Spomladansko strokovno srečanje Združenja za senologijo 2020

Diagnostične slikovne metode

virtualno strokovno srečanje
11. junij 2020

Onkološki Inštitut
Institute of Oncology
Ljubljana

Virtualno strokovno srečanje Diagnostične slikovne metode – predavatelji:

Mag. Maksimiljan Kadivec, dr. med., Državni presejalni program za raka dojk DORA, Onkološki inštitut Ljubljana

Miloš Vrhovec, dr. med., Državni presejalni program za raka dojk DORA, Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Maja Marolt Mušič, dr. med., Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Katja Kovše, dr. med., Državni presejalni program za raka dojk DORA, Onkološki inštitut Ljubljana

Romana Eržen Jakšič, dr. med., Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med., Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Mag. Kristijana Hertl, dr. med., Državni presejalni program za raka dojk DORA, Onkološki inštitut Ljubljana

Urednici zbornika:

Simona Borštnar

Anja Kovač

Organizator in izdajatelj:

Združenje za senologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu

Onkološki inštitut Ljubljana

Strokovno srečanje so finančno omogočili Amgen, AstraZeneca, EwoPharma, Lek, Lilly, Mylan, Novartis, Oktal Pharma, Pfizer, PharmaSwiss in Roche.

Ljubljana, junij 2020

Program strokovnega srečanja, 11. junij 2020	
16.00 – 16.20	Slikovna diagnostika pri ILC Maksimiljan Kadivec
16.20 – 16.40	Diagnostične metode pri sumu na DCIS Miloš Vrhovec
16.40 – 17.00	Kontrastna mamografija Maja Marolt Mušič
17.00 – 17.20	razprava
17.20 – 17.40	Diagnostične metode pri sumljivih spremembah v moški dojki Katja Kovše
17.40 – 18.00	Ali je slikovna kontrola dojke po mastektomiji in rekonstrukciji potrebna? Romana Eržen Jakšič, Andraž Perhavec
18.00 – 18.20	Diagnostične metode pri sumu na poškodbo vsadka Kristijana Hertl
18.20 – 18.40	razprava

ILC

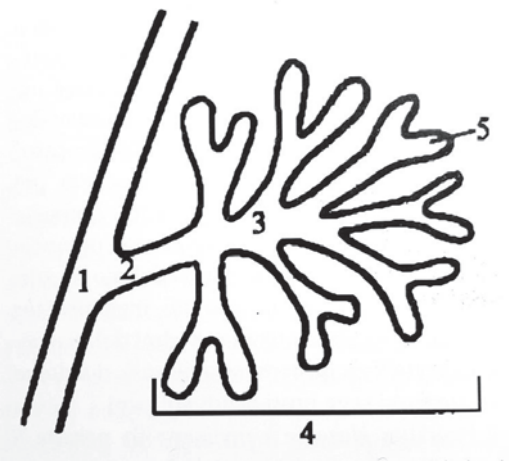
invazivni lobularni karcinom

Maksimiljan Kadivec

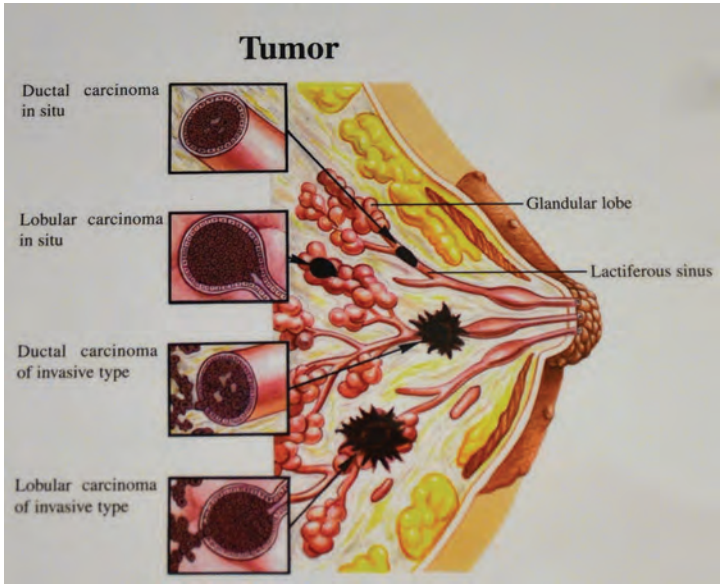
SENOLOŠKA SEKCIJA 11.6.2020

TDLU - LOBULUS

1. Ductus lactiferus - glavni mlečni vod
2. Ekstralobularni terminalni vod
3. Intralobularni terminalni vod
4. Lobulus
5. Acinus



TUMORJI



ILC

infiltrativni lobularni karcinom, invazivni lobularni karcinom

- Poseben tip karcinoma dojke
- Druga najpogostejša oblika raka dojke (10%) za IDC (80%)
- Večinoma pri starejših ženskah, nad 55 leti
- Klasični ILC vedno HER2 negativen
- Kroničen potek
- Način metastaziranja (peritonej, retroperitonej, votle abd. organe, notranje genitalije in leptomeninge)
- Drobnocelični karcinom
- Raste disociativno
- Pogosto ga spremlja in situ lobularni karcinom
- Večina 1. ali 2. stopnje malignosti
- Pogosto multicentričen in bilateralen (10-15%) – **MRI dojk !!!**

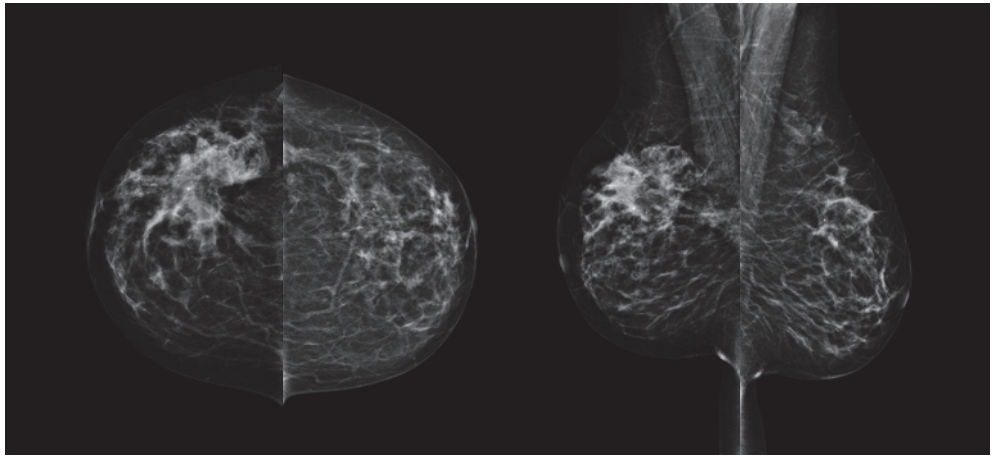
DIAGNOSTIKA

Mamografija:

- Spikuliran tumor (najpogosteje)
- Asimetrična zgostitev (3-25%)
- Strukturna motnja (10-25%)
- Mikrokalcinacije (<10%)
- 16% ILC je mamografsko okultnih ali benignega izgleda

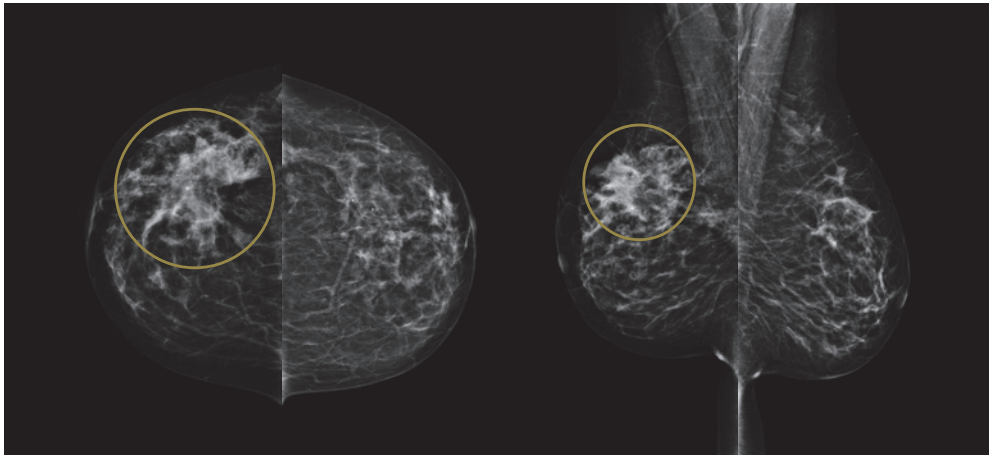
UZ in MRI

1. primer: MM, 26.3.1964



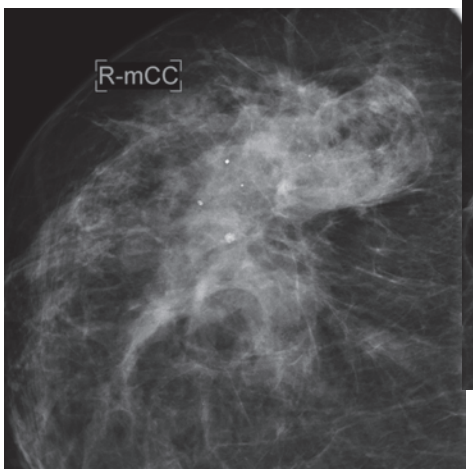
MM, 26.3.1964

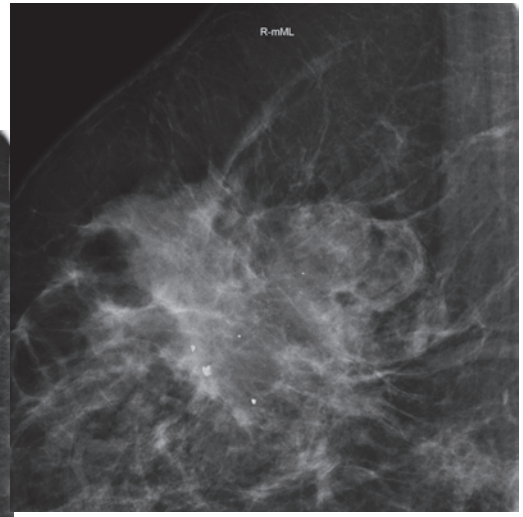
DESNA DOJKA, ZUN. ZG. KVADRANT, **ASIMETRIČNA ZGOSTITEV**



ASSESSMENT (OBRAVNAVA)

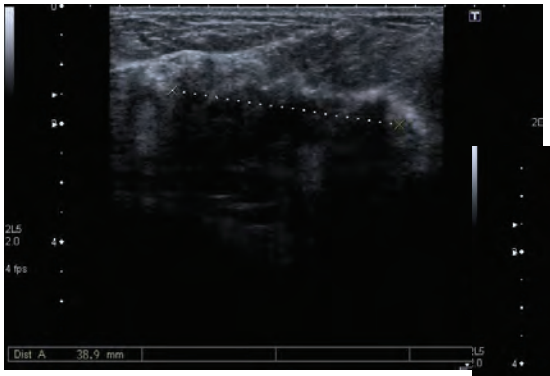
CILJANA KOMPRESIJA S POVEČAVO



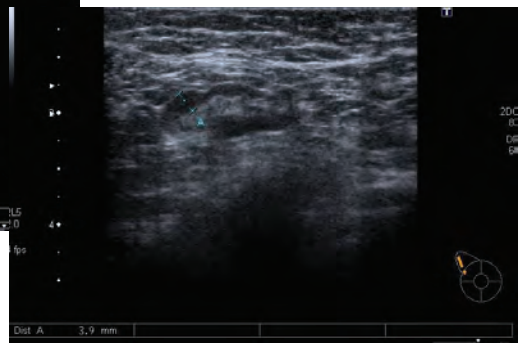


2. primer: MM 17.4. 1955

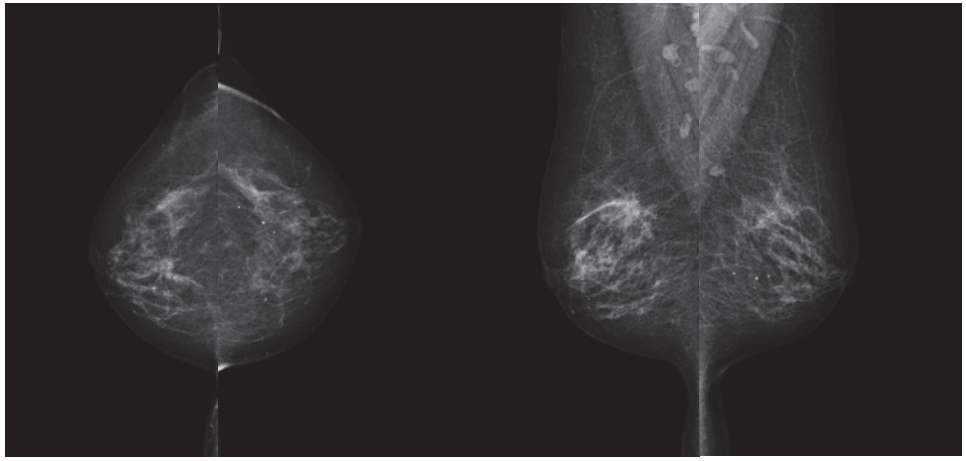
ASSESSMENT (OBRAVNAVA)



UZ DOJKE IN AKSILE

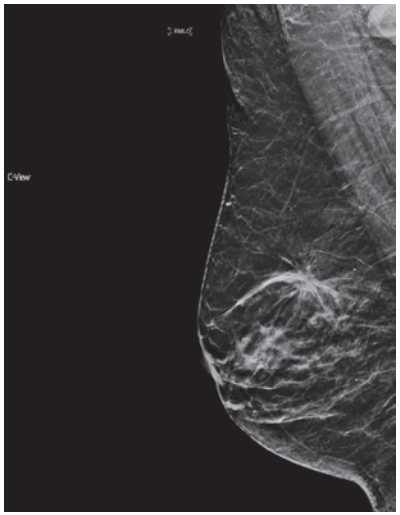


DESNA DOJKA, ZUN. ZG. KVADRANT, **STRUKTURNA MOTNJA**



OBRAVNAVA

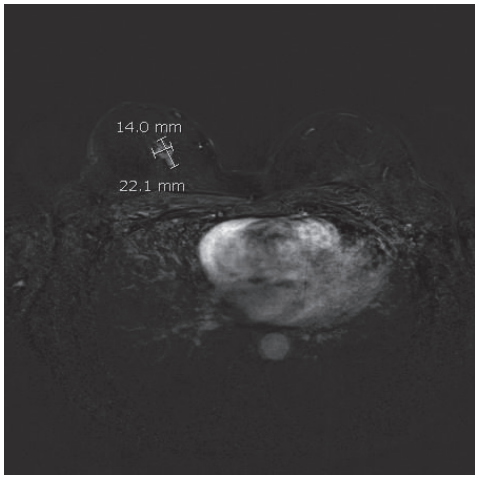
SINTETIČNI POSNETEK

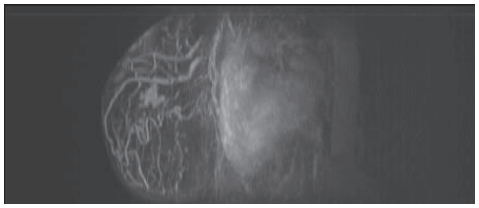


TOMOSINTEZA

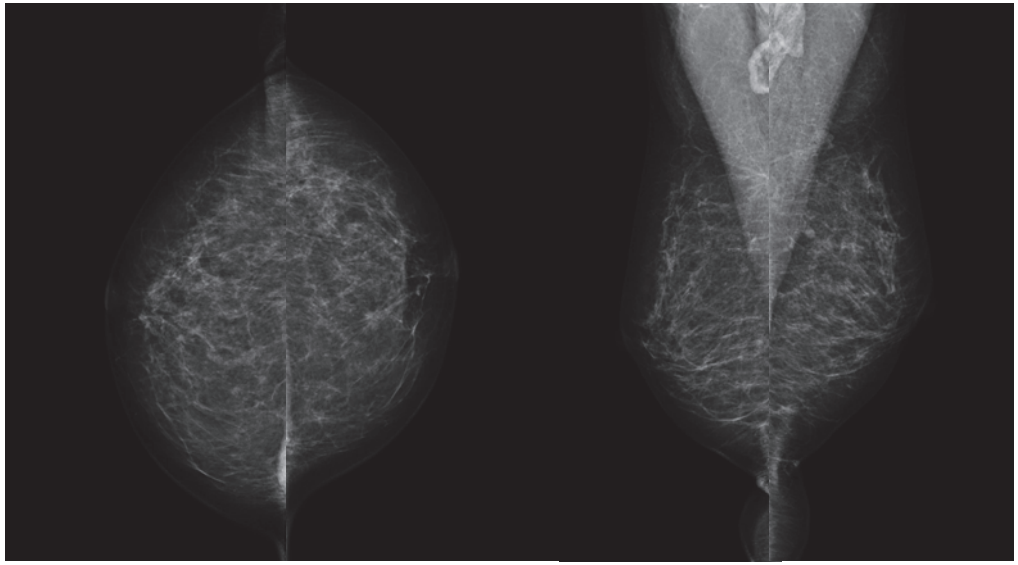
OBRAVNAVA

MRI s KS



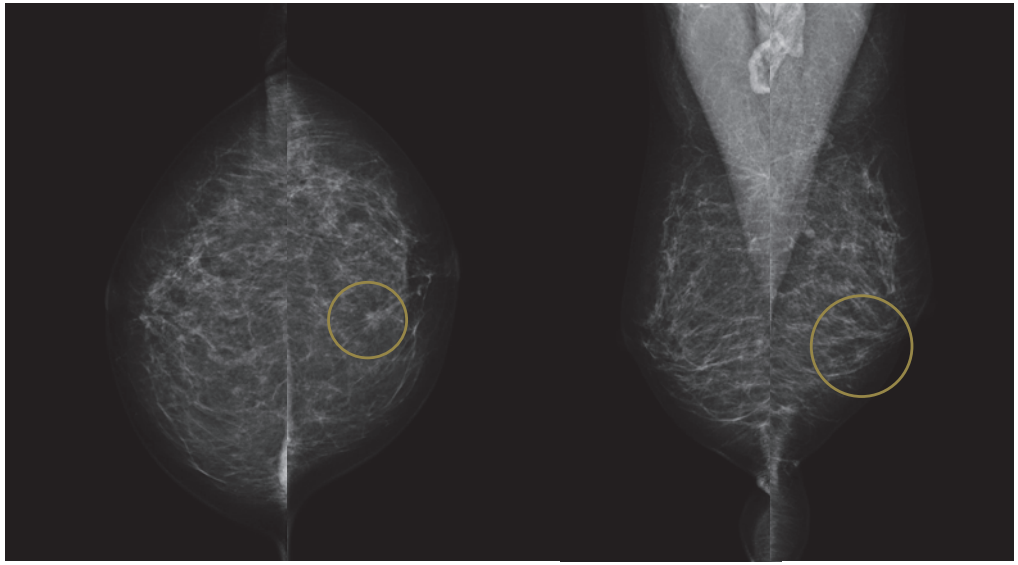


3. primer: MM, 23.5.1964

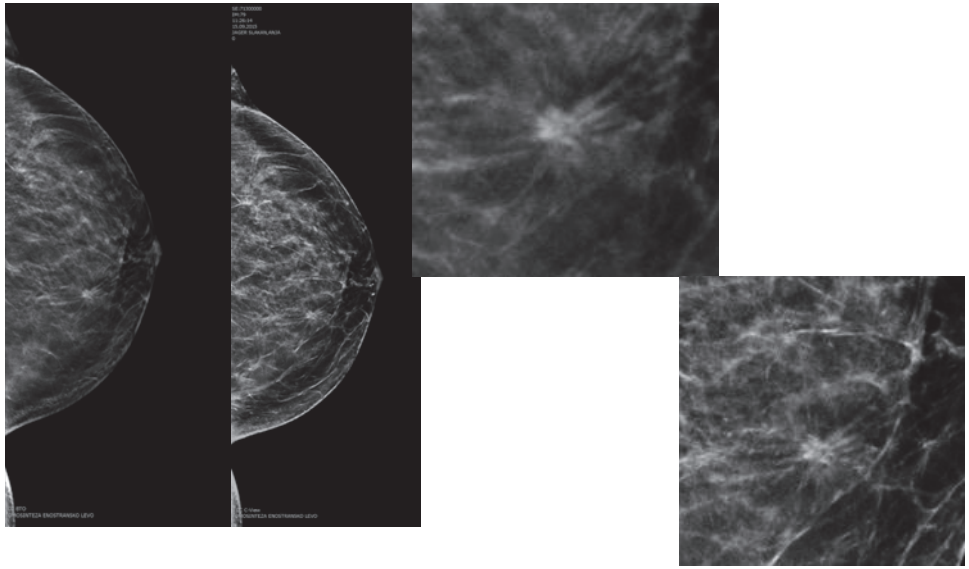


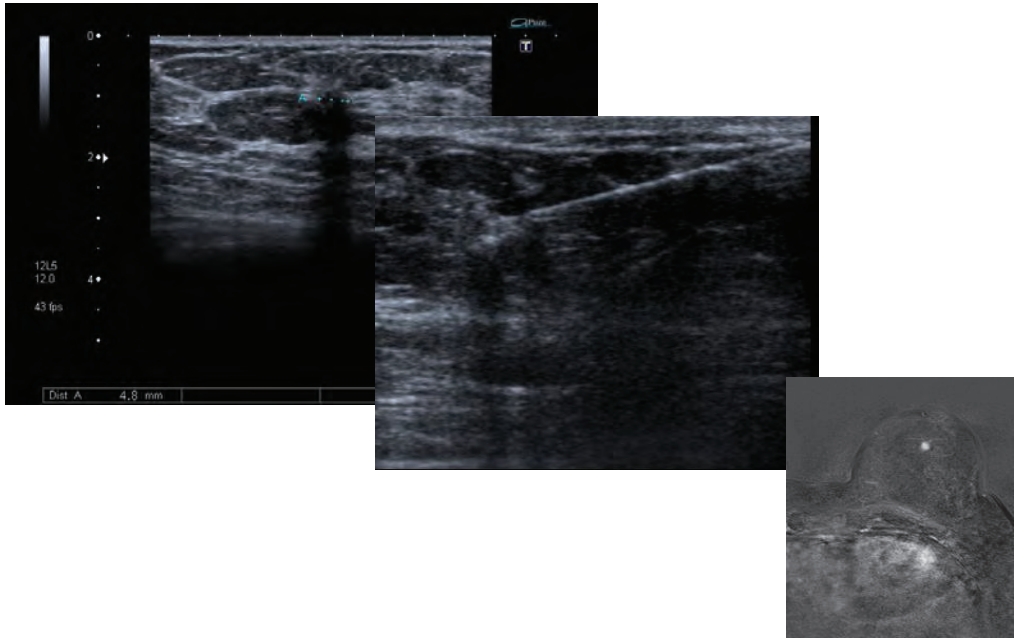
MM, 23.5.1964

LEVA DOJKA, MEJA SPODNJIH KVADRANTOV, **TUMOR**



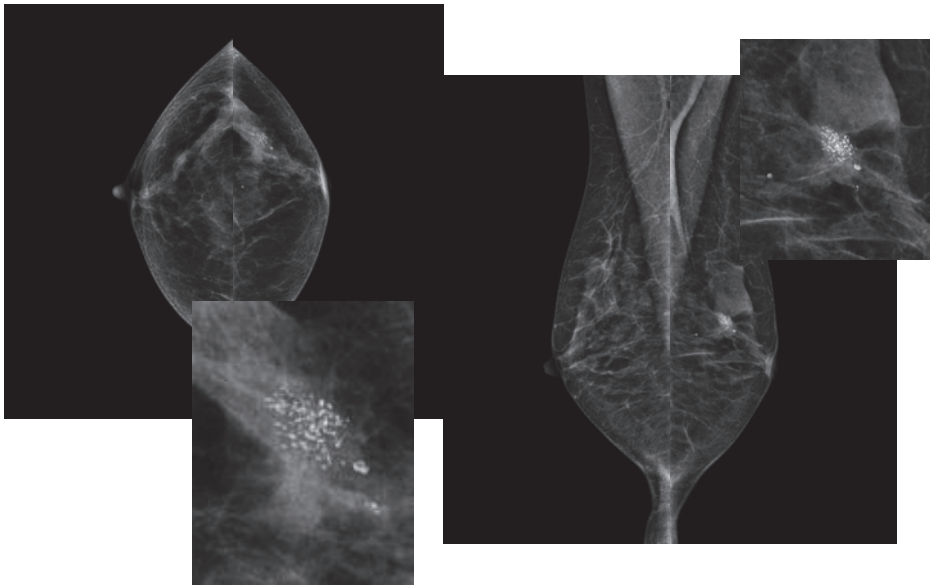
TOMOSINTEZA (DBT)



