



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Strokovno srečanje Združenja za senologijo

REDKE OBLIKE RAKA DOJK



Združenje za
senologijo Slovenije
Slovenian Senologic
Society

10. marec 2022

Urednica zbornika:

Simona Borštnar

Organizator in izdajatelj:

Združenje za senologijo pri SZD in Onkološki inštitut Ljubljana

Strokovno srečanje so finančno omogočili Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, EwoPharma, Lek, MSD, Novartis, Pfizer, 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, marec 2022

POGLAVJA:

Gorana Gašljević:

Redke oblike raka dojk: pregled in patohistološke značilnosti

Kristjana Hertl, Katja Kovše, Miloš Vrhovec:

Ali je na slikovnih preiskavah izgled redkih oblik raka dojke drugačen?

Tanja Marinko:

Filodni tumorji dojke

Simona Borštnar, Eva Šetina, Anja Žižek, Gorana Gašljević:

Retrospektivna analiza bolnikov zdravljenih zaradi redkih oblik raka dojk v obdobju 1980 -2020

Lea Ivanovska, Olga Blatnik:

Klinični primer: Metaplastični rak dojk

Tanja Ovčariček:

Klinični primer: Ni vsak tumor v dojki rak dojk

Cilja na 2 procesa nastanka CINV* v 1 odmerku
Zagotavlja učinkovito 5-dnevno preprečevanje CINV¹⁻⁵



En odmerek Dvojno delovanje 5-dnevno preprečevanje¹⁻⁵

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, november 2021 6. Stathis M et al. Eur J Pharmacol. 2012 Aug 15; 689(1-3):25-30

Akynzeo® se distribuira pod licenco
Helsinn Healthcare SA, Švica

HELSINN
Building quality cancer care together

Samo za strokovno javnost!
AKY-SI-2201-01, januar 2022

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Akynzeo 300 mg/0,5 mg trde kapsule
(netupitant/palonosetron)

SESTAVA Ena trda kapsula vsebuje 300 mg netupitanta in palonosetronijev klorid v količini, ki ustreza 0,5 mg palonosetrona. Vsebuje sorbitol (E420) in saharozo. Lahko vsebuje tudi sledi lecitina iz soje. **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** Ena 300 mg/0,5 mg kapsulo je treba dati približno eno uro pred začetkom vsakega cikla kemoterapije. Trdo kapsulo je treba pogoltniti celo in se je ne sme odpreti, ker vsebuje 4 posamezne farmacevtske sestavine, ki jih je treba vzeti sočasno. Kapsulo je mogoče vzeti s hrano ali brez nje. Ob sočasni uporabi z Akynzeom je treba priporočeni peroralni odmerek deksametazona zmanjšati za približno 50 %. Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna. Pri 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. Pri bolnikih s končnim stadijem boleznih ledvic, ki potrebujejo hemodializo, se je treba izogibati uporabi Akynzea. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (stopnja 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 OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI** Palonosetron lahko podaljša čas prehoda skozi debelo črevo, zato je treba bolnike z anamnezno zaprtja ali znaki subakutne zapore črevesja po dajanju zdravila spremljati. Pri uporabi antagonistov 5-HT₃ samih ali v kombinaciji z drugimi serotonergičnimi zdravili (vključno s SSRI in SNRI) so poročali o serotoninskem sindromu. Priporočamo ustrezno opazovanje bolnikov glede simptomov, podobnih kot pri serotoninskem sindromu. Akynzeo vsebuje antagonist receptorjev 5-HT₃, 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 kemoterapevtikom, ki so substrati za CYP3A4, npr. docetakselu. Zato je treba bolnike spremljati glede povečane toksičnosti takšnih zdravil, vključno z irinotekanom. Netupitant lahko vpliva tudi na učinkovitost kemoterapevtikov, pri katerih je potrebna aktivacija prek presnove s CYP3A4. Akynzeo vsebuje 7 mg sorbitola (E420) na eno trdo kapsulo. Upoštevati je treba aditivni učinek vnosa sorbitola (ali fruktoze) iz zdravil in hrane. Ob sočasni uporabi lahko sorbitol v zdravilih za peroralno uporabo vpliva na biorazpoložljivost drugih peroralnih zdravil. Akynzeo vsebuje tudi 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 menopaule. 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 sočasni uporabi z Akynzeom je treba priporočeni peroralni odmerek deksametazona zmanjšati za približno 50 %. Ob sočasnem dajanju z Akynzeom se je izpostavljenost docetakselu in etopozidu povečala za 37 % oziroma 21 %. Pri ciklofosfamidni po sočasnem dajanju netupitanta niso opazili konsistentnih učinkov. Pri eritromicinu in 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$): glavobol, zaprtje, utrujenost. Občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): nevtropenija, levkocitoza, zmanjšan apetit, nespečnost, omotica, vrtoglavica, atrijsventrikularni blok prve stopnje, kardiomiopatija, motnja prevajanja, tahikardija, hipertenzija, kolcanje, napihnen trebuh, bolečina v trebuhu, driska, dispepsija, napihanje, navzea, alopecija, ušitkarja, astenija, zvišane jetrne transaminaze, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan kreatinin v krvi, podaljšanje QT v EKG. Redki ($\geq 1/10000$, $< 1/10000$): eistitis, levkopopenija, limfocitoza, hipokalemija, akutna psihoza, sprememba razpoloženja, motnja spanja, hipestezija, somnolenca, konjunktivitis, zamegljen vid, tinitus, aritmija, atrijsventrikularni 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 prsih, bolečine v okončinah, občutek vročine, nekadralna bolečina v prsnem košu, nenormalen okus zdravila, zvišan bilirubin v krvi, zvišana kreatin fosfokinaza v krvi, zvišana kreatin fosfokinaza MB v krvi, zvišana sečina v krvi, depresija segmenta ST v EKG, nenormalen segment ST-T v EKG, zvišan mioglobin v krvi, zvišano število nevtrofilcev, zvišan troponin. Vrsta obojinske in vsebinske škatle z eno trdo kapsulo v pretisnem omotu iz aluminija. Režim izdaje Rp. Imetnik dovoljenja za promet Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Irska. **Pred predpisovanjem zdravila, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!** AKY-121121

MOČ IZBIRE IZ LEKA

ZIEXTENZO®
pegfilgrastim

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Ziextenzo® 6 mg
raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

▼ 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 SmPC, kako poročati o neželenih učinkih.

SESTAVA: Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg pegfilgrastima* v 0,6 ml raztopine za injiciranje. Koncentracija je 10 mg/ml na podlagi beljakovine same.**
*Pegfilgrastim je pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah *Escherichia coli*, kateri sledi konjugacija s polietilenglikolom (PEG).
**Če je vključen še delež PEG, je koncentracija 20 mg/ml. Učinkovitosti tega zdravila se ne sme primerjati z učinkovitostjo drugih pegiliranih ali nepegiliranih proteinov iz iste terapevtske skupine. Za podrobnosti glejte poglavje 5.1 SmPC.
Pomožne snovi z znanim učinkom. Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 mg sorbitola (E 420). Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1 SmPC.
TERAPEVTSKE INDIKACIJE: Skrajšanje trajanja nevropenije in incidence febrilne nevropenije pri odraslih bolnikih, zdravljenih s citotoksično kemoterapijo za maligne bolezni (iz izjemo kronične mieloidne levkemije in mielodisplastičnih sindromov).
ODMERJANJE: Odmerjanje: Za vsak cikel kemoterapije priporočajo en 6-miligramski odmerek (eno napolnjeno injekcijsko brizgo) zdravila Ziextenzo, ki je dana vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost pegfilgrastima pri otrocih še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2 SmPC, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. **Bolniki z okvaro ledvic:** Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba spreminjati; to velja tudi za bolnike s končno odpovedjo ledvic. **Način uporabe:** Zdravilo Ziextenzo se uporablja subkutano. Injekcije se morajo dati v stegno, trebuh ali zgornji del roke. Za

navodila glede ravnanja z zdravilom pred dajanjem injekcije glejte poglavje 6.6 SmPC.
KONTRAINDIKACIJE: Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 SmPC. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Z namenom izboljšanja stedljivosti granulocitne kolonije spodbujajočih faktorjev (G-CSF) je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Splošna opozorila in previdnostni ukrepi: Pri bolnikih z *de novo* akutno mieloidno levkemijo (AML) omejeni klinični podatki kažejo primerljiv učinek pegfilgrastima in filgrastima na čas do okrevanja po hudi nevropeniji. Varnost in učinkovitost pegfilgrastima nista raziskani pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom, s kronično mielogeno levkemijo in s sekundarno AML, zato ga pri takšnih bolnikih ne smete uporabljati. Varnost in učinkovitost uporabe pegfilgrastima pri bolnikih z *de novo* AML, mlajših od 55 let in s citogenetiko t(15;17), nista ugotovljeni. Varnosti in učinkovitosti pegfilgrastima niso raziskovali pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo v velikih odmerkih. Tega zdravila ne smete uporabljati za zvečevanje odmerka citotoksične kemoterapije preko uveljavljenih shem odmerjanja. Po uporabi G-CSF so poročali o neželenih reakcijah na pljučih, zlasti intersticijski pljučnici. Bolj ogroženi so lahko bolniki z nedavno anamnezo pljučnih infiltratov ali pljučnice. Pri bolnikih, ki so dobivali filgrastim ali pegfilgrastim, so poročali o glomerulonefritisu. Po uporabi granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja so poročali o sindromu kapilarne prepustnosti, za katerega so značilni hipotenzija, hipalbuminemija, edemi in hemokoncetracija. Po uporabi pegfilgrastima so poročali o splošno asimptomatskih primerih splenomegalije in o primerih rupture vranice, vključno z nekaterimi smrtnimi primeri. Zdravljenje s samim pegfilgrastimom ne prepreči trombocitopenije in anemije, ker se hkrati vzdržuje mielosupresivna kemoterapija s polnimi odmerki po predpisani shemi. Priporočajo redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. V opazovalni študiji v obdobju trženja zdravila je bila uporaba pegfilgrastima skupaj s kemoterapijo in/ali radioterapijo povezana s pojavom mielodisplastičnega sindroma (MDS) in akutne mieloidne levkemije (AML) pri bolnikih z rakom dojke in pljučnim rakom. Pri bolnikih s srpastocelično displazijo ali s srpastocelično anemijo je bila uporaba pegfilgrastima povezana s srpastocelično krizo. Levkocitoza: Pri manj kot 1 % bolnikov, ki dobivajo pegfilgrastim, so opazili število belih krvničk, ki je enako $100 \times 10^9/l$ ali večje. Ne poročajo o neželenih učinkih, ki bi jih bilo možno neposredno pripisati tej stopnji levkocitoze. Pri bolnikih, ki se zdravijo s pegfilgrastimom, so poročali o preobčutljivosti, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, ki se pojavijo med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem. Pegfilgrastim ne daje te bolnikom z anamnezo preobčutljivosti na pegfilgrastim ali filgrastim. V povezavi z zdravljenjem s pegfilgrastimom so redko poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), ki je lahko smrtno nevaren ali smrten. Po dajanju G-CSF zdravim osebam in bolnikom z rakom so poročali o artritisu. Druga opozorila: Varnosti in učinkovitosti pegfilgrastima za mobilizacijo matičnih krvotvornih celic pri bolnikih ali zdravih dajalcih niso primerno ovrednotili. To zdravilo vsebuje 30 mg sorbitola v napolnjeni injekcijski brizgi, kar je enako 50 mg/ml. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 6 mg, kar v bistvu pomeni "brez natrija". **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Zaradi možne občutljivosti hitro se deležih mieloidnih celic za citotoksično kemoterapijo je treba pegfilgrastim dati vsaj 24 ur po aplikaciji citotoksične kemoterapije. Sočasne uporabe pegfilgrastima s katerim koli kemoterapevtskim zdravilom pri bolnikih niso ovrednotili. Posebnih študij medsebojnega delovanja ali presnove niso izvedli, vendar klinična preskušanja niso pokazala medsebojnega delovanja pegfilgrastima s kakršnimi drugimi zdravili. **NEŽELENI UČINKI:** Zelo pogosti: glavobol, navzea, bolečina v kosteh. Pogosti: trombocitopenija, levkocitoza, mišično-skeletna bolečina, bolečina na mestu injiciranja, bolečina v prsih, ki ne izvira od srca. Drugi manj pogosti neželeni učinki so navedeni v SmPC. **NAČIN IN REŽIM IZDAJE ZDRAVILA:** H/Rp – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpuštu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. **OPREMA:** Skatla z eno napolnjeno injekcijsko brizgo. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Avstrija. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** april 2021.

Pred predpisovanjem ali izdajanjem zdravila, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC), ki je na voljo na www.lek.si/vademekum.



član skupine Sandoz



ZIEXTENZO
pegfilgrastim

REDKI RAKI DOJKE NA OIL 1980-2021

Gorana Gašljević
Oddelek za patologijo

Senološka sekcija
Ljubljana, 10.03.2022

Epithelial tumours of the breast

Edited by: Allison KH, Biri E, Ellis IO, Fox SB, Lakhani SR, Lax SF, Sahin A, Salgado R, Sapino A, Sasano H, Schnitt SJ, Tan PH, Thompson LDR, van Diest PJ

WHO 2019

Benign epithelial proliferations and precursors
Usual ductal hyperplasia
Columnar cell lesions, including flat epithelial atypia
Atypical ductal hyperplasia
Adenosis and benign sclerosing lesions
Sclerosing adenosis
Apocrine adenosis and adenoma
Microglandular adenosis
Radial scar / complex sclerosing lesion
Adenomas
Tubular adenoma
Lactating adenoma
Ductal adenoma
Epithelial-myoepithelial tumours
Pleomorphic adenoma
Adenomyoepithelioma
Malignant adenomyoepithelioma
Papillary neoplasms
Intraductal papilloma
Papillary ductal carcinoma in situ
Encapsulated papillary carcinoma
Solid papillary carcinoma (in situ and invasive)
Invasive papillary carcinoma

Non-invasive lobular neoplasia
Atypical lobular hyperplasia
Lobular carcinoma in situ
Ductal carcinoma in situ
Invasive breast carcinoma
Invasive breast carcinoma of no special type
Microinvasive carcinoma
Invasive lobular carcinoma
Tubular carcinoma
Circumferential carcinoma
Mucinous carcinoma
Mucinous cystadenocarcinoma
Invasive micropapillary carcinoma
Carcinoma with apocrine differentiation
Metaplastic carcinomas
Basal and salivary gland-type tumours
Acinic cell carcinoma
Adenoid cystic carcinoma
Secretory carcinoma
Mucopolymorphous carcinoma
Polymorphous adenocarcinoma
Tall cell carcinoma with reversed polarity
Neuroendocrine neoplasms
Neuroendocrine tumour
Neuroendocrine carcinoma



DEFINICIJA IN INCIDENCA: ?



Background: Breast cancer is a heterogeneous disease with different histologic subtypes, molecular characteristics, estrogen receptor (ER) and HER2 status. Common subtypes include lobular and ductal cancers. The rare subtypes are a heterogeneous group with differing behaviour, prognosis for each subtype. This study aims to determine the clinicopathological features, management pathway and survival outcomes of rare subtypes of invasive breast cancer (IBC) at a single U.K. hospital.

Materials and Methods: Data was obtained from the department of Cellular Pathology at The Shrewsbury and Telford Hospital (SATH) NHS Trust. All patients diagnosed with a rare subtype of breast cancer from January 2005 to December 2014 were identified. The histology diagnosis of a rare subtype breast cancer was reviewed. Biological behaviour, management, follow up and prognosis were obtained from surgical and oncology clinic letters. Also, survival data and cause of death when applicable is reviewed from Clinical Portal (our hospital digital documentation system). Patients with imaging, after the introduction of the digital format to the system in 2012, were also reviewed.

Results: Total number of patients diagnosed with IBC was 1049. 201 patients (19.2%) were identified to have a rare subtype of IBC. Patients were divided into subgroups according to their specific rare histological subtype: mucinous, lobular, medullary, metaplastic, papillary, neuroendocrine, cribriform, apocrine, malignant phyllodes, angiosarcoma, lymphoma and metastatic from non-breast primary. Some cancers had good prognosis while others a poor prognosis and some had intermediate prognosis and some have poor prognosis.

Conclusions: Our experience with these heterogeneous groups of rare subtypes of breast cancer identified the clinical behaviour and prognosis of each type. This would be the basis to improve the management of these subtypes and for further studies to improve the outcome for patients with identified breast cancer known to have poorer prognosis.

...classification reflects the then current state of knowledge with modifications almost certain to be needed...

Review:

Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time

PATHOLOGICA 2020;112:25-41;
DOI: 10.32074/1591-951X-1-20

Gábor Cséni^{1,2}

¹Bárczy György County Teaching Hospital, Department of Pathology, Budaörs, Hungary; ²University of Szeged, Albert Szent-Györgyi Clinical Center, Department of Pathology, Szeged, Hungary

Table 1. Summary and basic statistics about the WHO Breast blue book editions*.

Edition	1st	2nd	3rd	4th	5th
Year	1968	1981	2003	2012	2019
Authors	14	13	132**	92	153
Countries	12	11	23**	24	21
Pages	37	75	112	240	355
Cases/entities listed*	29	39	94	113	109
Types of carcinoma recognized*	19	18	40	59	44

*The number of entities and carcinomas listed is subject to subjectivity, as subtypes are sometimes mentioned separately. **The book includes gynecological cancers, too.

WHO 2012 → WHO 2019

3 Ductal subtypes

- Invasive lobular carcinoma
- Lobular carcinoma in situ
- Carcinoma with medullary features
- Medullary carcinoma
- Carcinoma with apocrine differentiation
- Atypical ductal hyperplasia
- Atypical lobular hyperplasia
- Mucinous carcinoma
- Phyllodes tumour
- Mucinous carcinoma and carcinoma with signet-ring cell differentiation
- Carcinoma with neuroendocrine features
- Invasive micropapillary carcinoma
- Invasive cribriform carcinoma
- Invasive solid tubular carcinoma
- Invasive solid tubular carcinoma and non-invasive solid tubular carcinoma
- Disorganized solid tubular carcinoma
- Secretory carcinoma
- Oncocytic carcinoma
- Sarcomatous carcinoma
- Lipid-rich carcinoma
- Quadrifoliate carcinoma
- Apocrine carcinoma

12.11. Metaplastic carcinomas

- 12.1 Squamous metaplastic carcinoma
- 12.2 Chondrosarcoma
- 12.3 Osteosarcoma
- 12.4 Chondroepithelioma
- 12.5 Osteoepithelioma
- 12.6 Chondroepithelioma
- 12.7 Osteoepithelioma
- 12.8 Chondroepithelioma
- 12.9 Osteoepithelioma
- 12.10 Chondroepithelioma
- 12.11 Osteoepithelioma
- 12.12 Chondroepithelioma
- 12.13 Osteoepithelioma
- 12.14 Chondroepithelioma
- 12.15 Osteoepithelioma
- 12.16 Chondroepithelioma
- 12.17 Osteoepithelioma
- 12.18 Chondroepithelioma
- 12.19 Osteoepithelioma
- 12.20 Chondroepithelioma
- 12.21 Osteoepithelioma
- 12.22 Chondroepithelioma
- 12.23 Osteoepithelioma
- 12.24 Chondroepithelioma
- 12.25 Osteoepithelioma
- 12.26 Chondroepithelioma
- 12.27 Osteoepithelioma
- 12.28 Chondroepithelioma
- 12.29 Osteoepithelioma
- 12.30 Chondroepithelioma
- 12.31 Osteoepithelioma
- 12.32 Chondroepithelioma
- 12.33 Osteoepithelioma
- 12.34 Chondroepithelioma
- 12.35 Osteoepithelioma
- 12.36 Chondroepithelioma
- 12.37 Osteoepithelioma
- 12.38 Chondroepithelioma
- 12.39 Osteoepithelioma
- 12.40 Chondroepithelioma
- 12.41 Osteoepithelioma
- 12.42 Chondroepithelioma
- 12.43 Osteoepithelioma
- 12.44 Chondroepithelioma
- 12.45 Osteoepithelioma
- 12.46 Chondroepithelioma
- 12.47 Osteoepithelioma
- 12.48 Chondroepithelioma
- 12.49 Osteoepithelioma
- 12.50 Chondroepithelioma
- 12.51 Osteoepithelioma
- 12.52 Chondroepithelioma
- 12.53 Osteoepithelioma
- 12.54 Chondroepithelioma
- 12.55 Osteoepithelioma
- 12.56 Chondroepithelioma
- 12.57 Osteoepithelioma
- 12.58 Chondroepithelioma
- 12.59 Osteoepithelioma
- 12.60 Chondroepithelioma
- 12.61 Osteoepithelioma
- 12.62 Chondroepithelioma
- 12.63 Osteoepithelioma
- 12.64 Chondroepithelioma
- 12.65 Osteoepithelioma
- 12.66 Chondroepithelioma
- 12.67 Osteoepithelioma
- 12.68 Chondroepithelioma
- 12.69 Osteoepithelioma
- 12.70 Chondroepithelioma
- 12.71 Osteoepithelioma
- 12.72 Chondroepithelioma
- 12.73 Osteoepithelioma
- 12.74 Chondroepithelioma
- 12.75 Osteoepithelioma
- 12.76 Chondroepithelioma
- 12.77 Osteoepithelioma
- 12.78 Chondroepithelioma
- 12.79 Osteoepithelioma
- 12.80 Chondroepithelioma
- 12.81 Osteoepithelioma
- 12.82 Chondroepithelioma
- 12.83 Osteoepithelioma
- 12.84 Chondroepithelioma
- 12.85 Osteoepithelioma
- 12.86 Chondroepithelioma
- 12.87 Osteoepithelioma
- 12.88 Chondroepithelioma
- 12.89 Osteoepithelioma
- 12.90 Chondroepithelioma
- 12.91 Osteoepithelioma
- 12.92 Chondroepithelioma
- 12.93 Osteoepithelioma
- 12.94 Chondroepithelioma
- 12.95 Osteoepithelioma
- 12.96 Chondroepithelioma
- 12.97 Osteoepithelioma
- 12.98 Chondroepithelioma
- 12.99 Osteoepithelioma
- 13.00 Chondroepithelioma

Definition

Related terminology

Subtypes

Location

Clinical features

Epidemiology

Pathogenesis

Macroscopic appearance

Histopathology

Cytology

Diagnostic molecular pathology

Immunohistochemical and electron microscopic criteria

Staging

Prognosis and prediction

References

Epithelial tumours of the breast

Edited by: Allison KH, Brogi E, Ellis IO, Fox SB, Lakhani SR, Lax SF, Sahin A, Salgado R, Sapino A, Satsano H, Schmitt CJ, Tan PH, Thompson LDR, van Diest PJ

Benign epithelial proliferations and precursors

- Usual ductal hyperplasia
- Columnar cell lesion, including flat epithelial atypia
- Atypical ductal hyperplasia
- Adenosis and benign sclerosing lesions
- Sclerosing adenosis
- Apocrine adenosis and adenoma
- Microglandular adenosis
- Radial scar / complex sclerosing lesion

Adenomas

- Tubular adenoma
- Lactating adenoma
- Ductal adenoma

Epithelial-myoepithelial tumours

- Pleomorphic adenoma
- Adenomyoepithelioma
- Malignant adenomyoepithelioma
- Papillary neoplasms
- Intraductal papilloma
- Papillary ductal carcinoma in situ
- Encapsulated papillary carcinoma
- Solid papillary carcinoma (in situ and invasive)
- Invasive papillary carcinoma

Non-invasive lobular neoplasia

- Atypical lobular hyperplasia
- Lobular carcinoma in situ
- Ductal carcinoma in situ
- Invasive breast carcinoma
- Invasive breast carcinoma of no special type
- Micrometastatic carcinoma
- Invasive lobular carcinoma
- Cribiform carcinoma
- Mucinous carcinoma
- Mucinous cystadenocarcinoma
- Invasive micropapillary carcinoma
- Carcinoma with apocrine differentiation
- Metaplastic carcinomas

