3 (33,3)

disekcija aksile 6 (66,7)

Stadij bolezni, velikost tumorjev, status bezgavk in multicentričnost pri bolnicah, ki so imele ohranitveno operacijo (N= 107) ali mastektomijo (N= 82)

	Ohranitvena operacija N(%)	Mastektomija N(%)
Stadij UICC		
0	29 (27,1)	7 (8,5)
I	43 (40,1)	23 (28)
II	34 (31,7)	45 (54,8)
III	1 (0,9)	5 (6)
IV	0 (0)	2 (2,4)
Velikost tumorja (mm)		
0-19	77 (72)	32 (39)
20-49	29 (27,1)	44 (53,7)
50 in več	1 (0,9)	6 (7,3)
Status bezgavk		
negativne	75 (70,1)	42 (51,2)
pozitivne 1-3	26 (24,3)	24 (29,3)
pozitivne >3	4 (3,7)	16 (19,5)
neznano	2 (1,9)	0 (0)
Multicentričnost		
NE	104 (97,2)	65 (79,3)
DA	3 (2,8)	17 (20,7)

Zaključki (1)

- V pregledanem obdobju je samo 9/198 (4,5%) bolnic s histološko dokazanim invazivnim rakom dojke prejelo neoadjuvantno sistemsko terapijo (6 KT in 3 HT).
- Pri 7/9 bolnic je bil dosežen objektivni odgovor, pri 2/9 je bil odgovor popoln. Samo pri 1 bolnici je bila narejena ohranitvena operacija.

? delež ohranitvenih operacij premajhen

Zaključki (2)

- Delež mastektomiranih bolnic je nižji kot delež bolnic z ohranitveno operacijo (45,5 % vs 54, 5%).
- Med mastektomiranimi bolnicami je večji delež bolnic z višjim stadijem bolezni, večjimi tumorji, pozitivnimi bezgavkami in multicentričnimi žarišči.
 - ? 80 % mastektomiranih bolnic ni imelo multicentričnih tumorjev; bi bila pri njih (po predhodni neoadjuvantni sistemski terapiji) možna ohranitvena operacija dojke?
 - ? izmed 107 bolnic, zdravljenih s konzervirajočo op., so imele 3 multicentrične karcinome -> boljši lokalni nadzor bolezni z mastektomijo?

MINI SATELITSKI SIMPOZIJ



HALAVEN-NOVA MOŽNOST V ZDRAVLJENJU BOLNIC Z METASTATSKIM RAKOM DOJKE

Simona Borštnar, Onkološki inštitut Ljubljana

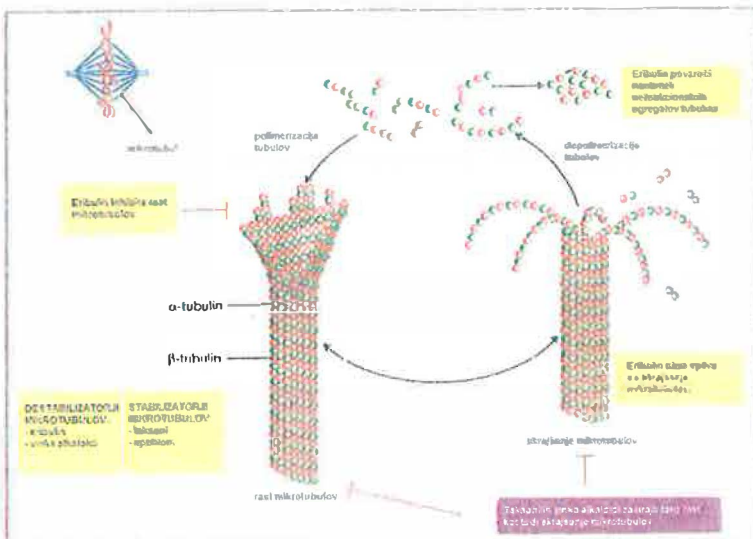
Eribulin (Halaven) je pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) odobren za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojk pri bolnicah, pri katerih je bolezen napredovala po vsaj dveh redih kemoterapije. Predhodna zdravljenja so morala vključevati antraciklin in taksan, razen če to zdravljenje za bolnika ni bilo primerno.

Izvor eribulina

Eribulin je sintetični analog halihondrina, ki so ga odkrili v morskimi spužvi *Halichondria okadae*.



Mehanizem delovanja eribulina



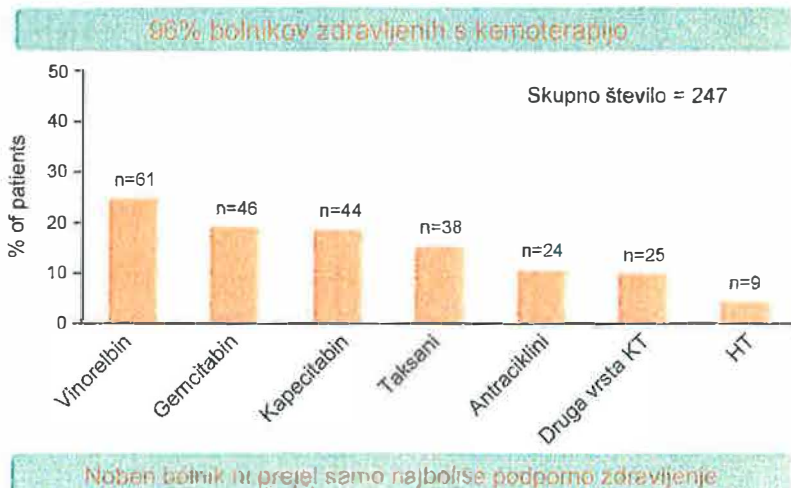
EMBRACE: Eribulin pri močno predhodno zdravljenih bolnicah z metastatskim rakom dojke (MRD)



