



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



Združenje za
senologijo Slovenije
Slovenian Senologic
Society

Spomladansko strokovno srečanje Združenja za senologijo 2022

Dedni rak dojk



23. junij 2022
Kristalna palača, Ljubljana

Predavatelji:

Barbara Babuder, dipl. m. s., Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana

Marta Banjac, dr. med., Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana

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

Simona Hotujec, mag. menedž. kak., Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana

Tina Kerševan, dipl. m. s., Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana

Natalija Klopčič, dipl. m. s., Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana

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

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

Doc. dr. Erika Matos, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Svetlana Novak, dipl. m. s., Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana

Znan. svet. dr. Srdjan Novaković, univ. dipl. biol., spec. lab. med. gen., Oddelek za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Ksenija Strojnik, dr. med., Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana

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

Urednici zbornika:

Mateja Krajc

Simona Borštnar

Organizator in izdajatelj:

Združenje za senologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu

Onkološki inštitut Ljubljana

Strokovno srečanje so finančno omogočili Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, EwoPharma, MSD, Novartis, Pfizer, Roche in Viartis.

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

Ljubljana, junij 2022

DEDNI RAK DOJK Program strokovnega srečanja, 23. junij 2022	
Moderator: Janez Žgajnar	
15.30-16.00	Zbiranje udeležencev
16.00-16.15	Uvod in povzetek genetskega dela novih smernic diagnostike in zdravljenja raka dojk (Mateja Krajc)
16.15-16.30	Genetsko testiranje pri dednem raku dojk (Srdjan Novaković)
16.30-16.45	Redki dedni vzroki raka dojk (Ana Blatnik, Ksenija Strojnik)
16.45-17.00	Predstavitev registra dednih rakov in analize rezultatov genetskih testiranj 1200 bolnic z rakom dojk (Marta Banjac, Simona Hotujec)
17.00-17.15	Preventivne mastektomije pri <i>BRCA</i> pozitivnih ženskah – slovenski rezultati (Janez Žgajnar)
17.15-17.30	Zaviralci PARP v zdravljenju razsejanega in zgodnjega raka dojk (Erika Matos)
17.30-17.45	Novosti na področju radioterapije pri <i>BRCA</i> pozitivnih bolnicah z rakom dojk (Tanja Marinko)
17.45-18.15	Odmor
Moderator: Mateja Krajc	
Predstavitev nove klinične poti/SOP-ja: vključitev genetskih svetovalcev v onkogenetsko obravnavo pacientov. Predstavitev dela rezultatov zaključnih nalog študija genomskega informiranja	
18.15-18.25	Analiza privolitvenih obrazcev ob genetskem testiranju (Tina Kerševan)
18.25-18.35	Kaskadno testiranje <i>BRCA</i> pozitivnih družin (Barbara Babuder)
18.35-18.45	Analiza hitre klinične poti - primer raka jajčnikov (Svetlana Novak)
18.45-18.55	Predstavitev napotitev pacientov, ki potrebujejo izvid za načrtovanje zdravljenja: nove kompetence DMS (Natalija Klopčič)
18.55	Razprava



Spomladansko strokovno srečanje Združenja za senologijo 2022

Dedni rak dojke

23. junij 2022
Kristalna palača, Ljubljana



DEDNI RAK DOJK Program strokovnega srečanja, 23. junij 2022	
Moderator: Janes, Zgajnar	
15:30-16:00	Zbiranje udeležencev
16:00-16:15	Uvod in povzetek genetskega dela novih smernic diagnostike in zdravljenja raka dojke (Mateja Krajc)
16:15-16:30	Genetiko testiranje pri dednem raku dojke (Srdjan Nisaković)
16:30-16:45	Redki dedni vzroki raka dojke (Ana Blaznik, Ksenija Strojnik)
16:45-17:00	Predstavitelji registra dednih rakov in analize rezultatov genetskih testiranj (Ivo Kolničar, raku dojke (Maja Banja, Simona Krušič))
17:00-17:15	Prievitvene možnosti pri BRCA pozitivnih ženskah - dojenčki (Ljiljana Zgajnar)
17:15-17:30	Zavlačilo PARP v zdravljenje razširjenega in zgodnjega raka dojke (Ljiljana Zgajnar)
17:30-17:45	Novosti na področju radioterapije pri BRCA pozitivnih bolnicah z rakom dojke (Tatjana Maršič)
17:45-18:00	Sklepi
Moderator: Mateja Krajc	
Predstavitelji nove klinične poti (CP) vključno s posrednim svetovanjem v onkogenetiki, ugotovitve pacientov, predstavitelji dela rezultatov različnih vrst biopsij, genetskega testiranja	
18:00-18:15	Analiza prvotnih oblikovnih genetskih testiranj (Tatjana Maršič)
18:15-18:30	Kazalniki testiranja BRCA pozitivnih žensk (Maja Banja, Simona Krušič)
18:30-18:45	Analiza hitre klinične poti - primer raka jajčnikov (Srdjan Nisaković)
18:45-19:00	Predstavitelji napredov pacientov, ki potrebujejo izvirno znanostno zdravljenje: nove kompetence DMS (Maja Banja, Simona Krušič)
19:00	Receptura

Povzetek genetskega dela novih priporočil diagnostike in zdravljenja raka dojke

Mateja Krajc



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

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

Version 2.2022 — March 9, 2022

NCCN.org

Continue

pri oblikovanju priporočil upoštevam oštevilo druge vire, predvsem pa pacientov osebno in družinsko anamnezo!

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

Prenova indikacij za napotitev na testiranje

- bolnica z rakom dojk, ki:
 - potrebuje izvid genetskega testiranja za načrtovanje sistemskega zdravljenja raka;
 - ima ob diagnozi ≤45 let;
 - ima trojno negativni karcinom dojk;
 - ima ≥2 primarna karcinoma dojk;
 - ima pozitivno družinsko anamnezo raka dojk, jajčnikov, pankreasa in/ali prostate;
 - ima histološko lobularni karcinom in je hkrati prisotna pozitivna družinska anamneza za difuzni karcinom želodca in/ali lobularni karcinom dojk;
 - ima osebno in/ali družinsko anamnezo mehokotkivnega sarkoma, osteosarkoma, primarnega tumorja CŽS in/ali adrenokortikalnega karcinoma, pred 46. letom starosti;
 - ima klinične znake neurofibromatoze tipa 1 (kožne neurofibrome, kožne madeže barve bele kave, lischeve nodule, optični gliom, pleksiformni neurofibrom...);
 - ima osebno anamnezo karcinoma endometrija in raka ščitnice in/ali makrocefalijo (≥58 cm) in/ali multiple gastrointestinalne hamartome in/ali prisotne dermatološke posebnosti



– druge indikacije za testiranje so navedene v priporočilih

poudarki

- okvare genov, ki ogrožajo za razvoj raka dojk – katere vključiti v nabor testiranih?
- programi kontrolnih preventivnih pregledov ter ukrepov, ki jih priporočamo nosilcem različnih dednih predispozicij
- odprta vprašanja na področju obravnave posameznikov z dedno predispozicijo za razvoj raka dojk

Olav A. B. Børst

Poleg do sedaj že vključenih genov *BRCA1/2*, v tem izvodu dodatno vključeni (sicer že dobro opredeljeni) geni:

ATM

CHEK2

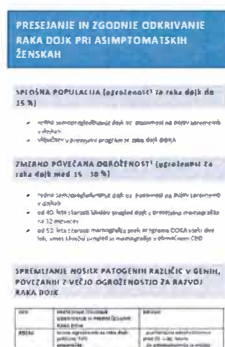
PALB2

STK11

CDH1

TP53

PEN



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

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

BRCA1

- Leta 1994 določena sekvenca gena
- 1/400 nosi okvaro v genu *BRCA1*
- Velika ogroženost z rakom dojk (72%) ter rakom jajčnikov (44%)
- Za nosilke značilna velika ogroženost za pojav trojno negativnega raka dojk**
- v večini populacij (tudi v Sloveniji) več primerov HBOC posledica zaročnih patogenih različic v genu *BRCA1* kot *BRCA2*

BRCA2

- Sekvenca določena leta 1995
- Velika ogroženost z rakom dojk (69%), nekoliko manjša ogroženost z rakom jajčnikov (17%)
- Ogroženost za razvoj širšega spektra rakov
- Moški nosilci bolj ogroženi z rakom dojk in rakom prostate**
- 1/800 v populaciji nosi okvaro v genu *BRCA2*

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

Olav A. B. Børst

GEN	PRESEJANJE/ZGOODNJE ODKRIVANJE in PREPREČEVANJE RAKA DOJK	DRUGO
BRCA1	ocena ogroženosti za raka dojke: približno 70% priporočila: samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojke klinični pregled dojke vsakih 6 mesecev od 25. leta* slikovne preiskave: *od 25. leta dalje: letni pregled dojke z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnevom menstrualnega ciklusa), *od 30. leta dalje: letno mamografija oz. <u>tomosinteza</u> glede na mnenje radiologa preventivni kirurški posegi: profilaktična <u>mastektomija</u> (z možnostjo rekonstrukcije)	profilaktična <u>adnektomija</u> med 35. – 40. letom do <u>adnektomije</u> je možno opravljati polletni ginekološki pregled s <u>transvaginalno</u> ultrazvokom in polletno določanje tumorskega markerja CA 125 (najbolje na 1. – 10. dan menstrualnega ciklusa), s pričetkom med 30. in 35. letom, oziroma 5-10 let prej, preden je za rakom jajčnikov zbolela najmlajša v družini (priporočilo ni podprto z dokazi) ob obremenitvi z rakom trebušne slinavke v družini možna vključitev v program <u>presejanja</u>/zgodnjega odkrivanja raka trebušne slinavke (raziskovalno) - v zelo redkih primerih možnost <u>autosomno</u> recesivne dedne bolezni <u>Fanconijske anemije</u> pri potomcih
BRCA2	ocena ogroženosti za raka dojke: približno 70% priporočila: samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojke klinični pregled dojke vsakih 6 mesecev od 25. leta* slikovne preiskave: *od 25. leta dalje: letni pregled dojke z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnevom menstrualnega ciklusa), *od 30. leta dalje: letno mamografija oz. <u>tomosinteza</u> glede na mnenje radiologa preventivni kirurški posegi: profilaktična <u>mastektomija</u> (z možnostjo rekonstrukcije)	profilaktična <u>adnektomija</u> med 40. in 45. letom do <u>adnektomije</u> je možno opravljati polletni ginekološki pregled s <u>transvaginalno</u> ultrazvokom in polletno določanje tumorskega markerja CA 125 (najbolje na 1. – 10. dan menstrualnega ciklusa), s pričetkom med 30. in 35. letom, oziroma 5-10 let prej, preden je za rakom jajčnikov zbolela najmlajša v družini (priporočilo ni podprto z dokazi) ob obremenitvi z rakom trebušne slinavke v družini možna vključitev v program <u>presejanja</u>/zgodnjega odkrivanja raka trebušne slinavke (raziskovalno) - možnost <u>autosomno</u> recesivne dedne bolezni <u>Fanconijske anemije</u> pri potomcih

Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojke. Ljubljana Onkološki inštitut Ljubljana, 2021

PROGRAM SPREMLJANJA ZA MOŠKE NOSILCE MUTACIJ NA BRCA1 ALI BRCA2

Rak dojke pri moškem je pri precejšnjem deležu bolnikov posledica dedovanja dedne nagnjenosti za razvoj bolezni. Največja je ogroženost moških, ki so nosilci patogenih različic gena **BRCA2**. Za nosilce patogenih različic genov **BRCA1/BRCA2** navajamo tudi priporočila za spremljanje, za nosilce drugih zarodnih patogenih različic, povezanih z večjo ogroženostjo, pa priporočamo spremljanje glede na sklep konzilija MDT.

- redno samopregledovanje dojke oz. pozornost na pojav sprememb v dojkah s pričetkom pri 35. letih;
- letni klinični pregled dojke, prvi pregled pri 35. letih;
- po 40. letu starosti za nosilce mutacije **BRCA2** (nosilci **BRCA1** se spremljajo glede na mnenje konzilija oz. klinika, ki jih obravnava): merjenje PSA enkrat letno (po predhodnih navodilih: preiskovanec se vzdrži ejakulacije (spolnih odnosov) 24 ur pred odvzemu vzorca krvi; če je imel preiskovanec v roku 6 tednov predhodno vnetje prostate ali rektalni pregled, se ponudi novi datum); PSA nad 3 ng/ml - napotitev k urologu.

Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojke. Ljubljana Onkološki inštitut Ljubljana, 2021

ATM

patogene različice v heterozigotni obliki v splošni populaciji prisotne pri približno 1% več hormonsko odvisnih rakov
 rahlo povečana ogroženost za razvoj raka jajčnikov, nekaj več tudi raka trebušne slinavke, morda raka prostate – ni dobro opredeljenih priporočil za preventivne ukrepe bialelne okvare – ataksija teleangiektazija!
 kljub pomislekom glede škodljivih učinkov ionizirajočega sevanja slikovnih preiskav in obsevanja ne odsvetujemo!

ATM	• Evidence for increased risk: Strong • Absolute risk: 15-40%^{3,4} • Management:⁵ • Screening: Annual mammogram with consideration of tomosynthesis and consider breast MRI with contrast starting at age 40 y.o. • Risk reduction: Evidence insufficient for RRM, manage based on family history	• Evidence for increased risk: Strong • Absolute risk: <3%⁵⁻⁷ • Management:⁸ • Risk reduction: Evidence insufficient for RRSQ, manage based on family history	Pancreatic cancer • Evidence for increased risk: Strong • Absolute risk: ~5-10% • Management: Screening mutation carriers with a family history of pancreatic cancer. See PANC 3 Prostate cancer • Unknown or insufficient evidence
------------	--	--	---

Comments: Counsel for risk of autosomal recessive condition in offspring. Heterozygous ATM mutation should not lead to a recommendation to avoid radiation therapy at this time. See Discussion for information regarding the c.727T>G variant.

Doc: A. Stank

ATM

ocena ogroženosti za raka dojke: 15-40 %

priporočila:
 samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojke
 klinični pregled dojke vsakih 6-12 mesecev od 40. leta*
 slikovne preiskave:
 od 40. leta dalje letni pregled dojke z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnevom menstrualnega ciklusa) ter letno mamografija oz. tomosinteza glede na mnenje radiologa**
 preventivni kirurški posegi: ne priporočamo oz. v odvisnosti od družinske anamneze raka dojke in osebnih dejavnikov ogroženosti

- blago povečana ogroženost za razvoj raka jajcevodov/jajčnikov, preventivne ukrepe priporočamo ob upoštevanju družinske obremenitve s tem rakom
 - ob obremenitvi z rakom trebušne slinavke v družini možna vključitev v program presejanja/zgodnjega odkrivanja raka trebušne slinavke (raziskovalno)
 - možnost autosomno recesivne dedne bolezni ataksije teleangiektazije pri potomcih

Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojke. Ljubljana Onkološki inštitut Ljubljana, 2021

CHEK2

- ogrožajoče tako redke drugačnosmislne različice kot tiste, ki povzročijo izgubo funkcije proteina
- več hormonsko odvisnih rakov
- ogroženost tudi za razvoj raka debelega črevesa in moškega raka dojk, morda tudi raka prostate, a priporočil za preventivno ukrepanje večinoma ni
- več obojestranskega raka dojk? zgodnejše diagnoze?

CHEK2 • Evidence for increased risk: Strong (with predisposition to ER+ disease) • Absolute risk: 15-40%^{30,33} • Management:³ ➤ Screening: Annual mammogram with consideration of tumescent/aspirate and consider breast MRI with contrast starting at age 40 yr³⁴ ➤ Risk reduction: Evidence insufficient for RRM; manage based on family history	• Evidence for increased risk: None	Colon cancer • See SCQ3 Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal
Comments: Risk data are based only on frameshift pathogenic/likely pathogenic variants. The risk for most missense variants are unclear but for some pathogenic/likely pathogenic variants, such as the Y57T, the risk for breast cancer appears to be lower. Management should be based on best estimates of cancer risk for the specific pathogenic/likely pathogenic variant.		

Dir: A. Blasi

CHEK2

ocena ogroženosti za raka dojk: 15-40 %

priporočila:

samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojk
 klinični pregled dojk vsakih 6-12 mesecev od 40. leta*
 slikovne preiskave: od 40. leta dalje letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnem menstruacijskega ciklusa) ter letno mamografija oz. tomošinteza glede na mnenje radiologa**
 preventivni kirurški posegi: ne priporočamo oz. v odvisnosti od družinske anamneze raka dojk in osebnih dejavnikov ogroženosti

- priporočamo kolonoskopijo okoli 40. leta, nadaljnje kolonoskopske preglede pa v odvisnosti od izvida in mnenja kolonoskopista, načeloma vsaj vsakih pet let

Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojk: Ljubljana Onkološki inštitut Ljubljana, 2021

PALB2

partner and localizer of BRCA2

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

dober odgovor na zdravljenje s PARP inhibitorji

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

heterozigoti prenašalci oblike Fanconijev anemije

PALB2 • Evidence for increased risk: Strong • Absolute risk: 41-60%^{17,18,35} • Management:³ ➤ Screening: Annual mammogram with consideration of tomosynthesis and breast MRI with contrast at 30 yr³⁶ ➤ Risk reduction: Discuss option of RRM	• Evidence for increased risk: Strong • Absolute risk: 3-5%^{17,18,37} • Management:³ ➤ Risk reduction: Evidence insufficient; manage based on family history	Pancreatic cancer • Evidence for increased risk: Limited • Absolute risk: 5-10% • Management: Screening mutation carriers with a family history of pancreatic cancer, see ENNC-A Other cancers • Unknown or insufficient evidence
Comments: Counsel for risk of autosomal recessive condition in offspring		

Dir: A. Blasi

PALB2

ocena ogroženosti za raka dojk: 40-60%

priporočila:

samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojk
 klinični pregled dojk vsakih 6-12 mesecev od 30. leta*
 slikovne preiskave: od 30. leta dalje letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnem menstruacijskega ciklusa) ter letno mamografija oz. tomošinteza glede na mnenje radiologa
 preventivni kirurški posegi: načeloma ponudimo možnost profilaktične obojestranske mastektomije ob upoštevanju družinske anamneze raka dojk in osebnih dejavnikov ogroženosti

- blago povečana ogroženost za razvoj raka jajcevodov/jajčnikov, preventivne ukrepe priporočamo ob upoštevanju družinske obremenitve s tem rakom
 - ob obremenitvi z rakom trebušne slinavke v družini možna vključitev v program preseganja/zgodnjega odkrivanja raka trebušne slinavke (raziskovalno)
 - možnost avtosomno recesivne dedne bolezni Fanconijev anemije pri potomcih

Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojk: Ljubljana Onkološki inštitut Ljubljana, 2021

STK11

- značilna pigmentacija kože in sluznic v odrasli dobi zbledi
- hamartomski Peutz-Jeghers polipi najpogostejši v tankem črevesu – možni zapleti
- velika ogroženost za raka debelega črevesa in danke, želodca, trebušne slinavke, **dojke (32-54%)**, jajčnikov, materničnega vratu
- pojavnost ocenjena na 1/28000-1/250000

STK11	• Evidence for increased risk: Strong • Absolute risk: 40-60%^{37,33} • Management: • Screening: See NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal - Peutz-Jeghers syndrome • Risk reduction: Evidence insufficient for RRM, manage based on family history	• Evidence for increased risk: Strong (non-epithelial ovarian tumors) • Absolute risk: >10% • Management: See NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal - Peutz-Jeghers syndrome	• Evidence for increased risk: Very strong • Absolute risk: >15% • Management: Screening: see PANCA
-------	---	---	--

Comments: The precise risk estimates for pancreatic cancer for STK11 should be interpreted with caution given the relative paucity of data.

Diag: A. Blasko

STK11

ocena ogroženosti za raka dojke: 32-54%

priloga:

samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojke
klinični pregled dojke vsaj 6-12 mesecev od 30. leta*
slikovne preiskave:
od 30. leta dalje letni pregled dojke z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnevi menstrualnega ciklusa) ter letno mamografija oz. ~~tomografija~~ glede na mnenje radiologa
preventivni kirurški posegi: načeloma ponudimo možnost profilaktične obojestranske ~~mastektomije~~ ob upoštevanju družinske anamneze raka dojke in osebnih dejavnikov ogroženosti

- povečana ogroženost za pojav raka trebušne slinavke, raka debelega črevesa, raka tankega črevesa, raka želodca, raka materničnega vratu, tumorjev jajčnikov
- kontrolni pregledi oz. obravnava v terciarni ustanovi pri specialistih za sindrom ~~Peutz-Jeghers~~

Priloga diagnostike in zdravljenja raka dojke, Ljubljana Onkološki inštitut Ljubljana, 2021

CDH1

- predispozicija za razvoj difuznega raka želodca
- difuzni rak želodca do 80 leta – 70% nosilcev, 56% nosilk
- **lobularni karcinom dojke – 42% nosilk**
- povezava z razcepom ustnice/neba
- priporočljiva preventiva gastrektomija, spremljanje z gastroskopijami manj zanesljivo, a se izboljšuje
- genotip-fenotip korelacije!

CDH1	• Evidence for increased risk: Strong (with predisposition to lobular disease) • Absolute risk: 41-60%²⁸⁻³¹ • Management: • Screening: Annual mammogram with consideration of tomography and contrast breast MRI with contrast starting at age 30 y⁴ • Risk reduction: Evidence insufficient for RRM, manage based on family history	• Evidence for increased risk: None	• Hereditary diffuse gastric cancer • See NCCN Guidelines for Genetic Cancer: Principles of Genetic Risk Assessment for Gastric Cancer
------	--	---	---

Comments: There is controversy over how to manage gastric cancer risk in individuals with pathogenic/likely pathogenic variants in CDH1 in the absence of a family history of gastric cancer. However, one small study found that >50% of such individuals had gastric cancer identified at the time of risk-reducing total gastrectomy (Jacobs MF, et al. Gastroenterology 2019; 157: 87-96). Cleft lip with or without cleft palate has been associated with CDH1 pathogenic/likely pathogenic variants (Freilough T, et al. J Med Genet 2006;43:138-142).

