Virtualno spomladansko strokovno srečanje
Združenja za senologijo 2021

Združenje za senologijo Slovenije
Slovenian Senologic Society

Teme iz zgodnjega odkrivanja in kirurgije raka dojk

3. junij 2021

Predavatelji:

Oreste D. Gentilini, dr. med., Breast Surgery Unit, San Raffaele University Hospital, Milano, Italija

Katja Jarm, dr. med., Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana

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

Tjaša Oblak, dr. med., Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med., Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Mateja Krajc, dr. med., Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana

Prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med., Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana

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

Ana Blatnik, dr. med., Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana

Katja Kovše, 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, Eli Lilly, EwoPharma, Krka, Lek, MSD, Novartis, Pfizer, PharmaSwiss, Roche in Viatris.

Elektronska publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta na: www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov

Ljubljana, junij 2021

Združenje za senologijo Slovenije
Slovenian Senologic Society

Teme iz zgodnjega odkrivanja in kirurgije raka dojk

PROGRAM STROKOVNEGA SREČANJA, 3. junij 2021

16.00–16.05	**Pozdrav in uvod** Janez Žgajnar, Mateja Krajc
16.05–16.25	**Axillary management of breast cancer patients: Beyond the speed of SOUND** Oreste D. Gentilini, Breast Surgery Unit, San Raffaele University Hospital, Milano, Italija
16.25–16.35	Razprava
16.35–16.50	**Nevarnostni dejavniki za raka dojk, pomembni pri individualiziranem ocenjevanju ogroženosti** Katja Jarm
16.50–17.05	**Vpliv gostote žleznega tkiva dojk na oceno ogroženosti z rakom** Miloš Vrhovec
17.05–17.20	**Rak dojk kot večfaktorska bolezen – pomen poligenskega točkovalnika pri oceni ogroženost** Tjaša Oblak, Janez Žgajnar
17.20–17.35	**Računalniški/-a programi/orodja, namenjeni/-a ocenjevanju ogroženosti z rakom dojk** Mateja Krajc, Vesna Zadnik
17.35–17.50	**Strategija razvoja državnega presejalnega programa za raka dojk – možnost individualiziranega presejanja, odprta vprašanja** Kristijana Hertl
17.50–18.05	**Priporočila za obravnavo posameznikov z dedno pogojeno predispozicijo za razvoj raka dojk** Ana Blatnik
18.05–18.20	**Vloga samopregledovanja in kliničnega pregleda dojk pri zgodnjem odkrivanju raka dojk - ju še priporočamo in kdaj?** Katja Kovše
18.20–18.35	Razprava

ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij

vsak delovni dan od 8. do 15. ure
www.onko-i.si/strokovna_knjiznica

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 Viatris 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.

BIO0482020

Mylan Healthcare, farmacevtsko podjetje, d.o.o., Dolenjska cesta 242c, 1000 Ljubljana, www.viatris.com/sl-si

VIATRIS

Roche

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 adjuvantnimzdravljenjem 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 boiezni 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. *Ledvično 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. *Pediotrična 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 razmislitije 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. stopnjeali 2. stopnje brezodzivana standardnozdravljenje. Bolniki z dispnejov 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 etnega, 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 men 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 inasteniya. *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 nameč stalno spremljanje razmerja med konstmi 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 invazivnebolezni

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST
M-Si-00000169 (v 1.0) • **Informacija pripravljena: november 2020**
Dodatne informacije so na voljo pri:
Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13G, 1000 Ljubljana

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti, kar označuje navzdol obrnjen črni trikotnik. Tako bodo hitrejena voljo nove informacijeo njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Phesgo poročate v skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/14 in 27/17), na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si. Izpolnjenobrazec o domnevnem neželenem učinku zdravila pošljite nacionalnemu centru za farmakovigilanco na naslov Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)8 2000 510 ali na elektronski naslov h-farmakovigilanca@jazmp.si.
Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila.

Če bolnica med zdravljenjem z zdravilom Perjeta/Herceptin ali v 7 mesecih po prejemu zadnjega odmerka zdravila Perjeta/Herceptin zanosi, vas prosimo, da nosečnost takoj poročate podjetju Roche farmacevtska družba d.o.o. (na e-naslov: slovenia.drugsafety@roche.com ali po telefonu na številko 01 3602 606). Prosili vas bomo za dodatne informacije med izpostavljenostjo zdravilu Perjeta ali Herceptin v času nosečnosti in v prvem letu otrokovega življenja. S tem bomo v družbi Roche bolje razumeli varnost zdravil Perjeta in Herceptin in zagotovili ustrezne informacije zdravstvenim oblastem, zdravstvenim delavcem in bolnikom. Za dodatne informacije glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravil Perjeta in Herceptin.

Če bolnica med zdravljenjem z zdravilom Phesgo ali v 7 mesecih po prejemu zadnjega odmerka zdravila Phesgo zanosi, vas prosimo, da nosečnost takoj poročate podjetju Roche farmacevtska družba d.o.o. (na e-naslov: slovenia.drugsafety@roche.com ali po telefonu na številko 01 3602 606). Prosili vas bomo za dodatne informacije med izpostavljenostjo zdravilu Phesgo v času nosečnosti in v prvem letu otrokovega življenja. S tem bomo v družbi Roche bolje razumeli varnost zdravila Phesgo in zagotovili ustrezne informacije zdravstvenim oblastem, zdravstvenim delavcem in bolnikom.
Za dodatne informacije glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Phesgo.

Zdravilo Phesgo še ni krito iz obveznega zdravstvenega zavarovanja

Zadnji veljavni Povzetki glavnih značilnosti zdravil so dosegljivi v Registru zdravil Skupnosti na povezavi https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm?sort=a

Reference:
1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Phesgo https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201221150167/anx_150167_sl.pdf (dostopano maja 2021)
2. O´Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, et al., ESMO Breast 2020 (Abstract 800). https://cslide.ctimeetingtech.com/global_storage/media/content/breast2020/ANNONC_31_S2_Breast_2020_Final_LBA1_content_embargo.pdf (dostopano maja 2021)

HER2 – receptor za epidermalni rastni dejavnik tipa 2

DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO PRI:
Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13G, Ljubljana

Samo za strokovno javnost
Datum priprave informacije: maj 2021
M-SI-00000275 (v 1.0)

Nevarnostni dejavniki za raka dojk

Katja Jarm

Epidemiologija in register raka
Klicni center in register DORA
Senološka sekcija 3.6.2021

NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

Nespremenljivi (biološki)

Spremenljivi (življenjski slog)

NESPREMENLJIVI NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

Spol

Starost / staranje

Rasa

Prejšnji rak dojke, tudi neinvazivni

Družinska obremenitev

Dedne mutacije genov

Zgodnja menarha

Pozna menopavza

Benigne bolezni dojk (atipična hiperplazija)

SPREMENLJIVI NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

Ionizirajoče sevanje

Oralni kontraceptivi

Hormonska nadomestna terapija

Nosečnost, porod

Dojenje

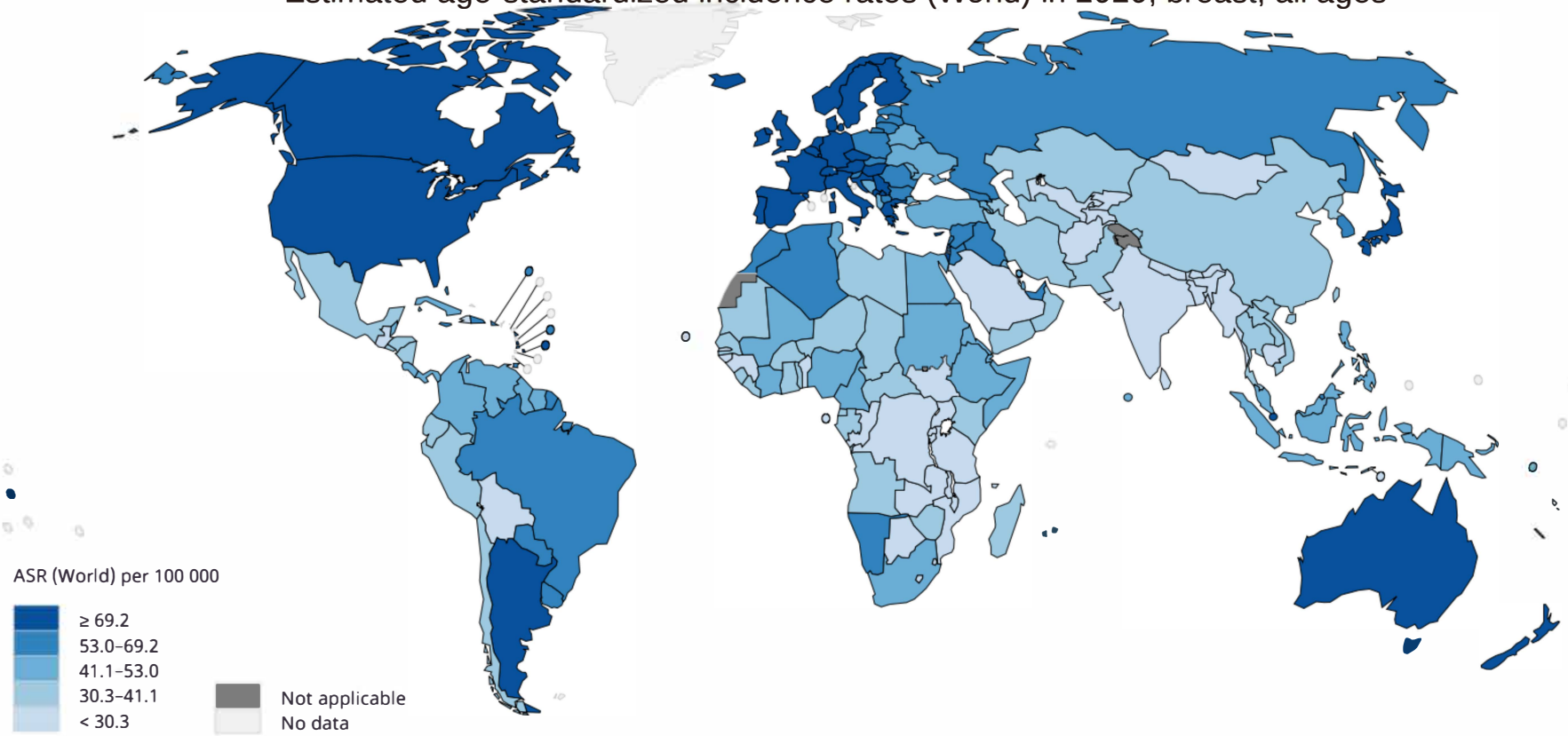
Gostota dojk

Alkohol

Prekomerna telesna teža

Telesna nedejavnost

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, breast, all ages



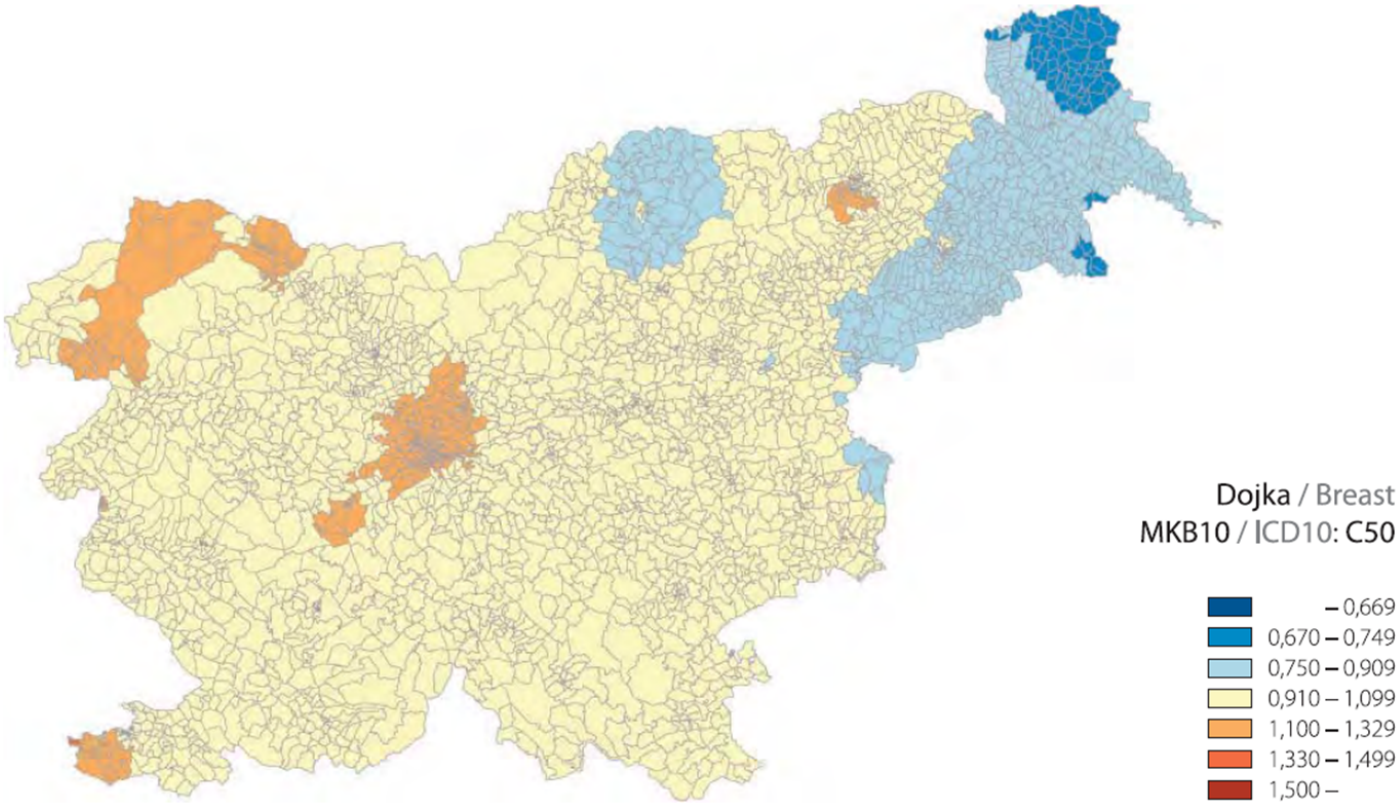
CANCER TODAY

World Health Organization

© International Agency for Research on Cancer 2021

Slika 7i: Zemljevid raka dojke pri ženskah po voliščih; prostorsko glajeni standardizirani količniki incidence, Slovenija 2005–2014.

Figure 7i: Map of female breast cancer by voting units; spatialy smoothed standardised incidence ratios, Slovenia 2005–2014.



Vir: Rak v Sloveniji, 2014

Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–129

Group 1	Carcinogenic to humans	121 agents
Group 2A	Probably carcinogenic to humans	89 agents
Group 2B	Possibly carcinogenic to humans	318 agents
Group 3	Not classifiable as to its carcinogenicity to humans	499 agents

Agents Classified by the *IARC Monographs*, Volumes 1–120

CAS No.	Agent	Group	Volume	Year[1]
	Estrogen therapy, postmenopausal (see Estrogen-only menopausal therapy)			
	Estrogen-only menopausal therapy	1	72, 100A	2012
	Estrogen-progestogen menopausal therapy (combined)	1	72, 91, 100A	2012
	Estrogen-progestogen oral contraceptives (combined) (NB: There is also convincing evidence in humans that these agents confer a protective effect against cancer in the endometrium and ovary)	1	72, 91, 100A	2012
000064-17-5	Ethanol in alcoholic beverages	1	96, 100E	2012
000536-33-4	Ethionamide	3	13, Sup 7	1987
000140-88-5	Ethyl acrylate	2B	39, Sup 7, 71	1999
000100-41-4	Ethylbenzene	2B	77	2000
000051-79-6	Ethyl carbamate (Urethane)	2A	7, Sup 7, 96	2010
000074-85-1	Ethylene	3	Sup 7, 60	1994

IARC Carcinogen Classification

GROUP	MEANING	AGENTS
1	Carcinogenic to humans	118 Includes tobacco, alcohol, and processed meat
2A	Probably carcinogenic to humans	75 Includes anabolic steroids, UV radiation, and red meat
2B	Possibly carcinogenic to humans	288 Includes coffee (urinary bladder), gasoline and nickel
3	Not classifiable as to its carcinogenicity to humas	503 Includes caffeine, tea, and acrylic fibers
4	Probably not carcinogenic to humans	1 Caprolactam (common synthetic polymer)

International Agency for Research on Cancer

World Health Organization

List of classifications by cancer sites with *sufficient* or *limited evidence* in humans, *IARC Monographs* Volumes 1–129[a]

Cancer site	Carcinogenic agents with *sufficient evidence* in humans	Agents with *limited evidence* in humans
Breast and female genital organs		
Breast	Alcoholic beverages Diethylstilbestrol Estrogen–progestogen contraceptives Estrogen–progestogen menopausal therapy	Dieldrin Digoxin Estrogen menopausal therapy Ethylene oxide Night shift work
	X-radiation, gamma-radiation	Polychlorinated biphenyls Tobacco smoking

https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf

Nespremenljivi nevarnostni dejavniki za raka dojk

- **Starost**

STAROST	< 50	Ref
	50-69	6,6 (6,5-6,7)
	60-69	9,2 (9,1-9,3)
	70-79	11,1 (10,0-10,3)
	> 80	10,1 (10,1-10,3)

- **Spol**

- **Telesna višina**

(za vsakih 5 cm za 3 % večja ogroženost) (RR=1,03 (1,01-1,04))

- **Družinska obremenitev**

ženske, pri katerih je sorodnica prvega reda (mati ali sestra) zbolela za RD, imajo dva- do trikrat večjo ogroženost z RD

Mother's age (years) at breast cancer	< 50	2.69 (2.29–3.15)
	≥ 50	1.88 (1.73–2.03)

- **Dedna mutacija genov BRCA1,2**

3 do 6 % RD

Breast Cancer Screening
IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 1

Nespremenljivi nevarnostni dejavniki za raka dojk

- **Prejšnji raki dojk**

  ženske, ki so že bile zdravljene zaradi RD, so dvakrat bolj ogrožene, da bodo ponovno zbolele

- **Nekatere benigne spremembe**

  ogroženost je odvisna od vrste sprememb in je največja pri tistih z atipično hiperplazijo

	Neepitelijska prolif.hiperplazija	**1,6 (1,4-1,7)**
	Epitelijska hiperplazija	1,5-2,0
	Atipična hiperplazija	2,5-4,0

- **Ionizirajoče sevanje**

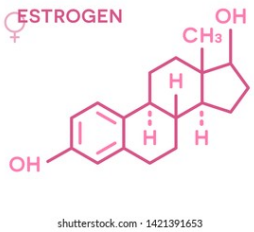
  večja ogroženost je odvisna predvsem od starosti v času izpostavljenosti; največjo so ugotovili pri tistih, ki so bile obsevane v času menarhe

- **Mamografska gostota dojk**

  večja ogroženost, če so dojke bolj goste (RR 1,6 (1,2-1,7))

Breast Cancer Screening
IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume

Reproduktivni nevarnostni dejavniki raka dojk



- **Starost ob prvi in zadnji menstruaciji**

  Z RD so bolj ogrožene ženske, ki so menstruacijo dobile mlade, izgubile pa so jo starejše (pri 15. letih RR 0,69 v primerjavi z 11. letom).

  44 % večje tveganje za RD, če menopavza pri 55 v primerjavi s 45.

  Operativna odstranitev jajčnikov in s tem umetna menopavza pri mlajših ženskah zmanjšuje ogroženost z RD (RR 0,89 (0,80-0,98)).

- **Rodnost**

  ženske, ki niso nikoli rodile, imajo do 2x večje tveganje za RD kot tiste, ki so rodile

  Neposredno po porodu tveganje za RD okoli 25 % večje. Vsak porod zmanjša RR za 7 %.

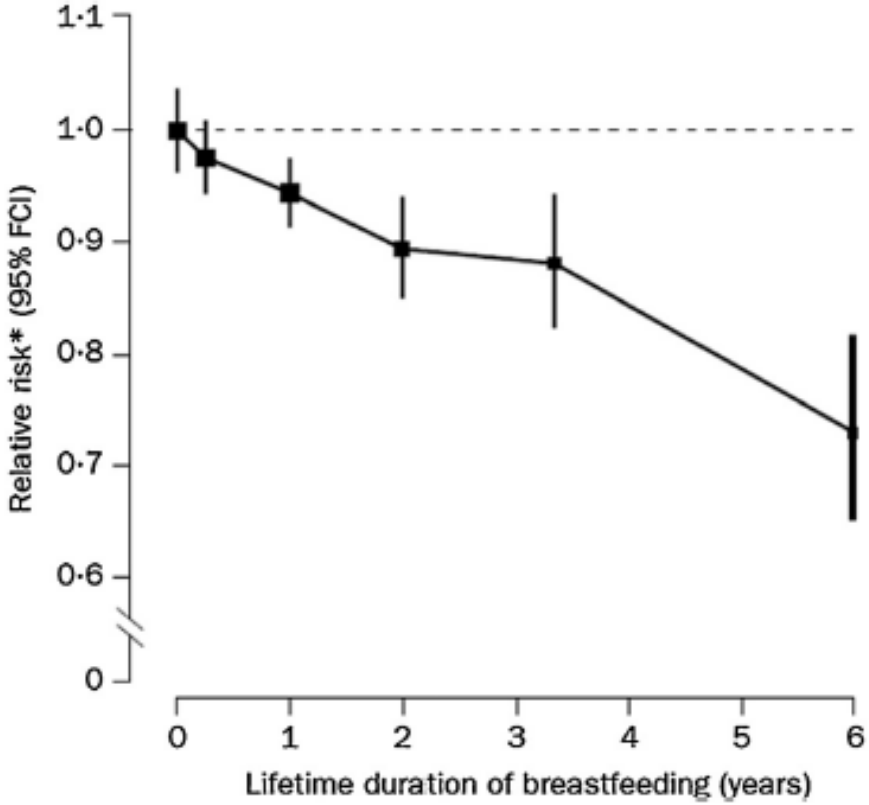
- **Starost ob prvem porodu**

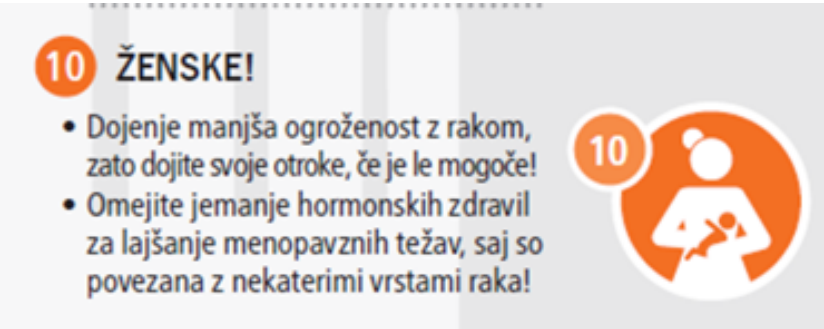
  ženske, ki prvič rodijo po 30. letu, imajo za 1,2 – 2,3 krat večje tveganje za RD od tistih, ki rodijo pred 20. letom starosti

- **Dojenje**

  relativno tveganje RD se zmanjša za 4,3 % na vsakih 12 mesecev dojenja

Breast Cancer Screening
IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 15





SCOCCIANTI ET AL, CANCER EPIDEMIOLOGY 2015

Hormonski nevarnostni dejavniki raka dojk

- **Oralni kontraceptivi**

Po 10. letih jemanja je tveganje za 24 % večje.
Na ogroženost ne vpliva starost ob začetku, doza in vrsta OK.
10 let po prenehanju jemanja niso bolj ogrožene z RD
raki, ki jih odkrijejo pri jemalkah, so večinoma omejeni

Breast Cancer Screening
IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 15

Kanadys W, Barańska A, Malm M, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Janiszewska M, Jędrych M. Use of Oral Contraceptives as a Potential Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies Up to 2010. Int J Environ Res Public Health. 2021

- **RR 1.01 [0.95-1.07]**
- **VEČJA OGROŽENOST: OK pred prvo nosečnostjo (OR 1,14 (1,01-1,28) in uporaba OK več kot 5 let (1,09 (1,01-1,18).**

Hormonski nevarnostni dejavniki raka dojk

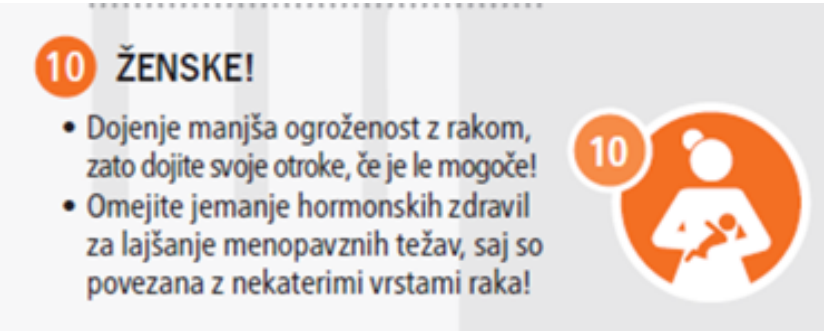
- **Nadomestno zdravljenje menopavznih težav s hormoni**

  večje relativno tveganje RD pri ženskah v času jemanja hormonov (2x) in v obdobju do 5 let po prenehanju jemanja (RR 1,35),

  pri dolgotrajnih uporabnicah (>5 let) je RR 1,34 še 5-10 let po prenehanju

Breast Cancer Screening
IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume

Postmenopausal hormone use	None	1.0 (reference)
	Estrogen only[a]	1.18 (1.08–1.30)
	Combined estrogen–progestogen[a] for > 5 years	1.63 (1.22–2.18)



Dejavniki življenskega sloga

- **Alkohol**

- **Debelost**

ženske, ki so debele po menopavzi, so za 20–100 % bolj ogrožene z RD kot tiste, ki imajo normalno telesno težo

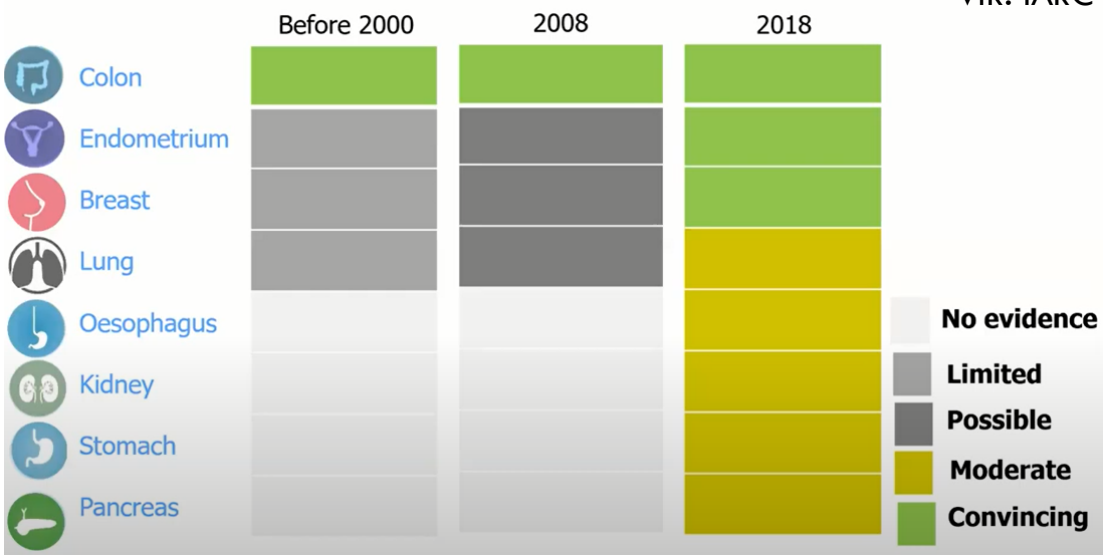
Lifestyle factors		
Alcohol consumption	Per 12 g/day	1.12 (1.09–1.14)
	Premenopausal	1.09 (1.01–1.17)
	Postmenopausal	1.08 (1.05–1.10)
Tobacco smoking (pack–years)	≥ 20	1.28 (1.17–1.39)
Weight increase (per 5 kg/m² increase in BMI)	Postmenopausal	1.12 (1.08–1.16)
	Premenopausal	0.92 (0.88–0.97)
Physical activity, high vs low (METs)	Premenopausal	0.87 (0.84–0.92)
	Postmenopausal	0.77 (0.72–0.84)
	Moderate physical activity (3–5.9 METs)	0.81 (0.72–0.92)

Dejavniki življenskega sloga

- **Telesna dejavnost**

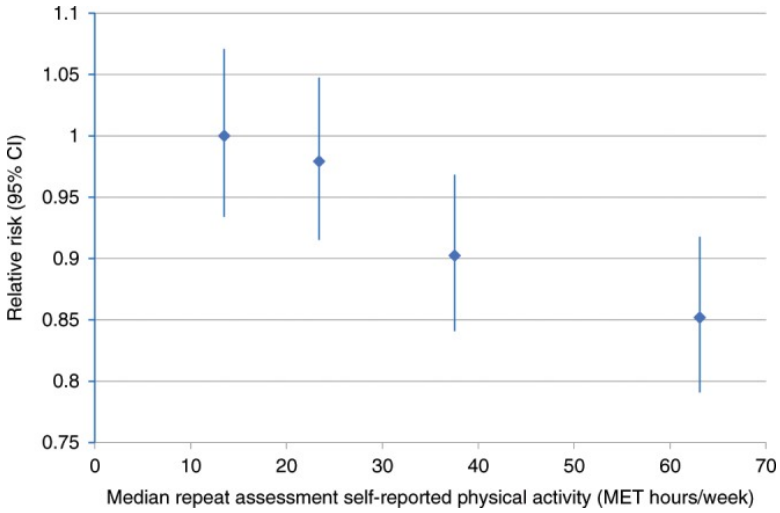
predvsem pri deklicah povzroča poznejšo menarho ali pa pogostejše anovulatorne menstruacijske kroge in jih s tem varovala pred kasnejšim RD,
pri pomenopavznih ženskah znižuje raven estrogenov neposredno in posredno prek TT

VIR: IARC



Risk Factor	Author and Year	Type of Study	Effect on Risk of Premenopausal Breast Cancer	Comparator	Magnitude of Risk (95% CI)
Physical Activity					
	Wu et al 2013[31]	Meta-analysis	Reduced	"Highest" vs. "lowest" categories of amount of physical activity	RR 0.77 (0.72–0.84)
	Hardefeldt et al 2018[32]	Meta-analysis	Reduced	Effect of "any" exercise intervention vs. "none"	OR 0.79 (0.73–0.87)
	Chen et al 2019[33]	Meta-analysis	Reduced	Effect of "any" exercise intervention vs. "none"	RR 0.83 (0.79–0.87)

Daly et all, Breast cancer TT 2021



Guo BJC, 2020

12 NASVETOV PROTI RAKU

Evropski kodeks proti raku 2014

1 NE KADITE!

- Ne kadite in ne uporabljajte tobačnih izdelkov v kakršnikoli obliki!
- Kadilci, čim prej opustite kajenje!