Rare and salivary gland-type tumours

- Acinic cell carcinoma
- Adenoid cystic carcinoma
- Secretory carcinoma
- Mucoepithelioid carcinoma
- Polymorphous adenocarcinoma
- Tail cell carcinoma with reversed polarity
- Neuroendocrine neoplasia
- Neuroendocrine tumour
- Neuroendocrine carcinoma



cancers

Review

Triple-Negative Breast Cancer Histological Subtypes with a Favourable Prognosis

Gábor Csémi^{1,2,3,4,5}, Cecily M. Quinn^{1,4,6,7}, Maria Pia Foschini⁸, Simonetta Bianchi⁹, Grace Callagy⁷, Ewa Chmielek⁶, Thomas Decker^{8,10,11}, Falko Fend¹², Anikó Kovács¹³, Paul J. van Diest¹⁴, Ian W. Ellis¹⁵, Emad Rakha¹⁶, Tibor Tot¹⁶ and European Working Group for Breast Screening Pathology¹



MATERIALI IN METODE

- 01.01.1980 - 01.06.2021
- Iz baze Oddelka za patologijo in privatnih zapiskov posameznih patologov (upokojenih in aktivnih)
- ICD-O kode
- Revizija po kriterijih WHO 2019

problemi

- Nepravilno šifriranje
- Napačen vnos (patolog/administrator)
- Koda, ki v informacijskem sistemu ne obstaja
- Privatni sezname
- V WEB.dr podatki od 1992

HISTOLOŠKI TIPI KARCINOMOV, KI SO V WHO 2019 UVRŠČENI KOT BDO

- Onkocitni karcinom 8290/3
- „Lipid rich“ karcinom 8314/3
- „Glycogen rich“ karcinom 8315/3
- Sebacealni karcinom 8410/3
- Do 2019 posebne entitete
- 2019 uvrščene v BDO tip
- Poizvedba na OIL ni dala rezultatov
- Razlogi:
 - Napačno šifriranje
 - Privatni sezname
 - Nezmožnost dokazovanja lipidov na fiksiranem materialu
 - Verjetno šifrirani kot BDO, če so bili mešanega tipa

Epithelial tumours of the breast

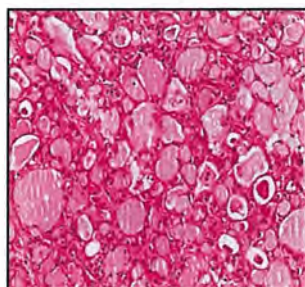
Edited by: Allison KH, Brogi E, Ellis IO, Fox SB, Lakhani SR, Lax SF, Sahin A, Selgado R, Sapiro A, Sasano H, Schnitt SJ, Tan PH, Thompson LDR, van Diest PJ

- | | |
|--|---|
| Benign epithelial proliferations and precursors
Usual ductal hyperplasia
Columnar cell lesions, including flat epithelial atypia
Atypical ductal hyperplasia
Adenosis and benign sclerosing lesions
Sclerosing adenosis
Apocrine adenosis and adenoma
Microglandular adenosis
Radial scar / complex sclerosing lesion
Adenomas
Tubular adenoma
Lactating adenoma
Ductal adenoma
Epithelial-myoepithelial tumours
Pleomorphic adenoma
Adenomyoepithelioma
Malignant adenomyoepithelioma
Papillary neoplasms
Intraductal papilloma
Papillary ductal carcinoma in situ
Encapsulated papillary carcinoma
Solid papillary carcinoma (in situ and invasive)
Invasive papillary carcinoma | Non-invasive lobular neoplasia
Atypical lobular hyperplasia
Lobular carcinoma in situ
Ductal carcinoma in situ
Invasive breast carcinoma
Invasive breast carcinoma of no special type
Metaplastic carcinoma
Invasive lobular carcinoma
Tubular carcinoma
Cribriform carcinoma
Mucinous carcinoma
Mucinous cystadenocarcinoma
Invasive micropapillary carcinoma
Carcinoma with apocrine differentiation
Metaplastic carcinoma
Rare and salivary gland-type tumours
Active cell carcinoma
Adenoid cystic carcinoma
Secretory carcinoma
Mucoepidermoid carcinoma
Papillary adenocarcinoma
Tall cell carcinoma with reversed polarity
Neuroendocrine neoplasms
Neuroendocrine tumour
Neuroendocrine carcinoma |
|--|---|

WHO 2019



SEKRETORNI KARCINOM DOJKE



- <0,02%
- „juvenilni karcinom dojke“
- Večina ER/PR/Her2-, lahko ER/PR šibko +
- S100/α-lactalbumin +
- 72-95% t(12:15)(p13;q25) → ETV6-NTRK3
- FU: večina indolentni potek tudi če so bezgavke +
- Nepotrebna sistemska th
- Če high grade transformacija: NTRK inhibitorji

- G Cierni et al: Cancers 2021
- Krings G et al: Modern Pathol 2017
- Del Castillo et al: AJSP 2015
- Li L et al: Canc Mol Ther 2019
- Dali et al: Mod Pathol 2012

SEKRETORNI KARCINOM

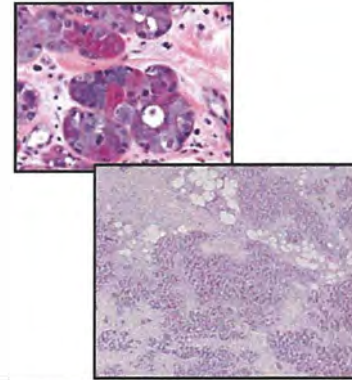


Entity	SC
Epidemiology	Mean age (range) of summarized cases with available data 47.6 (3-84), mostly adult females, but also childhood cancers and rarely reported in males; the largest series documented higher rate in African-Americans than Caucasians or other races in the USA 84 vs. 15 and 14 / 180,000 [130]
Systemic treatment reported	229/388 patients with data available had no chemotherapy, anti-TRK treatment efficient in metastatic cases
Prognosis**	Median follow-up cannot be given from series with median follow-up of 70.93 and >144 months; median follow-up (mean, range) of reported cases with available data: 35/67.4, 2-240 months; 119/140 NED, 27/388 MCO
Comments	Usually grade 1 or 2; some authors documented excellent cancer specific survival rather than events

SEKRETORNI KARCINOM DOJKE

- Šifriranih: 12
- po reviziji: 11
 - 1 napačno šifriran
- 10 žensk, 1 moški

KARCINOM ACINARNIH CELIC („ACINIC-CELL“)



- Redek
- <50 primerov
- Histologija varira od dobro diferenciranih mikroglandularnih do solidnih, slabo diferenciranih
- ER/PR/Her2-
- *PIK3CA, KMT2D, ERBB4/ERBB3, NEB, BRCA1, MTOR, CTNNB1, INPP4B, FGFR2*
- Prognoza odvisna od histološkega gradusa

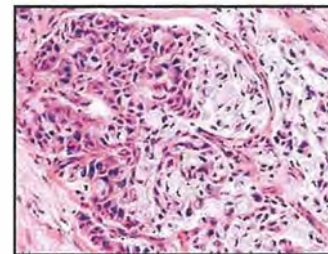
KARCINOM ACINARNIH CELIC („ACINIC-CELL“)

Entity	ACC
Epidemiology	Median age (range) of symptom onset: 57 (20–90); all females
Systemic treatment reported	16/30 patients with stage-ineligible but no systemic treatment
Prognosis **	Median follow-up time (range) of reported cases: 24 (22.3–181 months); 28/30 (93.3%) died
Comments	Only pure and low-grade cases are mentioned as having good prognosis

- Na OIL:
 - Šifriranih: 13
 - 7 na igelnih Bx → BDO na eksciziji
 - Verjetno napačno šifriranje
 - Po reviziji 1 + 1 (histologija se prekriva z atipično mikroglandularno adenozo, ki je glavna diferencialna diagnoza)

- Cserni G et al: Cancers 2021
- Limite G et al: Int J Surg 2014
- Conlon N et al: Hum Pathol 2016

MUKOEPIDERMOIDNI KARCINOM DOJKE (MEC)



- <50 primerov
- Histološko podoben MEC v slinavkah
- LG: pogosto cistične, UZ lahko imponirajo kot benigne spremembe
- HG: solidni, lahko nekrotični
- ER/PR/Her2-
- Včasih *CRTC1-MAML2* preureditev
- Histološki gradus pomemben za prognozo: tumorji nizkega gradusa široka ekscizija

- Ye PR et al: Int J Clin Exp Pathol 2020
- Meng C et al: Medicine 2017
- Bean GR et al: Histopathology 2018

Entity	AdCC
Epidemiology	Median age of summarized cases: between 59 and 62 in larger series encompassing >2500 patients; mostly adult women; rare in men and adolescents; cumulatively 2547/2991 (85%) of patients were white and 269/2991 (9%) were black in the USA (N=26,552,521)
Systemic treatment reported	2239/2574 patients with data available had no chemotherapy
Prognosis	Median follow-up cannot be given from larger series with median follow-up ranging between 55 and 79 months; OS ranging between 84% and 98%; events (DOI) rate cannot be stated
Comments	Clinical variant is low grade—G1: all remaining variants (solid/basaloid and with high grade transformation) are high grade tumors; series include a mixture of grades; best segregation by grade in a series of 108 cases, where low grade (G1) cases had very good prognosis

AdCC

- Na OIL:
 - Šifriranih: 23
 - 7 gradusa III (po BRE in slinavkah)
 - 16 gr II (po BRE)
 - 7 gr I po slinavkah
 - 9 gr II po slinavkah
- Po reviziji: 23
 - Klasičnih: 16
 - Solidnih bazaloidnih: 6
 - Solidni s transformacijo: 1

> Mod Pathol. 2016 Nov;28(11):1252-1305. doi: 10.1038/modpathol.2016.134. Epub 2016 Aug 5.

Genetic events in the progression of adenoid cystic carcinoma of the breast to high-grade triple-negative breast cancer

Nicola Fusco^{1,2}, Felipe C Geyer^{1,3}, Maria R De Filippo¹, Luciano G Martelotto¹, Charlotte K Y Ng¹, Salvatore Piscuoglio¹, Elena Guerini-Rocco^{1,4}, Anne M Schulteis¹, Leaetha Fuhrmann¹, Lu Wang¹, Achim A Jungbluth¹, Kathleen A Burke¹, Raymond S Lim¹, Anne Vincent-Salomon¹, Masamichi Bamba¹, Suzuko Moriama¹, Sunil S Bagge¹, Shu Ishihara¹, Ian O Ellis¹⁰, Jorge S Reis-Filho¹, Britta Weigelt¹

> Mod Pathol. 2020 Jun;33(6):1041-1055. doi: 10.1038/s41379-019-0425-3. Epub 2019 Dec 19.

Solid-type adenoid cystic carcinoma of the breast, a distinct molecular entity enriched in NOTCH and CREBBP mutations

Julie Massé^{1,2}, Caroline Tuntzer³, Romain Boidot³, Emmanuel Khalifa¹, Gaëlle Péret^{4,5}, Valérie Velasco¹, Laëtizia Mayeur¹, Claire Billerey-Larmonier¹, Larry Blanchard¹, Hélène Chantansky⁶, Isabelle Soubeyran¹, Richard Iggo^{7,8}, Laurent Arnaud⁴, Gaëtan MacGrogan^{9,10}

Zhang et al: Front Oncol 2021
Ginter et al: Diagn Histopathol 2019
G Cserni et al: Cancers 2021

Journal of Clinical Oncology®
An American Society of Clinical Oncology Journal

Enter words / phrases: DOI / ISSN / authors / keywords / etc

Meeting Abstracts | 2021 ASCO Annual Meeting |
BREAST CANCER—METASTATIC

Novel treatment options in advanced adenoid cystic carcinoma of the breast.

Future Oncol. 2021 Dec 14. doi: 10.2217/fon.2021.0860. Online ahead of print.

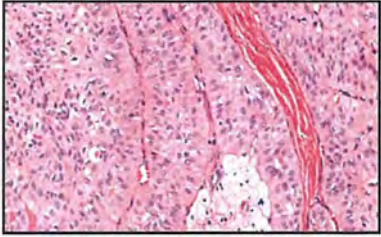
Adenoid cystic carcinoma of the breast and intraoperative electron radiotherapy: single case report and review of literature

Giuseppe Arcardo¹, Alba M Capobianco², Giuseppe La Torre¹, Alexis Thodas¹, Graziella Marino¹, Leuconoe Grazia Sisti³, Giulia Vita⁴

Affiliations + expand
PMID: 34504444 DOI: 10.2217/fon.2021.0860

- Tekočinska biopsija: *IDH2* mutacija → enasidenib
- FGFR2* mutacija: erdafitinib

TALL CELL CARCINOMA WITH REVERSED POLARITY (TCCRP)



- Izrazito redek
- Morfološko spominja na tall cell variantu papilarnega karcinoma ščitnice
- Karakteristična hotspot mutacija p.R172 v *IDH2* genu
- PIK3CA*, *PRUNE2*, *ATM*
- ER/PR/Her2 -, lahko ER/PR šibko +
- Prognosa dobra
- Na OIL 1 primer v letu 2020

TALL CELL CARCINOMA WITH REVERSED POLARITY (TCCRP)

Entity	TCCRP
Epidemiology	Median age (range) of diagnosed cases: 64 (45-89), all females
Systemic treatment reported	26/31 patients with data available had no chemotherapy
Prognosis**	Median follow-up (range) of reported cases with available data: 28.5 (14.5-43.2) months; 32/34 NKI EDC02...
Comments	Usually grade 1 or 2

cancers Review Triple-Negative Breast Cancer Histological Subtypes with a Favourable Prognosis Gábor Cséni^{1,2,3,4,5}, Cecily M. Quinn^{3,4,5,6}, Maria Pia Fuschini⁵, Simonetta Bianchi^{4,6}, Grace Callagy⁷, Ewa Chmielek⁸, Thomas Decker^{3,9,10}, Erika Fend¹², Anika Kovács¹³, Paul J. van Diest^{14,15}, Jan O. Ellis¹⁵, Enad Rakha¹³, Tibor Tot¹⁶ and European Working Group for Breast Screening Pathology[†] Int J Surg (Lond Engl). 2019 Apr;27(2):134-141. doi: 10.1016/j.ijsu.2019.04.048 Breast Tumor Resembling the Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Molecular Characterization by Next-Generation Sequencing and Histopathological Comparison With Tall Cell Papillary Carcinoma of Thyroid Elaine Zheng¹, Theresa Scognamiglio², Timothy D'Alfonso³, Wei Song⁴, Hung Tran¹, Inji Baek¹, Syed A Hoda¹	MDPI
---	--------------------

Epithelial tumours of the breast

Edited by: Allison KH, Brogi E, Ellis IO, For SB, Lakhani SR, Lax SF, Sahin A, Salgado R, Sapino A, Sasano H, Schnitt SJ, Tan PH, Thompson LDR, van Diest PJ

Benign epithelial proliferations and precursors - Usual ductal hyperplasia - Columnar cell lesions, including flat epithelial atypia - Atypical ductal hyperplasia Adenosis and benign sclerosing lesions - Sclerosing adenoma - Apocrine adenosis and adenoma - Microglandular adenosis - Radial scar / complex sclerosing lesion Adenomas - Tubular adenoma - Lactating adenoma - Ductal adenoma Epithelial-myoepithelial tumours - Pleomorphic adenoma - Adenomyoepithelioma - Malignant adenomyoepithelioma Papillary neoplasms - Intraductal papilloma - Papillary ductal carcinoma in situ - Encapsulated papillary carcinoma - Solid papillary carcinoma (in situ and invasive) - Invasive papillary carcinoma	Non-invasive lobular neoplasia - Atypical lobular hyperplasia - Lobular carcinoma in situ - Ductal carcinoma in situ Invasive breast carcinoma - Invasive breast carcinoma of no special type - Mucinous carcinoma - Invasive lobular carcinoma - Tubular carcinoma - Cribiform carcinoma - Mucinous carcinoma - Mucinous cystadenocarcinoma - Invasive micropapillary carcinoma - Carcinoma with apocrine differentiation Metaplastic carcinoma Rare and salivary gland-type tumours - Acinic cell carcinoma - Adenoid cystic carcinoma - Secretory carcinoma - Mucopidermoid carcinoma - Polyomorphous adenocarcinoma - Tall cell carcinoma with reversed polarity - Neuroendocrine neoplasms - Neuroendocrine tumour - Neuroendocrine carcinoma
---	---

WHO 2019



METAPLASTIČNI KARCINOMI

- Histološki elementi, ki jih ni v normalne tkivu dojke
- Bizarnost: apokrini ca dojke!!!
- WHO 1968 – skvamocelularni ca
- WHO 2019 – skupina histopatološko različnih tumorjev z različnim kliničnim obnašanjem
- Deskriptivni klasifikacijski sistem:
 - epitelijski
 - sarkomatoidni
 - bifazni

METAPLASTIČNI KARCINOMI: WHO 2019, klinični pristop

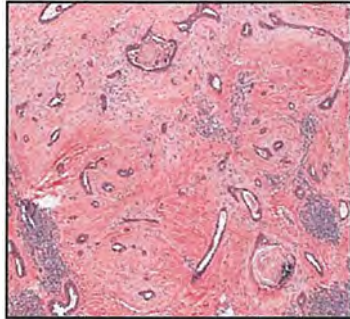
LOW GRADE

- „Low-grade“ adenoskvamozni karcinom
- metaplastični karcinom podoben fibromatozi

HIGH GRADE

- Vretenastocelični karcinom
- Skvamocelularni karcinom
- Metaplastični karcinom s heterologno mezenhimsko diferenciacijo
- Mešani metaplastični karcinom

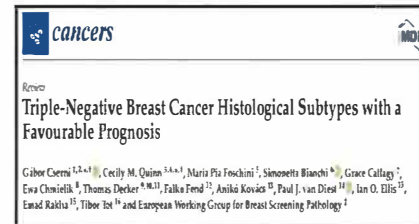
„LOW-GRADE“ ADENOSKVAMOZNI KARCINOM



- Redek
- ER/PR/Her2 –
- Rekurentne *PIK3CA* mutacije
- (*PTEN*, *GNAS*, *KIT*, *CDKN2A*)
- Odlična prognoza
- Zelo redko zasevajo
- TH? – zaenkrat široka ekscizija z RT
- ? SNB

- Geyer et al: Mod Pathol 2010
- Batalion G et al: Histopathology 2018
- Wilder M et al: J Pathol Clin Res 2017
- Tan QT et al: In J Surg 2015
- Ginter et al: Diagn Histopath 2019
- Cserni G et al: Cancer 2021

„LOW-GRADE“ ADENOSKVAMOZNI KARCINOM



Entity	LGASC
Epidemiology	Median age (range) of diagnosed cases: 55 (19-68), no data on grade in some series, other reports all females, at least 1 case arose in BRCA2 mutation carrier [100]
Systemic treatment response	73/66 patients with data available had no systemic treatment
Prognosis**	Mean follow-up (range) of reported cases with available data 56 (0-204 months); 80/62 (82%) 1 DOD
Comments	Grade 1, attention should be paid to avoid misdiagnoses with other types of metaplastic breast cancer

„LOW-GRADE“ ADENOSKVAMOZNI KARCINOM

- Šifriranih: 52
- Po reviziji : le dva (še 4 nerevidirani, niso v arhivu)
- Ploščatocelični ca šifrirani kot LGAS ca

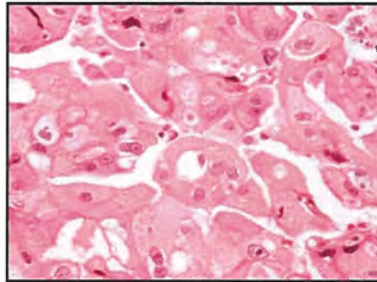
METAPLASTIČNI KARCINOM PODOBEN FIBROMATOZI (fibromatosis-like metaplastic carcinoma: FLMC)



- <0,1 % vseh ca dojke
- Cca 70 primerov
- >95% vretenastih celic brez/blaga nuklearne atipije, brez mitoz, brez nekroz
- *PIK3CA* in *SF3B1* gena
- Indolenten
- Rekurenten (!!!)robovi) vendar nizek potencial za zasevanje
- TH? – široka lokalna ekscizija, RT le za večje tumorje
- ?SNB
- Dif dg: fibromatoza

- G Cserni et al: Cancer 2021
- Zhao et al: Int J Clin Exp Pathol 2018

APOKRINI KARCINOM DOJKE



- <1% ca dojk
- Sporadični ali v sklopu sy Cowden (PTEN mutacija)
- Apokrina morfologija >90% tumorskih celic
- AR+
- ER/PR-
- Her2+ in/ali *ERBB2* amplifikacija 30-60%
- *TP53*, *PIK3CA*/*PTEN*/*AKT*
- *MAPK* pot redko

APOKRINI KARCINOM DOJKE

- Podatki o prognozi kontradiktorni
- Novejše študije: slabša prognoza v odnosu na IDC NOS
 - Na OIL
 - Šifrirani: 45
 - Po reviziji: 11?
 - Mikropapilarni, IDC BDO
- Vranic S et al: BJMS 2016
- Sun X et al: Mod Pathol 2020
- Wenyu W et al: Canc Med 2019
- Arciero AC et al: J Surg Oncol 2020

Epithelial tumours of the breast

Edited by: Allison RH, Brugi E, Ellis IO, Fox SB, Lakhani SR, Lax SF, Sahn A, Saigado R, Sapino A, Sasano H, Schnitt SJ, Tan PH, Thompson LDR, van Driel PJ

- | | |
|--|---|
| Benign epithelial proliferations and precursors
Usual ductal hyperplasia
Columnar cell lesions, including flat epithelial atypia
Atypical ductal hyperplasia
Adenosis and benign sclerosing lesions
Sclerosing adenosis
Apocrine adenosis and adenoma
Microglandular adenosis
Radial scar / complex sclerosing lesion
Adenomas
Tubular adenoma
Lactating adenoma
Ductal adenoma
Epithelial-myoepithelial tumours
Pleomorphic adenoma
Adenomyoepithelioma
Malignant adenomyoepithelioma
Papillary neoplasms
Intraductal papilloma
Papillary ductal carcinoma in situ
Encapsulated papillary carcinoma
Solid papillary carcinoma (in situ and invasive)
Invasive papillary carcinoma | Non-invasive lobular neoplasia
Atypical lobular hyperplasia
Lobular carcinoma in situ
Ductal carcinoma in situ
Invasive breast carcinoma
Invasive breast carcinoma of no special type
Micronvasive carcinoma
Invasive lobular carcinoma
Tubular carcinoma
Cribriform carcinoma
Mucinous carcinoma
Mucinous cystadenocarcinoma
Invasive micropapillary carcinoma
Carcinoma with apocrine differentiation
Metaplastic carcinoma
Rare and salivary gland-type tumours
Acinic cell carcinoma
Adenoid cystic carcinoma
Secretory carcinoma
Mucoepidermoid carcinoma
Polymorphous adenocarcinoma
Tail cell carcinoma with reversed polarity
Neuroendocrine neoplasms
Neuroendocrine tumour
Neuroendocrine carcinoma |
|--|---|



NEUROENDOKRINE NEOPLAZME WHO 2019

- **Neuroendocrine neoplasms**
 - Neuroendocrine tumor, NOS, 8240/3
 - Neuroendocrine tumor, grade 1, 8240/3
 - Neuroendocrine tumor, grade 2, 8249/3
 - Neuroendocrine carcinoma NOS, 8246/3
 - Neuroendocrine carcinoma, small cell, 8041/3
 - Neuroendocrine carcinoma, large cell, 8013/3

KLASIFIKACIJA NEVROENDOKRINIH TUMORJEV DOJKE

WHO 2003

- Solid neuroendocrine carcinoma
- Small cell neuroendocrine carcinoma
- Large cell neuroendocrine carcinoma

WHO 2012

CARCINOMA WITH NEUROENDOCRINE FEATURES

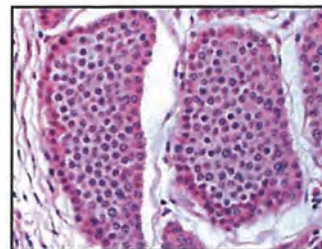
(„NE differentiated ca“)

- NET, well differentiated
- Neuroendocrine carcinoma (NEC)

(„Ca with NE differentiation“)

- Invasive carcinoma with neuroendocrine differentiation

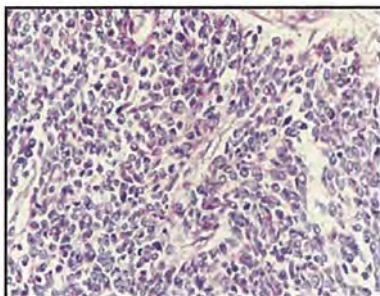
NEVROENDOKRINI TUMOR (NET) gr I in II



- Izrazito redki
- Potrebno izključiti zasevek iz druge lokacije (GIT, pljuča...)