Diag: A. Blasko

CDH1

ocena ogroženosti za raka dojke: 42%, povečana je

predvsem ogroženost za razvoj ~~lobularnega~~ raka dojke

priloga:

samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojke
klinični pregled dojke vsaj 6-12 mesecev od 30. leta*
slikovne preiskave: od 30. leta dalje letni pregled dojke z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnem menstrualnega ciklusa) ter letno mamografija oz. ~~tomografija~~ glede na mnenje radiologa
preventivni kirurški posegi: načeloma ponudimo možnost profilaktične obojestranske ~~mastektomije~~ ob upoštevanju družinske anamneze raka dojke in osebnih dejavnikov ogroženosti

- možnost profilaktične ~~gastrektomije~~, po možnosti med 18. in 40. letom
- možnost spremljanja z rednimi gastroskopijami vsaj 6-12 mesecev, ob tem naključni odvzemi več vzorcev želodčne sluznice

Priloga diagnostike in zdravljenja raka dojke, Ljubljana Onkološki inštitut Ljubljana, 2021

TP53

- velika ogroženost za razvoj raka – za ženske dosega do starosti 100%, a morda precej manj?
- naipogostejši raki: premenopavzalnirak dojke, osteosarkom, mehko tkivni sarkomi, levkemija, možganski tumor, adrenokortikalni karcinom
- 1/20000-1/5000, po podatkih iz baz genomov zdravih preiskovancev – 1/4500?
- AD dedovanje, a veliko de novo okvar – 7-20%, negativna družinska anamneza!
- nekateri okvari bolj ogrožajoče od drugih
- večja dovzetnost za škodljive učinke sevanja in citotoksičnih snovi

NCCN Guidelines Version 2.2021
Li-Fraumeni Syndrome Management

BREAST CANCER RISK FOR WOMEN

- Breast awareness* starting at age 18 y.
- Clinical breast exam, every 6-12 mo, starting at age 25 y*
- Breast screening:
 - Age 20-25 y, annual breast MRI* screening with contrast and mammogram with consideration of tomography.
 - Age 26-75 y, annual breast MRI* screening with contrast and mammogram with consideration of tomography.
 - Age >75 y, management should be considered on an individual basis.
- For women with a TP53 pathogenic/likely pathogenic variant who are treated for breast cancer, and who have not had a bilateral mastectomy, screening with annual breast MRI and mammogram with consideration of tomography should continue as described above.
- Clinical breast exam, every 6-12 mo, starting at age 25 y*
- Discuss option of risk-reducing mastectomy.

Counseling should include a discussion regarding degree of protection, reconstruction options, and risks. In addition, the family history and residual breast cancer risk with age and the expectancy should be considered during counseling.

Address psychosocial and quality of life aspects of undergoing risk-reducing mastectomy.

OTHER CANCER RISKS

- Comprehensive physical exam including neurologic examination with high index of suspicion for rare cancers and second malignancies in cancer survivors every 6-12 mo.
- Colorectal and upper endoscopy every 2-4 y starting at 25 y or 8 y before the earliest known colon cancer in the family (whichever comes first).
- Annual dermatologic examination starting at 18 y.
- Annual white blood cell (WBC) (category 2B).
- Annual brain MRI (category 2B) may be performed as part of the whole body MRI or as a separate exam.

© 2021 A. B. B. B.

TP53

ocena ogroženosti za raka dojke: več kot 60%, nosilke pogostejše zbolevaljo pred 30. letom

priloga: samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojke

klinični pregled dojke vsakih 6 mesecev od 20. leta*

slikovne preiskave:

- od 20. leta dalje: letni pregled dojke z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnem menstrualnega ciklusa),
- zaradi občutljivosti na škodljive učinke ionizirajočega sevanja mamografije načeloma ne priporočamo

preventivni kirurški posegi: profilaktična mastektomija (z možnostjo rekonstrukcije)

- povečana ogroženost za pojav mehko tkivnih in kostnih sarkomov, karcinoma skorje nadlednične, možganskih tumorjev in številnih drugih rakov

- občutno večja verjetnost pojava raka že v otroškem obdobju

- večja dovzetnost za škodljive učinke ionizirajočega sevanja in določenih citostatikov

- kontrolni pregledi oz. obravnava v terciarni ustanovi pri specialistih za sindrom Li-Fraumeni

Priloga diagnostike in zdravljenja raka dojke. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2021

PTEN

- raznolika in multisistemska AD dedna bolezen – združuje syn Cowden, syn Bannayan-Riley-Ruvalcaba, s PTEN povezan syn Proteus
- povečana ogroženost za razvoj raka dojke (67-85%), ščitnice, ledvic, telesa maternice, malignega melanoma, raka debelega črevesa in danke – prisotnost polipov različnih histoloških tipov!
- značilne kožne spremembe (trihilepmi, akralna keratoza, papilomatozne lezije); številni različni benigni tumorji (lipomi, miomi, možganski tumorji)
- makrocefalija, pri nekaterih nosilcih intelektualna manjmožnost oz. motnja avističnega spektra
- pojavnost 1/200000 – podcenjena?
- raznoliki/se neusklajeni programi spremljanja!

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

BREAST CANCER RISK FOR WOMEN

- Breast awareness* starting at age 18 years.
- Clinical breast exam, every 6-12 months, starting at age 25 years or 5-10 years before the earliest known breast cancer in the family (whichever comes first).
- Breast screening:
 - Annual mammography with consideration of tomography and breast MRI screening with contrast starting at age 30-35 years or 5-10 years before the earliest known breast cancer in the family (whichever comes first).
 - Age 25-75 years, management should be considered on an individual basis.
- For women with a PTEN pathogenic/likely pathogenic variant who are treated for breast cancer, and have not had a bilateral mastectomy, screening with annual mammography with consideration of tomography and breast MRI should continue as described above.
- Clinical breast exam, every 6-12 months, starting at age 25 years or 5-10 years before the earliest known breast cancer in the family (whichever comes first).
- Discuss option of risk-reducing mastectomy.
- Counseling should include a discussion regarding degree of protection, reconstruction options, and risks. In addition, the family history and residual breast cancer risk with age and the expectancy should be considered during counseling.
- For endometrial cancer screening*, consider starting at age 35 years.
- Encourage patient education and prompt response to symptoms (eg, abnormal bleeding). Patients are encouraged to keep a calendar in order to identify irregularities in their menstrual cycle.
- Because endometrial cancer can often be detected early based on symptoms, women should be educated regarding the importance of prompt reporting and evaluation of any abnormal uterine bleeding or postmenopausal bleeding. The evaluation of these symptoms should include endometrial biopsy.
- Endometrial cancer screening does not have proven benefit in women with CSPTEN. However, endometrial biopsy is both highly sensitive and highly specific as a diagnostic procedure. Screening via endometrial biopsy every 1 to 3 years can be considered.
- Transvaginal ultrasound to screen for endometrial cancer in postmenopausal women has not been shown to be sufficiently sensitive or specific as to support a positive recommendation, but may be considered at the clinician's discretion. Transvaginal ultrasound is not recommended as a screening tool in premenopausal women due to the wide range of endometrial stripe thickness throughout the normal menstrual cycle.
- Discuss option of hysterectomy* upon completion of childbearing and counsel regarding degree of protection, extent of cancer risk, and reproductive desires.
- Address psychosocial and quality of life aspects of undergoing risk-reducing mastectomy and/or hysterectomy.

© 2021 A. B. B. B.

PTEN

ocena ogroženosti za raka dojke: 50-85%

priloga: samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojke

klinični pregled dojke vsakih 6-12 mesecev od 30. leta*

slikovne preiskave:

- od 30. leta dalje letni pregled dojke z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnem menstrualnega ciklusa) ter letno mamografija oz. tomografija glede na mnenje radiologa

preventivni kirurški posegi: načeloma ponudimo možnost profilaktične obojestranske mastektomije ob upoštevanju družinske anamneze raka dojke in osebnih dejavnikov ogroženosti

- povečana ogroženost za pojav raka ščitnice, raka telesa maternice, raka ledvic, najverjetneje tudi raka debelega črevesa in melanoma

- kontrolni pregledi oz. obravnava v terciarni ustanovi pri specialistih za sindrom s PTEN povezanih hamartomov oz. sindrom Cowden

Priloga diagnostike in zdravljenja raka dojke. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2021

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



XGEVA® 120 mg raztopina za injiciranje (denosumab) – SKRAJŠAN POTZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVI. A
Simo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem si preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

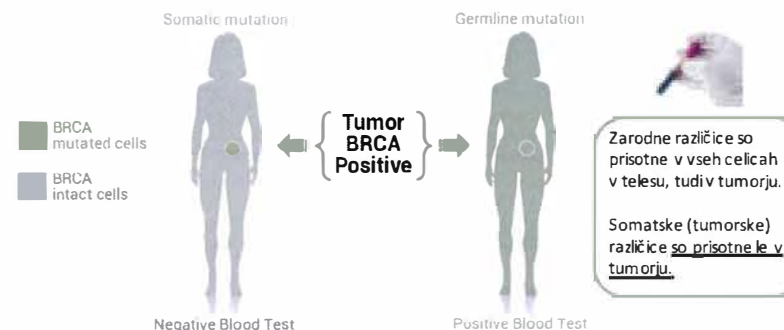


GENETSKO TESTIRANJE PRI DEDNEM RAKU DOJK

Srdjan Novaković



Molekularna diagnostika v onkologiji: določanje zarodnih različic



S. NOVAKOVIĆ



Dedni rak dojke

- Pet do deset odstotkov vseh rakov dojke je podedovanih, večinoma zaradi patogenih in verjetno patogenih različic (mutacij) v genih *BRCA1* ali *BRCA2*.
- Patogene različice v drugih genih z visokim do zmernim tveganjem, kot so *TP53*, *PALB2*, *PTEN*, *CHEK2* in *ATM*, povzročajo manjši odstotek raka dojke in v nekaterih primerih raka jajčnikov, prostate ali trebušne slinavke.
- Po NCCN smernicah so z zmernim do visokim tveganjem za zbolevanjem za rakom dojke prepoznani sledeči geni: *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDN1*, *CHEK2*, *NF1*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11* in *TP53*.

S. NOVAKOVIĆ



Nekateri dedni sindromi povezani z rakom dojke

- Dedni sindrom raka dojke in/ali jajčnikov – *BRCA1/2*
- Li-Fraumeni – *TP53*,
- Cowden – *PTEN*,
- Peutz-Jeghers – *STK11*,
- Ataxia –teleangiectasia – *ATM*
- Muir-Torre – *MSH2*, *MLH1*,

S. NOVAKOVIĆ

Potek testiranja oseb s sumom na dedni rak dojk in/ali jajčnikov¹



S. ΝΟΥΒΑΚΟΝΙĆ

Izvid molekularno genetske preiskave: genotipizacija dednih sprememb

ACMG STANDARDS AND GUIDELINES

Genetics
in Medicine[illegible]

Izvid molekularno genetske preiskave: genotipizacija dednih sprememb

Sequencing DNA: Illumina, BWA, Bowtie2, GATK

NGS sekveniranje s kompleksno TruSight Sequencing (na GATK, Illumina) vseh vzorcev in oblikovanih regij (1-25 re stran od klona); uporabljen referenčni genom hg19. Pri 65% analiziranih regij genov je zagotovljena 2-40-kratna pokritost raka raznih ozi. (Laboratorijska obdelava) in specifičnost metode glede na sekveniranje po Sangerju za patogene različice v genih BRCA1 in BRCA2 je 100%. Preskrbet večjih delavskih aplikacij smo analizirali s programiranim orodjem GATK, med drugim (US Medical Systems).

Analizirani geni: BRCA1 (LRG_2521), BRCA2 (LRG_2521), BRCA1 (LRG_3001), CHEK2 (LRG_3021), EPCAM (LRG_2111), MMR1 (LRG_2141), MSH2 (LRG_2141), MSH6 (LRG_2141), NF1 (LRG_2141), NF2 (LRG_1811), PALB2 (LRG_3001), PM22 (LRG_1811), PTEN (LRG_3111), RAD51 (LRG_3141), RAD51 (LRG_3141), STK11 (LRG_3141), TP53 (LRG_3021).

Če imate izsleditve, v genih na lahko prazne redke genske spremembe kot so specifične varietne, invarietne in varietne v regulatornih regijah, ki jih ni mogoče zaznati s standardnimi metodami. Preskrbet pseudogenov lahko zajame odstopajoče različice v velikih delavskih aplikacijah in v dolžinskih genih. Patogene različice polimorfizmov na mestih, kjer navedejo primari in GG-bogane regije v dolžinskih genih lahko zmanjšajo desetero različice v tem genu. Pri bolnikih s hereditarno obliko bolezni in pri osebah, ki so prejele ali genotipizirajo kotnega raka (KR), navedeni testirani vzorca krvi ne odražajo navedene genotipske statusa genotipske - nekatere mutacijske genske (navedene) je lahko eden izmed sprememb v KLA obdelave.

Seznam vseh genov vključenih v komplet je dosegljiv preko spletne strani OI. (http://www.onko-lj.si) ali ne OOIleku za molekularno diagnostiko.

Dodatne opombe:

Nukleotidne različice so klasificirane v pet razredov glede na klinično pomembnost (Pion et al. 2008; Richards et al. 2015). Na zvezi so navedene patogene različice (razred 5), vogene patogene različice (razred 4) in različice nevarnega kliničnega pomena (VUS, razred 3). Klinično nevarne različice - verjetno, benigno različice (razred 2) in benigno različice (razred 1) niso navedene na zvezi, saj po področju z literature in posameznih baz, ne prevladuje oglednosti za razred raka pri postizemsku.

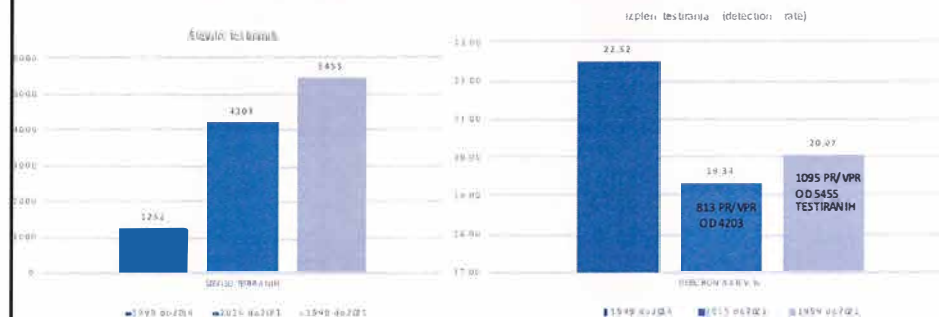
Literatura:

Pion, S. E. et al. (2008) "Sequence variant classification and reporting recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results", *Human Mutation*, 29(11), pp. 1262-1291. doi: 10.1002/humu.20890
Richards, S. et al. (2015) "Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology", *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 17(5), pp. 405-424. doi: 10.1038/gim.201530

Analizirani geni.

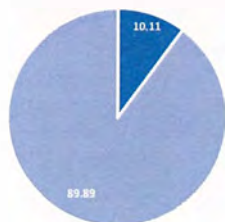
Če je izvid negativen, nismo odkrili klinično pomembnih različic v enem izmed teh genov.

Število testiranih oseb s sumom na dedni rak dojk in/ali jajčnikov



S. NOVAKOVIČ

Delež nosilcev patogenih/verjetno patogenih različic povezanih z dednim sindromom raka dojk in/ali jajčnikov med zdravimi osebami s pozitivno družinsko anamnezo, ob prvem testiranju v družini

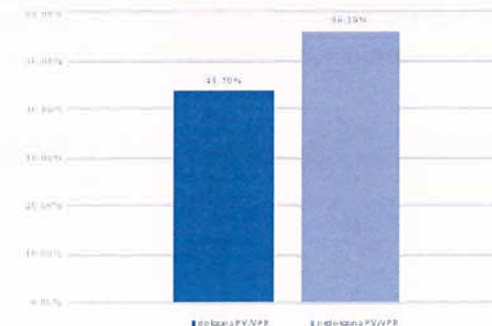


dokazana PV/VPR

N = 920

S. NOVAKOVIČ

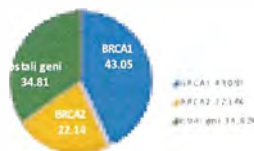
Delež nosilcev patogenih/verjetno patogenih različic v genih BRCA1 in BRCA2 na osnovi testiranja na znano družinsko različico



N = 1840

S. NOVAKOVIČ

SKUPAJ V % PR/VPR PO GENIH
OD 1999-2021



S. NOVAKOVIĆ

	BRCA1	BRCA2
PR	3550	4196
VPR	302	367
VUS	3373	6144

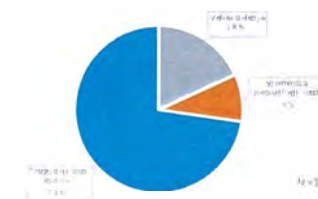
S. NOVAKOVIĆ

Cancer Type	Percentage
CHOC2	26.80%
ATM	19.43%
PAIR2	13.96%
BRCA1	6.25%
BRCA2	4.51%
BRCA3	3.89%
BRCA4	3.55%
BRCA5	3.18%
BRCA6	2.83%
BRCA7	2.48%
BRCA8	2.13%
BRCA9	1.78%
BRCA10	1.43%
BRCA11	1.08%
BRCA12	0.73%
BRCA13	0.38%
BRCA14	0.03%

CHD 18.00%, 95% (1.6-3.4)	FAH 1.62%	MDM 4.59%	NR 0.14%	SACTIC 3.60%	HPH 1.20%	CHD 1.33%	APC 0.80%
FMG 0.42%	TSY 3.13%	PRB 2.84%	NR 1.00%	RM 1.04%	7up 0.74%	MSD 0.43%	MSH 0.37%
CHD 0.20%	HPH 0.21%	9046C 0.21%	DB 1.31%	MS 0.46%	APL 0.35%	SAF 0.35%	22ABW 0.26%
MDM 0.20%	NR 0.19%	9046C 0.19%	MS 0.16%	MS 0.16%	MS 0.16%	MS 0.16%	MS 0.16%

S. NOVAKOVIĆ

gen	CHGVs	pHGVS
BRCA	c.121dupC	p.(His141Profs*25)
	deleccia exons 4-13	?
	Deleccia dele ex10 vključno z ex12	?
	c.4983_4986delTTCA	p.(Tyr1661*)
PALB1	c.6100delinsTA	p.(Arg2034*)
	c.6421_6424dupGGTT	p.(Ser2142Trpfs*6)
	c.6445_6446delAT	p.(Ile2149*)
	c.8423_8427delinsA	p.(Leu2808Glnfs*12)
	c.8487+2T>G	p.?
	c.8808delG	p.(Asn2937Metfs*39)



S. NOVAKOVIĆ



Zaključek

Testiranje v družinah z dednim sindromom raka dojke in/ali jajčnikov je usmerjeno na odkrivanje patogenih različic v genih BRCA1/2 ter testiranje drugih zelo penetrantnih, vendar redkeje mutiranih genov.