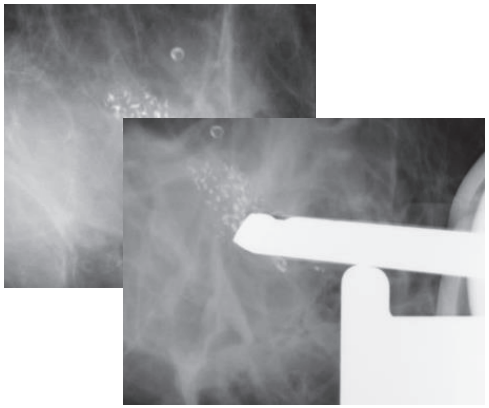


4. primer: MM, 8.6.1957

LEVA DOJKA, ZUN. ZG. KVADRANT, **MIKROKALCINACIJE**

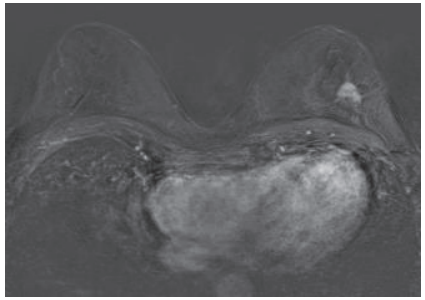


OBRAVNAVA

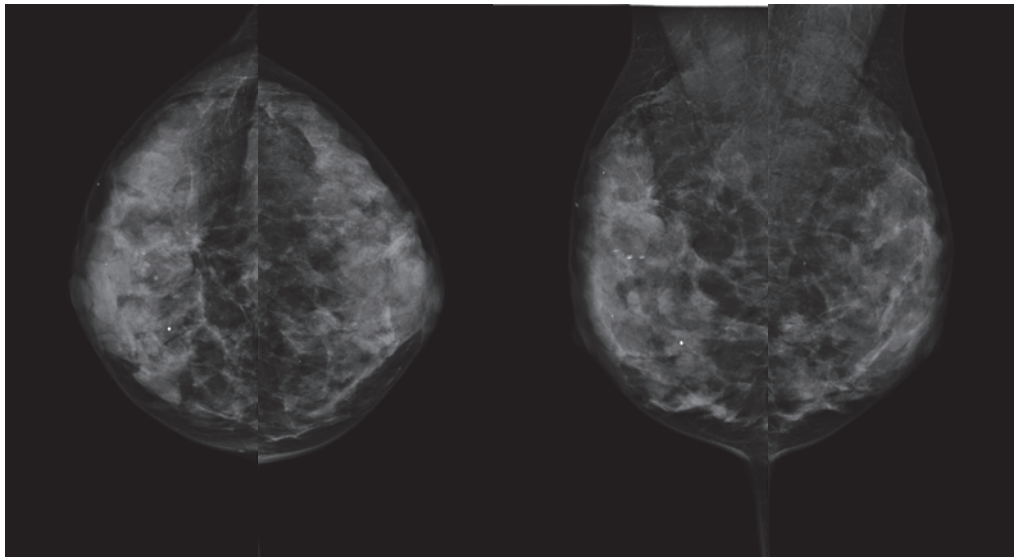


STEREOTAKTIČNA PUNKCIJA - VDIB

MRI

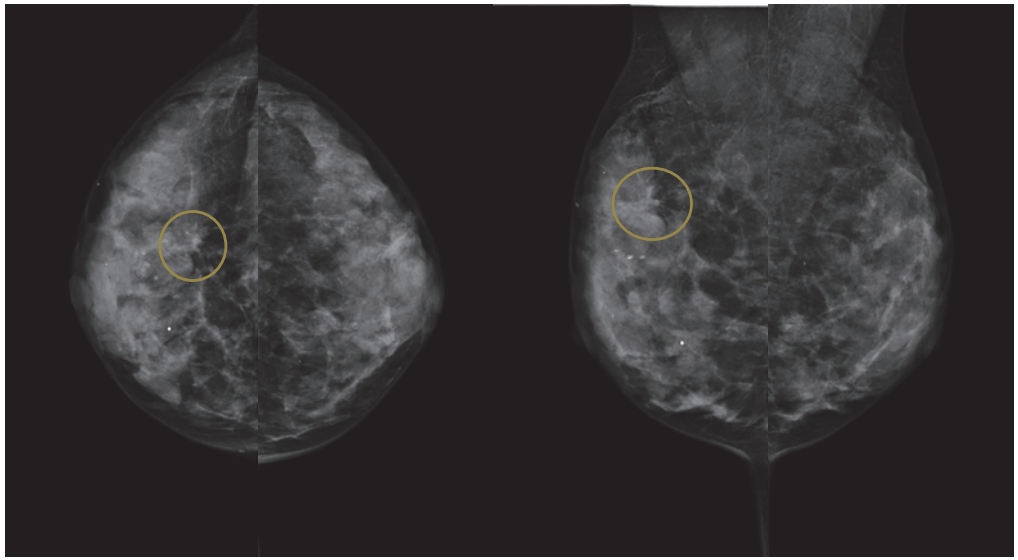


5. primer: MM, 13.12.1965

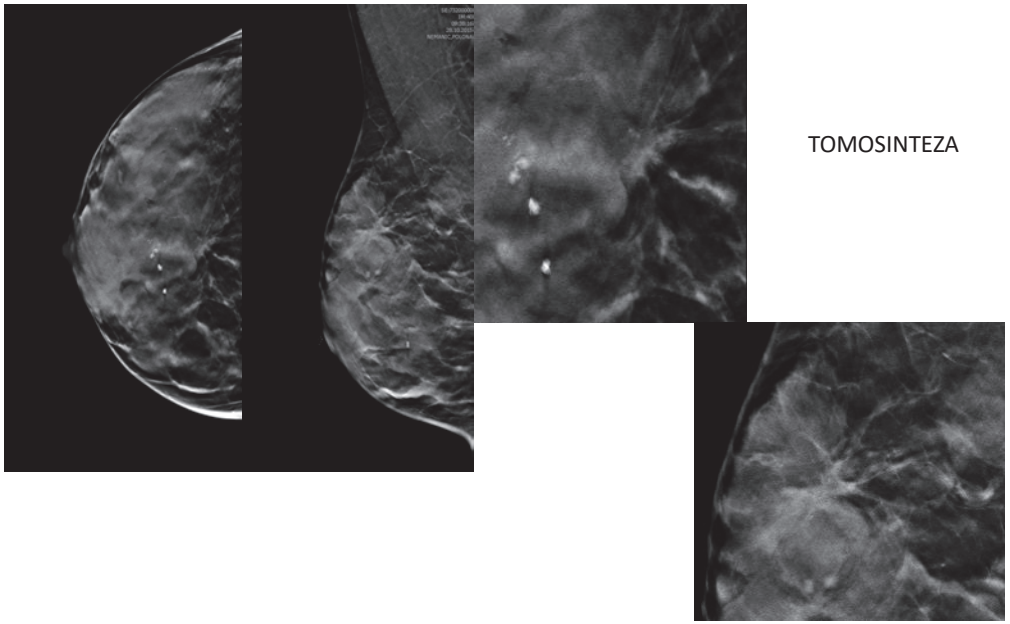


MM, 13.12.1965

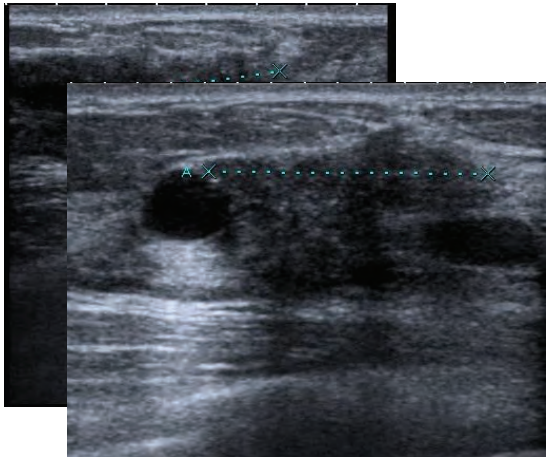
DESNA DOJKA, ZUN. ZG. KVADRANT, **STRUKTURNA MOTNJA**

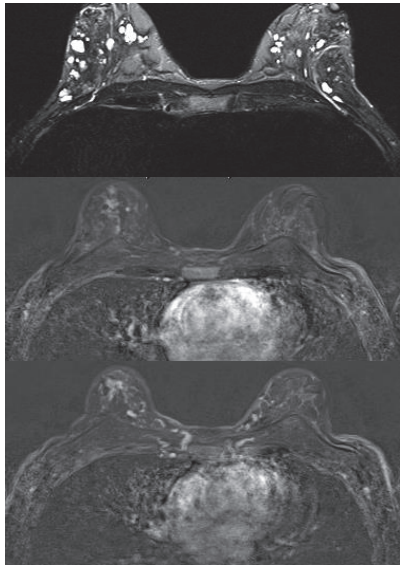


OBRAVNAVA

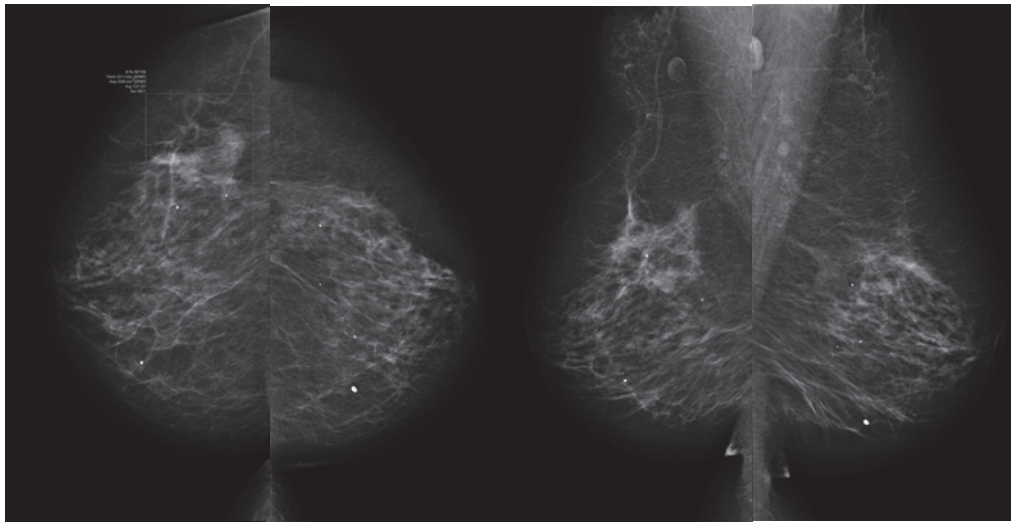


TOMOSINTEZA



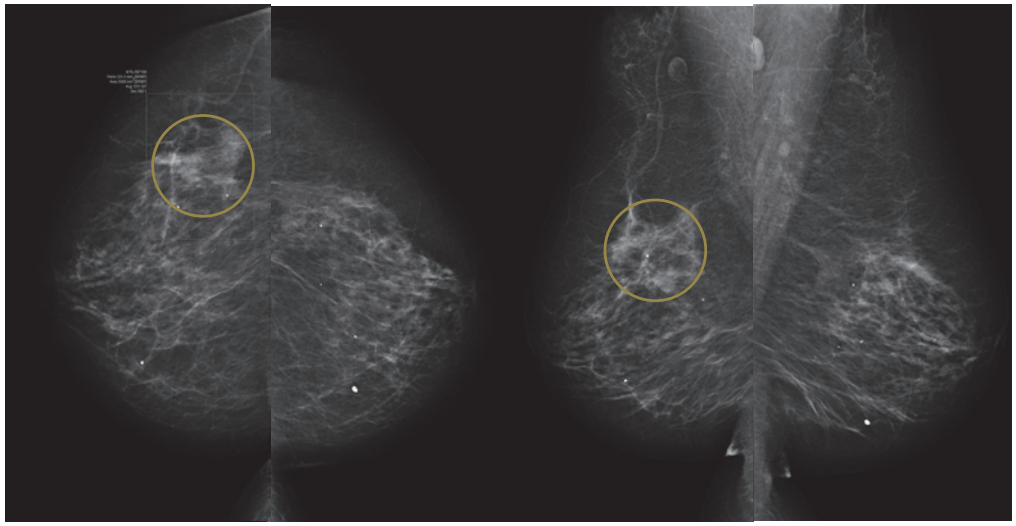


6. primer: MM, 24.3.1950

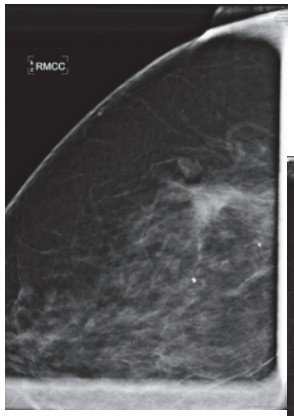


MM, 24.3.1950

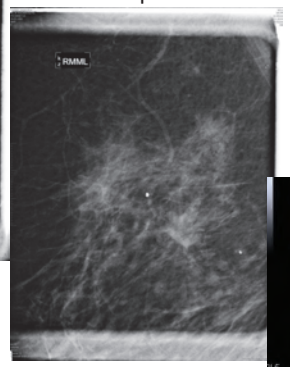
DESNA DOJKA,, ZUNANJI ZGORNJI KVADRANT, **ASIMETRIČNA ZGOSTITEV**



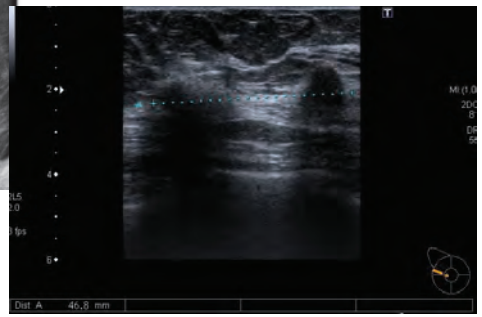
OBRAVNAVA



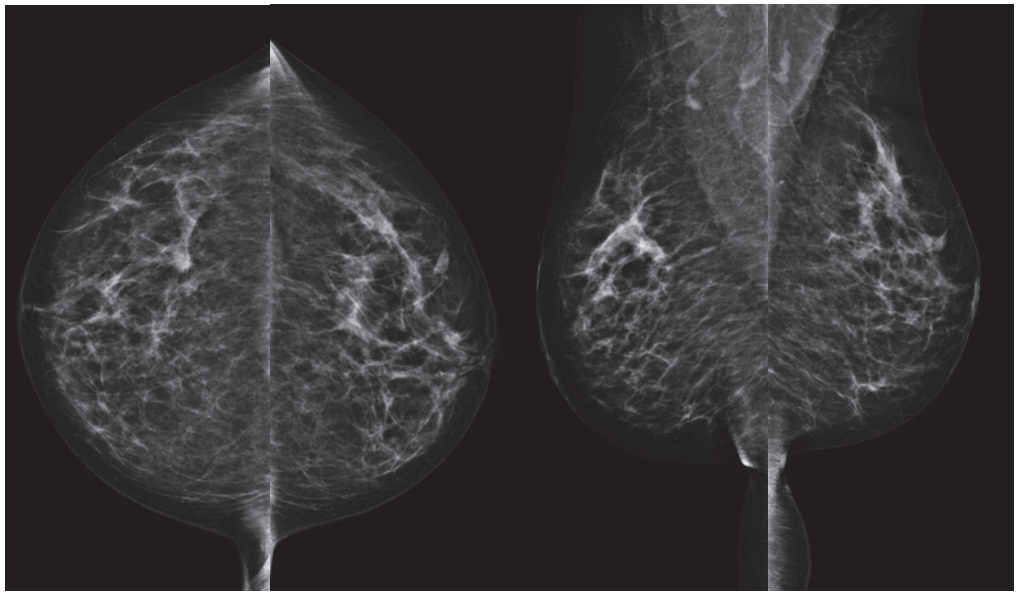
CK s povečavo



UZ

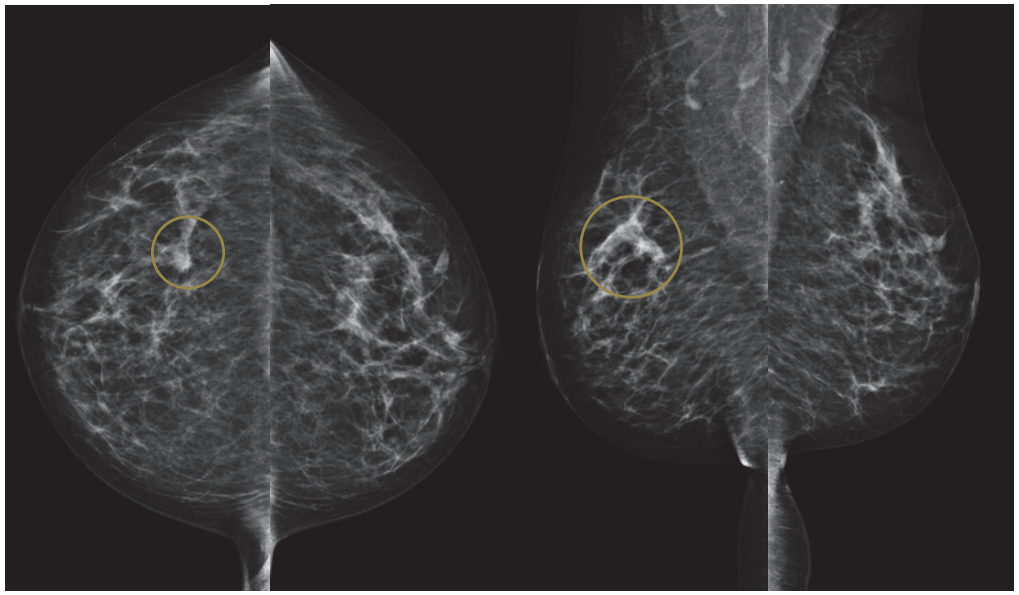


7. primer: MM, 12.11.1946

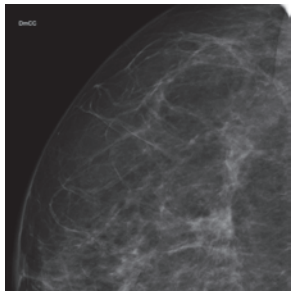


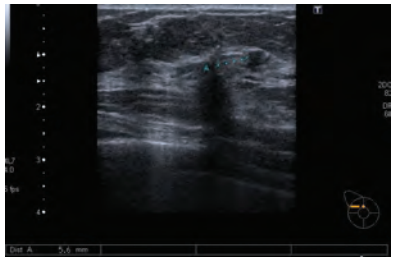
MM, 12.11.1946

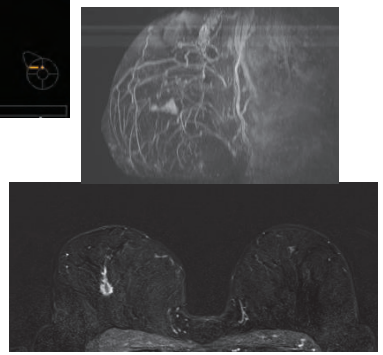
DESNA DOJKA, ZUNANJI ZGORNJI KVADRANT, **ASIMETRIČNA ZGOSTITEV**



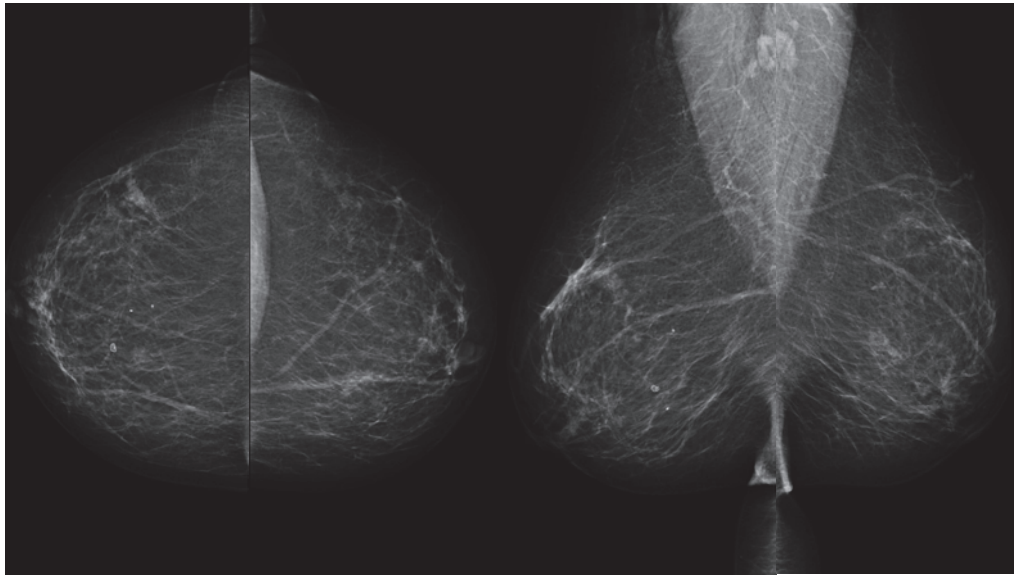
OBRAVNAVA

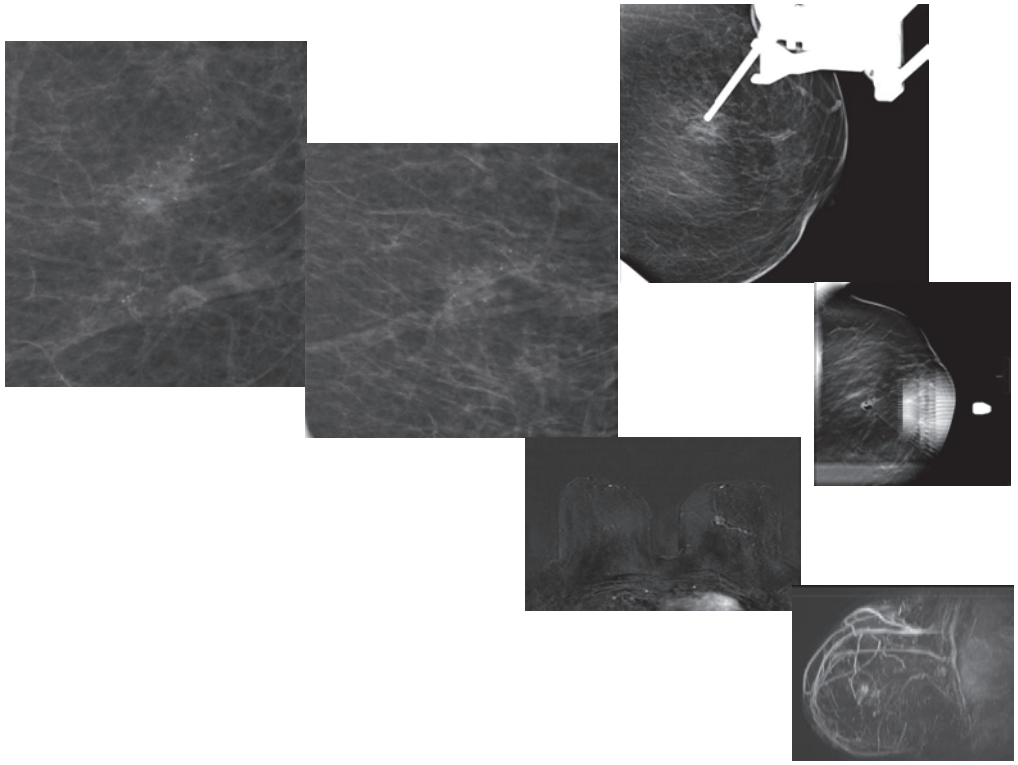






8. primer: MM, 22.11.1948

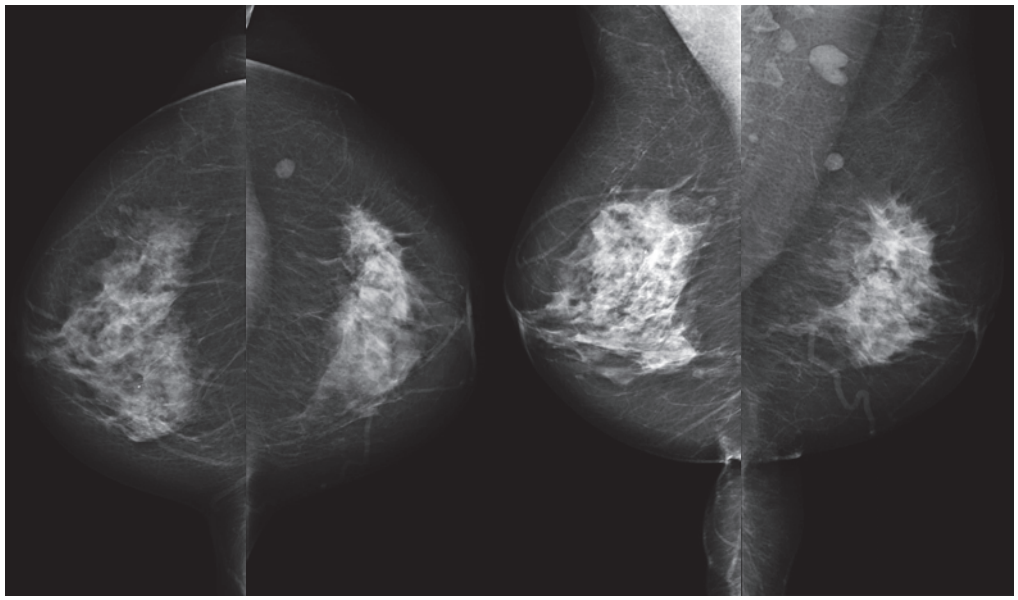




MM, 22.11.1948

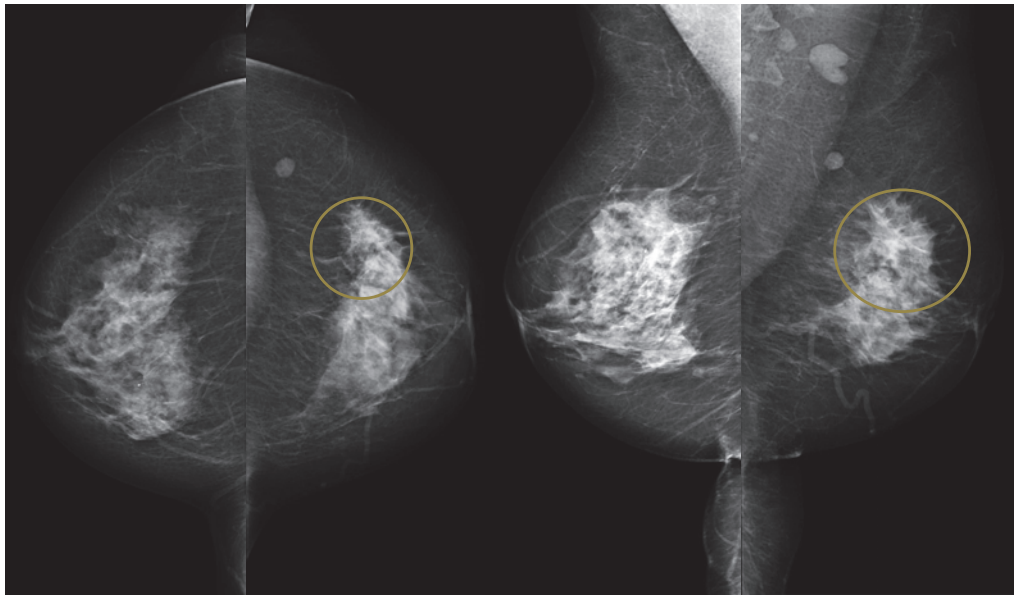
LEVA DOJKA, MEJA NOTRANJIH KVADRANTOV, **MIKROKALCINACIJE V ASIMETRIČNI ZG.**

9. primer: MM, 9.4.1953

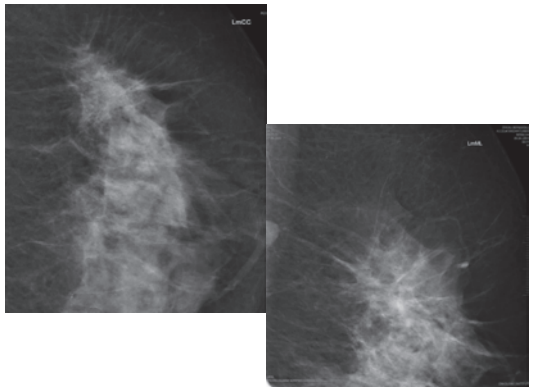


MM, 9.4.1953

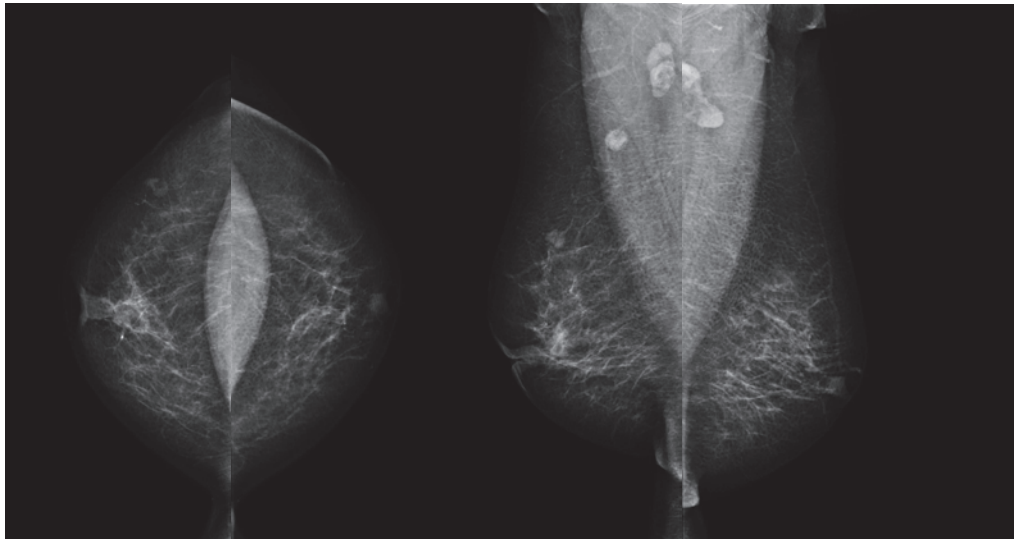
LEVA DOJKA, ZUNANJI ZGORNJI KVADRANT, **STRUKTURNA MOTNJA**



OBRAVNAVA

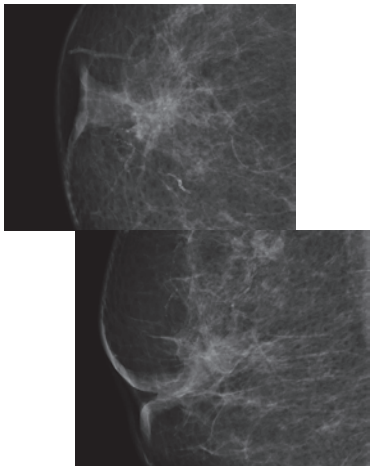


10. primer: MM, 1.12.1954

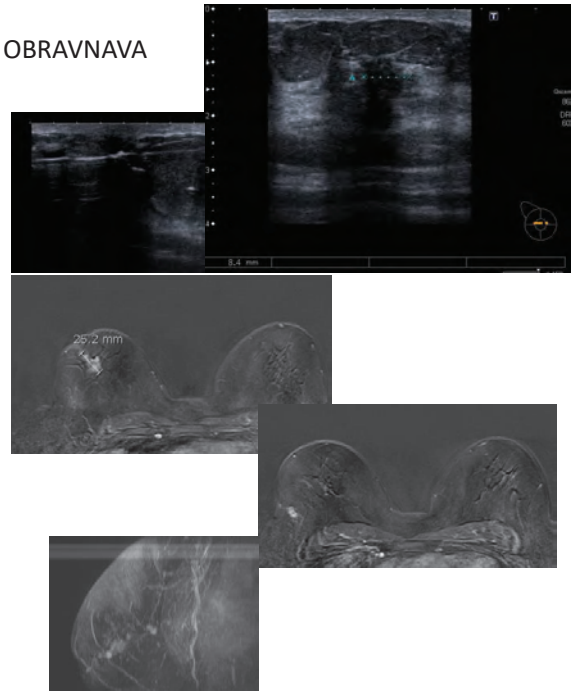


MM, 1.12.1954

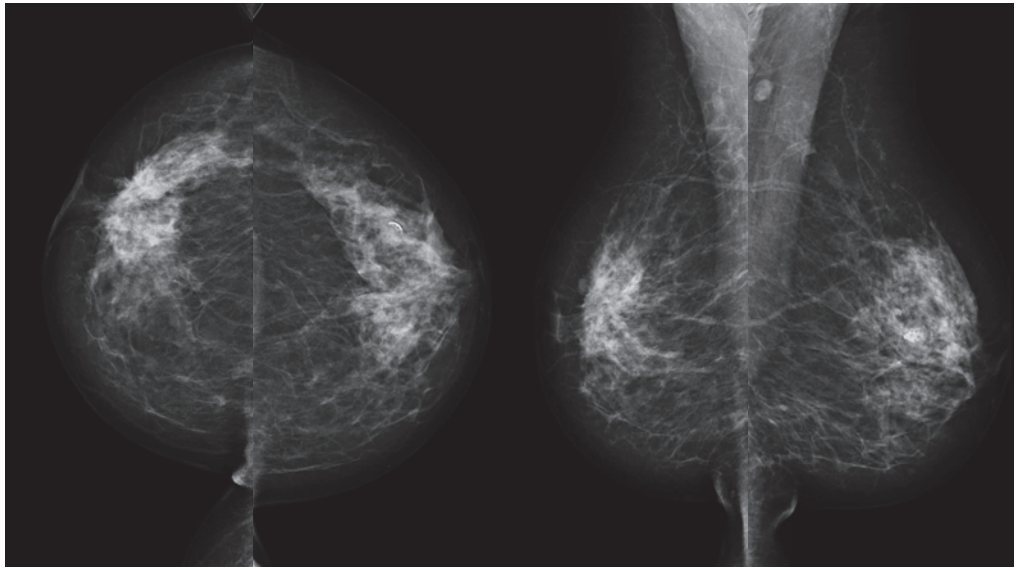
DESNA DOJKA, CENTRALNO (9), **ASIMETRIČNA ZGOSTITEV** , UVLEČENA MAMILA



OBRAVNAVA

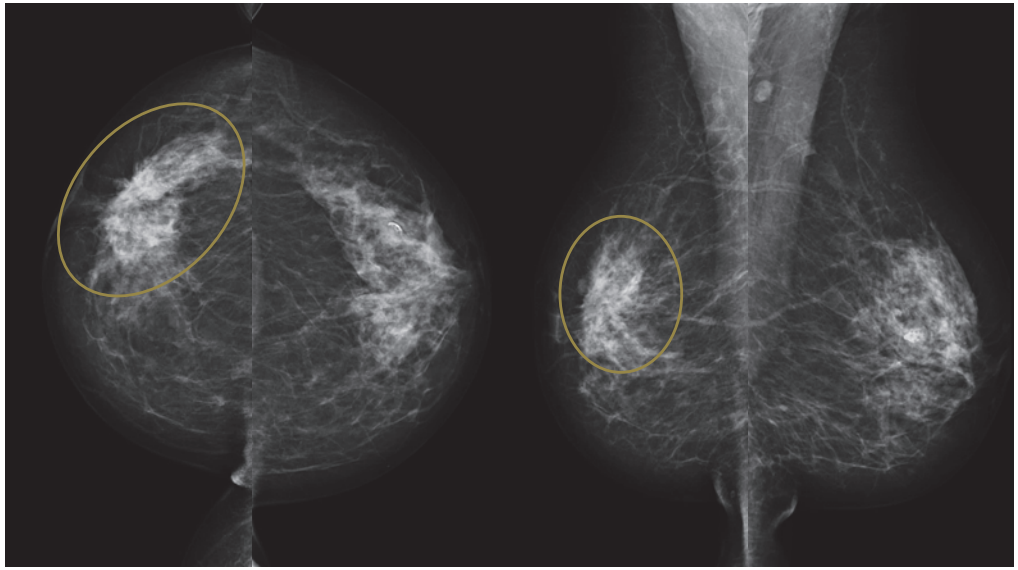


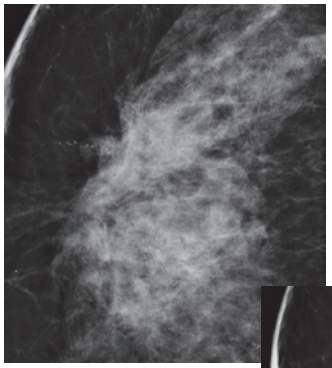
11. primer: MM, 17.3.1963



MM, 17.3.1963

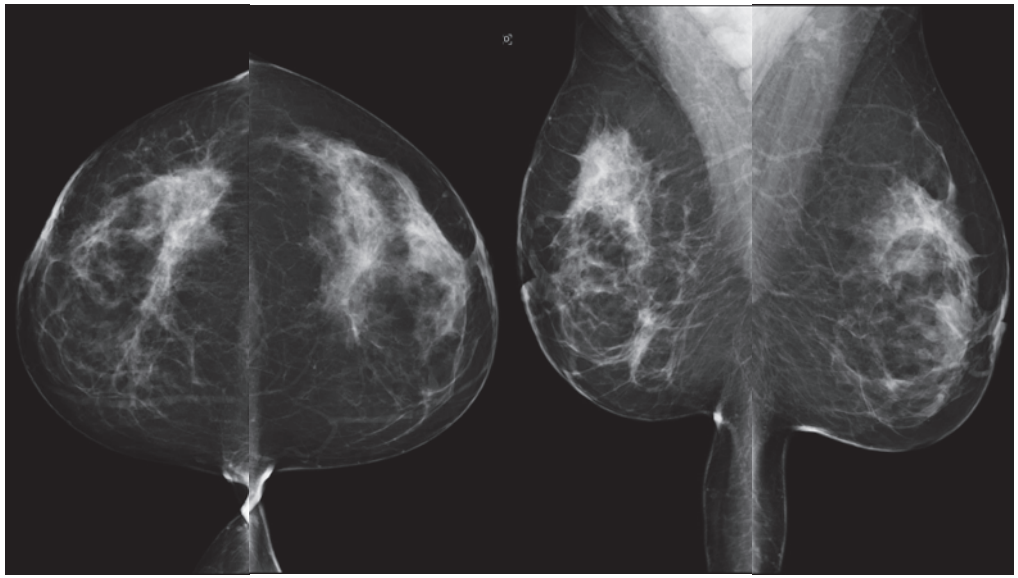
DESNA DOJKA, ZGORNJI ZUNANJI KVADRANT, **ASIMETRIČNA ZGOSTITEV**



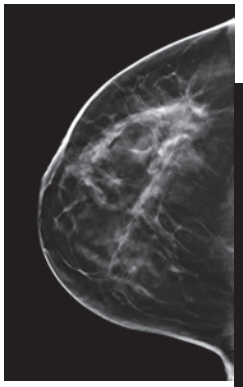


OBRAVNAVA

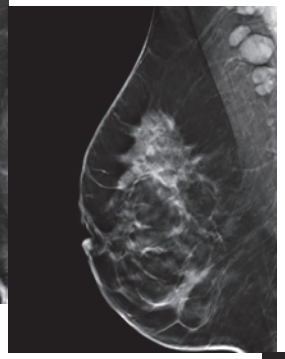
12. primer: MM, 26.7.1965

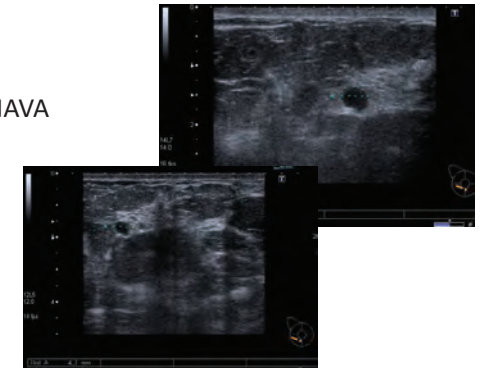


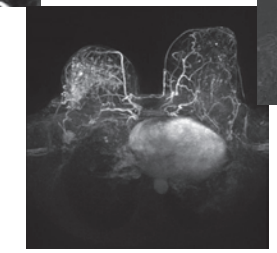
BTO

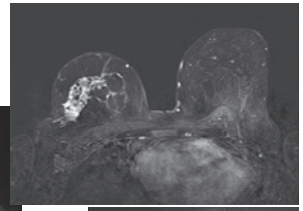


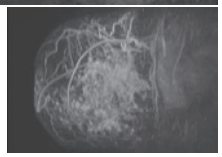
OBRAVNAVA





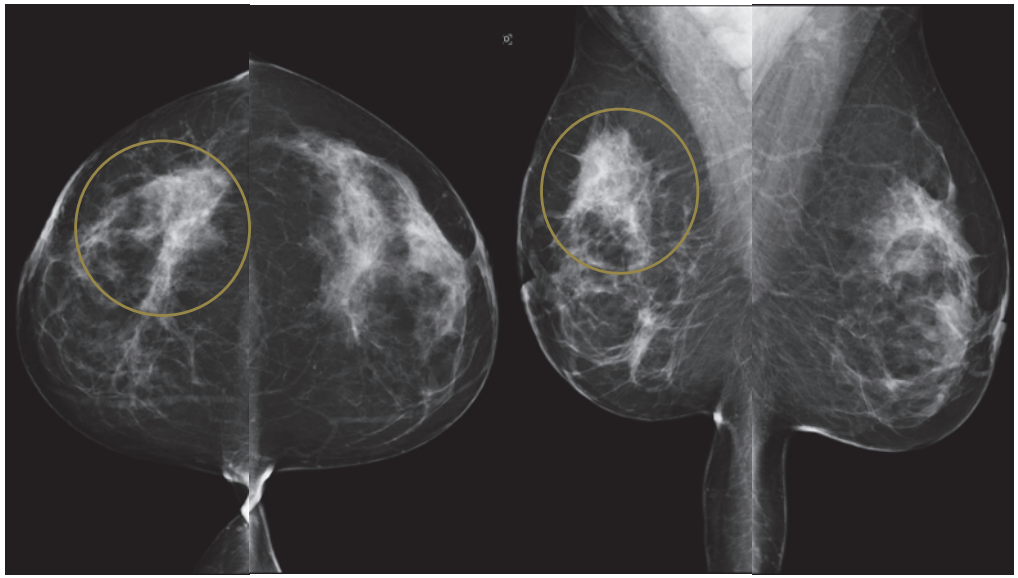




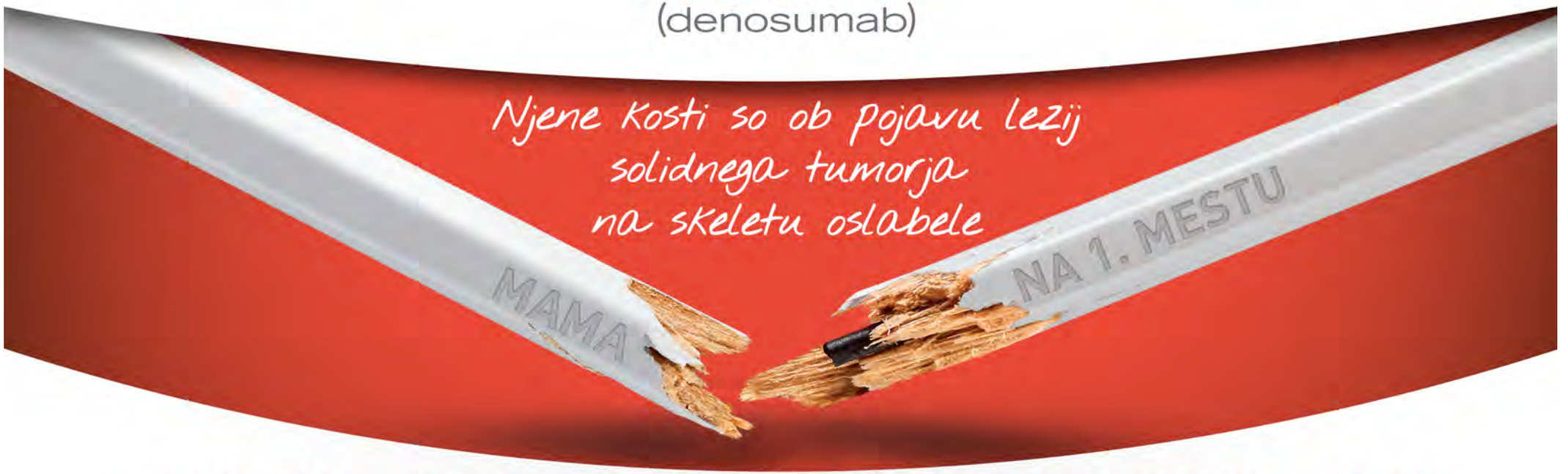


MM, 26.7.1965

DESNA DOJKA, ZGORNJI ZUNANJI KVADRANT, **ASIMETRIČNA ZGOSTITEV**



XGEVA®
(denosumab)



Z ZDRAVILOM XGEVA® BOLNIKOM S KOSTNIMI ZASEVKI SOLIDNIH TUMORJEV OMOGOČITE VEČ ČASA BREZ SKELETNIH DOGODKOV* IN BREZ BOLEČIN V KOSTEH.[1-3]

Premoč nad zoledronsko kislino v preprečevanju skeletnih dogodkov.[2,4]

Podaljša čas do pojava bolečine in v primerjavi z zolendronsko kislino bolje pomaga pri ohranjanju kakovosti življenja.[3]

Preprosta podkožna aplikacija vsake štiri tedne.[5]

*Skeletni dogodki oziroma zapleti skeletnih zasevkov (ZKZ) so definirani kot patološki zlomi, obsevanje kosti, ukleščenje hrbtenjače ali operacije kosti.