- Šifrirani: 2
- Po reviziji: 3 gr II

NEVROENDOKRINI KARCINOM: Small Cell in Large Cell



- Izrazito redki
- Potrebno izključiti zasevek iz druge lokacije (GIT, pljuča...)
- IHC ni v 100% pomoč v določanju origa
- Lahko paraneoplastični simptomi

- Šifrirani: 13
- Po reviziji: 2 drobnoceličnega tipa
 - SPC z invazijo, mucinozni ca (pogosta nevroendokrinih diferenciacija in nejasno definirani kriteriji v preteklosti)

ZAKLJUČKI

- Na OIL smo v > 40 letnem obdobju diagnosticirali praktično vse podtipne redkih ca dojke
- Nekaj sprememb pri reviziji je posledica bodisi napačnega šifriranja bodisi ohlapnih diagnostičnih kriterijev, ki so se spreminjali čez čas



Zdravilo Enhertu kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojk, ki so pred tem že prejeli dve ali več shem zdravljenja na podlagi anti-HER2.



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA ENHERTU 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

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

SESTAVA: Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg trastuzumab derukstekana. Po rekonstituciji ena viala s 5 ml raztopine vsebuje 20 mg/ml trastuzumab derukstekana. Trastuzumab derukstekan je konjugat protitelesa in zdravila, ki vsebuje humanizirano monoklonsko protiteleso IgG1 proti HER2 z istim zaporedjem aminokislin, kot ga ima trastuzumab. Proizvajajo ga sesalske celice (ovarijske kitijskega hrčka) in je prek razcepilnega vezika na tetrapeptidni bazil kovalentno vezan na D₂K, ki je derivat eksalekana in zaviralec lipoizomerase 1. Na vsako molekulo protitelesa je vezanih približno 8 molekul derukstekana. **Pomožne snovi:** L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, polisorbitol 80.

TERAPEVTSKE INDIKACIJE: Zdravilo Enhertu kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojk, ki so pred tem že prejeli dve ali več shem zdravljenja na podlagi anti-HER2. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravilo Enhertu mora predpisati zdravnik in njegovo dajanje nadzorovati zdravstveni delavec, ki sta izkušena v uporabi zdravil proti raku. Za preprečitev napak, povezanih z zdravili, je pomembno, da preverite nalepke na vialah in se prepričate, da je zdravilo, ki se pripravlja in daje, res zdravilo Enhertu (trastuzumab derukstekan), in ne trastuzumab ali trastuzumab emtanzin. Zdravilo Enhertu se ne sme zamenjati s trastuzumabom ali trastuzumab emtanzinom. Bolniki, ki se zdravijo s trastuzumab derukstekanom, morajo imeti dokumentiran HER2-pozitiven status tumorja, ki je opredeljen kot ocena 3+ na podlagi imunohistokemije (IHC) ali razmerje $\geq 2,0$ na podlagi *in situ* hibridizacije (ISH) ali fluorescenčne *in situ* hibridizacije (FISH), ocenjeno z *in vitro* diagnostičnim (IVD) medicinskim pripomočkom z oznako CE. Če IVD z oznako CE ni na voljo, je treba status HER2 oceniti z drugim potrjenim testom. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila Enhertu je 5,4 mg/kg, ki se daje z intravensko infuzijo enkrat vsake 3 tedne (21 dnevni cikel) do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Začetni odmerek je treba dati z 90-minutno intravensko infuzijo. Če bolnik prejšnjo infuzijo dobro prenaša, se lahko naslednji odmerek zdravila Enhertu dajejo kot 30-minutne infuzije. Za profilakso ali obvladovanje se bolniku smejo dati antiemetiki, skladno z lokalno klinično prakso in prenašanjem pri bolniku. Hitrost infundiranja zdravila Enhertu je treba zmanjšati ali infundiranje prekiniti, če se pri bolniku razvijejo simptomi, povezani z infuzijo. V primeru hudih reakcij na infuzijo je treba zdravilo Enhertu trajno ukiniti. **Prilaganje odmerka:** Obvladovanje neželenih učinkov lahko zajema začasno prekinitev uporabe, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja z zdravilom Enhertu, skladno s smernicami, podanimi v povzetku glavnih značilnosti zdravila (preglednici 1 in 2). Po zmanjšanju odmerka zdravila Enhertu se odmerek ne sme več ponovno povečati. **Načrt zmanjšavanja odmerka:** Začetni odmerek je 5,4 mg/kg, prvo zmanjšanje odmerka (4,4 mg/kg) drugo zmanjšanje odmerka (3,2 mg/kg), pri potrebi po nadaljnjem zmanjšanju odmerka ukinite zdravljenje. **Prosimo, glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Enhertu za prilaganje odmerka zaradi neželenih učinkov: intersticijska pljučna bolezen (ILD)/pneumonitis (asimptomatski ILD/asimptomatski pneumonitis (stopnja 1), simptomatski ILD/simptomatski pneumonitis (stopnja 2 ali višja)).** **Nevarjenja (stopnja 3 (manj kot 1,0-0,5 x 10⁹/l), stopnja 4 (manj kot 0,5 x 10⁹/l), febrilna nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev manj kot 1,0 x 10⁹/l) in telesna temperatura, višja od 38,3 °C, ali telesna temperatura 38 °C ali višja, ki vztraja več kot eno uro), zmanjšani izloščki levega prekata (LVEF) (LVEF več kot 45 % in absolutno zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost za 10 % do 20 % LVEF 40 % do 45 %, LVEF manj kot 40 % ali absolutno zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost za več kot 20 %). Simptomatsko konjunktivno srčno popuščanje). **Zakasnitev ali izpuščanje odmerka:** Če se načrtovani odmerek zakasni ali izpusti, ga je treba dati takoj, ko je mogoče, brez kasnejših nadzornih ukrepov. Časovni načrt dajanja je treba prilagoditi, da se ohrani 3-tedenski razmik med odmerki. Infuzijo je treba dati s hitrostjo in odmerkom, ki ga je bolnik prenašal pri zadnji infuziji. **Posebna opazila:** **Starost:** Pri bolnikih, starih 65 let ali starejših, prilaganje odmerka zdravila Enhertu ni potrebno. **Podatki pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so omejeni.** **Okvara ledvic:** Prilaganje odmerka pri bolnikih z blago (očistek kreatinina (CrCl) ≥ 60 in < 90 ml/min) ali zmerno (CrCl ≥ 30 in < 60 ml/min) okvaro ledvic ni potrebno. Morebitne potrebe po prilaganju odmerka pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni mogoče opredeliti zaradi pomanjkanja podatkov. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic se opazilo višjo incidenco ILD stopnje 1 in 2. Bolnike z zmerno ali hudo okvaro ledvic je treba natančno spremljati. **Okvara jeter:** Pri bolnikih, ki imajo celokupni bilirubin $\leq 1,5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN), ne glede na vrednost AST, ni mogoče opredeliti zaradi pomanjkanja podatkov. Zato je treba te bolnike natančno spremljati. **Način uporabe:** Zdravilo Enhertu je za intravensko uporabo. Zdravstveni delavec ga mora rekonstituirati in razredčiti. Treba ga je dati z intravenskim infundiranjem. Zdravilo Enhertu se ne sme dati kot hitro intravensko injekcijo ali bolus. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katere koli pomožne snovi. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** **Intersticijska pljučna bolezen/pneumonitis:** Pri zdravilu Enhertu so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni (ILD) in/ali pneumonitisa. Nekateri primeri so bili smrti. Bolnikom je treba navedeti, naj takoj poročajo o kašlju, dispneji, zvišani telesni temperaturi in/ali katerih koli novih dihalnih simptomih ali poslabšanju obstoječih. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov ILD/pneumonitisa. Dokaze za ILD/pneumonitis je treba takoj prepoznati. Bolnike s sumom na ILD/pneumonitis je treba oceniti z radiografskimi sliki, nalozbe z računalniško tomografijo (CT). Treba je razmišljati o odvajanju zdravila Enhertu ali zmanjšanju odmerka odvisno od tega, kako hude je nevtropenije. **Zmanjšanje izloščkov levega prekata:** Pri zdravljenju anti-HER2 so poročali o zmanjšanem izloščku levega prekata (LVEF). Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enhertu in v rednih intervalih med njim (v skladu s kliničnimi indikacijami) je treba izvesti standardne preiskave delovanja srca (ehokardografija ali slikanje MUGA) za oceno LVEF. Zdravljenje z zdravilom Enhertu je treba trajno ukiniti, če se potrdi LVEF manj kot 40 % ali absolutno zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost za več kot 20 %. Zdravilo Enhertu je treba trajno ukiniti pri bolnikih s simptomatskim konjunktivnim srčnim popuščanjem. **Embrijsko-fetalna toksičnost:** Zdravilo Enhertu lahko ima škodljiv vpliv na plod. Če se da nosečnici, pri ženskah v rodni dobi je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enhertu preveriti status nosečnosti. Bolnice je treba seznaniti z možnimi tveganji za plod. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Enhertu. Možnim bolnikom s partnerkam v rodni dobi je treba svetovati, da uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Enhertu in še vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Enhertu. Bolniki z zmerno ali hudo okvaro ledvic, zdravilo Enhertu je treba pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic dati previdno. **MESESOBJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBILNE INTERAKCIJE:** Pri sočasnem dajanju trastuzumab derukstekana z zdravili, ki so zaviralci CYP3A ali OATP1B ali prenašalcev P-gp, odmerka ni treba prilagajati. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE:** **Nosečnost:** Dajanje zdravila Enhertu nosečnicam se ne priporoča. Bolnice je treba seznaniti z možnimi tveganji za plod, preden zanosijo. Ženske, ki zanosijo, se morajo takoj obrniti na zdravnika. Če ženska zanosi med zdravljenjem z zdravilom Enhertu ali v obdobju 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Enhertu, se priporoča natančno spremljanje. **Dojenje:** Ni znano, ali se trastuzumab derukstekan izloča v materino mleko. Humani IgG se izloča v materino mleko in potencial za absorpcijo in resne neželene učinke na dojenčka ni znan. Zato ženske ne smejo dojiti med zdravljenjem z zdravilom Enhertu in še 7 mesecev po zadnjem odmerku. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Enhertu, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. **Plodnost:** Namenskimi ščudi plodnosti s trastuzumab derukstekanom niso izvedli. Ni znano, ali so trastuzumab derukstekan ali njegovi presnovni produkti v semenski tekočini. Pred začetkom zdravljenja je treba moškim bolnikom svetovati, da se posvetujejo o možnosti shranjevanja semen. Moški bolniki v celotnem obdobju zdravljenja in še najmanj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Enhertu ne smejo zamenjati ali darovati semen. **NEŽELENI UČINKI:** Zelo pogosti: okužba zgornjih dihal, nevtropenija, anemija, levkopenija, limfopenija, trombocitopenija, hipokalemija, zmanjšan apetit, glavobol, omotica, suhe oči, intersticijska pljučna bolezen, kašelj, episkleksa, navzea, bruhanje, driska, bolečina v trebuhu, zaprtje, stomatitis, dispneja, alopecija, izpuščaji, utrujenost, zvišana alanin aminotransferaza, zvišana aspartat aminotransferaza, zmanjšani izloščki levega prekata. **Pogosti:** febrilna nevtropenija, reakcije povezane z infuzijo. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET ZDRAVILOM:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Ziehlstrasse 48, 81373 München, Nemčija. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 30. 4. 2021 (SI-1514) REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE: H zdravilo Enhertu v Sloveniji še ni razvrščeno na listo zdravil. Prosimo, da pred predpisovanjem preberete celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dodatne informacije so na voljo pri podjetju AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600.**

IBRANCE®

palbociklib

ZAUPANJE, ZGRAJENO NA MOČI

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

- 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⁾

Sestava in oblika zdravila: (1) Ena trda kapsula vsebuje 75 mg, 100 mg ali 125 mg palbocikliba 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 palbocikliba. **Indikacije:** Zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke (HR - *Hormone Receptors*) pozitivnega in na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2 - *Human Epidermal growth factor Receptor 2*) negativnega raka dojke: 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. **Oderjanje 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 cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost. Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je treba zaviralec aromataze dajati v skladu s shemo oderjanja, 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. Prilaganja odmerkov: Za prilaganja 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:** Prilaganje odmerka ni potrebno. **Okvara jeter ali ledvic:** Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ali blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilaganje 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, nista bili dokazani. Način uporabe: Peroralna uporaba. (1) Jemanje s hrano, priporočljivo z obrokom. (2) Tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje. (1, 2) Ne smemo jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Kapsule oz. tablete zdravila je treba pogoltniti cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Uporaba pripravkov s šentjanževko. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Ženske v pred- in perimenopavzi: Kadar zdravilo uporabljamo v kombinaciji z zaviralcem aromataze je obvezna ovarijska ablacija ali supresija z agonistom gonadoliberina. Hematološke bolezni: Pri nevtropeniji stopnje 3 ali 4 je priporočljiva prekinitev oderjanja, zmanjšanje odmerka ali odložitev začetka ciklov zdravljenja, bolnike pa je treba ustrezno spremljati. ILD/pnevmonitis: Pri bolnikih se lahko pojavi 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 poslabšanih 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 palbocikliba: **Zaviralci CYP3A:** Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A, med drugim klaritromicina, indinavirja, itakonazola, ketokonazola, lopinavirja/ritonavirja, nefazodona, nefinavirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, vorikonazola in grenivke ali grenivkega soka, se je treba izogibati. **Induktory CYP3A:** Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A, med drugim karbamazepina, enzalutamida, fenitoina, rifampicina in šentjanževke, se je treba izogibati. Učinek zdravil za zmanjševanje kisline: (1) Če palbociklib zaužijemo s hrano, klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu ni pričakovati. (2) Klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu ni pričakovati. Učinki palbocikliba na farmakokinetiko drugih zdravil: Pri sočasni uporabi bo morda treba zmanjšati odmerek občutljivih substratov CYP3A z ozkim terapevtskim intervalom (npr. alifentanil, ciklosporin, dihidroergolamin, ergolamin, everolimus, fentanyl, kinidin, sirolimus in takrolimus); saj IBRANCE lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom. Studije *in vitro* s prenašalci: Palbociklib lahko zavira prenos, posredovan s P-gp v prebavilih in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP). Uporaba palbocikliba z zdravili, ki so substrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin) ali BCRP (npr. pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazin) lahko poveča njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Palbociklib lahko zavira privzemni prenašalec organskih kationov OCT1. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Med zdravljenjem in vsaj 3 tedne (ženske) oziroma 14 tednov (moški) po koncu zdravljenja je treba uporabljati ustrezne kontracepcijske metode. Zdravila ne uporabljajte pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Bolnice, ki prejemajo palbociklib, ne smejo dojeti. Zdravljenje s palbociklibom lahko ogrozi plodnost pri moških. Pred začetkom zdravljenja naj moški zato razmislijo o hrambi sperme. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombotična pomanjkanja teka, stomatitis, navzea, driska, bruhanje, izpuščaj, alopecija, suha koža, utrujenost, astenija, pireksija, povečane vrednosti ALT/AST. **Način in režim izdaje:** Rp/ **Promet:** Predispozicije in izdaja zdravila je le na recept zdravniška 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:** 16.07.2021

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

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

Literatura: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance, 16.7.2021.



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

PP-IBR-EEP-0263
Datum priprave: januar 2022.
Samo za strokovno javnost.





ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



Posebnosti slikovne diagnostike redkih oblik raka dojk

MILOŠ VRIHOVEC DR. MED. SPECIALIST RADILOGIJE
KATJA KOVŠE DR. MED. SPECIALISTKA RADILOGIJE
MAG. KRISTIJANA HERTL DR. MED. SPECIALISTKA RADILOGIJE
DRŽAVNI PRESEJALNI PROGRAM ZA RAKA DOJK DORA

SKUPINE REDKIH KARCINOMOV

- AGRESIVNI METAPLASTIČNI KARCINOM
- NIZKO MALIGNI METAPLASTIČNI KARCINOM
- SALIVARY GLAND-LIKE KARCINOMI DOJK
- NEVROENDOKRINI TUMORJI
- SEKRETORNI KARCINOM
- TALL CELL CARCINOMA WITH REVERSED POLARITY
- APOKRINI KARCINOM

AGRESIVNI METAPLASTIČNI KARCINOM

Kaj pravi literatura*:

- Heterogena skupina karcinomov z raznovrstnim histopatološkim izgledom
- Raznovrsten in nespecifičen izgled pri slikovni diagnostiki
- Mamografsko najpogostejše ovalna tumorska formacija z delno omejenimi robovi
- Ultrazvočno najpogostejše ovalna tumorska formacija z omejenimi/delno omejenimi robovi in heterogeno strukturo

* DONATO H, CANDELAIA L, OLIVEIRA P, DUNÇALO M, CASEIRO-ALVES F. IMAGING FINDINGS OF METAPLASTIC CARCINOMA OF THE BREAST WITH PATHOLOGIC CORRELATION. J BRSL. 500. RADIOLOGY. 2018;102(1):46. PUBLISHED 2018 APR 27. DOI:10.5340/BR.1306

NAŠI PRIMERI

- 21 primerov navadnega metaplastičnega karcinoma
- 15 primerov metaplastičnega karcinoma z mezenhimsko diferenciacijo
- 6 primerov metaplastičnega karcinoma z ploščato celično diferenciacijo
- 4 primeri metaplastičnega karcinoma z vretenastocelično diferenciacijo
- Mamografsko večina ovalne/okrogle/lobulirane tumorske formacije z omejenimi/delno omejenimi robovi velikosti 6 – 142 mm
- Ultrazvočno večina ovalne/okrogle tumorske formacije z omejenimi/delno omejenimi robovi velikosti in heterogene strukture
 - posamezne tudi z benignimi karakteristikami: horizontalna lega, distalna akustična pospešitev 6 – 142 mm

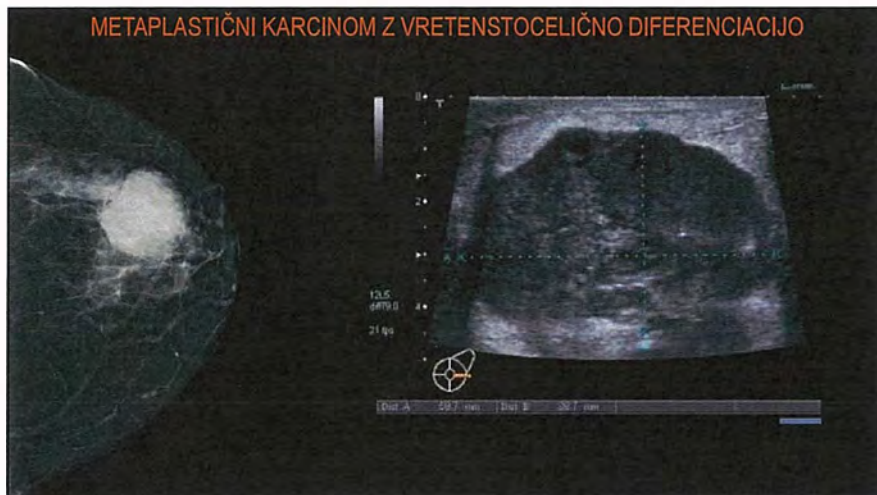
NAVADNI METAPLASTIČNI KARCINOM



METAPLASTIČNI KARCINOM Z MEZENHIMSKO DIFERENCIACIJO



METAPLASTIČNI KARCINOM Z VRETNOSTOČELIČNO DIFERENCIACIJO



NIZKO MALIGNI METAPLASTIČNI KARCINOM

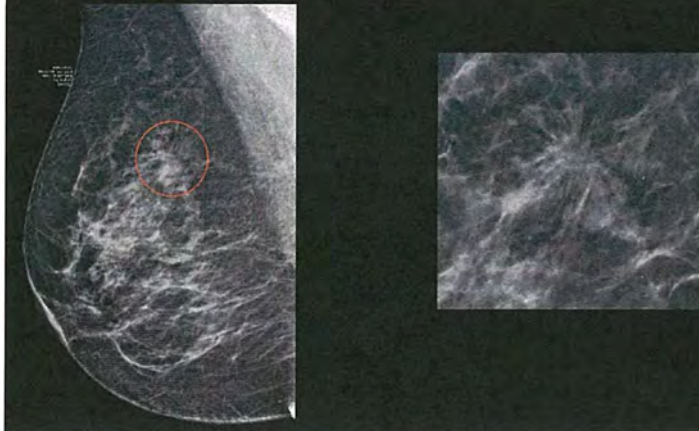
LG ADENOSKAMOZNI KARCINOM

- Pogostejše sumljiv radiološki izgled
- Mamografsko tumorska formacija z nejasnimi robovi ali spikulacijami
 - Redkeje okrogel/ovalen z omejenimi robovi
- Ultrazvočno hipoehogeno tumorsko formacijo nepravilne oblike z nejasnimi robovi
 - Redkeje ovalne oblike

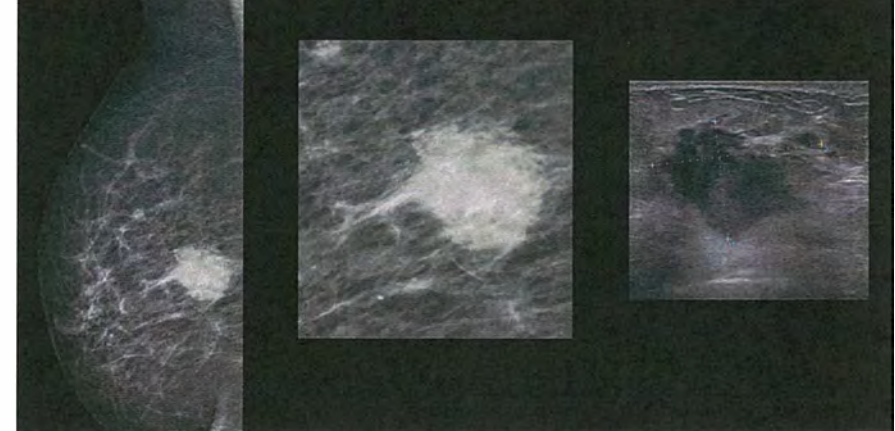
FIBROMATOSIS-LIKE METAPLASTIČNI KARCINOM

- V literaturi ni podrobnih opisov za ta podtip

LG ADENOSKVAMOZNI KARCINOM



FIBROMATOSIS-LIKE METAPLASTIČNI KARCINOM



SALIVARY GLAND-LIKE KARCINOMI DOJK

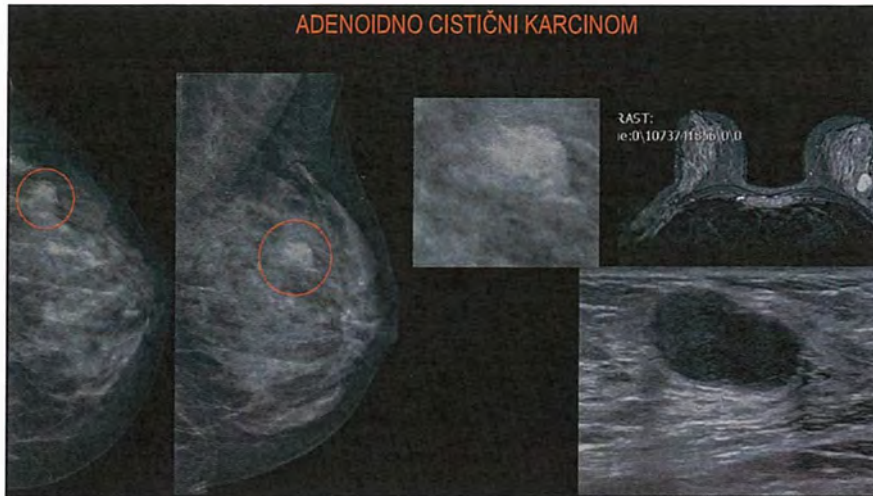
- Nimajo značilnega izgleda po katerem bi jih bilo mogoče spoznati
- Pogosto nimajo tipičnega izgleda duktalnih karcinomov kot npr.:
 - Spikulacije na mamografiji
 - Ultrazvočno slabo omejeni tumorji z dorzalno akustično senco
- Večkrat benignega izgleda z dobro omejenostjo
- Benigen UZ izgled z dobro omejenostjo in odsotnostjo hiperehogenega halo-ja je lahko posledica hitre rasti, ki ne izzove okolne desmoplastične reakcije