- Genetsko testiranje za zarodne različice je ključ za:
 - natančno oceno tveganja za nastanek raka
 - učinkovito genetsko svetovanje
 - ustrezno zdravstveno spremljanje
 - ustrezno zdravljenje DNA
- Različice z nejasnim kliničnim pomenom je potrebno obravnavati previdno in jih ustrezno klasificirati.
- Med genetskih testom lahko najdemo različice, ki niso povezane s pacientovo klinično sliko = naključne najdbe.

tablete 100 mg
tablete 150 mg

Prvi in edini zaviralec PARP
odobren za 4 različne
lokalizacije tumorjev^{1-5*}

RAK TREBUŠNE SLINAVKE

**RAK
DOJK****RAK
PROSTATE**

LYNPARZA 100 mg filmsko obložene tablete
LYNPARZA 150 mg filmsko obložene tablete

SESTAVA: Ena, filmsko slozokometa, tabela za vsebuje 100 mg olaparib ali 150 mg olaparib **INDIKCIJE:** **Rak jajnikov:** 1. Zdravilo *lynpazara* za *epidindicirano monoterapijo* - zdravilno učinkovito zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim istidom, III in IV FIGO) epitelijem raka, visokega gradnja jajnikov, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo, pri katerih je prilo do ponovitve epitelijnega raka visokega gradnja jajnikov, javecivov ali primarnega neoplasma raka, ob uveljavljeni platiniki, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo, pri katerih je rak povezan s pozitivnim stanjem pomanjkanja homologe rekombinacije (HRD – homologous recombination deficiency), opredeljen z mutacijo gena *BRCA1/2* in/ali genotipsko nestabilnostjo. **Rak dojke:** zdravilo *lynpazara* je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnic z *germinalno mutacijo* gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativnega lokalno napredovalca, ali metastatskega raka dojke. Bolniki morajo biti prehodno zdravljeni z anti-her2 terapijo in taksonami v okviru lokalno duvarnega zdravljenja ali zdravljenja metastatske bolezni, razen če za zdravljenje niso primerni. Pri bolnikih, ki imajo rak dojke s pozitivnimi homonskim znakovim profilom, je treba upoštevati tudi predhodno hormonsko zdravljenje ali, na njem, ali morajo bolniki veljati za neprimerni za hormonsko zdravljenje. **Adenokarcinom trebušne slinavke:** Zdravilo *lynpazara* je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnic z *germinalno mutacijo* gena *BRCA1/2*, ki imajo napredoval ali napredoval po najmanj 16 tednih zdravljenja s platinino v shemi prve linije kemoterapije. **Rak prostate:** zdravilo *lynpazara* je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate in mutacijami gena *BRCA1/2* (germinalnim ali somatskim), pri katerih je bolezen napredovala po predhodni terapiji, ki je vsebovala novo hormonsko zdravljenje. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Priporočeni odmerek zdravila *lynpazara* je 100 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 200 mg), 100 mg tablete so na voljo za zmanjšanje odmerka. Bolnice s ponovitvijo raka jajnikov morajo začeti zdravljenje z zdravilom *lynpazara* za napredovanje v 8 tednih po zadnjem odmerku s šeme zdravljenja na osnovi platinice. Če je zdravljenje *lynpazara* upoštevajo v kombinaciji z bevacizumabom za prvo linijo zdravljenega zdravljenja po dokončanju prve linije zdravljenja na osnovi platinice in z bevacizumabom, je odmerek bevacizumaba 15 mg/kg enkrat na 3 tedne. Glejte celotno informacijo o zdravilu za bevacizumab. Zdravljenje ponovnice raka jajnikov, raka dojke, adenokarcinoma trebušne slinavke in raka prostate je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni, ali nesprejemljive toksičnosti. Pri raku prostate je treba pri bolnikih, ki niso bili prej kirurško kastrirani, nanehati v 2 mesecih naskočiti z analogom luteinizirajočega hormona sproščajočega hormona. Zdravljenje prve linije raka jajnikov in pri prvih linijah zdravljenega zdravljenja, HRD-pozitivnega napredovalnega raka jajnikov, ki kombinaciji z bevacizumabom je priporočljivo nadaljevati do radiološkega napredovanja, bolezni ali nesprejemljive toksičnosti do največ 2 leti, če po 2 letih ni radiološkega znaka bolezni. V primeru, znakov bolezni po 2 letih, se lahko zdravljenje nadaljuje če bi le to po mnenju zdravnika. 1) ko klinično za bolnice. Glejte informacije o zdravilu bevacizumab za priporočeno celotno trajanje zdravljenja največ 15 mesecev, vključno z obdobji v kombinaciji s kemoterapijo in kot zdravljenju zdravljenju. V primeru potrebe po zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov je priporočeno zmanjšanje odmerka na 250 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 500 mg), če je potrebno se dodatno zmanjšanje odmerka, je priporočljivo zmanjšanje odmerka na 100 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniku odmerku 400 mg). Zdravljenje z zdravilom *lynpazara* mora ustvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Mutacijsko stanje *BRCA* mora določiti izkušeni laboratorij z validirano testno metodo. Genetsko svetovanje bolnikom z mutacijami *BRCA* je treba opraviti v skladu z lokalnimi predpisi. Zdravilo *lynpazara* se lahko pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično insuficienco (creatinin $\geq 1,5$ do 80 ml/min) uporablja brez prilagoditve odmerka. Pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično insuficienco (creatinin $\geq 1,5$ do 80 ml/min) je priporočeno odmerek 200 mg dvakrat na dan. Uporaba zdravila se pri bolnikih s hudo ali končno odpovedjo ledvic (creatinin $\geq 3,0$ ml/min) ne priporoča, kar varnost in farmakokinetika, pri tej skupini bolnikov nista bili raziskani. Zdravilo *lynpazara* je za oralno uporabo. Tablete zdravila *lynpazara* je treba popiti cel in se jih ne sme krčiti, drobiti, raztaplati ali lomiti. Lajsko se je treba izogibati gladi in obroku.

[illegible]

* Zdravilo Lynparza še ni razviziščeno na isto zdravlje za naslednje indikacije: rak dojke, prostate in trebušne slinavke ter v kombinaciji z bevacizumabom za zdravljenje raka jajčnikov. PARP – poli (ADP-riboza) polimeraza.

1. <https://www.ema.europa.eu/en/news/znajdnosti-zdravil-na-laparoskopsko-dostopano-25-5-2022>, 2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rubraca>, dostopano 25.5.2022, 3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula>, dostopano 25.5.2022, 4. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talzena>, dostopano 25.5.2022, 5. <https://www.ema.europa.eu/en/news/recommended-approach-ovarian-cancer-2022>, dostopano 25.5.2022.

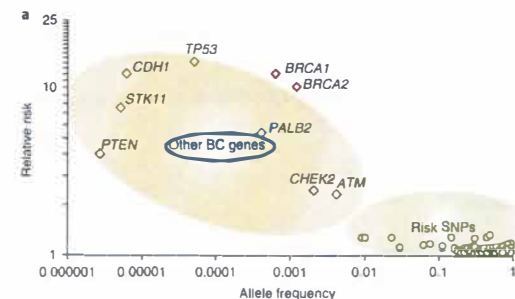
Samo za strokovno javnost
Datum priprave gradiva: junij 2022.

Redki dedni vzroki raka dojk

Ana Blatnik, Ksenija Strojnik

Spomladansko srečanje Združenja za senologijo, 23.6.2022

Rak dojk – dedna nagnjenost



Cancer genetics, precision prevention and
a call to action

Clare Turnbull^{1,2,3,4,5}, Anil Sud⁶ and Richard S. Houlston^{1,2}

Redki dedni vzroki raka dojk – novejša dognanja

- geni, povezani predvsem z ogroženostjo za razvoj raka dojk
- geni, povezani z dednimi sindromi, ki ogrožajo za razvoj raka
- kandidatni geni – brez priporočil za spremljanje
- rak dojk v sklopu genetskih sindromov, ki z njim niso dokazano povezani

Geni, povezani predvsem z ogroženostjo za razvoj raka dojk – *BARD1*

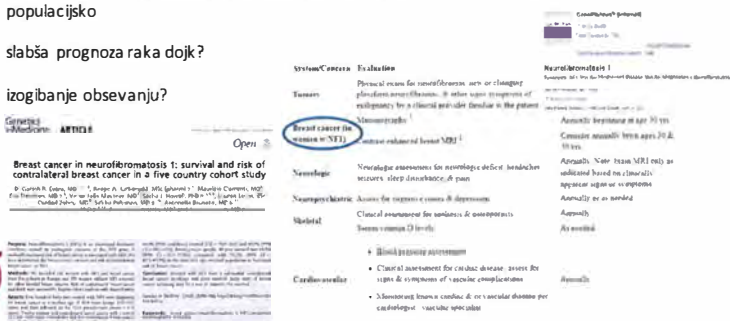
- BRCA1-associated RING domain protein 1
- heterodimer BRCA1-BARD1 udeležen v procesu homologne rekombinacije in ubikvitinacije
- novejše raziskave kažejo, da so nosilke zmerno ogrožene za razvoj raka dojk (OR: 2.09; 95% CI, 1.35–3.23; $P=0.00098$ za LoF različice; Dorling et al. in Hu et al., 2021, NEJM)
- povezava s trojno negativno boleznijo
- v RDR tri patogene različice v treh družinah

BARD1	Evidence of increased risk: No established association	Other cancers • Unknown or insufficient evidence
• Absolute risk: 15%–40%¹⁴ • Management: ↳ Screening: Annual mammogram with consideration of tomoxifen and consider breast MRI with contrast starting at age 40 y¹⁴ ↳ Risk reduction: Evidence insufficient for RRM manage based on family history • Strength of evidence: Strong for triple-negative disease^{15,16}		

Genetic Family
High-Risk Assessment:
Breast, Ovarian, and Pancreatic

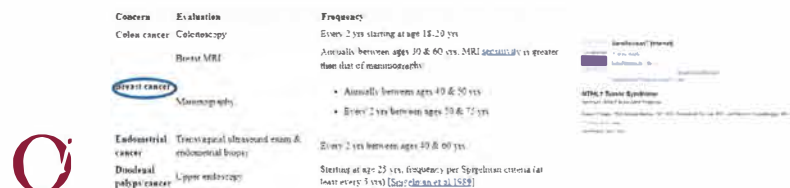
Geni, povezani z dednimi sindromi, ki ogrožajo za razvoj raka – *NF1*

- pojavnost neurofibromatoze tip 1 je 1/3500-1/2000 - multisistemska obolenje s polno penetranco, a variabilno ekspresijo
- za bolezen so značilne prepoznavne kožne manifestacije bolezni (madeži bele kave, kožni neurofibromi, aksilarna pegavost)
- ogroženost za razvoj raka dojk povečana predvsem pred 50. letom, nato se izenači s populacijsko
- slabša prognoza raka dojk?
- izogibanje obsevanju?



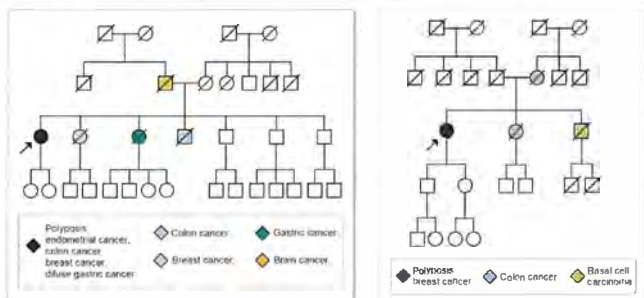
Geni, povezani z dednimi sindromi, ki ogrožajo za razvoj raka – *NTHL1*

- redka avtosomno recesivno dedna oblika polipoze debelega črevesa (1:114,770?), velika ogroženost za razvoj raka debelega črevesa
- ogroženost z drugimi raki 35-78% (rak telesa maternice, rak dojk, rak sečnega mehurja, bazalocelični karcinomi...) - *NTHL1* Tumor Syndrome
- po literaturi 9/15 bolnic rak dojk, starost (38-63, mediana 49)



NTHL1-tumour syndrome in Slovenian patients with adenomatous polyposis

Iva Opalič¹, Ksenija Strojnik², Mateja Krajc², Marta Banjac², Vida Stegel³, Petra Skerl³, Vita Setajčić Dragos⁴, Gasper Klancar⁵, Srdjan Novakovic⁶, Ana Blatnik⁷



Kandidatni geni, brez priporočil za spremljanje – *RAD51C*, *RAD51D*

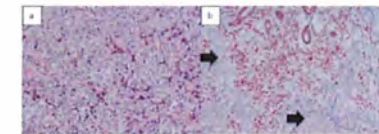
- dokazana predispozicija za razvoj raka jajcevodov/jajčnikov
- študije kažejo na povezavo med trojno negativno boleznijo in patogenimi različicami v *RAD51C* in *RAD51D*
- zmerne ogroženosti?
- po naših podatkih za nosilke *RAD51C* – 10 od 20 razvilo raka dojk (starost 36-65, mediana 53), 5 primerov trojno negativnega raka dojk
- ni priporočil za spremljanje, spremljanje glede na osebno/družinsko anamnezo?

<i>RAD51C</i>	<i>RAD51D</i>	Other cancers
- Absolute risk: 15%-40% (10% for ER-PR-negative breast cancer) - Management: Insufficient data, managed based on family history - Strength of evidence: Strong for ER-PR-negative breast cancer	- Absolute risk: ~10% (10% for ER-PR-negative breast cancer) - Management: Insufficient data, managed based on family history - Strength of evidence: Strong	Unknown or insufficient evidence
Comments: Counsel for risk of autosomal recessive condition in offspring. Based on estimates from available studies, the lifetime risk of ovarian cancer in carriers of pathogenic/likely pathogenic variants in <i>RAD51C</i> appears to be sufficient to justify consideration of BRSO. The current evidence is insufficient to make a firm recommendation as to the optimal age for this procedure. Based on the current, limited evidence base, a discussion about surgery should be held around age 45-50 y or earlier based on a specific family history of an earlier onset ovarian cancer.		

Table 1: Characteristics of RAD51C-positive breast cancer patients. BC, breast cancer; HBOC, hereditary breast and ovarian cancer; IDC, invasive ductal carcinoma; ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2.

Q

- Case Report**
- Journal Pre-proof
- CASE REPORT**
- BAP1-deficient breast cancer in a patient with BAP1 cancer syndrome**
- Ann Hattang-Gluer¹, Dennis Rabindran², Rita Sotiropoulos³, Sergio Hernandez⁴, Yael Segal⁵,
Biljana G. Grahovac⁶, Nina Ikon⁷, Barbara Pappert⁸, Peter Siefert⁹, Richard Klutner¹⁰, Martin Kiehl¹¹✉
- Annals of Hematology (2021) 100:1402–1404
© The Author(s) 2021
- Abstract**
- BAP1 cancer syndrome is a rare and highly penetrant hereditary cancer predisposition. Localized melanoma, squamous cell carcinoma (SCC), and uterine adenocarcinoma are considered BAP1 cancer syndrome's most common. While associated with breast cancer, it previously has not been suggested that this could present as the 1st site of BAP1 somatic-mutational inactivation. BAP1 somatic inactivation prior to 2016b, however, is increasingly associated with uterine and breast cancer cases. The present study of a patient with BAP1 cancer syndrome who developed a metastatic breast cancer with loss of BAP1 demonstrated an immunohistochemical, histological, and genetic BAP1 loss pathologic pattern in 1986. Pathologic features of this case, namely breast morphology identified a ductal carcinoma in situ (DCIS) instead of ductal carcinoma in situ (DCIS) with a later invasive ductal carcinoma. In her highly negative family history, the patient had no history of cancer in 1st and 2nd degree relatives. This is the first BAP1 cancer syndrome case with a BAP1 pathologic pattern in breast tissue resulting with a ductal carcinoma in situ (DCIS) and later invasive ductal carcinoma. The patient's clinical course is notable for the absence of a second primary site of BAP1 cancer syndrome. This case illustrates the evidence for an initial breast cancer as the BAP1 cancer syndrome's first site of BAP1 loss. This case illustrates the evidence for an initial breast cancer as the BAP1 cancer syndrome's first site of BAP1 loss.
- Keywords** Hereditary cancer syndrome · BAP1 · Breast cancer · Immunohistochemistry
- a** **b**
- Fig. 1 a b

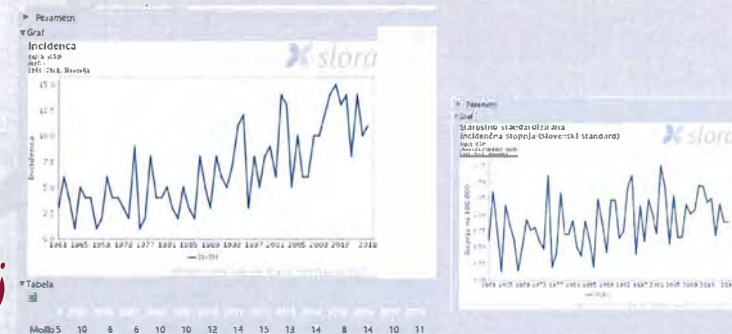


Redki dedni vzroki raka dojke: rak dojke pri moških

Spomladansko srečanje Združenja za senologijo, 23.6.2022

Epidemiološki podatki:

- redke rak
- <1% vseh rakov dojk
- <1% vseh rakov pri moških
- starostno standardizirana incidenca zadnja desetletja narašča



Dejavniki tveganja:

- populacijsko tveganje za MRD: 1/1000;
- mediana starost moških ob diagnozi 67 let;
- incidenca variira glede na geografsko in etnično pripadnost.

Table 2. Risk Factors for Breast Cancer in Men.

Demographic
Increasing age
Black race
Family history of breast cancer
Genetic
BRCA2
BRCA1
CHEK2
PALB2
Environmental
Radiation exposure
Hormonal
Increased serum estradiol
Klinefelter's syndrome
Gynecomastia
Liver disease
Obesity
Testicular abnormalities

Stopnja detekcije PVP različ pri MRD:

- BRCA1: 0-1% (do 4% Ashkenazi)
- BRCA2: 4-16% (do 40% pri Islandcih in Madžarih)

BRCA2 mutations in male breast cancer

Author; year	Men tested	Men with BRCA2 mutations	% of men with BRCA2 mutations	% of men with positive family history
Couch, FJ; 1996	50	7	14	80
Thorlacius, S; 1996	30	12	40	23
Friedman, LS; 1997	54	2	4	17
Mavrala, E; 1997	28	3	11	36
Haralidsson, K; 1998	34	7	21	13
Csokay, B; 1999	18	6	33	0
Diez, O; 2000	17	7	18	33
Sverdlöv, R; 2000	31	1	3	35
Kwiatkowska, E; 2001	37	4	11	13
Barsham, V; 2002	94	7	8	20
Frank, TS; 2002	76	14	18	36
Olsan, L; 2003	25	4	16	28
Berg, V; 2011	115	18	16	22
Author (leto)	St. MRD	% o silcev PVP BRCA1/2		
Ottini L (2012)	382	13%		
Pritzlaff M (2019)	708	9%		

Uprizade: Breast cancer in men 2005
Ottini L et al (2012) Clinical and pathologic characteristics of BRCA-positive and BRCA-negative male breast cancer patients: Results from a collaborative multicenter study in Italy. Breast Cancer Res Treat. 134(1-2):1-10.
Pritzlaff M et al (2019) Male breast cancer in a multi-genetic panel testing cohort: insights and unmet needs. Breast Cancer Res Treat.

BRCA2 Gene Mutations in Slovenian Male Breast Cancer Patients

Stopnja detekcije PVP različ v BRCA1/2: 16% (4/25)

Škrlata Beran: Barbara Cernik, Jasmina de Gervin, Kristina Lukan, Maja Kralj, Srdar Novakovic, Janec Zgonar, and Esh Touart

Table 1. Characteristics of MRD Patients

Case	Age at diagnosis (years)	BRCA1/2 status	Mutation	Family history of breast cancer	Family history of cancer
MRD 1	64	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 2	61	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 3	60	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 4	62	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 5	62	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 6	62	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 7	60	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 8	66	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 9	52	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 10	77	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 11	62	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 12	61	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 13	62	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 14	75	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 15	29	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 16	61	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 17	62	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 18	63	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 19	61	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 20	66	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 21	71	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 22	66	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 23	64	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 24	62	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)
MRD 25	70	0.000	BRCA2: 7556G>A (c.115G>A)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)	M: breast (70); B: breast (61); S: breast (66); D: breast (66); P: breast (66); M: breast (66)

Stopnja detekcije PVP različ v BRCA1/2 v kohorti MRD (Ol od 1999 do 2021):

St. detekcije:
24.7% (20/81)

poz. družinska anamneza HBOC:
43.7% (14/32)

neg. družinska anamneza HBOC:
12.2% (6/49)

Štejnjk K et al. Genetic testing results in Slovenian male breast cancer cohort indicate the BRCA2 7806-2A >G founder variant could be associated with higher male breast cancer risk. Breast Cancer Res Treat 2021.

Spekter PVP različic v kohorti MRD:

Table 2 Spectrum of detected PVPs in BRCA1 and BRCA2

ABC No.	Gene	HGVSNomenclature	Nucleotide change	Protein change	MBC characteristics: histologic, metastatic, subtype (top 3 diagnoses)	Other cancers (top 3 diagnoses)	Family history of HBOC-related cancers (top 3 diagnoses)
1	BRCA1	c.458A		p.*	IDC, luminal A (48)		
2	BRCA2	c.7806-2A>G		p.*	IDC, luminal B (64)		MBC (44), IDC (31), IDC (16)
3	BRCA2	c.7806-2A>G		p.*	IDC (56)		
4	BRCA2	c.7806-2A>G		p.*	IDC, luminal B (10), IDC (64)		MBC (64), IDC (31), IDC (16)
5	BRCA2	c.7806-2A>G		p.*	IDC, luminal B (56)	M (18)	MBC (72), IDC (31), IDC (16)
6	BRCA2	c.7806-2A>G		p.*	IDC, luminal B (56)		IDC (65)
7	BRCA2	c.7806-2A>G		p.*	IDC, luminal B (56)	M (30)	
8	BRCA2	c.7806-2A>G		p.*	IDC, luminal B (56)		IDC (44), IDC (31), IDC (16)
9	BRCA2	c.7806-2A>G		p.*	IDC, luminal A (55)		IDC (44), IDC (31), IDC (16)
10	BRCA2	c.7806-2A>G		p.*	Mixed DCIS with microinvasion (7)		
11	BRCA2	c.7806-2A>G		p.*	Mixed IDC and DCIS (50)		IDC (44), IDC (31), IDC (16)
12	BRCA2	c.7806-2A>G		p.*	IDC, luminal B (64)		IDC (44), IDC (31), IDC (16)
13	BRCA2	c.7806-2A>G		p.*	IDC (56)		IDC (44), IDC (31), IDC (16)
14	BRCA2	c.7806-2A>G		p.*	IDC, luminal B (10), IDC (64)		IDC (44), IDC (31), IDC (16)
15	BRCA2	c.7806-2A>G		p.*	Mixed DCIS with microinvasion (10)		IDC (44), IDC (31), IDC (16)
16	BRCA2	c.7806-2A>G		p.*	IDC, luminal A (55)		IDC (44), IDC (31), IDC (16)
17	BRCA2	c.7806-2A>G		p.*	IDC, luminal B (56)		IDC (44), IDC (31), IDC (16)
18	BRCA2	c.7806-2A>G		p.*	IDC, luminal A (55)		IDC (44), IDC (31), IDC (16)
19	BRCA2	c.7806-2A>G		p.*	IDC, luminal B (56)		IDC (44), IDC (31), IDC (16)
20	BRCA2	c.7806-2A>G		p.*	Encapsulated papillary carcinoma (10)		IDC (44), IDC (31), IDC (16)

Abbreviations: ABC, American Breast Cancer; DCIS, ductal carcinoma in situ; IDC, invasive ductal carcinoma; M, melanoma; HBOC, hereditary breast and ovarian cancer; PVP, pathogenic variant; p.*, pathogenic variant.