- Globalna, randomizirana, odprta klinična raziskava faze III (Study 305, EMBRACE)
- Končna analiza po 422 smrtih
 - Srednja starost 55.2 let, 16% HER2+, 19% TNBC, srednje število predhodnih terapij: 4

Cortes J, et al. Lancet. 2011

EMBRACE: Zdravljenje po izboru zdravnika



Cortes J, et al. Lancet. 2011

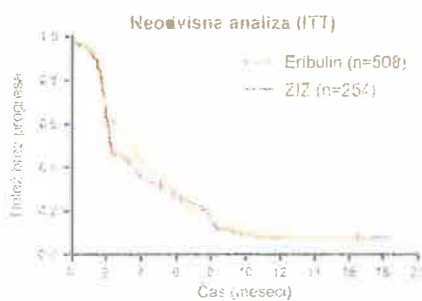
EMBRACE: delež odgovorov

	Neodvisna analiza		Analiza raziskovalca	
	Eribulin (n=468)	ZIZ (n=214)	Eribulin (n=468)	ZIZ (n=214)
ORR (CR+PR), %	12	5	13	7
p-vrednost	0.002		0.028	
SD, %	44	45	47	45
PD %	41	49	38	45
NE, %	3	1	2	2
Klinična dobrobit (CR+PR+SD ≥6 mesecev), %	23	17	28	20

ZIZ= zdravljenje po izboru zdravnika, CR=popoln odgovor, PR= delni odgovor, SD=stagnacija, PD=progres bolezni

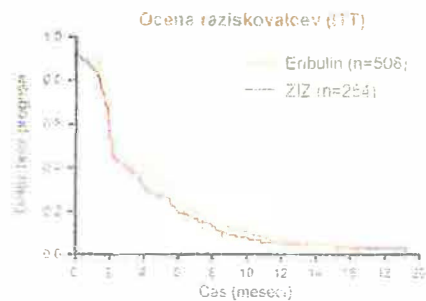
Cortes J, et al. Lancet 2011

EMBRACE: Čas do progressa



	Mediana (mesece)
Eribulin	3.5
ZIZ	2.2

HR 0.87 (95% CI 0.71-1.05)
p=0.14

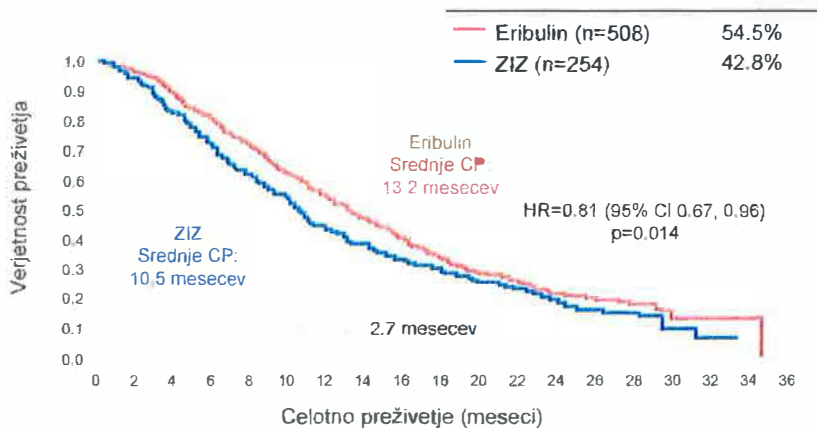


	Mediana (mesece)
Eribulin	3.6
ZIZ	2.2

HR 0.76 (95% CI 0.64-0.90)
p=0.002

Cortes J, et al. Lancet 2011

EMBRACE: Izboljšanje celotnega preživetja pri zdravljenju z eribulinom v primerjavi z zdravljenjem po izboru zdravnika (ZIZ)



CP= celotno preživetje (77% dogodkov za mediano CP)

Cortes J, et al. Lancet. 2011

EMBRACE: neželeni učinki

NEŽELENI UČINEK	Incidenca 3. in 4. stopnje (%)	Skupno (%)
nevtropenija	45	52
levkopenija	14	23
anemija	2	19
utrujenost	9	54
alopecija		45
slabost	1	35
periferna nevropatija	8	35
zaprtost	1	25
artralgije/mialgije	<1	22
izguba teže	1	22
povišana telesna temperatura	1	21

Cortes J, et al. Lancet. 2011

RAZISKAVA 301, randomizirana raziskava faze III: Eribulin vs. kapecitabin v 1. ali 2. liniji zdravljenja metastatske bolezni