KHERTL

KARCINOM ACINARNIH CELIC



ADENOIDNO CISTIČNI KARCINOM



MUKOEPIDERMIDNI KARCINOM



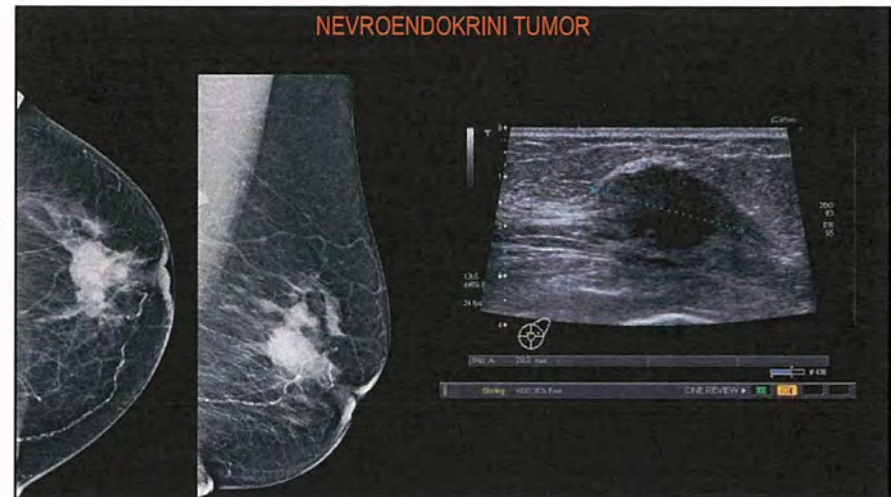
NEVROENDOKRINI TUMORJI

Kaj pravi literatura*:

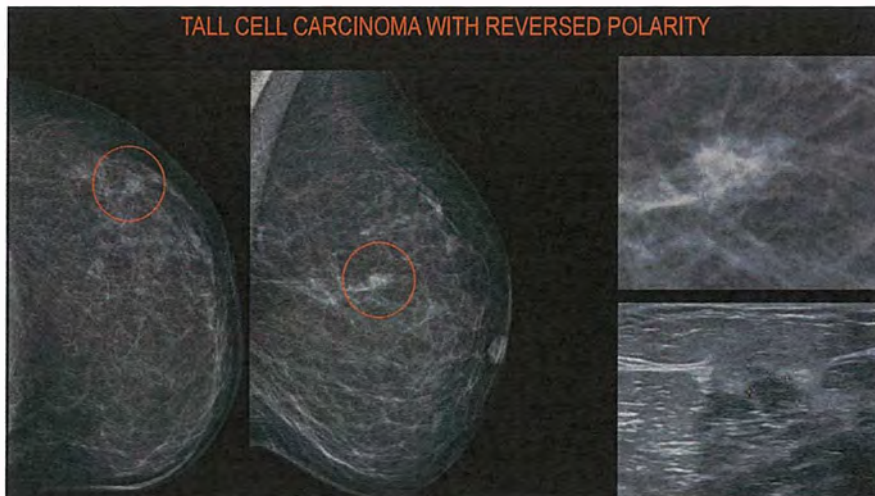
- Mamografsko tumorska formacija visoke denzitete z spikulacijami ali lobulacijami
- Ultrazvočno nepravilno oblikovana/mikrolobulirana hipoehogena tumorska formacija
- Redki opisi primerov!

*GUNAWARSILHEN, I, ZEKIOGLU, O, USTUN, E, ET AL. NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATED BREAST CARCINOMA: IMAGING FEATURES CORRELATED WITH CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS. EUR RADIOL. 2021; 32(10):2021-0010. <https://doi.org/10.1007/s00300-021-0567-2>

NEVROENDOKRINI TUMOR



TALL CELL CARCINOMA WITH REVERSED POLARITY

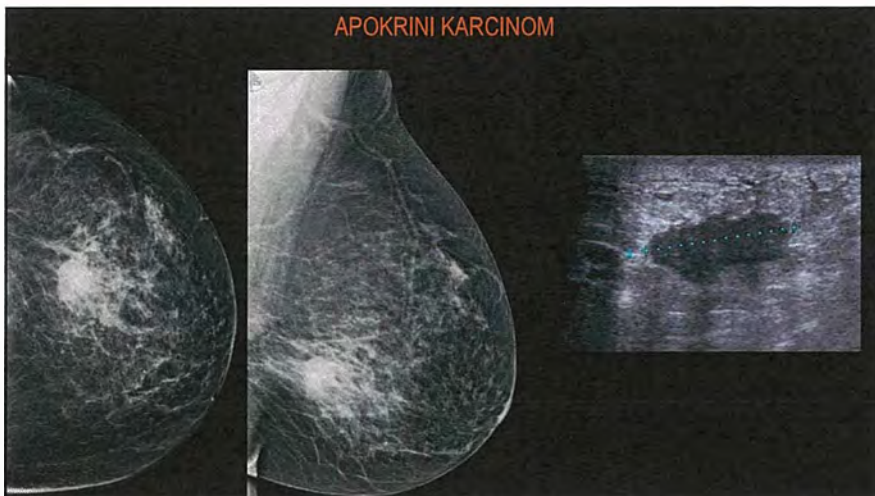


APOKRINI KARCINOM

- Mamografsko pogost izgled malignega tumorja (slaba omejenost) in pogosto pleomorfne mikrokalcinacije
- Ultrazvočno solidni tumor z spikulacijami in angulacijo ali tudi kot kompleksna cista

K.HERTEL

APOKRINI KARCINOM



ZAKLJUČKI

- Redki tumorji dojk nimajo tipičnih oz. specifičnih slikovnih značilnosti
- Pogosto lahko imajo benigne karakteristike
- Najpogostejši izgled je tumorska formacija
- Zelo redko se kažejo kot samo mikrokalcinacije



HVALA ZA POZORNOST





ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



**Posebnosti slikovne
diagnostike
FILOIDNIH TUMORJEV**

MILOŠ VRHOVEC DR. MED. SPECIALIST RADIOLOGIJE

MAG. KRISTIJANA HERTL DR. MED. SPECIALISTKA RADIOLOGIJE

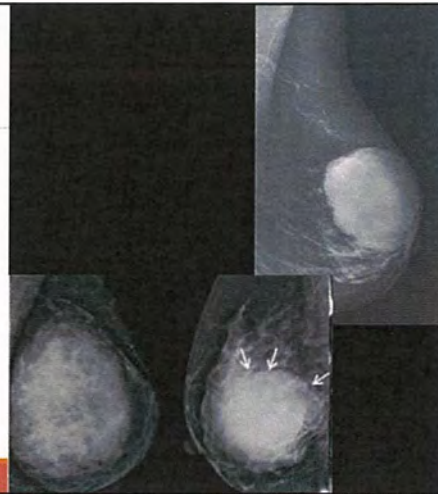
DRŽAVNI PRESEJALNI PROGRAM ZA RAKA DOJK DORA

FILOIDNI TUMORJI

- Slikovna diagnostika zelo podobna fibroadenom
- Povišan sum na filoidni tumor kadar:
 - anamneza operacije filoidnega tumorja
 - Hitra rast
 - Starost > 35 let
 - Lezija izgleda kot fibroadenom in je > 3cm
- Diagnoza z histološko punkcijo ali včasih šele postoperativno

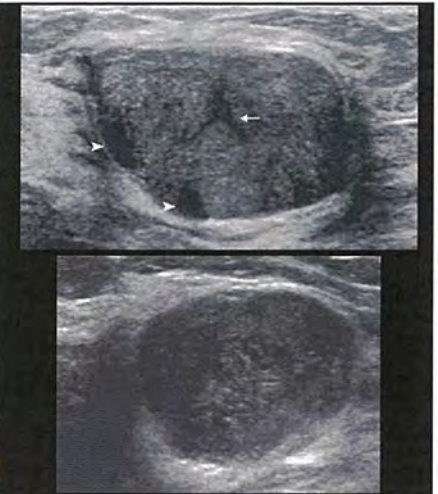
MAMOGRAFIJA

- Dobro omejena VELIKA tumorska formacija
- Lobulirana
- Ovalna ali okrogla
- Višje gostote (hiperdenzna)
- Včasih radiolucetni halo okrog lezije
- Včasih grobe kalcinacije



ULTRAZVOK

- Dobro omejena solidna tumorska formacija
- Ovalna oblika
- Nehomogene strukture
- V solidnem delu večji ali manjši cistični predeli
- Dorzalna pospešitev



MAGNETNA REZONANCA

- Ovalen ali okrogel, omejen tumor
- Heterogene strukture, lahko neobarvane septe
- T1 hipointenziven signal: T2 hiper ali izointenziven signal
- Obarvanje po KS:
 - Benigen: slabše obarvanje v inicialni fazi
 - Malign: intenzivno obarvanje v inicialni fazi s platojem ali wash out v postinicialni fazi

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

- Fibroadenom
- Hamartom
- Lipoma
- Juvenilna papilomatoza
- Karcinom
- Sarkom
- Metastatski tumor

KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV

KEYTRUDA®
(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA je odobrena za zdravljenje 18 indikacij rakavih obolenj¹

Referenca: 1. Keytruda EU SMC

Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih; za adjuvantno zdravljenje odraslih z melanomom v stadiju III, ki se je razširil na bezgavke, po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega uroterijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega uroterijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij in za prvo linijo zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI-H – microsatellite instability-high) ali s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja pri podvojevanju DNA (dMMR – mismatch repair deficient) pri odraslih. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z akitinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika ali HER-2 negativnega adenokarcinoma gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 ; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojke pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje. **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. Testiranje MSI-H/dMMR pri bolnikih s CRC: Za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA je priporočljivo opraviti testiranje MSI-H/dMMR statusa tumorja z validirano preiskavo, da se izbere bolnike s CRC. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Če je akitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerek zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja: Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi). Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina

imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželeni učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7.148 bolnikih z napredovalim melanomom, kirurško odstranjenim melanomom v stadiju III (adjuvantno zdravljenje), NSCLC, cHL, uroterijskim rakom, HNSCC, CRC, rakom endometrija, želodca, tankega črevesa, žolčnika, trebušne slinavke ali adjuvantnim zdravljenjem RCC s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediani čas opazovanja znašal 7,9 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (21 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje ($n = 1.480$) je znašala 36,1 % za vse stopnje in 8,9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni ($n = 5.375$) pa 24,2 % za vse stopnje in 6,4 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 2.033 bolnikih z NSCLC, HNSCC, rakom požiralnika ali TNBC, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (52 %), navzea (52 %), utrujenost (37 %), zaprtost (34 %), nevtropenija (33 %), diareja (32 %), zmanjšanje apetita (30 %) in bruhanje (28 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 67 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 66 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo v kombinaciji s cetuximabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 % ter pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 78 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 74 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom pri napredovalnem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalnem EC so ocenili pri skupno 1.456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg akitiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiroidizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšan apetit (40 %), navzea (40 %), artralgijska (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana,

tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50;

Pripravljen v Sloveniji, 01/2022; 51-KEY-00404 EXP: 01/2024

Samo za strokovno javnost.

H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.

FILODNI TUMORJI DOJK

Doc. dr. Tanja Marinko, dr. med., spec.
Sektor radioterapije
Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, 10.3.2022



Filodni tumorji

- <1% rakov dojk
- "filodni" - v obliki lista
- vrh incidence je pri 40. letih (kasneje kot pri fibroadenomih in prej kot pri invazivnem duktalnem in lobularnem raku)
- osebe z Li-Fraumeni sindromom so bolj ogrožene za nastanek filodnih tumorjev

- Histološko:
 - benigni (>50%)
 - mejno maligni
 - maligni (25%)
- zelo različno biološko obnašanje
- v povprečju 4-7 cm, rastejo hitro ali počasi
- redko zasevajo v pazdušne bezgavke
- Kirurški rob je najpomembnejši neodvisni dejavnik za ponovitev bolezni.

Zdravljenje

- **Osnovni principi:**
- vedno operacija
- aksilarna disekcija ni potrebna
- dopolnilno obsevanje za mejno maligne in maligne
- kemoterapija za izjeme: veliki tu, high risk ali recidivni maligni filodni tu
- HT ne uporabljamo

Kirurgija

➤ vedno kompletna kirurška ekscizija:

- *NCCN smernice:*

- za benigne filodne tu: ekscizijska biopsija (v zdravo)
- za mejno maligne in maligne: široka ekscizija (rob 1 cm ali več)

- pozitiven rob → 4 x večje tveganje za ponovitev bolezni (tudi pri benignih ?)

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

Obsevanje

- svetovano po ohranitveni operaciji mejno malignega in malignega tu, ker pomembno zmanjša tveganje za lokalni recidiv, ni pa razlike v preživetju
- pri benignih, če robovi niso v zdravo in ni reekscizije

Kemoterapija

- kontroverzno- ni randomiziranih raziskav
- Samo za maligne tu z visokim tveganjem (> 10 cm), ali recidivne tu
- KT po protokolih za sarkome
- HT ni učinkovita, čeprav imajo nekateri tu prisotne hormonske receptorje

PRIPOROČILA DIAGNOSTIKE IN ZDRAVLJENJA RAKA DOJK

Zdravljenje

- **zdravljenje lokalne bolezni**
 - kirurško
 - v primeru, da je diagnoza mejno malignega ali malignega filodnega tumorja znana pred operacijo, napravimo široko ekscizijo (varnostni rob 1 cm);
 - v primeru, da je predoperativna diagnoza fibroadenom¹ ali je predoperativna diagnoza nekonkizivna, opravimo ekscizijsko biopsijo in nato reekscizijo glede na histološki izvid;
 - glede pooperativnega obsevanja po ohranitveni operaciji v primeru mejno malignega ali malignega tumorja se odločamo individualno;
- **zdravljenje lokalnega recidiva brez sistemske ponovitve**
 - kirurško
 - široka reekscizija,
 - adjuvantno obsevanje v izbranih primerih;

¹ Predoperativne preiskave pogosto govorijo za fibro adenom, zato ob diagnozi pogosto delimo telo po operaciji.
² Za obsevanje fibroadenoma se odločimo, če je tumor veličinski hitro raste.

26

- **zdravljenje sistemske ponovitve z ali brez lokalnega recidiva**
 - glej Smernice za zdravljenje sarkomov.

[https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2021.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priloge/Priporocila_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2021.pdf)

Sledenje

- Večina ponovitev v prvih dveh letih, največkrat lokalno
- Najpogostejše mesto oddaljenih zasevkov so pljuča
- Tu > 5 cm imajo večje tveganje za razsoj
- Kontrole prvi dve leti na 6 mesecev nato 1 krat letno
- Mamografija enkrat letno

Maligni filodni tumorji

Analiza bolnic, zdravljenih na OIL v obdobju 2000- 2021



Doc. dr. Tanja Marinko, dr. med. In Nika Dobnikar, dr. med.

Iskanje podatkov

1. Baza Oddelka za patologijo OI, filodni tumorji od leta 2000 dalje (1. dg)
Delitev na benigne, mejno maligne in maligne
2. Povpraševanje v registru raka – vitalni status: Register raka ne registrira filodnih benignih in filodnih mejno malignih tumorjev, zato podatki le za maligne filodne tu → **44 bolnic**
3. Pregled podatkov (iz tabele + webDr)
 - bolnice prvič diagnosticirane med l 2000 in 2021,
 - dg: maligni filodni tumor, izključene vse druge diagnoze (metaplastični karcinom, IDC, lobularni karcinom, Pagetova bolezen, liposarkom)
 → **20 bolnic z dg maligni filodni tumor**

Statistika

Število bolnic: 20

Konzilij:

- mamarni: 6
- mezenhimski: 8
- mamarni+mezenhimski: 2
- brez zapisa: 4

	N	mean	minimum	maximum
Starost ob dg	20	54	36	81
Velikost tu	18	90,6 mm	10 mm	260 mm

		N	%
Vrsta terapije	kirurško zdravljenje	17/20	85
	krp + rt	2/20	10
	Krp + rt + ht	1/20	5
Kirurško zdravljenje	partial resection	6/20	30
	mastektomija	7/20	35
	partial + snb	1/20	5
	mastektomija+snb	1/20	5
	mastektomija + aksilarna disekcija	5/20	25
Radikalnost	R0	19/20	95
	R1	1/20	5
Status bezgavk	negativne	8/8	100
RT		3/20	15
	pršna stena	3/3	100
Ponovitev bolezni		3/20	15
	lokalno	1/3	33
	metastatska bolezen	2/3	66
Smrt		4/20	20
Vzrok smrti	filodni tumor	1/4	25
	drug Ca	1/4	25
	drugo	2/4	50

OS

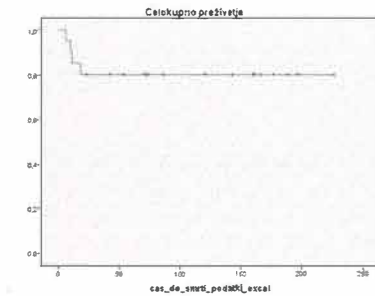
Mean OS= 183,4m (145,6m-221,1m)

1y OS= 85%

10y OS= 80%

Smrt 4/20

(1 filodni tumor, 1 ILC, 2 drugo)



DFS

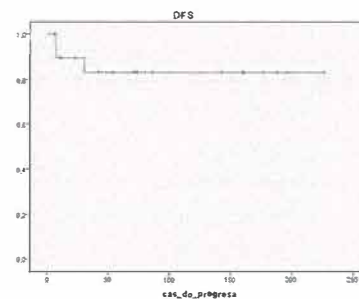
mDFS=190,7m (153,8m-227,7m)

2y DFS =89,5%,

10y DFS =83,1%

DFS= 3/20

1 lokalno, 2 sistemsko

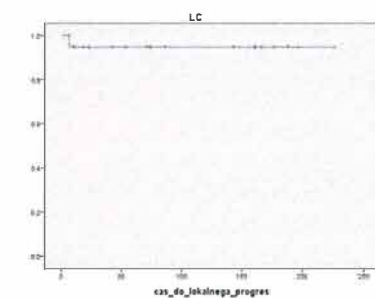


LC

mLC:214,8m(192,7m-236,9m),

1y LC =10y LC = 94,7%

Lokalna ponovitev: 1/20



Zaključek

- maligni filodni tumorji so zelo redki, praviloma veliki in redko zasevajo v pazdušne bezgavke
 - vedno jih zdravimo kirurško
 - z obsevanjem preprečujemo lokalno ponovitev
 - s KT jih zdravimo izjemoma, s HT nikoli
-
- redko se ponovijo, najpogosteje v prvih dveh letih
 - imajo zelo dobro celokupno preživetje



Retrospektivna analiza bolnic zdravljenih zaradi redkih oblik raka dojk v obdobju 1980 -2020

Simona Borštnar¹, Eva Šetina¹, Anja Žižek¹, Gorana Gašljevič²

¹Odelek za internistično onkologijo OIL

²Odelek za patologijo OIL

10. 3. 2022

Redke oblike raka dojk v obdobju 1980-2020

	Število	Število z dostopnimi kliničnimi podatki
APOKRINI	11	11
ACINARNOCELIČNI	1	1
ADENOIDNOCISTIČNI	23	23
SEKRETORNI	11	11
MUKOEPIDERMOIDNI	2	2
NEVROENDOKRINI TUMOR	3	3
NEVROENDOKRINI KARCINOM	2	2
METAPLASTIČNI Z MEZENHIMSKO DIFERENCIACIJO	33	25
PLOŠČATOCELIČNI	25	20
VRETNASTOCELIČNI	17	16
METAPLASTIČNI	78	54
METAPLASTIČNI FIBROMATOZI PODOBEN	5	3
VISOKOPRIZMATSKI KARCINOM Z REVERZNO POLARNOSTJO (ang. tall cell)	1	1
SKUPAJ	212	172

Namen in metode

NAMEN:

- razpoznati značilnosti redkih oblik raka dojk bolnikov zdravljenih v zadnjih štirih desetletjih na Onkološkem inštitutu Ljubljana

VKLJUČITVENI KRITERIJ:

- vsi bolniki z rakom dojk, ki so bili operirani na OIL zaradi redkih oblik raka dojk (apokrini, acinarnocelični, adenoidnocistični, sekretorni, mukoeptidermoidni, NET, NEC, metaplastični z mezenhimsko diferenciacijo, ploščatoceelični, vretenastocelični, metaplastični, metaplastični fibromatozi podoben, visokoprizmatški (ang. tall cell))

IZKLUČITVENI KRITERIJ:

- razsejan rak dojk

METODE:

- Seznam bolnikov smo pridobili na Oddelku za patologijo OIL.
- Iz elektronskih popisov bolnikov smo zbrali podatke o značilnostih bolnikov in zdravljenja: spol, starost, stadij bolezni, tip tumorja in druge značilnosti tumorja (gradus, hormonski receptorji, status HER2, drugi), način kirurškega zdravljenja, sistemske terapije in obsevanja, datum morebitne ponovitve bolezni, datum morebitne smrti in vzrok smrti, datum zadnje kontrole.
- Podatke o značilnostih bolnikov in zdravljenja smo analizirali z deskriptivnimi metodami, podatke o preživetju pa z metodo Kaplan-Meier.