Genetski dejavniki tveganja:

Table 2. Risk Factors for Breast Cancer in Men.

Demographic

Increasing age

Black race

Family history of breast cancer

Genetic: Doživljenjsko tveganje za MRD:

BRCA2 → 7-8%

BRCA1 → 1%

CHEK2 → manj kot 1%

PALB2 → 1%

Environmental

Radiation exposure

Hormonal

Increased serum estradiol

Klinefelter's syndrome

Gynecomastia

Liver disease

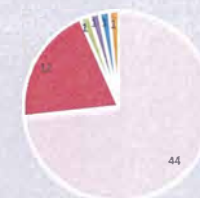
Obesity

Testicular abnormalities

Opisani posamezni primeri v literaturi:

ATM,
PTEN,
AR,
TP53.

Stopnja deležja PVP različic v OI kohorti:
26.7% (16/60)



Legend: PVP različice, BRCA2, BRCA1, CHEK2, PALB2, ATM

Source: SH (2018). Breast cancer in men. N Engl J Med. NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. V1.2022. Updated Breast cancer in men. 2023.

Zaključki:

- rak dojke prisoških je redek;
- v Sloveniji visok delež nosilcev zarodnih patogenih različic predvsem v genu *BRCA2* (morebitni vzrok bi bila lahko prevladujoča "founder" patogena različica *BRCA2:c.7806-2A>G*);
- indikacija za genetsko testiranje: osebna anamneza raka dojke prisoškem ali pozitivna družinska anamneza raka dojke prisoškem sorodniku v 1. ali 2. kolenu.



vsak dan

Verzenio
abemaciclib
dvakrat na dan

**PRVI IN EDINI ZAVIRALEC CDK4/6,
KI SE JEMLJE NEPREKINJENO VSAK DAN
2X NA DAN^{1, 2, 3}**

**ZA BOLNICE S HR+ HER2-
ZGODNJIM ALI METASTATSKIM
RAKOM DOJKE Z VISOKIM
TVEGANJEM ZA PONOVIČNO
BOLEZNI¹**

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 domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

IME ZDRAVILA: Verzenio 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete. **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SEŠTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktaze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije:** Zgodnji rak dojke: Zdravilo Verzenio je v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z na hormonske receptorje (HR – Hormone Receptor) pozitivnim, na receptorje človeškega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) negativnim zgodnjim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami, pri katerih obstaja veliko tveganje za ponovitev. Pri ženskah v pred-ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje z zaviralcem aromataze kombinirati z agonistom gonadolibarina (LHRH – Luteinizing Hormone-Releasing Hormone). Napredovali ali metastatski rak dojke: Zdravilo Verzenio je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR – Hormone Receptor) pozitivnim in na receptorje človeškega 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-ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje kombinirati z agonistom LHRH. Odmerjanje in način uporabe: Zdravljenje z zdravilom Verzenio mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Zdravilo Verzenio v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem: Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. Zgodnji rak dojke: Zdravilo Verzenio je treba jemati neprekinjeno dve leti, ali do ponovitve bolezni ali pojavnosti nesprejemljive toksičnosti. Napredovali ali metastatski rak dojke: Zdravilo Verzenio je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojavnosti nesprejemljive toksičnosti. Če bolnica bruha ali izpusti odmerek zdravila Verzenio, 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 abemaci-

klibom prekinite v primeru povišanja vrednosti AST in/ali ALT >3 x ZMN. SKUPAJ s celokupnim bilirubinom > 2,0 x ZMN v odsotnosti holcstaze ter pri bolnicah z intersticijsko pljučno boleznijo (ILD)/pnevmonitis stopnje 3 ali 4. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek 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 sočasno dajajo močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajajo močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom 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 priklicana, 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 Verzenio je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravilo se ne sme jemati z greniko ali grenikvim sokom. Bolnice naj odmerek vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba zaužiti celo (bolnice je pred zaužitjem ne smejo gniti, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnicah, ki so prejele abemaciclib, so poročali o nevrologiji, o večji pogostosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojav nevrologija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Do primerov nevroptične sepse s smrtnim izidom je prišlo pri < 1 % bolnic z metastatskim rakom dojke. Bolnicam je treba naročiti, naj o vsaki epizodi povišane telesne temperature poročajo zdravstvenemu delavcu. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze (VTE) in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na stopnjo VTE bo morda treba spremeniti odmerek abemacicliba. Glede na povečanje vrednosti ALT in 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 malabsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice spremljajte glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis. In jih ustrezno zdravite. Glede na stopnjo ILD/pnevmonitisa je morda potrebno prilagajanje odmerka 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 močno zaviralce 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 katonski 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 so ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevroptična, levkopenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. **Zelo pogosti:** okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombotična, limfopenija, zmanjšanje apetita, glavobol, disgovzija, omotica, driska, bruhanje, navzea, stomatitis, alopecija, pruritus, izpuščaj, piroksija, utrujenost, povečana vrednost alanin-aminotransferaz, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze. **Pogosti:** povečano solzenje, venska tromboza, ILD/pnevmonitis, dispneja, spremembe na nohtih, suha koža, mišična šibkost. **Občasni:** febrilna nevtropenija. **Rok uporabe:** 3 leta. **Posebna navodila za shranjevanje:** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018. **Datum zadnje revizije besedila:** 14.2022. **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 Verzenio, zadnja odobrena verzija. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance. Dostop preverjen 12.04.2022. 3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. Dostop preverjen 12.04.2022.

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

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

PP-AL-SI-0147, 13.6.2022, Samo za strokovno javnost.

Lilly

Predstavitev registra dednih rakov in analize rezultatov genetskih testiranj 1281 bolnic z rakom dojk

*Simona Hotujec, mag. manag. kakovosti
Marta Banjac, dr. med., spec. klinične genetike*

Ljubljana, 23.6.2022

Register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom

Zakonska podlaga: Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (Uradni list RS št. 31/2018), veljaven od 1. 1. 2019

Upravljevec registra: Onkološki inštitut Ljubljana

Financiranje: javna sredstva

Namen registra: *obdelava podatkov o* incidenci dednega raka, prevalenci in preživetju teh bolnikov, spremljanju, *na črtovanju* in vrednotenju onkološkega varstva, *na podlagi katerih se bodo lahko izvajale* epidemiološke in klinične raziskave.

Zavezanec i za poročanje: vsi javno zdravstveni zavodi, ki opravljajo zdravstveni dejavnost ter druge pravne in fizične osebe, ki opravljajo genetsko testiranje, ne glede na koncesijo.

POSEBNO SOGLASJE PACIENTA ZAVNOSIN OBDELAVO PODATKOV NI POTREBNO!



Do sedaj registriranih 10150 posameznikov iz 6533 družin, obravnavanih v Ambulanti za onkološko klinično genetiko.

Skupaj smo imeli konec leta 2020 registriranih 962 družin z odkritimi patogenimi različicami/verjetno patogenimi različicami (PR/VP) genov, povezanih s sindromom dednega raka dojk in/alijajčnikov (HBOC), s 1807 družinskimi člani, pri katerih je bilo odkritih 1821 PR/VP genov, povezanih s HBOC.

Panel genov za HBOC: *ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, NF1, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53.*

Do konca leta 2020 smo imeli registriranih 781 *BRCA1* in *BRCA2* pozitivnih družin s 1575 nosilci PV/VP na genih *BRCA1* in *BRCA2*.

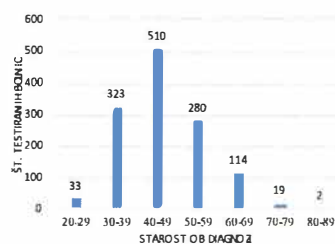


Analiza vzorca 1281 bolnic z rakom dojk

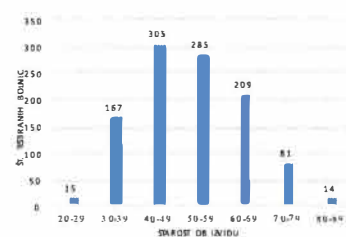
- V raziskavo smo vključili 1281 zaporedno testiranih žensk z diagnozo raka dojk, ki so bile napotene na genetsko svetovanje, v obdobju od leta 2016 do 2019;
- Ženske so izpolnile kriterije za testiranje za HBOC;
- Podatki so bili zbrani deloma ročno, deloma pa iz Registra testiranih posameznikov, obremenjenih z dednim rakom (deluje šele od leta 2019)



Starostna struktura testiranih bolnic ob diagnozi



Starostna struktura testiranih bolnic ob izvidu



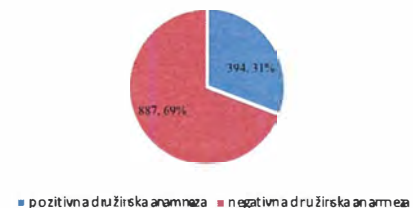
Za 209 bolnic ni podatka o datumu izvida.



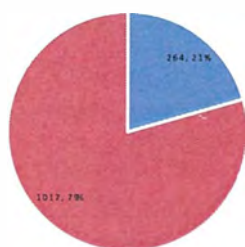
Pretičen čas med postavljenjo diagnoze raka dojke in prejeto mizvidu genetskega testiranja

Leto	Število izvidov	Št. let med postavljenjo diagnozo in izvidom (min)	Št. let med postavljenjo diagnozo in izvidom (max)	Št. let med postavljenjo diagnozo in izvidom (mediana)
2016	215	0	37	2
2017	270	0	45	3
2018	251	0	42	2
2019	307	0	38	2
2020	29	0	32	3
Skupaj	1072	0	45	2

Družinska anamneza bolnic z rakom dojke

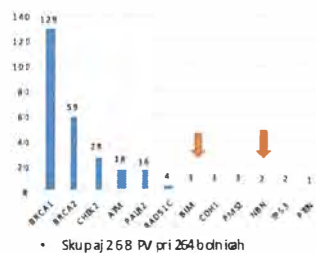


Delež bolnic z odkrito PR/VP med testiranimi



• bolnice s pozitivnim izvidom genetskega testiranja (vsa PR/VP): 78%
• bolnice z negativnim izvidom genetskega testiranja: 21%

Število odkritih PR/VP R-pogenih

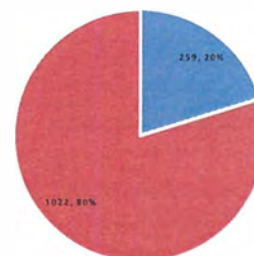


• Skupaj 268 PV pri 264 bolnicah

Bolnice z več kot 1 odkrito PR/VP R-pogenih	Št. bolnic
BRCA1 + ATM	1
CHEK2 + ATM	1
BRCA1 + CHEK2	1
BRCA1 + PIK3R1	1
Skupaj	4

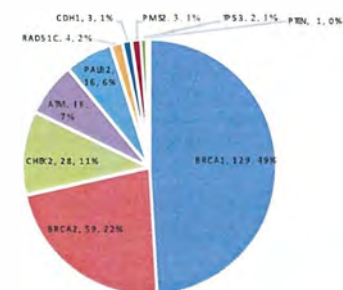


Delež bolnic z odkrito PR/VP (HBOC) med testiranimi



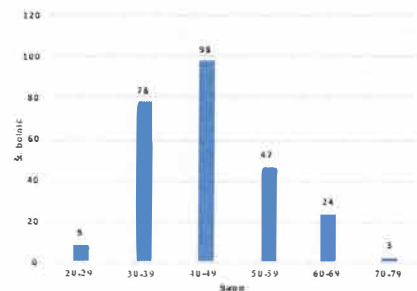
• bolnice s pozitivnim izvidom genetskega testiranja (vsa PR/VP): 80%
• bolnice z negativnim izvidom genetskega testiranja: 20%

Delež odkritih PR/VP R-pogenih



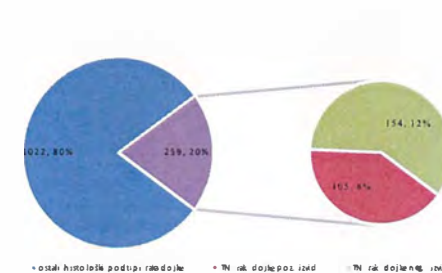
Bolnice z rakom dojk in odkrito PV/VPR

Starost bolnic ob diagnozi raka dojke



- Najmlajša bolnica je bila ob diagnozi stara 25 let (trojno negativni (TN) rak dojke).

Trojno negativni (TN) rak dojke



Med vsemi testiranimi bolnicami s TN rakom dojke je 40,5 % (105/259) nosilek PR/VPR.

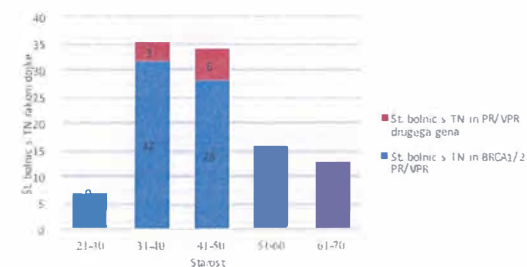
Št. bolnic s TN rakom dojke in odkrito PR/VPR po genih

Gen	Št. bolnic	Delež
BRCA1	77	73,3
BRCA2	8	7,6
PALB2	7	6,7
CHEK2	3	2,9
ATM	2	1,9
BRCA1 + MUTYH	2	1,9
RAD51C	2	1,9
BRCA1 + APC	1	1,0
BRCA1 + CHEK2	1	1,0
BRCA1 + PM62	1	1,0
PMS2	1	1,0
Skupaj	105	100,0

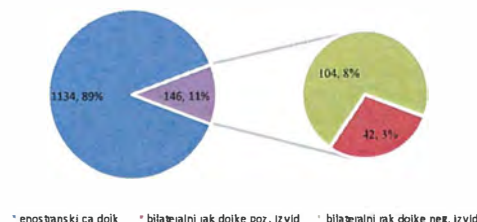
Starost bolnic s TN rakom dojke in odkrito PR/VPR po genih

Starost	Št. bolnic s TN in poz. testom	Delež bolnic s TN in poz. testom
21-30	7	6,7
31-40	35	33,3
41-50	34	32,4
51-60	16	15,2
61-70	13	12,4
Skupaj	105	100

Št. bolnic s TN rakom dojke in odkrito PR/VPR na BRCA1/2 genu in drugih HBOC genih



Bilateralni rak dojk



Med vsemi testiranimi bolnicami z bilateralnim rakom dojk je **28,8 %** (42/146) nosilk PR/VP.



Št. bolnic z bilateralnim rakom dojk in z odkrito PR/VP po genih

Gen	Št. bolnic	Delež
BRCA1	22	52,4
BRCA2	8	19,0
CHEK2	5	11,9
PALB2	2	4,8
ATM	1	2,4
PTEN	1	2,4
TP53	1	2,4
APC + BRCA2	1	2,4
BRCA1 + CHEK2	1	2,4
skupaj	42	100,0



Indikacije za napotitev pri bolnicah z rakom dojk

- v družini že ugotovljena verjetno patogena/patogena različica;
- negativen izvid opravljenega genetskega testiranja na Onkološkem inštitutu pred letom 2014 za posameznike, ki izpolnjujejo spodaj navedene kriterije;
- bolnica z rakom dojk, ki:
 - potrebuje izvid genetskega testiranja za načrtovanje sistemskega zdravljenja raka;
 - ima ob diagnozi ≤45 let;
 - ima trojno negativni karcinom dojk;
 - ima ≥2 primarna karcinoma dojk;
 - ima pozitivno družinsko anamnezo raka dojk, jajčnikov, pankreasa in/ali prostate;
 - ima histološko lobularni karcinom in je hkrati prisotna pozitivna družinska anamneza za difuzni karcinom želodca in/ali lobularni karcinom dojk;
 - ima osebno in/ali družinsko anamnezo mehko tkivnega sarkoma, osteosarkoma, primarnega tumorja ČŽS in/ali adrenokortikalnega karcinoma, pred 46. letom starosti;
 - ima klinične znake neurofibromatoze tipa 1 (kožne neurofibrome, kožne madeže barve bele kave, Lisch-ve nodule, optični gliom, pleksiformni neurofibrom...);



- ima osebno anamnezo karcinoma endometrija in raka ščitnice in/ali makrocefalijo (≥58 cm) in/ali multiple gastrointestinalne hamartome in/ali prisotne dermatološke posebnosti (trihilemoni, palmoplantarna keratoza, papilomatoza oralne sluznice);
- bolnik z rakom dojk;
- bolnica s karcinomom jajčnikov ali jajcevodov ali primarnim peritonealnim seroznim karcinomom (ne glede na stadij);
- bolnik/bolnica z eksokrinim karcinomom trebušne slinavke (ne glede na stadij);
- bolnik z rakom prostate:
 - če potrebuje izvid genetskega testiranja za načrtovanje sistemskega zdravljenja raka;
 - z metastatsko boleznijo;
 - s pozitivno družinsko anamnezo raka dojk (≤50 let), jajčnikov, trebušne slinavke ali prostate;
 - s pozitivno družinsko anamnezo raka prostate v prvem kolenu (pri očetu ali bratu) ali pri več sorodnikih po isti krvni veji, kjer se je rak pojavil pred 60. letom starosti ali pa je šlo za metastatsko obliko;
 - s pozitivno družinsko anamnezo naslednjih rakov pri ≥3 sorodnikih po isti krvni veji: karcinoma debelega črevesja/danke, endometrija, jajčnika, želodca, tankega črevesja, ledvic, urotelnega trakta, trebušne slinavke, žolčevodov ter melanoma.



8. bolnik/bolnica z rakom, kjer je iz tumorja ugotovljena genetska okvara, ki bi lahko bila zarodna;
9. zdrav posameznik s pozitivno družinsko anamnezo raka dojk, jajčnikov, trebušne slinavke in/ali prostate pri enem ali več sorodnikih, ki izpolnjujejo zgoraj naštet kriterije (v kolikor je to možno, se genetsko testiranje najprej opravi pri že obolelem sorodniku).



HVALA ZA POZORNOST!





KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV

KEYTRUDA®
(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA je odobrena za zdravljenje 21 indikacij rakavih bolnikov¹

Résumé n.º 1. Keytruda EU SmPC

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila!

Terapevtske indikacije: Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje napredovelega (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 napredovelega 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 prijetjem zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neozdravljivim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtoškoda presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadrič ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovelega ali metastatskega urološkega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovelega ali metastatskega urološkega 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; za prvo linijo zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI-H – *microsatellite instability-high*) ali s pomanjkljivim popravilnim neujemanja pri podvojevanju DNA (dMMR – *mismatch repair deficiency*) pri odraslih in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih; za neoperabilnim ali metastatskim kolorektalnim rakom, po petletnem adjuvantnem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu, napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali želčnika in bolnih vodov, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ponovljenega ali neoperabilnega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 1 CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksetom 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 s akstinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovelega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovelega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika ali HER-2 negativnega adenokarcinoma gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 1 CPS ≥ 10 ; v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih s lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojke ali trojno negativnim rakom dojke z zgodnjim stadijem z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; 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 ≥ 1 CPS ≥ 10 in predhodno niso prejele kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovelega 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; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje perzistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu, pri odraslih tumorji z izraženostjo PD-L1 ≥ 1 CPS ≥ 1 . **Omejitev 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 porditi z validirano preiskavo **Testiranje PD-L1**. Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo **Omejitve:** 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 tveganja zdravljenja, če je to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, po neopredeljenih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitiven kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemursledno adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitiven kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povzrojenih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Če je aktivno uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akstiniba 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. **Odklonev 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 učinkovine ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunski pogojen neželeni učinek (pneumonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrompatije, neželeni učinki na kožo in drugi). Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunski pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtimi 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 (vključno podporno oskrbo). Pojavilo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadene več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželeno učinke je treba poskušati 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 povzroča 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 je iz obkoda odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko povzročijo 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 profilaktiko in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj je 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, urološkim rakom, HNSCC, CRC, rakom endometrija, želodca, tankega črevesa, želčnika, 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 mediana čas opazovanja znanja 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 imunskih pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 3.123 bolnikih z NSCLC, HNSCC, rakom požiralnika, TNBC, ali rakom materničnega vratu, 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 (55 %), navzea (54 %), utrujenost (38 %), nevrogenost (36 %), zaprtost (35 %), bolečina (35 %), diareja (34 %), bruhanje (28 %) in zmanjšanje apetita (27 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih s NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 67 % in pri zdravljenju same s kemoterapijo 66 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s celotnim telesnim 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju same s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju same s kemoterapijo 77 % in pri bolnikih z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 82 % in pri zdravljenju same s kemoterapijo 75 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akstinibom ali lenvatinibom pri napredovalim RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalim EC so ocenili pri skupno 1.456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, kiso v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg akstiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki: diareja (54 %), hipertenzija (54 %), hipotenzija (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšan apetit (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečina v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarne-plantarne eritrodizestezije (26 %), ipužica (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), miščno-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih s RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z akstinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo pembrolizumaba samega 71 %. Pri bolnikih z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 82 %. 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. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.**



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, 05/2022: SH-KEY-0470 EXP: 2024/05

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.