2 NE KADITE V NAVZOČNOSTI DRUGIH!

- Vaše kajenje lahko škoduje zdravju ljudi v vaši okolici!
- Ne kadite doma, na delovnem mestu ali v javnih prostorih!

3 VZDRŽUJTE ZDRAVO, NORMALNO TELESNO TEŽO!

- Debelost ogroža z rakom debelega črevesa in danke in številnimi drugimi rakavimi boleznimi.
- Vzdržujte normalno težo z uravnoteženo prehrano z veliko zelenjave in sadja in s telesno dejavnostjo!

4 VSAK DAN BODITE TELESNO DEJAVNI!

- Omejite čas, ki ga preživite sede!
- Udejstvujte se v raznih dejavnostih (hitra hoja, tek, kolesarjenje, plavanje, tek na smučeh)!

5 PREHRANJUJTE SE ZDRAVO!

- Jejte veliko polnozrnatih izdelkov, stročnic, zelenjave in sadja!
- Ne jejte preveč kalorične hrane (z veliko sladkorja in mastnih živil) in se izogibajte sladkim pijačam!
- Izogibajte se mesnim izdelkom in jejte manj rdečega mesa in preslanih živil!

6 OMEJITE VSE VRSTE ALKOHOLNIH PIJAČ!

- Za preprečevanje raka je najbolje, da alkoholnih pijač sploh ne pijete.
- Če že kaj popijete, potem moški lahko največ dve enoti alkoholnih pijač dnevno, ženske pa samo eno (enota pomeni 8–10 g etanola oz. kozarec vina, piva ali šilce žgane pijače).

7 PREVIDNO SE SONČITE!

- Sončite se pred enajsto uro dopoldne in po tretji uri popoldne; uporabljajte zaščitna oblačila in kreme. Pazite, da vas, še posebej pa otrok, ne opeče sonce!
- Tudi sončenje v solarijih ni varno, saj je učinek podoben kot pri soncu.

8 NA DELOVNEM MESTU SE ZAŠČITITE PRED NEVARNIMI SNOVMI, KI POVZROČAJO RAKA!

- Pozanimajte se, s kakšnimi snovmi imate opravka na delovnem mestu!
- Upoštevajte navodila za varnost in zdravje pri delu!

9 VARUJTE SE PRED IONIZIRAJOČIM SEVANJEM!

- Kjer je v zemljišču več radioaktivnega elementa radona, lahko prodira v stavbe - v bivalne in delovne prostore.
- Redno zračenje pomembno zmanjša koncentracijo radona v prostorih in je zaščita pred nastankom pljučnega raka.

10 ŽENSKE!

- Dojenje manjša ogroženost z rakom, zato dojite svoje otroke, če je le mogoče!
- Omejite jemanje hormonskih zdravil za lajšanje menopavznih težav, saj so povezana z nekaterimi vrstami raka!

11 POSKRBITE, DA BODO VAŠI OTROCI CEPLJENI PROTI:

- hepatitisu B (novorojenčki)!
- humanim papilomskim virusom (HPV) (deklice)!

12 UDELEŽUJTE SE ORGANIZIRANIH PRESEJALNIH PROGRAMOV!

- Po 50. letu starosti opravite test na prikrito krvavitev v blatu, ki vam ga omogoča program **SVIT**!
- Ženske, redno hodite h ginekologu na pregled celic v brisu materničnega vratu! Če dobite vabilo na pregled v programu **ZORA**, se nanj nemudoma odzovite!
- Ženske, starejše od 50 let, se naročite na preventivni mamografski pregled. Če dobite vabilo programa **DORA**, se odzovite vabilu!

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

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!

Akynzeo® se distribuira pod licenco
Helsinn Healthcare SA, Švica.

HELSINN
Building quality cancer care together

PharmaSwiss
Choose More Life

Samo za strokovno javnost!
AKY0920-02, September 2020

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

Dora
DRŽAVNI PRESEJALNI PROGRAM ZA RAKA DOJK

Vpliv gostote železnega tkiva dojk na oceno ogroženosti z rakom

MILOŠ VRHOVEC DR.MED, SPECIALIST RADIOLOGIJE

DRŽAVNI PRESEJALNI PROGRAM ZA RAKA DOJK DORA

Današnje teme

1. Vpliv gostote žleznega tkiva dojk na oceno ogroženosti z rakom
2. Načini ocene gostote žleznega tkiva dojke
3. Vpliv različnih načinov ocene gostote na ogroženost

Vpliv gostote železnega tkiva dojk na oceno ogroženosti z rakom

- Wolfe je l.1976 opisal povezavo med mamografskimi denzitetami in povečanim tveganjem za raka dojk
- 2 vpliva goste strukture dojk:
  - Goste dojke ali dojke z >75% železnega tkiva predstavljajo 4-6x večje tveganje
  - Zmanjšuje vidljivost lezij (manjši vpliv ob prehodu na digitalno mamografijo)
- Različne metode ocenjevanja gostote železnega tkiva:
  - **2D** ali **3D** metode
  - Vizualne: **BI-RADS, VAS (Boyd)**
  - Pol-avtomatske: **Cumulus, Madena**
  - Avtomatske: **Volpara, Quantra, Densitas, SXA** in **ImageJ**
- Najbolj razširjena je ocena po BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System)
  - *Subjektivna in „zamudna“*

Prejšnje izdaje BI-RADS

1.-3.IZDAJA (1993-98)

Kvalitativna ocena v obliki štirih kategorij:

1. Dojki sta skoraj v celoti maščobne strukture
2. Dojki vsebujeta posamezna področja žleznega tkiva
3. Dojki sta heterogene pretežno žlezne strukture, kar lahko zniža senzitivnost mamografije
4. Dojki sta izrazito goste strukture, kar lahko zakrije lezijo na mamografiji

4.IZDAJA (2003)

Revizija ocene gostote žleznega tkiva dojke, s prehodom na kvantitativno oceno:

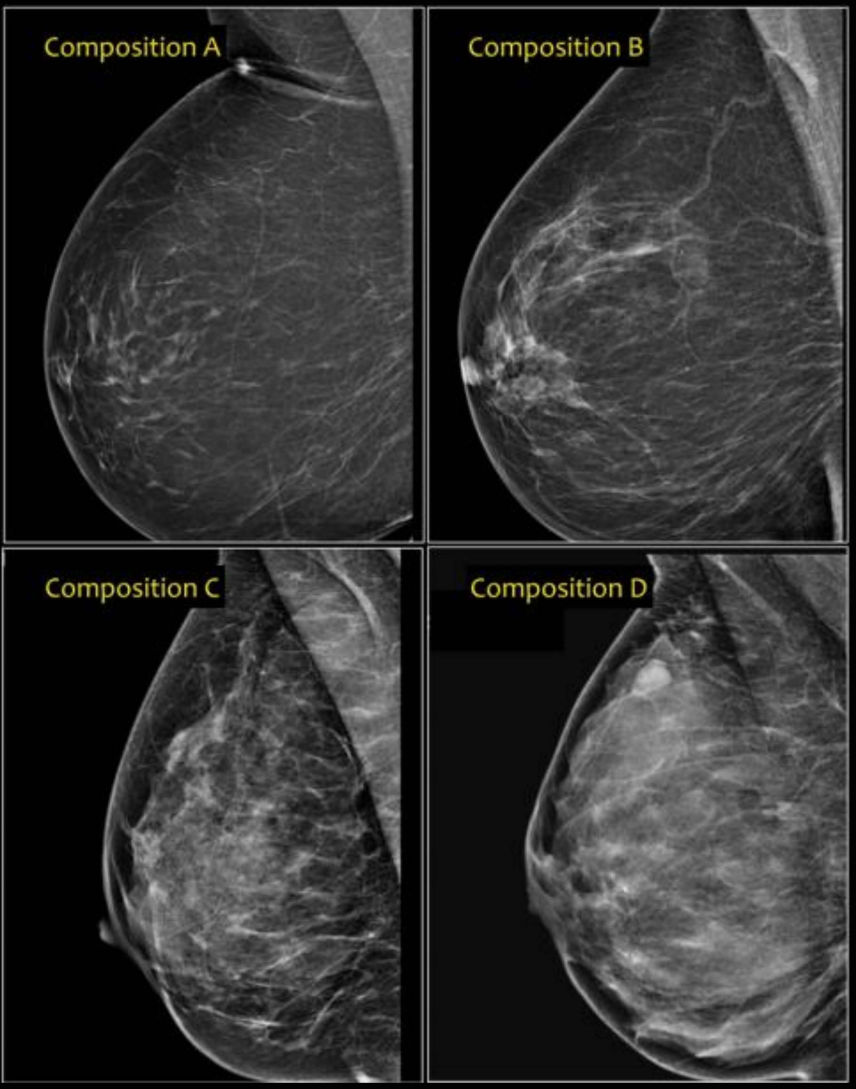
1. Dojki sta skoraj v celoti maščobne strukture (<25% žleznega tkiva)
2. Dojki vsebujeta posamezna področja žleznega tkiva (25 – 50% žleznega tkiva)
3. Dojki sta heterogene pretežno žlezne strukture, kar lahko zakrije manjše lezije (50 – 75% žleznega tkiva)
4. Dojki sta izrazito goste strukture, kar lahko zmanjša senzitivnost mamografije (>75% žleznega tkiva)

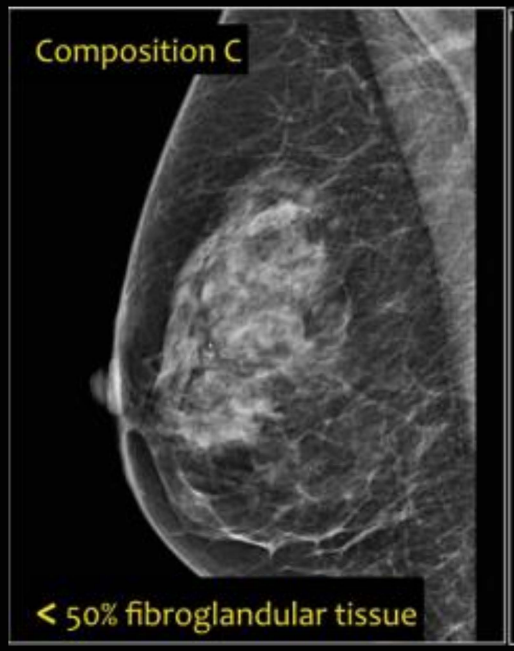
- Raziskave na področju gostote žleznega tkiva so uporabljale % vrednosti
- Doseči bolj enakomerno razporeditev po posameznih kategorijah

BI-RADS 5.izdaja (2013)

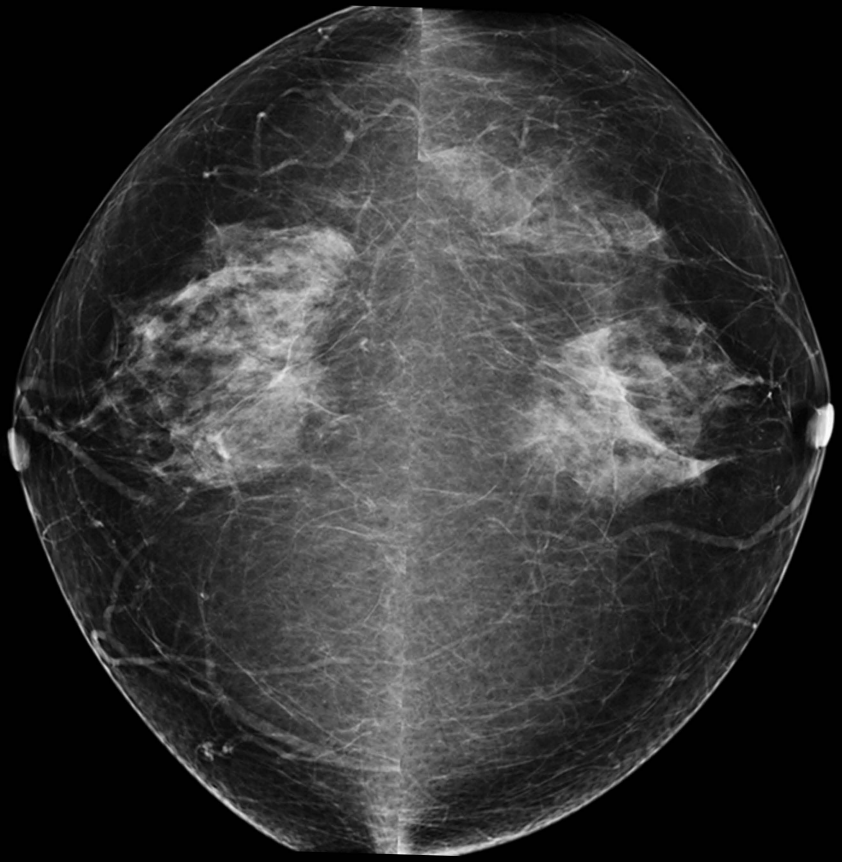
- Vrnitev na kvalitativno oceno
- Poudarek na vplivu gostejšega železnega tkiva na zakrivanje lezij
- Ohranjene štiri kategorije:
  A. Dojki sta skoraj v celoti maščobne strukture
  B. Dojki vsebujeta posamezna področja železnega tkiva
  C. Dojki sta heterogene pretežno žlezne strukture, kar lahko zakrije manjše lezije
  D. Dojki sta izrazito goste strukture, kar lahko zmanjša senzitivnost mamografije

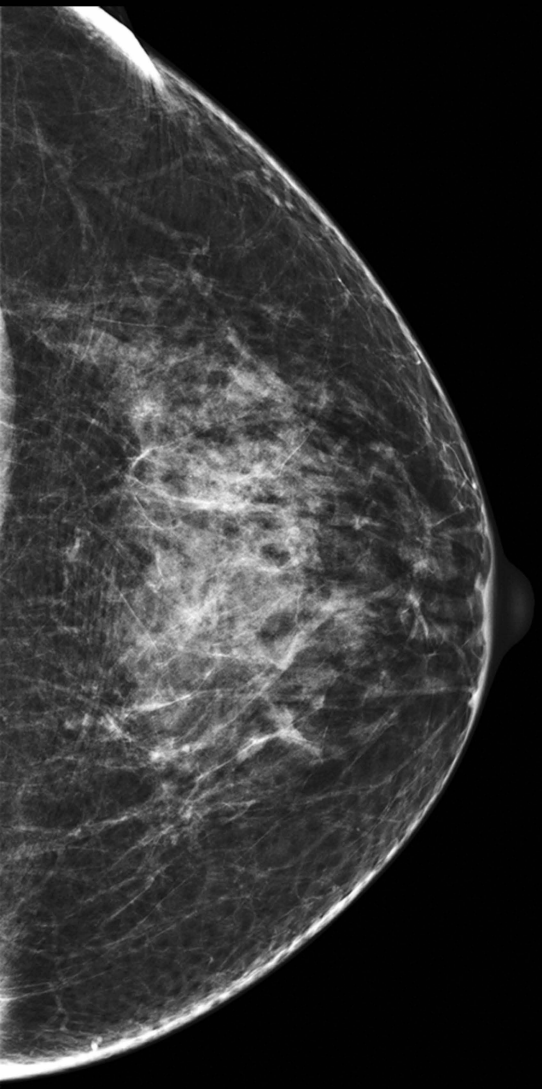
- **Večji delež žensk v C kategoriji oz. gostih dojk**

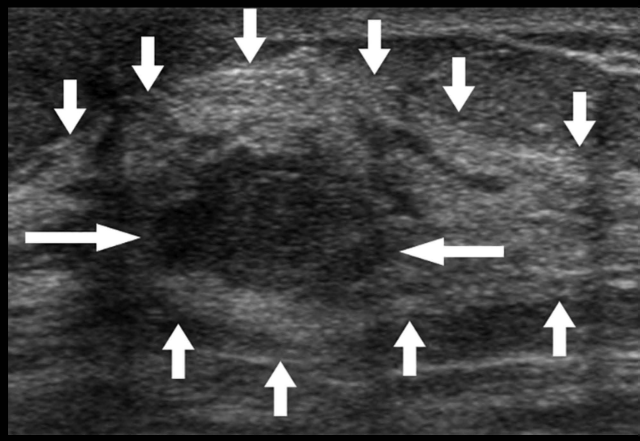

Composition A
Composition B
Composition C
Composition D


Composition C
< 50% fibroglandular tissue

Composition C
> 50% fibroglandular tissue







Druge 2D metode ocenjevanja

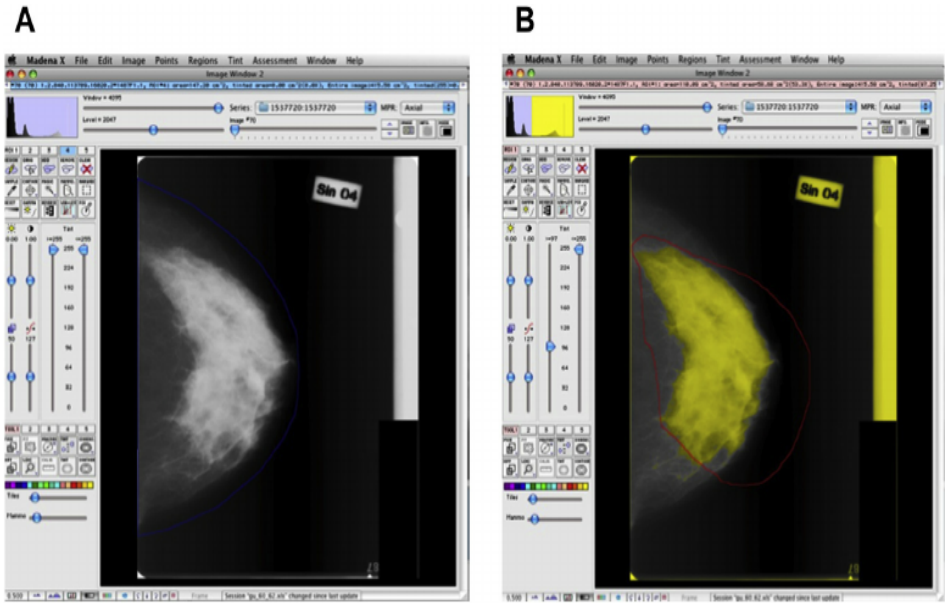
VIZUALNE

Boyd VAS:

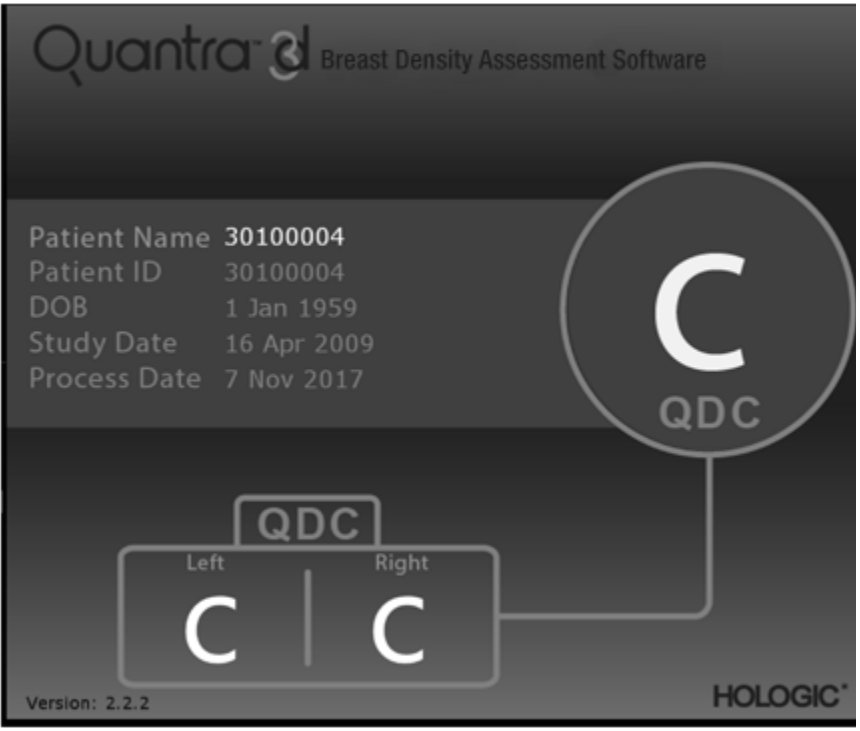
- Kontinuirana vrednost
- 6 razredov:
  - 0%
  - <10%
  - 10-25%
  - 25-50%
  - 50-75%
  - >75%

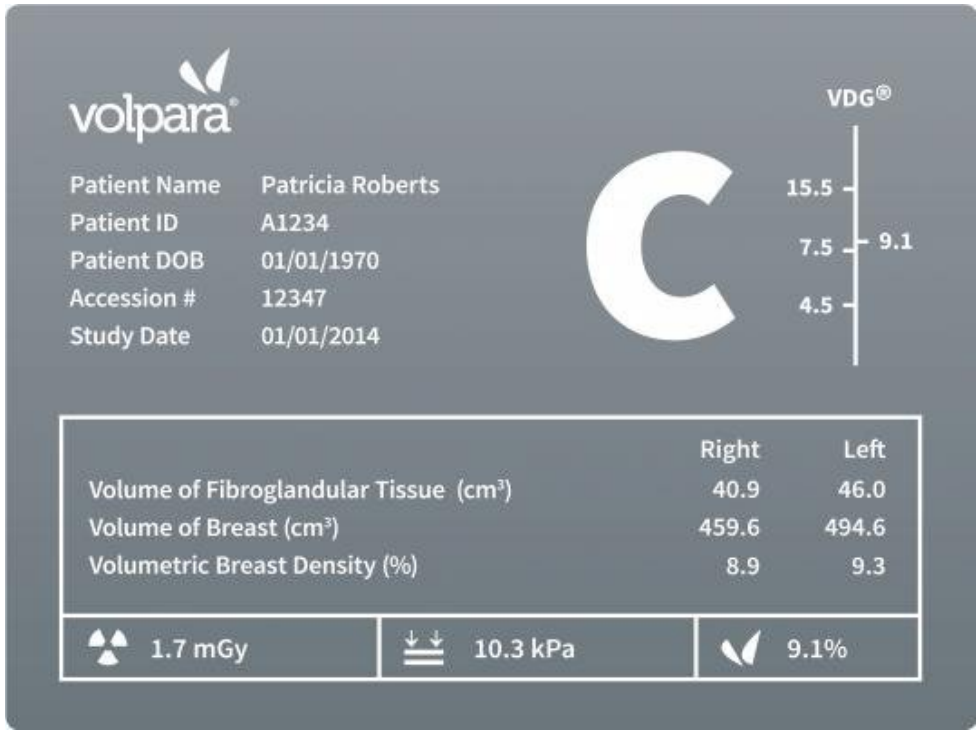
POL-AVTOMATSKE

Cumulus

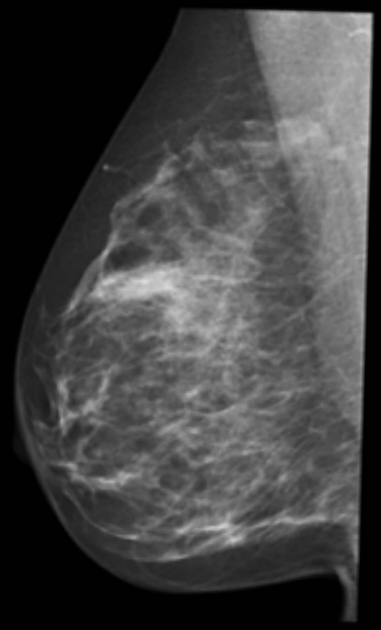


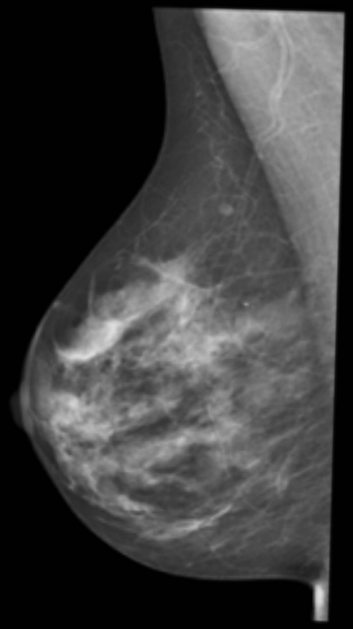
Avtomatske 3D metode ocenjevanja





densitas





% Density	44%	48%
4th Ed. Category	2	2
5th Ed. Category	B	C

Vilmun BM et al. **Impact of adding breast density to breast cancer risk models: A systematic review.** Eur J Radiol. 2020 Jun;127:109019

- Sistematski pregled študij o vplivu gostote dojk na ogroženost, vključenih 12 študij
- 4x Gail-ov model, 4x Tyrer-Cuzik-ov model in 5x lastni novi modeli
- Različne metode merjenja gostote
- 11 študij navedlo natančnost razlikovanja med visoko/nizko ogroženimi v obliki AUC
  - AUC 0.5 = naključno razlikovanje
  - AUC 1 = popolno razlikovanje
- 1 študija navedla kalibracijo modela v obliki razmerja med opazovanim/pričakovanim dogodkom (razmerje O/E)
  - Dober model ima O/E ≈ 1
- Vse študije z izjemo 1 so vključevale ženske pred in pomenopavzi
- 9 študij je opazovalo pojav invazivnega karcinoma od teh 4 tudi predinvazivne oblike