APOKRINI KARCINOM DOJKE (N=11) Značilnosti

	N (%)		N (%)		N (%)
Mediana starost (razpon), v letih	65 (33-85)	LVI		HR	
Menopavznostatus		ne	10 (90,9)	pozitivni	2 (18,2)
Premenopavza	3 (27,3)	da	0	negativni	9 (81,8)
pomenopavza	8 (72,7)	neznano	1 (9,1)	HER2 status	
Velikost tumorja		MIB1		pozitiven	6 (54,5)
pT1	3 (27,3)	< 30	1 (9,1)	negativen	4 (36,4)
pT2	5 (45,4)	>30	1 (9,1)	neznano	1 (9,1)
pT3	3 (27,3)	neznano	9 (81,8)	TIL	
Gradus		Status bezgavk		nila	5 (45,5)
I	2 (18,2)	negativne	6 (54,4)	zmerna	4 (36,4)
II	4 (36,4)	1-3	4 (36,4)	intenzivna	1 (9,1)
III	5 (45,4)	≥4	1 (9,1)	neznano	1 (9,1)

APOKRINI KARCINOM DOJKE (N=11) Zdravljenje

	N (%)
Operacija dojke	
mastektomija	9 (81,8)
tumorektomija/kvadrant.	1 (9,1)
higienska ablacija	1 (9,1)
Operacija pazduhe	
SNB	3 (27,3)
disekcija	7 (63,6)
drugo	1 (9,1)
Obsevanje	
ne	6 (54,4)
obsevanje dojke/mamarne regije	3 (27,3)
obsevanje dojke+scf	2 (18,2)

	N (%)
Hormonska terapija	
ne	8 (72,7)
da	3 (27,3)
Kemoterapija	
ne	4 (36,4)
da	7 (63,6)
Anti-Her2	
ne	7 (63,6)
da	4 (36,4)

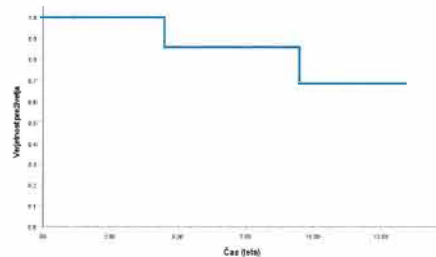
ACINARNOCELIČNI KARCINOM DOJKE (N=1)

1 bolnica, premenopavzna, 38 let

- **LASTNOSTI TUMORJA:** 30 mm, G3, negativne pazdušne bezgavke (0/3), MIB-1 ni bil določen, ni izrazitejše TIL; ER in PR:0%, HER2 negativen
 - Brez gBRCA1/2 mutacije
- **ZDRAVLJENJE:** tumorektomija + SNB + RT dojke + dopolnilna KT z antraciklini in taksani (3x FEC-3xDOCE)
- **IZHOD BOLEZNI:** brez ponovitve, trenutno 12 let po zdravljenju

APOKRINI KARCINOM DOJKE (N=11) Izhod bolezni

- Srednji čas opazovanja: 10,6 let
- 2 progressa (1x oddaljeni zasevki, 1x oddaljeni zasevki in lokalni recidiv)
- 2 smrti
- srednje preživetje ni doseženo
- 5-letno preživetje: 85,7%
- 10-letno preživetje: 68,6%



ADENOIDNOCISTIČNI KARCINOM DOJKE (N=23) Značilnosti

	N (%)		N (%)		N (%)
Mediana starost (razpon), v letih	60 (47-83)	LVI		HR	
Menopavzni status		ne	10 (43,5)	pozitivni	2 (8,7)
premenopavza	0	da	0	negativni	12 (52,2)
pomenopavza	20 (87)	neznano	13 (56,5)	neznano	9 (36,0)
neznano	3 (13)	MIB1		HER2 status	
Velikost tumorja		< 30	4 (17,4)	pozitiven	0
pT1	11 (47,8)	>30	1 (4,3)	negativen	9 (39)
pT2	2 (8,1)	neznano	18 (78,3)	neznano	14 (61)
pT3	2 (8,1)	Status bezgavk		TIL	
neznano	8 (34,8)	negativne	15 (65,3)	mila	9 (39,1)
Gradus		1-3	0	zmerna	2 (8,7)
I	0	≥4	1 (4,3)	intenzivna	0
II	16 (68,6)	neznano	7 (30,4)	neznano	12 (52,2)
III	6 (26,1)				
neznano	1 (4,3)				

ADENOIDNOCISTIČNI KARCINOM DOJKE (N=23) Zdravljenje

	N (%)
Operacija dojke	
mastektomija	10 (43,5)
tumorektomija/kvadrant.	5 (21,7)
higijska ablacija	3 (13,0)
neznano	5 (21,7)
Operacija pazduhe	
brez	3 (13,0)
SNB	8 (34,8)
disekcija	6 (26,1)
drugo	6 (26,1)
Obsevanje	
ne	9 (39,1)
obsevanje dojke/mamarne regije	8 (34,8)
neznano	6 (26,1)

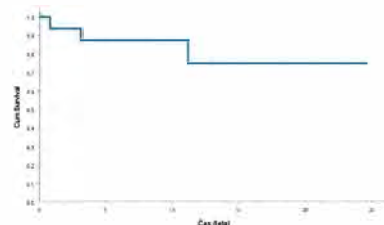
	N (%)
Hormonska terapija	
ne	15 (65,2)
da	2 (8,7)
neznano	6 (26,1)
Kemoterapija	
ne	14 (60,9)
da	3 (13,0)
neznano	6 (26,1)
Anti-Her2	
ne	17 (73,9)
neznano	6 (26,1)

SEKRETORNI KARCINOM DOJKE (N=11) Značilnosti

	N (%)		N (%)		N (%)
Mediana starost (razpon), v letih	56 (19-71)	LVI		HR	
Menopavznostatus		ne	4 (36,4)	pozitivni	3 (27,3)
Pre/peri-menopavza	4 (36,4)	da	0	negativni	2 (18,2)
pomenopavza	6 (54,5)	neznano	7 (63,6)	neznano	6 (54,5)
neznano	1 (9,1)	MIB1		HER2 status	
Velikost tumorja		< 30	3 (27,3)	pozitiven	0
pT1	4 (36,4)	>30	0	negativen	4 (36,4)
pT2	2 (18,2)	neznano	8 (72,7)	neznano	7 (63,6)
pT3	0	Status bezgavk		TIL	
neznano	5 (45,5)	negativne	5 (45,5)	mila	4 (36,4)
Gradus		1-3	2 (18,2)	zmerna	2 (18,2)
I	2 (18,2)	≥4	0	intenzivna	0
II	5 (45,5)	neznano	4 (36,4)	neznano	5 (45,5)
III	1 (9,1)				
neznano	3 (27,3)				

ADENOIDNOCISTIČNI KARCINOM DOJKE (N=23) Izhod bolezni

- Srednji čas opazovanja : 8,1 let
- 3 progresi (1. bolnica: pljuča, 2. bolnica: pljuča in ledvica, 3 bolnica: pljuča)
- 3 smrti
- srednje preživetje ni doseženo
- 5 in 10 -letno preživetje: 87,5%



SEKRETORNI KARCINOM DOJKE (N=11) Zdravljenje

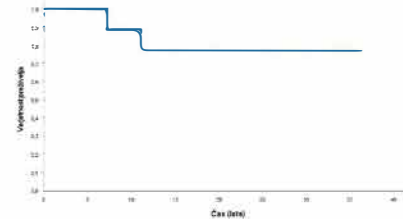
	N (%)
Operacija dojke	
mastektomija	3 (27,3)
tumorektomija/kvadrant.	6 (54,5)
higijska ablacija	
neznano	2 (18,2)
Operacija pazduhe	
brez	1 (9,1)
SNB	2 (18,2)
disekcija	7 (63,6)
drugo	1 (9,1)
Obsevanje	
ne	4 (36,4)
obsevanje dojke/mamarne regije	6 (54,5)
neznano	1 (9,1)

	N (%)
Hormonska terapija	
ne	8 (72,7)
da	2 (18,2)
neznano	1 (9,1)
Kemoterapija	
ne	7 (63,6)
da	3 (27,3)
neznano	1 (9,1)
Anti-Her2	
ne	10 (90,9)
neznano	1 (9,1)

SEKRETORNI KARCINOM DOJKE (N=11)

Izhod bolezni

- Srednji čas opazovanja: 21,4 let
- 4 progresi (2 lokalni recidiv, 2 oddaljeni zasevki)
- 2 smrti
- srednje preživetje ni doseženo
- 5-letno preživetje: 100%
- 10 -letno preživetje: 88,9%



NEVROENDOKRINI TUMOR DOJKE (N=3)

Bolnica 1, pomenopavzna, 71 let

- **LASTNOSTI TUMORJA:** 16mm, G2, MIB-1 5-10%, brez LVI; ER:100%, PR:0% HER2 negativen, pazdušne bezgavke (1/21),
- **ZDRAVLJENJE:** MRM, dopolnilna HT (AI-TAM)
- **IZHOD BOLEZNI:** po 4,5 letih lokalni recidiv v pazduhi in razsoj v jetra
 - Zdravljenje razsejane bolezni z antraciklini, taksani
 - Smrt 2 leti po razsoju

Bolnica 2, pomenopavzna, 72 let

- **LASTNOSTI TUMORJA:** 30mm, multifokalni, G2, MIB-1 ni bil določen, obsežna LVI; brez TIL ER:100%, PR:95% HER2 negativen, pazdušne bezgavke (2/23),
- **ZDRAVLJENJE:** MRM, dopolnilna HT z AI
- **IZHOD BOLEZNI:** brez ponovitve raka dojke
 - 6 let po operaciji raka dojke nov primarni karcinom ledvice z zasevki v pljučih
 - Smrt 8 let po diagnozi raka dojke, ki ni bil vzrok smrti

Bolnica 3, pomenopavzna, 77 let

- **LASTNOSTI TUMORJA:** 35mm, G2, MIB-1 ni bil določen, prisotna LVI; brez izrazite TIL, ER:100%, PR:100% HER2 negativen, pazdušne bezgavke (4/13),
- **ZDRAVLJENJE:** MRM, dopolnilna HT z AI 5 let
- **IZHOD BOLEZNI:** brez ponovitve raka in živa 12,5 let po operaciji

MUKOEPIDERMOIDNI KARCINOM DOJKE (N=2)

Bolnica 1, premenopavzna, 52 let

- **LASTNOSTI TUMORJA:** 11 mm, G3, MIB-1 70%, ni izrazite TIL; ER:15%, Pr:2% HER2 negativen, negativne pazdušne bezgavke (0/1),
- **ZDRAVLJENJE:** ablacija s takojšnjo rekonstrukcijo + SNB + dopolnilna KT z antraciklini in taksani (3x FEC-3xDOCE)+ dopolnilna HT s tamoksifenom skupno 6,5 let
- **IZHOD BOLEZNI:** brez ponovitve, trenutno 8 let po začetku zdravljenja

Bolnica 2, pomenopavzna, 61 let

- **LASTNOSTI TUMORJA:** 15 mm, G3, MIB-1 20%, intenzivna TIL; ER:0%, Pr:0% HER2 negativen, pozitivnih 23/24 bezgavk
- **ZDRAVLJENJE:** konzervirajoča operacija+ disekcija pazdušnih bezgavk + dopolnilna KT z antraciklini (4x EC)
- **IZHOD BOLEZNI:**
 - po 5-letnem prostem interval razsoj v pljuča, trebušno slinavko, jetra, mehka tkiva, ČS
 - zdravljenje razsejane bolezni: nab-paklitaksel, RT glave
 - Smrt 11 mesecev po razsoju

NEVROENDOKRINI KARCINOM DOJKE (N=2)

Bolnica 1, premenopavzna, 40 let

- **LASTNOSTI TUMORJA:** 35 mm, G3, MIB-1 100%, zmerna TIL, ER:0%, Pr:0% HER2 negativen, pazdušne bezgavke (7/14),
- **ZDRAVLJENJE:** MRM+ dopolnilna KT po dozno gosti shemi (4x AC, 4xPAKLI)+ RT
- **IZHOD BOLEZNI:** brez ponovitve, trenutno 11 let po začetku zdravljenja

Bolnica 2, perimenopavzna, 55 let

- **LASTNOSTI TUMORJA:** 30 mm, G3, MIB-1 70%, blaga TIL, ER:1%, Pr:50-60% HER2 negativen, pazdušne bezgavke (0/2)
- **ZDRAVLJENJE:** MRM+ dopolnilna KT PO DOZNO GOSTIŠHEMI (4x FEC, 4xPAKLI)+ RT+ HT s tamoksifenom
- **IZHOD BOLEZNI:** brez ponovitve, trenutno 6,5 let po začetku zdravljenja (še vedno pa podaljšani HT)

METAPLASTIČNI KARCINOM DOJKE Z MEZENHIMSKO DIFERENCIACIJO (N=25)

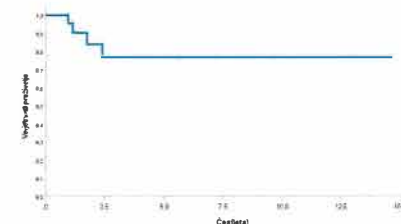
Lastnosti tumorja

	N (%)		N (%)		N (%)
Mediana starost (razpon), v letih	68 (41-90)	LVI		HR	
Menopavzni status		ne	19 (76,0)	pozitivni	21 (84,0)
Pre/perimenopavza	6 (24,0)	da	2 (8,0)	negativni	1 (4,0)
pomenopavza	19 (76,0)	neznano	4 (16,0)	neznano	3 (12,0)
Velikost tumorja		MIB1		HER2 status	
pT1	7 (28,0)	< 30	4 (16,0)	pozitiven	0
pT2	9 (36,0)	>30	12 (48,0)	negativen	20 (80,0)
pT3	9 (36,0)	neznano	9 (36,0)	neznano	5 (20,0)
Gradius		Status bezgavk		TIL	
I	0	negativne	17 (68,0)	mila	15 (60,0)
II	3 (12,0)	1-3	4 (16,0)	zmerna	2 (8,0)
III	19 (76,0)	≥4	1 (4,0)	intenzivna	2 (8,0)
neznano	3 (12,0)	neznano	3 (12,0)	neznano	6 (24,0)

METAPLASTIČNI KARCINOM DOJKE Z MEZENHIMSKO DIFERENCIACIJO (N=25)

Izhod bolezni

- Srednji čas opazovanja (mFU): 5,5 let
- 8 progresov (pri vseh visceralni zasevki)
- 4 smrti
- srednje preživetje ni doseženo
- 5 in 10-letno preživetje: 77 %



METAPLASTIČNI KARCINOM DOJKE Z MEZENHIMSKO DIFERENCIACIJO (N=25)

Zdravljenje

	N (%)
Operacija dojke	
mastektomija	14 (56,0)
tumorektomija/kvadrant	9 (36,0)
higijska ablacija	2 (8,0)
Operacija pazduhe	
brez	2 (8,0)
SNB	12
disekcija	11
Obsevanje	
ne	8 (32,0)
obsevanje dojke/mamarne regije	15 (60,0)
obsevanje dojke+sci	1 (4,0)
neznano	1 (4,0)

	N (%)
Hormonska terapija	
ne	23 (92,0)
da	1 (4,0)
neznano	1 (4,0)
Kemoterapija	
ne	7 (28,0)
da	17 (68,0)
neznano	1 (4,0)
Anti-Her2	
ne	25 (100,0)
da	0

PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM DOJKE (N=20)

Značilnosti

	N (%)		N (%)		N (%)
Mediana starost (razpon), v letih	59 (31-90)	LVI		HR	
Menopavzni status		ne	9 (45,0)	pozitivni	0
premenopavza	5 (25,0)	da	0	negativni	14 (70,0)
pomenopavza	13 (65,0)	neznano	11 (55,0)	neznano	6 (30,0)
neznano	2 (10,0)	MIB1		HER2 status	
Velikost tumorja		< 30	1 (5,0)	pozitiven	0
pT1	4 (20,0)	>30	2 (10,0)	negativen	13 (65,0)
pT2	6 (30,0)	neznano	17 (85,0)	neznano	7 (35,0)
pT3	3 (15,0)	Status bezgavk		TIL	
neznano	7 (35,0)	negativne	8 (40,0)	mila	5 (25,0)
Gradius		1-3	4 (20,0)	zmerna	3 (15,0)
I	0	≥4	3 (15,0)	intenzivna	1 (5,0)
II	0	neznano	5 (25,0)	neznano	11 (55,0)
III	13 (65,0)				
neznano	7 (35,0)				

PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM DOJKE (N=20) Zdravljenje

	N (%)
Operacija dojke	
brez	1 (5,0)
mastektomija	15 (75,0)
tumorektomija/kvadrant.	3 (15,0)
higienska ablacija	1 (5,0)
Operacija pazduhe	
brez	1 (5,0)
SNB	3 (15,0)
disekcija	16 (80,0)
Obsevanje	
ne	12 (60,0)
obsevanje dojke/mamarne regije	7 (35,0)
obsevanje dojke+sci	1 (5,0)

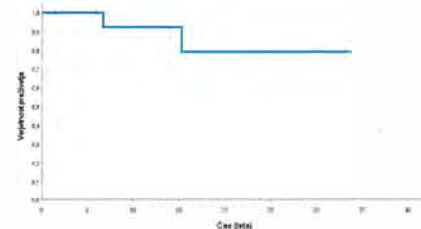
	N (%)
Hormonska terapija	
ne	18 (90,0)
da	2 (10,0)
Kemoterapija	
ne	9 (45,0)
da	11 (55,0)
AntiHer2	
ne	20 (100,0)
da	0

VRETENASTOCELIČNI KARCINOM DOJKE (N=16) Značilnosti

	N (%)		N (%)		N (%)
Mediana starost(razpon), v letih		LVI		HR	
Menopavzni status		ne	6 (37,5)	pozitivni	2 (6,3)
premenopavza	4 (25,0)	da	6 (37,5)	negativni	12 (75,0)
pomenopavza	11 (68,8)	neznano	4 (25,0)	neznano	2 (6,3)
neznano	1 (6,3)	MIB1		HER2 status	
Velikost tumorja		< 30	3 (18,8)	pozitiven	0
pT1	2 (12,5)	>30	3 (18,8)	negativen	11 (68,8)
pT2	4 (25,0)	neznano	10 (62,5)	neznano	5 (31,2)
pT3	9 (56,2)	Status bezgavk		TIL	
neznano	1 (6,3)	negativne	9 (66,2)	mila	8 (50,0)
Gradus		1-3	4 (25,0)	zmerna	1 (6,3)
I	0	≥4	1 (6,3)	intenzivna	1 (6,3)
II	0	neznano	2 (12,5)	neznano	6 (37,5)
III	14 (87,5)				
neznano	2 (12,5)				

PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM DOJKE (N=20) Izhod bolezni

- Srednji čas opazovanja (mFU): 12,3 let
- 2 progressa (obakrat lokalni recidiv)
- 2 smrti (vzrok smrti ni bil rak dojke)
- srednje preživetje ni doseženo
- 5-letno preživetje: 100%
- 10-letno preživetje: 92,3 %



VRETENASTOCELIČNI KARCINOM DOJKE (N=16) Zdravljenje

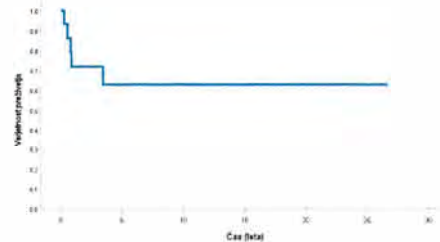
	N (%)
Operacija dojke	
mastektomija	14 (87,5)
tumorektomija/kvadrant.	2 (12,5)
Operacija pazduhe	
brez	4 (25,0)
SNB	1 (6,3)
disekcija	11 (68,8)
Obsevanje	
ne	11 (68,8)
obsevanje dojke/mamarne regije	3 (18,8)
obsevanje dojke+sci	1 (6,3)
neznano	1 (6,3)

	N (%)
Hormonska terapija	
ne	13 (81,2)
da	3 (18,8)
Kemoterapija	
ne	11 (68,8)
da	5 (31,3)
Anti-Her2	
ne	16 (100,0)
da	0

VRETENASTOCELIČNI KARCINOM DOJKE (N=16)

Izhod bolezni

- Srednji čas opazovanja (mFU): 7,3 let
- 5 progresov (2 oddaljeni + lokoregionalni, 2 oddaljeni, 1 lokoregionalni)
- 5 smrti
- srednje preživetje ni doseženo
- 5 in 10-letno preživetje: 62,8%



METAPLASTIČNI KARCINOM DOJKE (N=54)

Zdravljenje

	N (%)
Operacija dojke	
brez	1 (1,9)
mastektomija	28 (51,9)
tumorektomija/kvadrant.	20 (37,0)
Higijska ablacija	4 (7,4)
neznano	1 (1,9)
Operacija pazduhe	
brez	3 (5,5)
SNB	17 (31,5)
disekcija	34 (63,0)
Obsevanje	
ne	27 (50,0)
obsevanje dojke/mamarne regije	17 (31,5)
obsevanje dojke+sci	8 (14,8)
neznano	2 (3,7)

	N (%)
Hormonska terapija	
ne	41 (75,9)
da	9 (16,7)
neznano	4 (7,4)
Kemoterapija	
ne	13 (24,1)
da	35 (64,8)
neznano	6 (11,1)
Anti-Her2	
ne	39 (72,2)
da	7 (13,0)
neznano	8 (14,8)

METAPLASTIČNI KARCINOM DOJKE (N=54)

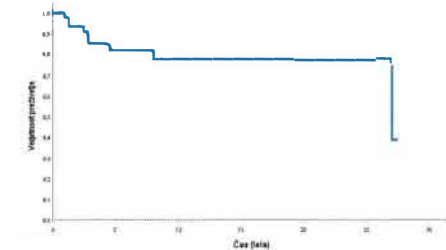
Lastnosti tumorja

	N (%)		N (%)		N (%)
Mediana starost (razpon), v letih	57 (29-82)	LVI		HR	
Menopavzni status		ne	27 (50,0)	pozitivni	3 (5,5)
Pre/perimenopavza	18 (33,3)	da	17 (31,5)	negativni	43 (79,6)
pomenopavza	35 (64,8)	neznano	10 (18,5)	neznano	8 (14,8)
moški	1 (1,9)	MIB1		HER2 status	
Velikost tumorja		< 30	3 (5,6)	pozitiven	7 (13,0)
pT1	11 (20,4)	>30	14 (25,9)	negativen	15 (27,8)
pT2	21 (38,9)	neznano	37 (68,5)	neznano	32 (59,29)
pT3	18 (33,3)	Status bezgavk		TIL	
neznano	4 (7,4)	negativne	32 (59,3)	mila	19 (35,2)
Gradus		1-3	13 (24,1)	zmerna	16 (29,6)
I	0	≥4	5 (9,3)	intenzivna	4 (7,4)
II	4 (7,4)	neznano	4 (7,4)	neznano	15 (27,8)
III	44 (81,5)				
neznano	6 (11,1)				

METAPLASTIČNI KARCINOM DOJKE (N=54)

Izhod bolezni

- Srednji čas opazovanja (mFU): 6,4 let
- 24 progresov (2 oddaljeni + lokoregionalni, 22 oddaljeni, 2 lokoregionalni)
- 9 smrti
- 5-letno preživetje : 81,9%
- 10-letno preživetje: 77,3%



METAPLASTIČNI FIBROMATOZI PODOBEN KARCINOM DOJKE (N=3)

Bolnica 1, pomenopavzna, 83 let

- **LASTNOSTI TUMORJA:** 30 mm, G2 (mitoze 1), MIB-1 5 %, brez LVI; ER:0%, PR:0% HER2 negativen, pazdušne bezgavke (0/1),
- **ZDRAVLJENJE:** ablacija dojke + SNB
- **IZHOD BOLEZNI:** 10 mesecev po operaciji ni ponovitve

Bolnica 2, pomenopavzna, 72 let

- **LASTNOSTI TUMORJA:** 25 mm, G2 (mitoze 1), MIB-1 10%, brez LVI; ER:0%, PR:0% HER2 negativen, pazdušne bezgavke (0/1),
- **ZDRAVLJENJE:** ohranitvena operacija + SNB + RT dojke
- **IZHOD BOLEZNI:** 9 mesecev po operaciji ni ponovitve

Bolnica 3, perimenopavzna, 54 let

- **LASTNOSTI TUMORJA:** 20 mm, G3 (mitoze 3), MIB-1 80 %, brez LVI; ER:0%, PR:0% HER2 negativen, pazdušne bezgavke (0/1),
- **ZDRAVLJENJE:** subkutana mastektomija s takojšnjo rekonstrukcijo dojke + SNB, dopolnilna KT po dozno gosti shemi (4xAC, 4 x paklitaksel)
- **IZHOD BOLEZNI:** 7 let po operaciji in KT brez ponovitve

Zaključek

- Letno odkrijemo in zdravimo približno 5-10 bolnic z redkimi oblikami tumorjev dojk, kar je <1 % vseh rakov dojk
- Izbor zdravljenja, enako kot pri pogostih tipih tumorja, temelji na obsegu bolezni in klasičnih biomarkerjih (gradus, izraženost hormonskih receptorjev, Her2 status)

VISOKOPRIZMATSKI KARCINOM Z REVERZNO POLARNOSTJO (*ang. tall cell WRP*) (N=1)

Pomenopavzna bolnica, 68 let

- **LASTNOSTI TUMORJA:** 8mm, G2 (mitoze 1), MIB-1 3%, brez LVI; ER:<1%, PR:<1% HER2 negativen,
- **ZDRAVLJENJE:** tumorektomija + RT dojke
- **IZHOD BOLEZNI:** trenutno 1 leto in 3 mesece po operaciji in obsevanju



vsak dan
Verzenios
abemaciclib
dvakrat na dan

EDINI zaviralec CDK4 & 6, ki se jemlje NEPREKINJENO VSAK DAN, 2x NA DAN^{1, 2, 3}

Verzenios + fulvestrant v 1. in 2. liniji¹

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.

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 abemacicliba. 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 ravnega faktorja 2 (HER2 – *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) negativnim rakom dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrinno zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliblina (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 abemacicliba 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 pojave 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 abemaciclibom 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)/pneumonitis 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 abemacicliba znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicliba znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilaganje 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 abemacicliba 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 abemaciclib, so poročali o nevtropeniji, o večji pogostosti 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 antidiaroi, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. 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/pneumonitis, in jih ustrezno zdravite. Glede na stopnjo ILD/pneumonitisa je morda potrebno prilagajanje odmerka abemacicliba. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Abemaciclib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciclibom se je treba izogibati. Če je močan zaviralec CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicliba 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 abemacicliba. Abemaciclib 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 abemacicliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofetilid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske 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, disgevgija, omotica, alopecija, pruritus, izpuščaj, utrujenost, piroksija, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze *Pogosti:* limfopenija, povečano solzenje, venska tromboembolija, intersticijska pljučna bolezen (ILD)/pneumonitis, 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, 3528JB, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018 **Datum zadnje revizije besedila:** 27.12.2022 **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, zadnja odobrena verzija. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance. Dostop preverjen 28.02.2022. 3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. Dostop preverjen 28.02.2022.