Preventivne mastektomije pri BRCA pozitivnih ženskah slovenski rezultati

Janez Žgajnar

Uvod

- Patogene različice v genih BRCA1 in BRCA2 so najpogostejši vzrok dednih sindromov povezanih z rakom dojke in jajčnikov
- Verjetnost, da bo ženska z mutacijo v enem od omenjenih genov zbolela za rakom dojke je približno 70% do 80. leta starosti (Kuchenbecker 2017, Mavaddat 2013)
- Preventivne strategije: radiološko presejanje ali profilaktična kirurgija
- Profilaktična mastektomija (angl. risk-reducing mastectomy, RRM) je povezana z zmanjšano incidenco raka dojke (Hartmann 1999, Hartmann 2001, Rebbeck 2004, Domchek 2010)
- Kirurška odstranitev jajčnikov in jajcevodov (angl. risk-reducing salpingo-oophorectomy, RRSO) je povezana z zmanjšano incidenco in umrljivostjo zaradi raka jajčnikov (Finch 2014), jajceveda in peritoneja (Domchek 2010)



Trends and timing of risk-reducing mastectomy uptake in unaffected BRCA1 and BRCA2 carriers in Slovenia

Taja Ložar ^{a, b}, Janez Žgajnar ^{a, b}, Andraž Perhavec ^{a, b}, Ana Blatnik ^{a, c}, Srdjan Novaković ^d, Mateja Krajc ^{a, c, *}

^a University of Ljubljana, Slovenia

^b Department of Surgical Oncology, Institute of Oncology Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

^c Cancer Genetics Clinic, Institute of Oncology Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

^d Department of Molecular Diagnostics, Institute of Oncology Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

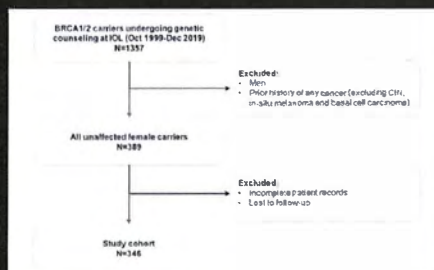
Izsledki raziskav, ki so preučevale pogostost odločitve za profilaktično kirurgijo pri zdravih nosilkah mutacij BRCA1/2 kažejo visoko variabilnost

Avtor	Leta	Število bolnic z BRCA mutacijo brez znane bolezni	Obdobje spremljanja, leta	% RRM	% RRSO
Meijers	2000	113	1.3 do 5.2	51	64
Bradbury	2008	88	neznano	-	70
Metcalf	2008	2677	1.5 do 10	18	57.2
Beattie	2009	neznano	1 do 10	23	52
Evans	2009	211	4.2 *mediana	40	45
Skylitz	2010	306	0.5 do 10	50 po 10 letih	75 po 10 letih
Mancchanda	2012	290	neznano	-	41.9
This	2012	158	1 do 12.8	5.3	43
Collins	2013	325	9 *mediana	21	38
Singh	2013	136	1 do 11	42	52
Metcalf	2019	3413	1.5 do 7.5	27.9	64.7
Mancinkute	2022	887	Povprečje 6, 3	58	79



Zasnova

- Namen: pridobiti podatke o deležu slovenskih nosilk mutacij BRCA1 in 2, ki še niso zbolele, ki se odločajo za RRM



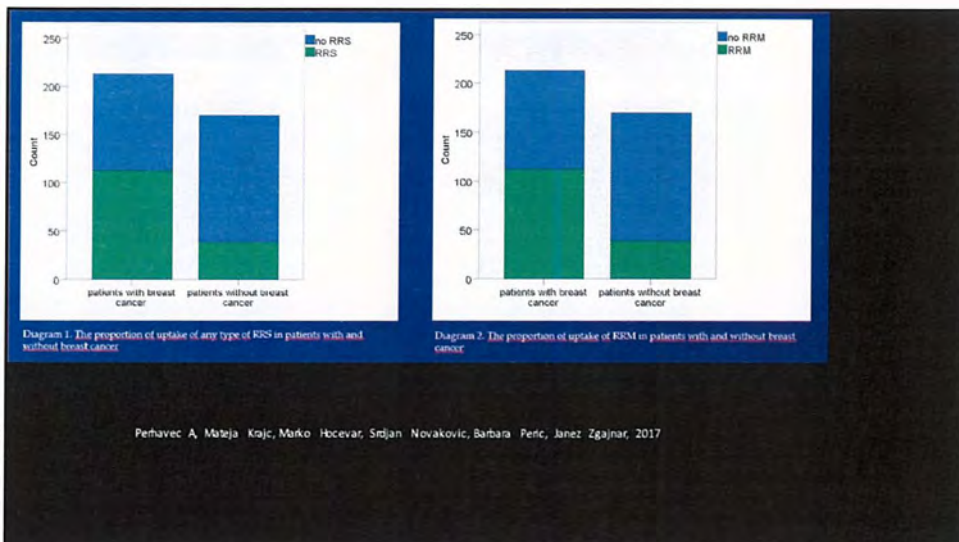
Rezultati: 25% zdravih nosilk se odloča za RRM

Table 1
Characteristics of unaffected BRCA pathogenic/likely pathogenic variant (PV/LPV) carriers and patients undergoing risk-reducing mastectomy (RRM)^a

Characteristic	All unaffected BRCA carriers N = 346	No RRM N = 259	RRM N = 87
PV/LPV type			
BRCA1	242 (69.9%)	177 (68.3%)	65 (74.7%)
BRCA2	104 (30.1%)	82 (31.7%)	22 (25.3%)
Median age at present analysis (years)	43.0	43.0	43.0
Mean age at present analysis (years)	44.8 (range 22–93)	44.6 (range 22–93)	45.4 (range 29–77)
Median age at PV diagnosis (years)	36.0	36.0	36.0
Mean age at PV diagnosis (years)	38.3 (range 18–87)	38.4 (range 18–87)	37.8 (range 22–65)
Median follow-up (months) ^b	46.0	53.0	19.0
Referral to testing by			
general practitioner	12 (3.5%)	4 (1.5%)	8 (9.2%)
gynaecologist	26 (7.5%)	18 (6.9%)	8 (9.2%)
oncologist	10 (2.9%)	5 (1.9%)	5 (5.7%)
other specialist	3 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (2.3%)
relative (carrier)	272 (78.6%)	217 (84.4%)	55 (63.2%)
self	16 (4.6%)	9 (3.5%)	7 (8.0%)
other	7 (2.0%)	5 (2.0%)	2 (2.3%)

^a Calculated as time from disclosure of genetic test result to RRM for women who underwent RRM, and time from disclosure of genetic test result to the present analysis for women who did not.

Avstrija:
28.2%
Italija: 10%
ZDA: 42%
UK: 40%



Razlike v času do odločitve za RRM

Table 2
Characteristics of carriers undergoing risk-reducing mastectomy (RRM) only or combined with risk-reducing salpingo-oophorectomy (RSO).

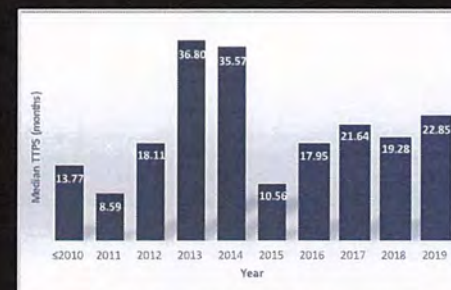
Characteristic	RRM only (RRM only and RSO) N = 87	RRM only N = 67	RRM with RSO N = 28
PVLPV type			
BRCA1	65 (74.7%)	51 (76.1%)	14 (50.0%)
BRCA2	22 (25.3%)	16 (23.9%)	6 (21.4%)
Mean age at surgery (years)	40.4 (range 26–70)	40.2 (range 26–70)	41.0 (range 31–55)
Median age at surgery (years)	38.0	37.0	42.5
Age group			
25–29	2 (2.3%)	2 (3%)	0 (0)
30–34	15 (17.2%)	12 (17.9%)	3 (10.7%)
35–39	30 (34.5%)	25 (37.3%)	5 (17.9%)
40–49	26 (29.8%)	20 (29.9%)	6 (21.4%)
50–59	10 (11.5%)	4 (6.0%)	6 (21.4%)
60–69	2 (2.3%)	0 (0)	0 (0)
Median time to RRM (months)	19.7	22.6	8.7
Period to RRM			
Before July 1, 2011	17 (19.5%)	13 (19.4%)	4 (14.3%)
after July 1, 2011	70 (80.5%)	54 (80.6%)	16 (57.1%)
Occult breast cancer			
total	5 (5.7%)	4 (6.0%)	1 (3.6%)
DCIS	2 (2.3%)	1 (1.5%)	1 (3.6%)
IDC	3 (3.4%)	3 (4.5%)	0 (0)
Positive carcinoma	1 (1.1%)	1 (1.5%)	0 (0)
Reconstructive surgery total	84 (96.6%)	63 (94.0%)	19 (67.9%)
reconstructive	14 (16.1%)	14 (20.9%)	0 (0)
implant	60 (68.8%)	49 (72.9%)	19 (67.9%)
Type of mastectomy nipple-sparing	44 (50.6%)	36 (53.7%)	8 (28.6%)
nipple-sparing	40 (46.0%)	29 (43.3%)	11 (39.3%)
simple	4 (4.6%)	2 (3.0%)	1 (3.6%)

Legend: PVLPV: pathogenic/likely pathogenic variant; DCIS: ductal carcinoma in situ; IDC: invasive ductal carcinoma.

Število RRM v Sloveniji se povečuje



Čas do profilaktične operacije – učinek Angeline Jolie?



Evans et al., VB: 6–24 months following May 2013 shows carriers >18 months after testing positive accounted for 74% of RRM performed at that time, whereas prior to 2013 the majority of women had RRM within 18 months of testing positive

Breme raka pri nosilkah glede na profilaktično strategijo

- Prevalenca okultnega Ca dojke 5.7% med 87 bolnicami, ki so imele RRM
 - Collins et al., Avstralija: 16%
- Nobena bolnica ni zbolela za Ca dojke po RRM (čas spremljanja=19 mesecev)
 - Harmann et al. : *After 14 years of follow-up, the reported breast cancer incidence in women with family history of breast cancer who underwent RRM is 1.4%*
- Bolnice, ki se niso odločile za RRM: 24/259 (9.3%) zbolelo za BRCA1/2 povezanimi raki

Povzetek

- Število zdravih nosilk mutacij v genih BRCA1/2, ki se odločajo za RRM se v Sloveniji povečuje
- Učinek Angeline Jolie se kaže tudi pri nas
- Več kot polovica slovenskih nosilk se odloči za RRM med 35–50 letom
- Okultni rak dojke v 5.7% operiranih bolnic
- Približno 10% nosilk, ki se ne odloči za RRM, zboli za BRCA1/2-povezanimi raki (12 IC, 1 DCIS, 1 endometrial, 10 OC)

Hvala za vašo pozornost ☺

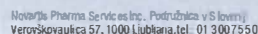
[illegible]

ne glede na kombinacijo (zaviralec aromataze ali fulvestrant) **in red zdravljenja.** ^{1,2*}

#MONALEESA-3 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična klinična študija taze pri zdravljenju premenopavne ženske z metastaziranimi HR⁺/HER2⁻ rakom dojke, ki so poleg fulvestransa prejemale še zdravilo Kaspali ali placebo v prvi ali drugi liniji zdravljenja. V študijo je bilo vključenih 726 bolnic: zdravilo Kaspali je prejemale 484 bolnice (66,8%) in jih dosežemo s sekundarni cilj, dokazano je bilo statistično značilna razlika med obema skupinama v dobi preživetja bolnic. Relativno znižanje tveganja za smrt je bilo 28,3% (razmera ogroženosti = 0,72; 95% IZ [0,565, 0,924]). Podatki do presrečnega datuma 30. oktobra 2020 kažejo mediano celovitega preživetja 53,7 meseca (razmera ogroženosti = 0,74; 95% IZ [0,59, 0,90]). Podatki do presrečnega datuma 12. januarja 2022 za skupino bolnic, ki so prejemale kombinacijo zdravila Kaspali in fulvestransa v prvi liniji zdravljenja kažejo mediano celovitega preživetja 67,8 meseca (razmera ogroženosti = 0,67; 95% IZ [0,50, 0,90]).

#MONALEESA-7 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična klinična študija taze pri zdravljenju premenopavne in perimenopavne ženske z metastaziranimi HR⁺/HER2⁻ rakom dojke, ki so poleg fulvestransa zdravljenja prejemale še zdravilo Kaspali ali placebo. V raziskavo je bilo vključenih 672 bolnic, zdravilo Kaspali so prejemale 336 bolnic. V študijo je bil dosežen sekundarni cilj, dokazano je bilo statistično značilna razlika med obema skupinama v dobi preživetja bolnic. V skupini bolnic, ki so prejemale kombinacijo zdravila Kaspali in fulvestransa v prvi liniji zdravljenja, je bilo zmanjšano tveganje za smrt za 30,7% (razmera ogroženosti = 0,69; 95% IZ [0,51, 0,96]).

Referencenote 1. Horowitz G, Samlson M, in: *Global Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer* NEJM 2022, 386 (10): 942-950. 2. Neven P, Fasching PA, Chia S, in: *Updated Overall Survival Results From the First-Line Population in Phase III MONALEESA-3 Trial of Postmenopausal Patients With HR+/HER2- Negative Breast Cancer Treated With Ribociclib + Fulvestrant*, predstavljeno na kongresu ESMO Breast cancer, maj 2022. 3. Samlson DJ, Neven P, Chia S, in: *Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival*, Annals of Oncology 2021, 32(3): 1015-1024. 4. LU YS, in: *SA, Cotechi M, in: Updated Overall Survival of Ribociclib Plus Endocrine Therapy vs Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients With HR+/HER2- Negative Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial*, Cancer Res 2022, 82(28): 4833-4843. 5. Fasching PA, Barlow WE, Neven P, et al, in: *Pooled Analysis of Patient Reported Quality of Life in the MONALEESA-2, 3 and 7 Trials of Ribociclib Plus Endocrine Therapy to Treat Hormone Receptor-Positive, HER2- Negative Advanced Breast Cancer*, predstavljeno na kongresu ESMO 2020, septembar 2020. 6. *Trifajica* *Trifajica*, April 2022.



Zaviralci PARP v zdravljenju razsejanega in zgodnjega raka dojk

Senološka sekcija, 23.6.2022
dr. Erika Matos, dr.med.

Pojavnost BRCA mutacije

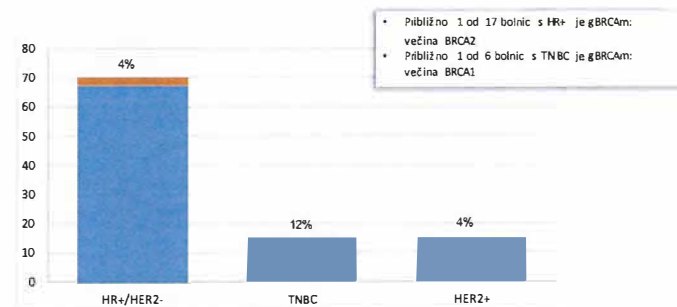
- Zastopanost mutacije v BRCA genu v splošni populaciji: 1/400 (0.25%)
 - Brez AJ
- Osebe z zarodno mutacijo v genu BRCA1 ali 2 imajo povečano tveganje za RD in/ali RJ
- Večina RD je sporadičnih, manjši delež (do 5%) je povezanih z mutacijo v genu BRCA
 - Obremenilna FA: 1/4-5 (20-25%)
 - Mlajše od 40 let: 1/10 (10%)
 - TNBC: 1/5 (20%)
- Bolniki (moški) z RD: 1/20 (5%)
- Bolnice z RJ: 1/8 (10-15%)

Siegel. CA Cancer J Clin. 2019;69:7. Mehrgou. Med J Islam Repub Iran. 2016;30:369.

Stopnja izražanja BRCA mutacije (penetranca)

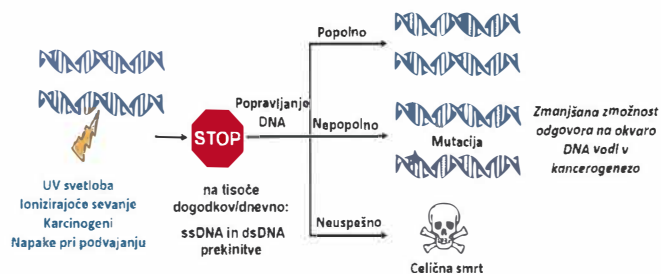
- RD se tekom življenja razvije pri
 - 55% -65% nosilk mutacije BRCA1
 - 45% nosilk mutacije BRCA2
 - 1%-5% nosilcev (moški) mutacije BRCA1
 - 5%-10% nosilcev (moški) mutacije BRCA2
- V skupini bolnic z RD in dokazano mutacijo v genu BRCA1 ali 2 ima večina (60%) TNRD.

Delež bolnikov z mutacijo BRCA 1/2 glede na podtip tumorja



Billar J, et al. Ann Surg Oncol 2010; The cancer Genome Atlas Network. Nature 2012; Eccles D, et al. Ann Oncol 2016

Popravljanje DNA



Griffiths, An Introduction to Genetic Analysis, 7th ed. 2000.

SS=single strand (enoverižna okvara)
DS=double strand (dvoverižna okvara)

Mehanizmi za popravljanje okvarjene DNA

• Enoverižne okvare

• Povezava prekinjenih koncev (single stranded break repair)

- PARP, poli (ADP-riboza)polimeraza

• Popravljanje neujemanja (mismatch repair, MMR)

- Popravi manjše insercije/delekcije med normalno DNA replikacijo (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2)

• Dvoverižne okvare

• Homologna rekombinacija

- (BRCA1/2)

• Nehomologna spojitev koncev

- (ATM)

Mateo et al, Eur Urol 2017

Kaj so zaviralci PARP?

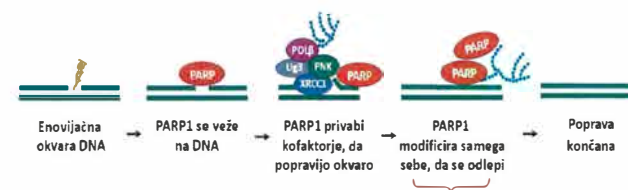
• Zaviralci PARP (Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors):

- skupina/razred zdravil,
- potencialni učinek za zdravljenje malignih bolezni je bil odkrit v 90h letih.

• PARP1 in PARP2: encima, ki sodelujeta pri popravilu enoverižnih prelomov DNK (SSBs = single strand breaks). Imata ključno vlogo pri popravljanju DNK s postopkom izrezanja baze (BER = base excision repair).

• Z zaviralci PARP zavremo to popravilno pot; replikacijske vilice se na mestu okvarjene DNK ustavijo/upočasnijo, kar vodi v dvovijačni prelom DNK (DSBs = double strand breaks).

Vloga zaviralcev PARP v popravljanju enoverižne okvare DNA

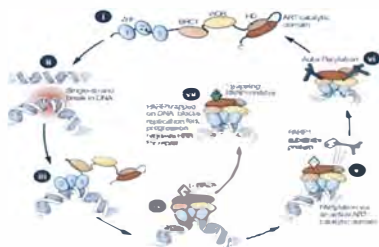


- PARP1 mora modificirati sebe, da se odlepi od DNA
- Zaviralci PARP preprečijo to modifikacijo

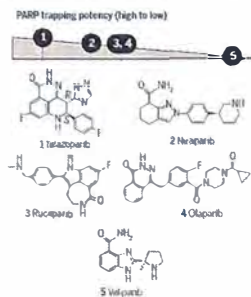
Ohmolo et al, Onco Targets Ther 2017

Kako delujejo zaviralci PARP?

- Zavrejo katalitično aktivnost encimov PARP
- Povzročijo t.i. "trapping" encimov PARP na DNK

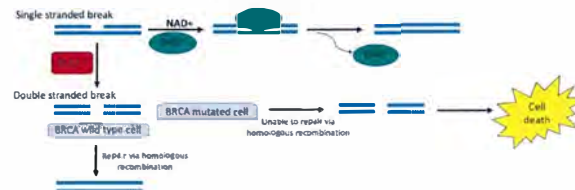


- Zaviralci PARP se med seboj razlikujejo po strukturi in farmakokinetičnih lastnostih
- Glede antitumorske učinkovitosti neposredne primerjave med njimi niso bile preučevane



Lod CL et al. Science. 2017;355(6330):1152-1158.

Koncept "syntetic lethality"



Popravilo DSBs poteka preko homologne rekombinacije. Proteina BRCA 1 in 2 sta ključna za izvajanje homologne rekombinacije. Celice z mutacijo v genu BRCA1 ali 2 niso zmožne homologne rekombinacije.

Če na tumorske celice z mutacijo v genu BRCA1 ali 2 delujemo z zaviralcem PARP, zavremo popraviljanje SSBs, izzovemo nastanek DSBs. DSBs takšna celica ne more popraviti, zato propade. V celici izzovemo okvaro, ki je ni zmožna popraviti. Govorimo o konceptu sintetične letalnosti.

Koncept sintetične letalnosti je teoretična osnova, za kaj pričakujemo učinkovitost zaviralcev PARP pri bolnikih z dokazano okvaro v postopkih homologne rekombinacije (osebe z mutacijo v genu BRCA1 ali 2)

Sachev E et al. Target Oncol 2019; 14:657-79.