Vilmun BM et al. **Impact of adding breast density to breast cancer risk models: A systematic review.** Eur J Radiol. 2020 Jun;127:109019

- AUC pred uporabo gostote dojk 0.51 – 0.65 (0.8*)
- AUC po dodani gostoti dojk v model 0.59 – 0.72 (0.85*)
- 7/11 študij poročalo o statistično značilno zvišani vrednosti AUC (0.03 – 0.14)
  - 4/11 študij ni poročalo o statistično značilno zvišani AUC (0.01 – 0.06)
- Sprememba AUC glede na metodo ocene gostote dojk:
  - VAS ↑ AUC 0.04 – 0.11
  - Polavtomatske metode ↑ AUC 0.01 – 0.03
  - Avtomatske metode ↑ AUC 0.02 – 0.14
- Samo 1 študija uporabljala oceno po BI-RADS

Vilmun BM et al. **Impact of adding breast density to breast cancer risk models: A systematic review.** Eur J Radiol. 2020 Jun;127:109019

- Različni dejavniki tveganja za različne podtipe rakov
- Vpliv BMI na ogroženost
- Natančnost modela odvisna od kakovosti vstopnih podatkov
- Potreba po standardiziranem poročanju o modelih ki ocenjujejo ogroženost
- Dober model zniža število intervalnih rakov in umrljivost

Povzetek

- Gostota žleznega tkiva vpliva na ogroženost za raka dojk
- Dodajanje gostote v modele izboljša njihovo „natančnost“
- Prostor za izboljšave modelov
- V teku kohortne študije, ki zbirajo podatke o številnih dejavnikh tveganja: KARMA, PROCAS 2, WISDOM, MyPeBS in PRISMA

HVALA ZA POZORNOST

Za zdravljenje odraslih bolnikov z germinalnimi mutacijami gena BRCA s HR+/HER2- ali trojno negativnim lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke.*

TALZENNA®
talazoparib

Zdaj jim lahko ponudite več

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA
Talzenna 0,25 mg, 1 mg trde kapsule

Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih. **Sestava in oblika zdravila:** Ena trda kapsula vsebuje talazoparibijev tosilat v količini, ki ustreza 0,25 mg oz. 1 mg talazopariba. **Indikacije:** Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z germinalnimi mutacijami genov BRCA1 ali BRCA2, ki imajo lokalno napredovalega ali metastatskega HER2 negativnega raka dojk. Bolniki so se morali predhodno že zdraviti z antraciklinom in/ali taksanom v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja lokalno napredovale ali metastatske bolezni, razen če za to zdravljenje niso bili primerni. Bolniki z rakom dojk, pozitivnim na hormonske receptorje (HR), so se morali predhodno zdraviti z endokrinim zdravljenjem ali pa so morali biti neprimerni za endokrino zdravljenje. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Bolnike je treba izbrati na podlagi prisotnosti škodljivih ali domnevno škodljivih germinalnih mutacij gena BRCA, ki jih z validirano preskusno metodo določi izkušen laboratorij. Odmerjanje: Priporočeni odmerek je 1 mg enkrat na dan do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti. *Izpuščeni odmerek:* Če bolnik bruha ali izpusti odmerek, ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji predpisani odmerek mora vzeti ob običajnem času. *Prilagajanja odmerkov:* Za obvladovanje neželenih učinkov je treba glede na resnost in klinično sliko razmisliti o prekinitvi zdravljenja ali zmanjšanju odmerka (glejte preglednico 2 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (PGZZ)). Za priporočena zmanjšanja odmerka glejte preglednico 1 v PGZZ. *Sočasno zdravljenje z zaviralci P-glikoproteina (P-gp):* Med zdravljenjem se je treba izogibati sočasni uporabi močnih zaviralcev P-gp. Sočasna uporaba pride v poštev šele po skrbni oceni morebitnih koristi in tveganj. Posebne populacije: *Okvara jeter:* Pri bolnikih z blago okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno, pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter zdravilo uporabljamo samo, če korist odtehta morebitno tveganje, bolnika pa je treba skrbno spremljati glede delovanja jeter in neželenih učinkov. *Okvara ledvic:* Pri bolnikih z blago okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno, pri bolnikih z zmerno okvaro je priporočeni začetni odmerek 0,75 mg enkrat na dan, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa 0,5 mg enkrat na dan. Zdravila niso preučevali pri bolnikih s CrCl < 15 ml/min ali bolnikih, ki potrebujejo hemodializo. *Starejši bolniki:* Prilagajanje odmerka ni potrebno. *Pediatrična populacija*: Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. Način uporabe: Peroralna uporaba. Kapsulo je treba pogoltniti celo in se je ne sme odpirati ali raztapljati, lahko se jemlje s hrano ali brez nje. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, dojenje. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Mielosupresija: Poročali so o mielosupresiji, ki je zajemala anemijo, levkopenijo/nevtropenijo in/ali trombocitopenijo. Zdravljenja ne smemo začeti, dokler bolnikine okrevajo po hematološki toksičnosti, ki je posledica predhodnega zdravljenja. Treba je sprejeti previdnostne ukrepe za rutinsko spremljanje hematoloških parametrov ter znakov in simptomov, povezanih z anemijo, levkopenijo/nevtropenijo in/ali trombocitopenijo. Mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija (MDS/AML): Pri bolnikih, ki so prejemali zaviralce PARP, vključno s talazoparibom, so poročali o MDS/AML. Ob izhodišču je treba pregledati celotno krvno sliko in bolnike med zdravljenjem mesečno spremljati glede znakov hematološke toksičnosti. Če potrdimo MDS/AML, je treba zdravljenje s talazoparibom prekiniti. Kontracepcija pri ženskah v rodni dobi: Če zdravilo dajemo nosečnicam, lahko škoduje plodu. Nosečnice je treba seznaniti z morebitnim tveganjem za plod. Ženske v rodni dobi med prejemanjem zdravila ne smejo zanositi in ob začetku zdravljenja ne smejo biti noseče, zato je treba pred zdravljenjem opraviti test nosečnosti. Bolnice morajo med zdravljenjem in še vsaj 7 mesecev po koncu zdravljenja uporabljati visokoučinkovito metodo kontracepcije. Bolnikom s partnerkami v rodni dobi ali nosečimi partnerkami je treba svetovati, naj med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Učinkovine, ki lahko vplivajo na koncentracije talazoparibа v plazmi: *Zaviralci P-gp:* Sočasni uporabi močnih zaviralcev P-gp (med drugim amjodarona, karvedilola, klaritromicina, kobicistata, darunavirja, dronedarona, eritromicina, indinavirja, itrakonazola, ketokonazola, lapatiniba, lopinavirja, propafenona, kinidina, ranolazina, ritonavirja, sakvinavirja, telaprevirja, tipranavirja in verapamila) se je treba izogibati. Če se sočasnemu dajanju ni mogoče izogniti, je treba zmanjšati odmerek talazoparibа. *Induktorji P-gp:* Pri sočasnem dajanju z rifampicinom prilagajanje odmerka ni potrebno. Drugi induktorji (med drugim karbamazepin, fenitoin in šentjanževka) lahko zmanjšajo izpostavljenost talazoparibu. *Zaviralci BCRP:* Učinka *in vivo* niso preučevali. Sočasni uporabi močnih zaviralcev BCRP (med drugim kurkumina in ciklosporina) se je treba izogibati. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi med prejemanjem zdravila ne smejo zanositi in ob začetku zdravljenja ne smejo biti noseče. Pred začetkom, med zdravljenjem in vsaj 7 mesecev (ženske v rodni dobi) oziroma 4 mesece (moški s partnerkami v rodni dobi/nosečimi partnerkami) po koncu zdravljenja je treba uporabljati visoko učinkovite kontracepcijske metode. Zdravilo lahko škoduje plodu, zato se naj ne uporablja pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Dojenje med zdravljenjem in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku ni priporočljivo. Zdravilo lahko oslabi plodnost pri moških s sposobnostjo razmnoževanja. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: trombocitopenija, anemija, nevtropenija, levkopenija, pomanjkanje apetita, omotica, glavobol, bruhanje, diareja, navzea, bolečina v trebuhu, alopecija, utrujenost. **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:** 03.09.2020

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

*Bolniki so se morali predhodno že zdraviti z antraciklinom in/ali taksanom v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja lokalno napredovale ali metastatske bolezni, razen če bolniki za to zdravljenje niso bili primerni. Bolniki z rakom dojk, pozitivnim na hormonske receptorje, so se morali predhodno zdraviti z endokrinim zdravljenjem ali pa so morali biti neprimerni za endokrino zdravljenje.

BRCA = (breast cancer susceptibility gene) gen dovzetnosti za rak dojk, **HR+/HER2-** = pozitiven na hormonske receptorje in negativen na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2. Literatura: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Talzenna, 3.9.2020.

Pfizer

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

Samo za strokovno javnost. Datum priprave: maj 2021.
PP-TAL-EEP-0005

IBRANCE®
palbociklib

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 bo odo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce napro šamo, 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 palbociklib a in 56 mg, 74 mg ali 93 mg laktoze (v obliki monohidrata). (2) Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg, 100 mg ali 125 mg palbociklib a. **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 na dan 21 zaporednih dni, sledi 7 dni brez zdravljenja (shema 3/1), celotni ciklus 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 dati v skladu s shemo odmerjanja, ki je navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (PGZZ). Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je priporočeni odmerek fulvestranta 500 mg intramuskularno 1., 15. in 29. dan ter nato enkrat na mesec, glejte PGZZ za fulvestrant. Prilagajanja odmerkov: Za prilagajanja odmerkov zaradi hematološke toksičnosti glejte preglednico 2, zaradi nehematološke toksičnosti pa preglednico 3 v PGZZ-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 na dan po shemi 3/1. *Pediatrična populacija:* Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, ni bila dokazana. 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 grenivkino ali z 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, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko palbociklib a: *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 zdravila 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 palbociklib a 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 (BCRP). Uporaba palbociklib a 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 pre jemajo palbociklib, ne smejo dojiti. Zdravljenje s palbociklibom lahko ogrozi plodnost pri moških. Pred začetkom zdravljenja na 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:** 09.11.2020

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Literatura: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance, 9.11.2020.
HR+/HER2- = pozitiven na hormonske receptorje in negativen na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2.
Samo za strokovno javnost. Datum priprave: maj 2021. PP-IBR-EEP-0214

Pfizer

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

Rak dojke kot **večfaktorska** bolezen – Pomen **poligenskega** točkovnika ogroženosti

Tjaša Oblak, dr. med.

Prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med.

… ali

“Zakaj je smiselno vedeti, kaj je PRS*, ko govorimo o raku dojk?”

(*polygenic risk score)

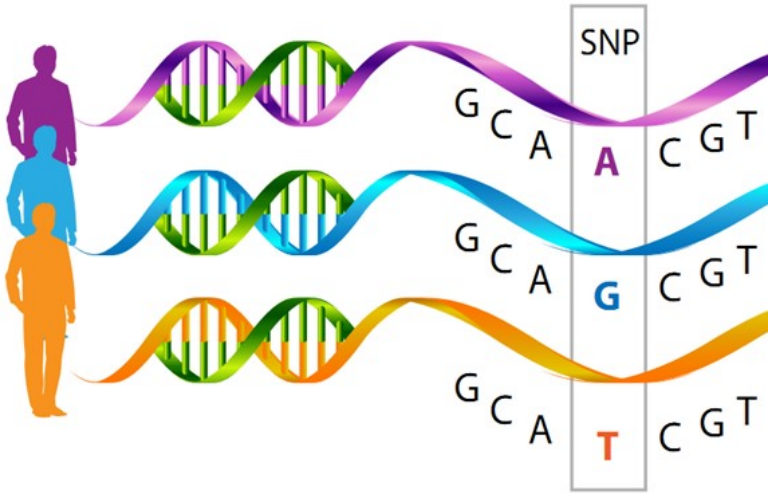
Poligenski točkovnik ogroženosti

- Točkovnik, ki izračuna ogroženost ženske za razvoj raka dojk, ob tem upošteva “več genov”

→ polimorfizmi posameznih nukleotidov (single nucleotide polymorphism = SNP)

SNP

- Človeški genom ≈ 3 milijarde baznih parov // 20-25 000 genov
- Variacije v baznih parih na določenih lokacijah = SNP
- “Pomen” SNP – zelo očiten ali prikrit, klinično (ne)relevaten



Homo. 2017 Mar;68(2):134-144. doi: 10.1016/j.jchb.2017.02.002. Epub 2017 Feb 4.

Association of five SNPs with human hair colour in the Polish population

A Siewierska-Górska [1], A Sitek [2], E Żądzińska [2], G Bartosz [1], D Strapagiel [3]

Vpliv polimorfizma posameznih nukleotidov na pigmentacijske spremembe na očeh in laseh pri slovenski populaciji : doktorska disertacija

Kastelic, Vanja (author), Drobnič, Katja (mentor) More about this mentor...

SNP vs. mutacija

MUTACIJA

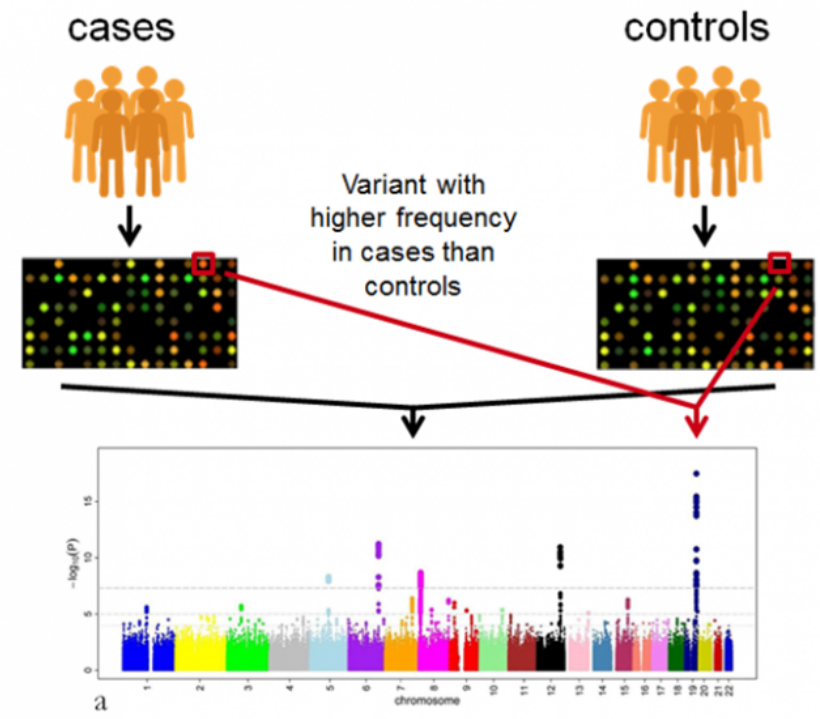
- Prisotna pri <1% populacije
- Vezana na patološko stanje

SNP

- Prisotni pri >1% populacije
- “Nevtralni” učinek?

GWAS

- Asociacijske študije na celotnem genomu
- Odkrivanje vzročnih variant (SNP) in analiza njihovih funkcionalnih posledic
- Razlaga za manjkajoči dednostni delež pri kompleksnih boleznih



SNPedia

"SNPedia is a wiki investigating human genetics.

We share information about the effects of variations in DNA, citing peer-reviewed scientific publications."

Poligenski točkovnik ogroženosti

- Vrednost, ki povzame ocenjeni vpliv več genetskih variant na lastnosti posameznika
- Utežena vsota vpliva več "risk SNP"

$$PRS = \beta_1 * SNP_1 + \beta_2 * SNP_2 + \ldots \beta_n * SNP_n$$

** β = znan vpliv SNP (log OR)*
** SNP = število "risk alelov"*

Klinična uporabnost PRS

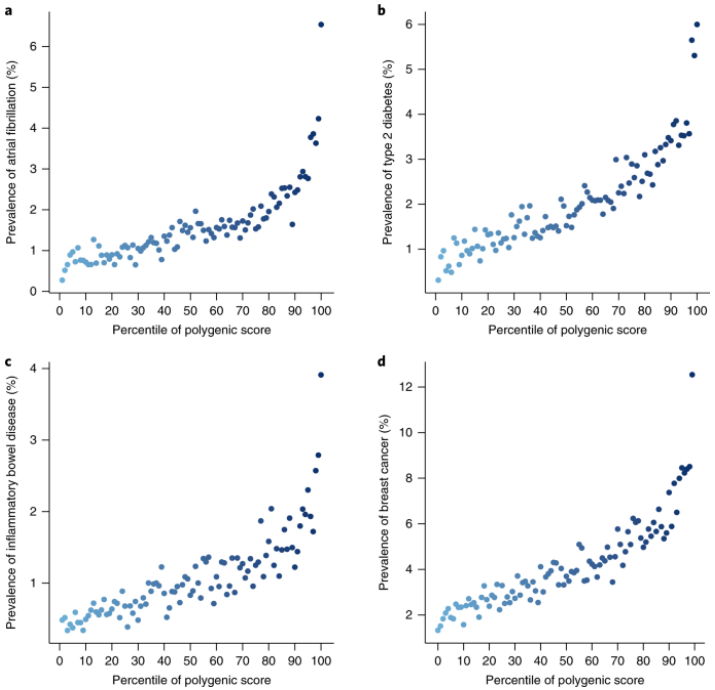
Letter | Published: 13 August 2018

Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations

Amit V. Khera, Mark Chaffin, Krishna G. Aragam, Mary E. Haas, Carolina Roselli, Seung Hoan Choi, Pradeep Natarajan, Eric S. Lander, Steven A. Lubitz, Patrick T. Ellinor & Sekar Kathiresan

Nature Genetics **50**, 1219–1224 (2018) | Cite this article

66k Accesses | **707** Citations | **1516** Altmetric | Metrics



Uporabnost PRS pri raku dojk

- PRS za oceno ogroženosti
- Razvrstitev po razredih ogroženosti
- Prilagajanje ukrepov glede na razred ogroženosti

SNP in rak dojk vs. PRS in rak dojk

J Med Genet. 2017 Feb;54(2):111-113. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-104125. Epub 2016 Oct 28.

The impact of a panel of 18 SNPs on breast cancer risk in women attending a UK familial screening clinic: a case-control study

D Gareth Evans [1 2 3], Adam Brentnall [4], Helen Byers [2 3], Elaine Harkness [5], Paula Stavrinos [2 3],

J Med Genet. 2019 Sep;56(9):581-589. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106072. Epub 2019 Jun 11.

Addition of a 161-SNP polygenic risk score to family history-based risk prediction: impact on clinical management in non- *BRCA1/2* breast cancer families

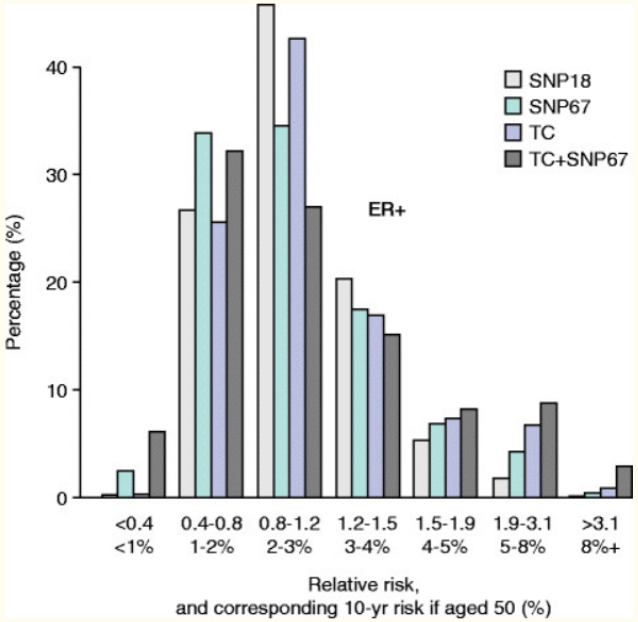
Inge M M Lakeman [# 1], Florentine S Hilbers [# 1 2], Mar Rodríguez-Girondo [3], Andrew Lee [4],

Genet Med. 2020; 22(11): 1803–1811.
Published online 2020 Jul 6. doi: 10.1038/s41436-020-0884-4
PMCID: PMC7605432
PMID: 32624571

Validation of the BOADICEA model and a 313-variant polygenic risk score for breast cancer risk prediction in a Dutch prospective cohort

Inge M. M. Lakeman, MD,[1] Mar Rodríguez-Girondo, PhD,[2] Andrew Lee, MSc,[3] Rikje Ruiter, PhD,[4]

“Več” SNP ali “dovolj” SNP?



Howell A, et al. Risk determination and prevention of breast cancer.
Breast Cancer Res. 2014;16(5):446.

Rak dojk – podtipi in raznolikost bolnic

- Uporaba različnih PRS za različne populacije

(validirani PRS za kavkazijce/potomce Evropejcev)

- Uporaba PRS v specifične namene –

napoved kontralateralnega raka dojk, PRS pri nosilkah BRCA1/2…

Nat Commun. 2020; 11: 5116.
Published online 2020 Oct 9. doi: 10.1038/s41467-020-18883-x

PMCID: PMC7547012
PMID: 33037222

Identification of 31 loci for mammographic density phenotypes and their associations with breast cancer risk

Weiva Sieh,[1,2] Joseph H. Rothstein,[1,2] Robert J. Klein,[2] Stacey E. Alexeeff,[3] Lori C. Sakoda,[3] Eric Jorgenson,[3] Russell B. McBride,[4] Rebecca E. Graff,[5] Valerie McGuire,[6] Ninah Achacoso,[3] Luana Acton,[3] Rhea Y. Liang,[7] Jafi A. Lipson,[7] Daniel L. Rubin,[7,8,9] Martin J. Yaffe,[10] Douglas F. Easton,[11] Catherine Schaefer,[3] Neil Risch,[3,5,12]

ZAKLJUČKI

Nat Rev Clin Oncol. 2020; 17(11): 687–705. PMCID: PMC7567644
Published online 2020 Jun 18. doi: 10.1038/s41571-020-0388-9 PMID: 32555420

Personalized early detection and prevention of breast cancer: ENVISION consensus statement

Nora Pashayan,[1] Antonis C. Antoniou,[2] Urska Ivanus,[3] Laura J. Esserman,[4] Douglas F. Easton,[2] David French,[5] Gaby Sroczynski,[6,7] Per Hall,[8,9] Jack Cuzick,[10] D. Gareth Evans,[11] Jacques Simard,[12]

- Uporabnost PRS je validirana na evropskih populacijah
- Relativna ogroženost je spremenljiva glede na podtip RD (ER+/-) - napoved določene podvrste boljša od ostalih
- Najuspešnejši PRS temelji na 313 SNP (top 1% = 3x-4x večja ogroženost)
- Vpliv PRS je neodvisen od drugih dejavnikov ogroženosti
- Stratifikacija tveganja s PRS je natančnejša kot z uporabo mamografske gostote ali drugih znanih dejavnikov ogroženosti

POMENOPAVZA HER2- TARČNO ZDRAVILO
ŽIVLJENJE NAČRTOVANJE ZDRAVLJENJA PRAVOČASNI BOLNIKI
PIK3CA MUTACIJA OBISKI NA PRVEM
REDNO JEMANJE ZDRAVILA ZDRAVNIKA MESTU
POZITIVNI HORMONSKI RECEPTORJI STANJE ZMOGLJIVOSTI
STANJE ZMOGLJIVOSTI SEKVENCA ZDRAVLJENJA

Tarča, ki narekuje izbor zdravljenja

PIQRAY®
(alpelizib) filmsko obložene tablete

Za HR+ HER2- raka dojk s prisotno PIK3CA mutacijo*[1]

NOVARTIS | Reimagining Medicine

*Zdravilo Piqray je v kombinaciji s fulvestrantom indicirano za zdravljenje postmenopavzalnih žensk in moških z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojk, ki je hormonsko odvisen (HR-pozitiven) in negativen na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2-negativen), ter s prisotno mutacijo PIK3CA, in sicer po tem, ko po monoterapiji s hormonskim zdravilom bolezen napreduje.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA PIQRAY®