Literatura: 1. Coleman R, et al. Ann Oncol. 2014;25(Suppl 3):iii124-iii137; 2. Lipton A, et al. Eur J Cancer. 2012;48:3082-3092; 3. von Moos R, et al. Support Care Cancer. 2016;24:1327-1337; 4. Povzetek glavnih značilnosti zdravila XGEVA®, 5. Body J.J, et al. ECC Congress. 2015;A1617.

XGEVA® 120 mg raztopina za injiciranje (denosumab) - SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem si preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. SESTAVA ZDRAVILA: Ena viala vsebuje 120 mg denosumaba v 1,7 ml raztopine (70 mg/ml). Pomožne snovi z znanim učinkom: 1,7 ml raztopine vsebuje 78 mg sorbitola (E420). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Preprečevanje skeletnih dogodkov (patoloških zlomov, obsevanja kosti, kompresije hrbtenjače ali operacije kosti) pri odraslih z napredovanimi malignomi, ki zajamejo kosti. Zdravljenje odraslih bolnikov in skeletno dozorelih mladostnikov z gigantocelularnim kostnim tumorjem, ki ni operabilen, ali pri katerem bi kirurška odstranitev verjetno povzročila hudo obolevnost. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravilo XGEVA® mora aplicirati zdravstveni delavec. Vsi bolniki morajo prejemati dodatek vsaj 500 mg kalcija in 400 i.e. vitamina D dnevno, razen če ima bolnik hiperkalciemijo. Bolniki morajo dobiti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika. *Preprečevanje skeletnih dogodkov pri odraslih z napredovanimi malignomi, ki zajamejo kosti:* Priporočeni odmerek je 120 mg enkrat na 4 tedne v enkratni subkutani injekciji v stegno, trebuh ali nadlaket. *Gigantocelularni kostni tumor:* Priporočeni odmerek zdravila XGEVA® je 120 mg enkrat na 4 tedne v enkratni subkutani injekciji v stegno, trebuh ali nadlaket ter dodaten odmerek 120 mg 8. in 15. dan zdravljenja v prvem mesecu terapije. Bolnike z gigantocelularnim kostnim tumorjem je treba v rednih presledkih ocenjevati, da bi ugotovili, ali jim zdravljenje še koristi. Pri bolnikih, ki imajo bolezen z zdravilom XGEVA® obvladano, niso ocenili učinka prekinitve ali prenehanja zdravljenja, toda omejeni podatki pri teh bolnikih ne kažejo povratnega učinka po prenehanju zdravljenja. *Okvara ledvic:* Prilagoditev odmerka ni potrebna. *Okvara jeter:* Varnost in učinkovitost denosumaba ni bila raziskani. *Starejši bolniki (stari ≥ 65 let):* Prilagoditev odmerka ni potrebna. *Pediatrični bolniki:* Varnost in učinkovitost zdravila XGEVA® pri pediatričnih bolnikih (starih < 18 let) še nista bili dokazani z izjemo skeletno dozorelih mladostnikov z gigantocelularnim kostnim tumorjem. Zdravilo XGEVA® ni priporočljivo za pediatrične bolnike (stare < 18 let) z izjemo skeletno dozorelih mladostnikov z gigantocelularnim kostnim tumorjem. Odmerjanje za zdravljenje skeletno dozorelih mladostnikov z gigantocelularnim kostnim tumorjem, ki ni operabilen, ali pri katerem bi kirurška odstranitev verjetno povzročila hudo obolevnost, je enako kot za odrasle. Za subkutano uporabo. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Huda, nezdravljena hipokalciemija. Nezaceljene lezije po zobnih ali ustnih kirurških posegih. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Vsi bolniki morajo prejemati dodatek kalcija in vitamina D, razen če ima bolnik hiperkalciemijo. Obstoječo hipokalciemijo je treba odpraviti še pred začetkom zdravljenja z zdravilom XGEVA®. Hipokalciemija se lahko pojavi kadarkoli med zdravljenjem z zdravilom XGEVA®. Kontrolo koncentracije kalcija je treba izvesti (i) pred prvim odmerkom zdravila XGEVA®, (ii) v dveh tednih po prvem odmerku, (iii) če se pojavijo simptomi, sumljivi za hipokalciemijo. O dodatnih kontrolah koncentracije kalcija med zdravljenjem je treba razmisliti pri bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za hipokalciemijo, ali če so takšne kontrole sicer umestne glede na bolnikovo klinično stanje. Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika obvestijo o simptomih, ki kažejo na hipokalciemijo. Če se med prejemanjem zdravila XGEVA® pojavi hipokalciemija, je lahko potrebno dodatno dodajanje kalcija in dodatne kontrole. Bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali bolniki na dializi imajo večje tveganje za pojav hipokalciemije. Tveganje za pojav hipokalciemije in spremljajočega zvišanja paratiroidnega hormona se povečuje s povečano stopnjo okvare ledvic. Pri takšnih bolnikih so redne kontrole koncentracije kalcija posebej pomembne. Pri bolnikih, ki imajo nezaceljene lezije mehkih tkiv v ustih, je treba začetek zdravljenja/nov ciklus zdravljenja odložiti. Pred zdravljenjem z denosumabom je priporočljivo opraviti zobozdravstveni pregled in preventivno zobozdravstveno oskrbo ter individualno oceno koristi in tveganja. Pri ocenjevanju bolnikovega tveganja za pojav osteonekroze čeljustnice je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja: moč zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (tveganje je večje z zelo močnimi spojinami), pot uporabe (tveganje je večje v primeru parenteralne uporabe) in kumulativni odmerek zdravila, uporabljenega za zdravljenje resorpcije kosti, rak, sočasne bolezni (npr. anemija, koagulopatije, okužbo), kajenje, sočasna zdravljenja: kortikosteroide, kemoterapijo, zaviralce angiogeneze, radioterapijo glave in vratu, slabo ustno higieno, periodontalno bolezen, slabo prilegajoče se zobne proteze, že obstoječo zobno bolezen, invazivne zobozdravstvene posege, npr. ekstrakcije zob. Vsem bolnikom je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem z denosumabom vzdrževati dobro ustno higieno, redno opravljati zobozdravniške preglede in nemudoma obvestiti zdravnika, če se pojavi kakršen koli simptom v ustih, na primer majanje zob, bolečina, oteklina, rana, ki se ne celi, ali izcedek. Med zdravljenjem je izvajanje invazivnih zobozdravniških posegov dovoljeno le po skrbnem razmisleku in se jim je treba izogniti v bližini termina za odmerjanje zdravila XGEVA®. Načrt vodenja bolnikov, ki se jim pojavi osteonekroza čeljustnice, je treba oblikovati na podlagi tesnega sodelovanja med lečečim zdravnikom in zobozdravnikom ali ustnim kirurgom, ki ima izkušnje z osteonekrozo čeljustnice. Razmisliti je treba o začasnem prenehanju zdravljenja z zdravilom XGEVA®, dokler se to stanje ne razreši in se sovpleteni dejavniki tveganja ublažijo, če je mogoče. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanjega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba ali poškodba. Na možnost osteonekroze zunanjega slušnega kanala je potrebno pomisliti pri bolnikih, ki prejemajo denosumab in pri katerih se pojavijo simptomi bolezni ušes, vključno s kroničnimi vnetji ušes. Atipični zlomi stegnenice se lahko pojavijo že ob majhni poškodbi ali celo brez poškodbe, in sicer v subtrohanternem in diafizmem predelu stegnenice. Za te dogodke so značilni specifični radiografski izvidi. O njih so poročali tudi pri bolnikih z določenimi sočasnimi bolezenskimi stanji (npr. s pomanjkanjem vitamina D, revmatoidnim artritisom, hipofosfatazijo) in med uporabo določenih zdravil (npr. bisfosfonatov, glukokortikoidov, zaviralcev protonske črpalke). Ti dogodki so se pojavili tudi brez antiresorpcijskega zdravljenja. Podobni zlomi, opisani v zvezi z bisfosfonati, so pogosto obojestranski, zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z denosumabom in so imeli zlom srednjega dela stegnenice, opraviti tudi pregled druge stegnenice. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegnenice, je treba razmisliti o prenehanju uporabe zdravila XGEVA® ob vrednotenju bolnika glede na individualno oceno koristi in tveganja. Bolnikom je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem z denosumabom zdravniku poročati o novi ali nenavadni bolečini v stegnu, kolku ali dimljah. Bolnike s takšnimi simptomi je treba preiskati glede nepopolnega zloma stegnenice. Po prenehanju zdravljenja spremljajte bolnike z gigantocelularnim kostnim tumorjem in bolnike s še razvijajočim se skeletom glede znakov in simptomov hiperkalciemije, razmislite o rednem preverjanju serumskega kalcija ter ponovno opredelite bolnikove potrebe po dodajanju kalcija in vitamina D. Zdravilo XGEVA® ni priporočljivo pri bolnikih, ki se jim skelet še razvija. Bolniki, zdravljeni z zdravilom XGEVA®, sočasno ne smejo prejemati drugih zdravil, ki vsebujejo denosumab (za indikacije pri osteoporozi), in bisfosfonatov. Malignost pri gigantocelularnem kostnem tumorju ali napredovanje do metastatske bolezni je redek dogodek in je znano tveganje pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem. Bolnike je treba kontrolirati glede radioloških znakov malignosti, nove radioloucentnosti ali osteolize. Razpoložljivi klinični podatki ne kažejo povečanega tveganja za malignost pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem, zdravljenih z zdravilom XGEVA®. Zdravilo vsebuje sorbitol. Bolniki z redko prirojeno motnjo intolerance za fruktozo ne smejo uporabljati tega zdravila. Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 120 mg, kar pomeni, da je praktično »brez natrija. **INTERAKCIJE:** Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Sočasna kemoterapija in/ali hormonska zdravljenje ali predhodna intravenska izpostavljenost bisfosfonatom niso klinično pomembno spremenili najmanjše koncentracije denosumaba v serumu in farmakodinamike denosumaba (N-telopeptid v urinu, prilagojen na kreatinin, uNTx/Cr). **POVZETEK NEŽELENIH UČINKOV:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hipokalciemija, dispneja, driska, mišično-skeletna bolečina. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): novonastali primarni malignom, hipofosfatemija, ekstrakcija zoba, hiperhidroza, osteonekroza čeljustnice. Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100): hiperkalciemija po prenehanju zdravljenja pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem, lihenoidne erupcije zdravila, atipični zlom stegnenice. Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000): preobčutljivost na zdravilo, anafilaktična reakcija. Pogostnost neznana: osteonekroza zunanjega slušnega kanala. **FARMACEVTSKI PODATKI:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. **NAČIN IN REŽIM PREDPISOVANJA TER IZDAJE ZDRAVILA:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom – ZZ. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Nizozemska. **Dodatna pojasnila lahko dobite v lokalni pisarni:** Amgen zdravila d.o.o., Šmartinska 140, SI-1000 Ljubljana. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** November 2019. **DATUM PRIPRAVE INFORMACIJE:** Junij 2020. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu/.

SI-XGT-0620-00001

AstraZeneca

KORAK NAPREJ **pri zdravljenju** onkoloških bolnikov.

AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji
Verovškova 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600

SI-0339
Datum priprave informacije: avgust 2018

Diagnostične metode pri sumu na DCIS

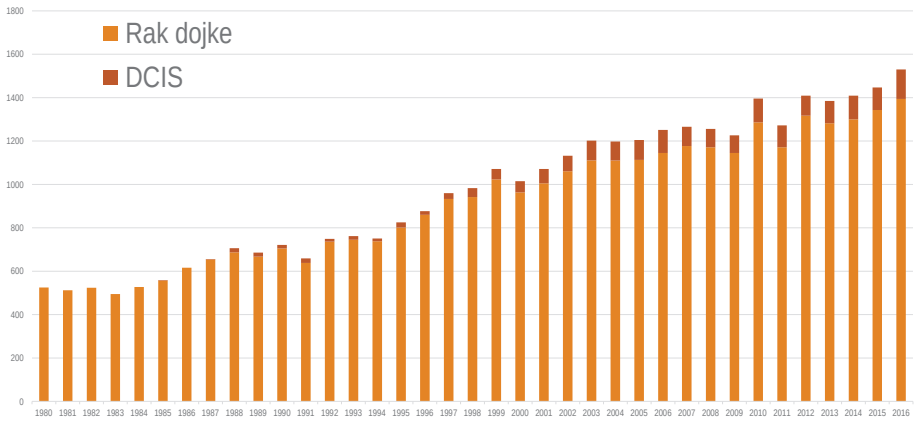
MILOŠ VRHOVEC DR.MED, SPECIALIST RADIOLOGIJE
DRŽAVNI PRESEJALNI PROGRAM ZA RAKA DOJK DORA

Današnje teme

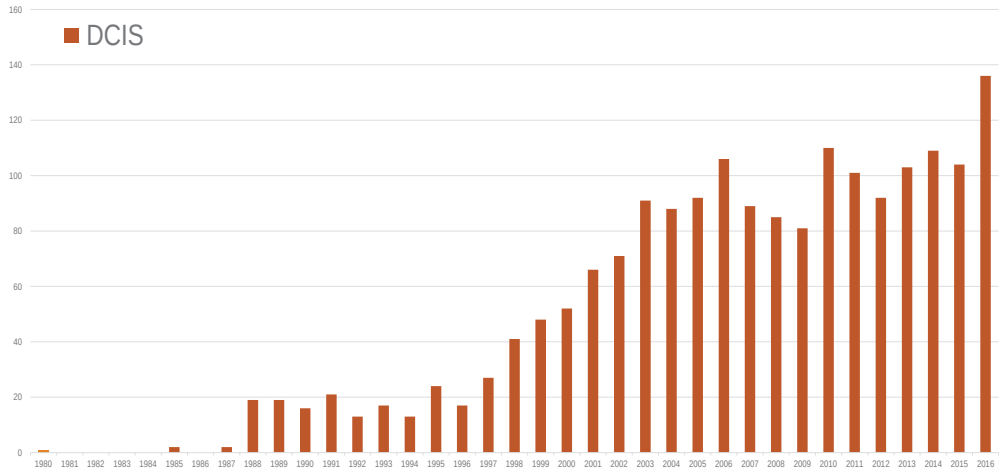
1. Slikovna diagnostika DCIS
2. Razlikovanje med ADH in DCIS
3. Predoperativna ocena obsega DCIS

Nekaj podatkov o DCIS

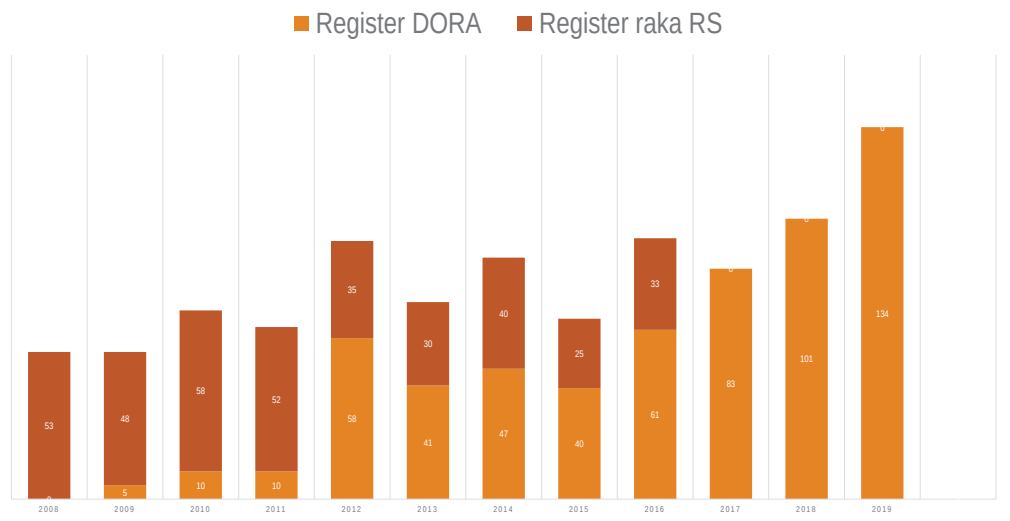
- 20 do 25% odkritih rakov v presejalnih programih, v DORI v letu 2019 134.
- Predstavlja 70% vseh neinvazivnih rakov
- Povezava z atipično duktalno hiperplazijo (ADH) in invazivnim duktalnim karcinomom (IDC)
- Tipna lezija v približno 12%
- 50% DCIS je večjih od 5 cm
- Multicentrični v 8 – 47%(odvisno od velikosti!), multifokalni v 27%



VIR: SLORA



VIR: SLORA



VIR: REGISTER RAKA DORA (K.JARM, Č.ŠVAL)

Slikovna diagnostika DCIS

MAMOGRAFIJA

- V 90% se kaže kot mikrokalcinacije:
  - V 75% zgolj kot mikrokalcinacije
  - V 15% je pridružena mehkotkivna komponenta
- Fine linearne/fine linearne razvejane mikrokalcinacije so pogostejše pri DCIS visokega gr.
- Amorfne mikrokalcinacije pogostejše pri DCSI nizkega gr.
- Tumorska formacija/asimetrična zgostitev v 10% in pogostejše pri DCIS nizkega gr.
- V 6% ni viden mamografsko!

ULTRAZVOK

- Manj uporabno pri DCIS, mikrokalcinacije je težje zanesljivo razločiti na ultrazvoku
- Izgled dilatiranih duktusov, znotraj katerih so lahko mikrokalcinacije oz. ehogeni vključki brez distalne sence(premajhni)
- Lahko kot tumorska formacija z/brez mikrokalcinacij

MAGNETNA RESONANCA

- Boljša senzitivnost(92%) kot pri mamografiji(56%)
- Senzitivnost odvisna od gradusa DCIS(98% visoki, 91% srednji, 80% nizki)
- Ne vpliva na odločitev za biopsijo mikrokalcinacij
- Najpogosteje se kaže kot obarvanje po tipu netumorske lezije(nonmass-like enhancement oz. NME)

Razlikovanje med ADH in DCIS

Razlikovanje med ADH in DCIS

- Opravljena biopsija ➡ ADH ➡ diagnostična operacija
- V 10-20% se v odstranjenem tkivu ugotovi DCIS/IDC
- 3 študije, ki so pokazale možnost da z MR preiskavo odkrijemo ženske, pri katerih ni potrebna operacija:

1. Bertani V, Urbani M, La Grassa M, et al. Atypical ductal hyperplasia: breast DCE-MRI can be used to reduce unnecessary open surgical excision. *Eur Radiol*. Published online 2020. doi:10.1007/s00330-020-06701-3
2. Amitai Y, Menes T, Golan O. Use of Breast Magnetic Resonance Imaging in Women Diagnosed With Atypical Ductal Hyperplasia at Core Needle Biopsy Helps Select Women for Surgical Excision. *Can Assoc Radiol J*. 2018;69(3):240-247. doi:10.1016/j.carj.2018.03.003
3. Tsuchiya K, Mori N, Schacht D V., et al. Value of breast MRI for patients with a biopsy showing atypical ductal hyperplasia (ADH). *J Magn Reson Imaging*. 2017;46(6):1738-1747. doi:10.1002/jmri.25694

Bertani V, Urbani M, La Grassa M, et al. **Atypical ductal hyperplasia: breast DCE-MRI can be used to reduce unnecessary open surgical excision**. *Eur Radiol*. Published online 2020. doi:10.1007/s00330-020-06701-3

- Retrospektivna študija 68 lezij(66 žensk) z diagnozo ADH po biopsiji
- Po operaciji se je 17/68 lezij izkazalo za invazivni karcinom(4/17) ali DCIS(13/17)
- Z MR preiskavo so sumljivo obarvanje ugotovili pri 16/17 primerov IDC/DCIS in 20/51 benignih sprememb
- 1 lezija, ki je MR preiskava ni zaznala je bil 4 mm velik DCIS nizkega gradusa

Amitai Y, Menes T, Golan O. **Use of Breast Magnetic Resonance Imaging in Women Diagnosed With Atypical Ductal Hyperplasia at Core Needle Biopsy Helps Select Women for Surgical Excision**. *Can Assoc Radiol J*. 2018;69(3):240-247. doi:10.1016/j.carj.2018.03.003

- 50 žensk z diagnozo ADH po biopsiji, od teh je 31 bilo operiranih in pri teh je 7 imelo IDC/DCIS
- Sumljive spremembe na MR so bile prisotne pri 13 žensk, od teh je bilo 12 operiranih in pri 6 bil ugotovljen IDC/DCIS
- Pri 1 ženski s sumljivimi spremembami na MR, ki ni bila operirana, v naslednjih 6 letih ni imela ugotovljenega IDC/DCIS
- Negativni MR je bil ugotovljen pri 37 ženskah, od teh je 19 bilo operiranih in pri 1 je bil ugotovljen DCIS nizkega/srednjega gradusa
- 28 žensk z negativnim MR, ki niso bile operirane v naslednjih 2 letih ni imelo ugotovljenega IDC/DCIS

Tsuchiya K, Mori N, Schacht D V., et al. **Value of breast MRI for patients with a biopsy showing atypical ductal hyperplasia (ADH)**. *J Magn Reson Imaging*. 2017;46(6):1738-1747. doi:10.1002/jmri.25694

- 17 žensk z diagnozo ADH po biopsiji je bilo operiranih in pri teh so odkrili 9 IDC/DCIS
- Z MR preiskavo so odkrili sumljive spremembe pri vseh 9 ženskah

Predoperativna ocena obsega DCIS

Predoperativna ocena obsega DCIS

- Mamografija lahko podceni obseg DCIS:
  - Odvisno od velikosti lezije
  - Visoki gradus ponavadi raste zvezno
  - Približno 50% DCIS nizkega/srednjega gradusa je multifokalnih
  - DCIS nizkega gradusa ima lahko manj kalcinacij periferno
- MR je bolj senzitiven kot mamografija ampak:
  - Ocena obsega je odvisna od gradusa DCIS(dobro pri visokem) in lahko tudi podceni obseg DCIS
  - V 25% preceni obseg
  - Ne zazna vseh DCIS, ki so vidni na mamografiji

Pilewskie M, Olcese C, Eaton A, et al. **Perioperative breast MRI is not associated with lower locoregional recurrence rates in DCIS patients treated with or without radiation**. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1552-1560. doi:10.1245/s10434-013-3424-5

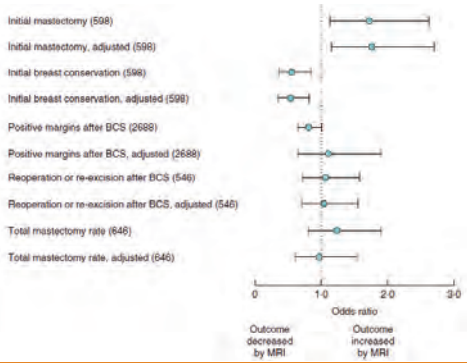
- 2321 žensk z DCIS, vse so imele mamografijo, 596 tudi MR pred operacijo, 1391 jih je bilo tudi obsevanih
- Ugotovili so 184 lokalnih recidivov:
  - Pri tistih ki so imela MR je bilo 8.5% v 5 letih in 14.6% v 8 letih
  - Pri tistih ki niso imele MR je bilo 7.2% v 5 letih in 10.2% v 8.letih
  - Lokalni recidiv je bil odvisen od starosti, menopavzalnega statusa, resekcijskih robov, obsevanja in hormonske terapije
  - Niso pokazali vpliva MR na zmanjšanje lokalnega recidiva
- Lokalni recidv glede na obsevanje je bil:
  - Pri tistih ki so imele MR je bilo 3.5% v 5 letih in 3.5% v 8 letih
  - Pri tistih ki niso imele MR je bilo 3.5% v 5 letih in 5.1% v 8.letih

Vos EL, Voogd AC, Verhoef C, Siesling S, Obdeijn IM, Koppert LB. **Benefits of preoperative MRI in breast cancer surgery studied in a large population-based cancer registry**. *Br J Surg*. 2015;102(13):1649-1657. doi:10.1002/bjs.9947

- 614 žensk z DCIS visokega gradusa, od teh jih je 136 imelo MR pred operacijo:
  - Primarno mastektomijo je imelo 43.4% (59/136) žensk z MR in 18.2% (87/478) žensk brez MR
  - Pozitivne robove je imelo 23% (18/77) žensk z MR in 18.4% (72/391) žensk brez MR
  - Reekscizijo je imelo 21% (16/77) žensk z MR in 15.1% (59/391) žensk brez MR
  - Dokončno številno mastektomij je bilo 48.5% (66/136) pri ženskah z MR in 22% (105/478) pri ženskah brez MR
- Razen večjega števila mastektomij pri tistih, ki so imele MR pred opreacijo, niso pokazali razlik v številu pozitivnih robov pri tisih z ali brez MR pred operacijo

Fancellu A, Turner RM, Dixon JM, Pinna A, Cottu P, Houssami N. **Meta-analysis of the effect of preoperative breast MRI on the surgical management of ductal carcinoma in situ**. *Br J Surg*. 2015;102(8):883-893. doi:10.1002/bjs.9797

- Meta analiza 9 študij z 1077 žensk z DCIS in predoperativnim MR in 2175 žensk z DCIS brez MR:
  - Primarno mastektomijo je imelo 27.6% žensk z MR in 18.2% žensk brez MR
  - Pozitivne robove je imelo 22.7 žensk z MR in 26.8% žensk brez MR
  - Reekscizijo je imelo 41.6% žensk z MR in 40.1% žensk brez MR
  - Celotno številno mastektomij je bilo 13.9% pri ženskah z MR in 11.5% pri ženskah brez MR



Preibsch H, Beckmann J, Pawlowski J, et al. **Accuracy of Breast Magnetic Resonance Imaging Compared to Mammography in the Preoperative Detection and Measurement of Pure Ductal Carcinoma In Situ: A Retrospective Analysis**. *Acad Radiol*. 2019;26(6):760-765. doi:10.1016/j.acra.2018.07.013

- 295 žensk z DCIS (54.5% visokega in 40.7% srednjega gradusa), od teh jih je 123 imelo MR pred operacijo:
- Povprečna velikost(preparat) DCIS je bila 39.6 mm
- Mamografija je dobro ocenila velikosti DCIS nizega gradusa, podcenila srednji gradus za povprečno 1 mm ter podcenila visoki gradus za povprečno 10.6 mm
- MR je precenil velikost DCIS nizkega gradusa za povprečno 1 mm, dobro ocenil srednjega gradusa in podcenil visoki gradus za povprečno 1 mm
- DCIS mamografsko ni bil viden v 24.4%(30/123) in na MR v 1.6%(2/123)
  - Visok delež(85%) žensk z ACR C ali D konstitucijo dojk
- Ni podatka o pozitivnih robovih ali številu mastektomij!

Keymeulen KBIM, Geurts SME, Lobbes MBI, et al. **Population-based study of the effect of preoperative breast MRI on the surgical management of ductal carcinoma in situ**. *Br J Surg*. 2019;106(11):1488-1494. doi:10.1002/bjs.11299

- 10415 žensk z DCIS, od teh jih je 2382 imelo MR pred operacijo:
  - Večja verjetnost za MR pred operiacijo pri ženska <50let, DCIS srednjega ali visokega gradusa in pri multifokalni bolezni
- Primarno mastektomijo je imelo 45.3% (1079/2382) žensk z MR in 24.4% (1961/8033) ženske brez MR
- Pozitivne robove je imelo 20.6% (268/1303) žensk z MR in 19.3% (1171/6072) ženske brez MR
- Reekscizijo je imelo 10%(130/1303) žensk z MR in 9.5%(574/6072) ženske brez MR
- Mastektomijo po ohranitveni operaciji je imelo 11.2% (146/1303) žensk z MR in 7.4% (449/6072) ženske brez MR

Povzetek

- Radiološki izgled DCIS je dobro znan
- Težava je določitev velikosti, v tem delu se je MR izkazal za boljšega predvsem pri DCIS visokega gradusa
- Morda ima MR vlogo pri zmanjšanju števila diagnostičnih operacij zaradi na biopsiji ugotovljene ADH
- MR poveča število mastektomij, brez dokazanega vpliva na število pozitivnih robov ali zmanjšnja lokalnih recidivov

HVALA ZA POZORNOST

vsak dan

Verzenios® ▼

abemaciklib

dvakrat na dan

EDINI

zaviralec CDK4 & 6, ki se jemlje NEPREKINJENO VSAK DAN, 2x NA DAN[1, 2, 3]

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

IME ZDRAVILA: Verzenios 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacikliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR – *Hormone Receptor*) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 – *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) negativnim rakom dojk v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliberina (LHRH – *Luteinizing Hormone–Releasing Hormone*). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. *Zdravilo Verzenios v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem:* Priporočeni odmerek abemacikliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojava nesprejemljive toksičnosti. Če bolnica bruha ali izpusti odmerek zdravila Verzenios, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka. Zdravljenje z abemaciklibom prekinite v primeru povišanja vrednosti AST in/ali ALT >3 x ZMN SKUPAJ s celokupnim bilirubinom > 2,0 x ZMN v odsotnosti holestaze ter pri bolnicah z intersticijsko pljučno boleznijo (ILD)/pnevmonitis stopnje 3 ali 4. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacikliba znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacikliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacikliba dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacikliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacikliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacikliba znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacikliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacikliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilagajanje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacikliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. Način uporabe: Zdravilo Verzenios je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravilo se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerke vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba zaužiti celo (bolnice je pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciklib, so poročali o nevtropeniji, o večji pogostnosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka. Driska je najpogostejši neželeni učinek. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z antidiaroiki, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacikliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malapsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice spremljajte glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis, in jih ustrezno zdravite. Glede na stopnjo ILD/pnevmonitisa je morda potrebno prilagajanje odmerka abemacikliba. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Abemaciklib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacikliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacikliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciklibom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacikliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilagajanje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacikliba. Abemaciklib in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja abemacikliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofelitid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciklib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevtropenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. *Zelo pogosti:* okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, driska, bruhanje, navzea, zmanjšanje apetita, disgevzija, omotica, alopecija, pruritus, izpuščaj, utrujenost, pireksija, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze *Pogosti:* limfopenija, povečano solzenje, venska trombembolija, intersticijska pljučna bolezen (ILD)/pnevmonitis, suha koža, mišična šibkost *Občasni:* febrilna nevtropenija **Rok uporabnosti:** 3 leta **Posebna navodila za shranjevanje:** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018 **Datum zadnje revizije besedila**: 16.1.2020 **Režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Reference:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenios. Datum zadnje revizije besedila: 16.1.2020. **2.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance. Dostop preverjen 10.4.2020. **3.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. Dostop preverjen 10.4.2020.

Pomembno: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem zdravila Verzenios si preberite zadnji veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravil. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu

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

PP-AL-SI-0063, 08.06.2020, Samo za strokovno javnost.