Zaviralci PARP in "syntetic lethality"

	Popravljanje dvovertičnih okvar DNA s homologno rekombinacijo?	Popravljanje enovertičnih okvar DNA?	Preživetje celice?
Normalna celica	●	●	DA
Normalna celica + PARPi	●	●	DA
Celica z okvarjeno homologno rekombinacijo	●	●	DA
Celica z okvarjeno homologno rekombinacijo + PARPi	●	●	☠

Asghorth et al. JCO 2008; Lord et al. Nat Rev Cancer 2016; Lord et al. Science 2017

Zaviralci PARP v zdravljenju razsejanega raka dojk

Ključni klinični raziskavi faze 3 z zaviralci PARP

OLYMPIAD

o HER2 negativen rak dojke z zarodno mutacijo BRCA 1/2

- Predhodno antraciklini in taksoni
- ≤ 2 predhodne linije KT za razširjeno bolezen
- Pri HR+ ali sumni zavi prahar po z 3 KT

(N = 102)

Olaparib¹ 2x 300 mg po
(n = 205)

Kemoterapija po
izbavi zdravila²
(n = 97)

¹Zdravilo: izbira kaptetablin 2500 mg/m² PO 1-14 dni; vinorebin 30 mg/m² IV 1., 8. dan; ali eribulin 1,4 mg/m² IV 1., 8. dan

- Primarni cilj: PFS
- Sekundarni cilj: čas do drugega napredovanja/smr, OS, ORR, varnost, prenašanje, globalni HRQoL

Robson ME, et al. NEJM 2017

EMBRACA

- Predhodno antraciklini in taksoni
- ≤ 3 predhodne KT za razširjeno bolezen

(N = 431)

Talazoparib 1x 1.0 mg po
(n = 267)

Kemoterapija po
izbavi zdravila²
(n = 164)

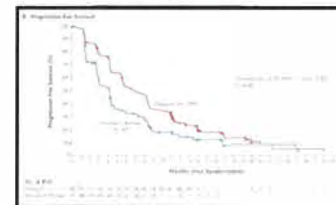
¹Zdravilo: izbira kaptetablin 1250 mg/m² PO 8-14 dni; eribulin 1,4 mg/m² IV 1., 8. dan; gmdublin 1250 mg/m² IV 1., 8. dan ali vinorebin 30 mg/m² IV 1., 8. in 15. dan

- Primarni cilj: PFS
- Sekundarni cilj: ORR, OS, varnost, DoR, QoL

Litton JK. NEJM 2018

Rezultati ključnih kliničnih raziskav faze 3 z zaviralci PARP

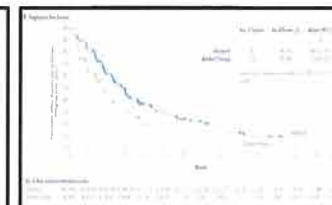
OLYMPIAD



- Mediana preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) je bila v skupini, ki je prejela olaparib, značilno daljša kot v skupini s standardno terapijo (7,0 meseca v primerjavi s 4,2 meseca).
- Celotno preživetje (OS) se med obema skupinama ni razlikovalo.

Robson ME, et al. NEJM 2017; 377

EMBRACA



- Mediana PFS je bila v skupini, ki je prejela talazoparib, bistveno daljša kot v skupini s standardno terapijo (8,6 meseca proti 5,6 meseca).
- Mediana OS se med obema skupinama ni razlikovala.

Litton JK. NEJM 2018;379

Neželeni učinki zaviralcev PARP

Any grade AE	OR (95% credible interval) olaparib vs talazoparib
Anemia	0.37 (0.18, 0.78)
Thrombocytopenia	0.23 (0.06, 0.90)
Neutropenia	0.54 (0.28, 1.06)
Alopecia	0.22 (0.07, 0.66)
Fatigue	1.00 (0.49, 2.06)
Headache	0.82 (0.36, 1.90)
Diarrhea	1.15 (0.53, 2.53)
Nausea	2.39 (1.23, 4.64)
Vomiting	2.13 (0.96, 4.92)

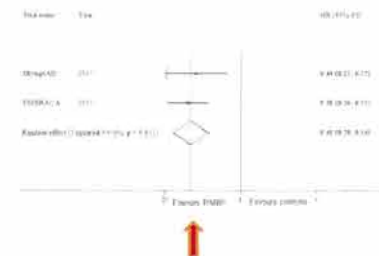
- Profil NU se nekoliko razlikuje med PARPi
 - olaparib: manj hematotoksičnosti, manj alopecije
 - talazoparib: manj slabosti in bruhanja
- Gradus III in IV – pomembno manj kot ob zdravljenju s KT

Poggio. ESMO Open. 2018;3:e000361

Meta-analiza kliničnih raziskav FIII: zaviralci PARP vs. KT za MRD

gBRCAm MBC

Čas do pomembnega poslabšanja QoL: daljši v skupini, zdravljeni z zaviralci PARP



Poggio. ESMO Open. 2018;3:e000361

Priporočila ABC 5

- Za bolnike z MRD imajo rezultati genetskega testiranja, dokaz gBRCAm terapevtske posledice in jih je zato treba izvesti čim prej.
- Trenutno imajo le mutacije zarodne linije v BRCA1/2 dokazano klinično uporabnost, možnost usmerjenega zdravljenja. Za bolnike s TNRD-M1, nosilce gBRCAm, je prednostna izbora zdravljenje z monoterapijo z zaviralcem PARP (olaparib ali talazoparib).
- Pri ER-pozitivnim MRD z gBRCAm, optimalno zaporedje med zaviralci PARP in HT +/- zaviralca CDK4/6 ni znano. Glede na koristi OS, ki jih prinašajo zaviralci CDK4/6, komisija priporoča njihovo uporabo pred zaviralci PARP.
- Terapija z zaviralci PARP (olaparib ali talazoparib) je povezana s podaljšanjem PFS, izboljšanjem kakovosti življenja in ugodnim/obvladljivim profilom neželenih učinkov.

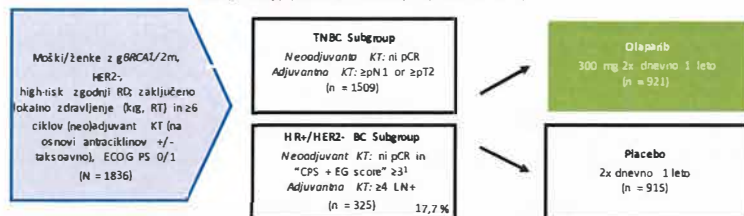
Cardoso F. et al. Ann Oncol. 2020;31(12):1623-1649.

Zaviralci PARP v zdravljenju zgodnjega raka dojk

OlympiA: dopolnilno zdravljenje bolnic zgodnjim rakom dojk z gBRCA1/2m in visokim tveganjem za ponovitev bolezni

Dvojno slepa, randomizirana, placebo kontrolirana, multicentrična raziskava faze III.

Stratifikacija glede na HR status (HR+ vs TNBC), predhodno KT (neoadj. vs adj.), predhodno zdravljenje s platinom (da vs ne)

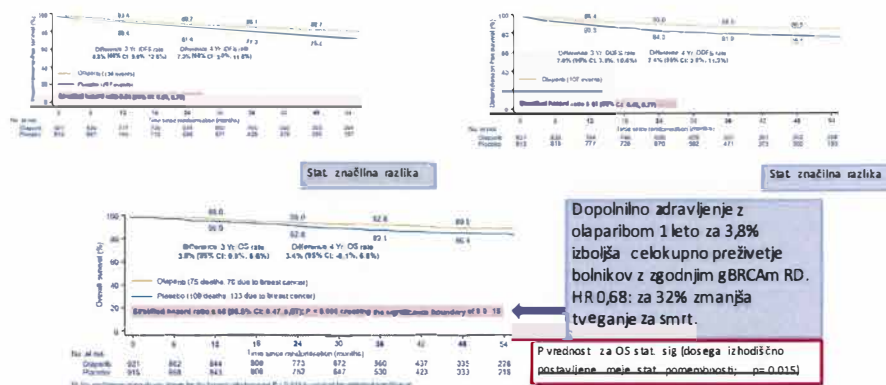


Primarni cilj: iDFS
Sekundarni cilj: distant DFS, OS, varnost

Tutt A.N.J. and al. N Engl J Med. 2021 24;384(25):2394-2405.

Clinical Stage+ Pathologic Stage+ ER status + NHERG grade to derive a sum (CPS+EG score) between 0 and 6

OlympiA: iDFS, distant DFS, OS



<https://orcid.org/pro.esmo.org/content/download/52833/10466498/1/esmvirtual-plenary-mar16-2022-presentation-Tutt.pdf>

OlimpiA: neželjeni učinki

AE in ≥10% of Patients, n (%)	Olaparib (n = 911)		Placebo (n = 904)	
	Any Gr	Gr ≥3	Any Gr	Gr ≥3
Nausea	518 (56.9)	7 (0.8)	211 (23.3)	0
Fatigue	365 (40.1)	16 (1.8)	245 (27.1)	4 (0.4)
Anemia	214 (23.5)	79 (8.7)	35 (3.9)	3 (0.3)
Vomiting	206 (22.6)	6 (0.7)	74 (8.2)	0
Headache	180 (19.8)	2 (0.2)	152 (16.8)	1 (0.1)
Diarrhea	160 (17.6)	3 (0.3)	124 (13.7)	3 (0.3)
Decreased neutrophil count	146 (16.0)	44 (4.8)	59 (6.5)	7 (0.8)
Decreased WBC count	143 (15.7)	27 (3.0)	52 (5.8)	3 (0.3)
Decreased appetite	119 (13.1)	2 (0.2)	53 (5.9)	0
Dysgeusia	107 (11.7)	0	38 (4.2)	0
Dizziness	104 (11.4)	1 (0.1)	67 (7.4)	1 (0.1)
Arthralgia	84 (9.2)	2 (0.2)	107 (11.8)	2 (0.2)

Tutt A et al. NEJM. 2021

Skupina zolaparibom:

- najpogostejši resen NU je bila anemija; G ≥3 pri 8,7%.
- Utrudljivost
- Slabost/bruhanje
- Nevtropenija

Med skupnoma niso opažali pomembne razlike v QoL

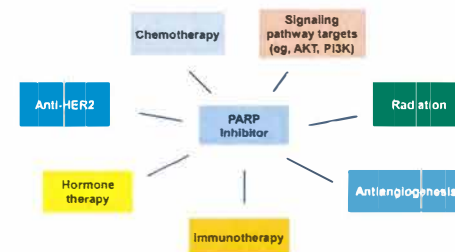
NU posebnega pomena: ni pogostejšega pojavljanja

- Pnevmonitis
- MDS/AML
- Sekundarnih malignomov

Zaviralci PARP – pogled naprej

Raziskave, ki so v teku preučujejo morebitno korist zaviralcev PARP pri:

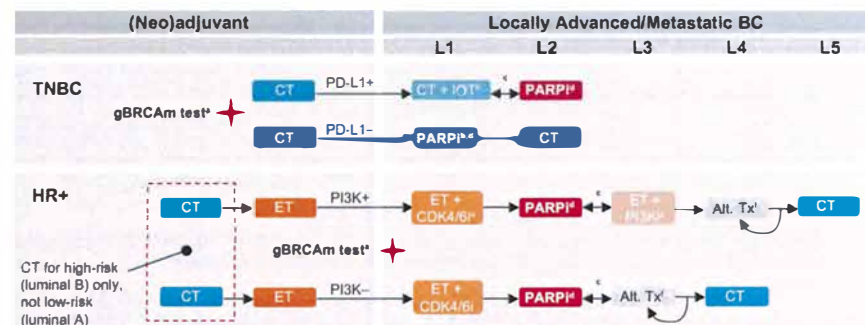
- Bolnikov s somatsko mutacijo v genu BRCA 1 ali 2
- Bolnikov z mutacijami v drugih poteh, kiso vključene v popravljanje DNK (npr.: okvara homologne rekombinacije ATM, ATR, PALB2, CHEK2)
- Kombinacije z drugimi učinkovinami, tudi z ZIKT, zaviraki CDK4/6, zaviraki PIK3, HT, antiHER2 zdravila. Raziskave so v teku.
- Potrebne so dodatne raziskave, ki bodo opredelile optimalni vrstni red z drugimi oblikami zdravljenja (platina, HT, imunoterapija, drugo.)



Zaključki in (odprta) vprašanja za klinike

- Kdaj opraviti testiranje na prisotnost BRCA mutacije?
 - ZRD: Mlada bolnica (<45let, pod 50 let), obremenjena FA, vse bolnice s TNBC
 - MRD: Testiranje na prisotnost gBRCAm svetujemo vsem bolnicam s HER2 neg. MRD: ob prvem razsoju oz. izhodiščno pripramno M1 bolezi
 - Trenutno je iz vidika zdravljenja pomembna le gBRCA1/2 mutacija
- V kateri liniji zdravljenja uporabiti zaviralec PARP in kateri podtipi MRD so primerni za zdravljenje z zaviraki PARP?
 - Bolnice s TNBC- MRD: po progresu na nab-paklitaxel+atezolizumab (PD1+)
 - Bolnice s HR+/HER2- MRD: po progresu na HT+CDK4/6, pred zdravljenjem s KT (OlimpiA and EMBRACA).
- Bolnice z zgodnjim rakom dojke in gBRCA1/2m:
 - če visoko tveganje za ponovitev bolezni → dopolnilno zdravljenje z olaparibom 12 mesecev (OlimpiA)
- Kako obvladovati neželene učinke zdravljenja z zaviraki PARP?
 - Večinoma se pojavijo zgodaj v poteku zdravljenja in kasneje izvenijo (utrudljivost, slabost, hematotoksičnost-anemija)
 - Znižanje odmerka
 - Simptomatsko: T-Keri

„Take home message“



Cortesi L et al. Target Oncology 2021;16:225-282

✦ Testiranje na prisotnost zarodne mutacije v BRCA genih

Zdravilo **TALZENNA** je indicirano kot **monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z germinalnimi mutacijami genov BRCA1 ali BRCA2**, ki imajo **lokalno napredovalega ali metastatskega HER2 negativnega raka dojk**. Bolniki so se morali predhodno že zdraviti z antraciklinom in/ali taksanom v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja lokalno napredovale ali metastatske bolezni, razen če bolniki za to zdravljenje niso bili primerni. Bolniki z rakom dojk, pozitivnim na hormonske receptorje, so se morali predhodno zdraviti z endokrinim zdravljenjem ali pa so morali biti neprimerni za endokrino zdravljenje.¹


TALZENNA
talazoparib

Zdaj jim lahko
ponudite več

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Talzenna 0,25 mg, 1 mg trde kapsule

✓ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerikoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih. **Sestava in oblika zdravila:** Eno trdo kapsulo vsebuje talazoparibev tosolat v količini, ki ustreza 0,25 mg oz. 1 mg talazopariba. **Indikacije:** Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z germinalnimi mutacijami genov BRCA1 ali BRCA2, ki imajo lokalno napredovalega ali metastatskega HER2 negativnega raka dojk. Bolniki so se morali predhodno že zdraviti z antraciklinom in/ali taksanom v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja lokalno napredovale ali metastatske bolezni, razen če za to zdravljenje niso bili primerni. Bolniki z rakom dojk, pozitivnim na hormonske receptorje (HR), so se morali predhodno zdraviti z endokrinim zdravljenjem ali pa so morali biti neprimerni za endokrino zdravljenje. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka. Bolnik je treba izbrati na podlagi prisotnosti škodljivih ali domnevno škodljivih germinalnih mutacij gena BRCA, ki jih z validirano preskusno metodo delo izkušni laboratorij. **Prilaganje odmerka:** Priporočeni odmerek je 1 mg enkrat na dan do napredovanja bolezni ali pojavi nesprejemljive toksičnosti. **Izpušni odmerek:** Če bolnik hrupa ali izpušni odmerek, ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji predpisani odmerek mora vzeti ob običajnem času. **Prilaganje odmerka:** Za obvladovanje neželenih učinkov je treba glede na resnost in klinično sliko razmisliti o prekinitvi zdravljenja ali zmanjšanju odmerka (glejte preglednico 2 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (PGZZ)). Za priporočena zmanjšanja odmerka glejte preglednico 1 v PGZZ. **Sočasno zdravljenje z zaviralci P-glikoproteina (P-gp):** Med zdravljenjem se je treba izogibati sočasni uporabi močnih zaviralcev P-gp. Sočasna uporaba pride v poštev šele po skrbni oceni morebitnih koristi in tveganj. **Posebne populacije:** **Odrasli jeter:** Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter prilaganje odmerka ni potrebno. **Odrasli ledvic:** Pri bolnikih z blago okvaro ledvic prilaganje odmerka ni potrebno, pri bolnikih z zmerno okvaro je priporočeni začetni odmerek 0,75 mg enkrat na dan, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa 0,5 mg enkrat na dan. Zdravila niso preučevali pri bolnikih s CrCl < 15 ml/min ali bolnikih, ki potrebujejo hemodializo. **Starejši bolniki:** Prilaganje odmerka ni potrebno. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. **Način uporabe:** Peroralna uporaba. Kapsulo je treba pogoltniti celo in se je ne sme odpirati ali raztapljati, lahko se jemlje s hrano ali brez nje. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerikoli pomožni snov, dojenje. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Mielosupresija:** Poročali so o mielosupresiji, ki je zajemala anemijo, levkopenijo/nevtropenijo in/ali trombocitopenijo. Zdravljenja ne smemo začeti, dokler bolnik ne okreva po hematološki toksičnosti, ki je posledica predhodnega zdravljenja. Treba je sprejeti previdnostne ukrepe za rutinsko spremljanje hematoloških parametrov ter znakov in simptomov, povezanih z anemijo, levkopenijo/nevtropenijo in/ali trombocitopenijo. **Mielodisplastični sindrom/akutna mielocidna levkemija (MDS/AML):** Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralec PARP, vključno s talazoparibom, so poročali o MDS/AML. Ob izhodu iz je treba pregledati celotno krvno sliko in bolnike med zdravljenjem mesečno spremljati glede znakov hematološke toksičnosti. Če potrdimo MDS/AML, je treba zdravljenje s talazoparibom prekiniti. **Kontracepcija pri ženskah v rodni dobi:** Če zdravilo dajemo nosečnicam, lahko škoduje plodu. Nosečnice je treba seznaniti z morebitnim tveganjem za plod. Ženske v rodni dobi med prejetjem zdravila ne smejo zanositi in ob začetku zdravljenja ne smejo biti noseče, zato je treba pred zdravljenjem opraviti test nosečnosti. Bolnice morajo med zdravljenjem in še vsaj 7 mesecev po koncu zdravljenja uporabljati visokoučinkovito metodo kontracepcije. Bolnikom s partnerkami v rodni dobi ali nosečimi partnerkami je treba svetovati, naj med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Učinkovine, ki lahko vplivajo na koncentracije talazopariba v plazmi: **Zaviralci P-gp:** Sočasni uporabi močnih zaviralcev P-gp (med drugim amiodaron, karvedilol, klaritromicina, klobekstata, darunavir, dionedaron, entromicina, indinavir, itakonazola, ketokonazola, lapatinib, lopinavir, propafenon, kinidina, ranolazina, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, tipranavir in verapamil) se je treba izogibati. Če se sočasno dajajo ni mogoče izogniti, je treba zmanjšati odmerek talazopariba. **Induktory P-gp:** Pri sočasnem dajanju z rifampicinom prilaganje odmerka ni potrebno. Drugi induktori (med drugim karbamazepin, fenitoin in šentjanževka) lahko zmanjšajo biopostopnost talazopariba. **Zaviralci BCRP:** Učinka in vpliva niso preučevali. Sočasni uporabi močnih zaviralcev BCRP (med drugim kurkumina in ciklospolina) se je treba izogibati. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi med prejetjem zdravila ne smejo zanositi in ob začetku zdravljenja ne smejo biti noseče. Pred začetkom, med zdravljenjem in vsaj 7 mesecev (ženske v rodni dobi) oziroma 4 mesece (moški s partnerkami v rodni dobi/nosečimi partnerkami) po koncu zdravljenja je treba uporabljati visoko učinkovite kontracepcijske metode. Zdravilo lahko škoduje plodu, zato se naj ne uporablja pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Dojenje med zdravljenjem in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku ni priporočljivo. Zdravilo lahko oslabi plodnost pri moških s sposobnostjo razmnoževanja. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: trombocitopenija, anemija, nevtropenija, levkopenija, pomanjkanje apetita, omotica, glavobol, bruhanje, diareja, navzea, bolečina v trebuhu, alopecija, utrujenost. **Način in režim izdaje:** R/Spc - Predpisovanje in izdaja zdravila je na recept zdravnik specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EHIC, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 06.12.2021

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Talzenna, 6.12.2021.

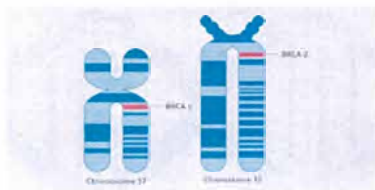
BRCA = (breast cancer susceptibility gene) gen dovzetnosti za raka dojk, HER2 = (human epidermal growth factor receptor 2) receptor človeškega epidermalnega ravnega dejavnika 2.



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

PP-TAL-SVN-0003
Datum priprave: maj 2022.
Samo za strokovno javnost.

Novosti na področju radioterapije pri *BRCA* pozitivnih bolnicah z rakom dojk



Doc. dr. Tanja Marinko, dr. med.

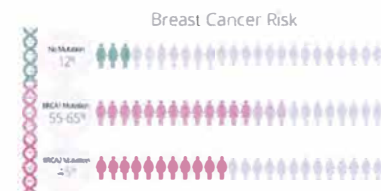
Spomladansko Strokovno srečanje
Združenja za senologijo pri SZD-

DEDNI RAK DOJK

Četrtek, 23.6.2022

Trenutna praksa:

- *BRCA* pozitivnim bolnicam z novo odkritim tumorjem v dojki svetujemo mastektomijo in preventivno mastektomijo zdrave dojke



Personalizirana medicina:

- Lahko bolnici ponudimo še kakšno drugo možnost zdravljenja, razen mastektomije?