- Randomiziranih 1102 bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z antraciklini in taksani
- Ni bilo razlik v celotnem preživetju v skupini z eribulinom in kapecitabinom (15,9 vs. 14,5 mesecev; HR: 0,879; 95% IZ: 0,770-1,003)

Podskupina	Srednje celotno preživetje (mesecev)		
	HR (95%IZ)	eribulin	kapecitabin
HER2-pozitivni	0,965 (0,688, 1,355)	14,3	17,1
HER2-negativni	0,838 (0,715, 0,983)	15,9	13,5
ER pozitivni	0,897 (0,737, 1,093)	16,2	16,8
ER negativni	0,779 (0,635, 0,955)	14,4	10,5
Trojno negativni	0,702 (0,545, 0,906)	14,4	9,4
Ne-trojno negativni	0,927 (0,795, 1,081)	17,5	16,6

Način uporabe zdravila

- Zdravilo se aplicira v obliki hitre 2- do 5-minutne bolusne infuzije na 1. in 8. dan 21-dnevnega ciklusa, kar bolnicam skrajša čas, potreben za aplikacijo zdravila.
- Zdravilo je na voljo v obliki sterilne vodne raztopine, ki je že pripravljena za uporabo.
- Pri aplikaciji zdravila ni potrebna premedikacija (kortikosteroidi in/ali antihistaminiki) za preprečitev pojava preobčutljivostnih reakcij, kot je to potrebno pri taksanih.
- Eribulin tudi ne zavira ali inducira encimov CYP, prav tako pa se ne pričakuje, da bi zdravilo Halaven vplivalo na spremembo koncentracij drugih zdravil v plazmi.

Izkušnje s Halavenom na OI

Halaven je na OI od januarja do aprila 2013 prejelo 9 bolnic.

Značilnosti bolnic in tumorjev:

- **Srednja starost 64 let (razpon 45-78 let)**
- **8/9 hormonsko odvisen rak**
- **2/9 Her2 pozitiven rak**

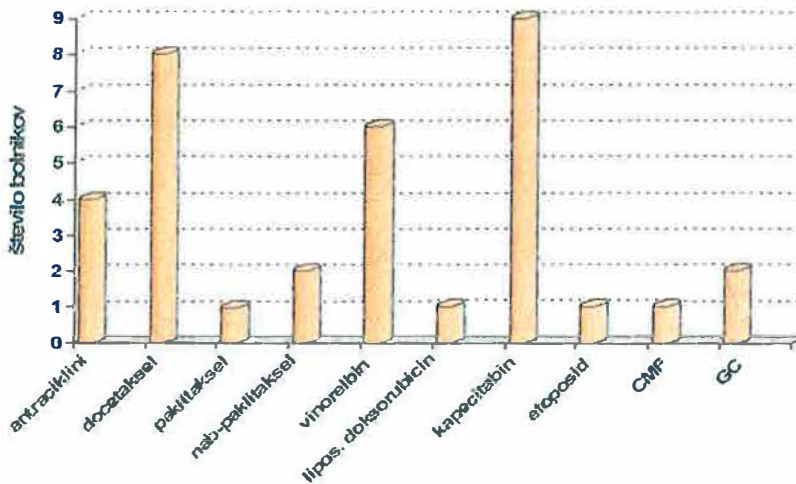
Značilnosti primarnega zdravljenja:

- **Vse bolnice so bile ustrezno lokalno zdravljene s OP+/- RT**
- **6/9 adjuvantna KT (4 bol. EC/AC x 6, 1 bol. CMF, 1 bol. FECx 3- DOCE x 3), ki ji je sledila adj HT**
- **2/9 bolnici samo adjuvantna HT**
- **1/9 samo adjuvantna KT (CMF)**

Srednji čas do razsoja bolni: 7.4 leta (razpon 2.3-18 let)

Značilnosti predhodnega zdravljenja metastatske bolezni

Povprečno število prejetih kemoterapij za metastatsko bolezen: 4 (razpon 2-8)



Učinkovitost in neželeni učinki

Vse bolnice so imele ob pričetku zdravljenja z eribulinom zasevke v visceralnih organih.

- Pri 6/9 še ni narejena prva ocena zdravljenja
- Pri 1/9 regres po 2 ciklusu
- Pri 1/9 stagnacija po 4 ciklusu
- Pri 1/9 delna remisija po 4 ciklusu

NEŽELENI UČINKI	Stopnja 3 ali 4 št. bolnikov (%)	Skupaj št. Bolnikov(%)
nevtropenija	2 (22)	4 (44)
anemija	0	2 (22)
nevropatija	1 (11)	3 (33)
utrujenost	0	3 (33)
alopecija	0	3 (33)
stomatitis	0	1 (11)
artralgija/mialgija	0	1 (11)
driska	0	1 (11)

ZAKLJUČEK

- bolnicam z metastatskim rakom dojke, ki so bile predhodno že zdravljene z več citostatiki, eribulin nudi dobrodošlo dodatno možnost zdravljenja, ki ob sprejemljivih neželenih učinkih podaljšuje preživetje.