Lilly

VEČ KOT SAMO PREŽIVETJE

HALAVEN® eribulin, 0,44 mg/ml raztopina za injiciranje
PRI METASTATSKEM RAKU DOJKE

Zdravilo Halaven® je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki je napredoval po vsaj enem režimu kemoterapije za napredovalo bolezen. Predhodna zdravljenja morajo vključevati antraciklin in taksan, bodisi kot adjuvantno zdravljenje ali za zdravljenje metastatskega raka dojke, razen če to zdravljenje za bolnika ni bilo primerno.[1]

Skrajšan SmPC pripravljen po SmPC
IME ZDRAVILA: HALAVEN 0,44 mg/ml raztopina za injiciranje
KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA: En mililiter vsebuje 0,44 mg eribulina v obliki eribulinijevega mesilata. Ena 2 ml viala vsebuje količino eribulinijevega mesilata, ki ustreza 0,88 mg eribulina. Ena 3 ml viala vsebuje količino eribulinijevega mesilata, ki ustreza 1,32 mg eribulina. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo HALAVEN je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki je napredoval po vsaj enem režimu kemoterapije za napredovalo bolezen. Predhodna zdravljenja morajo vključevati antraciklin in taksan, bodisi kot adjuvantno zdravljenje ali za zdravljenje metastatskega raka dojke, razen če to zdravljenje za bolnika ni bilo primerno.
Zdravilo HALAVEN je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim liposarkomom, ki so predhodno prejeli zdravljenje, ki vsebuje antraciklin (razen če ni bilo primerno) za napredovalo ali metastatsko bolezen. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Priporočeni odmerek eribulina v obliki raztopine, pripravljene za uporabo, je 1,23 mg/m2 in se daje intravensko v obliki 2- do 5-minutne infuzije 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Zdravilo HALAVEN je namenjeno za intravensko uporabo. Odmerek se lahko razredči z do 100 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje. Ne sme se ga redčiti v 5-odstotni infuzijski raztopini glukoze. Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte SmPC. Pred dajanjem se prepričajte, da obstaja dober periferni venski dostop ali prehodna centralna linija. Ni znakov, da bi eribulinijev mesilat povzročal mehurje ali dražil. V primeru ekstravazacije mora biti zdravljenje simptomatsko. Za informacije glede ravnanja s citotoksičnimi zdravili glejte glejte SmPC. **POVZETEK NEŽELENIH UČINKOV:** Neželeni učinek, o katerem najpogosteje poročajo v zvezi z zdravilom HALAVEN, je supresija kostnega mozga, ki se kaže kot nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija s pridruženimi okužbami. Poročali so tudi o novem začetku ali poslabšanju že obstoječe periferne nevropatije. Med neželenimi učinki, o katerih poročajo, je toksičnost za prebavila, ki se kaže kot anoreksija, navzea, bruhanje, driska, zaprtost in stomatitis. Med drugimi neželenimi učinki so utrujenost, alopecija, zvečani jetrni encimi, sepsa in mišičnoskeletni bolečinski sindrom. **PREVIDNOSTNI UKREPI IN OPOZORILA: Hematologija:** Mielosupresija je odvisna od odmerka in se primarno kaže kot nevtropenija. Pri vseh bolnikih je treba pred vsakim odmerkom eribulina opraviti pregled celotne krvne slike. Zdravljenje z eribulinom se lahko uvede le pri bolnikih z vrednostmi ANC ≥ 1,5 x 109/l in s trombociti > 100 x 109/l. Febrilna nevtropenija se je pojavila pri < 5 % bolnikov, zdravljenih z eribulinom. Bolnike, pri katerih se pojavijo febrilna nevtropenija, huda nevtropenija ali trombocitopenija, je treba zdraviti v skladu s priporočili v SmPC. Pri bolnikih z alanin-aminotransferazo (ALT) ali aspartat-aminotransferazo (AST) >3 x zgornja meja normale (ULN-upper limit of normal) je bila incidenca nevtropenije 4. stopnje in febrilne nevtropenije višja. Čeprav je podatkov malo, je tudi pri bolnikih z bilirubinom > 1,5 x zgornja meja normale incidenca nevtropenije 4. stopnje in febrilne nevtropenije višja. Poročali so o smrtnih primerih febrilne nevtropenije, nevtropenične sepse, sepse in septičnega šoka. Hudo nevtropenijo lahko zdravnik zdravi z uporabo granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja (G-CSF-granulocyte colony-stimulating factor,) ali enakovrednim zdravilom po presoji zdravnika v skladu z ustreznimi smernicami. **Periferna nevropatija:** Bolnike je treba skrbno nadzirati za znake periferne motorične in senzorične nevropatije. Pri razvoju hude periferne nevrotoksičnosti je treba odmerek prestaviti ali zmanjšati. V kliničnih preskušanjih so bili bolniki z obstoječo nevropatijo več kot 2. stopnje izključeni. Pri bolnikih z obstoječo nevropatijo 1. ali 2. stopnje se simptomi niso razvili prej ali se poslabšali kot pri tistih bolnikih, ki ob vstopu v preskušanje niso imeli tega stanja. **Podaljšanje QT intervala:** V nekontrolirani, odprti študiji z EKG so pri 26 bolnikih 8. dan opažali podaljšanje QT intervala, neodvisno od odmerka eribulina, pri čemer 1. dan niso opažali nikakršnega podaljšanja QT intervala. Če začnemo zdravljenje pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, z bradiaritmijami ali s sočasnim zdravljenjem z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, vključno z antiaritmiki razreda Ia in III, in z elektrolitskimi motnjami, je priporočljivo spremljanje EKG. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom HALAVEN je treba popraviti hipokaliemijo, hipokalciemijo in hipomagneziemijo in te elektrolite je treba občasno kontrolirati med zdravljenjem. Eribulina ne smemo dajati bolnikom s prirojenim sindromom dolgega intervala QT. **KONTRAINDIKACIJE IN INTERAKCIJE:** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v SmPC. Dojenje. Medsebojno delovanje zdravil se z zaviralci in induktorji CYP3A4 ne pričakuje. Ketokonazol, zaviralec CYP3A4 in P-glikoproteina (Pgp), in rifampicin, induktor CYP3A4, nista vplivala na izpostavljenost eribulinu (AUC in Cmax). Podatki in vitro kažejo, da je eribulin blag inhibitor pomembnega encima CYP3A4, ki presnavlja zdravila. Podatki in vivo niso na voljo. Priporočljiva je previdnost in spremljanje glede neželenih učinkov, kadar sočasno uporabljamo snovi, ki imajo ozko terapevtsko okno in se odstranjujejo iz telesa predvsem s presnovo preko CYP3A4 (npr. alfentanil, ciklosporin, ergotamin, fentanil, pimozid, kinidin, sirolimus, takrolimus). Eribulin ne zavira CYP encimov CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ali 2E1 v pomembnih kliničnih koncentracijah. Eribulin v pomembnih kliničnih koncentracijah ni zaviral aktivnosti, ki jo posredujejo prenašalci BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 in OATP1B3.
IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET: Eisai GmbH, Lyoner Straße 36, 60528 Frankfurt am Main, e-mail: medinfo_de@eisai.net
Nemčija. **NAČIN IN REŽIM PREDPISOVANJA TER IZDAJE ZDRAVILA:** H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.
SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST! Celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila je na voljo pri strokovnih sodelavcih, sedežu družbe Ewopharma d.o.o. ter internetni strani EMA.
V Sloveniji zastopa: Ewopharma d.o.o., Cesta 24. junija 23, 1231 Lj - Črnuče.
Privacy notice: Za več informacij o tem, kako podjetje Ewopharma obdeluje osebne podatke, obiščite spletno stran https://www.ewopharma.si/politika-zasebnosti/
Neželene učinke je potrebno poročati. Obrazce in informacije najdete na: https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/.
Datum priprave informacije: januar 2019

[1]Referenca: SmPC zdravila Halaven

ewo pharma
Ewopharma d.o.o.
Cesta 24. junija 23 | 1231 Ljubljana - Črnuče
T: +386 (0) 590 848 40 | info@ewopharma.si

Eisai

Kontrastna mamografija

doc. dr. Maja Mušič, dr. med., spec. radiologije

OI Ljubljana

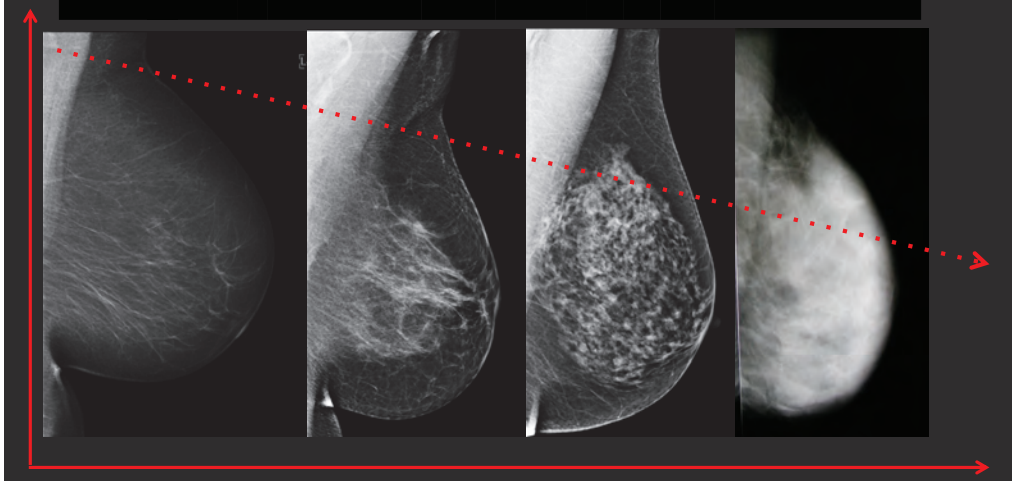
Senološka sekcija , junij 2020

Mammografija ostaja osnovna preiskava

- Presejalna mmg zmanjšuje umrljivost za RD < 40%
- Poceni, dostopna

Lauby-Secretan, N Eng J Med, 2015

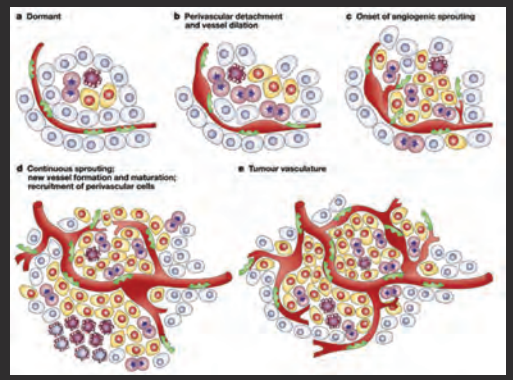
Občutljivost mmg : gostota



Burhene HJ, AJR, 1994

Angiogeneza – pogoj za rast tumorjev

- Večji razmik endotelija
- Dilatacija žil
- Brstenje kapilar
- Formacija novih žil,
- aktivacija perivaskularnih celic

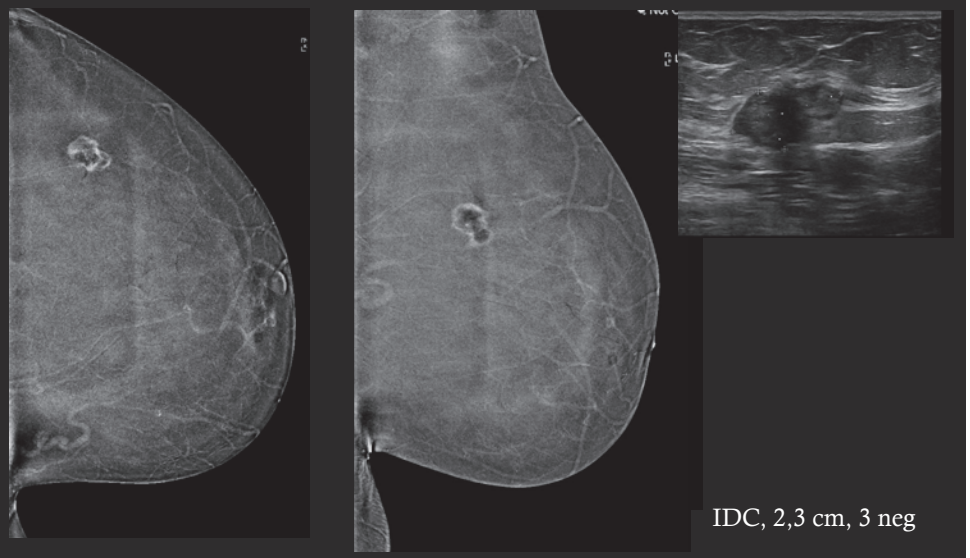


Nature Reviews | Cancer

Kontrastna mmg (KM, CESM)

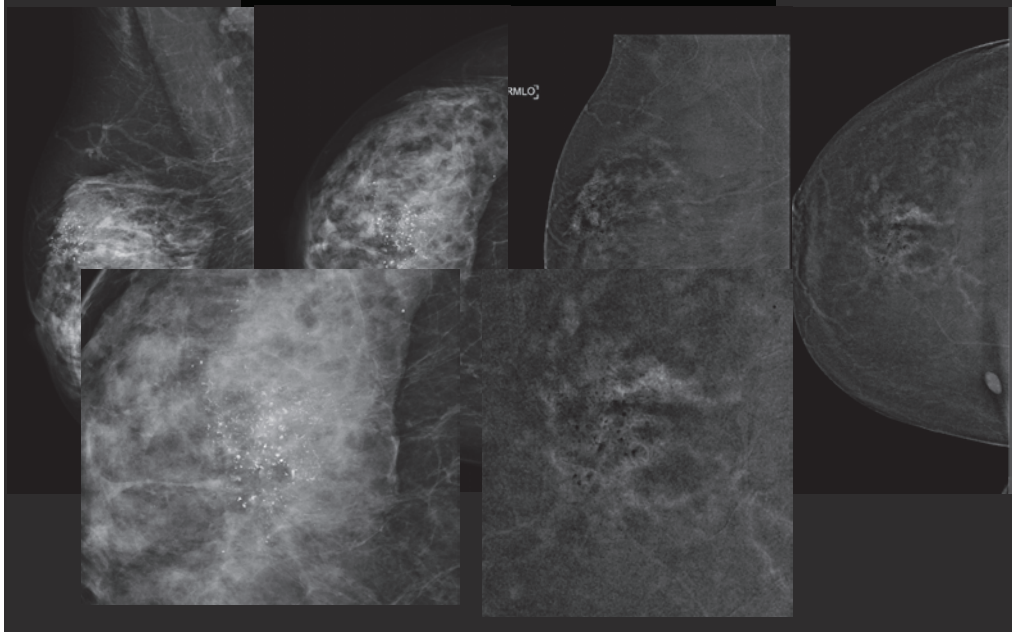
- MR dojk brez i.v. kontrasta – nizka senzitivnost
- Privzemanje KS zaradi spremenjenega žilja
- Skoraj 100% senzitivnost MRI dojk z i.v. Aplikacijo KS za detekcijo RD*
- Podoben princip pri KM
- Od 1. 2011 potrjena s strani FDA

*Kuhl CK, Radiology 2005



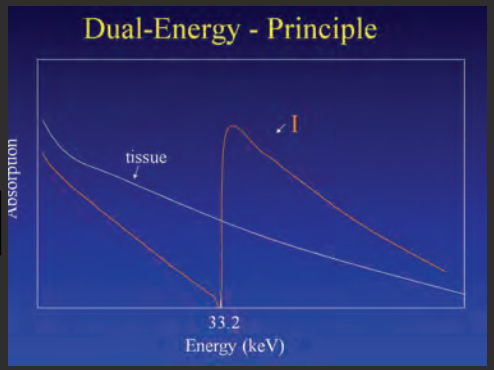
IDC, 2,3 cm, 3 neg

High grade DCIS



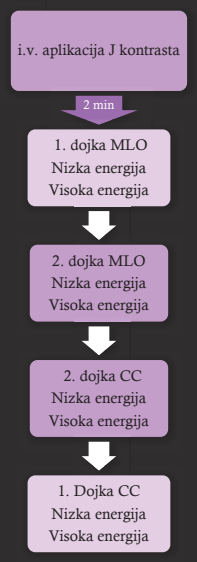
Kontrastna mamografija

- Dvojna energija slikanja:
- nizka energija (kV) enaka klasični mmg – dobra absorbcija tkiva dojke
- Visoka energija (kV) – dobra absorbcija J
- Zamenjamo filter (Cu)
- subtrakcija



KM - potek

- Jodno kontrastno sredstvo, 300mg J/ml
- i.v. Aplikacija (injektor)
- pretok : 2,5 – 3 ml/s
- 2 min
- 6 – 12 min interval za slikanje
- 2 ekspoziciji/ projekcijo
- doza: 1,5 x večja



KM v 21% spremeni nadaljnen potek diagnostike*

- Študija 195 bolnic, obravnavanih 299 sprememb (sept 2012-13)
  - 158 (82%) staging
  - 28 (14%) nekonkluziven izvid
  - 8 (4%) sum za ponovitev
- Pri 41 spremenjen potek diagnostike
  - 20/ 41 obsežnejša krg
  - 1/41 NaKT
  - 20/ 41 biopsija ni bila izvedena

The Breast Journal
ORIGINAL ARTICLE
Added Value of Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Postscreening Assessment
Anne-Marie Tardivel, MD,* Corinne Balleyguier, MD, PhD,*,† Ariane Dunant, PhD,‡ Suzette Delaloge, MD,§ Chafika Mazouni, MD,§ Marie-Christine Mathieu, MD,** and Clarisse Dromain, MD*
*Radiology Department, Gustave Roussy, Villejuif, France; †UMR 8081, IRM, Paris-Sud University

- Retrospektivna analiza (2 radiologa)
  - Ocena privzemanja kontrasta
    - Senzitivnost 94%, specifičnost 77%, PPV 92%, NPV 81%
    - 14/299 (4,6%) lažno neg (4 x MK, 1x ozadje, 2 x benigno)
    - 18/299 (6%) lazno poz
- Večja zanesljivost preiskovalcev ne glede na stopnjo izkušenosti**

**Tardivel AM, Breast J, 2016*
***Lalji UC, Eur Rad, 2016*

KM - indikacije

- Nekonkluziven izvid mmg
- Orodje pri dodatni obravnavi pacientk*
- Predoperativna diagnostika
  - Ocena velikosti tumorja
  - Dodatna jedra v isti ali drugi dojki
- Alternativa za MR
  - Klaustrofobija
  - Kovinski tujki
  - Alergija na Gd
  - Pace-maker
- Pri pacientkah z višjim tveganjem
- Opredelitev MK
- Boljša senzitivnost za RD glede na mmg**
- Ocena odgovora pri NAKT
- ...screening in dense breast***

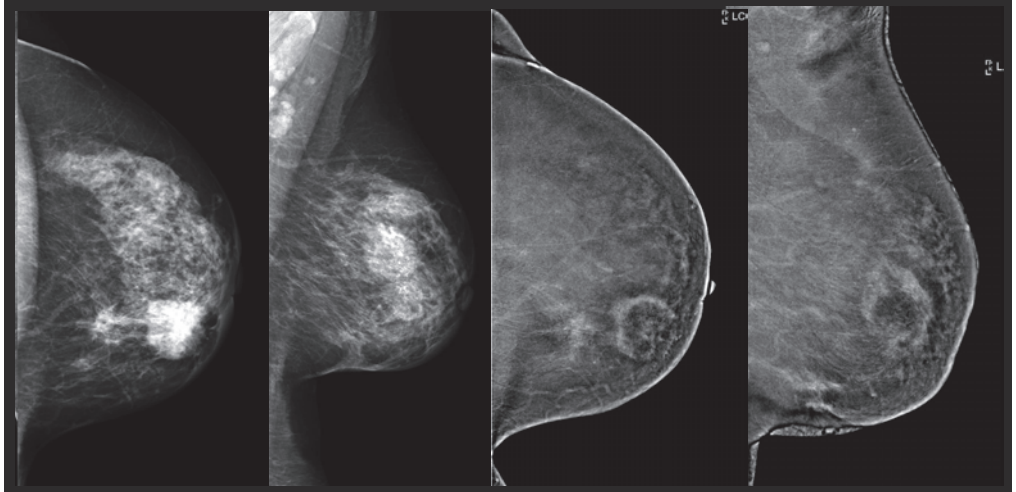
** Lobbes BM, Eur Rad, 2014*
*** Lalji UC, Eur Rad, 2016*
****Mori M, Breast Ca, 2017*

- Obarvanje ozadja je manj izraženo kot pri preiskavi z MR

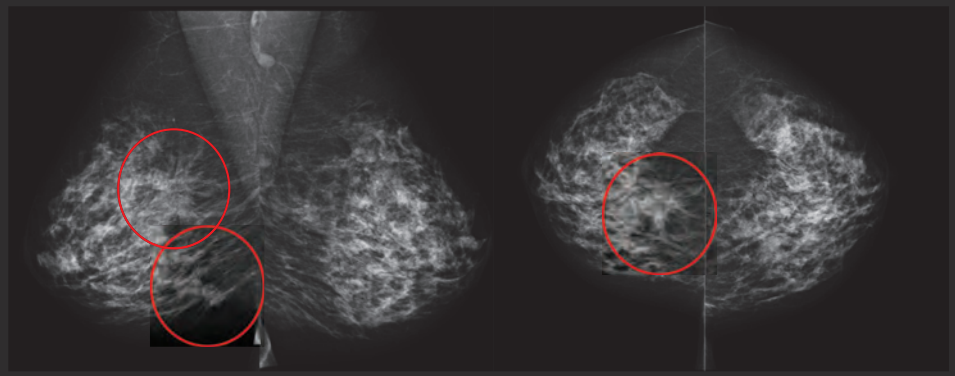
Savaridas SL, Clin Radiol , 2017

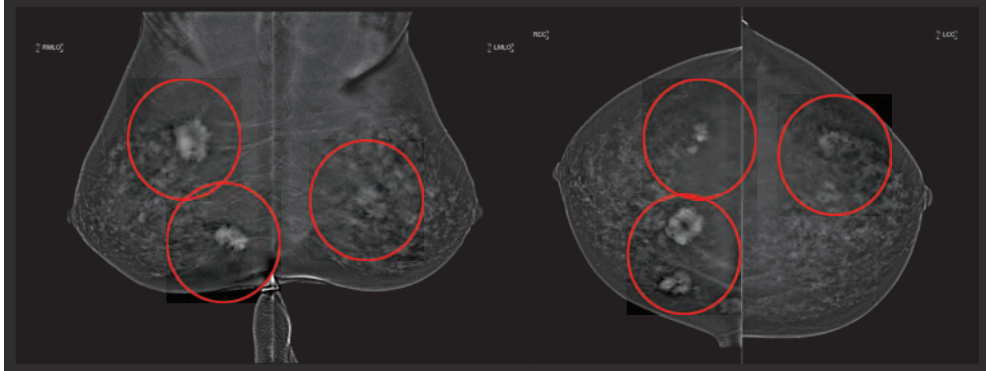
Nekonkluziven izvid mmg

Ocena obsežnosti

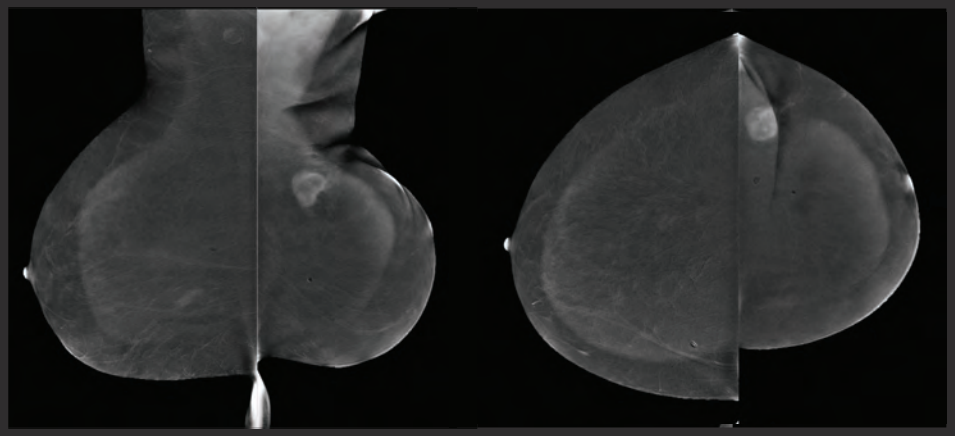


Dodatna jedra v isti/drugi dojki





Vprašanje ponovitve bolezni



KM pri oceni MK

- Cheung Y.C. (2016)
- 94 MK brez pridružene mase
- Pred punkcijo opravljena KM
- Patohist. izvid:
  - 27 (28, 7%)mlg
    - 19 DCIS
    - 8 IDC
  - 32 (34%) atipija
  - 35 (37%) benigne spremembe

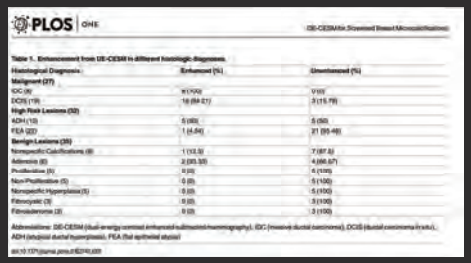
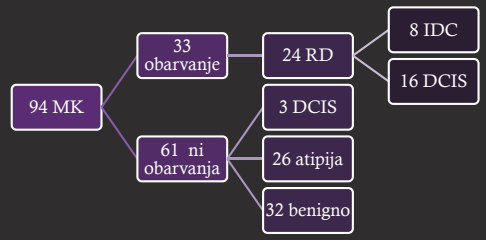

PLOS | ONE

Table 1. Enhancement from DE-CESM in different histologic diagnoses.

Histological Diagnosis	Enhanced (%)	Unenhanced (%)
Malignant (27)		
IDC (8)	8 (100)	0 (0)
DCIS (19)	16 (84.21)	3 (15.79)
High Risk Lesions (32)		
ADH (10)	5 (50)	5 (50)
FEA (22)	1 (4.54)	21 (95.46)
Benign Lesions (35)		
Nonspecific Calcifications (8)	1 (12.5)	7 (87.5)
Adenosis (6)	2 (33.33)	4 (66.67)
Proliferative (5)	0 (0)	4 (100)
Non-Proliferative (5)	0 (0)	5 (100)
Nonspecific Hyperplasia (5)	0 (0)	5 (100)
Fibrocystic (3)	0 (0)	3 (100)
Fibroadenoma (3)	0 (0)	3 (100)

Abbreviations: DE-CESM (dual-energy contrast enhanced subtracted mammography), IDC (invasive ductal carcinoma), DCIS (ductal carcinoma in situ), ADH (atypical ductal hyperplasia), FEA (flat epithelial atypia)

doi:10.1371/journal.pone.0162410.t001



Kontraindikacije in slabosti KM

- Alergija na J kontrastno sredstvo
- Ledvična insuficienca

- Sevanje (20 – 80% doze mmg)
- Lažno negativno kopičenje KS

Kopičenje KS v benignih spremembah

- ✓ v 6%
- ✓ fibroadenom,
- ✓ fibrocistične spremembe
- ✓ atipična duktala hiperplazija,
- ✓ papilom,
- ✓ radialna brazgotina / duktalno hiperplazijo,
- ✓ adenoza,
- ✓ filoidni tumor,
- ✓ Maščobna nekroza

Tardivel AM, Breast J, 2016

- Metaanaliza 8 študij
- Senzitivnost 98 % (96 – 100)
- Specifičnost (58%)
- Primerjalno z MRI
- Cost- effective
- Občutljiva v gosti dojki

The Breast

Original article

Diagnostic performance of contrast-enhanced spectral mammography: Systematic review and meta-analysis

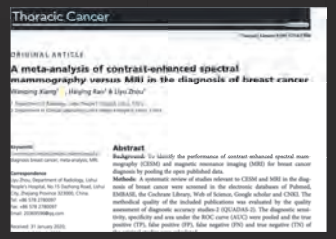
Alberto Stefano Tagliafico, Bianca Bignotti, Federica Rossi, Alessio Signori, Maria Pia Sormani, Francesca Valdora, Massimo Calabrese, Nehmat Houssami

ARTICLE INFO

ABSTRACT

Kontrastna mmg : MR dojk

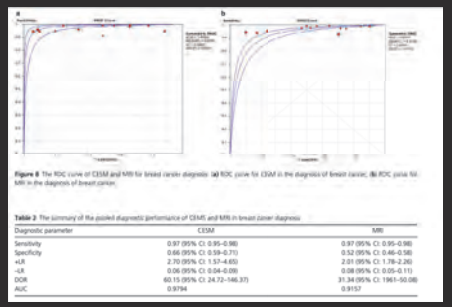
- Uporabnost KM in MR preiskave dojk
- Meta-analiza 13 študij
  - 5 retrospektivnih
  - 8 prospektivnih
- Visoka senzitivnost obeh metod (brez bistvene razlike)
- Nekoliko slabša specifičnost
- Obe metodi sta zanesljivi za detekcijo RD, KM bolj


Thoracic Cancer

ORIGINAL ARTICLE

A meta-analysis of contrast-enhanced spectral mammography versus MRI in the diagnosis of breast cancer

Abstract



KM – naše izkušnje

- Maj 2017 – 2018
- 42 kontrastnih mmg
- 60,8 let (49 – 69,5)
- 78 ml J KS i.v.(55 – 105 ml)
- 22 (36%) več jeder
  - 6 x 2 jedri
  - 1x 3
  - 1< 5

Indikacija	No.	%
Tumor	21	50
Asimetrija	14	34
Strukturna motnja	3	7
Asimetrija +MK	1	2
MK	3	7
	42	**100**

KM – naši rezultati

- pri 25/42 (60%)obarvanje
  - 22 inv. RD
  - 2 DCIS
  - 1 radialna brazgotina
- 17/42(40%) ni obarvanja
  - 16 benigno oz negativno
  - 1 DCIS

Sensitivity	**96%**
Specificity	94,1%
ACC	95%

Zaključki

- Relativno nova metoda
- Pomaga pri dodadni diagnostiki
- Potencialne indikacije se širijo
- Primerljiva z MR
- Cenejša, bolj dostopna

Pattel BK, Sem in US…, 2018

www.lek.si - znanje na klik

Pišejo Lekovi strokovnjaki in izkušeni, ugledni specialisti

Spletni vademekum
povzetki glavnih značilnosti za vsa zdravila na recept in brez recepta

Video posnetki s strokovnih srečanj
ključna sporočila in napotki za obravnavo bolnikov

Celotni posnetki spletnih seminarjev

Strokovna knjižnica
zborniki, članki, smernice in algoritmi

www.lek.si/strokovna javnost

Preverjene trditve, zanesljive informacije

Razumljive vsebine, prilagojene bolnikom

Priporočila za zdravo življenje

Nasveti za jemanje zdravil

Preventivni ukrepi

www.lek.si/zdravje

SI2003207451 – informacija pripravljena: marec 2020

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija, www.lek.si

lek
član skupine Sandoz

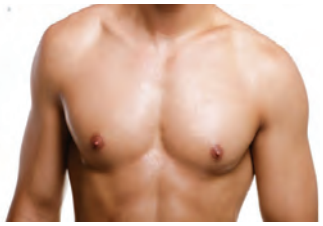
Emmanuel, 54
Nigerija
policist
Crohnova bolezen
Peter, 42
Slovenija
električar
rak
Bolniki morajo imeti
dostop do zdravil,
ki jih potrebujejo.
podobna biološka
zdravila
brez meja
SKRBIMO ZA VAS
Družba Mylan po celem svetu
zdravnikom in bolnikom zagotavlja
dostop do visokokakovostnih
bioloških zdravil.
Slednjega zagotavljajo zavezanost
h kontinuiranemu razvoju,
kakovostnim raziskavam, nadzoru
kakovosti in logistični odličnosti.
To je naš svet.
Naš svet je svet, ki mu je
mar za vas.
BIO0200019
Mylan Healthcare, farmaceutsko podjetje, d.o.o., Dolenjska cesta 242c, 1000 Ljubljana www.mylan.si
Mylan
Better Health
for a Better World

Diagnostične metode pri sumljivih spremembah v moški dojki

Katja Kovše, dr. med.
Državni program za zgornje odkrivanje raka dojk DORA

Spomladansko srečanje Združenja za senologijo SZD, junij 2020

Uvod



Struktura moške dojke se razlikuje.

Večina sprememb v moški dojki je benignih.

Rak dojke pri moškem je redka bolezen.

Klinični pregled, slikovne diagnostične metode, biopsija.

Razvoj moške dojke

Primitivne mamarne žleze ob rojstvu - mamarni režnji, po mlečnih vodih se drenirajo do mamile.

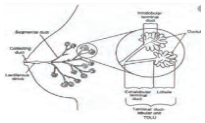
Pri fantkih

porast testosterona - zmanjšanje in atrofija mlečnih vodov v dojki.

Pri dekletih

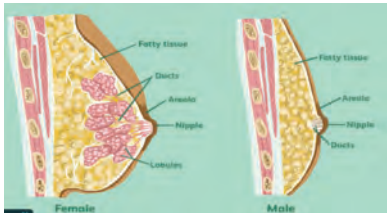
estrogen - rast, proliferacija in razvejitev mlečnih vodov

progesteron - razvoj terminalnih duktalnih lobularnih enot (TDLU) in strome.



Normalna dojka pri odraslem moškem

koža
majhna mamila z areolo
podkožno maščevje
ostanki mlečnih vodov (atrofični, ležijo subareolarno)
oporno tkivo ali stroma (vezivno tkivo in maščevje)



Bolezni moške dojke

TDLU se v moški dojki navadno ne razvijejo (oz. zelo redko) - bolezni, ki izvirajo v njih pri moških navadno ne najdemo: fibroadenom, filodni tumor, invazivni lobularni karcinom in lobularni karcinom in situ, fibrocistične spremembe, adenoza.

Redkeje kot pri ženskah se pojavljajo bolezni, ki izvirajo v duktusih in stromi (večinoma subareolarno) – ginekomastija, invazivni duktalni karcinom, duktalni karcinom in situ, papilarne neoplazme.

Simptomi in znaki

tipna zatrdlina

bolečina

izcedek

sprememba velikosti in oblike dojke

uvlečena koža in bradavica

edem in eritem kože

ekcem bradavice

povečane pazdušne bezgavke

Obravnava

Klinični pregled

Prosta citološka punkcija

Slikovno diagnostične metode

Diagnostične slikovne metode

Če so klinični znaki skladni z ginekomastijo ali psevdoginekomastijo ni potrebnih dodatnih preiskav.

Če s kliničnimi znaki ne moremo opredeliti zatrdline v dojki, ni pa zelo sumljiva, pri mlajših moških najprej ultrazvok, pri starejših najprej mamografija (ACS - meja 25 let).

Pri spremembah, ki so klinično sumljive za raka prva preiskava mamografija ne glede na starost.

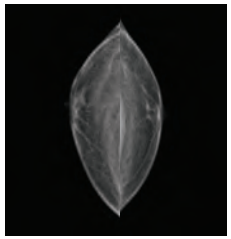
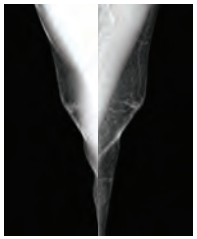
V primeru, da z začetno slikovno diagnostično preiskavo ne moremo opredeliti spremembe kot benigne ali je sprememba sumljiva, opravimo dodatno še drugo preiskavo (ultrazvok oz. mamografijo) in po potrebi ultrazvočno vodeno citološko ali histološko punkcijo spremembe.

Diagnostične slikovne metode

Mamografija

Bilateralna mamografija v dveh projekcijah (CC in MLO), po potrebi dodatne projekcije ali povečave, tomosinteza.