▼ 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: Piqray 50 mg filmsko obložene tablete, Piqray 150 mg filmsko obložene tablete in Piqray 200 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena tableta vsebuje 50 mg, 150 mg oz. 200 mg alpeliziba. **Indikacija:** Zdravilo Piqray je v kombinaciji s fulvestrantom indicirano za zdravljenje postmenopavzalnih žensk in moških z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojk, ki je hormonsko odvisen (HR-pozitiven) in negativen na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2-negativen), ter s prisotno mutacijo PIK3CA, in sicer po tem, ko po monoterapiji s hormonskim zdravilom bolezen napreduje. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Med bolniki s HR+ in HER2- napredovalim rakom dojk je treba izbrati tiste, ki so primerni za zdravljenje z zdravilom Piqray, in sicer na osnovi prisotnosti mutacije PIK3CA v vzorcih tumorja ali plazme, kar je treba določiti z validiranim testom. Če v vzorcu plazme ni mogoče odkriti mutacije, je treba izvesti test na tumorskem tkivu, če je na voljo. Priporočeni odmerek je 300 mg alpeliziba (dve 150-miligramski tableti) 1x/dan neprekinjeno. Zdravilo je treba zaužiti takoj po jedi, vsak dan ob približno istem času. Najvišji priporočeni dnevni odmerek je 300 mg. Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga lahko vzame takoj po jedi v obdobju 9 ur po času, ko ga običajno jemlje. Če od tega časa preteče že več kot 9 ur, naj odmerjanje za ta dan izpusti. Naslednji dan naj odmerek vzame ob običajnem času. Če bolnik po zaužitju odmerka bruha, naj istega dne ne vzame dodatnega odmerka, naslednji dan pa naj nadaljuje z običajnim razporedom odmerjanja ob običajnem času. Zdravilo Piqray je treba uporabljati sočasno s fulvestrantom. Priporočeni odmerek fulvestranta je 500 mg i.m. 1., 15. in 29. dan, nato pa 1x/mesec. Glejte celotne informacije za predpisovanje fulvestranta. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik klinično korist oz. do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. *Prilagajanje odmerkov:* Za obvladovanje hudih ali neznosnih neželenih učinkov je treba v nekaterih primerih odmerjanje zdravila Piqray začasno prekiniti, zmanjšati in/ali dokončno ukiniti. Za priporočila glede prekinitve jemanja zdravila, zmanjšanje odmerka ali ukinitev zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje posameznih neželenih učinkov zdravila, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. *Posebne skupine bolnikov:* Prilagajanje odmerka ni potrebno pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic in pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda A, B oz. C). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, saj ni izkušenj z uporabo zdravila. Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih, starih 0-18 let, nista bili dokazani. *Način uporabe:* Tablete je treba pogoltniti cele. Pred zaužitjem se jih ne sme žvečiti, drobiti ali lomiti. Tablet, ki so zlomljene, počene ali kako drugače poškodovane, se ne sme zaužiti. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Fulvestrant: Zaradi malo podatkov o uporabi pri bolnikih, ki so predhodno prejemali fulvestrant, za to populacijo ni zanesljivo ugotovljena učinkovitost zdravljenja. Preobčutljivost (kar vključuje anafilaktično reakcijo): Bolnikom, pri katerih pride do resne preobčutljivostne reakcije, je treba zdravilo dokončno ukiniti in ga ne smejo ponovno prejeti, uvesti jim je treba ustrezno zdravljenje. Hude kožne reakcije: Bolnikom, ki imajo v anamnezi katero od hudih kožnih reakcij, se ne sme uvesti zdravljenja z zdravilom Piqray. Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi hudih kožnih reakcij (na primer s prodromi, kot so zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, spremembe na sluznicah in progresiven kožni izpuščaj). Če so pri bolniku prisotni znaki ali simptomi katere od hudih kožnih reakcij, je treba zdravljenje z zdravilom Piqray prekiniti, dokler ni ugotovljena etiologija bolezni. Priporočen je posvet z dermatologom. Če je diagnoza hude kožne reakcije potrjena, je treba bolniku dokončno ukiniti zdravilo Piqray. Bolnikom, ki so preboleli katero od hudih kožnih reakcij, se zdravila Piqray ne sme ponovno uvesti. Če diagnoza hude kožne reakcije ni potrjena, je morda potrebno odmerjanje zdravila Piqray prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravilo dokončno ukiniti. Hiperglikemija: Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Piqray, so poročali o hudi hiperglikemiji, vključno s ketoacidozo. Priporočeno je, da si bolnik v prvih 4 tednih in še zlasti v prvih 2 tednih zdravljenja pogosto sam meri vrednost glukoze v krvi v skladu s kliničnimi indikacijami. Za specifična priporočila za spremljanje vrednosti glukoze na tešče glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Vsem bolnikom je treba dati navodila za spremembe življenjskega sloga, s katerimi lahko zmanjšajo hiperglikemijo (npr. prehranske omejitve). Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi hiperglikemije (kot so prekomerna žeja, uriniranje, ki je pogostejše kot običajno, ali količina urina, ki presega običajno, povečan apetit skupaj s hujšanjem). Varnost uporabe zdravila Piqray pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali z neurejeno sladkorno boleznijo tipa 2 ni dokazana, saj so bili ti bolniki izključeni iz klinične študije faze III. V študijo so bili vključeni bolniki, ki so imeli sladkorno bolezen tipa 2 v anamnezi. Pri bolnikih, ki imajo sladkorno bolezen v anamnezi, je morda potrebno intenzivirano zdravljenje sladkorne bolezni in jih je treba skrbno spremljati. Na osnovi izraženosti hiperglikemije je morda potrebno odmerjanje zdravila Piqray prekiniti, zmanjšati ali dokončno ukiniti, kot je navedeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Pnevmonitis: Bolnikom je treba naročiti, da takoj sporočijo, če se pojavijo novi ali poslabšajo že prej prisotni respiratorni simptomi. Pri takih bolnikih je treba zdravljenje z zdravilom Piqray takoj prekiniti in opraviti preiskave za odkrivanje pnevmonitisa. Na diagnozo neinfekcijskega pnevmonitisa je treba pomisliti pri bolnikih, ki imajo klinično sliko nespecifičnih respiratornih znakov in simptomov, kot so hipoksija, kašelj, dispneja ali intersticijski infiltrati na rentgenskih posnetkih, in pri katerih so bili z ustreznimi preiskavami izključeni infekcijski, neoplastični in drugi vzroki. Vsem bolnikom s potrjeno diagnozo pnevmonitisa je treba zdravilo Piqray dokončno ukiniti. Diareja: Glede na izraženost diareje je treba v nekaterih primerih zdravljenje z zdravilom Piqray začasno prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje dokončno ukiniti, kot je navedeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Bolnikom je treba svetovati, naj pričnejo z antidiaroičnim zdravljenjem, povečajo peroralni vnos tekočin in naj obvestijo svojega zdravnika, če v času zdravljenja z zdravilom Piqray pri njih pride do diareje. Osteonekroza čeljustnice: Previdnost je potrebna pri sočasni ali zaporedni uporabi zdravila Piqray in difosfonatov ali denozumaba. Zdravljenja z zdravilom Piqray se ne sme uvajati bolnikom s prisotno osteonekrozo čeljustnice, do katere je prišlo zaradi predhodnega ali sočasnega zdravljenja z difosfonati oz. denozumabom. Bolnikom je treba naročiti, naj takoj sporočijo, če v času zdravljenja z zdravilom Piqray opazijo pojavljanje novih ali poslabšanje že prej prisotnih simptomov v ustni votlini (kot so majavost zob, bolečine, oteklina, slabo celjenje ustnih razjed ali izcedek iz ran). Bolnikom, pri katerih pride do osteonekroze čeljustnice, je treba uvesti standardno zdravljenje. Simptomatska visceralna bolezen: Pri bolnikih s simptomatsko visceralno boleznijo učinkovitosti in varnosti tega zdravila niso proučevali. Natrij: To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Zdravila, ki lahko zvišajo koncentracijo alpeliziba v plazmi: V času sočasnega zdravljenja z zaviralci BCRP (npr. z eltrombopagom, lapatinibom ali pantoprazolom) sta priporočena previdnost in spremljanje bolnika glede toksičnih učinkov zdravil. Zdravila, ki lahko znižajo koncentracijo alpeliziba v plazmi: Alpelizib je mogoče uporabljati sočasno s sredstvi za zmanjšanje kislosti, pod pogojem, da bolnik alpelizib zaužije takoj po jedi. Zdravila, pri katerih alpelizib lahko vpliva na koncentracijo v plazmi: Alpelizib *in vivo* bi v dovolj visokih koncentracijah lahko induciral metabolično odstranjevanje sočasno uporabljenih zdravil, ki se metabolizirajo s CYP2B6, CYP2C9 in CYP3A, ter zaviral metabolično odstranjevanje sočasno uporabljenih zdravil, ki se metabolizirajo s CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4 (časovno odvisno zaviranje). Pri sočasni uporabi zdravila Piqray s substrati CYP3A4 (npr. z everolimusom ali midazolamom) prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila Piqray v kombinaciji s substrati CYP3A4, ki imajo tudi potencial za časovno odvisno zaviranje in indukcijo CYP3A4, ki vpliva na njihovo lastno presnovo (kot so rifampicin, ribociklib in enkorafenib). Pri substratih CYP2C9 z nizkim terapevtskim indeksom je potrebna previdnost, ker ni na voljo kliničnih podatkov glede CYP2C9. Pri uporabi občutljivih substratov CYP2B6 (npr. bupropiona) ali substratov CYP2B6 z ozkim terapevtskim oknom v kombinaciji z zdravilom Piqray je potrebna previdnost, ker alpelizib lahko zmanjša njihovo klinično aktivnost. Pri testiranjih *in vitro* se je pokazalo, da alpelizib (in/ali njegov presnovek BZG791) lahko zmanjšujeta aktivnost prenašalca zdravil OAT3, intestinalnega proteina BCRP in P-gp. Pri uporabi zdravila Piqray v kombinaciji z občutljivimi substrati teh prenašalcev, ki imajo nizek terapevtski indeks, je potrebna previdnost, ker zdravilo Piqray lahko poveča sistemsko izpostavljenost tem zdravilom. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Zdravilo Piqray ni indicirano za uporabo pri ženskah, ki so ali bi lahko bile noseče in se pri njih ne sme uporabljati. Če ženske v rodni dobi prejemajo zdravilo Piqray, morajo v času uporabe zdravila in še najmanj 1 teden po prekinitvi zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo (npr. zaščito z dvema pregradnima metodama). Bolniki moškega spola, katerih spolne partnerke so noseče, bi lahko bile noseče ali lahko zanosijo, morajo v času uporabe zdravila Piqray in še najmanj 1 teden po prekinitvi zdravljenja pri spolnih odnosih uporabljati kondom. Pri ženskah v rodni dobi je treba preveriti status nosečnosti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Piqray. Zdravilo lahko povzroča resne neželene učinke pri dojenem otroku, zato je priporočeno, da ženske ne dojijo v času zdravljenja in še najmanj 1 teden po prejemu zadnjega odmerka zdravila Piqray. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo Piqray ima 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 ali zamegljenim vidom. **Neželeni učinki:** *Zelo pogosti (≥1/10):* okužba sečil (vključuje tudi en primer urosepse), anemija, znižano število limfocitov, znižano število trombocitov, zvišana vrednost glukoze v plazmi, znižana vrednost glukoze v plazmi, zmanjšan apetit, hipokaliemija, hipokalciemija, znižana vrednost magnezija, glavobol, disgevzija (vključuje tudi agevzijo in hipogevzijo), diareja, navzea, stomatitis (vključuje tudi aftozni ulkus in ulceracijo v ustni votlini), bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija, izpuščaj (vključuje tudi makulopapulozen izpuščaj, makulozen izpuščaj, generaliziran izpuščaj, papulozen izpuščaj in srbeč izpuščaj), alopecija, srbenje, suha koža (vključuje tudi razpokano kožo, kserozo in kserodermo), utrujenost (vključuje tudi astenijo), vnetje sluznice, periferni edemi, zvišana telesna temperatura, suhost sluznic (vključuje tudi suha usta in vulvovaginalno suhost), zmanjšana telesna masa, zvišana vrednost kreatinina v krvi, zvišana vrednost gama-glutamiltransferaze, zvišana vrednost alanin aminotransferaze, zvišana vrednost lipaze, podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ), znižana vrednost albuminov. *Pogosti* (≥ 1/100 do < 1/10): preobčutljivost (vključuje tudi alergijski dermatitis), dehidracija, nespečnost, zamegljen vid, suho oko, hipertenzija, limfedem, pnevmonitis (vključuje tudi intersticijsko bolezen pljuč), zobobol, vnetje dlesni, boleče dlesni, vnetje ustnice, rdečina (vključuje tudi generaliziran eritem), dermatitis (vključuje tudi akneiformni dermatitis), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, multiformni eritem, mišični spazmi, bolečine v mišicah, osteonekroza čeljustnice, akutna ledvična okvara, edemi, zvišana vrednost glikiranega hemoglobina. *Občasni (≥1/1.000 do <1/100):* ketoacidoza (vključuje tudi diabetično ketoacidozo), pankreatitis, Stevens-Johnsonov sindrom. *Neznana pogostnost:* reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). I**metnik 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**: avgust 2020.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Piqray. Julij 2020.

NOVARTIS | Reimagining Medicine

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

Samo za strokovno javnost. Datum priprave materiala: februar 2021 SI-2021-PIQ-023

KEYTRUDA®

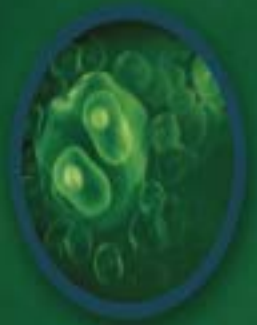
(pembrolizumab, MSD)

Nedrobnocelični pljučni rak[1]

Kolorektalni rak[1]

Melanom[1]

Rak ledvičnih celic[1]



Hodgkinov limfom[1]

Ploščatocelični karcinom glave in vratu[1]

Urotelijski karcinom[1]

Reference: 1. Keytruda SmPC

SKRB ZA PONOSTNO SLAVNE ZNAČILNOSTI ZDRAVILA – **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celotne Povzetek glavnih značilnosti zdravil – ime zdravila:** KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infuzijo ene steklenice vsebuje pembrolizumab. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA se lahko uporablja za zdravljenje odraslih pri naslednjih indikacijah: nedrobnocelični pljučni rak, ki je v napredovanju, z izjemo primerov, ko je prisotna mutacija EGFR ali ALK, po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo; lokalno napredovalo ali metastatsko NSCLC, pri odraslih, ki niso bili predhodno zdravljeni z zdravili, ki ciljajo na pot programirane celične smrti (PD-1 ali PD-L1), in pri katerih analiza tumorja kaže izražanje PD-L1 ≥ 1 % in pri katerih ni prisotna mutacija EGFR ali ALK; lokalno napredovalo ali metastatsko NSCLC, pri odraslih, ki niso bili predhodno zdravljeni z zdravili, ki ciljajo na pot programirane celične smrti (PD-1 ali PD-L1), v kombinaciji z pemetrekset in platinsko kemoterapijo, brez prisotnosti mutacij EGFR ali ALK; v monoterapiji za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC, pri odraslih, ki predhodno niso bili zdravljeni z zdravili, ki ciljajo na pot programirane celične smrti (PD-1 ali PD-L1), in ki imajo tumorje z ≥ 50 % izražanja PD-L1 (TPS) v kontekstu preverjanja enotne ustreznosti zdravila KEYTRUDA, ki ciljajo na pot programirane celične smrti, pri bolnikih z NSCLC, ki so bili predhodno zdravljeni z zdravilom, ki cilja na pot programirane celične smrti, in pri katerih je bila ugotovljena napredovanje bolezni med zdravljenjem z zdravilom, ki cilja na pot programirane celične smrti, in pri bolnikih, ki niso imeli druge ustrezne možnosti zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega melanoma pri odraslih; kot eno zdravilo za zdravljenje v kombinaciji z kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imaje karboplatin in dodatno PD-1 ali PD-L1 zaviralec v kombinaciji z pemetrekset za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega nekaterih oblik nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) pri odraslih, ki niso prejemali zdravila, ki cilja na pot programirane celične smrti (PD-1 ali PD-L1) v monoterapiji za zdravljenje

OCENJEVANJE OGROŽENOSTI Z RAKOM DOJK - PROGRAMI

Mateja Krajc, Vesna Zadnik
Onkološki inštitut Ljubljana, 3.6.2021

Personal/Hormonal

- Pa
- Ag m
- Ag m
- Hormone th
- Obesity

Breast Disease

- LCIS
- ALH
- ADH
- DCIS
- Breast density
- exposure

Hereditary

- Family
- Mutation r

Gail
BCRAT
Rosner-Colditz

Claus
BRCA Pro
BOADICEA
Myriad

Tyrer-Cuzick (IBIS) Model

Gail Model (1989)

- Primarno se osredotoča na osebne nevarnostne dejavnike
- Izračuna 5 letno in življenjsko ogroženost raka dojk
- Pet letno ogroženost uporabljajo v državah, kjer uporabljajo kemopreventivo (ogroženost več kot 1,67 %)

Gail upošteva:

- starost
- Starost ob prvi menstruaciji
- Starost ob prvem porodu
- Število biopsij
- Zgodovina atipične hiperplazije
- Število sorodnic z rakom dohk v prvem kolenu

OMEJITVE:

- **samo prvo koleno (očetnova krvna veja ne šteje)**
- **Ne upošteva starosti ob diagnozi raka dojk**
- **Ne upošteva raka jajčnikov**
- **Ne izračuna verjetnosti genetske okvare**

Claus Model (1993)

- doživljenjska ogroženost je izračunana na podlagi družinske anamneze

- Upošteva število sorodnic z RD in starost ob diagozi, tako za sorodnice v prvem, kot tudi v drugem kolenu
- če je izračun več kot 20 % jih umesti v skupino visoko ogroženih

- OMEJITVE:
- Ne upošteva negenetske nevarnostne dejavnike

- Upošteva do 2 sorodnici z rakom dojk, več ne

Tyrer –Cuzick (2004)

International Breast Intervention Study (IBIS) and UK National Cancer Statistics

- upošteva družinsko drevo, tudi raka jajčnikov

- upošteva osebne nevarnostne dejavnike

- izračuna verjetnost BRCA

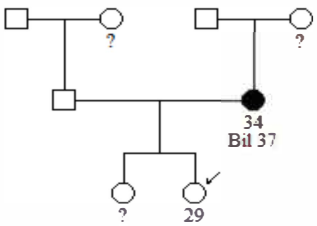
- izračuna 10 – letno ogroženost in doživljenjsko ogroženost

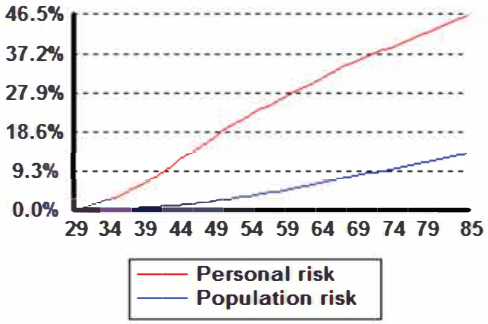
Print Preview

ID:

Woman's age is 29 years.
Age at menarche is unknown.
Person is nulliparous.
Person is premenopausal.
Height is unknown.
Weight is unknown.
Woman has never used HRT.

Risk after 10 years is 6%.
10 year population risk is 0.4%.
Lifetime risk is 46%.
Lifetime population risk is 13.3%.
Probability of a BRCA1 gene is 14.06%.
Probability of a BRCA2 gene is 8.74%.





Copy to Clipboard | Print | Close

NICE GUIDANCE: Velika Britanija

Overview

Introduction

Patient-centred care

Terms used in this guideline

Key priorities for implementation

1 Recommendations

2 Research recommendations

3 Other information

4 The Guideline Development Group, National Collaborating Centre and NICE project team

Changes after publication

About this guideline

Guidance

Share Download

Terms used in this guideline

Next

First-degree relatives Mother, father, daughter, son, sister, brother.

Second-degree relatives Grandparent, grandchild, aunt, uncle, niece, nephew, half-sister, half-brother.

Third-degree relatives Great grandparent, great aunt, great uncle, first cousin, great grandchild, grand nephew, grand niece.

Triple negative breast cancer Oestrogen receptor, progesterone receptor, HER2 negative breast cancer.

	Breast cancer risk category		
	Near population risk	**Moderate risk**	**High risk** [1]
Lifetime risk from age 20	Less than 17%	Greater than 17% but less than 30%	30% or greater
Risk between ages 40 and 50	Less than 3%	3–8%	Greater than 8%

[1]This group includes known *BRCA1*, *BRCA2* and *TP53* mutations and rare conditions that carry an increased risk of breast cancer such as Peutz-Jegher syndrome (*STK11*), Cowden (*PTEN*) and familial diffuse gastric cancer (E-Cadherin).

NICE accredited
www.nice.org.uk/accreditation

Next

Summary of recommendations on surveillance for women with no personal history of breast cancer

	Moderate risk	**High risk**				
Age	**Moderate risk of breast cancer** [1]	**High risk of breast cancer (but with a 30% or lower probability of being a *BRCA* or *TP53* carrier)** [2]	**Untested but greater than 30% *BRCA* carrier probability** [3]	**Known *BRCA1* or *BRCA2* mutation**	**Untested but greater than 30% *TP53* carrier probability** [4]	**Knowr mutati**
20-29	Do not offer mammography	Do not offer mammography	Do not offer mammography	Do not offer mammography	Do not offer mammography	Do not mamm
	Do not offer MRI	Do not offer MRI	Do not offer MRI	Do not offer MRI	Annual MRI	Annual
30-39	Do not offer mammography	Consider annual mammography	Annual MRI and consider annual mammography	Annual MRI and consider annual mammography	Do not offer mammography	Do not mamm
	Do not offer MRI	Do not offer MRI			Annual MRI	Annual
40-49	Annual mammography	Annual mammography	Annual mammography and annual MRI	Annual mammography and annual MRI	Do not offer mammography	Do not mamm
	Do not offer MRI	Do not offer MRI			Annual MRI	Annual
50-59	Consider annual mammography	Annual mammography	Annual mammography	Annual mammography	Mammography as part of the population screening	Do not mamm

DOLOČANJE MEJNIH VREDNOSTI

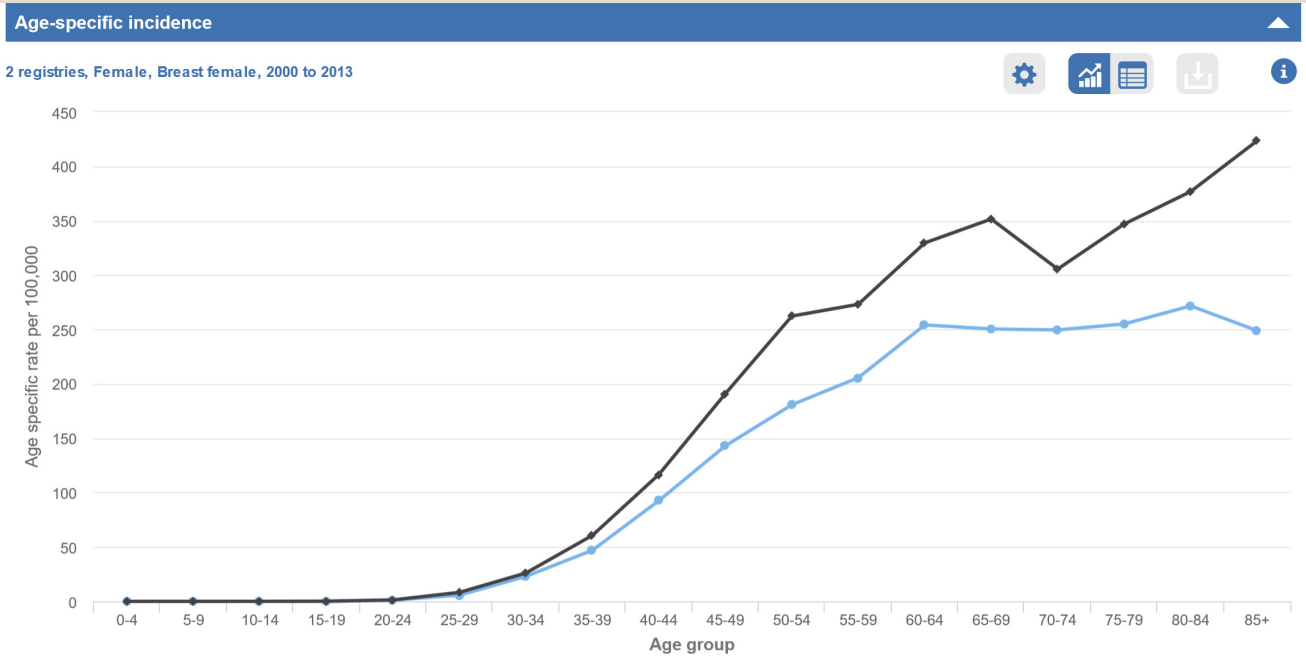
INDIVIDUALNE OGROŽENOSTI NA PODLAGI KATERIH JE MOGOČE ASIMPOTMATSKE ŽENSKE V SLOVENSKI POPULACIJI RAZVRSTITI V SPLOŠNO, ZMERNO IN VISOKO OGROŽENE ZA RAKOM DOJK

izr. prof. dr. Vesna
ZADNIK

Onkološki inštitut Ljubljana
Epidemiologija in register raka
vzadnik@onko-i.si

Določanje individualne ogroženosti z rakom dojk v slovenski populaciji z orodjem S-IBIS
Zaključna delavnica

STAROSTNO SPECIFIČNA INCIDENČNA STOPNJA RAKA DOJK
Slovenija in Velika Britanija



Indicator	Registry	Sex	Cancer	Year
Incidence	SI Slovenia	Female	Breast female	2000-2012
Incidence	UK England	Female	Breast female	2000-2013

Tabela 1. Predlog razdelitve v skupine ogroženosti za raka dojk glede na desetletno ogroženost posameznice izračunano s programom S-IBIS.

	Pri starosti 40 let (%)	Pri starosti 50 let (%)	Pri starosti 60 let (%)
Nizko ogrožena	-	< 1,3	< 1,3
Splošno ogrožena	1,3 - 2,0	1,3 - 4,0	1,3 - 5,5
Zmerno ogrožena	2,0 - 6,5	4,0 - 6,5	5,5 - 6,5
Visoko ogrožena	> 6,5	> 6,5	> 6,5

Kot mejo za uvrstitev slovenke stare 25 let med zmerno ogrožene za rakom dojk predlagamo vrednost doživljenjske ogroženosti izračunane s programom S-IBIS 16 ali več odstotkov.

6 | ONKOLOGIJA | ISSN 1408-1741 | PREGLEDNI STROKOVNI ČLANEK | LETO XXII | ŠT. 2 | DECEMBER 2018

Razvoj in implementacija orodja za določanje individualne ogroženosti za rakom dojk v slovenski populaciji

Development and implementation of personalised breast cancer risk evaluation tool for Slovenian population

Zadnik Vesna[1], Krajc Mateja[1]

[1]Onkološki inštitut ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
Korespondenca: izr. prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.
Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
E-mail: vzadnik@onko-i.si
Poslano / Received: 13.8.2018
Sprejeto / Accepted: 4.9.2018
doi:10.25670/oi2018-016on

> Zdr Varst. 2020 Oct 18;59(4):211-218. doi: 10.2478/sjph-2020-0027. eCollection 2020 Dec.

Screening Strategy Modification Based on Personalized Breast Cancer Risk Stratification and its Implementation in the National Guidelines – Pilot Study

Mateja Krajc [1 2], D Gareth Evans [3], Ana Blatnik [1 2], Katarina Lokar [3], Tina Žagar [4], Sonja Tomšič [4 2], Janez Žgajnar [5 2], Vesna Zadnik [4 2]

Affiliations + expand
PMID: 33133277 PMCID: PMC7583429 DOI: 10.2478/sjph-2020-0027
Free PMC article

- POSNETEK – S-IBIS

- Programi imajo svoje mesto pri odločitvah

- **za oceno ogroženosti**
- **pri načrtovanju preventivnih pregledov**
- **pri načrtovanju napotitev na onkološko genetsko svetovanje in testiranje**

- Imajo pa tudi svoje **omejitve** in nikoli ne morejo nadomestiti individualiziranega multidisciplinarnega pristopa pri obravnavi bolj ogroženih za raka.

- **napačne, nepreverjene diagnoze**
- **posvojeni**
- **model Tyrer-Cuzick oceni verjetnost prisotnosti okvar samo za gene BRCA, ne ocenjuje verjetnosti drugih genetskih sindromov/okvar, povezanih z dednim rakom dojk!**
- **vpisujemo lahko samo diagnoze raka dojk/jajčnikov, oceni samo ogroženost za raka dojk**
- **ocena ogroženosti ni enkratni dogodek – smiselno jo je ponavljati v različnih življenjskih obdobjih**
- **10 letna ogroženost včasih bolj uporabna ocena!**

IN NAPREJ?

RAZVOJ SLOVENSKEGA PROGRAMA S TAYRER-CUZICKOVIM MODELOM

CANCER RESEARCH UK

Site search

COMMERCIAL PARTNERSHIPS

ABOUT | SERVICES | PROJECTS | RESEARCH TOOLS | NEWS AND EVENTS | CAREERS | CONTACT US

Home | Projects | Licensing Opportunities | Biomarkers | **IBIS software (Tyrer-Cuzick model)**

- Overview
- Our Pipeline
- Licensing Opportunities
  - Small Molecules
  - Biological Therapeutics
  - Enabling Technology
  - Medical Devices
  - Biomarkers
- Our Start-ups

IBIS SOFTWARE (TYRER-CUZICK MODEL)

The Opportunity:	The Tyrer-Cuzick model is a breast cancer risk assessment tool incorporating family history, endogenous hormonal factors, benign disease, risk factors such as age and body mass index, as well as genetic factors (including BRCA) into a single statistical model. The Tyrer-Cuzick model has been shown in independent studies to be the most consistently accurate when compared with other available risk assessment models. The model has been incorporated into a computer programme, the IBIS software that gives a personalised risk estimate. IBIS is available for non-exclusive licensing for stand-alone use or for incorporation into broader software platforms.
Category:	Biomarkers - Diagnostic markers (disease classification)
Contact:	Toe, Jesse

STATISTICS IN MEDICINE
Statist. Med. 2004; **23**:1111–1130 (DOI: 10.1002/sim.1668)

A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors

Jonathan Tyrer, Stephen W. Duffy and Jack Cuzick*,†

Department of Epidemiology, Mathematics and Statistics, Cancer Research U.K., Wolfson Institute of Preventive Medicine, Charterhouse Square, London EC1M 6BQ, U.K.

Verjetnost, da ženska zboli z rakom dojke med t1 in t2

$$\Pr(\text{cancer}) = 1 - \left(1 - \sum_{i=1}^{6} p_i F_i(t_1, t_2)\right)^{\alpha}$$

UPORABA PROGRAMA CANRISK

https://canrisk.org/

The **CanRisk Web Tool** incorporates the new version of **BOADICEA**, the **B**reast and **O**varian **A**nalysis of **D**isease **I**ncidence and **C**arrier **E**stimation **A**lgorithm.

CanRisk

BOADICEA is a comprehensive model that can be used to calculate the future risks of developing breast or ovarian cancer using information on family history, lifestyle/hormonal risk factors, rare pathogenic variants in moderate and high risk breast/ovarian cancer susceptibility genes, common breast/ovarian cancer genetic susceptibility variants (Polygenic Risk Scores) and mammographic density. It can also be used to calculate the likelihood of carrying mutations in the moderate to high risk genes BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM and CHEK2.