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-ALESI-0133, 02.03.2022, Samo za strokovno javnost.

Lilly

Klinični primer Metaplastični rak dojk

Lea Ivanovska
Olga Blatnik

ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



Prispevek strokovne žirije: 10.3.2022

Predstavitev primera

- AL, 79 letna bolnica
- 1994, 1995 – punkcije desne dojke – benigno
- 2004 – V zunanem zgornjem kvadrantu desne dojke 1,5 cm velika, mehka, grčasta rezistenca
 - Histologija: fibroza, hialinoza, blaga epiteljska hiperplazija in nekaj manjših kalcinacij (B2)
 - Operacija: odstranjen filodni tumor

Prispevek strokovne žirije: 10.3.2022

• 2014 – tumor v zunanem zgornjem kvadrantu desne dojke velikosti 1,5 cm, gladek, premakljiv

- Cito. punkcija: fibroepiteljski tumor nejasnega biološkega potenciala, najverjetneje recidivni filodni tumor
- Ekscizija lezije. Histologija: invazivni duktalni karcinom, **metaplastični**, fibromatozi podoben tip, stopnja diferenciacije po Bloom-Richardson-Elstonu je II (tubuli 3, jedrni pleomorfizem 2, mitoze 1). Največji mikroskopski premer 2 cm. Delno zvezdast, delno cirkumskripten. Brez nekroze tumorskega tkiva, brez izrazitejše limfocitne infiltracije, brez kalcifikacij. Brez perinevralne in vaskularne invazije.
- ER – negativni
- PR – negativni
- HER2 – negativen
- MIB – 1 = 10%
- Dodatno SNB – po aplikaciji izotopa se ni prikazala -> Aksilarna limfadenektomija (0/11)
- Pooperativna sistemska citostatska terapija po shemi FEC-90 (4 ciklusi) in dopolnilno obsevanje.

Prispevek strokovne žirije: 10.3.2022

- Kontrole: na 6m nato 1x na leto do 2018

• Kontrola 5.2.2020:

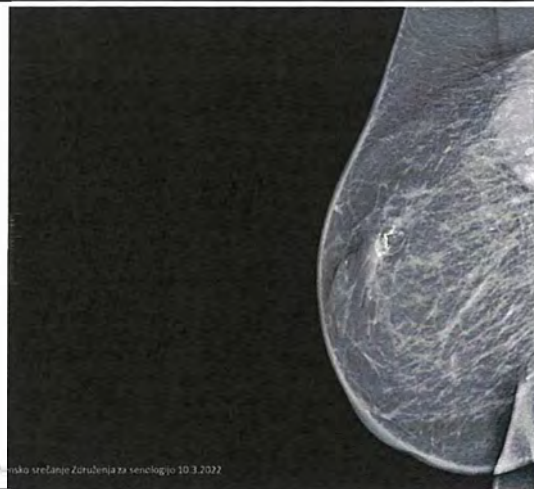
- Klinični pregled: brez tipnih rezistenc
- kontrolna mamografija: brez suspektih sprememb
- Kontrola čez 1 leto

• Kontrola 16.2.2021:

- Anamneza: 3-4 mesece opaža bolečo zatrdlino v desni dojki
- UZ v SB Izola: 31x25 mm lobularna struktura v zunanem zgornjem kv. desno, slabo razmejena od stene prsnega koša. UZ desne aksile bp.
 - UZ ABT: benigna reaktivna lezija – nodularni fasciitis
- Klinični pregled: tipen 4 cm velik tumor v zunanem zgornjem kvadrantu desno, slabo premičen, klinično sumljiv. Ostalo bp.
- Laboratorij: brez posebnosti, tumorski markerji negativni.
- Bilateralna mamografija (16.2.2021): prepektoralno v področju zg. zun. kv desno - 46 mm velik tumor, slabo omejen, BI-RADS 4b

Prispevek strokovne žirije: 10.3.2022

Mamografija
16.2.2021
4,6 cm velik
tumor

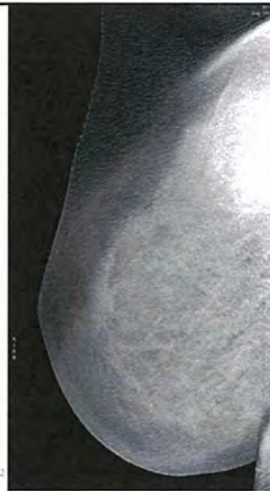


Intervistično srečanje Zdravstvena za sodelovanje 10.3.2022

- UZ DIB (25.2.2021) – odvzeta 2 stebrička: histološka slika ustreza reaktivnim spremembam, v prvi vrsti miozitis osificans, vendar glede na klinične podatke ni mogoče povsem zanesljivo izključiti možnosti, da gre za heterologno komponento metaplastičnega karcinoma.

Intervistično srečanje Zdravstvena za sodelovanje 10.3.2022

Tomosinteza
30.3.2021
6 cm velik
tumor



Intervistično srečanje Zdravstvena za sodelovanje 10.3.2022

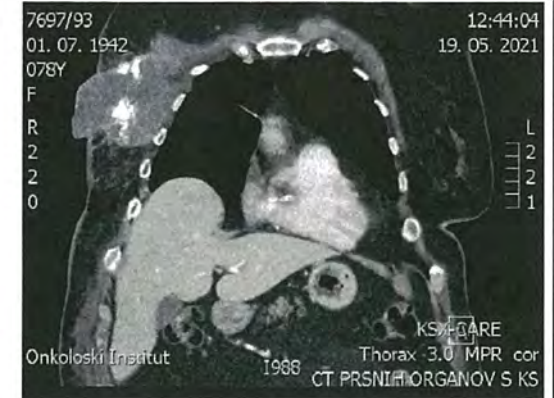
- UZ DIB (30.3.2021): mehko tkivna fibroblastna lezija s kostno metaplazijo, ki najbolj ustreza diagnozi – nodularni fasciitis oz. Fasciitis osifikans (glede na lokacijo lahko tudi panikulitis osifikans).

Intervistično srečanje Zdravstvena za sodelovanje 10.3.2022

- Ambulantni pregled 13.4.2021:
 - Anamneza: sprememba je boleča, predvsem ponoči.
 - Klinični pregled: 5 cm velik tumor, slabo premičen
 - Kontrola čez 2 meseca.
- Ambulantni pregled 18.5.2021:
 - Anamneza: tumorska formacija se je povečala
 - Klinični pregled: 10 cm velik tumor s prizadetostjo kože v premeru 5 cm, slabo premičen, najverjetneje vrašča v pektoralno mišico. Aksila prosta.
 - Predlagano operativno zdravljenje
 - Mezenhimski konzilij
 - CT toraksa

brezmetilno: cca:ama: /konzilijska: onkologija 10.3.2022

- CT toraksa s KS
19.5.2021 –
**invazivno rastoč
mehkotkivni tumor s
kostnimi elementi v
desni dojki. Vrašča v
obe pektoralni mišici.**
Ni preprečljivih znakov
vraščanja v rebra, ni
znakov preboja v
plevro, ni znakov
razsoja v prsnem košu.



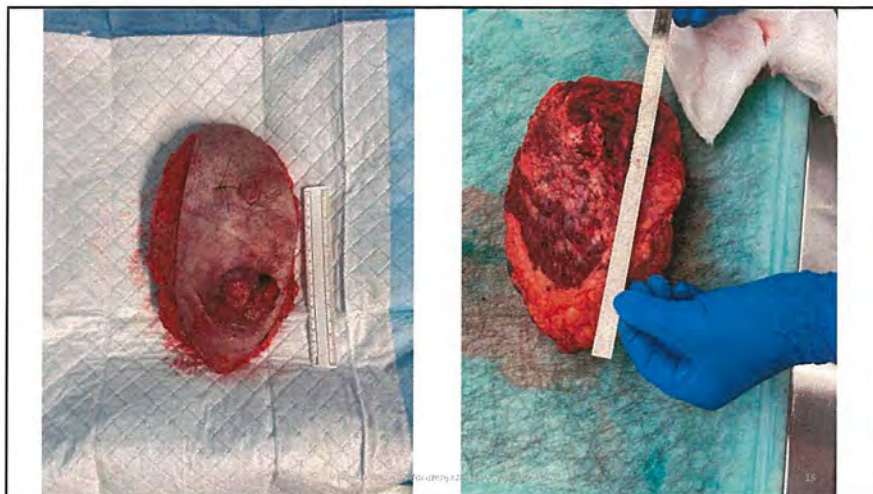
brezmetilno: cca:ama: /konzilijska: onkologija 10.3.2022

- Mezenhimski konzilij 20.5.2021:
 - Odstranitev tumorja z mastektomijo.
- Operacija 27.5.2021:
 - Odstranitev tumorja s celotno debelino velike in male prsne mišice. Poslan na makroskopsko oceno robov, odgovor: vraščanja v bazalno resekcijsko ploskev ne morejo izključiti.
 - Dodatna resekcija periosta reber z delom interkostalne miškulature.

brezmetilno: cca:ama: /konzilijska: onkologija 10.3.2022



brezmetilno: cca:ama: /konzilijska: onkologija 10.3.2022



Histopatološki izvid

• A. Desna dojka, resekcija

- **Metaplastični karcinom s heterologno kostno in hondroidno diferenciacijo ter številnimi velikankami osteoklastnega tipa.** Stopnja diferenciacije tumorja po Bloom-Richardson-Elstonu je III (tubuli 3, jedrni pleomorfizem 3, mitoze 3). Največji makroskopski premer tumorja je 8 cm. Tumor je cirkumskripten. Nekroza tumorskega tkiva invazivne komponente je zmerna. Ni izrazitejših limfocitne infiltracije. Prisotna je vaskularna invazija. Prisotna je perinevralna invazija. Tumor leži v obeh zunanjih kvadrantih in centralno. Mamila je b.p. Tumor vrašča neposredno v kožo, ki jo ulcerira. Invazivni karcinom fokalno sega v bazalno resekcijsko ploskev. V tkivu dojke zunaj tumorja je brazgotina po predhodnem posegu in fokalna običajna duktalna hiperplazija.

Hormonski receptorji:

- estrogenski receptorji: negativni (0%)
- progesteronski receptorji: negativni (0%).

MIB-1: 15-20%.

Her-2: negativen

• B. Desna dojka, dodatna ekscizija bazalne ploskve -

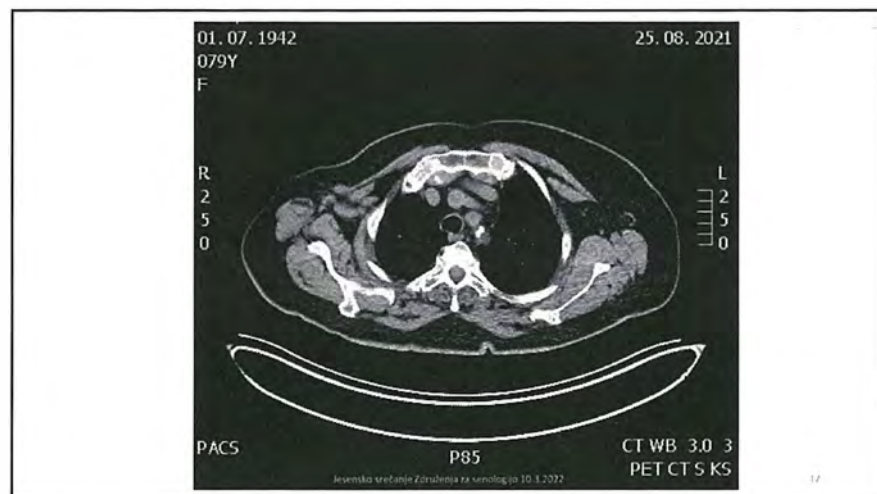
- Fokus metaplastičnega karcinoma, velik 0.4 cm, ki je od novega resekcijskega roba oddaljen 0.1 cm.

18.6.2021 Mamarni konzilij

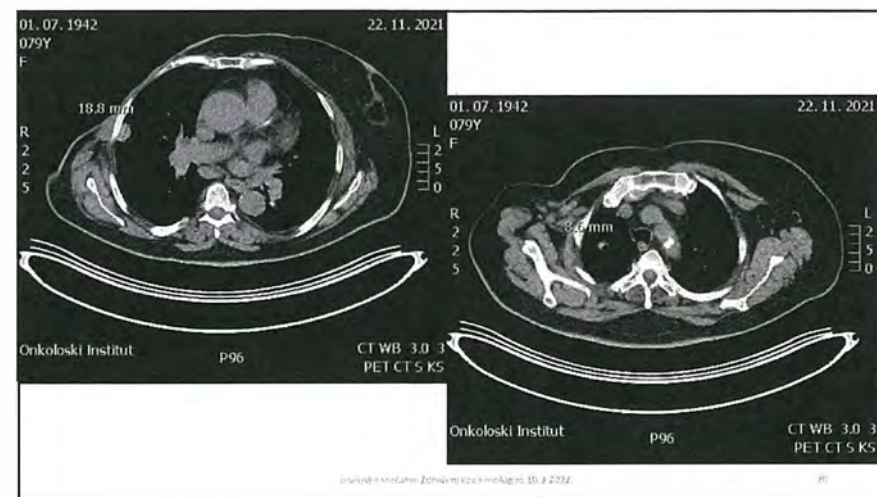
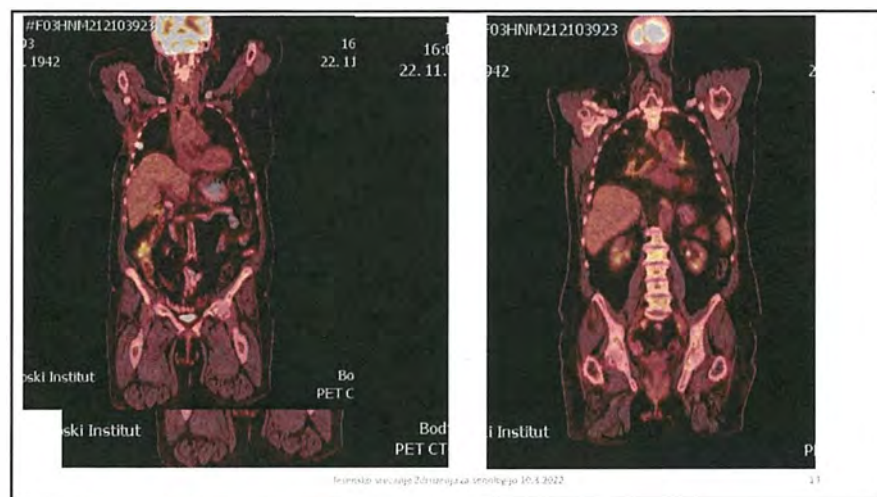
- Razmislek o dopolnilnem zdravljenju s kemoterapijo in dodatnim obsevanjem.
- 24.6.2021 zaradi bolečine CT prsnice – brez posebnosti
- Vnet serom in dehiscenca rane – odložena KT
- Začetek KT 3.8.2021 s paclitaxelom in karboplatinom

25.8.2021 PET-CT

- Difuzno heterogeno povišana metabolna aktivnost v področju fibroznih sprememb prsne stene desno in v področju desne aksile - najverjetneje v sklopu reparativnih procesov po operaciji, na tem mestu eventualnega vitalnega ostanka malignoma ne morem izključiti, zmerno povišana metabolna aktivnost v četrtem rebri desno lateralno - po operaciji/poškodbi?, infiltracija?. **Metabolno blago aktivna majhna nodula v DZgR in DSrR (novi spremembi glede na predhodni CT) - sumljivo za drobni metastazi.** Metabolno intenzivno aktivne nepovečane bezgavke v mediastinumu so glede na simetričnost bolj verjetno reaktivne etiologije, sicer so bile vidne že na predhodni CT preiskavi iz 19.5.2021 in so brez bistvene dinamike rasti. Fokus povišane metabolne aktivnosti v desni črevnici (na CT brez jasnega patomorfološkega substrata) - reaktivno v kostnem mozgu?, začetna metastaza?.



- Nadaljevanje s KT
- Ocena učinkovitosti KT – 22.11.2021 kontrolni PET-CT



22.11.2021 kontrolni PET-CT

- V primerjavi s prejšnjo PET/CT preiskavo **progres pljučnih metastaz (v desnem zgornjem in v desnem srednjem pljučnem režnju). Sumljivo za metastazo v bezgavki v levem pljučnem hilusu.** Bezgavke v mediastinumu in desnem pljučnem hilusu jasno povišane metabolične aktivnosti, nespremenjene glede na prejšnji PET/CT - reaktivno?. Difuzno povišana metabolična aktivnost v vranici in kostnem mozgu - najverjetneje reaktivno (po kemoterapiji ali infektu). Nekoliko povišana metabolična aktivnost posteriorno v desni črevnici - reaktivno?, metastaza?.

- Progres kljub sistemske KT

Arhivsko slikanje Zdravniška splošnica 10.3.2022

21

- 3.12.2021 Mamarni konzilij: Bolezen je verjetno kemorezistentna, indicirano je visoko dozno obsevanje obeh metastaz v pljučih.

Arhivsko slikanje Zdravniška splošnica 10.3.2022

22

27.12.2021 CT – TRT priprava

Sprememba v zgornjem desnem pljučnem režnju, ki je merila konec novembra 9 mm je danes velika 17 mm. Sprememba v srednjem pljučnem desnem režnju, ki je konec novembra merila 20 mm pa je danes velika 50 mm. Je neostro omejena, je v širokem stiku s plevro. Glede na posnetke ni možno izključiti karcinoma plevre (preiskava ni bila opravljena s KS). Prav tako ni možno izključiti vraščanja v prsno steno.

Izrazit progres

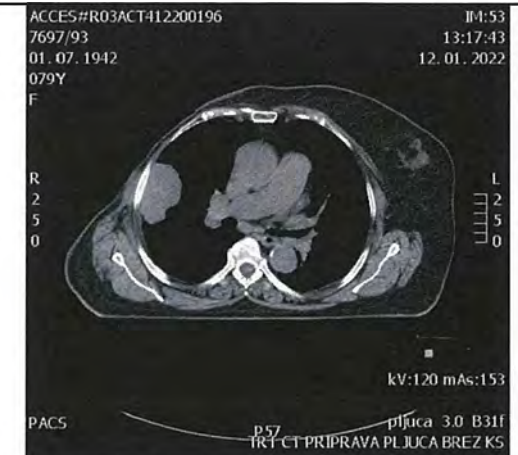


Arhivsko slikanje Zdravniška splošnica 10.3.2022

23

Pred obsevanjem je prejela 1 cikel KT s kapecitabinom

Zadnji CT pred obsevanjem 12.1.2022



Arhivsko slikanje Zdravniška splošnica 10.3.2022

23

- 14.2.2022 zaključila z obsevanjem pljučnih zasevkov, skupaj prejela 12x3 Gy.

- Zadnji ambulantni pregled 21.2.2022

- * Gospa z razsejanim, trojno negativnim karcinomom dojke, z zasevki v pljučih, sumljivo tudi v črevnici, prihaja za nadaljevanje sistemskega zdravljenja.

Gospa je sedaj zaključila z obsevanjem pljučnih zasevkov in področja prsne stene desno, kjer vrašča tumor v prsno steno. Z obsevanjem je zaključila 14.2.2022, prejela je TD 12 x 3 Gy.

Ob današnjem pregledu pove, da je glavna težava bolečina v predelu obsevanja, na dan potrebuje 3 Dorete, da je brez bolečine, drugih večjih težav ne navaja.

S seboj prinaša izvid UZ srca z dne 20.1.2022. Preiskava pokaže normalno velik levi prekat z normalnim iztisnim deležem ter brez pomembne diastolne disfunkcije. Rahlo dilatiran levi predvor. Blaga aortna stenoza in začetna anevrizma ascendente aorte. Brez večje dinamike glede na predhodno kontrolo. Priporočena kontrola čez eno leto.

Klinični status: stanje zmogljivosti po WHO 1, je neprizadeta, anikerična, acianotična, afebrilna, evpnoična v mirovanju, kardialno kompenzirana. Brez znakov za sistemske okužbo.

Današnji laboratorijski izvidi: K-Lkc 10.10, K-Erci 3.67, K-Hb 107, K-Ht 0.331, K-MCV 90.2, K-MCH 29.2, K-MCHC 323, K-RDW 16.8, K-Trombociti 255, K-MPV 9.2, K-Nevtrofilci (%) 71.1, K-Limfociti (%) 11.9, K-Monociti (%) 10.3, K-Eozinofili (%) 5.1, K-Bazofili (%) 0.6, K-Nezrel Granulociti (%) 1.0, K-Nevtrofilci (#) 7.18, K-Limfociti (#) 1.20, K-Monociti (#) 1.04, K-Eozinofili (#) 0.52, K-Bazofili (#) 0.06, K-Nezrel Granulociti (#) 0.10, K-Eritroblasti 0.0, K-Eritroblasti (#) 0.00, S-Na 139, S-K 4.2, S-Cl 101, S-glukoza 5.6, S-kreatinin 109, S-sečnina 11.3, S-urat 291, S-Iosfat anorg. 0.97, S-kalcij 2.36, S-alk fosfataza 1.71, S-gamaGT 0.34, S-bilirubin cel. 3, S-bilirubin dir. 2, S-AST 0.26, S-ALT 0.19, S-LDH 2.96, S-magnezij 0.69, S-CRP 24.9, S-CEA <= 1.8, S-CA 15-3 25.

V današnjih laboratorijskih izvidih viden nadaljnji upad tumorskega markerja CA 15-3. Drugače so laboratorijski izvidi brez večje dinamike glede na predhodno kontrolo.

Gospa bo jutri pričela z novim ciklom kapecitabina v odmerku 1500 mg na 12 ur, 1 do 14 dan, sledi en teden premora.

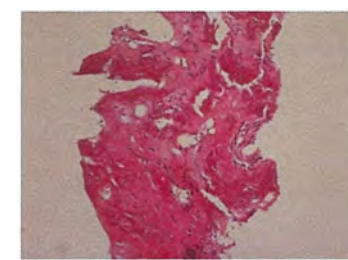
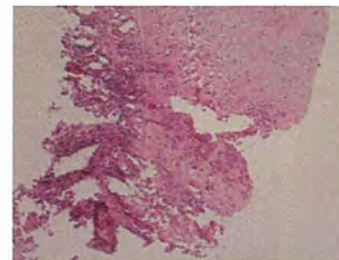
Priporočamo 1 tbl. Dorete zjutraj in 2 tbl. zvečer. Izdam E-recept.

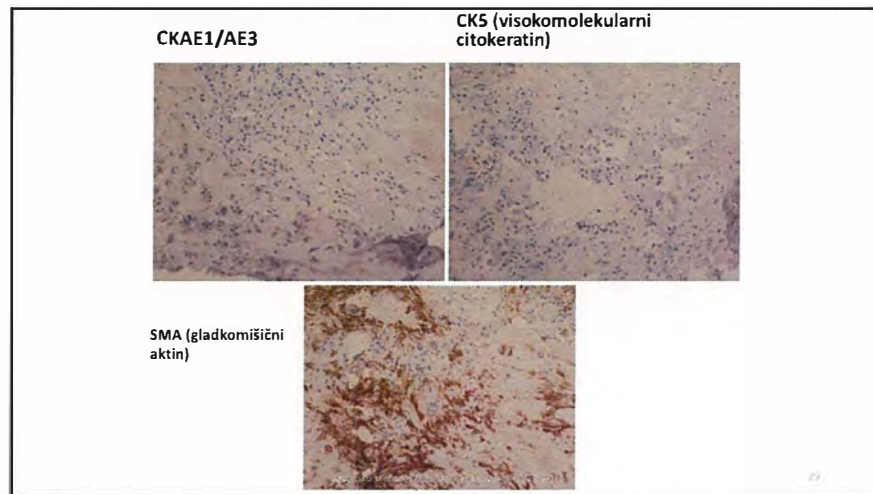
Ponovna kontrola v naši ambulanti čez 3 tedne.