Novosti:

- **Alternativa na področju kurativne mastektomije:**
 - ohranitvena operacija in obsevanje (2x meta-analiza)
- **Alternativa področju preventivne mastektomije:**
 - profilaktično obsevanje zdrave dojke

Novosti na področju kurativne mastektomije



Original article

Combined breast conservation therapy versus mastectomy for BRCA mutation carriers – A systematic review and meta-analysis

M.G. Davey^{a, b, *}, C.M. Davey^c, É.J. Ryan^{b, d}, A.J. Lowery^{a, b}, M.J. Kerin^{a, b}

^a The Lamb Institute for Translational Research, National University of Ireland, Galway, Ireland

^b Department of Surgery, Galway University Hospitals, Galway, Ireland

^c School of Medicine, National University of Ireland, Galway, Ireland

^d Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland

➤ Namen:

- analizirati dobrobit mastektomije proti ohranitveni operaciji in RT pri BRCA pozitivnih bolnicah

➤ Analiza:

- 23 raziskav
- skupaj 3807 bolnic: 2200 (57,7%) BRCA1 in 1212 BRCA2 (31,8%)
- srednja starost 41 let
- čas spremljanja 96 mesecev (8 let)
- vrsta operacije: ohranitvena op + RT: 2157 bolnic (56,7%)
mastektomija: 1408 bolnic (41,5%)

• Rezultati:

- ni razlike v preživetju
- ni razlike v pojavnosti raka v drugi dojki
- ni razlike v ponovitvi bolezni
- v skupini zdravljeni z ohranitveno operacijo in RT več lokoregionalnih
- recidivov (HR 4,54; CI: 2,77-7,42 p<0,001)

Incidenca LRR	Ohranitvena op in RT	Mastektomija	HR
po 5 letih	14,7%	4,8%	1,5 (NS)
Po 10 letih	15,5%	4,7%	2,7 (S)
Po 15 letih	27,5%	6,2%	4,1 (S)

5. Conclusion

This study contradicts prevailing attitudes that suggest combined BCT confers worse survival when used as an approach to managing breast cancer in BRCA mutation carriers. While, combined BCT is associated with an increased risk of locoregional recurrence compared to mastectomy, irrespective of adjuvant radiotherapy prescription, these recurrences do not appear to adversely impact on survival when managed appropriately. This supports BCS as a valid option to be discussed as a primary surgical strategy allowing breast conservation for BRCA mutation carriers should the patient prefer such an approach. BRCA mutation carriers should be appropriately counselled regarding all surgical options following breast cancer diagnoses and this may allow them achieve the best outcome in an era of personalised medicine.

Breast Cancer (2022) 29:394–401
<https://doi.org/10.1007/s12282-022-01343-3>

REVIEW ARTICLE



Does breast-conserving surgery with radiotherapy in BRCA-mutation carriers significantly increase ipsilateral breast tumor recurrence? A systematic review and meta-analysis

Miyako Nara¹ · Sakiko Ishihara^{1,2} · Atsuko Kitano³ · Nobuko Tamura⁴ · Tomoyuki Aruga¹ · Daiki Kobayashi⁵ · Seigo Nakamura⁶ · Hideko Yamauchi⁷

Received: 18 October 2021 / Accepted: 9 February 2022 / Published online: 25 February 2022
© The Author(s), under exclusive licence to The Japanese Breast Cancer Society 2022

➤ Namen:

- Analiza incidence recidivov tumorjev v ipsilateralni dojki (IBTR) po ohranitveni operaciji in RT pri BRCA pozitivnih bolnicah (eksperimentalna skupina) in bolnicah s sporadičnimi raki (kontrolna skupina)

➤ Analiza:

- vključenih 13 raziskav
- 701 BRCA pozitivnih bolnic, 4788 kontrol (bolnice s sporadičnimi raki)

Rezultati:

- Značilno več IBTR v BRCA skupini (HR 1,589)
 - Z daljšanjem opazovalnega časa HR raste:
 - nad 7 let: HR 1,5
 - nad 10 let: HR 1,6
- Med skupinama ni statistično značilne razlike v celokupnem preživetju.

Novosti na področju preventivne mastektomije



Annals of Oncology 30 (2019) 417-427
doi:10.1093/annonc/mdz055
Published online 13 November 2018

ORIGINAL ARTICLE

Prophylactic irradiation to the contralateral breast for BRCA mutation carriers with early-stage breast cancer

E. Evroni^{1,2*}, A. M. Ben-David^{3,4*}, H. Cohnberg^{5,6}, G. Fried⁷, B. Kaufman^{8,9}, R. Catane^{4,6}, M. R. Pfeffer^{1,10}, D. B. Lippman^{4,6}, P. Chemtobeky^{4,6}, T. Kami¹¹, R. Abdah-Bortnyak⁶, O. Rosengarten¹², D. Matveyevsky¹³, M. Inbar¹, A. Kuten¹ & B. W. Corn^{1,4}

¹Department of Radiation Oncology, Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel; ²Faculty of Medicine, Hebrew University, Jerusalem, Israel; ³Department of Radiation Oncology, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel; ⁴Department of Radiation Oncology, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel; ⁵Department of Radiation Oncology, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel; ⁶Department of Radiation Oncology, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel; ⁷Department of Radiation Oncology, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel; ⁸Department of Radiation Oncology, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel; ⁹Department of Radiation Oncology, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel; ¹⁰Department of Radiation Oncology, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel; ¹¹Department of Radiation Oncology, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel; ¹²Department of Radiation Oncology, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel; ¹³Department of Radiation Oncology, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel

- multicentrična raziskava faze II
- BRCA pozitivnim bolnicam, ki so zavrile profilaktično mastektomijo, so poleg standardnega LR zdravljenja primarnega tumorja v dojki ponudili profilaktično obsevanje kontralateralne dojke
- Primarni cilj: kontralateralni rak dojke

- maj 2007- oktober 2017

➤ vključenih 162 BRCA 1/2 pozitivnih bolnic, stadij 0-III

- 81 bolnic zdravljenih s standardno LR terapijo + profilaktično kontralateralno RT (eksperimentalna skupina)
- 81 bolnic zdravljenih s standardno LR terapijo (kontrolna skupina)

Table 1. Patient and tumor characteristics

	Intervention arm Standard loco-regional treatment and contralateral breast irradiation (N = 81)	Control arm Standard loco-regional treatment (N = 81)	P-value
Median follow-up (months) ^a	59.1 (10.5–118.2)	58.5 (9.5–120.5)	0.662 ^b
Median age (years) ^a	50.4 (32.6–76.1)	49.5 (31.8–75.6)	0.884 ^b
BRCA1 ^c	54 (66.7%) ^d	59 (72.8%)	0.494 ^e
BRCA2 ^c	29 (35.8%) ^d	22 (27.5%)	0.310 ^e
BSO at enrollment ^c	38 (46.9%)	37 (45.7%)	1.0 ^e
Lumpectomy ^c	79 (97.5%)	78 (96.3%)	1.0 ^e
Triple negative ^c	53 (65.4%)	37 (45.7%)	0.011 ^e
Hormone receptor positive ^c	27 (33.3%)	43 (53.1%)	0.011 ^e
Her-2 positive ^c	2 (2.5%)	10 (12.4%)	0.112 ^e
Chemotherapy ^c (preoperative)	63 (77.7%)	62 (76.5%)	0.436 ^e
N+ (before treatment) ^c	29 (35.8%)	27 (33.3%)	0.143 ^e
T stage ^c	T0: 2, T1: 37, T2: 37, T3: 5	T0: 1, T1: 42, T2: 34, T3: 4	0.869 ^e
Grade ^c	I/II: 14, III: 60, NA: 4	I/II: 19, III: 53, NA: 6	

^aMedian (minimum–maximum), from enrollment to death or 15 June 2018.

^bt-test P-value.

^cFrequency (%).

^dTwo patients in the intervention arm had both BRCA1 and BRCA2 mutation.

^eFisher exact P-value.

^fNumber of patients in each category.

BSO, Bilateral Salpingo-Oophorectomy; N+, node positive disease at diagnosis.

➤ Radioterapija:

- Dopolnilna RT:
po ustaljenih smernicah (RT dojke/ prsne stene/ rekonstruirane dojke +/- regionalnih bezgavk)

- Profilaktična RT:
25 x 2 Gy=50 Gy, od aprila 2011 tudi lahko 16 x 2,65 Gy= 42,4 Gy

➤ Sistemska terapija: po ustaljenih smernicah

- Srednji čas opazovanja 58 mesecev

➤ Kontralateralni rak dojke:

- kontrolna skupina: 10 bolnic (po srednjem FU 32 mesecev)
- interventna skupina: 2 bolnici (po 80 in 105 mesecih)

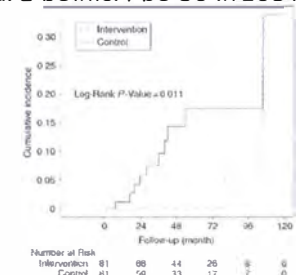


Figure 1. Cumulative incidence of contralateral breast cancer in the two groups.

Table 2. Outcome frequencies

Events	Intervention arm Standard loco-regional treatment and contralateral breast irradiation (N = 81)	Control arm Standard loco-regional treatment (N = 81)	P-value
Contralateral breast cancer*	2 (2.5%)	10 (12.4%)	0.011 ^b
Ipsilateral breast cancer*	1 (1.2%)	3 (3.7%)	0.620 ^b
Bilateral mastectomy*	2 (2.5%)	6 (7.4%)	0.278 ^b
Metastatic disease	7 (8.6%)	6 (7.4%)	0.782 ^c
Non-breast cancer	4 (4.9%) ^d	2 (2.5%)*	0.682 ^c
Death	6 (7.4%)	4 (4.9%)	0.537 ^c

*As first event

^bLog-rank P-value

^cFisher exact P-value

^dSarcoma in contralateral pectoralis muscle, gastric cancer, two peritoneal cancers

*Peritoneal cancer and lymphoma

Conclusions: Among *BRCA* carrier patients treated for early breast cancer, the addition of contralateral breast irradiation was associated with a significant reduction of subsequent contralateral breast cancers and a delay in their onset.

Personalizirana medicina:

- Lahko bolnici ponudimo še kakšno drugo možnost zdravljenja, razen mastektomije?



Zaključek- glede na rezultate raziskav:

- BRCA pozitivni bolnici lahko kot alternativo kurativni mastektomiji ponudimo ohranitveno operacijo in obsevanje- ni razlike v preživetju, več LRR
- Kot alternativo profilaktični mastektomiji ji lahko ponudimo profilaktično obsevanje
- Potrebno je redno sledenje bolnice, v skladu s smernicami, da pravočasno odkrijemo morebitni lokalni recidiv oziroma nov tumor v dojki



**PODALJŠAMO
PREŽIVETJE***
BOLNIKOM
Z ZGODNJIM
HER2
POZITIVNIM
RAKOM
DOJK.

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

[illegible]

belne dogodeke stop 3 do 5 v letih zvešale jetrni testi. Trastuzumab ematinzin bi bil raziskani pri bolnikih, ki imajo predvsem zdravljenje s serumskimi transaminaze + 2,5 - 2NM ali cirkulirajo ni bilfibrin + 2,5 - 2NM. Pri bolnikih, ki imajo serumske transaminaze + 2,5 - 2NM in obenem cirkulirajo bilfibrin + 2,5 - 2NM, je treba zdravljenje s trastuzumabom ematinzom dokončno ukiniti. Pri zdravljenju bolnikov z jetrno okužbo morajo biti previdni. *Nevrotični učinki:* Bolnike je treba skrbno klinično kontrolirati zaradi možnih znakov ali simptomov nevrotičnosti. *Disfunkcija levega prekata:* Bolniki, zdravljeni s trastuzumabom ematinzom, majo večje tveganje za razvoj disfunkcije levega prekata. Bi bolniki, zdravljeni s trastuzumabom ematinzom, so opazili izredno dober levo prekata (LVEF) > 40 %, zato je mogoče simptomatsko srčno-žilno stanje bolnikov, ki so prejeli trastuzumab ematinzin, povezano s srčno-žilnimi boleznimi. Če bolniki, zdravljeni s trastuzumabom ematinzom, kažejo znake ali simptome levega prekata, je treba opraviti standardno preiskavo levega prekata. V primerih disfunkcije levega prekata je treba odločiti, ali je treba zdravljenje prenehati, če je to potrebno. *Pijavke/tlačilci:* Pri bolnikih z ugotovljeno intersticijsko boleznijo piščali piščali evminolizino poročajo zvešanje s trastuzumabom ematinzom dokončno ukiniti, razen v primeru premočitelne zaveze obnavljanju med ugotovljenimi razlogi, kjer je treba intravensko ematinzin dokončno ukiniti pri premočitosti 3. stopnje ali 2. stopnje brez ozdrave na standardno zdravljenje. Bolniki z dispenzo v mirujočem zaradi zapletov navedenih mogoče boleznih, sočasnih boleznih in sočasnega obnavljanja piščali majo lahko večje tveganje za pljučne neželene dogodke. *Zinfundiranje povezano reakcije:* Trastuzumab ematinzin je raziskani pri bolnikih, pri katerih so predhodno zdravljenje s trastuzumabom trajalo več kot 1 leto. Če bolniki, zdravljeni s trastuzumabom ematinzom, kažejo znake ali simptome reakcije z infundiranjem, je treba zdravljenje prenehati. Če bolniki, zdravljeni s trastuzumabom ematinzom, kažejo znake ali simptome reakcije z infundiranjem, je treba zdravljenje prenehati, dokler znaki in simptomi ne minejo. O ponovnem zdravljenju je treba presoditi glede na klinično oceno tega, kako hitro bi bila reakcija. Zdravljenje je treba dokončno ukiniti pri pojavu simptomov nevarnih reakcij, povezanih z infundiranjem. *Preobčutljivostne reakcije:* Trastuzumab ematinzin je raziskani pri bolnikih, pri katerih so zdravljenje s trastuzumabom dokončno ukiniti zaradi preobčutljivosti. Zdravljenje takšnih bolnikov s trastuzumabom ematinzom ni priporočljivo. Bolnike je treba skrbno opazovati zaradi morebitne pojave preobčutljivostnih alergijskih reakcij, ki imajo lahko akutno klinično sliko takih reakcij, povezane z infundiranjem. V kliničnih študijah s trastuzumabom ematinzom so tudi bolniki imeli anafilaktične reakcije. Za takšna študija uporabo morati biti na voljo zdravila za zdravljenje takšnih reakcij, da se nujne potrebe. Pri klinični preobčutljivosti s reakcijami na zdravila s trastuzumabom ematinzom dokončno ukiniti. Reakcije na mesu in injiciranju: Ekstrakti zdravila s trastuzumabom ematinzom med intravenskim injiciranjem lahko povzročijo klinično bolečino. Bolečina se lahko pojavi pri prunihi hudi tlakovi izginja in epidermalne reakcije. V primeru ekvivalenta zacije je treba infundiranje takoj prekiniti, bolnika pa je treba redno pregledovati, saj se lahko nekroza pojavi nekajino ali tednov po infundiranju. *Mesečno delovanje z drugimi zdravili:* Pri zdravljenju bolnikov v 1. fazi študije jetrnih mikrosomov kaže, da se DMI presnovi v glavnem s CYP3A4 in v manjši meri s CYP3A5. Ilogisti se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 in trastuzumab ematinzin, ker obstaja možnost večje potence/aktivnosti DMI in toksičnih učinkov. Razmisli je treba o uporabi drugih zdravil, ki nimata potenciala za zaviranje CYP3A4 ali pa je to neznano. Če bolniki, zdravljeni s trastuzumabom ematinzom, prejmejo zdravila, ki odzivajo z zdravilom s trastuzumabom ematinzom, dokler se močni zaviralci CYP3A4 ne odstranijo iz obkroža, če je to mogoče. Če zdravljenje s trastuzumabom ematinzom med sočasno uporabo močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče ustaviti, je treba bolnika natančno kontrolirati zaradi možnih neželentih učinkov. Neželeni učinki: Neželeni učinki, ki so se pojavili v bolnikih, zdravljenih s trastuzumabom ematinzom: *Zelo pogosti:* občutna srčna tromboembolija, anemija, nespečnost, periferne nevropatije glavo, krvavitev epistaksa, kašelj, dispneja, stomatitis, driska, labialna, nazalna, zaprtost, suhost, bolečine v trebuhu, zvišanje transaminaz, mišično-skeletne bolečine, artralgija, majhna jetrna absces, prebavni inšektacije. *Pogosti:* nevropatija, preobčutljivost na zdravila, inflikcija, omotica, omotica, sprememba okusa, otekanje, glavobol, bolečina v prsih, bolečina v mišicah, bolečina v kosteh, bolečina v sklepih, prebavna, hipertenzija, dispneja, krvavitev iz desnih zvešanje alkalne fosfataze v krvi, zvišanje bilirubina v krvi, izpuščaji, sopenje, bolečine, božni nočni, sindrom palmarne-plantarne eritematoze, utrujenost, periferne edemi, mrljica, z infundiranjem povezan reakcije. *Poročajo o domnevni neželentih učinkih zdravila:* Poročajo o domnevni neželentih učinkih zdravila zaradi dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča nam tako spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerikoli domnevni neželentem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Sektorja farmakologije, Makuradni center za farmakologijo, Slovenska ulica 22. SH000 Ljubljana Tel +386 (0)8 2000 500. Faks +386 (0)8 2000 510, e-pošta: farmakovigilanca@zjzpmis, spletna stran: www.zjzpmis. Za zagotavljanje sledljivosti zdravil in zdravilnih pripomočkov, ki jih proizvajajo v Republiki Sloveniji, je treba uporabiti naslednje število serijske biologičnega zdravila. Režim izdaje zdravil: H. Imenik dovoljenosti za promet: Režim izdaje: Prometirano GmbH, EMEA-Bank-SL-1796393 Gledanje/Wykheni Nenačrtovana Verzija: 2.0/21.

Vir 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kadcyia, dostopano junija 2022 na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kadcyia-epar-product-information_sl.pdf

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST
M-SI 00000169 (v 2.0) • Informacija pripravljena: junij 2022
Dodatne informacije so na voljo pri:
Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13G, 1000 Ljubljana

Če bolnica med zdravljenjem z zdravilom Kadcyca ali v 7 mesecih po prejemu zadnjega odmerka zdravila Kadcyca zanosi, vas prosimo, da nosečnost takoj sporočite podjetju Roche farmacevtska družba d.o.o. (na e-naslov: slovenia.drugsafety@roche.com ali po telefonu na številko 01 3602 600). Prosili vas bomo za dodatne informacije med izpostavljenostjo zdravilu Kadcyca v času nosečnosti in v prvem letu otrokovega življenja. S tem bomo v družbi Roche bolj razumeli varnost zdravila Kadcyca in zagotovili ustrezne informacije zdravstvenim delavcem, zdravstvenim delavcem in bolnikom. Za dodatne informacije glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kadcyca.

Analiza privolitvenih obrazcev pred genetskim testiranjem na Oddelku za onkološko klinično genetiko

Predstavitel rezultatov raziskave

Tina Kerševan in Mateja Krajc

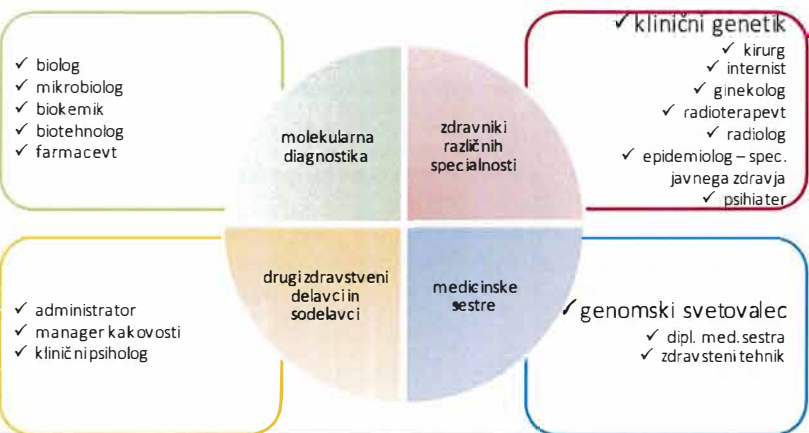
Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, 23.06.2022

Oddelek za onkološko klinično genetiko

- za bolnike z rakom, v kolikor je genetski izvid pomemben za načrtovanje zdravljenja,
- za bolnike z rakom, kadar gre za sum, da so zboleli zaradi podedovane genetske okvare,
- zdravim posameznikom iz družin, ki so obremenjene s pogostejšim pojavljanjem raka,
- dejavnost izvajajo zdravniki specialisti klinične genetike in medicinske sestre, administrator ter manager kakovosti.

Multidisciplinarni tim za onkološko klinično genetiko



Soglasje za genetsko testiranje – izjava praskovenca (1) oz. zakonitiga zastopnika

Predstavi vam, da preden potpišete, razpravajte, prebrskate ali predati svojo soglasje v zvezi s genetskim testiranjem in se s tem strinjate, da boste sodelovali v raziskavi, ki je namenjena raziskovanju vzrokov za nastanek raka in s tem povezanih genetskih okvar. Vse informacije, ki bodo zbrane, bodo shranjene v skladu z zakonodajo, ki ureja varstvo osebnih podatkov.

SPLOŠNI PODATKI:

Ime in priimek:		
Datum rojstva:		
Sex:		

Prvolitvene možnosti, uporabljene v analizi

Hramba
biološkega
materiala

Vključitev v
mednarodne
baze podatkov
in raziskave v
pseudonimni
znanstveni obliki

Informiranje
krvnih
sorodnikov
glede rezultatov

Sekundarne
najdbe

- * odvzeti biološki material se trajno hrani (oz. dokler je le-ta še uporaben) na Oddelku za molekularno diagnostiko
- * preiskovanec dovolji, da se njegov vzorec biološkega materiala pod psevdonimom v anonimni obliki deli z drugim i mednarodnimi organizacijami, ki raziskujejo na področju molekularne genetike
- * vsak se samostojno odloči, ali bo dovolil ali zavrnil delitev lastnih rezultatov s sorodniki
- * ne izda se pri kom izmed družinskih članov je ali ni bila najdena patogena ali verjetno patogena različica v določenem genu
- * prisotnost genetskih okvar, ki niso neposredno poveza ne z mojo osnovno boleznijo/povodom za testiranje

Raziskovalni vprašanja:

RV1: Ali je večina preiskovancev naklonjena različnim soglasjem v privolitvenem obrazcu?