Upcoming maintenance: the CanRisk website will be unavailable during the following times:
2 Feb 2021, 7 a.m. - 2 Feb 2021, 7:30 a.m. GMT.

CANCER RESEARCH UK

- POSNETEK - CanRisk

»Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni,« 2002 obsegaja:

– pregled pacientkine dosedanje zdravstvene dokumentacije;

– opredelitev dejavnikov tveganja glede na osebno, družinsko, ginekološko in porodniško anamnezo;

– klinični pregled dojk (izbrani zdravnik ali ginekolog pacientki pretipa dojki v primeru, da ženska zatipa spremembo);

– učenje in navodila za redno vsakomesečno pregledovanje dojk.

- Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni (2002) navaja, da če katera izmed žensk, ki so mlajše od 50 in starejše od 70 let sodi v ogroženo skupino (je bolj ogrožena za raka dojk, kot njene vrstnice), **je po 40. letu starosti redno spremljana v centrih za bolezni dojk na vsakih 12–24 mesecev.**

To so ženske,

- katerih bližnje sorodnice so prebolele raka dojk,
- ženske, ki so že imele benigne spremembe na eni ali obeh dojkah ali pa so že prebolele raka na dojkah in
- ženske, ki so prvič rodile po 30. letu.

SMERNICE DIAGNOSTIKE IN ZDRAVLJENJA RAKA DOJK

LJUBLJANA 2018

ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA DOJK PRI ASIMPTOMATSKIH ŽENSKAH

SPLOŠNA POPULACIJA (ogroženost[1] za raka dojk do 15%)

- mesečno samopregledovanje dojk (7. do 14. dan od prvega dne menstruacije)
- presejalna mamografija (brez kliničnega pregleda) na dve leti od 50. do 69. leta v programu DORA

ZMERNA OGROŽENOST[1] (ogroženost za raka dojk med 15-30%)

- mesečno samopregledovanje dojk (7. do 14. dan od prvega dne menstruacije)
- od 40. do 50. leta klinični pregled dojk z mamografijo (po oceni radiologa tudi ultrazvočna (UZ) preiskava dojk) na 12 mesecev
- od 50. leta naprej mamografija preko programa DORA vsaki dve leti, vmes klinični pregled in mamografija v območnem CBD

VISOKA OGROŽENOST[1]

Nosilke mutacij na *BRCA1* ali *BRCA2* genu, velja za zdrave ženske in za bolnice z rakom dojk

- mesečno samopregledovanje dojk od 18. leta dalje (7. do 14. dan od prvega dne menstruacije)
- redni polletni klinični pregled dojk (prvi pregled v 25. letu)

[1] Določitev kategorije ogroženosti (populacijska, zmerna in visoka) in programa individualiziranega spremljanja se v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje in testiranje opravi na podlagi natančne in preverjene družinske anamneze, s pomočjo matematičnih modelov (izračuni ogroženosti) in po obravnavi na konziliju multidisciplinarnega tima onkološkega genetskega svetovanja. Priporočljivi programi za izračune ogroženosti: S-IBIS, BOADICEA.

Leptoprol je **edinstven** in **inovativen** implantat levprorelina, **pripravljen za takojšnjo uporabo.**

Podaljšano znižanje koncentracije testosterona in PSA[1]

- **Učinkovito in podaljšano znižanje koncentracije testosterona** na raven kastracije je bilo ugotovljeno v celotnem trimesečnem obdobju[1]
  - Koncentracije PSA so se izrazito znižale v 4 tednih in v 3-mesečnem obdobju ostale pod **≤ 4 ng/ml** pri večini bolnikov[1]
  - Pri več kot **98 % bolnikov** so uspešno dosegli **znižanje koncentracije** testosterona na raven kastracije med 8 in 12 tednom[1]

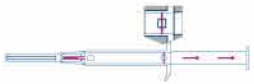
Odmerjanje 1 x na vsake 3 mesece

V izjemnih primerih se datum uporabe Leptoprola lahko **odloži za do 4 tedne.**

Enostavna aplikacija v treh korakih

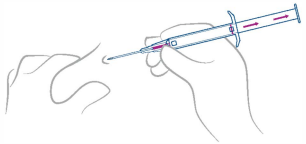
1. korak

Povlecite bat aplikatorja **povsem nazaj, dokler ne vidite celotne linije v drugem okencu.**



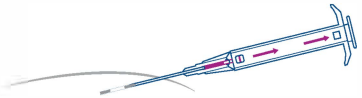
2. korak

Pri bolniku stisnite sprednjo trebušno steno pod linijo popka v kožno gubo. **Odprtino igle obrnite navzgor in vbodite celo iglo** v podkožno tkivo, pod rahlim kotom, skoraj vzporedno s površino kože.



3. korak

Previdno potegnite aplikator približno **1 cm nazaj,** kar pripravi punkcijski kanal za implantat. Injicirajte implantat v punkcijski kanal s **pritiskom bata povsem naprej,** dokler se ne zaskoči v svoj položaj in **zaslišite klik.**



1. Geiges G, et al. Clinical development of two innovative pharmaceutical forms of leuprorelin acetate. Ther Adv Urol 2013; 5: 3–10.

lek
član skupine Sandoz

Pred predpisovanjem ali izdajanjem zdravila, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki je na voljo Lekovi spletni strani **www.lek.si/vademekum.**

Način in režim izdaje zdravila Leptoprol: **Rp - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.**

LEPTOPROL
levprorelin

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST | Informacija pripravljena: november 2020 | SI2011124124

MOČ IZBIRE IZ LEKA

ZIEXTENZO®
pegfilgrastim

Pred predpisovanjem ali izdajanjem zdravila, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki je na voljo na Lekovi spletni strani **www.lek.si/vademekum**

kratkodelujoči

ZARZIO®
filgrastim

dolgodelujoči

ZIEXTENZO®
pegfilgrastim

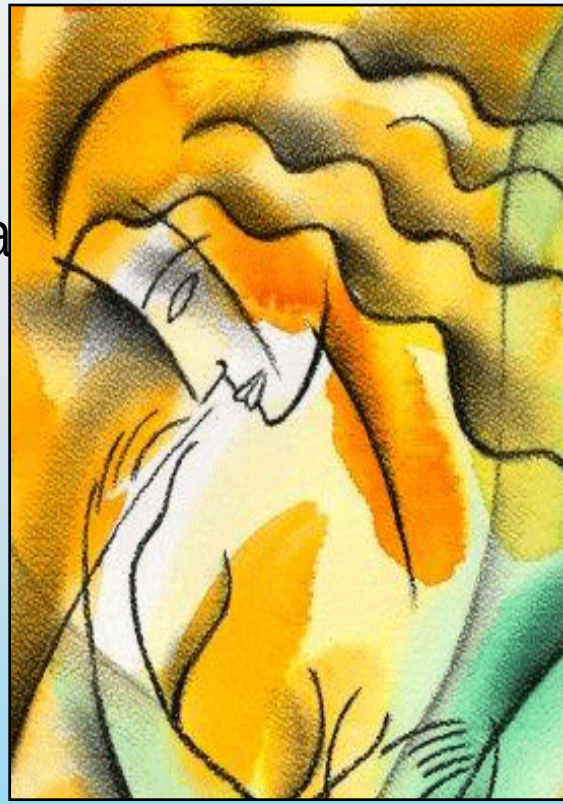
lek
član skupine Sandoz

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST | Informacija pripravljena november 2020 | M-TUI-1304966

STRATEGIJA RAZVOJA DRŽAVNEGA PRESEJALNEGA PROGRAMA ZA RAKA DOJK - možnost individualiziranega presejanja?

Kristijana Hertl
Državni program za raka dojk DORA
Senološka sekcija

Junij 2021



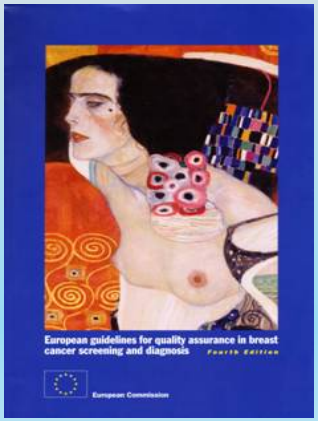
International Agency for Research on Cancer

World Health Organization

2002 IARC- mednarodna agencija za raziskave raka v Lyonu

2003 je Svet evropske unije priporočil uvedbo organiziranih programov za zgodnje odkrivanje raka v vse nacionalne programe, za **starostno skupino žensk 50-69 let**

2006 Evropske smernice



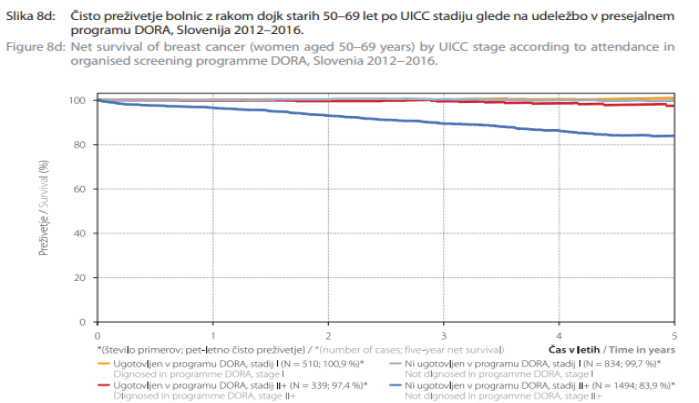
TRENUTNA SITUACIJA NA PODROČJU ORGANIZIRANEGA PRESEJANJA ZA RD

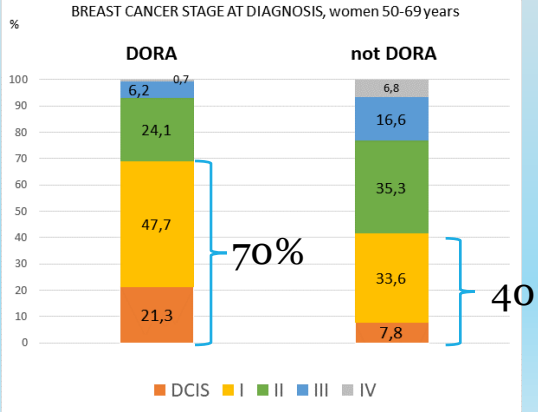
DRŽAVA	ZAČETEK PRESEJALNEGA PROGRAMA ZA RAKA DOJK	CILJNA STAROSTNA SKUPINA	PRESEJALNI INTERVAL	POPULACIJSKI PROGRAM
Avstrija	2014	45-69	2	da
Belgija	2001	50-69	2	da
Bolgarija	NA	50-69	__	ne
Hrvaška	2006	50-69	2	da
Ciper	2003	50-69	2	da
Češka	2002	45-70	2	da
Danska	2008	50-69	2	da
Estonija	2003	50-64	2	da
Finska	1987	50-69	2	da
Francija	2004	50-74	2	da
Nemčija	2005	50-69	2	da
Grčija	NA	40+	2 (40-49), 1(50+)	ne
Madžarska	2001	45-64	2	da
Irska	2000	50-69	2	da
Italija	1990	45-74 (50-69)*	1 (45-49); 2 (50-74)	da
Latvija	2009	50-69	2	da
Litva	2005	50-69	2	da
Luksemburg	1992	50-69	2	da
Malta	2009	50-69	2	da
Nizozemska	1989	50-75	2	da
Poljska	2006	50-69	2	da
Portugalska	1990	45-74*	2	da
Romunija	2015	50-69*	__	da
Slovaška	NA	___	__	ne
Slovenija	2008	50-69	2	da
Španija	1990	50-69	2	da
Švedska	1986	40-74	1,5 - 2	da
Združeno kraljestvo	1988	50-70	3	da

DOBRI USPEHI PRESEJANJA V SLOVENIJI

50-69 let
Vsaki 2 leti
Digitalna mmg

- Pričetek aprila 2008- DORA organizirana v skladu EU Smernicami za kakovost
- Pokrita celotna država
- Slikanih letno preko 100.000 žensk letno
- Visoka udeležba (2019: 78 %)
- 2017 RR:V DORI 70 % rakov omejenih le na dojko (izven Dore 40 %)





Posodobljene EU smernice je 2019 izdala

European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC).

Na podlagi študij, ki so preučevale razmerje med prednostmi in slabostmi presejanja, pogojno priporočajo širitev organiziranega presejanja tudi na **starostno skupino 45-49 in 70-74 let**

PRIPOROČILA ZA PRESEJANJE RAZLIČNIH STAROSTNIH SKUPIN

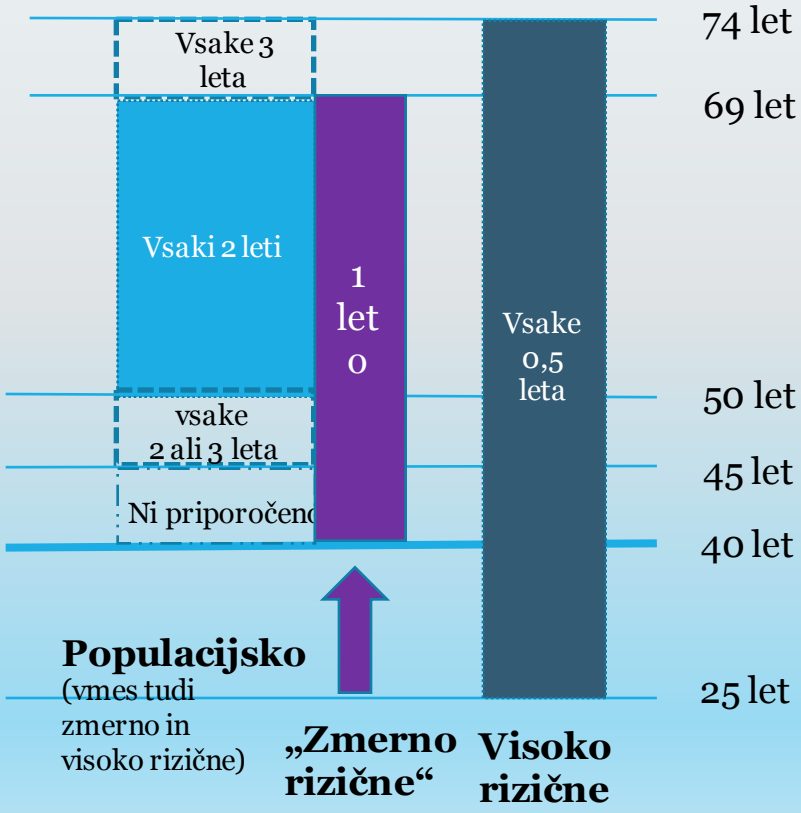
STAROST	PRESEJANJE	ČASOVNI INTERVAL	Trdnost priporočila	Moč dokazov
40-44	NE	-	pogojno	Zmerno prepričljivo
45-49	POGOJNO PRIPOROČENO	2 ali 3 LETA	pogojno	Zmerno prepričljivo
50-69	PRIPOROČENO	2 LETI	močno	Zmerno prepričljivo
70-74	POGOJNO PRIPOROČENO	3 LETA	pogojno	Zmerno prepričljivo

UPORABA DRUGIH SLIKOVNIH METOD V ORGANIZIRANEM PRESEJANJU (tudi pri gostih dojkah)

SLIKOVNA METODA	PRIMERNOST ZA PRESEJANJE	Trdnost priporočila	Moč dokazov
TOMO ali DM	DA	pogojno	Zelo majhna
TOMO IN DM	NE	pogojno	Zelo majhna
MR	NE	pogojno	Zelo majhna
ABUS	NE	pogojno	Zelo majhna
UZ	NE	pogojno	Zelo majhna

Priporočilo velja za organizirano presejanje, asimptomatskih žensk, z populacijskim tveganjem in tudi za ženske z mamografsko gostimi dojkami

PRESEJANJE DANES



POTENCIALNE DILEME ZA ŠIRJENJE STAROSTI PRESEJANJA NAVZDOL

- Razmerje med cost/benefit presejanja pri mlajših?
- Gostejše dojke pri mlajših-manjša diagnostična vrednost mmg
- Več napačno pozitivnih izvidov
- Več napačno negativnih izvidov?
- Večja občutljivost dojk na rtg žarke
- Stres ob napačno pozitivnih izvidih
- prediagnosticiranje

POTENCIALNE DILEME ZA ŠIRJENJE STAROSTI PRESEJANJA NAVZGOR

- Krajša pričakovana življenska doba
- Počasnejša rast rakov

„Zmerno rizične“:

- ❑ Ohlapni kriteriji za opredelitev te skupine
- ❑ Oportunistično presejanje, prepuščeno samoiniciativi žensk
- ❑ Vsako leto klinič. pregled+mmg 40-50l.
- ❑ Po 50l. vsako drugo leto v DORI, vmes v CBD

DEJSTVA DANES

ONE SIZE FITS ALL

Dobri rezultati organiziranih presejanj
- zmanjšanje umrljivosti za 30%

Presejanje ima tudi svoje slabe strani in ga je morda smiselno bolj ponuditi tistim, ki bodo Imele več koristi

Vabljenje le glede na starost

DEJSTVA JUTRI?

PERSONALIZIRANO PRESEJANJE

Niso vse ženske enako rizične za RD

Nekaterim z nizkim tveganjem z prepogostimi preiskavami škodimo

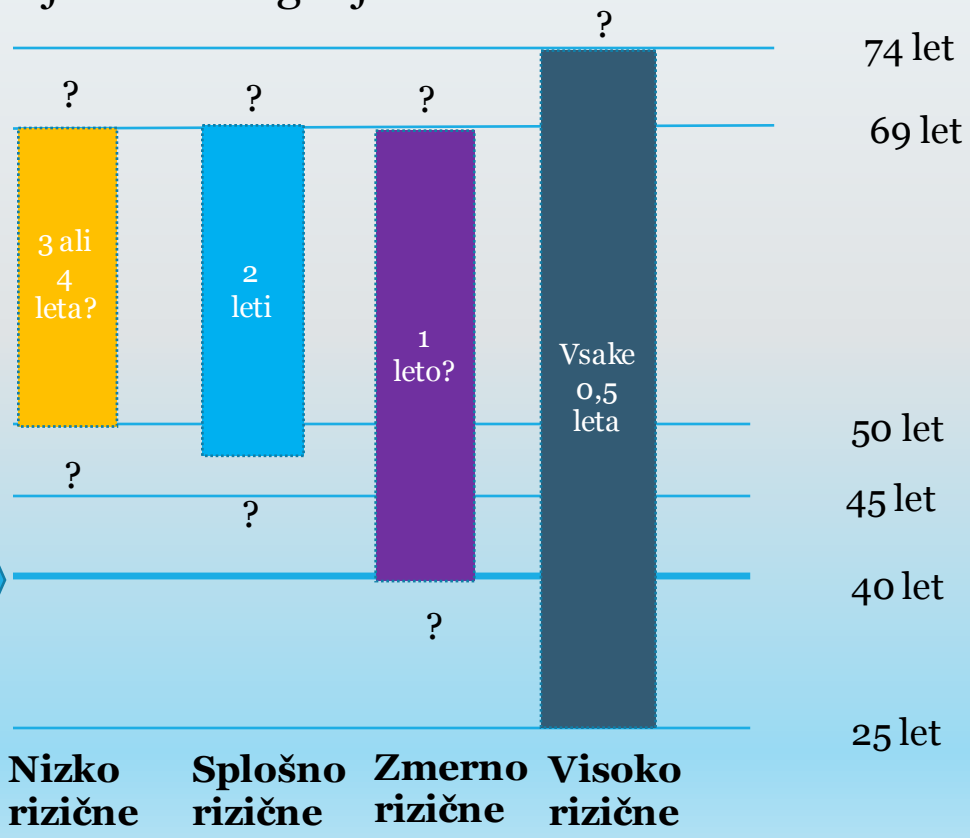
Drugim z visokim tveganjem rak odkrijemo v poznejšem stadiju

Vabljenje glede na osebne dejavnike tveganja
Tiste z večjim tveganjem povabljene prej in pogosteje

SPREMEMBA POLITIKE PRESEJANJA V BODOČNOSTI?

JUTRI-presejanje glede na dejavnike tveganja?

Glavni dejavniki tveganja:
- Starost
- Družinska anamneza
- Prejšnje biopsije
- Gostota dojke
- Poligenski risk profil (SNP's)
- .....



IZRAČUN TVEGANJA ZA RD

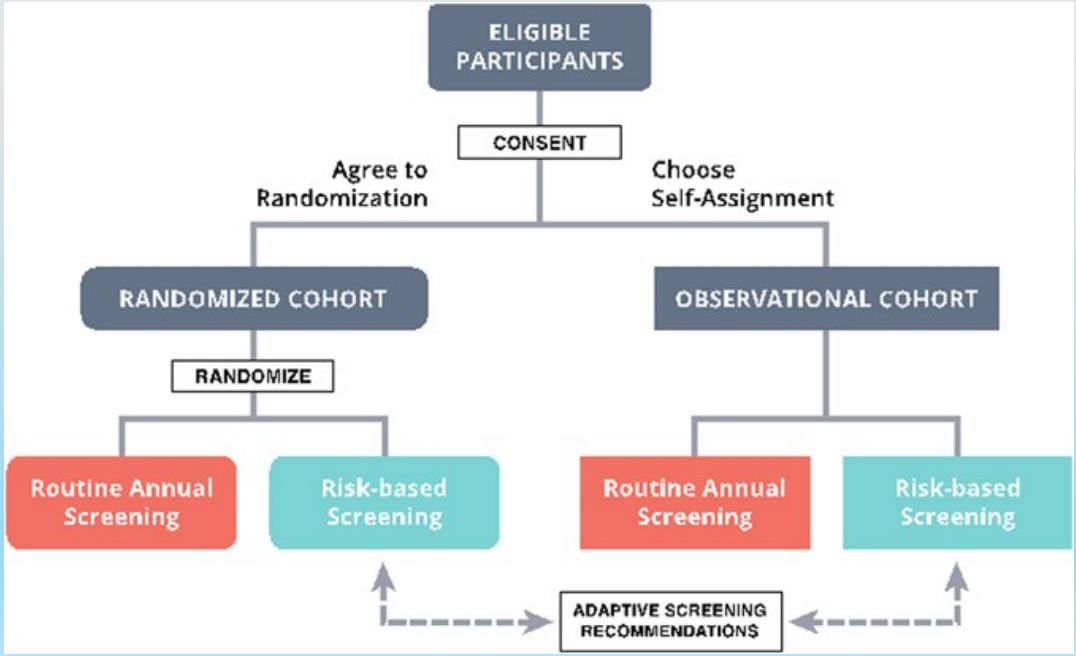
Tri modifikacije:
- Čas začetka presejanja
- Dolžina časovnega intervala
- Diagnostična metoda

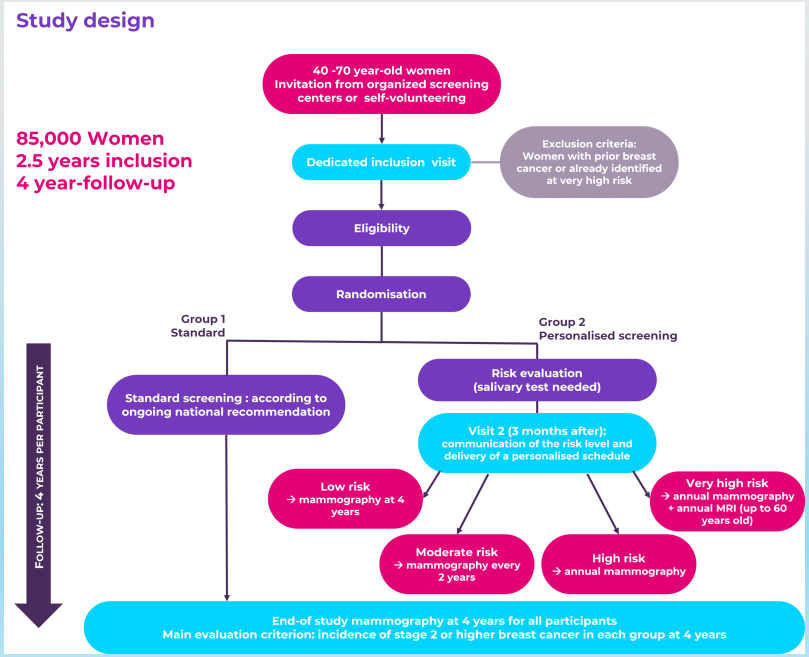
Wisdom

(ZDA)

MyPeBS
Personalising Breast Screening

(ANGLIJA, BELGIJA,FRANCIJA, ITALIJA,IZRAEL)





Evropska komisija 2020 pričenja z obsežnim projektom:

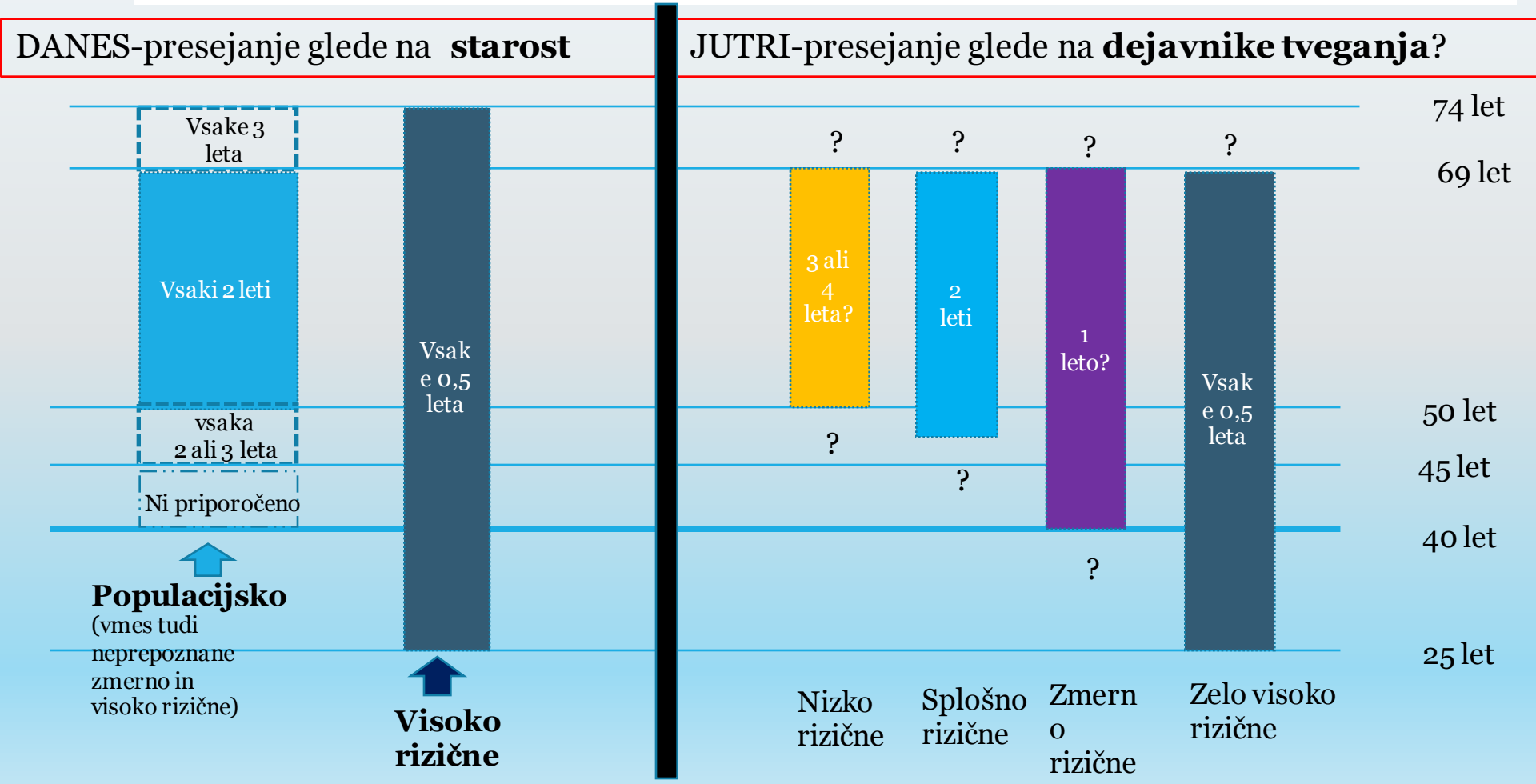
EU‘s beating cancer plan

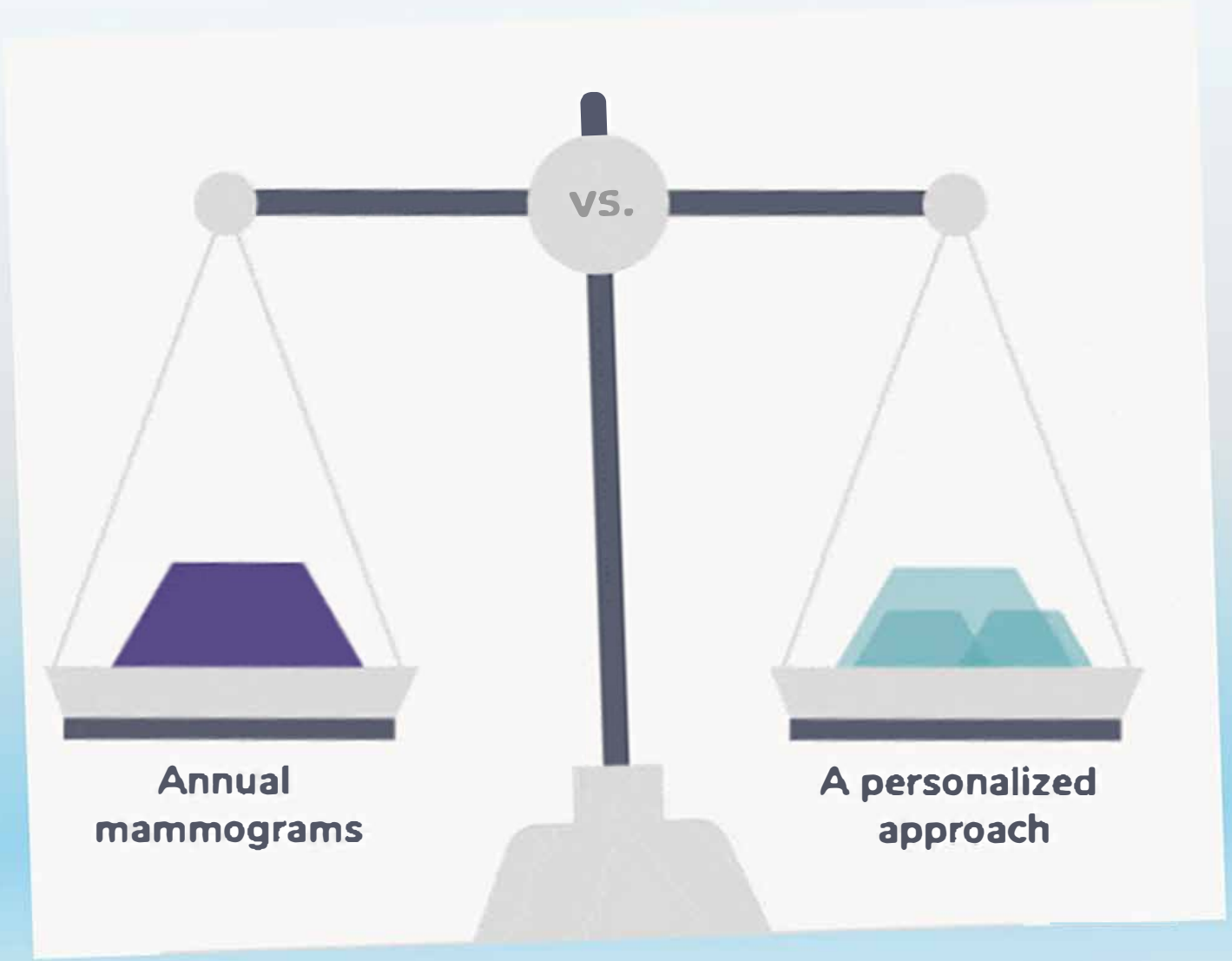
Štiri glavna področja: Preventiva, zgodnje odkrivanje, diagnostika in zdravljenje, izboljšanje kakovosti življenja

Vodilne pobude za zgodnje odkrivanje:

- Do leta 2025 90% ciljne populacije vključene v organizirano presejanje RD
- Posodobiti priporočila iz leta 2003 – (2022)
- Preučili bodo najnovejši razvoj presejalnih tehnologij za raka in ocenili napredek na področju personalizirane medicine in umetne inteligence,
- Razviti nove smernice za zagotavljanja kakovosti za presejanje,
- Vpeljati akreditacijo in certificiranje programov (2021-2025)
- Posodobite European Cancer Information System za to spremljanje in ocenjevanje presejalnih programov za raka (2021-2022)

SPREMEMBA POLITIKE PRESEJANJA V BODOČNOSTI?




vs.
Annual mammograms
A personalized approach

Ecansya®

filmsko obložene tablete
150 mg, 500 mg

kapecitabin

Krka
v onkologiji

Sestava Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg ali 500 mg kapecitabina. Terapevtske **indikacije** Adjuvantno zdravljenje bolnikov po operaciji raka kolona stadija III (Dukes C). Zdravljenje metastatske oblike kolorektalnega raka. Prva linija zdravljenja napredovalega raka želodca v kombinaciji s shemo na osnovi platine. V kombinaciji z docetakselom za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalo ali metastatsko obliko raka dojk po neuspešni citotoksični kemoterapiji. Predhodno zdravljenje naj bi vključevalo antraciklin. Kot monoterapija za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalo ali metastatsko obliko raka dojk po neuspešnem zdravljenju s taksani in antraciklini ali za zdravljenje bolnikov, pri katerih nadaljnje zdravljenje z antraciklini ni indicirano. **Odmerjanje in način uporabe** Zdravilo Ecansya lahko predpiše le zdravnik z ustreznim znanjem in izkušnjami z uporabo zdravil za zdravljenje novotvorb. Skrbno spremljanje med prvim ciklom zdravljenja je priporočljivo za vse bolnike. *Samostojno zdravljenje Rak kolona, kolorektalni rak, rak dojk* Priporočeni začetni odmerek kapecitabina za samostojno adjuvantno zdravljenje raka kolona, metastatskega kolorektalnega raka ali lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojk je 1250 mg/m² 2-krat na dan (zjutraj in zvečer; celotni dnevni odmerek je 2500 mg/m²) 14 dni, sledi 7-dnevni premor. Priporočljivo je 6-mesečno adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom kolona stadija III. *Zdravljenje s kombinacijo zdravil Rak kolona, kolorektalni rak, rak želodca* Pri zdravljenju s kombinacijo zdravil je treba priporočeni začetni odmerek kapecitabina zmanjšati na 800 do 1000 mg/m², če ga dajemo 2-krat na dan 14 dni, čemur sledi 7-dnevni premor, ali na 625 mg/m² 2-krat na dan, če ga dajemo neprekinjeno. Vključitev bioloških zdravil v kombinacijo ne vpliva na začetni odmerek kapecitabina. S premedikacijoza ohranitev primerne hidracije in preprečitev bruhanja pri bolnikih, ki prejemajo kombinacijo kapecitabina in cisplatina, začnemo v skladu s povzetkom glavnih značilnosti za cisplatin, preden dobijo cisplatin. Pri kombiniranem zdravljenju s kapecitabinom in oksaliplatinom se priporoča premedikacija z antiemetiki v skladu s povzetkom glavnih značilnosti za oksaliplatin. Priporoča se 6-mesečno adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom kolona stadija III. *Rak dojk* Priporočeni začetni odmerek kapecitabina v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje metastatskega raka dojk je 1250 mg/m² 2-krat na dan 14 dni, sledi 7-dnevni premor, odmerek docetaksela pa je 75 mg/m² vsake 3 tedne v obliki enourne intravenske infuzije. Bolniki, ki se sočasno zdravijo s kapecitabinom in docetakselom, morajo v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za docetaksel začeti prejemati premedikacijo s peroralnim kortikosteroidom, kot je deksametazon, preden prejmejo docetaksel. *Prilagajanje odmerjanja med zdravljenjem* Toksičnost zaradi jemanja kapecitabina lahko obravnavamo s simptomatičnim zdravljenjem ali spremembo odmerka ali z obema ukrepoma. Bolniki, ki jemljejo kapecitabin, morajo biti obveščeni glede takojšnje prekinitve zdravljenja, če se pojavi zmerna ali huda toksičnost. *Prilagajanje odmerjanja pri posebnih skupinah bolnikov Jetrna okvara* Za bolnike z jetrno okvaro ni na razpolago dovolj podatkov o varnosti in učinkovitosti za navodila o prilagajanju odmerka. *Ledvična okvara* Kapecitabin je kontraindiciran pri bolnikih s hudo ledvično okvaro. Bolnikom z zmerno ledvično okvaro in začetnim odmerkom 1250 mg/m² je odmerek priporočljivo zmanjšati na 75 %. Bolnikom z zmerno ledvično okvaro in začetnim odmerkom 1000 mg/m² ter bolnikom z blago ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati. *Starejši bolniki* Pri starejših bolnikih pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno. Priporočljivo je skrbno spremljanje bolnikov, starih 60 let ali več. Pri teh bolnikih je pri kombiniranem zdravljenju z docetakselom začetni odmerek kapecitabina priporočljivo zmanjšati na 75 % (950 mg/m² 2-krat na dan). Pri bolnikih, starih 65 let ali več, je pri kombiniranem zdravljenju z irinotekanom začetni odmerek kapecitabina priporočljivo zmanjšati na 800 mg/m² 2-krat na dan. *Način uporabe* Tablete zdravila Ecansya je treba pogoltniti z vodo v 30 minutah po obroku. Ne sme se jih drobiti ali rezati. V primeru, da je zdrobljenim ali razrezanim tabletam zdravila Ecansya izpostavljen bolnik ali skrbnik, se pri njem lahko pojavijo neželeni učinki zdravila. **Kontraindikacije** Hude ali nepričakovane reakcije na zdravljenje s fluoropirimidinom v preteklosti. Preobčutljivost za kapecitabin, katerokoli pomožno snov v zdravilu ali fluorouracil. Znano popolno pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD). Nosečnost in dojenje. Pri bolnikih s hudo levkopenijo, nevtropenijo ali trombocitopenijo. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek pod 30 ml/min). Nedavno ali sočasno zdravljenje z brivudinom. Če obstajajo kontraindikacije za katero od zdravil, ki se uporablja v kombinaciji, se tega zdravila ne sme uporabljati. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Med toksičnosti, ki lahko omejijo odmerjanje, uvrščajo drisko, bolečino v trebuhu, slabost, stomatitis in sindrom roka-noga. Večina neželenih učinkov je reverzibilna in ne zahteva dokončne prekinitve zdravljenja, vendar je včasih treba odmerjanje začasno prekiniti ali zmanjšati. *Driska* Bolnike, pri katerih se pojavi huda driska, je treba skrbno opazovati in jim v primeru dehidracije nadomeščati tekočino in elektrolite. Priporočljivo je standardno zdravljenje (npr. z loperamidom). Odmerek je treba zmanjšati, če je to potrebno. *Dehidracija* Dehidracijo moramo preprečiti ali bolnika hidrirati takoj na začetku. Če se pojavi dehidracija 2. ali višje stopnje, je treba zdravljenje s kapecitabinom takoj prekiniti in bolnika hidrirati. *Sindrom roka-noga* Če se pojavi sindrom 2. ali 3. stopnje, je treba jemanje kapecitabina prekiniti, dokler simptomi ne ponehajo oziroma se ne zmanjšajo na 1. stopnjo. Po pojavu 3. stopnje moramo nadaljnje odmerke kapecitabina zmanjšati. Če kapecitabin in cisplatin uporabljamo v kombinaciji za simptomatično ali sekundarno profilaktično zdravljenje sindroma roka-noga, uporaba vitamina B_6 (piridoksina) ni priporočljiva. *Kardiotoksičnost* Pri bolnikih, ki so jemali kapecitabin, so se pojavile srčne aritmije (vključno z ventrikularno fibrilacijo, *torsade de pointes* in bradikardijo), angina pektoris, miokardni infarkt, srčno popuščanje in kardiomiopatija. Bolnike, ki imajo v anamnezi pomembno srčno bolezen, aritmije in angino pektoris, je treba obravnavati posebno pozorno. *Hipokalciemija ali hiperkalciemija* Med zdravljenjem s kapecitabinom so opazili hipokalciemijo ali hiperkalciemijo. *Bolezni centralnega ali perifernega živčnega sistema* Pri bolnikih, ki imajo bolezen centralnega ali perifernega živčevja, npr. metastaze v možganih ali nevropatijo, je potrebna previdnost. *Sladkorna bolezen ali elektrolitske motnje* Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali elektrolitskimi motnjami je potrebna previdnost, ker se njihovo stanje med zdravljenjem s kapecitabinom lahko poslabša. *Antikoagulantno zdravljenje s kumarinskimi derivati* Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kapecitabin in peroralni kumarinski antikoagulant, je treba skrbno spremljati antikoagulantni odziv (protrombinski čas ali INR) ter ustrezno prilagajati odmerek antikoagulanta. *Brivudin* Brivudina ne smemo dajati sočasno s kapecitabinom. V povezavi s tem medsebojnim delovanjem so poročali o smrtnih primerih. Med zaključkom zdravljenja z brivudinom in začetkom zdravljenja s kapecitabinom mora biti vsaj 4-tedenski premor. Zdravljenje z brivudinom lahko začnemo 24 ur po zadnjem odmerku kapecitabina. *Jetrna okvara* Pri bolnikih z jetrno okvaro ni podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila, zato moramo uporabo kapecitabina pazljivo spremljati tudi pri bolnikih z blago do zmerno motnjo delovanja jeter, ne glede na to, ali imajo v jetrih zasevek ali ne. Jemanje kapecitabina moramo prekiniti, če se vrednosti bilirubina povečajo nad 3-kratno zgornjo referenčno vrednost ali če se aktivnost jetrnih aminotransferaz (ALT, AST) poveča nad 2,5-kratno zgornjo referenčno vrednost. Samostojno zdravljenje s kapecitabinom lahko nadaljujemo, ko se vrednosti bilirubina zmanjšajo pod 3-kratno zgornjo referenčno vrednost oziroma ko se aktivnost jetrnih aminotransferaz zmanjša na manj kot 2,5-kratno zgornjo referenčno vrednost. *Ledvična okvara* Pogostost pojavov neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro je v primerjavi s preostalo populacijo povečana. *Pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)* Pri bolnikih s popolnim pomanjkanjem DPD, encima, ki je vpleten v razgradnjo fluorouracila, obstaja veliko tveganje za življenje ogrožajočo ali smrtno toksičnost. Teh bolnikov se ne sme zdraviti z zdravilom Ecansya. Pri bolnikih z delnim pomanjkanjem DPD obstaja povečano tveganje za hudo in potencialno življenje ogrožajočo toksičnost. Za zmanjšanje te toksičnosti je treba razmisliti o zmanjšanem začetnem odmerku. Pomanjkanje DPD je treba obravnavati kot parameter, ki ga je treba upoštevati skupaj z drugimi rutinskimi ukrepi za zmanjšanjeodmerka. Začetno zmanjšanje odmerka lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja. Če ni resne toksičnosti, se lahko ob skrbnem spremljanju bolnika nadaljnje odmerke poveča. *Testiranje na pomanjkanje DPD* Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ecansya je priporočljivo fenotipsko in/ali genotipsko testiranje. Upoštevati je treba ustrezne klinične smernice. *Oftalmološki neželeni učinki* Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi oftalmoloških neželenih učinkov, kot sta keratitis in okvare roženice, še posebej, če so v preteklosti že imeli očesne bolezni. *Hude kožne reakcije* Zdravilo Ecansya lahko izzove hude kožne reakcije, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Zdravilo vsebuje kot pomožno snov brezvodno laktozo, zato ga ne smemo dajati bolnikom z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze in galaktoze. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij Previdnost je** potrebna, **kadar kapecitabin dajemo skupaj s** substrati citokroma P_{450} 2C9 (npr. s fenitoinom). Bolnike, ki jemljejo antikoagulante kumarinskega tipa sočasno s kapecitabinom, moramo pazljivo spremljati in meriti njihove koagulacijske parametre (protrombinski čas ali INR) ter odmerek antikoagulanta ustrezno prilagajati. Zaradi folinske kisline se lahko poveča toksičnost kapecitabina. Sočasnemu jemanju alopurinola in kapecitabina se je treba izogibati. Pri sočasnem jemanju interferona alfa ali sočasni radioterapiji je treba prilagoditi največji odmerek kapecitabina, ki ga bolniki še prenašajo. Trenutni podatki o varnosti in učinkovitosti zdravila priporočajo jemanje kapecitabina s hrano, ki zmanjša hitrost njegove absorpcije. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj ne zanosijo, medtem ko se zdravijo s kapecitabinom. Če zanosijo, jim je treba razložiti možno tveganje za plod. Med zdravljenjem je treba uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo. Kapecitabin je kontraindiciran med nosečnostjo in dojenjem. Podatkov o vplivu zdravila Ecansya na plodnost ni. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji Kapecitabin ima blag ali zmeren vpliv** na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev. Povzroči lahko omotico, utrujenost in slabost. Neželeni učinki Najpogostejši in/ali klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili bolezni prebavil (zlasti driska, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, stomatitis), sindrom roka-noga (palmarno-plantarna eritrodisteizja), utrujenost, astenija, anoreksija, kardiotoksičnost, poslabšanje ledvične disfunkcije pri bolnikih z motnjo ledvičnega delovanja in tromboza/embolizem. Ostali neželeni učinki se pojavijo pogosto, občasno, redko ali zelo redko. Imetnik dovoljenja za promet z zdravili Krka, d. d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. Način izdajanja zdravila Samo na zdravniški recept. Oprema 60 filmsko obloženih tablet po 150 mg kapecitabina. 120 filmsko obloženih tablet po 500 mg kapecitabina. Datum zadnje revizije besedila 3. 7. 2020.

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.
Objavljen je na www.krka.si.

KRKA

Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8000 Novo mesto, Slovenija, www.krka.si

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 POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Samo za strokovno javnost! Pred predpisovanjem si preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila!

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. **KLINIČNI PODATKI Terapevtske indikacije:** Zdravilo HALAVEN je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki je napredoval po vsaj enem režimu kemoterapijeza napredovalobolezen. Predhodna zdravljenja morajo vključevati antraciklin in taksan, bodisikot 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:** Zdravilo HALAVEN sme predpisovati samo usposobljen zdravnik z izkušnjami v uporabi terapij za zdravljenje raka. Dajati ga sme samo ustrezno usposobljen zdravstveni delavec. Odmerjanje: 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. Opomba: Priporočeni odmerek v EU velja za bazo zdravilne učinkovine (eribulin). Izračun posamičnega odmerka za bolnika mora temeljiti na jakosti raztopine, pripravljene za uporabo, ki vsebuje 0, 44 mg/ml eribulina, in priporočenem odmerku 1,23 mg/m². Spodaj navedena priporočila za zmanjšanje odmerka so prikazana tudi kot odmerek eribulina, ki se uporabi na podlagi jakosti raztopine, pripravljene za uporabo. V ključnih preskušanjih, ustrezni publikaciji in v nekaterih drugih regijah, npr v Združenih državah Amerike in Švici, temelji priporočeni odmerek na obliki soli (eribulinjev mesilat). Bolnikom je lahko slabo ali bruhajo. Treba je razmisliti o antiemetični profilaksi, vključno skortikosteroidi. *Prekinitev odmerka med zdravljenjem:* Dajanjezdravila HALAVEN na 1. ali 8. danje treba preložiti, če se pojavi ka ali onasledniega: absolutnoštevilonevtrofilcev (ANC – absolutneutrophilcount) < 1 x 10⁹/l, trombocitov < 75 x 10⁹/l, nehematološke toksičnosti 3. ali 4. stopnje. *Znižanje odmerka med zdravljenjem:* **Priporočila za zmanjšanje odmerka - Nezželeni učinki po predhodnem dajanju zdravila HALAVEN: Hematološki:** ANC < 0,5 x 10⁹/l, ki traja več kot 7 dni, ANC < 1 x 10⁹/l, nevtropenija z zapletom zaradi povišane telesne temperature ali okužbe, trombocit < 25 x 10⁹/l, trombocitopenija, trombocit < 50 x 10⁹/l, trombocitopenija z zapletom zaradi krvavitev ali potrebe po transfuziji krvi ali trombocitov; **Nehematološki:** Vsaka 3. ali 4. stopnja v predhodnem ciklu; **Priporočeni odmerek eribulina:** 0,97 mg/m². **Ponovni pojav katerih koli hematoloških ali nehematoloških neželenih učinkov, kot je opredeljeno zgoraj:** Kljubzmanjšanju na 0,97 mg/m², **Priporočeni odmerek eribulina:** 0,62 mg/m² Kljub zmanjšanju na 0,62 mg/m², Razmislite o prekinitvi. Odmerka eribulina ne zvišujte ponovno, ko je bil enkrat zmanjšan. *Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter. Okvarjeno delovanje jeter zaradi zastrukov:* Priporočeni odmerek eribulina pri bolnikih z blago okvaro delovanja jeter (stopnje A po Child-Pughu) je 0,97 mg/m² v obliki 2- do 5-minutne intravenske infuzije 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla. Priporočeni odmerek eribulina pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja jeter (stopnje B po Child-Pughu) je 0,62 mg/m² v obliki 2- do 5-minutne intravenske infuzije 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla. Študij za hudo okvaro delovanja jeter (stopnje C po Child-Pughu) niso izvedli, toda pričakuje se, da je treba tem bolnikom dati še manjši odmerek eribulina. *Okvarjeno delovanje jeter zaradi ciroze:* Te skupine bolnikov niso preučili. Zgornje odmerke se lahko uporabi za blago do zmerno okvaro, vendar se priporoča skrbno nadziranje, saj bo odmerke morda treba ponovno prilagoditi. *Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic:* Nekateri bolniki z zmerno ali hudo okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina <50 ml/min) utegnejo imeti zvečano izpostavljenost eribulinu in bodo morda potrebovali nižji odmerek. Pri vseh bolnikih z okvaro ledvic se priporoča pozornost in skrbno nadziranjeveranosti. *Starejši bolniki:* Specifičnih priporočil za prilagoditevodmerka zaradi starosti bolnika ni. *Pediatrična populacija* Zdravilo HALAVEN ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih za indikacijo rak dojke. Varnostin učinkovitostzdravila HALAVEN pri otrocih odrojstvado 18. leta starosti pri sarkomu mehkih tkiv še nista bili dokazani. Podatkov nima voljo. *Način uporabe:* Zdravilo HALAVEN jenamenjeno za intravenskouporabo. 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 poglavje 6.6. celotnega povzetka glavnih značilnosti zdravila. Pred dajanjem se prepričajte, da obstaja dober periferni venski dostop ali prehodna centralna linija. Ni znakov, da bi eribulinijev mesilat povzročal mehurje ali draženje. V primeru ekstravazacije mora biti zdravljenje simptomatsko. Za informacijeglede ravnanja s citotoksičnimi zdravilighljetepoglavje 6.6. celotnega povzetkaglavnihznačilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino alikaterokoli pomožnosnov. Dojenje. **Posebna opozorila in previdnostiukrepi:** *Hematologija:* Mielosupresijaje odvisna ododmerka inse primarnokažekot nevtropenija. Predvsakim odmerkom eribulina je potrebnopravilnipregled celotne krvne slike. Zdravljenjez eribulinom selahkouvede le pri bolnikih z vrednostmiANC ≥ 1,5 x 10⁹/l in s trombociti > 100 x 10⁹/l. Bolnike, pri katerih sepojavijofebrilna nevtropenija, huda nevtropenija ali trombocitopenija, je treba zdravili vskladu s priporočili. Pri bolnikih z ALT ali AST >3 x zgornja meja normale 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 ali enakovrednim zdravilom v skladu z ustreznimi smernicami. *Levkoferaja levkoatitis:* 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:* 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 antiaritmikirazredala III, inz elektrolitskimi motnjami, jepriporočljivo spremljanjeEKG. Predzačetkomzdravljenjaz zdravilom HALAVEN jetrebapopraviti hipokaliemijo, hipokalciemijjo hipomagneziemijo inte elektrolite je treba občasno kontrolirati med zdravljenjem. Eribulina ne smemo dajati bomikom s prirojenim sindromom dolgega intervala QT. *Pusulne snovi.* To zdravilo vsebuje majhne količine etanola (alkohola), manj kot 100 mg na odmerek. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Eribulin se izloča pretežno prekloč.a. Eribulin ni substratproteinaodpornosti proti raku dojke (BCRP - breastcancerresistant protein), prenašalcev organskih anionov (OAT - organic anion transporter), prenašalcev proteinov, povezanih z odpornostjo proti številnim zdravilom (MRP - multi-drug resistance-associated protein) in prenašalcev eksportne črpalke žolčnih soli (BSEP - bile salt export pump). Ketokonazol, zaviralec CYP3A4 in P-glikoproteina (Pgp), in rifampicin, induktor CYP3A4, nista vplivala na izpostavljenost eribulinu (AUC in Cmax). *Učinki eribulina na farmakokinetiko drugih zdravil:* Podatki *in vitro* kažejo, da je eribulin blaginhibitorencima CYP3A4, ki presnavlja zdravila. Priporočljiva je previdnostin spremljanjegledе neželenih učinkov, kadarsočasno uporabljamo snovi, ki imajoozkoterapevtskookno in se odstranjujejo iztelesaprevdsems presnovo preko CYP3A4 (npr. alfentanil, cikosporin, ergotamin, fentanil, pimozid, kinidin, sirolimus, takrolimus). Eribulin ne zavira CYP encimov v pomembnih kliničnihkoncentracijah. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** *Nosečnost:* Podatkov o uporabieribulinapri nosečnicahni. Eribulin jepri podganahembriotoksičen,fetotoksičenin teratogen. Zdravila HALAVEN ne smeteuporabljatimed nosečnostjo, razenkadar je to nujnopotrebno inpo skrbnem pretehtanju koristizamater in tveganj za zarodek. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj ne zanosijo v času, ko same ali njihov moški partner dobivajo zdravilo HALAVEN, in da morajo uporabljati učinkovit način kontracepcije med zdravljenjem in še do 3 mesece po njem. *Dojenje:* Ni znano, ali se eribulin/ presnovki izločajo v materino mleko pri človeku ali živalih. Ker tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti, se zdravilo HALAVEN med dojenjem ne sme uporabljati. *Plodnost:* Pri podganah in psih so opazili testikularno toksičnost. Moški bolniki naj se pred zdravljenjem posvetujejo o shranjevanju sperme zaradi možnosti nepopravljive neplodnosti zaradi zdravljenja z zdravilom HALAVEN. **Vpliv na sposobnost vožnjein upravljanja strojev:** Zdravilo HALAVEN lahkopovzročineželene učinke, kot sta utrujenost in omotičnost, kilahko povzročita blagali zmeren vpliv na sposobnostvožnje in upravljanja strojev. **Pozželenželenih učinkov:** Zelo pogosti: nevtropenija, levkopenija, anemija, zmanjšan apetit, perifernanevropatija, glavobol, dispnea, kašelj, navzea, zaprtost, driska, bruhanje, alopecija, artralgijain mialgija, bolečina vhrbtu, bolečina v udu, utrujenost/astenija, pireksija, zmanjšanje telesnemase. Pogosti: okužbasečil, pljučnica, ustnakandidiaza, ustni herpes, okužbazgornjih dihal, nazofaringitis, rinitis, herpes zoster, limfopenija, febrilnanevtropenija, trombocitopenija, hipokaliemija, hipomagneziemija, dehidracija, hiperglikemija, hipofosfatemija, hipokalciemija, nespečnost, depresija, disgevzija, omotičnost, hipoestezija, letargija. nevrotoksičnost, obilneže solzenje, konjunktivitis, vrtoglavica, tinitus, tahikardija, vrločinski valovi, pljučna embolija, orofaringealna bolečina, epistaksa, rinoreja, bolečina v trebuhu, stomatitis, suha usta, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, distenzija trebuha, zvišanje aspartat-aminotransferaze, zvišanje alanin-aminotransferaze, zvišanjegama-glutamiltransferaze, hiperbilirubinemija, izpuščaj, pruritus, bolezni nohtov, nočno poteenje, suha koža, eritem, hiperhidroza, palmarno-plantarnaeritrodisestezija, bolečina vkostneh, mišični spazmi, mišično-skeletna bolečina, mišično-skeletna bolečina v prsih, mišična oslabelost, disurija, vnetje sluznice, periferni edem, bolečina, mrzlica, bolečina v prsih, gripi podobna bolezen. Občasni: sepsa, nevtropenična sepsa, sepitični šok, globoka venska tromboza, interstincijska pljučna bolezen, razjede v ustih, pankreatitis, hepatotoksičnost, angioedem, hematurija, proteinurija, odpoved ledvic. Redki ali neznani: diseminirana intravaskularna koagulacija, Stevens-Johnsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza. **FARMACEVTSKI PODATKI:** Če se zdravilo ne porabi takoj, nerazredčene raztopine v brizgi ne smete shranjevati dlje kot 4 ure pri 25 °C in na sobni svetlobi ali 24 ur pri 2 °C - 8 °C. Razredčene raztopinezdravila HALAVEN za injiciranje ne smete shranjevati dlje kot 24 ur pri2 °C - 8 °C, razen kadarje redčenje potekaizopod kontrolaniminim validiranimi aseptičnimi pogoji. Zdravilo HALAVEN jecitotoksičnozdravilo proti raku, zato je treba z njim, kot z drugimi strupenimi snovmi, ravnati previdno. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

NAČIN IN REŽIM PRED PISOVANJA TER IZDAJE ZDRAVILA H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Eisai GmbH, Edmund-Rumpler-Straße 3, 60549 Frankfurt am Main, Nemčija. Dodatna pojasnila lahko dobite pri zastopniku za Slovenijo: Ewopharma d.o.o., C. 24. junija 23, 1231 Ljubljana-Črnuče. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** januar.2021.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema. europa.eu/.