Zaključek: metastatski, metaplastični karcinom dojke, z zasevki v pljučih in črevnici desno - uvedba zdravljenja s kapecitabinom (pričetek 1. ciklusa dne 12.1.2022). Zaključeno obsevanje pljučnih zasevkov. Ponovna uvedba sistemskega zdravljenja s kapecitabinom.

Naročena na kontrolo 17.3.2022

marec 2021





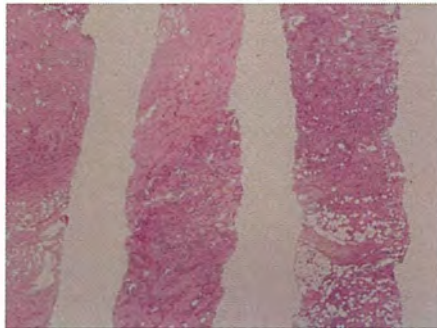
dg

- stebrička kostnine, hrustanca in vezivnega tkiva s posameznimi velikankami osteoklastnega tipa
- histološka slika ustreza reaktivnim spremembam, v prvi vrsti prihaja v poštev miozitis osifikans, vendar glede na klinične podatke ni možno povsem zanesljivo izključiti možnosti, da gre za heterologno komponento metaplastičnega karcinoma
- potrebna je klinično-radiološka korelacija

Javna inštitucija Zdravstva RS, Ljubljana, 10.3.2022

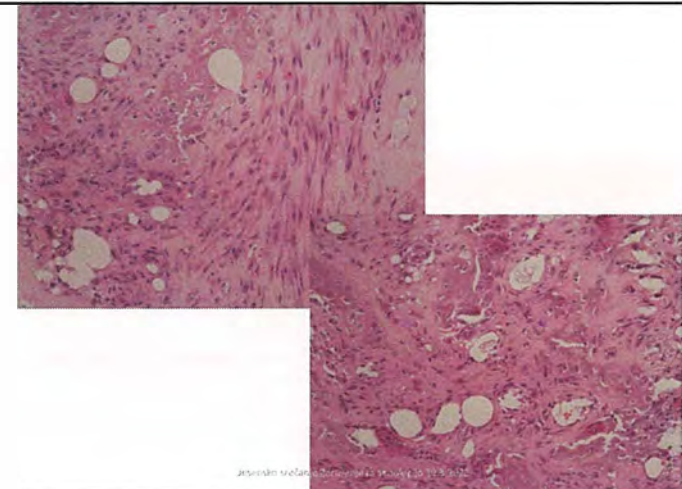
10

april 2021



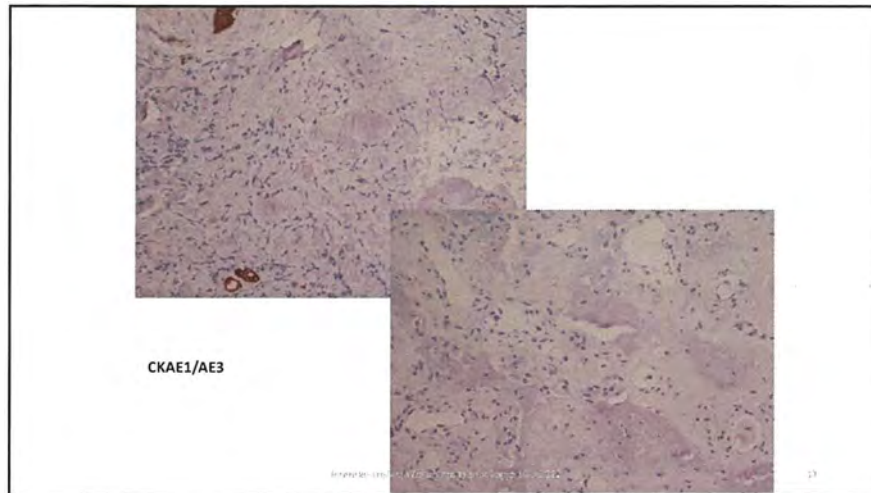
Javna inštitucija Zdravstva RS, Ljubljana, 10.3.2022

11



Javna inštitucija Zdravstva RS, Ljubljana, 10.3.2022

12

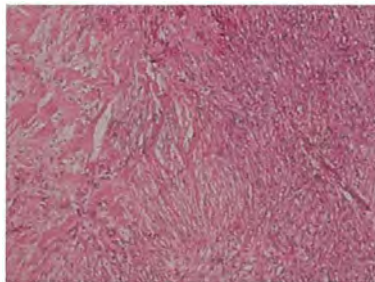


dg

- mehkotkivna fibroblastna lezija s kostno metaplazijo, ki najbolj ustreza diagnozi nodularni fasciitis oz. fasciitis osifikans (glede na lokacijo lahko tudi panikulitis osifikans)
- opravljena je bila primerjava s histologijo karcinoma iz l. 2014

18

junij 2014: metaplastični karcinom, fibromatozi podobni tip
Tu 3, Nu 2, Mi 1
brez kostnine ali hrustanca

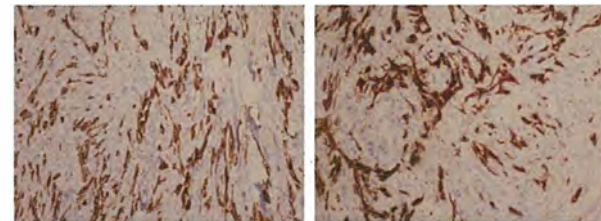


- fokalno blizu (v območju vidnega polja velike povečave) ekscizijskega roba
- ER – (0%)
- PR – (0%)
- MIB-1 ≈ 10%
- HER-2 –
- delno skleroziran papilom z apokrino metaplazijo
- brez konvencionalnega invazivnega ali in situ karcinoma

19

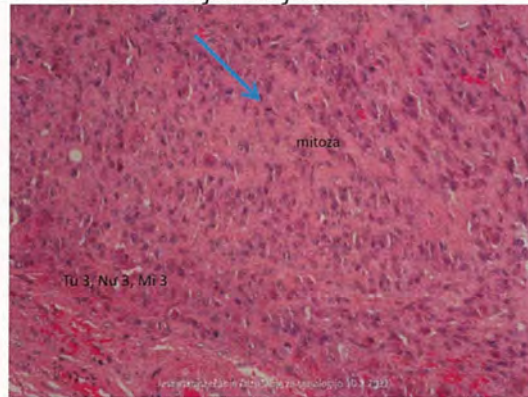
CKAE1/AE3

CK5

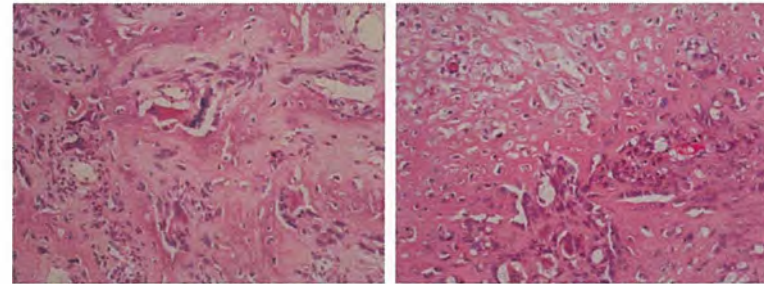


20

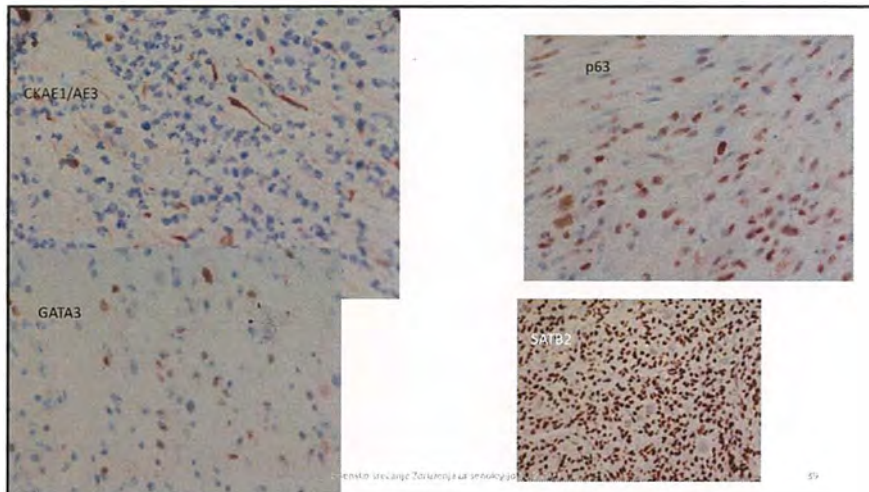
maj 2021 – resekcija dojke



patološka kostnina in hrustanec, večjedrne velikanke tujkovega tipa



Javna agencija Republike Slovenije za varnost hrane in zdravje ljudi



dg

- metaplastični karcinom s heterologno kostno in hondroidno diferenciacijo ter številnimi velikankami osteoklastnega tipa
- največji premer 8 cm
- ER – (0%)
- PR – (0%)
- MIB-1 15-20%
- HER-2 –
- brez konvencionalnega IDC ali DCIS

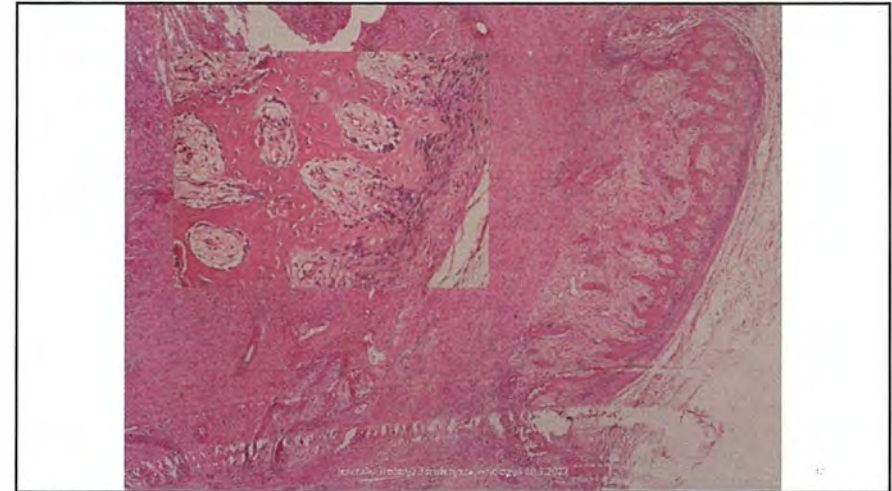
Javna agencija Republike Slovenije za varnost hrane in zdravje ljudi

nodularni fasciitis, miozitis osifikans

- mezenhimski neoplazmi
- „self-limiting“
- hitra rast (NF 2-3 m, MO 2-6 t)
- vse starostne skupine, NF nekoliko pogostejše pri mlajših odraslih
- NF: lahko kostna metaplazija
 - intravaskularni fasciitis, kranialni fasciitis
- MO: zonacija – center lezije hipercelularen, na periferiji vedno bolj zrela kostnina
 - prepletena kostnina
 - hipercelularen hrustanec
- pogosto v obeh: mitoze, velikanke osteoklastnega tipa
- SMA +
- preureditve gena *USP6* („transient neoplasia“)
- DD: mehko tkivni sarkomi, ekstraskeletni osteosarkom, metaplastični/anaplastični karcinom
- prognoza dobra, redke ponovitve

metaplastični karcinom dojke

43



metaplastični karcinom dojke

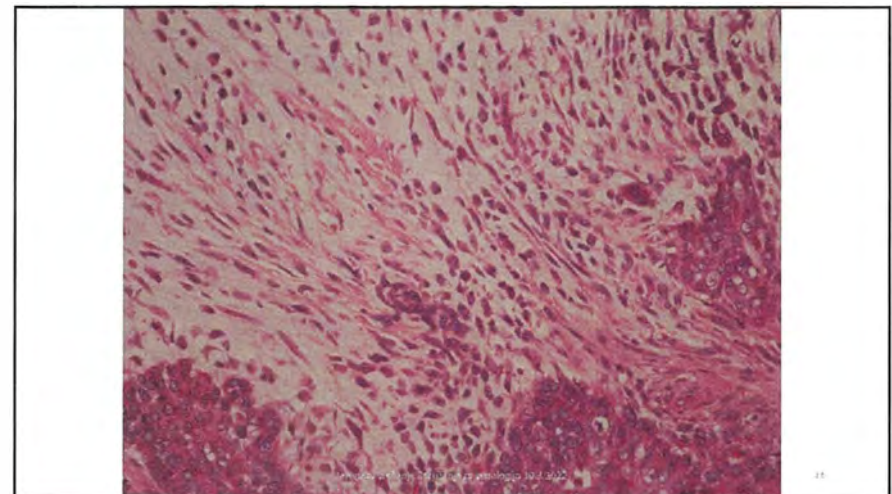
44

metaplastični karcinom dojke

- heterogena skupina invazivnih karcinomov dojke
- <1% vseh invazivnih karcinomov dojke
- diferenciacija neoplastičnega epitelija v skvamozne celice in/ali mezenhimske elemente
- tipi:
 - adenoskvamozni karcinom nizkega gradusa
 - fibromatozi podobni tip
 - vretenastocelični karcinom
 - ploščatocelični karcinom
 - metaplastični karcinom s heterologno mezenhimsko diferenciacijo
 - mešani metaplastični karcinom

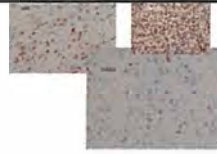
metaplastični karcinom dojke

45



metaplastični karcinom dojke

46



- >90% trojno negativnih
- večinoma do neke mere izražajo visokomolekularne citokeratine, p63, šibko izražajo GATA3, pogosto izražajo mioepitelijske markerje, mdr. SMA
- minimalni dg kriteriji: invazivni karcinom dojke z atipično skvamozno, vretenastocelično in/ali mezenhimsko diferenciacijo oz. produkcijo matriksa
- če ni DCIS ali konvencionalnega invazivnega karcinoma dojke, je treba dokazati epitelijsko diferenciacijo z IHK: nedvoumno izražanje (visokomolekularnega) citokeratina in/ali p63

težave pri postavljanju dg

- reprezentativnost vzorca
- drugačna histološka slika in imunofenotip kot v ekscizatu iz l. 2014 (fibromatozi podobni tip metapl. Ca, CKAE1/AE3 + vs. metapl. ca s heterologno diferenciacijo, CKAE1/AE3 → v obeh DIB)
- NF in MO potekata v večih fazah z nekoliko različno histološko sliko
- dodatna IHK?! – p63, GATA3 (reprezentativnost!)
- molekularna diagnostika?! – fuzije *USP6*
 - negativen izvid ne bi nujno izključil možnosti NF/MO!
 - DIB – lahko „zmanjka“ tkiva!!!
- ekscizija po prvi DIB?!
- osebna anamneza metaplastičnega karcinoma!

literatura

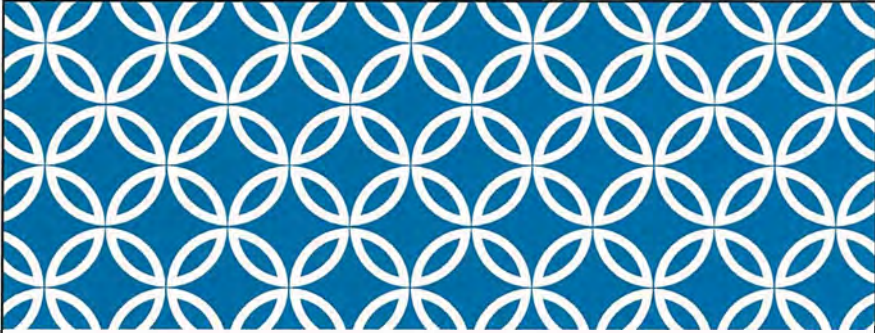
- WHO Classification of tumours editorial board. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019.
- WHO Classification of tumours editorial board. Soft tissue and bone tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020.
- Krings G, Chen Y-Y. Genomic profiling of metaplastic breast carcinomas reveals genetic heterogeneity and relationship to ductal carcinoma. *Mod Pathol* 2018;31:1661-1674. doi: 10.1038/s41379-018-0081-z
- McMullen ER, Zoumbros NA, Kleer CG. Metaplastic breast carcinoma: update on histopathology and molecular alterations. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143:1492-1496. doi: 10.5858/arpa.2019-0396-RA

ZAŠČITITE SVOJE BOLNIKE - Z ZDRAVLJENJEM PRIČNITE ZGODAJ, KOT PRIPOROČAJO ESMO SMERNICE 2020



XGEVA[®] 120 mg raztopina za injiciranje (denosumab) – SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA
Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem si prebrajte celotno Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

SESTAVA ZDRAVILA: Ena viala vsebuje 120 mg denosumaba v 1,7 ml raztopine (70 mg/ml). Pomolne snovi z znanim učinkom: 1,7 ml raztopine vsebuje 7,8 mg sorbitola (E402). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Preprečevanje skeletnih dogodkov (patoloških zlomov, osevanja kosti, krmestije hrbtnjače ali operacije kosti) pri odraslih z napredovanimi malignimi, ki izajamejo kosti. Zdravljenje odraslih bolnikov in skeletno dozorlih mladostnikov z gigantocelularnim kostnim tumorjem, ki ni operabilen, ali pri katerem bi kirurška odstranitev verjetno povzročila hudo obolenost. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravilo XGEVA[®] mora aplicirati zdravstveni delavec. Vsi bolniki morajo prejemati dodatke vsaj 500 mg kalcija in 400 Ie. vitamina D dnevno, razen če ima bolnik hiperkalcemijo. Bolniki morajo dobiti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika. **Preprečevanje skeletnih dogodkov pri odraslih z napredovanimi malignimi, ki izajamejo kosti:** Priporočeni odmerki: 120 mg enkrat na 4 tedne v enkratni subkutani injekciji v stegno, trebuh ali nadlaket. **Gigantocelularni kostni tumor:** Priporočeni odmerki: 120 mg enkrat na 4 tedne v enkratni subkutani injekciji v stegno, trebuh ali nadlaket. **Drugi indikacije:** 120 mg 8. in 15. dan zdravljenja v prvem mesecu terapije. Bolnike z gigantocelularnim kostnim tumorjem je treba v rednih presledkih ocenjevati, da bi ugotovili, ali jim zdravljenje še koristi. Pri bolnikih, ki imajo bolezen z zdravilom XGEVA[®] obvladano, niso ocenili učinka prekinitve ali prenehanja zdravljenja, toda omejeni podatki pri teh bolnikih ne kažejo povratnega učinka po prenehanju zdravljenja. **Okvara ledvic:** Prilagoditev odmerka ni potrebna. **Okvara jeter:** Varnost in učinkovitost denosumaba nista raziskani. **Starejši bolniki (starost ≥ 65 let):** Prilagoditev odmerka ni potrebna. **Pediatrični bolniki:** Varnost in učinkovitost zdravila XGEVA[®] pri pediatričnih bolnikih (starih < 18 let) še nista bili dokazani z izjemo skeletno dozorlih mladostnikov (starih od 12 do 17 let) z gigantocelularnim kostnim tumorjem. Zdravilo XGEVA[®] ni priporočljivo za pediatrične bolnike (stare < 18 let) z izjemno skeletno dozorlih mladostnikov (starih od 12 do 17 let) z gigantocelularnim kostnim tumorjem. Odrasli bolniki morajo prejemati dodatke kalcija in vitamina D, razen če ima bolnik hiperkalcemijo. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Huda, nezdravljiva hipokalcemija. **Nezelenjene težave po zobnih ali ustnih kirurških posegih:** POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI: Vsi bolniki morajo prejemati dodatke kalcija in vitamina D, razen če ima bolnik hiperkalcemijo. Obstoječo hipokalcemijo je treba odpraviti še pred začetkom zdravljenja z zdravilom XGEVA[®]. Hipokalcemija se lahko pojavi kadarkoli med zdravljenjem z zdravilom XGEVA[®]. Kontrola koncentracije kalcija je treba izvesti (i) pred prvim odmerkom zdravila XGEVA[®], (ii) v dveh tednih po prvem odmerku, (iii) če se pojavijo simptomi, sumljivi za hipokalcemijo. O dodatnih kontrolah koncentracije kalcija med zdravljenjem je treba razmisliti pri bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za hipokalcemijo, ali če so takšne kontrole sicer umestne glede na bolnikovo klinično stanje. Bolnikom je treba navočiti, naj zdravnika obvestijo o simptomih, ki kažejo na hipokalcemijo. Če se med prajemanjem zdravila XGEVA[®] pojavi hipokalcemija, je lahko potrebno dodatno dajanje kalcija in dodatne kontrole. Bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali bolniki na dializi imajo večje tveganje za pojav hipokalcemije. Tveganje za pojav hipokalcemije in spremljajočega zvišanja paratiroidega hormona se povečuje s povečano stopnjo okvare ledvic. Pri takšnih bolnikih so redne kontrole koncentracije kalcija posebej pomembne. Pri bolnikih, ki imajo nezelenjene težave mehkih tkiv v ustih, je treba začetek zdravljenja/novčklus zdravljenja odložiti. Pred zdravljenjem z denosumabom je priporočljivo opraviti zobozdravstveni pregled in preventivno zobozdravstveno oskrbo ter individualno oceno koristi in tveganja. Pri ocenjevanju bolnikovega tveganja za pojav osteonekroze željustnice je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja: moč zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (tveganje je večje z zelo močnimi spojinami), pot uporabe (tveganje je večje v primeru parenteralne uporabe) in kumulativni odmerki zdravila, uporabljenega za zdravljenje resorpcije kosti, rak, sočasne bolezni (npr. anemija, koagulopacija, okužba), kajenje, sočasna zdravljenja kortikosteroidi, kemoterapija, zaviralce angiogeneze, radioterapijo glave in vratu, slabo ustno higieno, periodontalno bolezen, slabo prilagajanje se zobne proteze, že obstoječo zobno bolezen, invazivne zobozdravstvene posege, npr. ekstrakcije zob. Vsem bolnikom je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem z denosumabom vzdrževati dobro ustno higieno, redno opravljati zobozdravniške preglede in nemudoma obvestiti zdravnika, če se pojavi kakršni koli simptom v ustih, na primer manjše zob, bolečina, oteklina, rana, ki se ne cel, ali izcedek. Med zdravljenjem je izvajanje invazivnih zobozdravniških posegov dovoljeno le po skrbnem razmisleku in se jim je treba izogniti v bližini termina za odmerjanje zdravila XGEVA[®]. Načrt vodenja bolnikov, ki se jim pojavijo osteonekroze željustnice, je treba oblikovati na podlagi tesnega sodelovanja med lečečim zdravnikom in zobozdravnikom ali ustnim kirurgom, ki ima izkušnje z osteonekrozo željustnice. Razmisliti je treba o začasnem prenehanju zdravljenja z zdravilom XGEVA[®], dokler se to stanje ne razreši in se sovzeti dejavniki tveganja ublažijo, če je mogoče. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanjega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba ali poškodba. Na možnost osteonekroze zunanjega slušnega kanala je potrebno pomisliti pri bolnikih, ki prejema denosumab in pri katerih se pojavijo simptomi boleznih ušes, vključno s kroničnimi vnetji ušes. Atipični zloimi stegnenice se lahko pojavijo že ob majhni poškodbi ali celo brez poškodbe, in sicer v subtrohanternem in diafiznem predelu stegnenice. Za te dogodke so značilni specifični radiografski znaki. O njih so poročali tudi pri bolnikih z določenimi sočasnimi bolezenskimi stanji (npr. spajkanjem vitamina D, revmatoidnim artritisom, hipotenzijo) in med uporabo določenih zdravil (npr. bifosfonatov, glukokortikoidov, zaviralcev protonejske pialke). Ti dogodki so se pojavili tudi brez antiresorpcijskega zdravljenja. Podobni zlomi, opisani v zvezi z bifosfonati, so pogosto obojestranski, zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z denosumabom in so imeli zlom srednjega dela stegnenice, opraviti tudi pregled druge stegnenice. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegnenice, je treba razmisliti o prenehanju uporabe zdravila XGEVA[®] ob vrednotenju bolnika glede na individualno ocenjeno korist in tveganje. Bolnikom je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem z denosumabom zdravniku poročati o novih ali nenačrtovanih bolečinah v stegni, kot tudi v drugih delih telesa. Bolnikom takšnih simptomov je treba preiskati glede neopnelega zloma stegnenice. Po prenehanju zdravljenja spremljajte bolnike z gigantocelularnim kostnim tumorjem in bolnike s se razvijajočim se skeletom glede znakov simptomov hiperkalcemije, razmisli o rednem preverjanju serumskega kalcija ter ponovno opredelite bolnikov potrebo po dajanju kalcija in vitamina D. Zdravilo XGEVA[®] ni priporočljivo pri bolnikih, ki se jim silek se razvija. Bolniki, zdravljeni z zdravilom XGEVA[®], sočasno ne smejo prejemati drugih zdravil, ki vsebujejo denosumab (za indikacije pri osteoporozni), bifosfonatov. Malignost pri gigantocelularnem kostnem tumorju ali napredovanje do metastatske bolezni je redek dogodek in je znano tveganje pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem. Bolnike je treba kontrolirati glede radioloških znakov malignosti, nove radulocentnosti ali osteolize. Razpoložljivi klinični podatki ne kažejo povečanega tveganja za malignost pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem, zdravljenih z zdravilom XGEVA[®]. Zdravilo vsebuje sorbitol. Bolniki z redko prirojenjo motnjo intolerance za fruktozo ne smejo uporabljati tega zdravila. Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 120 mg, kar pomeni, da je praktično brez natrija. **INTERAKCIJE:** Studij medsebojnega delovanja niso izvedli. Sočasna kemoterapija in/ali hormonsko zdravljenje ali predhodno intravenska izostavljivost bifosfonatov niso klinično pomembno spremenili najmanjše koncentracije denosumaba v serumu in farmakodinamike denosumaba (N-leioplaid v urinu, prilagojen na kreatinin, uNTx/Cr). **POVZETEK NEZELENIH UČINKOV:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hipokalcemija, dispneja, driska, mišično-skeletna bolečina. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): novonastali primarni malignom, hipotenzija, ekstrakcija zoba, hiperhidroza, osteonekroza željustnice. Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100): hiperkalcemija po prenehanju zdravljenja pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem, ušesnoide erupcije z dravila, atipični zlom stegnenice. Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000): preobčutljivost na zdravilo, anafilaktična reakcija. Pogostnost neznan: osteonekroza zunanjega slušnega kanala. **FARMACEVTSKI PODATKI:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. **NAČIN IN REŽIM PREDPISOVANJA TER IZDAJE ZDRAVILA:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom - ZZ. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Nizozemska. Dodatna pojasnila lahko dobite v lokalni pisarni: Amgen zdravila d.o.o., Ameriška ulica 2, SI-1000 Ljubljana. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** Junij 2020. **DATUM PRIPRAVE INFORMACIJE:** Februar 2022. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>. **LITERATURA:** Coleman R, et al. Ann Oncol. 2020;doi:10.1016/j.annonc.2020.07.019.