Zelo senzitivna in specifična preiskava za opredelitev sprememb v dojki.

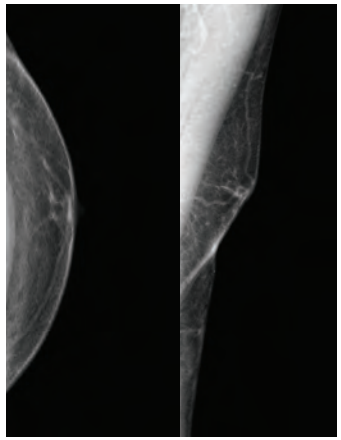



Diagnostične slikovne metode

Mamografija

Normalna moška dojka

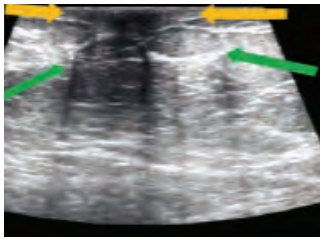
- pretežno iz hipodenznega maščevja,
- lahko je vidna manjša zgostitev v obliki
  lija z bazo proti pektoralni mišici
  za mamilo (ostanki mlečnih vodov
  in vezivna stroma)
- Cooperjevih ligamentov v moški dojki ni.
- pektoralna mišica je prominentna



Diagnostične slikovne metode

Ultrazvok

Predvsem izoehogeno maščevje, prominentna pektoralna mišica, mamila.



MRI

V diagnostiki sprememb v moških dojkah ni indicirana.
Uporabna za opredelitev zajetosti
stene prsnega koša pri malignih tumorjih
in za oceno odgovora na neoadjuvantno zdravljenje.

Ginekomastija

Najpogostejši vzrok za subareolarno zatrdlino v moški dojki.

Benigna proliferacija duktusov in strome.

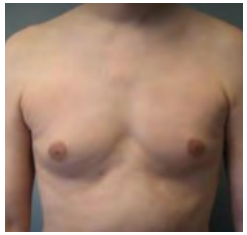
Eno- ali obojestranska, lahko asimetrična.

Vzroki

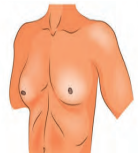
- Fiziološko
  - v neonatalnem obdobju,
  - v puberteti
  - v starosti (najpogosteje 60-69 let)
- Iidiopatsko ali povezana z različnimi vzroki :
  - jemanje določenih zdravil
  - jetrna ciroza
  - hipogonadizem
  - nekateri tumorji
  - hipertiroidizem
  - kronična ledvična bolezen in dializa

Ginekomastija

Klinični znaki
- mehka,
- premakljiva,
- v zgodnji fazi boleča
- subareolarna zatrdlina.

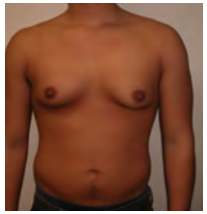


Zatrdlina, ki ne leži subareolarno ni ginekomastija!



Ginekomastija

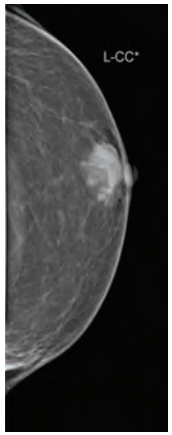
Vzorci
- Nodularna ginekomastija
  - zgodnja, reverzibilna (manj kot 1 leto)
- Dentrična ginekomastija
  - pozna, ireverzibilna (več kot 1 leto)
- Difuzna žlezna ginekomastija
  - pri bolnikih, ki prejemajo terapijo z estrogeni v visokih odmerkih (sprememba spola)

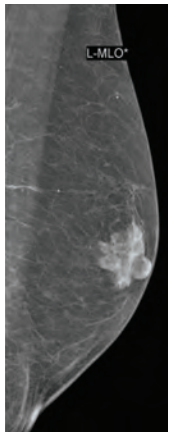


Ginekomastija - Slikovno diagnostične preiskave

Mamografija

Nodularna ginekomastija
- pahljačasta subareolarna zgostitev, ki se simetrično, kontinuirano širi od mamile v okolno maščevje.

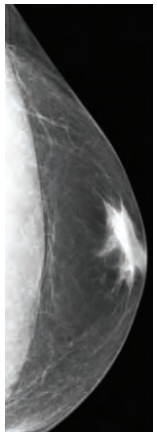
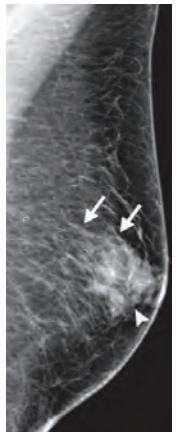




Ginekomastija - Slikovno diagnostične preiskave

Mamografija

Dentrična ginekomastija
- trikotna subareolarna zgostitev v obliki plamena, ki se trakasto širi od mamile v okolno maščevje, od katerega ni jasno zamejena, lahko se širi v zunanji zgornji kvadrant dojke.

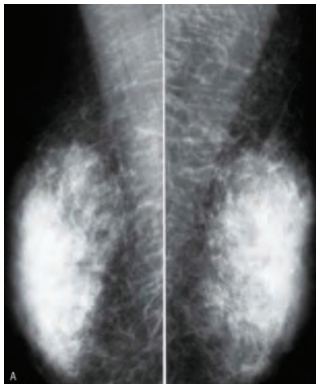



Ginekomastija - Slikovno diagnostične preiskave

Mamografija

Difuzna žlezna ginekomastija

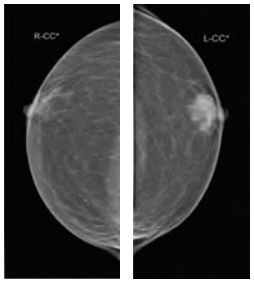
heterogeno gosta dojka, izgled je podoben manjši ženski dojki, odsotnost Cooperjevih ligamentov.

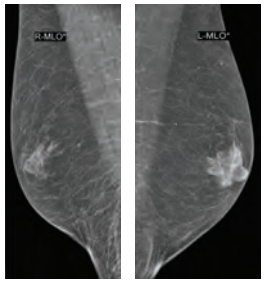


Ginekomastija - Slikovno diagnostične preiskave

Mamografija

Mamografske spremembe so pri ginekomastiji večinoma bilateralne, večinoma so asimetrične, spremembe so nejasno zamejene.



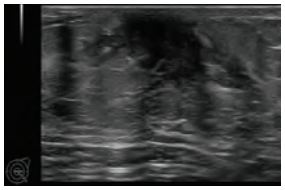


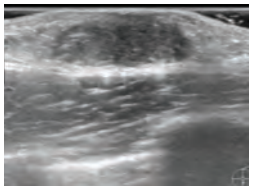
Ginekomastija - Slikovno diagnostične preiskave

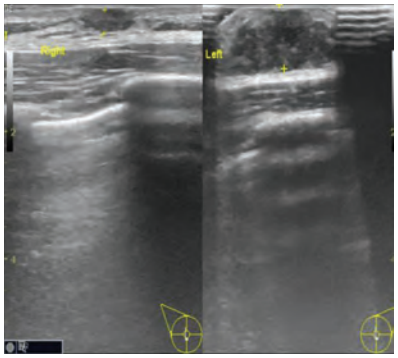
Ultrazvok

Nodularna ginekomastija

subareolarna, ovalna, horizontalno ležeča, homogena, hipoehogena formacija





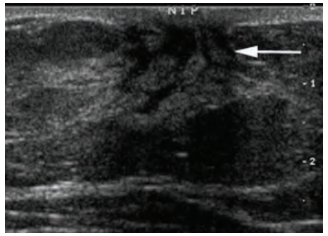


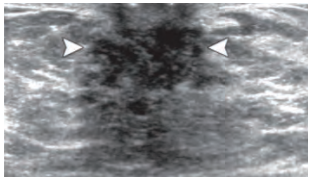
Ginekomastija - Slikovno diagnostične preiskave

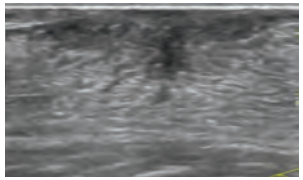
Ultrazvok

Dentrična ginekomastija

subareolarna trikotasta hipoehogena formacija s trakastimi podaljški v okolno maščevje





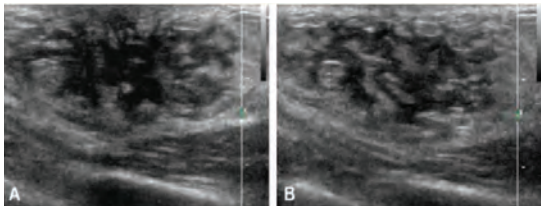


Ginekomastija - Slikovno diagnostične preiskave

Ultrazvok

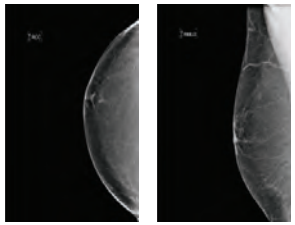
Difuzna žlezna ginekomastija

difuzno žlezno tkivo, podobno kot v ženski dojki

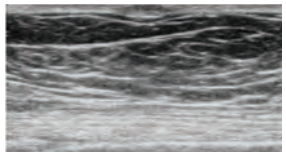


Psevdoginekomastija

Benigna difuzna proliferacija normalnega maščobnega tkiva pri moških s povečano telesno težo ali bolnikih z nevrofibromatozo tip 1.



Klinično unilateralno ali bilateralno povečanje dojke brez tipne omejene zatrdline.



Mamografsko in ultrazvočno je vidno maščevje.

Rak dojke pri moškem

Manj kot 1% raka dojke se razvije pri moških.

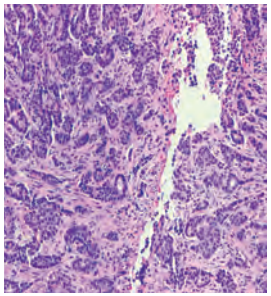
Dejavniki tveganja:

starost, družinska obremenitev, BRCA 2 mutacija, Klinefelterjev sindrom, predhodno obsevanje prsnega koša, hiperestrogenizem, zdravljenje z estrogenom, alkohol, debelost, bolezni jeter, tudi stanje po ohidektomji.

Pojavlja v višji starosti kot pri ženskah, povprečna starost približno 67 let. Redko pred 40 letom starosti (6 %).

Rak dojke pri moškem

Invazivni duktalni karcinom (80%)
Duktalni karcinom in situ (5 %)
Papilarni karcinom (2,5-5%)
Invazivni mucinozni karcinom (1%)
Limfom
Zasevki



Rak dojke pri moškem - simptomi in znaki

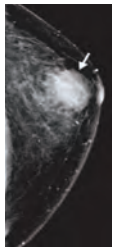
- neboleča, trda zatrdlina, ki je lahko subareolarna, večinoma leži ekscentrično glede na mamilo
- redko je bilateralen (< 1 %)
- pridruženi so lahko sekundarni znaki:

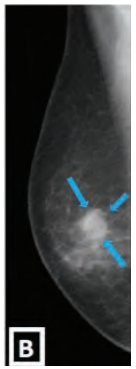
  zadebeljena koža, uvlečena koža in/ali mamila, izcedek iz bradavice, ekcem bradavice, povečane pazdušne bezgavke.

Pogosto rak dojke pri moškem ugotovimo v bolj napredovalem stadiju.

Rak dojke pri moškem - Slikovne dg metode

Mamografija

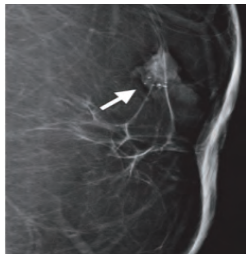




- Nepravilna tumorska formacija s spikuliranimi, lobuliranimi ali mikroklobuliranimi robovi, lahko tudi gladko omejena tumorska formacija.
- Večinoma leži v osrednjem subareolarnem področju, vendar pogosto ekscentrično glede na mamilo.
- Sumljive so tudi prekinjene asimetrične zgostitve.

Rak dojke pri moškem - Slikovne dg metode

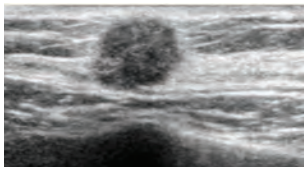
Mamografija

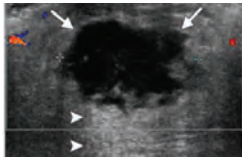


- Mikrokalcinacije so redkejše kot pri ženskah, ponavadi so bolj grobe, pri moških so sumljive tudi punktatne mikrokalcinacije.
- Lahko so vidni sekundarni znaki – zadebeljena koža, uvlečena koža in/ali mamila, povečane bezgavke.

Rak dojke pri moškem - Slikovne dg metode

Ultrazvok





- Vertikalno ležeča, hipoehogena tumorska formacija z nepravilnimi ali mikrolobuliranimi robovi.
- Lahko kompleksna heterogena tumorska formacija iz solidnih in cističnih delov, laho tudi kot solidni muralni nodul v komplesni cistični formaciji
- Tudi gladko omejene in cistične tumorske formacije pri moškem obravnavamo kot sumljive, če nimajo jasnih znakov benignosti na mamografiji (npr. oljna cista)

Benigne tumorske formacije

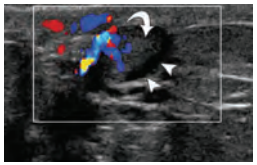
Intaduktalni papilom

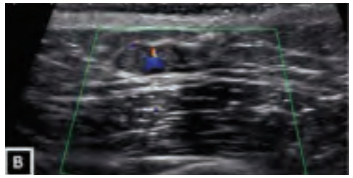
Klinično izcedek iz bradavice ali tipna subareolarna tumorska formacija.

Večinoma so solitarni in centralno ležeči.

Ultrazvok bolj senzitiven kot mamografija in galaktografija.

Intraluminalna solidna formacija v razširjenem mlečnem vodu. Ne moremo ga izključiti, če ga ne vidimo.



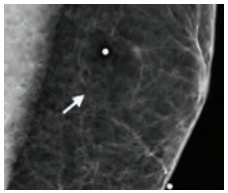


Benigne tumorske formacije

Lipom

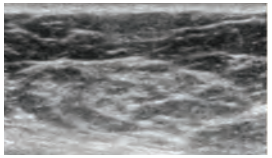
Druga najpogostejša benigna lezija v dojki pri moških.

Klinično asimtomatsko ali mehka, neobčutljiva tumorska formacija.



Mamografsko dobro omejena, radiolucentna tumorska formacija z nežno hiperdenzno kapsulo.

Ultrazvočno ovalna, horizontalno ležeča, homogeno izoehogena ali blago hiperehogena tumorska formacija s tanko ehogeno kapsulo in relativno avaskularna.

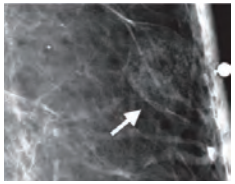


Benigne tumorske formacije

Angiolipom

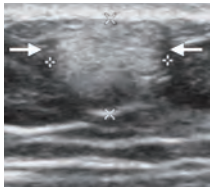
Iz zrelih adipocitov, žil s tanko steno in fibrinskih trombov.

Klinično neboleča, čvrsta, mobilna tumorska formacija.



Mamografsko tumorska formacija mešane denzitete maščevja in mehkotkivne komponente.

Ultrazvočno homogena ehogena tumorska formacija.

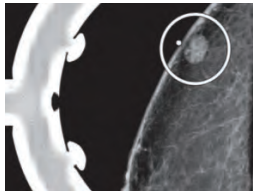


Benigne tumorske formacije

Švanom

Sporadično ali nevrofibromatoza tip 2.

Klinično gladka, mehka, neboleča tumorska formacija.



Mamografsko dobro omejena okrogla ali ovalna tumorska formacija.

Ultrazvočno dobro omejena hipoehogena solidna tumorska formacija, lahko z distalno akustično pospešitvijo, redko s centralno cistično komponento.

Benigne tumorske formacije

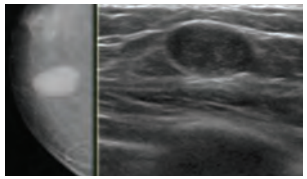
Miofibroblastom

Pogostejši pri moških kot pri ženskah.

Klinično mobilna, dobro omejena tumorska formacija.

Mamografsko dobro omejena, lobulirana, enkapsulirana heterogena tumorska formacija brez mikrokalcinacij.

Ultrazvočno dobro omejena heterogena tumorska formacija z distalno akustično senco.



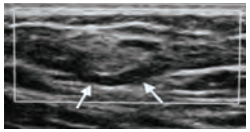
Benigne neneoplastične lezije

Intramamarna bezgavka

Mamografsko ovalna, dobro omejena tumorska formacija s centralnim lucentnim maščobnim hilusom.

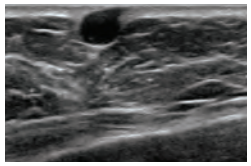
Ultrazvočno tanka (<2-3 mm) homogena anehogena skorja in centralno ehogen hilus.

Sumljiva če: je okrogla ali nepravilna, meri več kot 1 cm po kratki osi, nima ohranjenega maščobnega hilusa ali ima zadebeljeno skorjo (>2-3 mm).



Benigne neneoplastične lezije

Aterom (zamašena lojnica)



Mamografsko okrogla ali ovalna, dobro omejena tumorska formacija tik pod kožo.

Ultrazvočno okrogla ali ovalna, gladko omejena hipoehogena tumorska formacija v podkožnem maščevju tik pod kožo, brez signalov Dopplerja, lahko pa hiperemija v okolici.

Punkcija ni priporočljiva (širjenje vnetja).

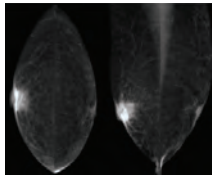
Podobno epidermalna inkluzijska cista, ki je večja.

Benigne neneoplastične lezije

Subareolarni absces

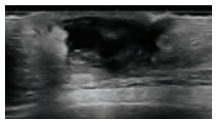
Sekundarno ob duktalni ektaziji, kronični obstrukciji in vnetju.

*Kliničn*o subareolarna zatrdlina, bolečina, zatečena mamila, znaki vnetja, izcedek.



Mamografsko (bolečina!) slabo omejena subareolarna tumorska formacija, okolne trabekule so zadebeljene, zadebeljena koža.

Ultrazvočno nepravilna heterogena hipoehogena formacija ali kompleksna cistična formacija z ehogenimi vključki in nepravilno steno, nežni ali odsotni dopplerski signali v formaciji, hiperemija v okolici, zadebeljena koža in podkožno maščevje.



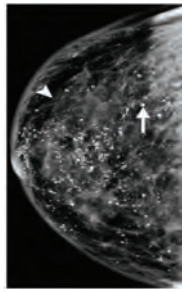
Benigne neneoplastične lezije

Povečane dojke

Pri transseksualnih bonikih lahko s hormonsko terapijo povečajo dojke.

Mamografsko goste dojke, ki so enake kot ženska dojka.

Lahko injekcija visoko viskoznih tekočin kot mineralna olja (parafin, petrolej, industrijski silikon) – mamografsko obsežne mikrokalcinacije in grobe kalcinacije.



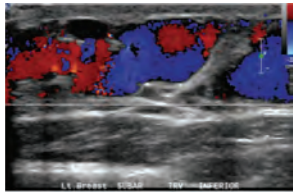
Benigne neneoplastične lezije

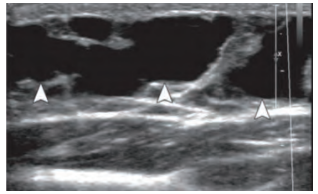
Venozne malformacije

Klinično dalj časa trajajoče unilateralno povečanje dojke, neboleče.

Mamografsko tubularne zgostitve.

Ultrazvočno anehogeni tubularni prostori s signali prekrvavitve, spektralni Dopller kažecvenski pretok, lahko tudi fleboliti in tromboza.





Benigne neneoplastične lezije

Diabetična mastopatija

Pri bolnikih z dolgotrajno sladkorno boleznijo tip 1.

Mamografsko tumorska formacija ali fokalna asimetrija.

Ultrazvočno ena ali več hipoehogenih tumorskih formacij lahko z distalno senco, lahko simulira karcinom in je potrebna biopsija.

Postravmatske spremembe

Hematom in maščobna nekroza

Anamneza poškodbe ali operacije, sistemska koagulopatija ali antikoagulantna terapija.

Mamografsko

- v akutni fazi lahko izgleda kot tumor ali absces,
- s časom hematom postane omejena formacija z nivojem tekočina-tekočina/maščobna nekroza nivo maščevje – tekočina
- kronično lahko perzistira okrogla, ovalna ali lobulirana tumorska formacija, strukturna motnja ali distrofične mikrokalcinacije.

Ultrazvočno kot omejena formacija z nivojem debris – tekočina (premikanje ob premiku bolnika), pogosto s septacijami, brez signalov Dopplerja.

Zaključek

Večina tipnih zatrdlin v moški dojki je benignih, najpogosteje ginekomastija.

Korelacija kliničnega pregleda in slikovno diagnostičnih preiskav.

Pri moških benigne spremembe lahko izgledajo kot maligne in maligne lahko izgledajo kot benigne.

Če s kombinacijo kliničnega pregleda in slikovno diagnostičnih preiskav pri moških spremembe v dojkine moremo opredeliti kot jasno benigne (ginekomastija, psevdoginekomastija, nesumljive bezgavke, lipom, oljna cista) je potrebna biopsija.

RAZVRŠČENO ✓ Za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega HR+ HER2- raka dojk v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom, kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejemale hormonsko zdravljenje.

MONALEESA-2 je randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična raziskava faze III zdravljenja pomenopavznih žensk z napredovalim HR + HER2- rakom dojk, ki so poleg endokrinega zdravljenja prejemale še zdravilo Kisqali ali placebo v prvi liniji zdravljenja. V raziskavo je bilo vključenih 668 bolnic, zdravilo Kisqali je prejemalo 334 bolnic. V študiji je bil dosežen primarni cilj, dokazana je bila statistično značilna razlika v dolžini obdobja brez napredovanja bolezni (PFS), ki je v skupini bolnic, ki so prejemale zdravilo Kisqali in letrozol znašalo 25,3 meseca (mediana; 95% IZ: 23,0; 30,3) in v skupini bolnic, ki so prejemale placebo in letrozol 16,0 meseca (mediana; 95% IZ: 13,4; 18,2).[12]
MONALEESA- 3 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična klinična študija faze III zdravljenja pomenopavznih žensk z napredovalim HR+ HER2- rakom dojk, ki so poleg fulvestranta prejemale še zdravilo Kisqali ali placebo v prvi ali drugi liniji zdravljenja. V študiju je bilo vključenih 726 bolnic, zdravilo Kisqali je prejemalo 484 bolnic. V študiji je bil dosežen sekundarni cilj, dokazana je bila statistično značilna razlika med obema skupinama v dolžini preživetja bolnic. Relativno znižanje tveganja za smrt je bilo 28% (razmerje ogroženosti = 0,72: 95% IZ [0,57; 0,92]). *Najdaljši PFS (33,6 meseca), je bil dosežen v skupini bolnic, ki so prejemale kombinacijo zdravila Kisqali in fulvestranta v prvi liniji zdravljenja.[8]
MONALEESA-7 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična klinična študija faze III zdravljenja premenopavznih in perimenopavznih žensk z napredovalim HR+ HER2- rakom dojk, ki so poleg endokrinega zdravljenja prejemale še zdravilo Kisqali ali placebo. V raziskavo je bilo vključenih 672 bolnic, zdravilo Kisqali je prejemalo 335 bolnic. V študiji je bil dosežen sekundarni cilj, dokazana je bila statistično značilna razlika med obema skupinama v dolžini preživetja bolnic. Relativno znižanje tveganja za smrt je bilo 28% (razmerje ogroženosti = 0,712: 95% IZ [0,535; 0,948].[7]
* Razmerje inhibicije CDK4:CDK6 je med razpoložljivimi zaviralci CDK4/6 največje pri zdravilu KISQALI. KISQALI ima večjo aktivnost proti CDK4 v primerjavi s CDK6 in prednostno zavira CDK4.[9]
# Najvišja koncentracija prostega ribocikliba, ki deluje na tumorske celice med razpoložljivimi zaviralci CDK4/6.[9]

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI®

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

Ime zdravila: Kisqali 200 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena tableta vsebuje ribociklibijev sukcinat v količini, ki ustreza 200 mg ribocikliba. **Indikacija:** Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali fulvestrantom indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki je hormonsko odvisen (HR pozitiven) in negativen na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 negativen), in sicer kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejemale hormonsko zdravljenje. Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi je treba hormonsko zdravljenje uporabljati skupaj z agonistom gonadoliberina (LHRH-luteinizing hormone releasing hormone). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Priporočeni odmerek je 600 mg (tri 200-miligramske tablete) ribocikliba 1x/dan 21 dni zaporedoma, čemur sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni ciklus traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist oz. do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Kisqali je treba uporabljati skupaj z 2,5 mg letrozola ali drugim zaviralcem aromataze ali s 500 mg fulvestranta. Zaviralec aromataze je treba jemati peroralno 1x/dan neprekinjeno vseh 28 dni ciklusa. Fulvestrant je treba odmerjati intramuskularno 1., 15. in 29. dan ciklusa, nato pa 1x/mesec. Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralec aromataze oz. fulvestrant. Ženske pred menopavzo ali v perimenopavzi morajo prejemati tudi katerega od agonistov gonadoliberina v skladu z lokalno klinično prakso. Kisqali je treba jemati peroralno 1x/dan skupaj s hrano ali brez nje. Bolniki naj vzamejo odmerek zdravila vsak dan ob približno istem času, najbolje zjutraj. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih pred zaužitjem ne sme gristi, drobiti ali lomiti. Tablet, ki so razlomljene, zdrobljene ali kako drugače poškodovane, se ne sme zaužiti. Če bolnik po zaužitju odmerka bruha ali pozabi vzeti odmerek, na ta dan ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji predpisani odmerek mora vzeti ob običajnem času. *Prilagajanje odmerkov:* Obvladovanje hudih ali nesprejemljivih neželenih učinkov zdravila lahko vključuje prekinitev jemanja zdravila, znižanje odmerka ali ukinitev zdravila Kisqali. Ob prvem zmanjšanju odmerek zmanjšamo na 400 mg/dan (dve 200-miligramski tableti), ob drugem zmanjšanju pa na 200 mg/dan (ena 200-miligramska tableta). Če bi bilo treba odmerek zmanjšati na manj kot 200 mg/dan, je treba zdravljenje ukiniti. Za priporočila glede prekinitve jemanja zdravila, zmanjšanje odmerka ali ukinitev zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih učinkov zdravila, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za prilagajanje odmerkov in druge pomembne podatke v primeru toksičnega delovanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za sočasno uporabljeni zaviralec aromataze, fulvestrant oz. agonist gonadoliberina. *Okvara ledvic:* Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (aGFR 15 do < 30 ml/minuje priporočen začetni odmerek 400 mg, potrebna je previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnega delovanja. *Okvara jeter:* Bolnikom z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh razreda B) ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) je priporočeni začetni odmerek zdravila Kisqali 400 mg 1x/dan. *Pediatrična populacija:* Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. *Starostniki:* Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, prilagajanje odmerka ni potrebno. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, arašide, sojo ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Kritična visceralna bolezen: Učinkovitosti in varnosti ribocikliba pri bolnikih s kritično visceralno boleznijo niso proučevali. Nevtropenija in hepatobiliarna toksičnost: Pregled celotne krvne slike in vrednosti jetrnih testov je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, nato v prvih 2 ciklusih vsaka 2 tedna, v naslednjih 4 ciklusih na začetku vsakega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Če pride do nenormalnih vrednosti jetrnih testov stopnje ≥ 2, so priporočene pogostejše meritve jetrnih testov. Za bolnike z zvišanjem vrednosti AST/ALT stopnje ≥3 ob izhodišču priporočila za odmerjanje niso dognana. Glede na to, kako močno je izražena nevtropenija ali zvišane vrednosti aminotransferaz, je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti. Podaljšanje intervala QT: Pred začetkom zdravljenja je treba posneti EKG. Zdravljenje je mogoče začeti samo pri bolnikih s trajanjem intervala QTcF manj kot 450 ms. EKG je treba ponovno posneti približno 14. dan prvega ciklusa in na začetku drugega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. V primeru, da v času zdravljenja pride do podaljšanja intervala QTcF, je priporočeno pogostejše snemanje EKG. Ustrezno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (vključno s koncentracijami kalija, kalcija, fosforja in magnezija) je treba izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusov in kasneje kot je klinično indicirano. Kakršnekoli nepravilnosti je treba odpraviti pred začetkom oz. med potekom zdravljenja z zdravilom Kisqali. Uporabi zdravila Kisqali se je treba izogibati pri bolnikih s prisotnim podaljšanjem intervala QTc ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc. To vključuje bolnike s sindromom podaljšanega intervala QT, z neurejenim ali pomembnim srčnim obolenjem, kar vključuje nedaven miokardni infarkt, kongestivno popuščanje srca, nestabilno angino pektoris in bradiaritmije ter bolnike z elektrolitskimi nepravilnostmi. Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Kisqali z zdravili, za katera je znano, da lahko podaljšajo interval QT, kot so antiaritmiki (med drugimi amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin in sotalol) ter druga zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (med drugim klorokin, halofantrin, klaritromicin, ciprofloksacin, levofloksacin, azitromicin, haloperidol, metadon, moksifloksacin, bepridil, pimozid in intravenski ondansetron). Zdravila Kisqali prav tako ni priporočeno uporabljati v kombinaciji s tamoksifenom. Če se zdravljenju z močnim zaviralcem CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Kisqali zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Glede na izmerjeno podaljšanje intervala QT v času zdravljenja je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti. Hude kožne reakcije: Poročali so o pojavu toksične epidermalne nekrolize (TEN). Če se pojavijo znaki in simptomi, ki lahko pomenijo, da gre za hudo kožno reakcijo (na primer progresiven generaliziran kožni izpuščaj, pogosto z mehurji, ali lezijami sluznice), je treba zdravljenje takoj prekiniti. Sojin lecitin: Zdravilo vsebuje sojin lecitin. Bolniki s preobčutljivostjo na arašide ali sojo ne smejo jemati zdravila Kisqali. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Pred začetkom zdravljenja je treba preveriti status nosečnosti. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z zdravilom Kisqali in še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka uporabljajo učinkovito kontracepcijsko metodo. Bolnice, ki jemljejo zdravilo Kisqali, ne smejo dojiti še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka. Glede na ugotovitve študij pri živalih lahko zdravilo Kisqali zmanjša plodnost pri reproduktivno sposobnih moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni, če imajo v času zdravljenja težave z utrujenostjo, omotičnostjo ali vrtoglavico. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo ribocikliba v plazmi: Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4, med drugim klaritromicinu, indinavirju, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinavirju, ritonavirju, nefazodonu, nelfinaviru, posakonazolu, sakvinaviru, telaprevirju, telitromicinu, verapamilu in vorikonazolu. Za sočasno uporabo je treba razmisliti o izbiri drugih zdravil z manjšim potencialom za zaviranje CYP3A4, bolnike pa je treba spremljati glede neželenih dogodkov v povezavi z ribociklibom. Če mora bolnik sočasno z ribociklibom prejemati močan zaviralec CYP3A4, je treba odmerek zdravila Kisqali zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Pri bolnikih, pri katerih je odmerek že zmanjšan na 400 mg/dan, je treba odmerek zmanjšati na 200 mg, pri bolnikih, pri katerih je odmerek ribocikliba že zmanjšan na 200 mg dnevno, pa je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali prekiniti. Zaradi interindividualne variabilnosti priporočeno prilagajanje odmerjanja morda ni najboljše za vse bolnike, zato je priporočeno skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Če bolnik preneha jemati zdravilo, ki je močan zaviralec, je treba odmerek zdravila Kisqali prilagoditi in po najmanj 5 razpolovnih dobah močnega zaviralca CYP3A4 spet začeti z odmerkom zdravila Kisqali, ki ga je bolnik prejemal pred začetkom uporabe močnega zaviralca CYP3A4. Po začetku sočasne uporabe šibkih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 odmerka ribociklira ni treba prilagajati, priporočeno pa je spremljanje bolnikov glede neželenih dogodkov v povezavi z ribociklibom. Bolnikom je treba naročiti, naj se izogibajo uživanju grenivk in njihovega soka, ker lahko povečajo izpostavljenost ribociklibu. Snovi, ki lahko znižajo koncentracijo ribocikliba v plazmi: Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 lahko zmanjša izpostavljenost zdravilu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost zdravila. Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, med drugim fenitoina, rifampicina, karbamazepina in šentjanževke *(Hypericum perforatum)*. Za sočasno uporabo je treba razmisliti o izbiri drugega zdravila, ki ne inducira oziroma ima manjši potencial za indukcijo CYP3A4. Učinka zmernega induktorja CYP3A4 na izpostavljenost ribociklibu niso proučevali. Sočasna uporaba zmernega induktorja CYP3A4 lahko privede do zmanjšane izpostavljenosti ribociklibu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost, še posebej pri bolnikih, ki se zdravijo z ribociklibom v odmerku 400 mg ali 200 mg 1x/dan. Snovi, na katerih koncentracijo v plazmi lahko vpliva zdravilo Kisqali: Ribociklib je zmeren do močan zaviralec CYP3A4, zato lahko pride do interakcij z zdravili, ki so substrati oz. jih presnavlja CYP3A4, kar lahko povzroči zvišanje koncentracij sočasno uporabljenih zdravil v serumu. Pri sočasnem odmerjanju ribociklira z drugimi zdravili je priporočena treba pregledati povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila in poiskati priporočila za sočasno odmerjanje z zaviralci CYP3A4. Pri sočasni uporabi z občutljivimi substrati CYP3A4, ki imajo nizek terapevtski indeks, je priporočena previdnost. Pri teh substratih, med drugim pri alfentanilu, ciklosporinu, everolimusu, fentanilu, sirolimusu in takrolimusu, je v nekaterih primerih treba zmanjšati njihov odmerek, saj ribociklib lahko poveča izpostavljenost tem snovem. Izogibati se je treba sočasni uporabi ribociklira v odmerku 600 mg skupaj z naslednjimi substrati CYP3A4: alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihidroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam in triazolam. Pri uporabi klinično ustreznega odmerka 600 mg je mogoče pričakovati le šibak zaviralni učinek ribociklira na substrate CYP1A2 (< 2-kratno povečanje AUC). Snovi, ki so substrati prenašalcev: Vrednotenje podatkov *in vitro* raziskav kaže, da ima ribociklib potencial za zaviranje aktivnosti prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 in BSEP. Pri sočasnem zdravljenju s snovmi, ki so občutljivi substrati teh prenašalcev in imajo nizek terapevtski indeks, med drugim z digoksinom, pitavastatinom, pravastatinom, rosuvastatinom in metforminom, je priporočena previdnost in spremljanje bolnikov glede toksičnega delovanja. Zdravila, ki zvišujejo pH v želodcu: Pri populacijski farmakokinetični analizi in nekompartmentalni farmakokinetični analizi pri sočasni uporabi niso opažali sprememb v absorpciji ribociklira. Medsebojno delovanje med ribociklibom in letrozolom oz. anastrozolom oz. fulvestrantom oz. tamoksifenom: Med ribociklibom in letrozolom oz. med ribociklibom in anastrozolom ne prihaja do medsebojnega delovanja pri sočasnem odmerjanju obeh zdravil. Po podatkih iz klinične študije fulvestrant nirna klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost ribociklibu pri sočasnem odmerjanju, po sočasnem odmerjanju ribociklira in tamoksifena pa se je izpostavljenost tamoksifenu povečala na približno 2-kratno vrednost. **Neželeni učinki:** *Zelo pogosti* (≥ 1/10): okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, limfopenija, zmanjšan apetit, glavobol, omotičnost, disgeuzija, kašelj, navzea, diareja, bruhanje, obstipacija, stomatitis, bolečine v trebuhu, dispepsija, alopecija, izpuščaj, pruritus, bolečine v hrbtu, utrujenost, periferni edemi, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jetrnih testov. *Pogosti* (≥ 1/100 do < 1/10): trombocitopenija, febrilna nevtropenija, hipokaliemija, hipokalciemija, hipofosfatemija, vrtoglavica, močnejše solzenje, suhe oči, sinkopa, motnje okušanja, hepatotoksičnost, eritem, suha koža, vitiligo, suha usta, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšan interval QT v elektrokardiogramu. *Neznana pogostnost:* toksična epidermalna nekroliza (TEN). **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irska. **Dodatne informacije in literatura:** Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana. **Način/režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** maj 2020.