Datum priprave: 5/2021 EPBMG-HAL-21-00017

Želene učinke je potrebno poročati. Obrazce in informacije najdete na https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/.
Za več informacij o tem, kako podjetje Ewopharma obdeluje osebne podatke, obiščite spletno stran https://www. ewopharma.si/politika-zasebnosti/
[1]Referenca: SmPCzdravila Halaven

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

Eisai

Priporočila za obravnavo posameznikov z dedno pogojeno predispozicijo za razvoj raka dojk

LJUBLJANA, 03.06.2021

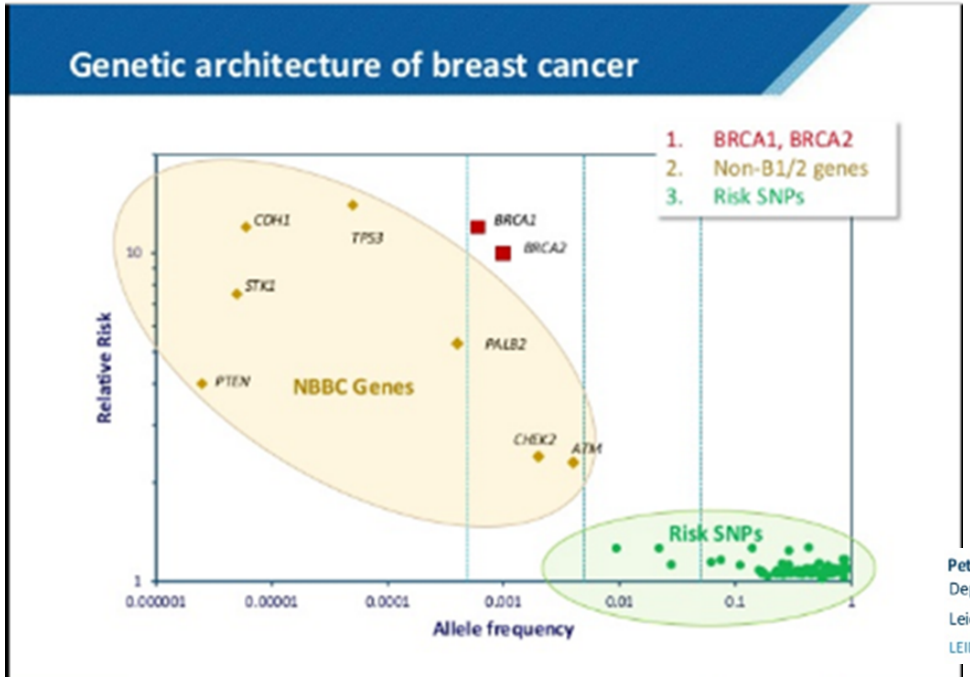
poudarki

okvare genov, ki ogrožajo za razvoj raka dojk – katere vključiti v nabor testiranih?

programi kontrolnih preventivnih pregledov ter ukrepov, ki jih priporočamo nosilcem različnih dednih predispozicij

odprta vprašanja na področju obravnave posameznikov z dedno predispozicijo za razvoj raka dojk

dedna nagnjenost k razvoju raka dojk



Peter Devilee
Dept. of Human Genetics
Leiden University Medical Centre
LEIDEN, THE NETHERLANDS

nekatere patogene različice so v splošni populaciji redke, a močno ogrožajoče

praviloma posamične različice, ki so v populaciji pogoste, niso močno ogrožajoče, kombinacija njih pa je lahko

močno, zmerno, rahlo povečana ogroženost?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Breast Cancer Risk Genes — Association Analysis in More than 113,000 Women

Breast Cancer Association Consortium*

ABSTRACT

BACKGROUND

Genetic testing for breast cancer susceptibility is widely used, but for many genes, evidence of an association with breast cancer is weak, underlying risk estimates are imprecise, and reliable subtype-specific risk estimates are lacking.

METHODS

We used a panel of 34 putative susceptibility genes to perform sequencing on samples from 60,466 women with breast cancer and 53,461 controls. In separate analyses for protein-truncating variants and rare missense variants in these genes, we estimated odds ratios for breast cancer overall and tumor subtypes. We evaluated missense-variant associations according to domain and classification of pathogenicity.

RESULTS

Protein-truncating variants in 5 genes (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, and *PALB2*) were associated with a risk of breast cancer overall with a P value of less than 0.0001. Protein-truncating variants in 4 other genes (*BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D*, and *TP53*) were associated with a risk of breast cancer overall with a P value of less than 0.05 and a Bayesian false-discovery probability of less than 0.05. For protein-truncating variants in 19 of the remaining 25 genes, the upper limit of the 95% confidence interval of the odds ratio for breast cancer overall was less than 2.0. For protein-truncating variants in *ATM* and *CHEK2*, odds ratios were higher for estrogen receptor (ER)–positive disease than for ER-negative disease; for protein-truncating variants in *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *RAD51C*, and *RAD51D*, odds ratios were higher for ER-negative disease than for ER-positive disease. Rare missense variants (in aggregate) in *ATM*, *CHEK2*, and *TP53* were associated with a risk of breast cancer overall with a P value of less than 0.001. For *BRCA1*, *BRCA2*, and *TP53*, missense variants (in aggregate) that would be classified as pathogenic according to standard criteria were associated with a risk of breast cancer overall, with the risk being similar to that of protein-truncating variants.

CONCLUSIONS

The results of this study define the genes that are most clinically useful for inclusion on panels for the prediction of breast cancer risk, as well as provide estimates of the risks associated with protein-truncating variants, to guide genetic counseling. (Funded by European Union Horizon 2020 programs and others.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Easton at the University of Cambridge, Strangeways Research Laboratory, Worts Causeway, Cambridge CB1 8RN, United Kingdom, or at dfe20@medschl.cam.ac.uk.

*A complete list of collaborators and investigators is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

Dr. Dorling, Dr. Carvalho, and Mr. Allen and Drs. Teo, Devilee, and Easton contributed equally to this article.

This article was published on January 20, 2021, at NEJM.org.

N Engl J Med 2021;384:428-39.
DOI: 10.1056/NEJMoa1913948
Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society.

60466 bolnic, 53461 kontrol

34 kandidatnih genov

vzorci iz 44 različnih asociacijskih študij, evropska populacija

patogene različice (PV), ki povzročijo izgubo funkcije proteina, v genih *ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2* in *PALB2* prepričljivo povezane z večjo ogroženostjo za razvoj raka dojk; dodatno dokazane povezave s *TP3, RAD51C, RAD51D* in *BARD1*

PV v *ATM* in *CHEK2* povezane z ER+ boleznijo

PV v *BARD1, BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D* povezane z ER- boleznijo

povezave glede na tip različic

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer

C. Hu, S.N. Hart, R. Gnanaolivu, H. Huang, K.Y. Lee, J. Na, C. Gao, J. Lilyquist, S. Yadav, N.J. Boddicker, R. Samara, J. Klebba, C.B. Ambrosone, H. Anton-Culver, P. Auer, E.V. Bandera, L. Bernstein, K.A. Bertrand, E.S. Burnside, B.D. Carter, H. Eliassen, S.M. Gapstur, M. Gaudet, C. Haiman, J.M. Hodge, D.J. Hunter, E.J. Jacobs, E.M. John, C. Kooperberg, A.W. Kurian, L. Le Marchand, S. Lindstroem, T. Lindstrom, H. Ma, S. Neuhausen, P.A. Newcomb, K.M. O'Brien, J.E. Olson, I.M. Ong, T. Pal, J.R. Palmer, A.V. Patel, S. Reid, L. Rosenberg, D.P. Sandler, C. Scott, R. Tamimi, J.A. Taylor, A. Trentham-Dietz, C.M. Vachon, C. Weinberg, S. Yao, A. Ziogas, J.N. Weitzel, D.E. Goldgar, S.M. Domchek, K.L. Nathanson, P. Kraft, E.C. Polley, and F.J. Couch

ABSTRACT

BACKGROUND
Population-based estimates of the risk of breast cancer associated with germline pathogenic variants in cancer-predisposition genes are critically needed for risk assessment and management in women with inherited pathogenic variants.

METHODS
In a population-based case–control study, we performed sequencing using a custom multigene amplicon-based panel to identify germline pathogenic variants in 28 cancer-predisposition genes among 32,247 women with breast cancer (case patients) and 32,544 unaffected women (controls) from population-based studies in the Cancer Risk Estimates Related to Susceptibility (CARRIERS) consortium. Associations between pathogenic variants in each gene and the risk of breast cancer were assessed.

RESULTS
Pathogenic variants in 12 established breast cancer–predisposition genes were detected in 5.03% of case patients and in 1.63% of controls. Pathogenic variants in *BRCA1* and *BRCA2* were associated with a high risk of breast cancer, with odds ratios of 7.62 (95% confidence interval [CI], 5.33 to 11.27) and 5.23 (95% CI, 4.09 to 6.77), respectively. Pathogenic variants in *PALB2* were associated with a moderate risk (odds ratio, 3.83; 95% CI, 2.68 to 5.63). Pathogenic variants in *BARD1*, *RAD51C*, and *RAD51D* were associated with increased risks of estrogen receptor–negative breast cancer and triple-negative breast cancer, whereas pathogenic variants in *ATM*, *CDH1*, and *CHEK2* were associated with an increased risk of estrogen receptor–positive breast cancer. Pathogenic variants in 16 candidate breast cancer–predisposition genes, including the c.657_661del5 founder pathogenic variant in *NBN*, were not associated with an increased risk of breast cancer.

CONCLUSIONS
This study provides estimates of the prevalence and risk of breast cancer associated with pathogenic variants in known breast cancer–predisposition genes in the U.S. population. These estimates can inform cancer testing and screening and improve clinical management strategies for women in the general population with inherited pathogenic variants in these genes. (Funded by the National Institutes of Health and the Breast Cancer Research Foundation.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Couch at the Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Stabile 2-42, 200 First St. SW, Rochester, MN 55905, or at couch.fergus@mayo.edu.

This article was published on January 20, 2021, at NEJM.org.

N Engl J Med 2021;384:440-51.
DOI: 10.1056/NEJMoa2005936
Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society.

32247 bolnic in 32544 kontrol

28 kandidatnih genov

analiza predvsem 12 populacijskih študij konzorcija CARRIERS

5,03% testiranih nosilk in 1,63% zdravih kontrol nosilk PV v 12 genih, ki so prepričljivo povezani z rakom dojk

PV v *BRCA1* in *BRCA2* – velika ogroženost, PV v *PALB2* zmerna ogroženost

PV v *RAD51C, RAD51D* in *BARD1* povezane z trojno negativnim rakom dojk

PV v *CDH1, CHEK2* in *ATM* povezane z ER+ boleznijo

16 genov nepovezanih z boleznijo, med njimi *NBN*

v splošni populaciji – nosilstvo *BRCA1/2* pri 1/280

National Comprehensive Cancer Network®

smernice zelo vključujoče in priporočajo intenzivne programe slikovnih preiskav in posegov!

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic

Version 2.2021 — November 20, 2020

NCCN.org

Continue

pri oblikovanju priporočil upoštevamo številne druge vire, predvsem pa pacientov osebno in družinsko anamnezo!

Version 2.2021, 11/20/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

BRCA1/2 in dedni rak dojk/jajčnikov (HBOC)

okvara procesa homologne rekombinacije - pomen za izbor zdravljenja! (PARP inhibitorji)

BRCA1

Leta 1994 določena sekvenca gena

1/400 nosi okvaro v genu *BRCA1*

Velika ogroženost z rakom dojk (72%) ter rakom jajčnikov (44%)

Za nosilke značilna velika ogroženost za pojav trojno negativnega raka dojk

v večini populacij (tudi v Sloveniji) več primerov HBOC posledica zarodnih patogenih različic v genu *BRCA1* kot BRCA2

BRCA2

Sekvenca določena leta 1995

Velika ogroženost z rakom dojk (69%), nekoliko manjša ogroženost z rakom jajčnikov (17%)

Ogroženost za razvoj širšega spektra rakov

Moški nosilci bolj ogroženi z rakom dojk in rakom prostate

1/800 v populaciji nosi okvaro v genu *BRCA2*

Kuchenbaecker, KB. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA, 2017.

dedni rak dojk/jajčnikov – priporočila za preventivne preglede/ukrepe

Nosilke mutacij na *BRCA1* ali *BRCA2* genu, velja za zdrave ženske in za bolnice z rakom dojk

- mesečno samopregledovanje dojk od 18. leta dalje (7. do 14. dan od prvega dne menstruacije)
- redni polletni klinični pregled dojk (prvi pregled v 25. letu)
- **RADIOLOŠKO PRESEJANJE ZA RAKA DOJK**
  - od 25 – 29 let: letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnem menstruacijskega ciklusa), oziroma individualizirano glede na družinsko drevo, npr. če je bil rak dojk v družini diagnosticiran pred 30. letom, je glede na sklep multidisciplinarnega konzilija Ambulante za onkološko genetsko svetovanje in testiranje (konzilij) možno s pregledi pričeti pred 25. letom
  - od 30 – 75 let: letno mamografija oz. tomosinteza glede na mnenje radiologa in letno MRI dojk s kontrastom (UZ po priporočilu radiologa po mamografiji ali MRI)
  - nad 75 let: individualizirano, glede na mnenje konzilija
- **PROFILAKTIČNE OPERACIJE**
  - možnost preventivne mastektomije z ali brez rekonstrukcije (po predhodnem posvetu z zdravnikom iz multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje)
  - možnost preventivne kirurške odstranitve jajčnikov in jajcevodov po končanem rodnem obdobju, poseg opravljen med 35. in 40. letom, oziroma glede na družinsko drevo in tip mutacije (po posvetu z zdravnikom iz multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje)
- **DRUGO**
  - priporočen polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom (priporočilo ni podprto z dokazi)
  - priporočeno polletno določanje tumorskega markerja CA 125 (najbolje na 1.-10. dan menstruacijskega ciklusa), s pričetkom med 30. in 35. letom, oziroma 5-10 let prej, preden je za rakom jajčnikov zbolela najmlajša v družini (priporočilo ni podprto z dokazi)

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021
***BRCA*-Pathogenic/Likely Pathogenic Variant - Positive Management**

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

***BRCA* PATHOGENIC/LIKELY PATHOGENIC VARIANT-POSITIVE MANAGEMENT**

WOMEN

- Breast awareness[a] starting at age 18 years.
- Clinical breast exam, every 6–12 months,[b] starting at age 25 years.
- Breast screening[c,d]
  - Age 25–29 years, annual breast MRI[e] screening with contrast[f] (or mammogram with consideration of tomosynthesis, only if MRI is unavailable) or individualized based on family history if a breast cancer diagnosis before age 30 is present.
  - Age 30–75 years, annual mammogram with consideration of tomosynthesis and breast MRI[e] screening with contrast.
  - Age >75 years, management should be considered on an individual basis.
  - For women with a *BRCA* pathogenic/likely pathogenic variant who are treated for breast cancer and have not had a bilateral mastectomy, screening with annual mammogram with consideration of tomosynthesis and breast MRI should continue as described above.
- Discuss option of risk-reducing mastectomy
  - Counseling should include a discussion regarding degree of protection, reconstruction options, and risks. In addition, the family history and residual breast cancer risk with age and life expectancy should be considered during counseling.
- Recommend risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO),[g] typically between 35 and 40 years, and upon completion of child bearing. Because ovarian cancer onset in patients with *BRCA2* pathogenic/likely pathogenic variants is an average of 8–10 years later than in patients with *BRCA1* pathogenic/likely pathogenic variants, it is reasonable to delay RRSO for management of ovarian cancer risk until age 40–45 years in patients with *BRCA2* pathogenic/likely pathogenic variants unless age at diagnosis in the family warrants earlier age for consideration of prophylactic surgery. See Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy (RRSO) Protocol in NCCN Guidelines for Ovarian Cancer - Principles of Surgery.
  - Counseling includes a discussion of reproductive desires, extent of cancer risk, degree of protection for breast and ovarian cancer, management of menopausal symptoms, hormone replacement therapy, and related medical issues.
  - Salpingectomy alone is not the standard of care for risk reduction, although clinical trials of interval salpingectomy and delayed oophorectomy are ongoing. The concern for risk-reducing salpingectomy alone is that women are still at risk for developing ovarian cancer. In addition, in premenopausal women, oophorectomy likely reduces the risk of developing breast cancer but the magnitude is uncertain and may be gene-specific.
- Limited data suggest that there may be a slightly increased risk of serous uterine cancer among women with a *BRCA1* pathogenic/likely pathogenic variant. The clinical significance of these findings is unclear. Further evaluation of the risk of serous uterine cancer in the *BRCA* population needs to be undertaken. The provider and patient should discuss the risks and benefits of concurrent hysterectomy at the time of RRSO for women with a *BRCA1* pathogenic/likely pathogenic variant prior to surgery. Women who undergo hysterectomy at the time of RRSO are candidates for estrogen alone hormone replacement therapy, which is associated with a decreased risk of breast cancer compared to combined estrogen and progesterone, which is required when the uterus is left in situ (Chlebowski R, et al. JAMA Oncol 2015;1:296-305).
- Address psychosocial and quality-of-life aspects of undergoing risk-reducing mastectomy and/or salpingo-oophorectomy.
- For those patients who have not elected RRSO, transvaginal ultrasound combined with serum CA-125 for ovarian cancer screening, although of uncertain benefit, may be considered at the clinician's discretion starting at age 30–35 y.
- Consider risk reduction agents as options for breast and ovarian cancer, including discussion of risks and benefits (See Discussion for details). (See NCCN Guidelines for Breast Cancer Risk Reduction).

PALB2

partner and localizer of BRCA2

ogroženost za razvoj raka dojk zmerno do močno povečana – individualna ogroženost odvisna tudi od pojavnosti raka dojk v družini

dober odgovor na zdravljenje s PARP inhibitorji

večja ogroženost za razvoj raka jajčnikov, moškega raka dojk, raka trebušne slinavke, morda raka želodca, a absolutna ogroženost ni izrazita – ni jasnih priporočil glede spremljanja

heterozigoti prenašalci oblike Fanconi anemije

PALB2	• **Evidence for increased risk:** Strong • **Absolute risk:** 41-60%[17,18,44] ★ • **Management:**[b] ▸ Screening: Annual mammogram with consideration of tomosynthesis and breast MRI with contrast at 30 y[c,d] ▸ Risk reduction: Discuss option of RRM	• **Evidence for increased risk:** Strong • **Absolute risk:** 3-5%[5-7,17] • **Management:**[e] ▸ Risk reduction: Evidence insufficient; manage based on family history	**Pancreatic cancer** • **Evidence for increased risk:** Limited • **Absolute risk:** 5-10% • **Management:** Screening mutation carriers with a family history of pancreatic cancer, see PANC-A **Other cancers** • Unknown or insufficient evidence
	Comments: Counsel for risk of autosomal recessive condition in offspring.		

TP53

velika ogroženost za razvoj raka – za ženske dosega do starosti 100%, a morda precenjena?

najpogostejši raki: premenopavzalni rak dojk, osteosarkom, mehkotkivni sarkomi, levkemija, možganski tumor, adrenokortikalni karcinom

1/20000-1/5000, po podatkih iz baz genomov zdravih preiskovancev – 1/4500?

AD dedovanje, a veliko de novo okvar – 7-20%, negativna družinska anamneza!

nekatere okvare bolj ogrožajoče od drugih

večja dovzetnost za škodljive učinke sevanja in citotoksičnih snovi

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021
Li-Fraumeni Syndrome Management

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

LI-FRAUMENI SYNDROME MANAGEMENT IN ADULTS

BREAST CANCER RISK FOR WOMEN

- Breast awareness[a] starting at age 18 y.
- Clinical breast exam, every 6–12 mo, starting at age 20 y.[b]
- Breast screening
  - Age 20–29[b] y, annual breast MRI[c] screening with contrast.[d]
  - Age 30–75 y, annual breast MRI[c] screening with contrast and mammogram with consideration of tomosynthesis.
  - Age >75 y, management should be considered on an individual basis.
  - For women with a *TP53* pathogenic/likely pathogenic variant who are treated for breast cancer, and who have not had a bilateral mastectomy screening with annual breast MRI and mammogram with consideration of tomosynthesis should continue as described above.
- Discuss option of risk-reducing mastectomy
  - Counseling should include a discussion regarding degree of protection, reconstruction options, and risks. In addition, the family history and residual breast cancer risk with age and life expectancy should be considered during counseling.
- Address psychosocial and quality-of-life aspects of undergoing risk-reducing mastectomy.

OTHER CANCER RISKS

- Comprehensive physical exam including neurologic examination with high index of suspicion for rare cancers and second malignancies in cancer survivors every 6–12 mo.
- Colonoscopy and upper endoscopy every 2–5 y starting at 25 y or 5 y before the earliest known colon cancer in the family (whichever comes first).
- Annual dermatologic examination starting at 18 y.
- Annual whole body MRI[e,f,g] (category 2B).
- Annual brain MRI (category 2B) may be performed as part of the whole body MRI or as a separate exam.

PTEN

raznolika in multisistemska AD dedna bolezen – združuje syn Cowden, syn Bannayan-Riley-Ruvalcaba, s *PTEN* povezan syn Proteus

povečana ogroženost za razvoj raka dojk (67-85%), ščitnice, ledvic, telesa maternice, malignega melanoma, raka debelega črevesa in danke – prisotnost polipov različnih histoloških tipov!

značilne kožne spremembe (trihilemom, akralna keratoza, papilomatozne lezije); številni različni benigni tumorji (lipomi, miomi, možganski tumorji)

makrocefalija, pri nekaterih nosilcih intelektualna manjzmožnost oz. motnja avtističnega spektra

pojavnost 1/200000 – podcenjena?

raznoliki/še neusklajeni programi spremljanja!

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021
Cowden Syndrome/PTEN Hamartoma Tumor Syndrome Management

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

COWDEN SYNDROME/PHTS MANAGEMENT

WOMEN

- Breast awareness[b] starting at age 18 years.
- Clinical breast exam, every 6–12 months, starting at age 25 years or 5–10 years before the earliest known breast cancer in the family (whichever comes first).
- Breast screening
  - ★ Annual mammography with consideration of tomosynthesis and breast MRI screening with contrast starting at age 30–35 years or 5–10 years before the earliest known breast cancer in the family (whichever comes first).[c,d]
  - Age >75 years, management should be considered on an individual basis.
  - For women with a *PTEN* pathogenic/likely pathogenic variant who are treated for breast cancer, and have not had a bilateral mastectomy, screening with annual mammogram with consideration of tomosynthesis and breast MRI should continue as described above.
- ★ Discuss option of risk-reducing mastectomy in women with pathogenic/likely pathogenic variants identified. For those with clinical CS/PTHS syndrome, consideration of risk-reducing surgery should be based on family history.
  - Counseling should include a discussion regarding degree of protection, reconstruction options, and risks. In addition, the family history and residual breast cancer risk with age and life expectancy should be considered during counseling.
- For endometrial cancer screening,[e] consider starting by age 35 years.
  - Encourage patient education and prompt response to symptoms (eg, abnormal bleeding). Patients are encouraged to keep a calendar in order to identify irregularities in their menstrual cycle.
  - Because endometrial cancer can often be detected early based on symptoms, women should be educated regarding the importance of prompt reporting and evaluation of any abnormal uterine bleeding or postmenopausal bleeding. The evaluation of these symptoms should include endometrial biopsy.
  - Endometrial cancer screening does not have proven benefit in women with CS/PHTS. However, endometrial biopsy is both highly sensitive and highly specific as a diagnostic procedure. Screening via endometrial biopsy every 1 to 2 years can be considered.
  - Transvaginal ultrasound to screen for endometrial cancer in postmenopausal women has not been shown to be sufficiently sensitive or specific as to support a positive recommendation, but may be considered at the clinician's discretion. Transvaginal ultrasound is not recommended as a screening tool in premenopausal women due to the wide range of endometrial stripe thickness throughout the normal menstrual cycle.
- Discuss option of hysterectomy[f] upon completion of childbearing and counsel regarding degree of protection, extent of cancer risk, and reproductive desires.
- Address psychosocial and quality-of-life aspects of undergoing risk-reducing mastectomy and/or hysterectomy.

CDH1

predispozicija za razvoj difuznega raka želodca

difuzni rak želodca do 80 leta – 70% nosilcev, 56% nosilk

lobularni karcinom dojk – 42% nosilk

povezava z razcepom ustnice/neba

priporočljiva preventiva gastrektomija, spremljanje z gastroskopijami manj zanesljivo, a se izboljšuje genotip-fenotip korelacije!

CDH1	• **Evidence for increased risk:** Strong (with predisposition to lobular disease) • **Absolute risk:** 41-60%[28-31] ★ • **Management:**[b] ▸ Screening: Annual mammogram with consideration of tomosynthesis and consider breast MRI with contrast starting at age 30 y[c,d] ▸ Risk reduction: Evidence insufficient for RRM, manage based on family history	**Evidence for increased risk:** None	**Hereditary diffuse gastric cancer** • See NCCN Guidelines for Gastric Cancer: Principles of Genetic Risk Assessment for Gastric Cancer
	Comments: There is controversy over how to manage gastric cancer risk in individuals with pathogenic/likely pathogenic variants in *CDH1* in the absence of a family history of gastric cancer. However, one small study found that >50% of such individuals had gastric cancer identified at the time of risk-reducing total gastrectomy (Jacobs MF, et al. Gastroenterology 2019;157:87-96). Cleft lip with or without cleft palate has been associated with *CDH1* pathogenic/likely pathogenic variants (Frebourg T, et al. J Med Genet 2006;43:138-142).		