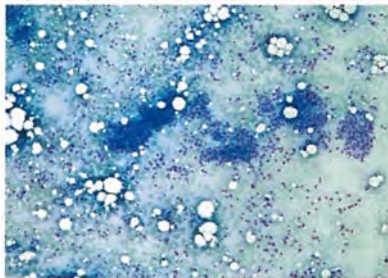
NI VSAK TUMOR V DOJKI RAK DOJK

Tanja Ovčariček, dr. med
Senološka sekcija marec 2022

KLINIČNI PODATKI-JUNIJ 2020

- 40-letna bolnica
- Družinska anamneza: teta zbolela za rakom dojke v starosti 50 let
- Dosedanje bolezn: leta 2019 zdravljena zaradi malignega melanoma leve dojke, stadij Ib
- Sedanje anamneza: okrogla zatrdlina v zunanjem kvadrantu leve dojke (3 mesece)
- Junij 2020 obravnavana v kirurški ambulanti OI

CITOLOŠKA DIAGNOZA



Karcinom dojke (C5)

OBRAVNAVA NA PREDOPERATIVNEM MAMARNEM KONZILIJU-CITO VERIFICIRAN RAK DOJKE

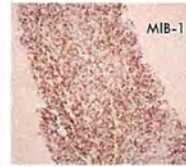
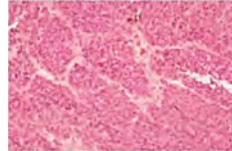
- Mamografija: v zun.zgornjem kvadrantu leve dojke 22 mm tu formacija-že verificiran malignom, ob njej 2 gosti ovalni spremembi (manjša 7 mm, večja ni zajeta v celoti)-bezgavki
- Konzilij odredi: Uz vodena DIB biopsijo tumorja v dojki, UZ aksile, zamejitvene CT preiskave, MR dojke



HISTOLOŠKA DIAGNOZA

IDC, slabo diferenciran,

ER: 0%, PR: 0%, HER-2 negativen, MIB-1 50%



OBRAVNAVA NA PREDOPERATIVNEM MAMARNEM KONZILIJU

- UZ dojke in aksile: 17 mm lobuliran tumor v zun.zg. kvadrantu, vsaj 2 patološki bezgavki v aksili (večja 17x9 mm)
- Citološka punkcija aksilarnih bezgavk: nekonkluzivna zaradi premalo materiala
- MR dojke: 16 mm velik tumor v zun.zg. kvadrantu, neostro omejen-obarvanje ob obodu v skupnem obsegu 40 mm-limfangioza?, v aksili vsaj 2 patološki bezgavki
- CT vratu, p.k. in trebuha: tumor dojke (17 mm), patološke aksilarne bezgavke, nespecifične lezije na pljučih in jetrih, po mnenju radiologa brez znakov oddaljenega razvoja bolezni
- Scintigrafija skeleta: brez znakov razvoja

Sklep predoperativnega konzilija:

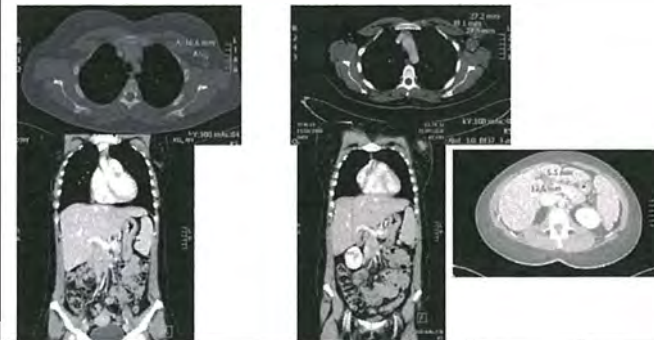
- ❖ predoperativna KT, nato kirurško zdravljenje
- ❖ napotitev na genetsko testiranje (negativno)

PREDOPERATIVNA KEMOTERAPIJA

- 7.7.2020: uvedeno zdravljenje z neoadjuvantno KT po dozno gosti shemi z antraciklini in taksani
- po 5 ciklih: klinično lokoregionalni progres (povečanje tu dojke in pazdušnih bezgavk)-napotitev na kirurški poseg

- CT preiskava za oceno učinka zdravljenja pred OP: povečanje tu v levi dojki (17 na 39 mm), patoloških bezgavk v aksili, progres bolezni z razsajem v jetra, nespecifične lezije na pljučih-limfangiokarcinoza?-za sledenje

❖ PROGRES BOLEZNI MED SISTEMSKIM ZDRAVLJENJEM

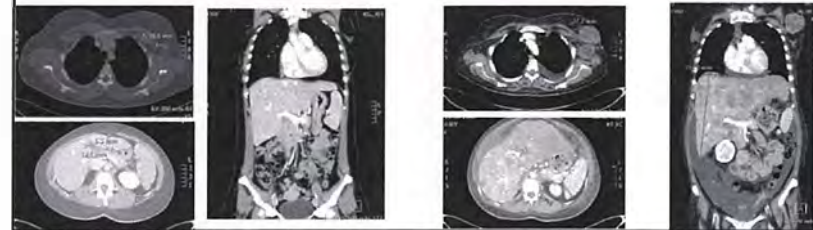


1. RED ZDRAVLJENJA

- odločitev o novem redu sistemskega zdravljenja in odstop od operativnega posega v luči metastatske bolezni
- September 2020: uvedba zdravljenja s KT po shemi cisplatin/gemcitabin
- Oktober 2020: prošnja ZZZS za odobritev zdravljenja s priključitvijo imunoterapije (pembrolizumab)
- Pembrolizumab priključen k 4. ciklusu KT po shemi cisplatin/gemcitabin
- Večkratni odlogi zdravljenja ob prolongiranih nevtropenijah, okužbah nejasnega izvora
- December 2020: lokoregionalni progres: povečanje tu v dojki in aksilarnih bezgavk po 5 ciklikih KT
- Perzistiranje febrilnega stanja, visoke vrednosti CRP, padec le-the po AB terapiji
- ❖ Mamarni konzilij: obsevanje tumorja v dojki in nadaljevanje sistemskega zdravljenja s pembrolizumabom

1. RED ZDRAVLJENJA

- CT vratu, p.k. in trebuha: progres lokoregionalno, mediastinalne bezgavke, številni novi zasevki v jetrih, nadledvičnici, ledvicah, karcinoza plevre
- CT glave: brez razsoja



REZISTENCA NA 3 "PARADNE KONJE" SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA DOJKE-NENAVADEN POTEK RAKA DOJKE

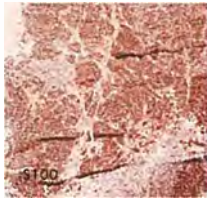
- ❖ kemorezistenten TNBC?, drugo?
- ponovno biopsijo tumorja v levi dojki in prošnja za gensko sekvenciranje z namenom iskanja eventuelnih molekularnih tarč za nadaljnji izbor zdravljenja

DOSEDANJE BOLEZNI-*PONOVRNO*

- 1.7.2019: ekscizija znamenja na levi dojki v področni ustanovi
- preparati so bili poslani v konzultacijo na Inštitut za Patologijo MFLj
- patohistološki izvid: maligni melanom, Breslow 1.8 mm, 2 mitози/mm², z vaskularno invazijo in **znaki regresije**, brez ulceracij, izrezan v zdravo. (T2N0M0)
- Sept 2019: ekscizija ležišča tumorja in SNB: brez rezidualnega tumorja
- Sledenje v kirurški ambulanti
- V sklopu sledenja naključno ugotovljen tumor v levi dojki OB brazgotini, brazgotina opisana bp, S100 in LDH negativna

PONOVNA BIOPSIJA TUMORJA V LEVI DOJKI

- Patohistološka + molekularna diagnostika ponovne biopsije tumorja L dojke: maligni melanom, BRAF mutiran, morfolologija podobna primarnemu tumorju iz junija 2020, s spremembami po terapiji



SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

- Jan 2021: Uvedena kombinacija BRAF in MEK inhibitorja (dabrafenib in trametinib), dober učinek zdravljenja, klinično dober učinek zdravljenja (ascites, oslabelost izzveni) in lab. izboljšanje že po 2 tednih zdravljenja, CT p.k in trebuha: dober učinek zdravljenja
- April 2021: progres v CZS z multiplimi zasevki, klinično poslabšanje
- Maj 2021: smrt zaradi napredovanja maligne bolezni



HVALA ZA POZORNOST!

Čas, ki ga ona preživi na intravenski aplikaciji, je čas, ki ga ne moreta preživeti skupaj.



Zdravilo PHESGO ▼ je fiksna kombinacija pertuzumaba in trastuzumaba v eni viali, namenjena takojšnji **podkožni aplikaciji v 5 – 8 minutah**. Bolniki s HER2 + rakom dojke lahko preživijo **manj časa na kliniki zaradi aplikacije zdravila in s tem več časa s svojimi bližnjimi**.¹

85 % bolnikov je v raziskavi Phrancesca izbralo zdravljenje z zdravilom PHESGO v primerjavi z intravenskim zdravljenjem.²

▼ PHESGO®
PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Phesgo https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201221/50167/50167_s.pdf (dostopano maja 2021). 2. O' Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, et al, Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PhRance5CA): A randomised, open-label phase II study. European Journal of Cancer 2023; 152: 223 – 232
HER2 – receptor za epidermalni rastni dejavnik tipa 2

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

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.

Samo za strokovno javnost.

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

Zadnji veljavni Povzetki glavnih značilnosti zdravila so dosegljivi v Registru zdravil Skupnosti na povezavi



Datum priprave informacije: januar 2022
M-SI-00000301 (v 3.0)

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Phesgo

Ime zdravila: Phesgo 600 mg/600 mg in 1200 mg/600 mg raztopina za injiciranje. **Kakovostna in količinska sestava:** Ena viala z 10 ml raztopine vsebuje 600 mg pertuzumaba in 600 mg trastuzumaba. En ml raztopine vsebuje 60 mg pertuzumaba in 60 mg trastuzumaba (Phesgo 600 mg/600 mg). Ena viala s 15 ml raztopine vsebuje 1200 mg pertuzumaba in 600 mg trastuzumaba. En ml raztopine vsebuje 80 mg pertuzumaba in 40 mg trastuzumaba (Phesgo 1200 mg/600 mg). **Terapevtske indikacije:** Zgodnji rak dojke. Zdravilo Phesgo je v kombinaciji s kemoterapijo indicirano za neoadjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim, lokalno napredovalim, vnetim ali zgodnjim rakom dojke z visokim tveganjem za ponovitev. **Razsejani rak dojke:** Zdravilo Phesgo je v kombinaciji z docetakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim, razsejanim ali lokalno ponovljenim neoperabilnim rakom dojke, ki pred tem še niso prejeli anti-HER2 terapije ali kemoterapije za razsejano bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Phesgo je lahko uvedeno le pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Zdravilo Phesgo mora dajati zdravstveni delavec, ki je usposobljen za obvladovanje anafilaks, je in v okoliščini, kjer je takoj na voljo celotna oprema za oživljanje. Bolniki, ki trenutno prejemajo pertuzumab in trastuzumab intravensko, lahko preidejo na zdravilo Phesgo. **Odmerjanje:** Bolniki, zdravljeni z zdravilom Phesgo, morajo imeti HER2-pozitivni tumor, imunohistokemijsko opredeljen kot 3+ in/ali razmerje pri IHS $\geq 2,0$. Bolniki, ki prejemajo taksan, morajo zdravilo Phesgo dobiti pred taksanom. Kadar se zdravilo Phesgo uporablja sočasno z docetakselom, je priporočeni začetni odmerek docetaksa 75 mg/m², nato pa se ga poveča na 100 mg/m² glede na izbrano shemo in prenašanje začetnega odmerka. Druga možnost je odmerek docetaksa 100 mg/m² po 3-tedenskem razporedu je od začetka, ponovno glede na izbrano shemo. Če se uporablja shema, ki temelji na karboplatinu, je priporočeni odmerek docetaksa vsaj 75 mg/m². Kadar se zdravilo Phesgo uporablja sočasno s paklitakselom v adjuvantnem zdravljenju, je priporočeni odmerek paklitaksa 80 mg/m² enkrat na teden v 12-tedenskih cikli. Bolniki, ki prejemajo shemo na osnovi antraciklina, morajo zdravilo Phesgo dobiti po koncu celotne sheme na osnovi antraciklina. **Razsejani rak dojke:** Zdravilo Phesgo je treba uporabljati v kombinaciji z docetakselom. Zdravljenje z zdravilom Phesgo se lahko nadaljuje do napredovanja bolezni ali pojave neobvladljivih toksičnih učinkov, tudi če se zdravljenje z docetakselom ukine. **Zgodnji rak dojke:** Pri neoadjuvantnem zdravljenju, ki predstavlja del celostnega zdravljenja zgodnjega raka dojke, je treba zdravilo Phesgo dajati 3 do 6 ciklov v kombinaciji. V okviru adjuvantnega zdravljenja je treba zdravilo Phesgo uporabljati v skupnem trajanju eno leto, ki predstavlja del celostnega zdravljenja zgodnjega raka dojke ne glede na čas operacije. Zdravljenje mora vključevati standardno kemoterapijo na osnovi antraciklina in/ali takšana. Zdravilo Phesgo naj se začne uporabljati 1 dan pred prvim ciklom, ki vsebuje taksan, in ga je treba uporabljati še naprej, tudi če se kemoterapija ukine. **Zamrznjeni ali zamrznjeni odmerki:** Če je čas med dvema zaporednima injiciranjema: krajši od 6 tednov: vzdrževalni odmerek zdravila Phesgo 600 mg/600 mg je treba dati čimprej. Nato nadaljevati s 3-tedenskim režimom: 6 tednov ali več: ponovno je treba dati polni odmerek zdravila Phesgo 1200 mg/600 mg, sledi pa mu vzdrževalni odmerek zdravila Phesgo 600 mg/600 mg na vsake 3 tedne. **Priporočeni odmerki:** Za zdravilo Phesgo ni priporočljivo zmanjševanje odmerka. Po presoji zdravnika bo morda potrebna prekinitev zdravljenja z zdravilom Phesgo. **Prihod z intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba na zdravilo Phesgo:** Bolnikom, ki so zadnji odmerek intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba prejeli pred manj kot 6 tedni, je treba dati vzdrževalni odmerek zdravila Phesgo 600 mg pertuzumaba/600 mg trastuzumaba in ta odmerek uporabljati tudi za nadaljnje aplikacije na vsake 3 tedne. Bolnikom, ki so zadnji odmerek intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba prejeli pred 6 tedni ali več, je treba dati polni odmerek zdravila Phesgo 1200 mg/600 mg pertuzumaba/600 mg trastuzumaba, ki mu sledi vzdrževalni odmerek 600 mg pertuzumaba/600 mg trastuzumaba na vsake 3 tedne. **Nadir, cianiza:** Zdravilo Phesgo moramo dajati le kot subkutano injekcijo. Zdravilo Phesgo ni namenjeno intravenski dajanju. Mesto injiciranja je treba izmenjevati le med levim in desnim stegnom. Polni odmerek je treba dati v 8 minutah, vzdrževalni odmerek pa v 5 minutah. Zaradi z injiciranjem povezane reakcije je priporočljivo čas opazovanja 30 minut po danem polni ali vzdrževalni odmerku in 15 minut po zaključku vzdrževalnega odmerka zdravila Phesgo. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Disfunkcija levega prekata (vključno s kongestivnim srčnim popuščanjem): Med uporabo zdravil, ki zavirajo aktivnost HER2, so poročali o zmanjšanju LVEF. Večino primerov simptomatskega srčnega popuščanja v okviru adjuvantnega zdravljenja so zabeležili pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo na osnovi antraciklina. Bolniki, predhodno zdravljeni z antraciklini ali obsevanjem v predelu prsnega koša, imajo lahko večje tveganje za zmanjšanje LVEF glede na študije z intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo. Pred uvedbo zdravila Phesgo je treba oceniti vrednost LVEF in jo nato med zdravljenjem tudi redno spremljati ter zagotoviti, da LVEF ostaja znotraj normalnih vrednosti. Če se LVEF poslabša in se ob naslednjem merjenju ne izboljša ali se še dodatno poslabša, je treba resno razmisлити o prenehanju zdravljenja z zdravilom Phesgo, razen če koristi za posameznega bolnika odtehtajo tveganja. Pred uporabo zdravila Phesgo skupaj z antraciklinom je treba skrbno razmisлити o kardiološkem tveganju in ga pretehtati glede na zdravstvene potrebe posameznega bolnika. Z upoštevanjem farmakološkega delovanja zdravil, usmerjenih proti HER2, in antraciklinov je med sočasno uporabo zdravila Phesgo in antraciklinov mogoče pričakovati večje tveganje za kardiotsičnost kot med zaporedno uporabo. **Z injiciranjem povezane reakcije:** Uporaba zdravila Phesgo so spremljale z injiciranjem povezane reakcije. Opredeljene so bile kot katera koli sistemska reakcija s simptomi, kot so zvišana telesna temperatura, mrzlica, glavobol, najverjetneje zaradi sproščanja citokinov, ki seje pojavilo v 24 urah po dajanju zdravila Phesgo. Priporoča se skrbno opazovanje bolnika med dajanjem polni ali vzdrževalni odmerka in še 30 minut po njem ter med dajanjem vzdrževalnega odmerka zdravila Phesgo in še 15 minut po njem. Če se pojavi pomembna z injiciranjem povezana reakcija, injiciranje upoštevno ali prekinemo ter nudimo ustrezno zdravljenje. Oceniti je treba stanje bolnika in ga skrbno spremljati, dokler znaki in simptomi popolnoma ne izvenijo. Pri bolnikih s hudo reakcijo je treba razmisлити o dokončni prekinitvi zdravljenja. Klinična ocena mora temeljiti na tem, kako huda je bila prejšnja reakcija, in na odzivu na zdravljenje neželenega učinka. **Preobčutljivostne reakcije:** Bolniki je treba skrbno opazovati glede preobčutljivostnih reakcij. Pri pertuzumabu v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo so opazili hude reakcije preobčutljivosti, vključno z anafilaksijo in dogodki s smrtnim izidom. Zdravilo Phesgo je treba dokončno ukiniti v primeru preobčutljivostne reakcije 4. stopnje po merilih NCI-CTCAE, bronhospazma ali akutnega respiratornega distresnega sindroma. **Febrična nevropatija:** Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Phesgo v kombinaciji s taksanom, obstaja večje tveganje za nastanek febrilne nevropatije. Pri bolnikih, ki se zdravijo z intravenskim pertuzumabom in kemoterapijo s taksanom, obstaja večje tveganje za nastanek febrilne nevropatije v primerjavi z bolniki, ki se zdravijo s placebom, trastuzumabom in docetakselom, še posebej med prvimi 3 cikli zdravljenja. **Driska:** Zdravilo Phesgo lahko izzove hudo drisko. Driska je najpogostejša med sočasnim prejetjem terapije s taksanom. Starejši bolniki (> 65 let) imajo večje tveganje za drisko v primerjavi z mlajšimi bolniki (< 65 let). Zlasti pri starejših bolnikih in v primeru hude ali dolgotrajne driske je treba razmisлити o zgodnjem zdravljenju z loperamidom in nadomestitvi tekočin ter elektrolitov. Razmisлити je treba o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Phesgo, če ne dosežemo izboljšanja bolnikovega stanja. **Pličični dogodki:** Pri uporabi trastuzumaba so v obdobju po prihodu zdravila na trg poročali o hudih pljučnih dogodkih. Ti dogodki so bili občasno smrtni. Poleg tega so poročali o primerih intersticijske bolezni pljuč, vključno s pljučnimi infiltrati, sindromom akutne respiratorne stiske, pljučnico, pnevmotisom, pleuralnim izlivom, dihalno stisko, akutnim pljučnim edemom in respiratorno insuficienco. Dejavniki tveganja, povezani z intersticijsko boleznijo pljuč, vključujejo predhodno ali sočasno zdravljenje z drugimi anti-neoplastičnimi terapijami, za katere je znano, da so z njo povezane, kot so taksan, gemcitabin, vinorelbin in radioterapija. Ti dogodki se lahko pojavijo kot del z infuzijo povezane reakcije ali imajo zapoznel nastop. Bolniki z dispnejo v mirovanju zaradi zapletov napredovale maligne bolezni in sočasnih bolezni imajo lahko večje tveganje za pljučne dogodke. Zato teh bolnikov ne smemo zdraviti z zdravilom Phesgo. Pri pnevmotisu je potrebna previdnost, zlasti pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s taksanom. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Formalni študiji medsebojnega delovanja niso bile. Medsebojni učinki: Najpogostejši neželeni učinki zdravila (≥ 30%), o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Phesgo ali intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo, so bili alopecija, driska, navzea, anemija, astenija in artralgija. Najpogostejši resni neželeni dogodki (≥ 1%), o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Phesgo ali intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom, so bili febrilna nevropatija, srčno popuščanje, zvišana telesna temperatura, nevropatija, nevropatija črevesja, zmanjšanje števila levkocitov in pljučnica. **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel.: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h.farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** H. Imetnik dovoljenja za promet: Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. Verzija: 2.0/21