Literatura: 1. Janni W, Alba E, Bachelot T, in sod. Duration of response and tumor shrinkage with first-line ribociclib + letrozole in postmenopausal women with HR+, HER2– advanced breast cancer. Poster presented at: European Society for Medical Oncology Congress; September 8-12, 2017; Madrid, Spain. Poster 245PD, dostopno na https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2017-Congress/Duration-of-response-and-tumor-shrinkage-with-first-line-ribociclib-letrozole- in-postmenopausal-women--with-HR-HER2-ABC, dostopano dne 12.12.2019. **2.** Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA in sod. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2- negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from Monaleesa-2. Breast Cancer Res treat 2018: 170: 535-45. **3.** Janni W, Alba E, Bachelot T, in sod. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat 2018;169(3):469-79. **4.** Fasching PA, Esteva FJ, Pivot X, in sod. Patient-reported outcomes in advanced breast cancer treated with ribociclib + fulvestrant: results from MONALEESA-3. Predstavljeno na: European Society for Medical Oncology Congress; October 19-23, 2018; Munich, Nemčija. **5.** Harbeck N, Vazquez RV, Franke F, in sod. Ribociclib+ tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2- negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 patient-reported outcomes. Predstavljeno na: European Society for Medical Oncology Congress; 19-23 oktober 2018; Munich, Nemčija. **6.** Beck JT, in sod. Patient Reported Outcomes With Ribociclib-Based Therapy in Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer: Results From the Phase 3 MONALEESA-2, -3 and-7 Trials. Predstavljeno na: 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8, 2018; San Antonio, Texas. Abstract P6-18-14. **7.** Im SA, Lu YS, Bardia A, in sod. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 381:307-16. **8.** Slamon DJ, Neven P, Chia S, in sod. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2020; 382:514-524. **9.** Kim S, Tiedt R, Loo A, in sod. The potent and selective cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitor ribociclib (LEE011) is a versatile combination partner in preclinical cancer models. Oncotarget. 2018;9(81):35226-35240. **10.** Chen P, Lee NV, Hu W, in sod. Spectrum and degree of CDK drug interactions predicts clinical performance. Mol Cancer Ther. 2016;15(10):2273-2281. **11.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. April 2020. **12.** Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, in sod. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Annals of Oncology 2018:29:1541-7. **13.** Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, in sod. Ribociclib as First- Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016;375:1738-48. **14.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 3.2020. **15.** Cardoso F, Costa A, Senkus E, in sod. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Annals of Oncology 2018; 29: 1634-57.

NOVARTIS
Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, tel.: 01 300 75 50

Samo za strokovno javnost. Datum priprave materiala: junij 2020 SI-2020-KIS-037

KISQALI®
ribociklib

MOČ IN HITROST ZA VEČ ŽIVLJENJA[1-15]

Zmanjšanje tumorja[1] in bolečine[2,3] že po 8 tednih zdravljenja

BOLEČINA

Q Izboljšana ali vzdrževana kvaliteta življenja[2,4-6]

2x OS
Edini zaviralec CDK4/6 z dvema študijama z dokazi za podaljšano življenje[7,8]

Najdaljši PFS 33,6 meseca*[8]
Obdobje brez napredovanja bolezni

CDK4[9]
CDK4 > CDK6
KISQALI prednostno zavira CDK4.*[9]

1
JAKOST TABLET omogoča preprosto prilagajanje odmerka[11]

Najvišja koncentracija prostega zdravila#[10]
>14x

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga dobite pri naših strokovnih sodelavcih ali na sedežu podjetja OPH Oktal Pharma d.o.o. Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. **IME ZDRAVILA:** Herzuma 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje. **SESTAVA:** Ena viala vsebuje 150 mg trastuzumaba, humaniziranega monoklonskega protitelesa IgG1, pridobljenega iz suspenzijske celične kulture sesalcev. Pripravljena raztopina zdravila Herzuma vsebuje 21 mg/ml trastuzumaba. **INDIKACIJE:** (i) Zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivno metastatsko obliko raka dojk: a) kot monoterapija za zdravljenje tistih bolnikov, ki so za svojo metastatsko bolezen predhodno že prejemali najmanj dve liniji kemoterapije. Predhodna kemoterapija mora vsebovati vsaj en antraciklinski in taksanski derivat, razen če bolniki za taksno zdravljenje niso bili primerni. Bolniki s hormonsko odvisnimi tumorji, pri katerih je bolezen napredovala po predhodnem hormonskem zdravljenju, razen če za taksno zdravljenje niso bili primerni; b) v kombinaciji s paklitakselom za zdravljenje tistih bolnikov, ki še niso prejemali kemoterapije za metastatsko bolezen in za katere antraciklini niso primerni; c) v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje tistih bolnikov, ki še niso prejemali kemoterapije za metastatsko bolezen; d) v kombinaciji z zaviralcem aromataze za zdravljenje bolnic v postmenopavzi z metastatsko obliko raka dojk s pozitivnimi hormonskimi receptorji, ki predhodno niso bile zdravljene s trastuzumabom. (ii) Za zdravljenje odraslih bolnikov z zgodnjo obliko HER2-pozitivnega raka dojk: a) po operaciji, kemoterapiji (neoadjuvantni ali adjuvantni) in radioterapiji (če je primerno); b) po adjuvantni kemoterapiji z doksorubicinom in ciklofosfamidom, v kombinaciji s paklitakselom ali docetakselom; c) v kombinaciji z adjuvantno kemoterapijo z docetakselom in karboplatinom; d) v kombinaciji z neoadjuvantno kemoterapijo, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom Herzuma, za lokalno napredovalo (tudi vnetno) bolezen ali tumorje > 2 cm v premeru. (iii) V kombinaciji s kapecitabinom ali 5-fluorouracilom in cisplatinom za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim metastatskim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki še niso prejemali zdravil za zdravljenje raka za metastatsko bolezen, katerih tumorji imajo čezmerno izraženo HER2, definiran kot IHC2+ z nadaljnjim potrditvenim SISH ali FISH rezultatom ali kot IHC3+. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Pred začetkom zdravljenja je potrebno testiranje na HER2. Zdravljenje z zdravilom Herzuma mora vpeljati zdravnik z izkušnjami s citotoksično kemoterapijo. Zdravilo lahko daje le zdravstveno osebje. (i)Metastatski rak dojk: a) 3-tedenski režim: Priporočen uvajalni odmerek je 8 mg/kg telesne mase. Priporočen vzdrževalni odmerek je 6 mg/kg telesne mase po 3 tednih od prejema uvajalnega odmerka, in nato v tritedenskih razmakih. b) Tedenski režim: Priporočen uvajalni odmerek zdravila Herzuma je 4 mg/kg telesne mase. Priporočen tedenski vzdrževalni odmerek je 2 mg/kg telesne mase, z začetkom en teden po uvajalnem odmerku. (ii) Zgodnji rak dojk: a) Pri 3-tedenskem režimu je priporočen uvajalni odmerek zdravila Herzuma 8 mg/kg telesne mase. Priporočen vzdrževalni odmerek zdravila Herzuma je 6 mg/kg telesne mase po 3 tednih od prejema uvajalnega odmerka, in nato v tritedenskih razmakih. B) Pri tedenskem režimu je uvajalni odmerek 4 mg/kg telesne mase, nato 2 mg/kg telesne mase vsak teden. (iii) Metastatski rak želodca: a) 3 tedenski režim: uvajalni odmerek je 8 mg/kg telesne mase. Priporočen vzdrževalni odmerek je 6 mg/kg telesne mase po 3 tednih od prejema uvajalnega odmerka, in nato v tritedenskih razmakih. **Trajanje zdravljenja:** Bolnike z metastatskim rakom dojk ali metastatskim rakom želodca je treba zdraviti do napredovanja bolezni. Bolnike z zgodnjim rakom dojk je treba zdraviti 1 leto ali do ponovitve bolezni, kar nastopi prej. Podaljšanje zdravljenja zgodnjega raka dojk na več kot eno leto ni priporočljivo. **Zmanjšanje odmerka:** Med kliničnimi preskušanji niso zmanjševali odmerka zdravila Herzuma. Bolniki lahko nadaljujejo zdravljenje tudi med obdobji reverzibilne mielosupresije, ki je posledica kemoterapije, vendar pa jih je v tem času treba skrbno spremljati zaradi zapletov nevtropenije. Če odstotek iztisnega deleža levega prekata (LVEF) pade za ≥ 10 točk od začetne vrednosti IN pod 50 %, zdravljenje prekinemo in ponovno opravimo meritev LVEF v približno treh tednih. Če se LVEF ne izboljša ali pride do nadaljnjega zmanjšanja ali se razvije simptomatsko kongestivno srčno popuščanje, je potreben resen razmislek o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Herzuma, razen če je korist za posameznega bolnika večja od tveganja. Vse take bolnike je treba napotiti na pregled h kardiologu in jih spremljati. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost za trastuzumab, murine beljakovine ali katero koli pomožno snov. Pri bolnikih, ki imajo hudo dispnejo v mirovanju zaradi komplikacij napredovale maligne bolezni, ali pri tistih, ki potrebujejo zdravljenje s kisikom. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Sledljivost: Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba zaščiteno ime in številko serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti. Motnje v delovanju srca: Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Herzuma, obstaja večje tveganje za pojav kongestivnega srčnega popuščanja ali asimptomatične motnje v delovanju srca. Te neželene učinke so opazili pri bolnikih, ki so prejemali trastuzumab v monoterapiji ali v kombinaciji s paklitakselom ali docetakselom, zlasti po kemoterapiji z antraciklini. Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov s povečanim srčnim tveganjem. Vsi kandidati za zdravljenje z zdravilom Herzuma, posebno tisti, ki so se predhodno zdravili z antraciklini in ciklofosfamidom, morajo opraviti osnovni pregled srca, vključno z anamnezo in fizičnim pregledom, EKG, ehokardiogramom in/ali radioizotopsko ventrikulografijo ali magnetnoresonančnim slikanjem. Preglede srca, je treba med zdravljenjem ponoviti vsake 3 mesece in vsakih 6 mesecev po končanem zdravljenju do 24 mesecev po prejemu zadnjega odmerka. Če je mogoče, se po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Herzuma do 7 mesecev izogibamo zdravljenju z antraciklini. Če bolnika zdravimo z antraciklini, je treba skrbno spremljati delovanje njegovega srca. Med zdravljenjem je treba nadzorovati delovanje srca pri vseh bolnikih. Za bolnike z asimptomatičnimi motnjami v delovanju srca je koristen pogostejši nadzor. Pri bolnikih s kontinuiranim upadanjem funkcije levega prekata, ki ostajajo asimptomatični, naj zdravnik razmisli o ukinitvi zdravljenja z zdravilom Herzuma, če klinična korist ni bila opazna. Če odstotek LVEF pade za ≥ 10 točk od začetne vrednosti IN pod 50 %, zdravljenje prekinemo in ponovno opravimo meritev LVEF v približno treh tednih. Če se LVEF ne izboljša ali pride do nadaljnjega zmanjšanja ali se razvije simptomatsko srčno popuščanje, je potreben resen razmislek o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Herzuma, razen če je korist za posameznega bolnika večja od tveganja. Vse take bolnike je treba napotiti na pregled h kardiologu in jih spremljati. Če se med zdravljenjem z zdravilom Herzuma razvije simptomatsko srčno popuščanje, ga zdravimo s standardnimi zdravili za kongestivno srčno popuščanje. Metastatski rak dojk: Pri zdravljenju metastatskega raka dojk kombinacije zdravila Herzuma in antraciklinov ne smemo dajati sočasno. Pri bolnikih z metastatskim rakom dojk, ki so se predhodno zdravili z antraciklini, pri zdravljenju z zdravilom Herzuma tveganje za motnje v delovanju srca še vedno obstaja, le da je manjše kot pri sočasni uporabi zdravila Herzuma in antraciklinov. Zgodnji rak dojk: Pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo z antraciklini, je priporočljivo nadaljnje spremljanje, ki ga je treba izvajati letno do 5 let po zadnjem dajanju zdravila Herzuma ali dlje, če LVEF stalno pada. Bolniki z anamnezo miokardnega infarkta, angino pektoris, ki jo je treba zdraviti, anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja ali prisotnim kongestivnim srčnim popuščanjem, LVEF < 55 %, drugimi kardiomiopatijami, srčno aritmijo, ki jo je treba zdraviti, klinično pomembno boleznijo srčnih zaklopk, slabo uravnano hipertenzijo in hemodinamsko efektivno perikardialno efuzijo niso bili vključeni v adjuvantna in neoadjuvantna ključna preskušanja zgodnjega raka dojk s trastuzumabom. Zato za te bolnike zdravljenja ne moremo priporočiti. Adjuvantno zdravljenje: Pri adjuvantnem zdravljenju raka dojk zdravila Herzuma in antraciklinov ne smemo dajati sočasno. Pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk so opazili povišanje incidence simptomatskih in asimptomatskih neželenih učinkov, povezanih s srcem, ko so trastuzumab dajali po kemoterapiji, ki je vsebovala antraciklin v primerjavi s sočasnim dajanjem z neantraciklinskim režimom, ki je vseboval docetaksel in karboplatin. Povišanje incidence je bilo izrazitejše pri sočasnem dajanju trastuzumaba in taksanov kot pri zaporednem dajanju trastuzumaba po taksanih. Neoadjuvantno-adjuvantno zdravljenje: Pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk, ki so primerni za neoadjuvantno-adjuvantno zdravljenje, se zdravilo Herzuma uporablja sočasno z antraciklini le pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo, in to samo pri shemah z majhnimi odmerki antraciklinov. Če so se bolniki v neoadjuvantnem zdravljenju sočasno zdravili z majhnimi odmerki antraciklinov v celoti in zdravilom Herzuma, potem jim po operaciji ne smemo dati dodatne citotoksične kemoterapije. Kliničnih izkušenj pri bolnikih, starejših od 65 let, je malo. Reakcije, povezane z infuzijo, in preobčutljivost: Poročali so o resnih reakcijah, povezanih z infuzijo zdravila Herzuma, vključno z dispnejo, hipotenzijo, piskanjem, hipertenzijo, bronhospazmom, supraventrikularno tahiaritmijo, zmanjšano saturacijo arterijske krvi s kisikom, anafilaksijo, dihalno stisko, urtikarijo in angioedemom. Za zmanjšanje tveganja pojava teh neželenih učinkov lahko uporabimo premedikacijo. Če se pojavi infuzijska reakcija, je potrebno infundiranje zdravila Herzuma prekiniti ali upočasniti njegovo hitrost in bolnika nadzorovati, dokler vsi simptomi ne izzvenijo. Lahko jih zdravimo z analgetikom/antipiretikom, kot je ali antihistaminikom. Pri večini bolnikov so simptomi izzveneli in so z infundiranjem trastuzumaba nadaljevali. Resne reakcije so uspešno zdravili s podpornim zdravljenjem, kot so kisik, beta agonisti in kortikosteroidi. Poročali so tudi o primerih začetnega izboljšanja, ki mu je sledilo klinično poslabšanje, in zapoznelih reakcij s hitrim kliničnim poslabšanjem. Pljučni zapleti: V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri uporabi trastuzumaba poročali o hudih pljučnih zapletih. Poleg tega so poročali tudi o primerih intersticijske bolezni pljuč, akutnem respiratornem distresnem sindromu, pljučnici, pnevmonitisu, plevralnem izlivu, dihalni stiski, akutnem pljučnem edemu in respiratorni insuficienci. Med dejavnike tveganja, povezane z intersticijsko boleznijo pljuč, spada predhodno ali sočasno zdravljenje z drugimi zdravili z delovanjem na novotvorbe, za katere je znana povezava s to boleznijo, kot so taksani, gemcitabin, vinorelbin in zdravljenje z obsevanjem. Ti učinki se lahko pojavijo kot del infuzijske reakcije ali pa nastopijo kasneje. Pri bolnikih, ki imajo dispnejo v mirovanju zaradi komplikacij napredovale maligne bolezni in soobolenj, obstaja večje tveganje pljučnih zapletov. Zato takih bolnikov ne smemo zdraviti z zdravilom Herzuma. Pozorno je treba spremljati znake pnevmonitisa, še posebno pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s taksani. **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Formalnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. V kliničnih preskušanjih niso opazili klinično pomembnega medsebojnega delovanja med zdravilom Herzuma in zdravili, ki so jih bolniki jemali sočasno. **NEŽELENI UČINKI:** Med najbolj resnimi in/ali pogostimi neželenimi učinki, o katerih so do zdaj poročali pri uporabi trastuzumaba, so motnje v delovanju srca, reakcije, povezane z infundiranjem, hematotoksičnost (še posebno nevtropenija), okužbe in pljučni neželeni učinki. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Center za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, 1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si. **NAČIN IN RÉŽIM IZDAJE ZDRAVILA:** H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnica. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1062 Budapest, Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony, Madžarska. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 9. september 2019. **PRIPRAVLJENO V SLOVENIJI:** junij 2020. Za dodatne informacije pokličite pooblaščenega predstavnika: OPH Oktal Pharma d.o.o., Pot k sejmišču 26a, 1000 Ljubljana, tel: 01/5192 922, faks 01/5192 950 **LITERATURA:** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Herzuma. **SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.** SI.20.HER.01

HEALTHCARE CELLTRION

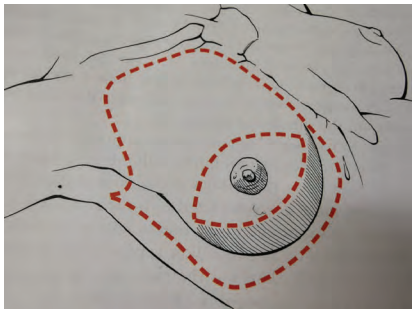
Le kakovosten izdelek omogoča varno uporabo in pričakovano delovanje.
Pot k sejmišču 26a, 1231 Črnuče-Ljubljana www.oktal-pharma.si T: 01 519 29 22

OKTAL PHARMA
Vaša najboljša izbira

Ali je slikovna kontrola dojke po mastektomiji in rekonstrukciji sploh potrebna?

Romana Eržen Jakšič, Andraž Perhavec

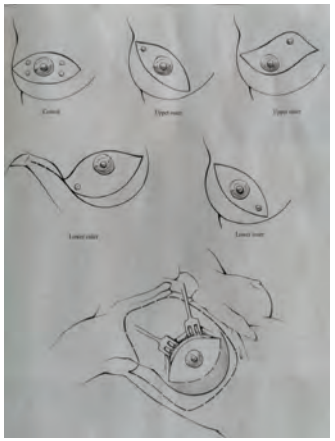
Do kam sega dojka?

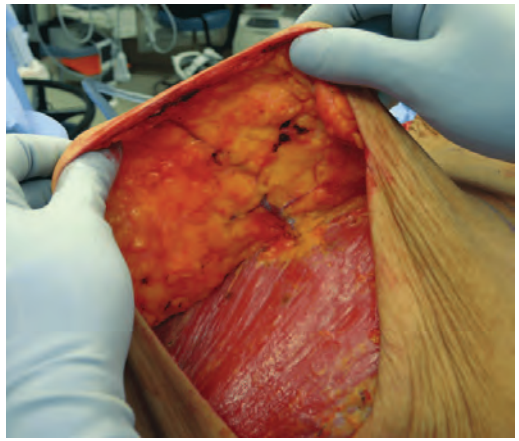


- Lateralno: anteriorni rob latisimusa
- Medialno: rob sternuma
- Superiorno: spodnji rob klavikule
- Inferiorno: submamarna guba, m. rectus abdominis (6.-7. rebro)

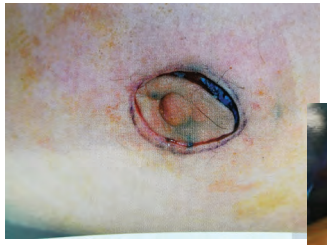
Vpeta med dvema listoma superficialne fascije (Camperjeva fascija, fascija Scarpa), nejasna meja

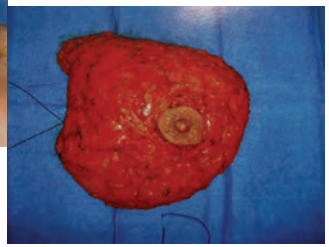
Enostavna mastektomija



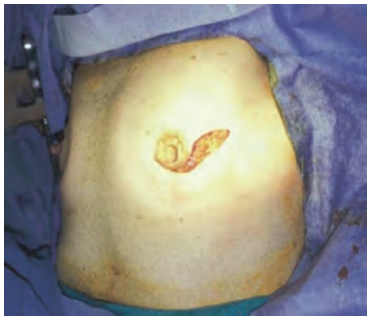


„Skin sparing“ mastektomija (SSM)





„Nipple sparing“ mastektomija (NSM)



Ostanek tkiva dojke po mastektomiji

- Tkivo dojke najdeno v aksili (95%), inframamarni gubi (50%), epigastriju (15%), preko lateralnega roba latisimusa (2%), preko roba sternuma (<1%)

- Rak dojk nastane iz terminalnih duktalno-lobularnih enot (TDLU)
- Ostanek TDLU na kožnem režnju: **60%**
  - Več pri debelini režnja >5mm
- Ostanek TDLU po kolobarjem in bradavico: **10-26%**

Torresan RZ et al, Breast J, 2005
Torresan RZ et al, Ann Surg Oncol, 2005
Stolier AJ et al, Ann Surg Oncol, 2008
Reynolds C et al, Ann Surg Oncol, 2011
Kryvenko ON et al, Arch Pathol Lab Med, 2013

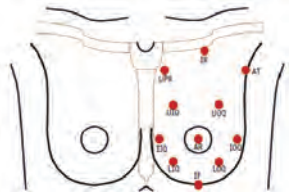
Ostanek tkiva dojke po mastektomiji

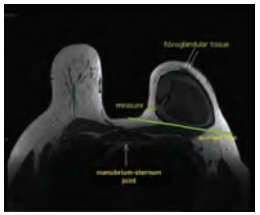
- 501 mastektomij z rekonstrukcijo
- 50% NSM, 29% SSM in 22% SM
- 78% terapevtskih, 22% profilaktičnih
- merjenje ostanka tkiva dojke z MRI

Table 1 Mean thickness (in mm) and frequency of RBT presence by point of measurement

Point of measurement	N	Mean thickness (mm)	Presence of residual fibroglandular tissue (%)
Periphery			
Inframammary fold	499	23.5	1.4
Infraclavicular region	498	21.6	1.0
Axillary tail	501	16.5	4.6
Upper parasternal region	500	13.9	5.8
Central			
Lower inner quadrant	501	10.4	12.6
Upper inner quadrant	500	9.5	10.2
Upper outer quadrant	501	9	6.8
Intersection of inner quadrants	501	8	11.4
Lower outer quadrant	501	7.4	6.8
Areolar region	245	6.9	65.7
Intersection of outer quadrants	501	6.6	6.4

Abbreviation: RBT = residual breast tissue.





Giannotti DG et al, Int J Radiation Oncol Biol Phys, 2018

Ostanek glede na tip operacije

	Ostanek (skupaj)	Ostanek (brez NAC)
profilaktična	78%	58%
terapevtska	30%	21%
NSM	74%	52%
SSM	13%	13%
SM	3%	3%

Ali je to klinično pomembno?

Giannotti DG et al, Int J Radiation Oncol Biol Phys, 2018

LR po enostavni mastektomiji vs „sparing“ mastektomiji s takojšnjo rekonstrukcijo

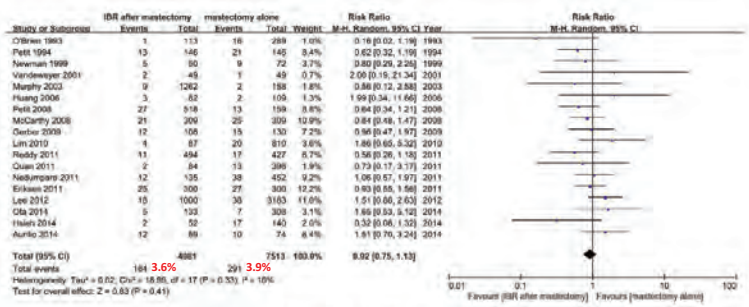
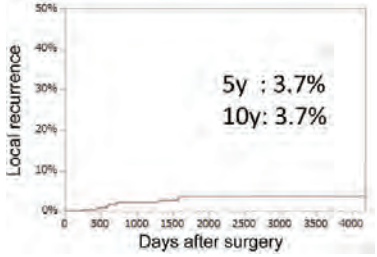


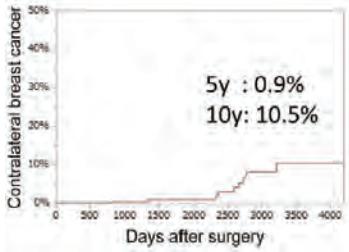
Figure 4. Forest plot of local recurrence.

Zhang P et al, EJSO, 2016

Dolgoročni rezultati po takojšnji avtologni rekonstrukciji

- 239 pacientk z rakom dojk in takojšnjo avtologno rekonstrukcijo
- median F/U 73 mesecev, 10% pozitivnih kirurških robov
- LR 3.3%, kontralateralni rak dojk 3.7%





Yamada A et al, J Surg Res, 2020

Primarni rak dojk po NSM pri BRCA1/BRCA2

- multicentrična raziskava, 9 ustanov
- 548 „risk-reducing“ mastektomij pri 346 pacientkah (povprečna starost 41 let)
- 201 BRCA 1 (F/U 34 mesecev), 145 BRCA 2 (F/U 56 mesecev)
- **<u>0 primarnih rakov</u>** (v tem času 22 novih rakov, če ne bi naredili NSM)
- nadzor s slikovnimi preiskavami po profilaktični NSM ni potreben (ena od prednosti profilaktične kirurgije)

Jakub JW et al, JAMA Surg, 2018

Kako ugotovimo lokalni recidiv po rekonstrukciji?

Table 1. Means by Which Recurrence Was Detected

Means	No. (%)
Patient concern	14 (34)
Medical team examination or imaging	10 (24)
Surgical team examination or imaging	11 (27)
Unknown	4 (10)
Revision procedure intraoperative specimen	2 (5)
Biopsy during nipple reconstruction	
Biopsy from capsule specimen	

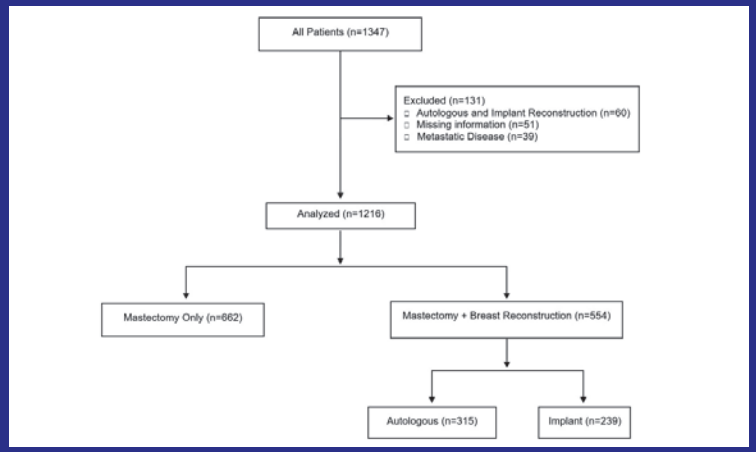
Mirzabeigi MN et al, Plastic Reconstr Surgery, 2019

Ni konsenza med kirurgi, onkologi drugih specialnosti in radiologi.

Assessig the Utility of Post-Mastectomy Imaging after Breast Reconstruction

2020 by the American College of Surgeons

Retrospektivna študija 2010-2018



Namen analize

Napotitev na slikovno diagnostiko:

- kdo
- koliko
- katere slikovne diagnostične metode
- vpliv slikovne diagnostike na skupno preživetje in čas do lokoregionalne ponovitve bolezni

Variable	Type of reconstruction performed			p Value
	Autologous (n = 119)	Implant-based (n = 86)	Total (n = 205)	
No. of post-mastectomy imaging events				0.0035*
Total, n	262	136	398	
Median (range)	2.0 (1.0, 10.0)	1.0 (1.0, 5.0)	2.0 (1.0, 10.0)	
Imaging type, n (%)				0.2537†
Ultrasound only	20 (16.8)	23 (26.7)	43 (21.0)	
MRI only	17 (14.3)	15 (17.4)	32 (15.6)	
Mammogram only	24 (20.2)	15 (17.4)	39 (19.0)	
>1 type	58 (48.7)	33 (38.4)	91 (44.4)	
BI-RADS, n (%)				0.8162†
1	34 (30.4)	24 (29.3)	58 (29.9)	
2	52 (46.4)	43 (52.4)	95 (49.0)	
3	8 (7.1)	5 (6.1)	13 (6.7)	
4	18 (16.1)	10 (12.2)	28 (14.4)	
Missing, n	7	4	11	
Indication for imaging, n (%)				0.9771†
Surveillance	55 (47.4)	40 (47.6)	95 (47.5)	
Palpable mass on exam	61 (52.6)	44 (52.4)	105 (52.5)	
Missing, n	3	2	5	
Biopsy performed, n (%)	27 (22.7)	20 (23.3)	47 (22.9)	0.9241†
Total no. of biopsies performed to date				0.9038*
Total, n	30	22	52	
Median (range)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)	
If a mass was palpated, which occurred? n (%)				0.4081†
Imaging followed by biopsy	30 (25.2)	22 (25.5)	52 (25.3)	
Direct to biopsy	1 (0.8)	2 (2.3)	3 (1.4)	
Imaging only	88 (73.9)	62 (72.1)	150 (73.2)	
Radiologic and pathologic interpretation of imaging and biopsy, n (%)				0.0469†
Normal	51 (42.9)	52 (61.2)	103 (50.5)	
Recurrence	4 (3.4)	1 (1.2)	5 (2.5)	
Fat necrosis	24 (20.2)	9 (10.6)	33 (16.2)	
Other	17 (14.3)	14 (16.5)	31 (15.2)	
Multiple	23 (19.3)	9 (10.6)	32 (15.7)	
Missing	0	1	1	
Provider who ordered imaging/biopsy, n (%)				0.7467†
Primary care provider	5 (4.2)	6 (7.0)	11 (5.4)	
Breast surgeon	19 (16.1)	18 (20.9)	37 (18.1)	
Breast oncologist	77 (65.3)	51 (59.3)	128 (62.7)	
Plastic surgeon	4 (3.4)	4 (4.7)	8 (3.9)	
Other	2 (1.7)	2 (2.3)	4 (2.0)	
Multiple	11 (9.3)	5 (5.8)	16 (7.8)	
Missing, n	1	0	1	

*Wilcoxon rank-sum test.
†Chi-square test.
BI-RADS, Breast Imaging Reporting and Data System.