STK11

značilna pigmentacija kože in sluznic v odrasli dobi zbledi

hamartomski Peutz-Jeghers polipi najpogostejši v tankem črevesu – možni zapleti

velika ogroženost za raka debelega črevesa in danke, želodca, trebušne slinavke, **dojke (32-54%)**, jajčnikov, maternicnega vratu

pojavnost ocenjena na 1/28000-1/250000

STK11	• **Evidence for increased risk:** Strong • **Absolute risk:** 40-60%[52,53] ★ • **Management:** ‣ Screening: See NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal - Peutz-Jeghers syndrome ‣ Risk reduction: Evidence insufficient RRM, manage based on family history	• **Evidence for increased risk:** Strong (non-epithelial ovarian tumors) • **Absolute risk:** >10[52] • **Management:** See NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal - Peutz-Jeghers syndrome	**Pancreatic cancer** • **Evidence for increased risk:** Very strong • **Absolute risk:** >15% • **Management:** Screening, see PANC-A **Other cancers** • See NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal - Peutz-Jeghers syndrome
	Comment: The precise risk estimates for pancreatic cancer for STK11 should be interpreted with caution given the relative paucity of data.		

NF1

za bolezen so značilne prepoznavne kožne manifestacije bolezni (madeži bele kave, kožni nevrofibromi, aksilarna pegavost)

ogroženost za razvoj raka dojk povečana predvsem pred 50. letom, nato se izenači s populacijsko

večja ogroženost za razvoj različnih tumorjev (pleksiformni nevrofibromi, maligni tumor ovojnice perifernega živca, feokromocitom, gliomi, GIST)

pojavnost 1/3000, približno polovica primerov de novo

NF1	• **Evidence for increased risk:** Strong ★ • **Absolute risk:** 15-40%[42,43] • **Management:**[b] ▸ Screening: Annual mammogram with consideration of tomosynthesis starting at age 30 y and consider breast MRI with contrast from ages 30–50 y[c,d] ▸ Risk reduction: Evidence insufficient for RRM, manage based on family history	**Evidence for increased risk:** None	**Malignant peripheral nerve sheath tumors, GIST, others** • Recommend referral to *NF1* specialist for evaluation and management
	Comments: Screening recommendations only apply to individuals with a clinical diagnosis of NF. At this time, there are no data to suggest an increased breast cancer risk after age 50 y. Consider possibility of false-positive MRI results due to presence of breast neurofibromas.		

CHEK2

ogrožajoče tako redke drugačnosmiselne različice kot tiste, ki povzročijo izgubo funkcije proteina

več hormonsko odvisnih rakov

ogroženost tudi za razvoj raka debelega črevesa in moškega raka dojk, morda tudi raka prostate, a priporočil za preventivno ukrepanje večinoma ni

več obojestranskega raka dojk? zgodnejše diagnoze?

CHEK2	• **Evidence for increased risk:** Strong (with predisposition to ER+ disease) • **Absolute risk:** 15-40%[32-33] ★ • **Management:**[b] ▸ Screening: Annual mammogram with consideration of tomosynthesis and consider breast MRI with contrast starting at age 40 y[c,d] ▸ Risk reduction: Evidence insufficient for RRM, manage based on family history	**Evidence for increased risk:** None	**Colon cancer** • See NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal
	Comments: Risk data are based only on frameshift pathogenic/likely pathogenic variants. The risks for most missense variants are unclear but for some pathogenic/likely pathogenic variants, such as Ile157Thr, the risk for breast cancer appears to be lower. Management should be based on best estimates of cancer risk for the specific pathogenic/likely pathogenic variant.		

ATM

patogene različice v heterozigotni obliki v splošni populaciji prisotne pri približno 1%

več hormonsko odvisnih rakov

rahlo povečana ogroženost za razvoj raka jajčnikov, nekaj več tudi raka trebušne slinavke, morda raka prostate – ni dobro opredeljenih priporočil za preventivne ukrepe

bialelne okvare – ataksija teleangiektazija!

kljub pomislekom glede škodljivih učinkov ionizirajočega sevanja slikovnih preiskav in obsevanja ne odsvetujemo!

ATM	• **Evidence for increased risk:** Strong • **Absolute risk:** 15-40%[3,4] ★ • **Management:**[b] ▸ Screening: Annual mammogram with consideration of tomosynthesis and consider breast MRI with contrast starting at age 40 y[c,d] ▸ Risk reduction: Evidence insufficient for RRM, manage based on family history	• **Evidence for increased risk:** Strong • **Absolute risk:** <3%[5-7] • **Management:**[e] ▸ Risk reduction: Evidence insufficient for RRSO; manage based on family history	**Pancreatic cancer** • **Evidence for increased risk:** Strong • **Absolute risk:** ~5-10% • **Management:** Screening mutation carriers with a family history of pancreatic cancer, see PANC-A. **Prostate cancer** • Unknown or insufficient evidence
	Comments: Counsel for risk of autosomal recessive condition in offspring. Heterozygous ATM mutation should not lead to a recommendation to avoid radiation therapy at this time. See Discussion for information regarding the c.7271T>G variant.		

BARD1

BRCA1-associated RING domain protein 1

novejše raziskave kažejo, da so nosilke zmerno ogrožene za razvoj raka dojk

povezava s trojno negativno boleznijo

veliko neznank!

BARD1	• **Evidence for increased risk:** Limited, but stronger for triple-negative disease[18-19] • **Absolute risk:** Insufficient data to define ★ • **Management:** ▸ Screening: Annual mammogram with consideration of tomosynthesis and consider breast MRI with contrast starting at age 40y[c,d] ▸ Risk reduction: Evidence insufficient for RRM, manage based on family history.	**Evidence for increased risk:** None	**Other cancers** • **Unknown or insufficient evidence**

dedne predispozicije za razvoj raka dojk – drugi geni in dileme

zelo redki dedni sindromi raka, priporočila za spremljanje konsenz strokovnjakov, primer z *NTHL1* povezana polipoza

geni, povezani predvsem z določenim histološkim tipom bolezni, primer *RAD51C*, *RAD51D* in trojno negativni rak dojk?

še neodkrite/neopisane redke (morda AR) dedne predispozicije?

“polygenic risk score” – kako ga upoštevati v klinični praksi? pomembno prispeva tudi k bolj natančni oceni ogroženosti nosilk dednih predispozicij, sploh ko gre za PV v genih z zmanjšano penetranco (*ATM, CHEK2*)

personalizirani programi spremljanja?

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.

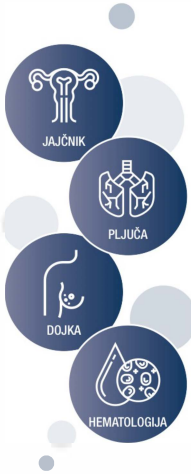
Lilly

AstraZeneca

AstraZeneca Onkologija

KORAK NAPREJ

pri zdravljenju onkoloških bolnikov



Dodatne informacije so na voljo pri družbi AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji.

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

Datum priprave informacije: april 2021 SI-1408

Vloga samopregledovanja in kliničnega pregleda dojk pri zgodnjem odkrivanju raka – ju še priporočamo in kdaj?

KATJA KOVŠE, DR. MED., PROGRAM DORA
SENOLOŠKA SEKCIJA, JUNIJ 2021

PRAVILNIK ZA IZVAJANJE PREVENTIVNEGA ZDRAVSTVENEGA VARSTVA NA PRIMARNI RAVNI

1.2.6. *ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA DOJK*

PRI ŽENSKAH MED 20. IN 50. LETOM IZVAJA GINEKOLOG NA PRIMARNI RAVNI KLINIČNI PREGLED DOJK ENKRAT NA TRI LETA.

PREGLED PRI ŽENSKAH MED 20. IN 50. LETOM STAROSTI OBSEGA:

- PREGLED ZDRAVSTVENE DOKUMENTACIJE
- DRUŽINSKO, OSEBNO, GINEKOLOŠKO IN PORODNIŠKO ANAMNEZO
- OPREDELITEV DEJAVNIKOV TVEGANJA
- KLINIČNI PREGLED DOJK (INSPEKCIJA IN PALPACIJA)
- NAVODILO ZA SAMOPREGLEDOVANJE DOJK

NEKATERI GINEKOLOGI SE TEGA DRŽIJO, DRUGI PA NE.

SMISELNOST SAMOPREGLEDOVANJA IN KLINIČNEGA PREGLEDA DOJK PRI ŽENSKAH, KI NIMAJO POVEČANEGA TVEGANJA ZA RAKA DOJKE, SO BREZ SIMPTOMOV IN MLAJŠE OD 50 LET?

DOKAZI ZA UČINKOVITOST SAMOPREGLEDOVANJA DOJK IN KLINIČNEGA PREGLEDOVANJA DOJK PRI ZMANJŠEVANJU BREMENA BOLEZNI?

Samopregledovanje dojk

ZAZNAVANJE RAKA DOJKE Z REDNIM, PONAVLJAJOČIM, SISTEMATIČNIM IZVAJANJEM SAMOPREGLEDOVANJA Z INSPEKCIJO IN PALPACIJO DOJK.

RAZISKAVE NISO POKAZALE POMEMBNEGA ZMANJŠANJA UMRLJIVOSTI ZARADI RAKA DOJKE PRI
ŽENSKAH, KI SO REDNO IN KOMPETENTNO IZVAJALE SAMOPREGLEDOVANJE IN PRI ŽENSKAH, KI SO BILE SAMOPREGLEDOVANJA NAUČENE.

TUDI DOKAZI ZA POMEMBEN POMIK K NIŽJIM STADIJEM ODKRITEGA RAKA KOT REZULTAT IZVAJANJA SAMOPREGLEDOVANJA SO VPRAŠLJIVI IN NEKONSISTENTNI.

NEZADOSTNI SO TUDI DOKAZI, DA UČENJE SAMOPREGLEDOVANJA ZMANJŠA STOPNJO INTERVALNIH RAKOV.

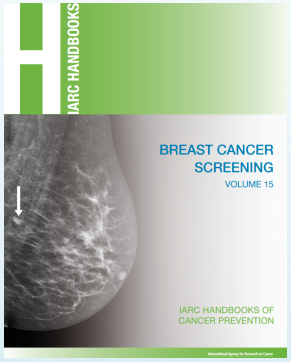


Table 1. Evaluation of Evidence Regarding the Beneficial and Adverse Effects of Different Methods of Screening for Breast Cancer in the General Population and in High-Risk Women.*

Breast self-examination	
Reduces breast-cancer mortality when taught	Inadequate
Reduces the rate of interval cancer when taught	Inadequate
Reduces breast-cancer mortality when practiced competently and regularly	Inadequate

Samopregledovanje dojk

SLABA KOMPLIANCA - DELEŽ ŽENSK, KI OPRAVLJAJO SAMOPREGLEDOVANJE JE PREMAJHEN, DA BI POVZROČIL POMEMBNO ZMANJŠANJE UMRLJIVOSTI ZA RAKOM DOJK V POPULACIJI.

RAZISKAVE SO POKAZALE VEČ LAŽNO POZITIVNIH IZVIDOV – TESNOBA IN DODATNI STROŠKI.

RAZMERJE MED ŠKODO IN KORISTMI JE ZELO VISOKO.

Samopregledovanje dojk

2 RCT (RUSIJA, KITAJSKA)

NAUČENO SAMOPREGLEDOVANJE/BREZ SAMOPREGLEDOVANJA

PO 10 LETIH NI BILO RAZLIK MED OBEMA SKUPINAMA V UMRLJIVOSTI ZARADI RAKA DOJK, V STOPNJI ODKRITIH RAKOV, V VELIKOSTI ALI STADIJU RAKA DOJKE IN V PREŽIVETJU BOLNIC Z RAKOM DOJKE.

ODKRILI SO VEČ BENIGNIH LEZIJ V SKUPINI, KI JE BILA DELEŽNA INŠTRUKCIJ.

V RUSKI ŠTUDIJI JE POGOSTOST SAMOPREGLEDOVANJA PADLA S ČASOM OD ZAČETNE INŠTRUKCIJE.

ENA OD RAZLAG ZA REZULTATE JE SLABA KOMPLIANCA.

Samopregledovanje dojk

ŠTEVILNE SKUPINE STROKOVNJAKOV NE PRIPOROČAJO SAMOPREGLEDOVANJA DOJK PRI ŽENSKAH S POVPREČNIM TVEGANJEM ZA RAKA DOJKE:

ZARADI ŠKODE OB LAŽNO POZITIVNIH NAJDBAH (TESNOBA, NEPOTREBNE BIOPSIJE, STROŠKI)

IN POMANJKANJA DOKAZOV O DOBROBITI.

CTFPHC, ACS, USPSTF, ACOG NE PRIPOROČAJO SAMOPREGLEDOVANJA

VELIK DEL RAKOV DOJKE JE NAJPREJ PREPOZNANIH S STRANI BOLNICE. BOLJŠE JE PREŽIVETJE BOLNIC, KI PREJ POIŠČEJO POMOČ.

ŠTEVILNE SKUPINE STROKOVNJAKOV ZATO SPODBUJAJO IZOBRAŽEVANJE ŽENSK O SAMOPOZNAVANJU/SAMOZAVEDANJU DOJK (BREAST SELF-AWARENESS) IN SVETUJEJO ZDRAVNIŠKI PREGLED BREZ ODLAŠANJA OB ZAZNANI SPREMEMBI V DOJKAH.

ACS, USPSTS, ACOG, NCCN, NICE, CANCER AUSTRALIA

Samopoznavanje/samozavedanje dojk (Breast self-awareness)

POZNAVANJE NORMALNEGA IZGLEDA IN OBČUTKA SVOJIH DOJK,

OPAZOVANJE SVOJIH DOJK (NE PA PONAVLJAJOČE, REDNO, SISTEMATIČNO SAMOPREGLEDOVANJE),

POZNAVANJE ZNAKOV IN SIMPTOMOV RAKA DOJKE, NA KATERE SO POZORNE,

POZNAVANJE POMENA POROČANJA O ZAZNANI SPREMEMBI NA DOJKAH SVOJEMU ZDRAVNIKU BREZ ODLAŠANJA.

Samopoznavanje/samozavedanje dojk (Breast self-awareness)

SVETUJEMO UDELEŽEVANJE V PRESEJALNEM PROGRAMU ZA RAKA DOJKE PO 50. LETU.

SEZNANIMO S PREDNOSTMI IN VEČJO UČINKOVITOSTJO ZDRAVLJENJA, ČE JE RAK DOJKE ODKRIT IN ZDRAVLJEN ZGODAJ.

SVETUJEMO LAHKO TUDI O ŽIVLJENJSKEM SLOGU IN NAČINIH ZA ZMANJŠEVANJE TVEGANJA.

NI RAZISKAV IN DOKAZOV O UČINKOVITOSTI SAMOPOZNAVANJA/SAMOZAVEDANJA DOJK PRI ZMANJŠEVANJU OBOLEVNOSTI IN UMRLJIVOSTI, NI ZNANO ALI IMA ŠKODLJIVE UČINKE (TESNOBA, LAŽNO POZITIVNE BIOPSIJE) IN KAKŠNO JE RAZMERJE MED KORISTMI IN ŠKODO.

Klinični pregled dojk

KLINIČNI PREGLED DOJK JE ENOSTAVNA TEHNIKA, KI VKLJUČUJE VIZUALNO INSPEKCIJO IN SISTEMATIČNO PALPACIJO OBEH DOJK IN MAMIL S STRANI IZKUŠENEGA ZDRAVSTVENEGA DELAVCA.

IMA ZMERNO SENZITIVNOST (40 – 69 %) IN VISOKO SPECIFIČNOST (93 – 97 %). SENZITIVNOST JE VEČJA PRI MLAJŠIH ŽENSKAH (40 – 49 LET KOT 50 – 59 LET). SENZITIVNOST JE V PRAKSI NIŽJA KOT JE POROČANA IZ RAZISKAV.

UČINKOVITOST PRESEJALNEGA KLINIČNEGA PREGLEDA DOJK JE NEJASNA. TEŽKO JO JE DOLOČITI, KER SE POGOSTO IZVAJA SKUPAJ Z MAMOGRAFIJO, JE ZELO ODVISEN OD IZKUŠENJ IN IZVEDBE IN NI STANDARDIZIRAN. MALO JE RAZISKAV, KI BI OCENJEVALE UČINKOVITOST KLINIČNEGA PREGLEDA SAMEGA V PRIMERJAVI Z ODSOTNOSTJO KATEREGAKOLI PRESEJANJA.

RAZLIČNE ORGANIZACIJE IMAJO RAZLIČNA PRIPOROČILA O IZVAJANJU KLINIČNEGA PREGLEDA ZA PRESEJANJE.

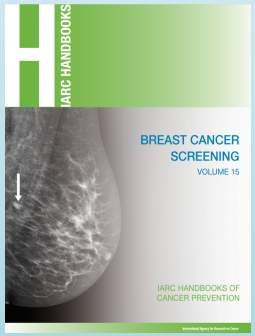
Klinični pregled dojk

SISTEMATIČNI PREGLEDI RAZISKAV SO POKAZALI, DA

- NI DIREKTNIH DOKAZOV IZ KVALITETNO OPRAVLJENIH RAZISKAV, DA KLINIČNI PREGLED ZMANJŠUJE UMRLJIVOST ZARADI RAKA DOJK.
- INDIREKTNI DOKAZI NAKAZUJEJO, DA BI KAKOVOSTNO OPRAVLJEN KLINIČNI PREGLED LAHKO IMEL UČINEK NA ZMANJŠANJE UMRLJIVOSTI ZARADI RAKA DOJK.
- 4 OD 5 RCT JE POKAZALO, DA KLINIČNI PREGLED POVZROČI POMEMBEN PREMIK IZ VIŠJIH STADIJEV V NIŽJE STADIJE TUMORJA OB DIAGNOZI. REZULTATI O VPLIVU NA ZMANJŠANJE UMRLJIVOSTI ŠE NISO BILI OBJAVLJENI.

Table 1. Evaluation of Evidence Regarding the Beneficial and Adverse Effects of Different Methods of Screening for Breast Cancer in the General Population and in High-Risk Women.*

Clinical breast examination	
Reduces breast-cancer mortality	Inadequate
Shifts the stage distribution of tumors detected toward a lower stage	Sufficient
Screening of high-risk women	
MRI as an adjunct to mammography	
Reduces breast-cancer mortality in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation	Inadequate
Increases the detection rate of breast cancer in women with lobular carcinoma in situ or atypical proliferations	Inadequate
Clinical breast examination as an adjunct to MRI and mammography	
Increases the detection rate of breast cancer in women with a high familial risk	Inadequate



Klinični pregled dojk

KLINIČNI PREGLED ZA POPULACIJSKO PRESEJANJE

JE BIL UMAKNJEN IZ SMERNIC VEČ ORGANIZACIJ (CTFPHC, USPSTF, ACS, UK NHS, JNCC, WHO),

V NEKATERIH SMERNICAH ŠE OSTAJA (NCCN, ACOG).

NCCN, 2014 IN 2019

KLINIČNI PREGLED ZA ŽENSKE S POVPREČNIM TVEGANJEM STARE 25-39 LET NA 1-3 LETA, STARE 40 LET IN VEČ LETNO, ZA ŽENSKE Z VEČJIM TVEGANJEM STARE 35 LET IN VEČ NA 6-12 MESECEV.

ACOG, 2017

KLINIČNI PREGLED OSTAJA PRIPOROČEN KOT DEL OBRAVNAVE ŽENSK, KI IMAJO VISOKO TVEGANJE ALI SIMPTOME. PRESEJALNI KLINIČNI PREGLED SE LAHKO PONUDI ASIMPTOMATSKIM ŽENSKAM S POVPREČNIM TVEGANJEM OB INFORMIRANEM PRISTANKU/DELJENI ODLOČITVI (SEZNANITEV Z NEGOTOVOSTJO KORISTI IN MOŽNOSTI ŠKODLJIVIH UČINKOV) – ZA ŽENSKE 25-39 LET NA VSAKE 1-3 LETA, ZA ŽENSKE 40 LET IN VEČ LETNO.

Klinični pregled dojk

UPTODATE

SAMOPREGLEDOVANJE IN KLINIČNI PREGLED DOJK SE NE PRIPOROČATA KOT SAMOSTOJNA PRESEJALNA METODA ZA ŽENSKE S POVPREČNIM TVEGANJEM.

DIAGNOSTIČNI KLINIČNI PREGLED OSTAJA DEL OBRAVNAVE SIMPTOMATSKIH ŽENSK.

POMEMBNO JE IZOBRAZITI ŽENSKE O SAMOPOZNAVANJU/SAMOZAVEDANJU DOJK (BREAST SELF-AWARENESS).

POMANJKANJE DOKAZOV, O KORISTIH KLINIČNEGA PREGLEDA SAMEGA ALI V KOMBINACIJI Z MAMOGRAFIJO, DOKAZI, KI KAŽEJO NA POVEČANJE LAŽNO POZITIVNIH IZVIDOV.

ČEPRAV JE KONSENZ STROKOVNJAKOV, DA SE KLINIČNI PREGLED NE UPORABLJA KOT SAMOSTOJNA PRESEJALNA METODA, SE PRIPOROČILA O VKLJUČITVI ALI NE KLINIČNEGA PREGLEDA KOT DODATNE PRESEJALNE METODE V RAZLIČNIH SKUPNOSTIH RAZLIKUJEJO.

NA PODROČJIH, KJER IMAJO SLIKOVNE METODE ZA ODKRIVANJE RAKA DOJKE OMEJENO DOSTOPNOST, IMA LAHKO KLINIČNI PREGLED VEČJO VLOGO.

SLOVENSKE SMERNICE DIAGNOSTIKE IN ZDRAVLJENJA RAKA DOJK 2018

ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA DOJK PRI ASIMPTOMATSKIH ŽENSKAH

SPLOŠNA POPULACIJA (ogroženost[1] za raka dojk do 15%)

- mesečno samopregledovanje dojk (7. do 14. dan od prvega dne menstruacije)
- presejalna mamografija (brez kliničnega pregleda) na dve leti od 50. do 69. leta v programu DORA

HVALA ZA POZORNOST.

AMGEN

ZA ZDRAVILOM KANJINTI® STOJI STROKOVNO ZNANJE DRUŽBE AMGEN, KI VLIVA ZAUPANJE IN ZAGOTAVLJA ZANESLJIVOST.

Zdravilo KANJINTI® vsebuje učinkovino trastuzumab in je indicirano za zdravljenje HER2-pozitivnega metastatskega raka dojke, HER2-pozitivnega zgodnjega raka dojke in HER2-pozitivnega metastatskega adenokarcinoma želodčnega ali gastroezofagealnega prehoda.[2]

KANJINTI 150 mg in 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infuzijo
SEZNAM POMEMBNIH GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA
Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem si preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.
▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Poročati je potrebno o vseh domnevnih neželenih učinkih zdravila.
SESTAVA ZDRAVILA: Ena viala vsebuje 150 mg ali 420 mg trastuzumaba, humanizirane monoklonske protitelesa IgG1, pridobljenega iz suspenzijske celične kulture sesalcev (ovarijske celice kitajskega hrčka) in očiščenega z afinitetno ter ionsko izmenjevalno kromatografijo. Iz vključuje specifično vnurno (raztikovjo) ter postopke odstranjevanja. Pripravljena raztopina zdravila KANJINTI vsebuje 21 mg/ml trastuzumaba. TERAPEVTSKE INDIKACIJE: Rak dojk. Metastatski rak dojk: Zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivno metastatsko obliko raka dojk: (1) kot monoterapija za zdravljenje bivših bolnikov, ki so za zvajo metastatsko boleznjo prejhodno že prejemali kemoterapijo in hormonsko zdravilno terapijo, razen da bolniki za takšno zdravljenje niso bili primerni. Bolniki s hormonsko odzivnimi tumorji, pri katerih je bolezen napredovala po predhodnem hormonskem zdravljenju, razen da se takšno zdravljenje niso bili primerni; (2) v kombinaciji s paklitaksolom za zdravljenje bivših bolnikov, ki se niso prejemali kemoterapije za metastatsko boleznjo in za katere antraciklini niso primerni; (3) v kombinaciji z docetaksolom za zdravljenje bivših bolnikov, ki se niso prejemali kemoterapije za metastatsko boleznjo in za katere antraciklini niso primerni; (4) v kombinaciji z docetaksolom za zdravljenje bivših bolnikov, ki so v zvajo metastatsko boleznjo prejemali kemoterapijo z zaporedjem enotnega zdravila in za katere antraciklini niso primerni; (5) v kombinaciji z vinorelbinom za zdravljenje bivših bolnikov, ki so v zvajo metastatsko boleznjo prejemali kemoterapijo z zaporedjem enotnega zdravila in za katere antraciklini niso primerni. Zgodnji rak dojk: Zdravljenje odraslih bolnikov z zgodnjo obliko HER2-pozitivnega raka dojk: (1) po operaciji, kemoterapiji (neoadjuvantni ali adjuvantni) in radioterapiji (da je primerno); (2) po adjuvantni kemoterapiji z dolgotrajnim in ciklofosfamidom, vkombinaciji s paklitaksolom ali docetaksolom; (3) v kombinaciji s adjuvantno kemoterapijo z docetaksolom in karboplatinom; (4) v kombinaciji z neoadjuvantno kemoterapijo. Demur dadi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KANJINTI, ga lokalno napredovalo obolelo (bolj vnetno) boleznjo ali tumorje > 2 cm v premeru. Zdravilo KANJINTI se uporablja le za bolnike s metastatskim ali zgodnjim rakom dojk, katerih tumorji imajo ali čezmerno izraženo HER2 ali amplifikacijo gena HER2, dokazano s tkivno in celičnim metodo. Metastatski rak želodca: V kombinaciji s kapecitabinom ali 5fluorouracilom in cisplatinom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim metastatskim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki še niso prejemali zdravil za zdravljenje raka za metastatsko boleznjo. Zdravilo KANJINTI se uporablja le za bolnike s metastatskim rakom želodca, katerih tumorji imajo čezmerno izraženo HER2, definiran kot IHC3+ z nadaljnjim potrditvenim SISH ali FISH rezultatom ali kot IHC2+. Treba je upoštevati tiste in validirane metode. ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE: Pred začetkom zdravljenja je potrebno testiranje na HER2. Zdravljenje z zdravilom KANJINTI mora vpeljati zdravnik z izkušnjami v citotoksični kemoterapiji. Zdravilo lahko daje le zdravstveno osebje. Intravenska oblika zdravila KANJINTI ni namenjena subkutani aplikaciji in se lahko daje le z intravenoso infuzijo. Za preprečitev napak pri dajanju zdravila je pomembno preveriti nalepke na vialah in lahko dajanje v intravenoso infuzijo. Za preprečitev napak pri dajanju zdravila je pomembno preveriti nalepke na vialah in lahko dajanje v intravenoso infuzijo. Odmerjanje in dodatna navodila glede dajanja trastuzumaba za odmerjanje glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za paklitaksol ali docetaksol, in tekoju navdajnih odmerkih trastuzumaba. Da je bolnik predhodno odmerek trastuzumaba dobil prenesel. Odmerjanje v kombinaciji z paklitaksolom: Priporočeni začetni odmerek trastuzumaba je odmerek glede dajanja trastuzumaba in anastrozola ali drugega zaviralca aromataze. Zgodnji rak dojk: Zdravljenje bolnikov s HER2-pozitivnim metastatskim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki ne prejemajo zdravil za zdravljenje raka za metastatsko boleznjo. Priporočen začetni odmerek je 8 mg/kg telesne mase po 3 tednih od prejema potrditvenega odmerka, in nato v intervalih naznačih. Pri bolnikih s nizkim ali zelo nizkim telesom, nato 2 mg/kg telesne mase vsak teden; se zdravilo KANJINTI daje sočasno s paklitaksolom po kemoterapiji z dolgotrajnim in ciklofosfamidom. Glejte poglavje 5.1 celotnega Povzetka glavnih značilnosti zdravila za odmerjanje v kombinaciji s kemoterapijo. Metastatski rak želodca: Zdravilo: Priporočen začetni odmerek je 8 mg/kg telesne mase. Priporočen vzdrževalni odmerek je 6