KDO

- kirurgi zelo redko
- največ onkologi

- pacientke same

KOLIKO

373 bolnic slikovna diagnostika (30,7%)
119 avtologna rekonstrukcija
86 implantati

Indikacije najbolj pogosto:
- ženske, ki so bile mlajše ob operaciji
- daljši čas sledenja
- tipne lezije

KATERE PREISKAVE

205 pacientk
398 preiskav

Večina dve preiskavi
- MG
- UZ

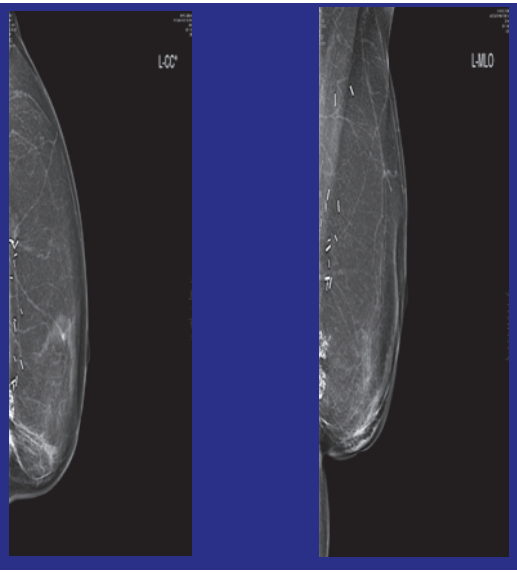
Večina preiskav ocenjenih nesuspektno

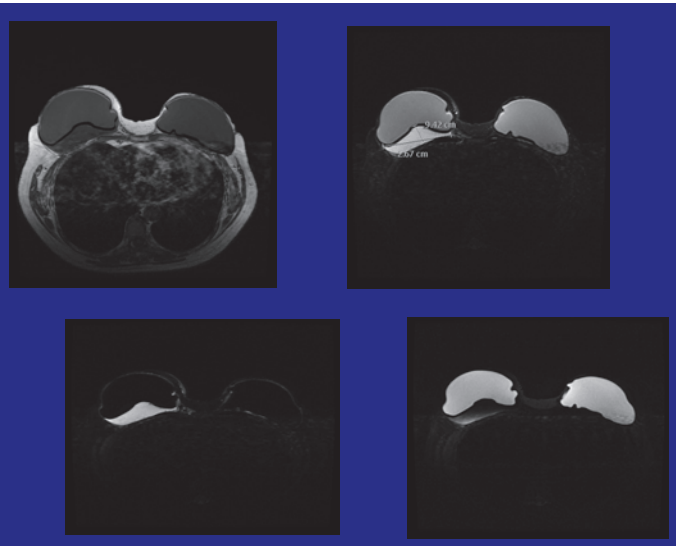
BIRADS 1 (58)

BIRADS 2 (95)

BIRADS 4 (28)

- benigne pooperativne spremembe
- maščobna nekroza





Lokalna ponovitev bolezni pri 9 primerih

- 4 klinično tipne lezije
- 5 lezije dokazane s slikovno dg in biopsijo

Ni klinično pomembne razlike v celokupnem preživetju pri spremljanju s slikovno diagnostiko in brez nje.

ZLATI STANDARD
KLINIČNI PREGLED

Za oceno klinično tipne lezije je prva slikovna diagnostična metoda

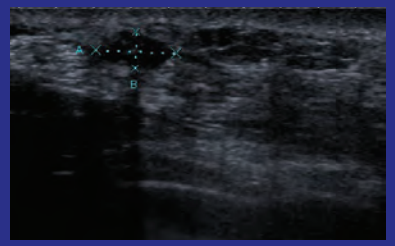
ULTRAZVOK

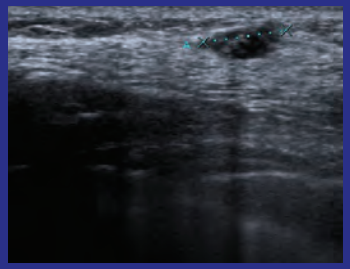
PRIMER IZ NAŠE PRAKSE

- IDC, gr II, vaskularna invazija, ER 80%,PR 70%
- 4 ciklusi neoadj. KT
- oktober 2016 operacija - ablacija levo in izpraznitev aksile
- histo po operaciji - popoln odgovor na KT, brez rezidualnega tumorskega tkiva
- še 2 cikla KT
- hormonska terapija

- oktobra 2017 samoplačniški pregled pri nas
- pred tem opravila MRMG v Beogradu in PET CT na Dunaju na svojo iniciativo
- v področju ablacije ob brazgotini 3 kopičenja, 9x5 mm in dva 4 mm

- UZ pri nas - dve hipoehogeni leziji, v brazgotini 11x4mm, ob brazgotini 8x2mm ter drobna lezija v podkožju med aksilo in brazgotino po mastektomiji
- obe večji leziji - cito punkcija



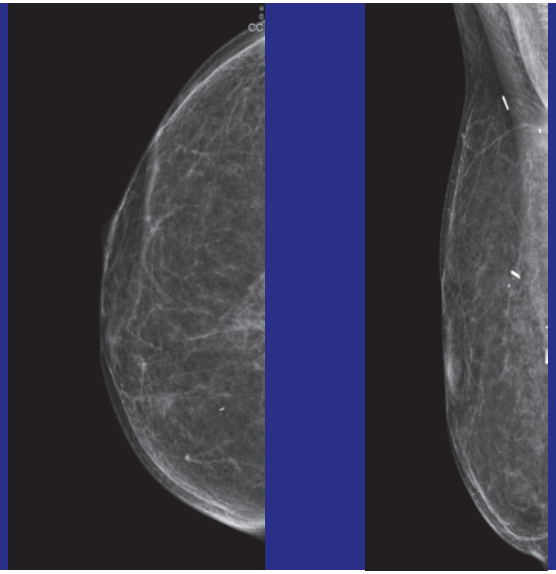


Izvid cito punkcije obeh lezij

1. šivni granulom
2. reaktiven proces, ni mlg celic

Gospa ne verjame izvidu, zaradi patološkega izvida PET CT preiskave.

- marec 2018 gospa želi odstraniti lezije
- pod kontrolo UZ označim 3 mesta na koži, kjer so v podkožju netipne lezije
- reekscizija
- histološki izvid; vsi vzorci – žarišča abscedentnega in tujkovega vnetja ob ostankih šivnega materiala, v vzorcih ni tumorja



ZAKLJUČKI

- po vsaki mastektomiji lahko ostane nekaj tkiva dojke
- ostanka je več pri „sparing“ mastektomijah s takojšnjo rekonstrukcijo
- LR po mastektomiji je redek dogodek (cca 3%)
  - zgodi se v prvih letih po operaciji
  - enako pogost pri enostavnih mastektomijah in „sparing“ mastektomijah z rekonstrukcijo
- preventivna NSM je varna, primarni raki po NSM izjemno redki tudi pri najbolj ogroženih
- spremljanje bolnic po mastektomiji z rekonstrukcijo s slikovnimi preiskavami ne vpliva na preživetje
- slikovne preiskave so velikokrat lažno pozitivne in povzročijo nepotrebne ukrepe

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 4.2020
Invasive Breast Cancer

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

SURVEILLANCE/FOLLOW-UP

Exam:
- History and physical exam 1–4 times per year as clinically appropriate for 5 y, then annually

Genetic screening:
- Periodic screening for changes in family history and genetic testing indications and referral to genetic counseling as indicated, see NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic

Post surgical management:
- Educate, monitor, and refer for lymphedema management, see NCCN Guidelines for Survivorship: Lymphedema.

Imaging:
- Mammography every 12 mo[bbb]
- Routine imaging of reconstructed breast is not indicated

Screening for metastases:
- In the absence of clinical signs and symptoms suggestive of recurrent disease, there is no indication for laboratory or imaging studies for metastases screening

Endocrine therapy:
- Assess and encourage adherence to adjuvant endocrine therapy
- Women on tamoxifen: annual gynecologic assessment every 12 mo if uterus present
- Women on an aromatase inhibitor or who experience ovarian failure secondary to treatment should have monitoring of bone health with a bone mineral density determination at baseline and periodically thereafter[ccc]

Lifestyle:
- Evidence suggests that active lifestyle, healthy diet, limited alcohol intake, and achieving and maintaining an ideal body weight (20–25 BMI) may lead to optimal breast cancer outcomes

Communication:
- Coordination of care between the primary care provider and specialists is encouraged. Additionally, a personalized survivorship treatment plan including personalized treatment summary of possible long-term toxicity and clear follow-up recommendations is recommended. See NCCN Guidelines for Survivorship

Engagement:
- Patients frequently require follow-up encouragement in order to improve adherence to ongoing screening and medication adherence

→ See Recurrent Disease (BINV-17)

ZAUPANJE, ZGRAJENO NA MOČI

Za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega HR+/HER2- raka dojk:

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

Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliberina (*LHRH – Luteinizing Hormone–Releasing Hormone*).

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IBRANCE 75 mg, 100 mg, 125 mg trde kapsule[1], IBRANCE 75 mg, 100 mg, 125 mg filmsko obložene tablete[2]

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

Sestava in oblika zdravila: (1) Ena trda kapsula vsebuje 75 mg, 100 mg ali 125 mg palbocikliba in 56 mg, 74 mg oz. 93 mg laktoze (v obliki monohidrata). (2) Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg, 100 mg ali 125 mg palbocikliba. **Indikacije:** Zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega na hormonske receptorje (HR - *Hormone Receptors*) pozitivnega in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 - *Human Epidermal growth factor Receptor 2*) negativnega raka dojk: v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliberina. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek je 125 mg enkrat/dan 21 zaporednih dni, sledi 7 dni brez zdravljenja (shema 3/1), celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost. Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je treba zaviralec aromataze dajati v skladu s shemo odmerjanja, ki je navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je priporočeni odmerek fulvestranta 500 mg intramuskularno 1., 15. in 29. dan ter nato enkrat/mesec, glejte SmPC za fulvestrant. Prilagajanja odmerkov: Za prilagajanja odmerkov zaradi hematološke toksičnosti glejte preglednico 2, zaradi nehematološke toksičnosti pa preglednico 3 v SmPC-ju. Pri bolnikih s hudo intersticijsko boleznijo pljuč (ILD)/pnevmonitisom je treba zdravljenje trajno prekiniti. Posebne skupine bolnikov: *Starejši:* Prilagajanje odmerka ni potrebno. *Okvara jeter ali ledvic:* Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ali blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je priporočeni odmerek 75 mg enkrat/dan po shemi 3/1. *Pediatrična populacija:* Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. Način uporabe: Peroralna uporaba. (1) Jemanje s hrano, priporočljivo z obrokom. (2) Tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje. (1,2) Ne smemo jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Kapsule oz. tablete zdravila je treba pogoltniti cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Uporaba pripravkov s šentjanževko. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Ženske v pred- in perimenopavzi: Kadar zdravilo uporabljamo v kombinaciji z zaviralcem aromataze je obvezna ovarijska ablacija ali supresija z agonistom gonadoliberina. Hematološke bolezni: Pri nevtropeniji stopnje 3 ali 4 je priporočljiva prekinitev odmerjanja, zmanjšanje odmerka ali odložitev začetka ciklov zdravljenja, bolnike pa je treba ustrezno spremljati. ILD/pnevmonitis: Pri bolnikih se lahko pojavita huda, življenjsko ogrožajoča ali smrtna ILD in/ali pnevmonitis, kadar zdravilo jemljejo v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis (npr. hipoksija, kašelj, dispneja), in pri pojavu novih ali poslabšanju respiratornih simptomov oz. sumu na ILD/pnevmonitis zdravljenje prekiniti. Okužbe: Zdravilo lahko poveča nagnjenost k okužbam, zato je bolnike treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih ustrezno zdraviti. Okvara jeter ali ledvic: Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ali ledvic je treba zdravilo uporabljati previdno in skrbno spremljati znake toksičnosti. (1) Laktoza: Vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze tega zdravila ne smejo jemati. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko palbocikliba: *Zaviralci CYP3A:* Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A, med drugim klaritromicina, indinavirja, itrakonazola, ketokonazola, lopinavirja/ritonavirja, nefazodona, nelfinavirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, vorikonazola in grenivke ali grenivkinega soka, se je treba izogibati. *Induktorji CYP3A:* Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A, med drugim karbamazepina, enzalutamida, fenitoina, rifampicina in šentjanževke, se je treba izogibati. Učinek zdravil za zmanjševanje kisline: (1) Če palbociklib zaužijemo s hrano, klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu ni pričakovati. (2) Klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu ni pričakovati. Učinki palbocikliba na farmakokinetiko drugih zdravil: Pri sočasni uporabi bo morda treba zmanjšati odmerek občutljivih substratov CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanil, pimozid, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj IBRANCE lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom. Študije *in vitro* s prenašalci: Palbociklib lahko zavira prenos, posredovan s P-gp v prebavilih in beljakovino odpornosti pri raku dojk. Uporaba palbocikliba z zdravili, ki so substrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin) ali BCRP (npr. pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazin) lahko poveča njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Palbociklib lahko zavira privzemni prenašalec organskih kationov OCT1. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Med zdravljenjem in vsaj 3 tedne (ženske) oziroma 14 tednov (moški) po koncu zdravljenja je treba uporabljati ustrezne kontracepcijske metode. Zdravila ne uporabljajte pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Bolnice, ki prejemajo palbociklib, ne smejo dojiti. Zdravljenje s palbociklibom lahko ogrozi plodnost pri moških. Pred začetkom zdravljenja naj moški zato razmislijo o hrambi sperme. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Potrebna je previdnost. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, pomanjkanje teka, stomatitis, navzea, diareja, bruhanje, izpuščaj, alopecija, suha koža, utrujenost, astenija, pireksija, povečane vrednosti ALT/AST. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 13.02.2020

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

IBR-05-20 "Samo za strokovno javnost"

HR+/HER2- = pozitiven na hormonske receptorje in negativen na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2.

Literatura: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance, 13.2.2020.

Pfizer Oncology

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

IBRANCE® palbociklib

Cilja na 2 procesa nastanka CINV* v 1 odmerku
Zagotavlja učinkovito 5-dnevno preprečevanje CINV [1-5]

En odmerek
Dvojno delovanje
5-dnevno preprečevanje[1-5]

Akynzeo®
netupitant/palonosetron

MOČ SINERGIJE[4,6]

* CINV: Chemotherapy-induced nausea and vomiting [Slabost in bruhanje povzročena s kemoterapijo]

1. Aapro M et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1328-33. **2.** Hesketh et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-46. **3.** Gralla RJ et al, Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1333-39.
4. Rojas C et al. Eur J Pharmacol. 2014 Jan 5;722:26-37. **5.** Akynzeo SmPC, januar 2020 **6.** Stathis M et al. Eur J Pharmacol. 2012 Aug 15; 689(1-3):25-30

Akynzeo® se distribuira pod licenco
Helsinn Healthcare SA, Švica

HELSINN
Building quality cancer care together

Samo za strokovno javnost!
AKY0620-01, junij 2020

PharmaSwiss
Choose More Life

PharmaSwiss d.o.o., Brodišče 32, 1236 Trzin
telefon: +386 1 236 47 00, faks: +386 1 236 47 05

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

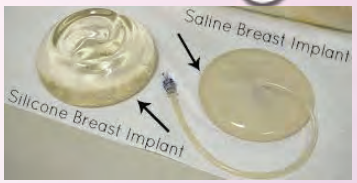
Akynzeo 300 mg/0,5 mg trde kapsule (netupitant/palonosetron)
TERAPEVTSKE INDIKACIJE Pri odraslih za preprečevanje akutne in zakasnjene navzee in bruhanja, povezanih z zelo emetogeno kemoterapijo na osnovi cisplatina za zdravljenje raka ter z zmerno emetogeno kemoterapijo za zdravljenje raka. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE** Eno 300 mg/0,5 mg kapsulo je treba dati približno eno uro pred začetkom vsakega cikla kemoterapije. Trdo kapsulo je treba pogoltniti celo. Kapsulo je mogoče vzeti s hrano ali brez nje. Priporočeni peroralni odmerek deksametazona je treba ob sočasni uporabi z Akynzeom zmanjšati za približno 50 %. Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna. Pri uporabi tega zdravila pri bolnikih, starejših od 75 let, je potrebna previdnost zaradi dolgega razpolovnega časa učinkovin in omejenih izkušenj s to populacijo. Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic predvidoma ni potrebna. Potrebno se je izogibati uporabi Akynzea pri bolnikih s končnim stadijem bolezni ledvic, ki potrebujejo hemodializo. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (stopnje 5–8 po lestvici Child-Pugh) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnja ≥ 9 po lestvici Child-Pugh) je treba Akynzeo uporabljati previdno. Varnost in učinkovitost Akynzea pri pediatrični populaciji nista bili dokazani. **KONTRAINDIKACIJE** Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, nosečnost. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI** Palonosetron lahko podaljša čas prehoda skozi debelo črevo, zato je treba bolnike z anamnezo zaprtja ali znaki subakutne zapore črevesja po dajanju zdravila spremljati. Pri uporabi antagonistov receptorjev 5-HT_3 samih ali v kombinaciji z drugimi serotonergičnimi zdravili (vključno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)) so poročali o serotoninskem sindromu. Priporočamo ustrezno opazovanje bolnikov glede simptomov, podobnih kot pri serotoninskem sindromu. Akynzeo vsebuje antagonist receptorjev 5-HT_3, zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, ali pri bolnikih, ki so razvili podaljšan interval QT, oziroma je verjetno, da ga bodo. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je potrebna previdnost, saj je za te bolnike na voljo malo podatkov. To zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno peroralno prejemajo učinkovine, ki se primarno presnavljajo prek CYP3A4 in imajo ozko terapevtsko območje. Netupitant je zmeren zaviralec CYP3A4 in lahko poveča izpostavljenost kemoterapevtskim zdravilom, ki so substrati za CYP3A4, npr. docetakselu. Zaradi tega je treba bolnike spremljati glede povečane toksičnosti kemoterapevtskih zdravil, ki so substrati za CYP3A4, vključno z irinotekanom. Poleg tega lahko netupitant vpliva tudi na učinkovitost kemoterapevtskih zdravil, pri katerih je potrebna aktivacija prek presnove s CYP3A4. To zdravilo vsebuje 7 mg sorbitola in 20 mg saharoze na eno kapsulo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila. Poleg tega lahko vsebuje tudi sledi lecitina, pridobljenega iz soje. Zaradi tega je treba bolnike z znano preobčutljivostjo na arašide ali sojo skrbno spremljati glede znakov alergijske reakcije. Ženske v rodni dobi ne smejo biti noseče ali zanositi med zdravljenjem z Akynzeom. Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti test nosečnosti pri vseh ženskah, ki še niso imele menopavze. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še en mesec po njem. Akynzeo je kontraindiciran med nosečnostjo. Med zdravljenjem s tem zdravilom in do 1 mesec po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem. **INTERAKCIJE** Ob sočasni uporabi Akynzea z drugim zaviralcem CYP3A4 lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij netupitanta. Pri sočasni uporabi tega zdravila in zdravil, ki spodbujajo delovanje CYP3A4, lahko pride do znižanja plazemskih koncentracij netupitanta, kar lahko privede do zmanjšane učinkovitosti. Akynzeo lahko zviša plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki se presnavljajo prek CYP3A4. Ob sočasnem dajanju deksametazona z Akynzeom je treba peroralni odmerek deksametazona zmanjšati za približno 50 %. Ob sočasnem dajanju z Akynzeom se je izpostavljenost docetakselu in etopozidu povečala za 37 % oziroma 21 %. Pri ciklofosfamidu po sočasnem dajanju netupitanta niso opazili konsistentnih učinkov. Pri eritromicinu, midazolamu ali drugih benzodiazepinih, ki se presnavljajo prek CYP3A4 (alprazolam, triazolam), je treba ob sočasnem dajanju Akynzea upoštevati možne učinke njihovih zvišanih plazemskih koncentracij. Pri sočasnem dajanju Akynzea z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol) je potrebna previdnost, sočasnemu dajanju z močnimi spodbujevalci CYP3A4 (npr. rifampicin) pa se je treba izogibati. Priporočamo previdnost pri uporabi netupitanta v kombinaciji s peroralnim substratom encima UGT2B7 (npr. zidovudin, valprojska kislina, morfin), ker *in vitro* podatki kažejo, da netupitant zavira UGT2B7. Priporočamo previdnost pri kombiniranju netupitanta z digoksinom ali drugimi substrati P-gp, kot sta dabigatran ali kolhicin, ker podatki *in vitro* kažejo, da je netupitant zaviralec P-gp. **NEŽELENI UČINKI** Za popolno informacijo o neželenih učinkih, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Akynzeo. *Pogosti (≥ 1/100, < 1/10):* glavobol, zaprtje, utrujenost. *Občasni (≥ 1/1.000, < 1/100):* nevtropenija, levkocitoza, zmanjšan apetit, nespečnost, omotica, vrtoglavica, atrioventrikularni blok prve stopnje, kardiomiopatija, motnja prevajanja, tahikardija, hipertenzija, kolcanje, napihnjen trebuh, bolečina v trebuhu, driska, dispepsija, napenjanje, navzea, alopecija, urtikarija, astenija, zvišane jetrne transaminaze, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan kreatinin v krvi, podaljšanje QT v elektrokardiogramu. *Redki (≥ 1/10.000, < 1/1.000):* cistitis, levkopenija, limfocitoza, hipokaliemija, akutna psihoza, sprememba razpoloženja, motnja spanja, hipestezija, somnolenca, konjunktivitis, zamegljen vid, tinitus, aritmija, atrioventrikularni blok druge stopnje, levokračni blok, desnokračni blok, popuščanje mitralne zaklopke, miokardna ishemija, ventrikularne ekstrasistole, napadi rdečice, hipotenzija, suha usta, disfagija, kolcanje, hemeroidi, obložen jezik, bruhanje, eritem, pruritus, izpuščaj, bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah, občutek vročine, nekardialna bolečina v prsnem košu, nenormalen okus zdravila, zvišan bilirubin v krvi, zvišana kreatin fosfokinaza MB v krvi, zvišana sečnina v krvi, depresija segmenta ST v elektrokardiogramu, nenormalen segment ST-T v elektrokardiogramu, zvičan mioglobin v krvi, zvišano število nevtrofilcev, zvišan troponin. **Vrsta ovojnine in vsebina:** Škatla z eno kapsulo v pretisnem omotu iz aluminija. **Režim izdaje:** Rp **Imetnik dovoljenja za promet:** Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd, Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Irska
AKY-012020
Pred predpisovanjem zdravila, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!

SLIKOVNA DIAGNOSTIKA PRI ŽENSKAH Z KOZMETIČNIMI VSADKI V DOJKAH

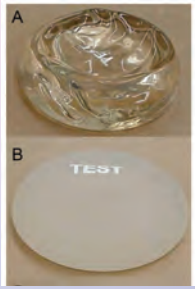
HERTL KRISTIJANA

ONKOLOŠKI INŠTITUT

- SILIKONSKI vsadki
- Vsadki z FIZIOLOŠKO RAZTOPINO
- Dvojni lumen-kombinacija obeh

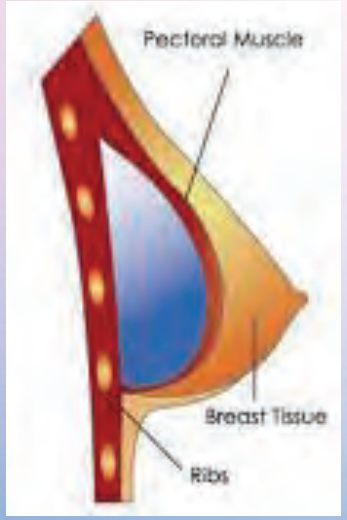


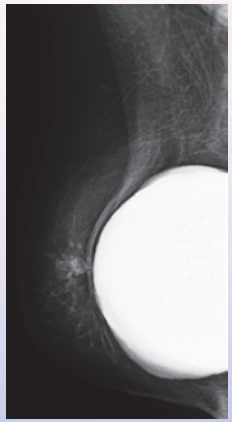
Gladke površine
Hrapave površine

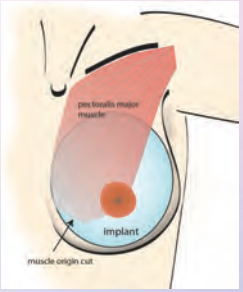


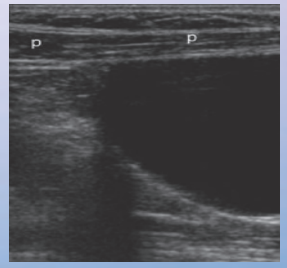
Okrogle oblike
Kapljičaste oblike

LEGA VSADKA - SUBPEKTORALNA

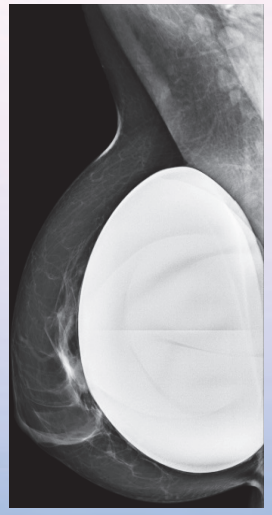


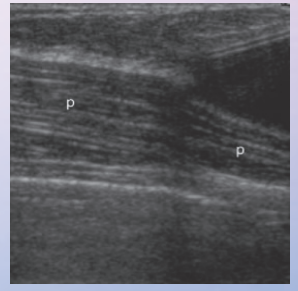






LEGA VSADKA - RETROGLANDULARNA





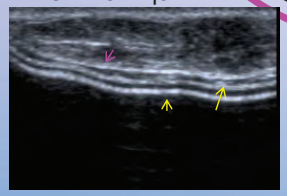
ENOJNI LUMEN POLNJEN S SILIKONOM ALI FIZIOLOŠKO RAZTOPINO

→ FIBROZNA KAPSULA

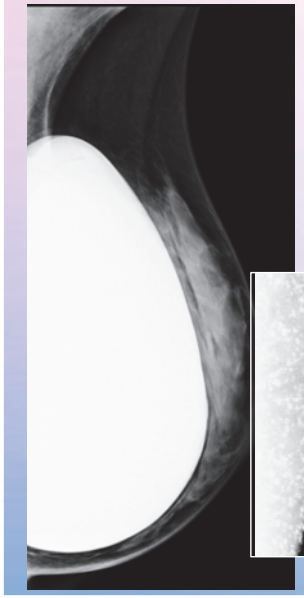
SILIKON GEL
(ali fiziološka t.)

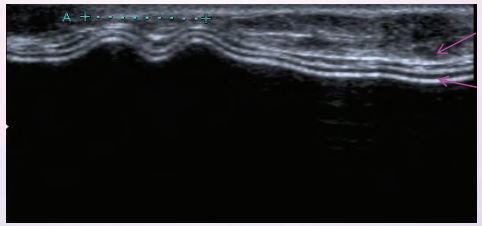
SILIKONSKA OVOJNICA
Zunanja in notranja

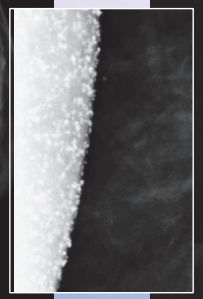
UZ – 3 linije



IZGLED SILIKONSKEGA VSADKA



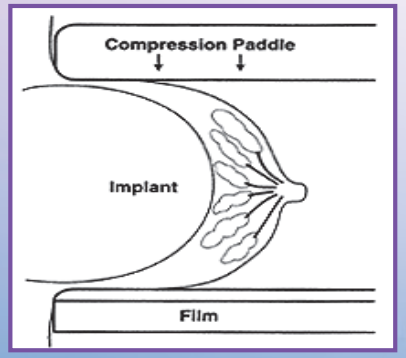


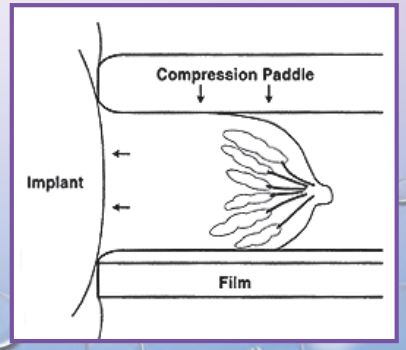


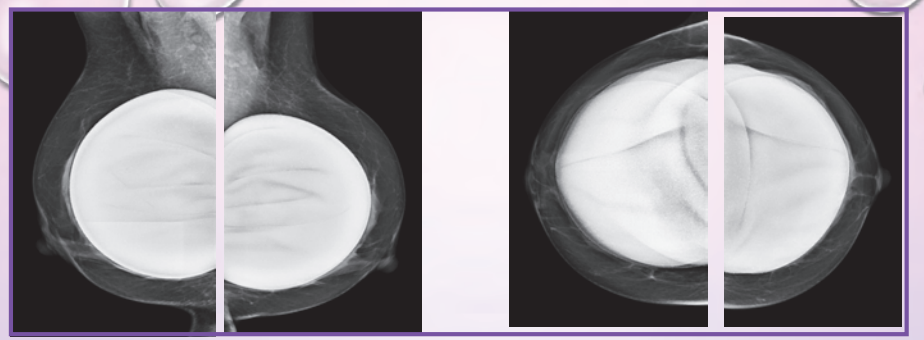
sekvenco T2 STIR S klasičnim izničenjem signala iz maščobe in z ojačitvijo signala iz silikona

Slikovna diagnostika pri vsadkih

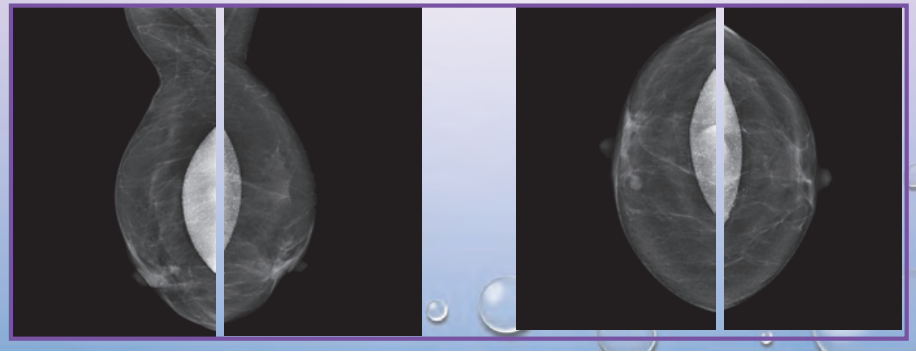
- Enaka kot pri ženskah brez vsadka (mmg nad 35 let, UZ pod 35 let)
- Mmg po ECLUNDU -**8** projekcij







MAMOGRAFIJA PO ECLUNDU (8 projekcij)



ZAPLETI PRI VSADKIH

- Poškodba vsadka
  - Kapsularna kontraktura
  - Serom
  - Hematom
  - Infekcija
  - Hernijacija
- Rak dojke

POŠKODBA VSADKOV (ruptura)

- Najpogostejša komplikacija pri vsadkih
- Eden izmed glavnih vzrokov za odstranitev

POŠKODBA VSADKOV

SILIKONSKI VSADKI

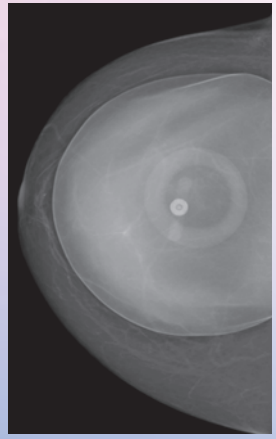
VSADKI POLNJENI Z FIZIOLOŠKO TEKOČINO

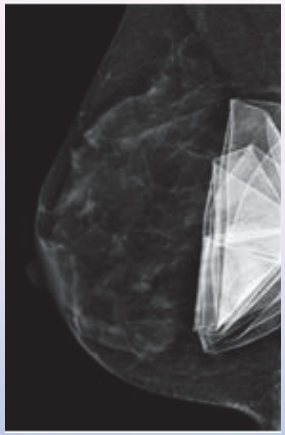
Intracapsular rupture

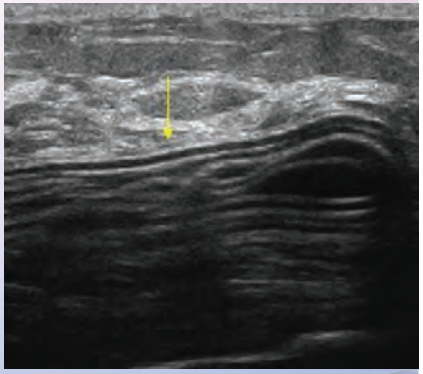
Extracapsular rupture

POŠKODBA VSADKA

–polnjenega z fiziološko tekočino







Mamografija

Ultrazvok

POŠKODBA SILIKONSKEGA VSADKA

Intrakapsularna

77-99%

Ruptura silikonske ovojnice

- silikon gel se nahaja izven silikonske ovojnice vendar ostane znotraj fibrozne kapsule

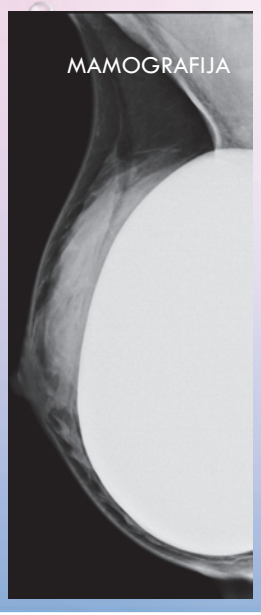
Extrakapsularna

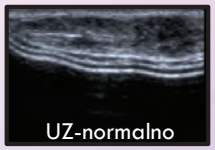
1-23%

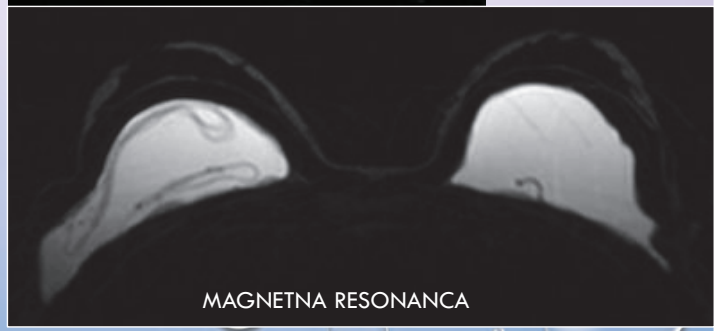
Ruptura silikonske ovojnice in tudi fibrozne kapsule

- silikon gel se nahaja tudi zunaj fibrozne kapsule

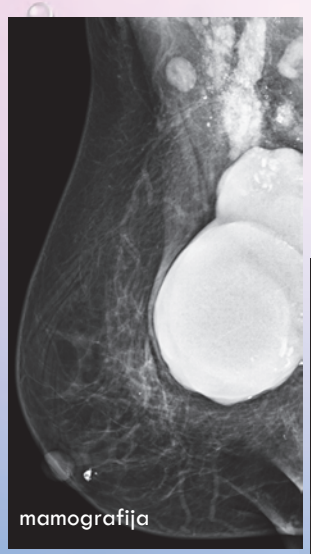
INTRAKAPSULARNA RUPTURA

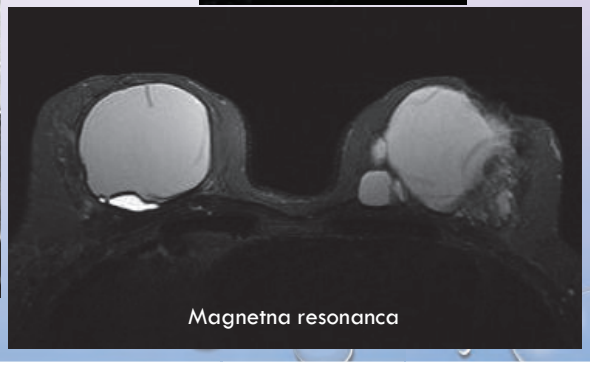






EKSTRAKAPSULARNA RUPTURA

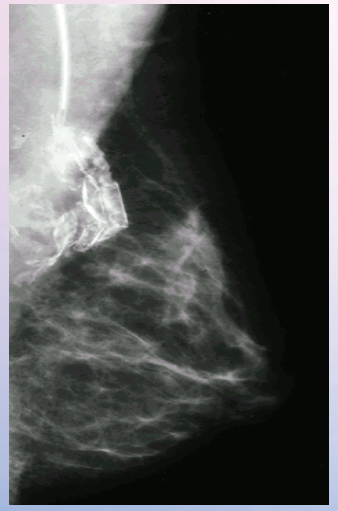




SENZITIVNOST PREISKAV PRI DIAGNOSTIKI POŠKODBE VSADKOV

MMG	UZ	MR brez KS
45%	72%	94%

PO ODSTRANITVI VSADKOV



Ostanek fibrozna kapsule

Residualni silikon

ŽIVLJENSKA DOBA VSADKOV

- 10-16 LET
- INCIDENCA IN PREVALENCA ŽENSK Z RUPTURO VSADKA NI POZNANA
- FDA- MR KONTROLA VSADKOV PRVIČ 3 LETA PO VSTAVITVI IN NATO VSAKI 2 LETI

RAK DOJK IN VSADKI

- Incidenca RD ni povečana
- Senzitivnost mamografije pri vsadkih zmanjšana
- Ni dokazov za večjo umrljivost za RD
- Večji del RD odkrit z palpacijo, ne s slikovno dg
- Anaplastičen veliko T celični limfom

PREGLED PRI ASIMPTOMATSKI ŽENSKI

MMG po Eclundu > 35. letu

UZ < 35 letom

DIAGNOSTIČEN PREGLED PRI TIPNIH SPREMEMBAH

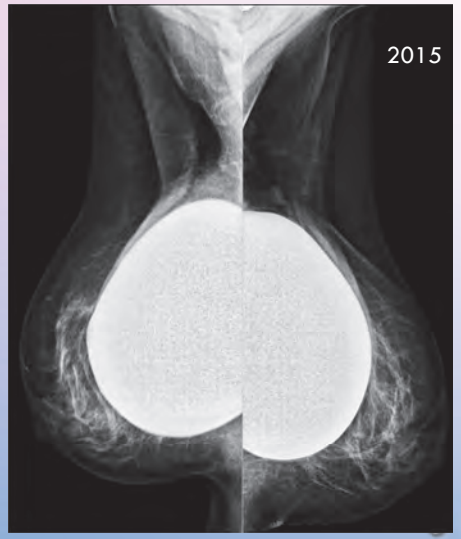
MMG po Eclundu

UZ

MR s KS

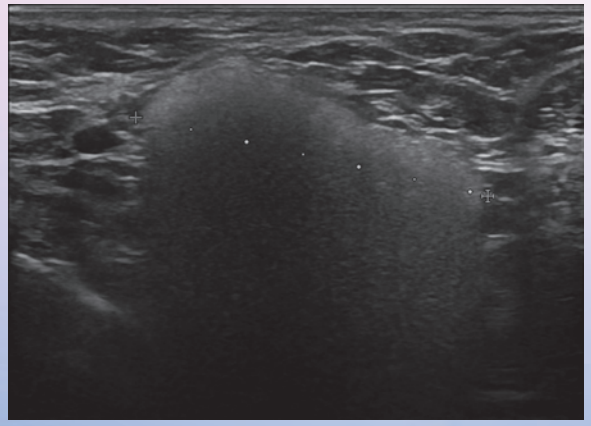
CASE 1

SCREENING MMG



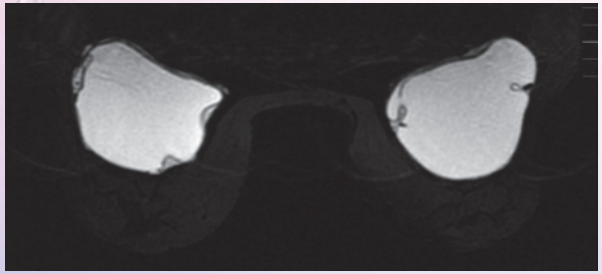
CASE 1

OPRAVLJEN UZ AKSIL –SNOW STORM SIGN

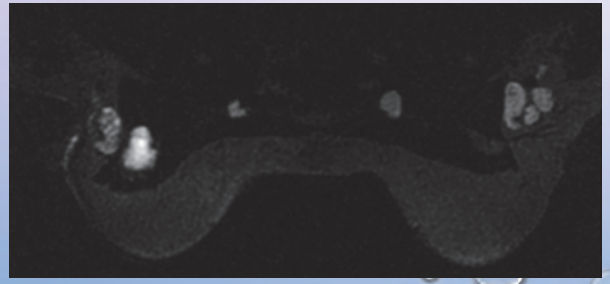


CASE 1

MAGNETNA RESONANCA



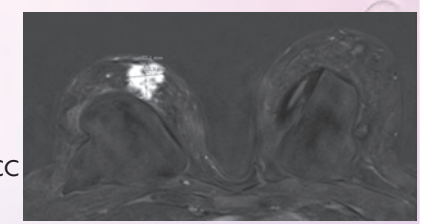
INTRAKAPSULARNA
RUPTURA OBEH VSADKOV

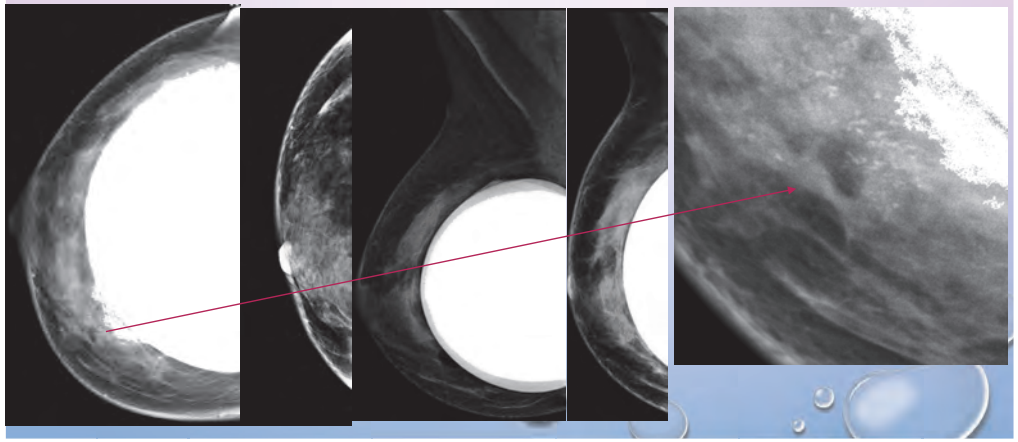


SILIKON V AKSILARNIH LGL

PROBLEM PREPOZNAVANJA MLG

AUGMENTACIJSKI VSADKI OBOJESTRANSKO
ZATIPALA ZATRDLINO NA MEJI NOTR.KV.DESNO
UZ VIDNA 2 JEDRA- CITOLOŠKA P KARCINOM C5
MAMOGRAFIJA: MK V NOTRANJIH KVAD, SAMO NA CC
MR: DVOJEDERNI MLG, PREMER 22MM





SOME STATISTICS:

100% of men didn't notice King Kong is on the picture

Za bolnike s HER2 pozitivnim zgodnjim rakom dojk z ostankom invazivne bolezni po neoadjuvantnem zdravljenju s taksani in proti HER2 usmerjenim zdravljenjem[1]

PODALJŠAMO PREŽIVETJE* BOLNIKOM Z ZGODNJIM HER2 POZITIVNIM RAKOM DOJK.

Kadcyla®
trastuzumab emtanzin

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA
Kadcyla 100 mg in 160 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ime zdravila: Kadcyla 100 mg in 160 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje. **Kakovostna in količinska sestava:** Kadcyla 100 mg: Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg trastuzumaba emtanzina. Po rekonstituciji vsebuje ena viala s 5 ml raztopine 20 mg/ml trastuzumaba emtanzina. Kadcyla 160 mg: Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 160 mg trastuzumaba emtanzina. Po rekonstituciji vsebuje ena viala z 8 ml raztopine 20 mg/ml trastuzumaba emtanzina. Trastuzumab emtanzin je konjugirano zdravilo iz protitelesa trastuzumaba in zaviralca mikrotubulov DM1. **Terapevtske indikacije:** Zgodnji rak dojk: Zdravilo Kadcyla je kot monoterapija indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim zgodnjim rakom dojk, ki imajo rezidualno invazivno bolezen v dojki in/ali bezgavkah, po neoadjuvantnem zdravljenju na osnovi taksanov in proti HER2 usmerjene terapije. Razsejani rak dojk: Zdravilo Kadcyla je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim, neoperabilnim, lokalno napredovalim ali razsejanim rakom dojk, predhodno zdravljenih s trastuzumabom in taksanom, samostojno ali v kombinaciji. Bolniki so pred tem: prejemali predhodno zdravljenje za lokalno napredovalo ali razsejano bolezen ali se jim je bolezen ponovila med adjuvantnim zdravljenjem ali v šestih mesecih po koncu adjuvantnega zdravljenja. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Kadcyla sme predpisati le zdravnik in se ga sme v obliki intravenske infuzije uporabiti le pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem onkoloških bolnikov. Bolniki, zdravljeni s trastuzumabom emtanzinom, morajo imeti HER2-pozitivni tumor, imunohistokemično opredeljen kot 3+ ali razmerje pri *in situ hibridizaciji* (ISH) ali *fluorescentni in situ hibridizaciji* (FISH) ≥ 2,0, določeno z validiranim testom (z diagnostičnim medicinskim pripomočkom *in vitro* z oznako CE). Če takšnega pripomočka z oznako CE ni na voljo, je treba stanje HER2 oceniti z drugim validiranim testom. Za preprečitev napak pri dajanju zdravila je pomembno preveriti nalepke na vialah in tako zagotoviti, da je pripravljeno in uporabljeno zdravilo res zdravilo Kadcyla (trastuzumab emtanzin) in ne zdravilo Herceptin (trastuzumab). Odmerjanje: Priporočeni odmerek trastuzumaba emtanzina je 3,6 mg/kg telesne mase v intravenski infuziji na 3 tedne. Začetni odmerek je treba dati kot 90-minutno intravensko infuzijo. Bolnike je treba med infundiranjem in vsaj še 90 minut po prvem odmerku opazovati zaradi možnosti zvišanja telesne temperature, pojava mrzlice in drugih z infundiranjem povezanih reakcij. Mesto infundiranja je treba skrbno kontrolirati zaradi možne subkutane infiltracije med dajanjem zdravila. Če je bolnik predhodno infuzijo dobro prenesel, je mogoče poznejše odmerke trastuzumaba emtanzina dati kot 30-minutno infuzijo. Bolnike je treba opazovati med infundiranjem in vsaj še 30 minut po njem. Če se pojavijo z infundiranjem povezani simptomi, je treba hitrost infundiranja trastuzumaba emtanzina upočasniti ali infundiranje prekiniti. Pri življenje ogrožujočih infuzijskih reakcijah je treba trastuzumab emtanzin prenehati uporabljati. Trajanje zdravljenja: *Zgodnji rak dojk (EBC):* Bolniki naj prejmejo 14 ciklov zdravljenja v celoti, razen v primeru ponovitve bolezni ali neobvladljive toksičnosti. *Razsejani rak dojk (MBC):* Bolniki naj prejemajo zdravljenje do napredovanja bolezni ali neobvladljive toksičnosti. *Prilagoditev odmerka:* Obvladovanje simptomatskih neželenih učinkov lahko zahteva začasno prekinitev zdravljenja, zmanjšanje odmerka ali prenehanje zdravljenja trastuzumabom emtanzinom v skladu s smernicami (za podrobnejša navodila glede prilagoditve odmerka prosimo glejte SmPC zdravila). Odmerka trastuzumaba emtanzina se po zmanjšanju ne sme več povečati. *Zapoznel ali izpuščen odmerek:* Če je bolnik načrtovani odmerek izpustil, mu ga je treba dati čim prej brez čakanja do naslednjega načrtovanega cikla. Urnik uporabe je treba prilagoditi tako, da se ohrani 3-tedenski presledek med odmerki. Naslednji odmerek je treba uporabiti v skladu z zgornjimi priporočili za odmerjanje. *Periferna nevropatija:* Uporabo trastuzumaba emtanzina je treba prehodno prekiniti pri bolnikih s periferno nevropatijo 3. ali 4. stopnje, in sicer za toliko časa, da se zmanjša na ≤ 2. stopnjo. *Posebne populacije: Starejši bolniki:* Bolnikom, starim ≥ 65 let, odmerka ni treba prilagoditi. Za ugotovitev varnosti in učinkovitosti pri bolnikih, starih ≥ 75 let, ni dovolj podatkov. *Ledvična okvara:* Bolnikom z blago ali zmerno ledvično okvaro začetnega odmerka ni treba prilagoditi. Bolnike s hudo ledvično okvaro je zato treba natančno kontrolirati. *Jetrna okvara:* Bolnikom z blago ali zmerno jetrno okvaro začetnega odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro trastuzumaba emtanzina niso preučevali. Pri zdravljenju bolnikov z jetrno okvaro moramo biti previdni zaradi znane hepatotoksičnosti, opažene pri uporabi trastuzumaba emtanzina. *Pediatrična populacija:* Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti nista ugotovljeni. Za indikacijo rak dojk pri pediatrični populaciji ni relevantne uporabe. Način uporabe: Zdravilo Kadcyla je namenjeno intravenski uporabi. Trastuzumab emtanzin mora pripraviti in razredčiti zdravstveni delavec. Zdravilo je treba dati kot intravensko infuzijo. Ne sme se ga dajati kot hitro intravensko infuzijo ali bolus. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** *Trombocitopenija:* Število trombocitov je priporočljivo kontrolirati pred vsakim odmerkom trastuzumaba emtanzina. Bolnike s trombocitopenijo in bolnike, ki prejemajo antikoagulante, je treba med zdravljenjem s trastuzumabom emtanzinom natančno kontrolirati. *Krvavitve:* V nekaterih od opaženih primerov so imeli bolniki trombocitopenijo ali pa so prejemali tudi antikoagulantno ali antitrombotično zdravljenje, pri drugih pa ni bilo znanih dodatnih dejavnikov tveganja. Pri uporabi teh zdravil je potrebna previdnost in razmisliti je treba o dodatnem nadzoru, kadar je sočasna uporaba klinično potrebna. *Hepatotoksičnost:* Delovanje jeter je treba kontrolirati pred uvedbo zdravljenja in pred vsakim odmerkom. Bolniki z izhodiščnim zvišanjem ALT imajo lahko večje tveganje za poškodbo jeter z večjim tveganjem za jetrne neželene dogodke stopnje 3 do 5 ali zvišanje jetrnih testov. Trastuzumab emtanzin ni bil raziskan pri bolnikih, ki imajo pred uvedbo zdravljenja serumske transaminaze > 2,5 ´ ZNM ali celokupni bilirubin > 1,5 ´ ZNM. Pri bolnikih, ki imajo serumske transaminaze > 3 ´ ZNM in obenem celokupni bilirubin > 2 ´ ZNM, je treba zdravljenje s trastuzumabom emtanzinom dokončno ukiniti. Pri zdravljenju bolnikov z jetrno okvaro moramo biti previdni. *Nevrotoksični učinki:* Bolnike je treba stalno klinično kontrolirati zaradi možnih znakov ali simptomov nevrotoksičnosti. *Disfunkcija levega prekata:* Bolniki, zdravljeni s trastuzumabom emtanzinom, imajo večje tveganje za pojav disfunkcije levega prekata. Pri bolnikih, zdravljenih s trastuzumabom emtanzinom, so opažali iztisni delež levega prekata (LVEF) < 40 %, zato je možno simptomatsko kongestivno srčno popuščanje. Pred uvedbo zdravljenja in tudi ob rednih intervalih med zdravljenjem je treba opraviti standardno preiskavo delovanja srca. V primerih disfunkcije levega prekata je treba odmerek preložiti ali zdravljenje prenehati, če je to potrebno. *Pljučna toksičnost:* Pri bolnikih z ugotovljeno interstincijsko boleznijo pljuč ali pnevmonitisom je priporočljivo zdravljenje s trastuzumabom emtanzinom dokončno ukiniti, razen v primeru pnevmonitisa zaradi obsevanja med adjuvantnim zdravljenjem, kjer je treba trastuzumab emtanzin dokončno ukiniti pri pnevmonitisu [3] 3. stopnje ali 2. stopnje brez odziva na standardno zdravljenje. Bolniki z dispnejo v mirovanju zaradi zapletov napredovale maligne bolezni, sočasnih bolezni in sočasnega obsevanja pljuč imajo lahko večje tveganje za pljučne neželene dogodke. *Z infundiranjem povezane reakcije:* Trastuzumab emtanzin ni raziskan pri bolnikih, pri katerih so predhodno zdravljenje s trastuzumabom trajno ukinili zaradi reakcij, povezanih z infundiranjem. Zdravljenje takšnih bolnikov s tem zdravilom ni priporočljivo. Pri bolnikih s hudimi reakcijami, povezanimi z infundiranjem, je treba zdravljenje prekiniti, dokler znaki in simptomi ne minejo. O ponovnem zdravljenju je treba presoditi glede na klinično oceno tega, kako huda je bila reakcija. Zdravljenje je treba dokončno ukiniti pri pojavu smrtno nevarnih reakcij, povezanih z infundiranjem. *Preobčutljivostne reakcije:* Trastuzumab emtanzin ni raziskan pri bolnikih, pri katerih so zdravljenje s trastuzumabom dokončno ukinili zaradi preobčutljivosti. Zdravljenje takšnih bolnikov s trastuzumabom emtanzinom ni priporočljivo. Bolnike je treba skrbno opazovati zaradi možnosti pojava preobčutljivostnih/alergijskih reakcij, ki imajo lahko enako klinično sliko kot reakcije, povezane z infundiranjem. V kliničnih študijah s trastuzumabom emtanzinom so zabeležili resne anafilaktične reakcije. Za takojšnjo uporabo morajo biti na voljo zdravila za zdravljenje takšnih reakcij in oprema za nujne primere. Pri dejanski preobčutljivostni reakciji je treba zdravljenje s trastuzumabom emtanzinom dokončno ukiniti. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Formalnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Študije presnove *in vitro* v človeških jetrnih mikrosomih kažejo, da se DM1 presnovi v glavnem s CYP3A4 in v manjši meri s CYP3A5. Izogniti se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 in trastuzumaba emtanzina, ker obstaja možnost večje izpostavljenosti DM1 in toksičnih učinkov. Razmisliti je treba o uporabi drugega zdravila, ki nima potenciala za zavrtje CYP3A4 ali pa je ta majhen. Če je sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 neizogibna, pride v poštev odložitev zdravljenja s trastuzumabom emtanzinom, dokler se močni zaviralec CYP3A4 ne odstrani iz obtoka, če je to mogoče. Če zdravljenja s trastuzumabom emtanzinom med sočasno uporabo močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče odložiti, je treba bolnike natančno kontrolirati zaradi možnih neželenih učinkov. **Neželeni učinki:** Neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z trastuzumabom emtanzinom: *Zelo pogosti:* okužba sečil, trombocitopenija, anemija, nespečnost, periferna nevropatija, glavobol, krvavitev, epistaksa, kašelj, dispneja, stomatitis, driska, bruhanje, navzea, zaprtost, suhost ust, bolečine v trebuhu, zvišanje transaminaz, mišično-skeletne bolečine, artralgija, mialgija, utrujenost, pireksija inastenija. *Pogosti:* nevtropenija, levkopenija, preobčutljivost na zdravilo, hipokaliemija, omotica, spremenjen okus, okvara spomina, suho oko, konjunktivitis, zamegljen vid, močnejše solzenje, disfunkcija levega prekata, hipertenzija, dispepsija, krvavitev iz dlesni, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zvišanje bilirubina v krvi, izpuščaj, srbenje, alopecija, bolezni nohtov, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, urtikarija, periferni edemi, mrzlica, in z infundiranjem povezane reakcije. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih: Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. **Verzija: 3.0/19**.

Vir: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kadcyla, dostopano maja 2020 na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information_sl.pdf.
* preživetje brez invazivne bolezni

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST
M-SI-00000008 • **Informacija pripravljena:** maj 2020
Dodatne informacije so na voljo pri:
Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13G, 1000 Ljubljana.

TNRD - trojno negativni rak dojk
* preživetje brez napredovanja bolezni in/ali celokupno preživetje

NOVA INDIKACIJA[1]

TECENTRIQ® + NAB-PAKLITAKSEL

POVEZANI Z NAMENOM PODALJŠANJA PREŽIVETJA* BOLNIKOV S TNRD

NOVI STANDARD ZDRAVLJENJA V PRVI LINIJI NAPREDOVALEGA TROJNO NEGATIVNEGA PD-L1 POZITIVNEGA RAKA DOJK

Prva imunoterapija, ki v kombinaciji z nab-paklitakselom podaljša preživetje brez napredovanja bolezni pri napredovalem PD-L1 pozitivnem trojno negativnem raku dojk.[2]

TECENTRIQ®
atezolizumab
POVEZANI Z NAMENOM

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVIL
TECENTRIQ 840 mg/1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

▼ **Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Kako poročati o neželenih učinkih, si poglejte skrajšani povzetek glavnih značilnosti zdravila pod "Poročanje o domnevnih neželenih učinkih".**

Ime zdravila: Tecentriq 840 mg/1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje. **Kakovostna in količinska sestava:** 840 mg: ena 14-ml viala s koncentratom vsebuje 840 mg atezolizumaba. 1200 mg: ena 20-ml viala s koncentratom vsebuje 1200 mg atezolizumaba. Po redčenju je končna koncentracija razredčene raztopine med 3,2 mg/ml in 16,8 mg/ml. Atezolizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 z inženirsko obdelano domeno Fc, ki je pridobljeno iz celic jajčnika kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA in deluje na ligand za programirano celično smrt 1 (PD-L1). **Terapevtske indikacije:** Urotelijski karcinom (840 mg in 1200 mg): Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim urotelijskim karcinomom, ki: so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine ali niso primerni za zdravljenje s cisplatinom in katerih tumorji izražajo PD-L1 v ≥ 5 %. Nedrobnocelični rak pljuč (le za 1200 mg): Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano kot prva linija zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP). Pri bolnikih z EGFR mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP je zdravilo Tecentriq v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano le, ko so izčrpana ustrezna tarčna zdravljenja. Nedrobnocelični rak pljuč (840 mg in 1200 mg): Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim NDRP, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo. Bolniki z EGFR mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP morajo pred uvedbo zdravila Tecentriq prejeti tudi tarčna zdravljenja. Nedrobnocelični rak pljuč (le za 1200 mg): Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z nab-paklitakselom in karboplatinom indicirano kot prva linija zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim NDRP, ki ni EGFR mutiran ali ALK pozitiven. Drobnocelični rak pljuč (le za 1200 mg): Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji s karboplatinom in etopozidom indicirano kot prva linija zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim drobnoceličnim rakom pljuč (DRP). Rak dojk (le za 840 mg): Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z nab-paklitakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim ali razsejanim trojno negativnim rakom dojk (TNRD), katerih tumorji izražajo PD-L1 v ≥ 1 % in predhodno še niso prejemali kemoterapije zaradi razsejane bolezni. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Tecentriq morajo uvesti in nadzorovati zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju raka. Testiranje PD-L1 pri bolnikih z urotelijskim karcinomom in TNRD: bolnike s predhodno nezdravljenim urotelijskim karcinomom in TNRD je treba za zdravljenje izbrati na podlagi tumorskega izražanja PD-L1, potrjenega z validirano preiskavo. Odmerjanje: *Zdravilo Tecentriq v monoterapiji:* 840 mg: priporočeni odmerek zdravila Tecentriq je 840 mg intravensko na vsaka dva tedna ali 1680 mg intravensko na vsake štiri tedne. 1200 mg: priporočeni odmerek zdravila Tecentriq je 1200 mg intravensko na vsake tri tedne. *Zdravilo Tecentriq v kombinaciji: Prva linija zdravljenja neploščatoceličnega NDRP: Zdravilo Tecentriq v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom:* Med uvodno fazo je priporočeni odmerek zdravila Tecentriq 1200 mg v intravenski infuziji, čemur sledijo bevacizumab, paklitaksel in nato karboplatin na tri tedne, skupno štiri ali šest ciklov. Uvodni fazi zdravljenja sledi faza vzdrževanja brez kemoterapije, med katero se na tri tedne uporabi zdravilo Tecentriq v odmerku 1200 mg v intravenski infuziji, ki mu sledi bevacizumab. *Zdravilo Tecentriq v kombinaciji z nab-paklitakselom in karboplatinom:* Med uvodno fazo je priporočeni odmerek zdravila Tecentriq 1200 mg v intravenski infuziji, čemur sledita nab-paklitaksel in nato karboplatin na vsake tri tedne, skupno štiri ali šest ciklov. Uvodni fazi zdravljenja sledi faza vzdrževanja brez kemoterapije, med katero se zdravilo Tecentriq v odmerku 1200 mg v intravenski infuziji aplicira na tri tedne. *Zdravilo Tecentriq v kombinaciji z nab-paklitakselom v 1. liniji razsejanega TNRD:* Priporočeni odmerek zdravila Tecentriq je 840 mg v intravenski infuziji, ki ji sledi 100 mg/m² nab-paklitaksela. V vsakem 28-dnevnem ciklu se zdravilo Tecentriq uporabi 1. in 15. dan, nab-paklitaksel pa 1., 8. in 15. dan. *Trajanje zdravljenja:* zdravljenje z zdravilom Tecentriq je priporočljivo nadaljevati, dokler je klinično koristno ali dokler se ne pojavijo neobvladljivi toksični učinki. *Zapozneli ali izpuščeni odmerki:* v primeru izpuščenega načrtovanega odmerka zdravila Tecentriq je treba odmerek dati čim prej. Umik dajanja zdravila je treba nato prilagoditi ustreznemu presledku med odmerki. *Prilagoditev odmerka med zdravljenjem:* odmerkov zdravila Tecentriq ni priporočljivo zmanjševati. *Zapoznitev odmerka ali prenehanje uporabe* glede na neželeni učinek je opisano v SmPC. Posebne populacije bolnikov: *Starejši:* glede na populacijsko farmakokinetično analizo bolnikom v starosti ≥ 65 let odmerka zdravila Tecentriq ni treba prilagoditi. Način uporabe: zdravilo Tecentriq je namenjeno za intravensko uporabo. Infuzij se ne sme dajati kot hiter intravenski odmerek ali bolus. Začetni odmerek zdravila Tecentriq je treba dati v 60 minutah. Če bolnik prvo infuzijo dobro prenese, je mogoče vse nadaljnje infuzije dati v 30 minutah. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na atezolizumab ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Sledljivost: Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba lastniško ime in številko serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti v bolnikovi dokumentaciji. Imunsko pogojeni neželeni učinki: Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem z atezolizumabom, je bila po prekinitvi atezolizumaba in uvedbi kortikosteroidov in/ali podpornega zdravljenja reverzibilna. Opazili so imunsko pogojene neželene učinke, ki vplivajo na več kot en organski sistem. Imunsko pogojeni neželeni učinki, povezani z atezolizumabom, se lahko pojavijo po zadnjem odmerku atezolizumaba. Pri sumu na imunsko pogojene neželene učinke je treba opraviti temeljito oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti kortikosteroide. Atezolizumab je treba trajno prenehati uporabljati pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 3. stopnje, ki se ponovijo, in pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 4. stopnje, z izjemo endokrinopatij, ki jih je mogoče nadzorovati z nadomestnimi hormoni. Imunsko pogojeni pnevmonitis: v kliničnih preskušanjih atezolizumaba so opažali primere pnevmonitisa, vključno s smrtnimi primeri. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa ter izključiti druge možne vzroke, razen imunsko pogojenega pnevmonitisa. Imunsko pogojeni hepatitis: v kliničnih preskušanjih atezolizumaba so opazili primere hepatitisa, nekatere s smrtnim izidom. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hepatitisa. Vrednosti AST, ALT in bilirubina je treba spremljati pred začetkom zdravljenja z atezolizumabom, redno med zdravljenjem in kot je potrebno glede na klinično oceno. Imunsko pogojeni kolitis: v kliničnih preskušanjih atezolizumaba so opažali primere diareje ali kolitisa. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov kolitisa. Imunsko pogojene endokrinopatije: v kliničnih preskušanjih atezolizumaba so opažali hipotiroidizem, hipertiroidizem, insuficienco nadledvičnih žlez, hipofizitis in sladkorno bolezen tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov endokrinopatij. Imunsko pogojeni meningoencefalitis: v kliničnih preskušanjih z atezolizumabom so opažali meningoencefalitis. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov meningitisa ali encefalitisa. V primeru meningitisa ali encefalitisa je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti ne glede na njuno stopnjo. Imunsko pogojene nevropatije: pri bolnikih, zdravljenih z atezolizumabom, so opažali miastenijski sindrom/miastenijo gravis ali Guillain-Barréjev sindrom, ki je lahko življenje ogrožujoč. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov motorične in senzorične nevropatije. V primeru miastenijskega sindroma/miastenije gravis ali Guillain-Barréjevega sindroma je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno prekiniti ne glede na njihovo stopnjo. Imunsko pogojeni pankreatitis: v kliničnih preskušanjih z atezolizumabom so opazili pankreatitis, vključno z zvišanjem amilaze in lipaze v serumu. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na akutni pankreatitis. Imunsko pogojeni miokarditis: v kliničnih preskušanjih z atezolizumabom so opazili miokarditis. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na miokarditis. Imunsko pogojeni nefritis: v kliničnih preskušanjih z atezolizumabom so opazili nefritis. Bolnike je treba nadzorovati glede sprememb v delovanju ledvic. Imunsko pogojeni miozitis: V kliničnih preskušanjih z atezolizumabom so opazili primere miozitisa, vključno s smrtnimi primeri. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na miozitis. Z infundiranjem povezane reakcije: pri zdravljenju z atezolizumabom so opažali z infundiranjem povezane reakcije. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 1. ali 2. stopnje, je treba hitrost infundiranja zmanjšati ali zdravljenje prekiniti. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 3. ali 4. stopnje, je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti. Bolniki, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 1. ali 2. stopnje, lahko še naprej prejemajo atezolizumab pod natančnim nadzorom; v poštev pride premedikacija z antipiretikom in antihistaminikom. Bolniki, ki niso bili vključeni v klinična preskušanja: v klinična preskušanja niso bili vključeni bolniki z naslednjimi stanji: z anamnezo avtoimunske bolezni, anamnezo pnevmonitisa, simptomatskimi možganskimi zasevki, okužbo z virusom HIV, s hepatitisom B ali hepatitisom C, pomembnimi srčno-žilnimi boleznimi ter bolniki z nezadostnim hematološkim delovanjem in delovanjem končnih organov. Prav tako v klinična preskušanja niso bili vključeni bolniki, ki so bili v obdobju 28 dni pred vključitvijo v študijo cepljeni z živim oslabljenim cepivom, ki so v obdobju 4 tednov pred vključitvijo v študijo dobili sistemska imunostimulacijska sredstva ali v obdobju 2 tednov sistemska imunosupresivna zdravila. Opozorilna kartica za bolnika: Vsi zdravniki, ki predpisujejo zdravilo Tecentriq, morajo biti dobro seznanjeni z Informacijami za zdravnika in Smernicami za vodenje bolnikov. Zdravnik, ki predpише zdravilo, se mora z bolnikom pogovoriti o tveganjih zdravljenja z zdravilom Tecentriq. Bolniku je treba dati Opozorilno kartico za bolnika in mu naročiti, naj jo ima vedno pri sebi. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Formalnih študij farmakokinetičnega medsebojnega delovanja zdravil z atezolizumabom niso izvedli. Ker se atezolizumab odstrani iz obtoka s katabolizmom, ni pričakovati presnovnih medsebojnih delovanj med zdravili. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov se je pred uvedbo atezolizumaba treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost atezolizumaba. Vendar pa se sistemske kortikosteroide ali druge imunosupresive lahko uporabi po začetku zdravljenja z atezolizumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **Neželeni učinki:** povzetek neželenih učinkov, ki so se v kliničnih preskušanjih pojavili bolnikom, zdravljenim z atezolizumabom. *Zelo pogosti*: okužba sečil, okužba pljuč, anemija, trombocitopenija, nevtropenija, levkopenija, hipotiroidizem, zmanjšan apetit, hipomagneziemija, periferna nevropatija, omotica, glavobol, kašelj, dispneja, navzea, bruhanje, diareja, zaprtost, izpuščaj, srbenje, alopecija, artralgija, bolečina v hrbtu, mišično-skeletna bolečina, zvišana telesna temperatura, utrujenost in astenija. *Pogosti*: zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zvišanje kreatinina v krvi, trombocitopenija, limfopenija, z infundiranjem povezane reakcije, hipotiroidizem, hipokaliemija, hiponatriemija, hiperglikemija, sinkopa, hipotenzija, pnevmonitis, hipoksija, zamašenost nosu, nazofaringitis, disfonija, bolečine v trebuhu, kolitis, disfagija, orofaringealna bolečina, stomatitis, disgevzija, zvišanje AST, zvišanje ALT, hepatitis, proteinurija, gripi podobna bolezen in mrzlica. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih: Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. **Verzija: 3.0/20. Informacija pripravljena:** junij 2020.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tecentriq, dostopano 24. 12. 2019 na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_sl.pdf. **2.** Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. N Engl J Med 2018; 379: 2108-2121.

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST
M-SI-00000037(v1.0) - Datum priprave: junij 2020.
Dodatne informacije so na voljo pri:
Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13G, 1000 Ljubljana

Roche