RV2: Ali obstajajo razlike po spolu, starosti in prisotnosti onkološke bolezni pri izpolnjevanju privolitvenega obrazca?

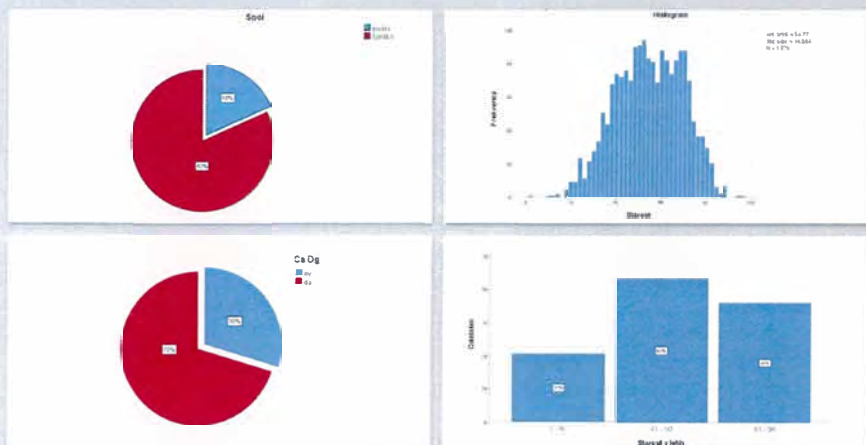
Phenotype	ACMG SF Ref. variant	BMV identifier	Gene	Inheritance	Variant to report?
Hyperphosphatemia (hyperphosphatemia)					
1. Pseudohypoparathyroidism type 1	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
2. Pseudohypoparathyroidism type 2	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
3. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
4. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
5. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
6. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
7. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
8. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
9. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
10. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
11. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
12. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
13. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
14. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
15. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
16. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
17. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
18. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
19. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
20. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
21. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
22. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
23. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
24. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
25. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
26. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
27. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
28. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
29. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
30. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
31. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
32. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
33. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
34. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
35. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
36. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
37. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
38. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
39. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
40. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
41. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
42. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
43. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
44. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
45. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
46. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
47. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
48. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
49. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
50. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
51. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
52. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
53. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
54. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
55. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
56. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
57. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
58. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
59. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
60. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
61. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
62. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
63. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
64. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
65. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
66. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
67. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
68. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
69. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
70. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
71. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
72. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
73. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
74. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
75. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
76. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
77. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
78. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
79. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
80. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
81. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
82. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
83. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
84. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
85. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
86. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
87. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
88. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
89. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
90. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
91. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
92. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
93. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
94. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
95. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
96. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
97. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
98. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
99. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP
100. Familial hypocalciuric hypercalcemia	1.0	171300	PTH	AD	AD P and LP

- **POPULACIJA:** vse osebe, ne glede na starost in spol, ki so v letih 2019 in 2020 podpisale privolitveni obrazec na Oddelku za onkološko klinično genetiko.
- **VZOREC:** v analizo je bilo vključenih 1885 preiskovancev od 2621 testiranih.
- **VZORČNI OKVIR:** vse enote v podatkovni bazi Oddelka za onkološko klinično genetiko.

Vsi vključeni preiskovanci so prostovoljno izpolnjevali privolitveni obrazec pred genetskim testiranjem. Vse podatke smo pred potekom raziskave anonimizirali.

Delež podanih odgovorov je bil 100 %.

STRUKTURA VZORCA PO SPOLU, STAROSTI IN EV. ONKOLOŠKI DIAGNOZI



Kolikšen delež preiskovancev dovoli hrambo vzorcev njihovega biološkega materiala?

		Frekvenca	Veljaven odstotek	Kumulativni odstotek
N	Ne dovoli	8	0,4	0,4
	Dovoli	1867	99,6	100,0
	Skupaj	1875	100,0	

Kolikšen delež preiskovancev se strinja z vključitvijo v mednarodne baze podatkov v psevdoanonimizirani obliki?

		Frekvenca	Veljaven odstotek	Kumulativni odstotek
N	Ne dovoli	28	1,5	1,5
	Dovoli	1847	98,5	100,0
	Skupaj	1875	100,0	

Kolikšen delež preiskovancev dovoli krvnim sorodnikom vpogled v njihove izvide?

		Frekvenca	Veljaven odstotek	Kumulativni odstotek
N	Ne dovoli	23	1,2	1,2
	Dovoli	1852	98,8	100,0
	Skupaj	1875	100,0	

Kolikšen delež preiskovancev si želi izvedeti, ali je bila pri genetski analizi njihovega biološkega materiala odkrita sekundarna najdba?

		Frekvenca	Veljaven odstotek	Kumulativni odstotek
N	Ne dovoli	5	0,4	0,4
	Dovoli	1258	99,6	100,0
	Skupaj	1263	100,0	

So moški preiskovanci ali ženske preiskovanke bolj naklonjene privolitvam?

	Spol	N	Aritmetična sredina	Standardni odklon	Standardna napaka povprečja
Soglasja	Moški	227	4,00	0,066	0,004
	Ženski	1036	3,96	0,246	0,008

		Levenov test enakosti varianc		t-test enakosti povprečij		95% interval zaupanja za razliko	
		F	p	t	Prostostne stopnje	Razlika arit. sredin	Std. napaka razlike
Soglasja	Predpostavljene enake variance	17,868	0,000	2,081	1261	0,038	0,03420
	Enake variance niso predpostavljene		3,882	1219,571	0,000	0,03420	0,00881

So mlajši preiskovanci bolj naklonjeni privolitvam kot starejši?

Soglasja	N	Aritmetična sredina	Standardni odklon	Standardna napaka	95% Interval zaupanja za povprečje		Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost
					Sp. meja	Zg. meja		
Mlajši odrasli	257	3,96	0,270	0,017	3,93	4,00	1	4
Odrasli	555	3,97	0,193	0,008	3,96	3,99	1	4
Starejši odrasli	451	3,96	0,233	0,011	3,94	3,98	2	4
Skupaj	1263	3,97	0,225	0,006	3,96	3,98	1	4
F=0,301, p-vrednost=0,740								

So preiskovanci z onkološko diagnozo bolj naklonjeni privolitvam kot zdravi posamezniki?

Soglasja	Ca Dg	N	Aritmetična sredina	Standardni odklon	Standardna napaka	Standardna povprečja
	Ne	337	3,96	0,296		0,016
	Da	926	3,97	0,192		0,006

Soglasja		Levenov test enakosti varianc		I-test enakosti povprečij		95% interval zaupanja za razliko	
		F	p	Prostostopne stopnje	p	Razlika arit. sredin	Std. napaka razlike
Soglasja	Predpostavljene enake variance	3,135	0,077	-	0,867	1261	0,386
	Enake variance	-	-	443,447	0,475	-0,012	0,014
	niso predpostavljene	-	0,715	-	-	-0,012	0,017

REZULTATI

- 99,6 % preiskovancev je privolilo v hrambo njihovega biološkega materiala.
- 98,5 % preiskovancev si želi vključitev v mednarodne baze podatkov v psevdoanonimizirani obliki.
- 98,8 % je dovolilo vpogled krvnim sorodnikom v njihove izvide.
- 99,6 % preiskovancev je želelo izvedeti, če je bila pri analizi njihovega biološkega materiala odkrita sekundarna najdba.
- Ni velikih razlik, ki bi se kazale glede na starost ali glede na prisotnost onkološke diagnoze.

ZAKLJUČEK

- Pričujoča raziskava je prva, ki je v Sloveniji proučevala odločitve preiskovancev pred genetskim testiranjem, ki jih sporočajo ob podpisu soglasja oz. privolitve v genetsko testiranje.
- Področje informiranih privolitvev bi bilo smiselno bolj poglobljeno raziskati še s kvalitativnimi metodami.
- Vključili še tiste, ki so to zavrnili / zanimalo bi nas, kaj jih skrbi, njihova stališča, mnenja, vrednote, morebitne etične, moralne ali kulturološke razlike.
- Kakor se bodo spreminjali zakoni, uredbe, konvencije, etična načela in stroka, tako se bo spreminjal in/ali dopolnjeval tudi privolitveni obrazec.

HVALA ZA POZORNOST

Kontakt:

E-mail: tkersevan@onko-isi
mkrajc@onko-isi

Tel: 01/ 58 79 649

Vir:

KERŠEVAN, T. in KRAJČ, M.: *Analiza priložitvenih obrazcev pred genetskimi testiranjem na Oddelku za onkološko klinično genetiko: zaključna naloga*. Novo mesto, 2021. 27 str., [4] f. pril., ilustr. [COBISS.SI-ID [73905411](#)]



Ogivri®
trastuzumab

**Za zdravljenje
HER2-pozitivnega raka
dojk in želodca**

A woman with short dark hair is shown in profile, looking upwards. Inside her head, a forest scene is visible, with several people walking along a path. The background is a solid blue color with a green curved shape at the bottom left.

Ogivri®
trastuzumab

**Za zdravljenje
HER2-pozitivnega raka
dojk in želodca**

A woman with short dark hair is shown in profile, looking upwards. Inside her head, a forest scene is visible, with several people walking along a path. The background is a solid blue color with a green curved shape at the bottom left.

Ogivri®
trastuzumab

**Za zdravljenje
HER2-pozitivnega raka
dojk in želodca**

A woman with short dark hair is shown in profile, looking upwards. Inside her head, a forest scene is visible, with several people walking along a path. The background is a solid blue color with a green curved shape at the bottom left.

Ogivri®
trastuzumab

**Za zdravljenje
HER2-pozitivnega raka
dojk in želodca**

A woman with short dark hair is shown in profile, looking upwards. Inside her head, a forest scene is visible, with several people walking along a path. The background is a solid blue color with a green curved shape at the bottom left.

ODLOČITVE ZA PREDSIMPTOMATSKO GENETSKO TESTIRANJE ZA DEDNI SINDROM RAKA DOJK IN/ALI JAJČNIKOV (HBOC)

Barbara Babuder, dipl. med. sestra
Mentorica : doc. dr. sc. B. Mateja Krajc, dr. med.

BABUDER, Barbara, HOTIŠEK, Simona, BIAŃKŃ, Ana, SRONIK, Ksenija, BANIAC, Mateja, NOVAKOVIĆ, Seljani, BIAK, Mateja. Predsimptomsko genetsko testiranje za dedni sindrom raka dojke in/ali jajčnikov = The uptake of pre-symptomatic genetic testing for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome. Onkologija: strokovni časopis za zdravljenje. [Ljubljana : id.], dec. 2021, letn. 25, št. 4, str. 36-25 (ilustr.). ISBN 1409-1381. <https://www.ojsi.si/doi/10.1515/onkologija-2021-0037>. DOI: 10.25670/onkologija.2021.0037

Oddelek za onkološko klinično genetiko (1999) in Oddelek za molekularno diagnostiko Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL) obravnava osebe z večjo verjetnostjo, da so nosilci zarodnih okvar v genih, povezanih s sindromom dednega raka dojke in/ali jajčnikov (HBOC)



BABUDER, Barbara, HOTIŠEK, Simona, BIAŃKŃ, Ana, SRONIK, Ksenija, BANIAC, Mateja, NOVAKOVIĆ, Seljani, BIAK, Mateja. Predsimptomsko genetsko testiranje za dedni sindrom raka dojke in/ali jajčnikov = The uptake of pre-symptomatic genetic testing for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome. Onkologija: strokovni časopis za zdravljenje. [Ljubljana : id.], dec. 2021, letn. 25, št. 4, str. 36-25 (ilustr.). ISBN 1409-1381. <https://www.ojsi.si/doi/10.1515/onkologija-2021-0037>. DOI: 10.25670/onkologija.2021.0037

Kaskadno testiranje

- Učinkovit način iskanja predsimptomskih nosilcev dednih okvar, ki so močno ogroženi za razvoj rakavih bolezni.

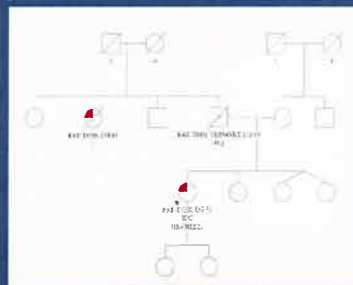
- V primeru prisotnosti družinske okvare/PR/VP, ponudimo možnost izvajanja preventive (sledenje oziroma presejanje, preventivni operativni posegi).



- Z izključitvijo PR/VP zmanjšamo zaskrbljenost in nepotrebne zdravstvene posege.

BABUDER, Barbara, HOTIŠEK, Simona, BIAŃKŃ, Ana, SRONIK, Ksenija, BANIAC, Mateja, NOVAKOVIĆ, Seljani, BIAK, Mateja. Predsimptomsko genetsko testiranje za dedni sindrom raka dojke in/ali jajčnikov = The uptake of pre-symptomatic genetic testing for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome. Onkologija: strokovni časopis za zdravljenje. [Ljubljana : id.], dec. 2021, letn. 25, št. 4, str. 36-25 (ilustr.). ISBN 1409-1381. <https://www.ojsi.si/doi/10.1515/onkologija-2021-0037>. DOI: 10.25670/onkologija.2021.0037

- pomembno, kako bo prvi testirani oziroma nosilec družine (angl. *proband*, *index case*) to informacijo posredoval svojim krvnim sorodnikom
- genetski svetovalec nosilcu PR/VP pojasni pomen te najdbe, ne le zanj, ampak tudi za njegove krvne sorodnike
- preden se testiranje krvnih sorodnikov začne, nosilec/nosilka okvare družinskim članom razkrije dejstvo, da nosi okvarjen gen



BABUDER, Barbara, HOTIŠEK, Simona, BIAŃKŃ, Ana, SRONIK, Ksenija, BANIAC, Mateja, NOVAKOVIĆ, Seljani, BIAK, Mateja. Predsimptomsko genetsko testiranje za dedni sindrom raka dojke in/ali jajčnikov = The uptake of pre-symptomatic genetic testing for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome. Onkologija: strokovni časopis za zdravljenje. [Ljubljana : id.], dec. 2021, letn. 25, št. 4, str. 36-25 (ilustr.). ISBN 1409-1381. <https://www.ojsi.si/doi/10.1515/onkologija-2021-0037>. DOI: 10.25670/onkologija.2021.0037

Namen raziskave:

Oceniti povprečno število krvnih sorodnikov, ki so se odločili za predsimptomatsko genetsko svetovanje in testiranje za novo odkrito PR/VPV v genih *BRCA1/2* in analizirati njihove značilnosti (spol, povprečna starost, prisotnost diagnoz raka, čas do odločitve za posvet in test).

Metode:

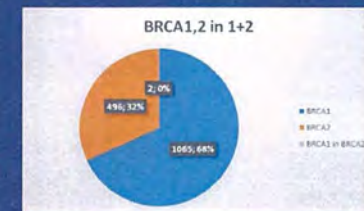
Podatke o posameznikih, testiranih ob sumu na HBOC v obdobju med leti 1999 in 2020, smo pridobili iz podatkovne zbirke Oddelka za onkološko klinično genetiko na OIL. Za analizo podatkov smo uporabili program MS Excel in deskriptivne statistične metode.

Raziskavo je odobrila Komisija za strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav OIL in etična komisija OIL (ERIDNPVO-00252020).

BABUŠ, Barbara HORJEC, Snežna BIAŃIK, Ana ŠKRONIK, Ksenija BANIAC, Maja NOVAKOVIĆ, Srdjan, WAJC, Maja. Predsimptomatsko genetsko testiranje za dedni sindrom raka dojke in jajnikov v skupini predsimptomatsko genetsko testiranje za dedni sindrom raka dojke in jajnikov. Onkologija: strokovni časopis za zdravnike. [Ljubljana: izd. 2021, letn. 25, št. 2, str. 36-23, 16 str. ISSN 1408-1361. <https://doi.org/10.25570/2020-0330>. DOI: 10.25570/2020-0330.

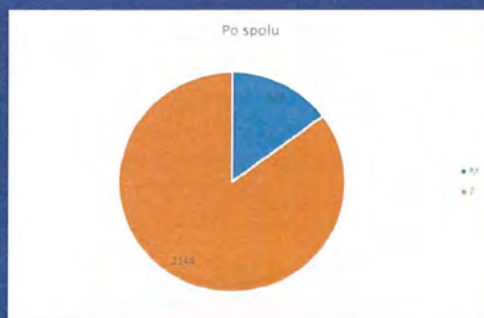
Opis vzorca:

- Med 5158 testiranimi družinami za HBOC smo identificirali skupno 785 *BRCA1* in *BRCA2* pozitivnih družin, kar predstavlja 15,2 % vseh testiranih družin.



- BRCA1* PR/VPV smo dokazali pri 528 družinah (67,3 %) in *BRCA2* pri 252 družinah (32,1 %).
- Pri petih družinah (0,6 %) pa smo dokazali tako *BRCA1* kot *BRCA2* patogeno različico.

BABUŠ, Barbara HORJEC, Snežna BIAŃIK, Ana ŠKRONIK, Ksenija BANIAC, Maja NOVAKOVIĆ, Srdjan, WAJC, Maja. Predsimptomatsko genetsko testiranje za dedni sindrom raka dojke in jajnikov v skupini predsimptomatsko genetsko testiranje za dedni sindrom raka dojke in jajnikov. Onkologija: strokovni časopis za zdravnike. [Ljubljana: izd. 2021, letn. 25, št. 2, str. 36-23, 16 str. ISSN 1408-1361. <https://doi.org/10.25570/2020-0330>. DOI: 10.25570/2020-0330.



- Vseh obravnavanih članov v 785 družinah s PR/VPV v genih *BRCA1* in *BRCA2* je bilo 2516, med katerimi je bilo 2144 žensk in 372 moških.

BABUŠ, Barbara HORJEC, Snežna BIAŃIK, Ana ŠKRONIK, Ksenija BANIAC, Maja NOVAKOVIĆ, Srdjan, WAJC, Maja. Predsimptomatsko genetsko testiranje za dedni sindrom raka dojke in jajnikov v skupini predsimptomatsko genetsko testiranje za dedni sindrom raka dojke in jajnikov. Onkologija: strokovni časopis za zdravnike. [Ljubljana: izd. 2021, letn. 25, št. 2, str. 36-23, 16 str. ISSN 1408-1361. <https://doi.org/10.25570/2020-0330>. DOI: 10.25570/2020-0330.

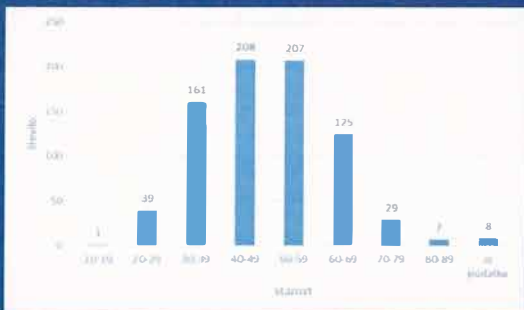
- Povprečno so bili na družino obravnavani trije družinski člani (3,21)
- Med vsemi obravnavanimi smo:
 - 2460 oseb (97,8 %) genetsko testirali
 - 56 posameznikov (2,2 %) se za test po posvetu ni odločilo ali pa niso ustrezali kriterijem za testiranje.



- Od vseh 785 pozitivnih družin, se pri 212 družinah (27%) ni javil na posvet še nihče od svojcev, pri ostalih 573 (73 %) pa se je javil vsaj en družinski član.

BABUŠ, Barbara HORJEC, Snežna BIAŃIK, Ana ŠKRONIK, Ksenija BANIAC, Maja NOVAKOVIĆ, Srdjan, WAJC, Maja. Predsimptomatsko genetsko testiranje za dedni sindrom raka dojke in jajnikov v skupini predsimptomatsko genetsko testiranje za dedni sindrom raka dojke in jajnikov. Onkologija: strokovni časopis za zdravnike. [Ljubljana: izd. 2021, letn. 25, št. 2, str. 36-23, 16 str. ISSN 1408-1361. <https://doi.org/10.25570/2020-0330>. DOI: 10.25570/2020-0330.

- Nosilec družine je prvi testirani član družine, pri katerem smo diagnosticirali PR/VP.



- Med 785 nosilci je bilo 753 žensk in 32 moških.
- Povprečna starost nosilcev ob testiranju je bila 48,8 let (najmlajši 16, najstarejši 85).

BABUŠIĆ, Barbara; HOĐIĆ, Sanela; BIAŠKIĆ, Ana; SROČNIK, Ksenija; BANJAC, Miroslava; NOVAKOVIĆ, Vojan; BIAČ, Miroslava. Preemptive genetic testing for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome. *Onkologija: slovenski časopis za onkologijo*. [Ljubljana: Inštitut za onkologijo, 2021]. str. 25-32. str. 25-32. ID: 140-191. <https://www.onkologija.si/objave/2021/03/01/preemptivno-genetsko-testiranje-za-sindrom-hereditarnega-raka-na-prsi-in-ali-na-jajčniku-ovariju/>. DOI: 10.25570/onkologija.2021.03.01

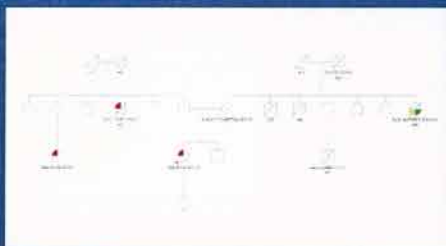
Sorodniki, ki so se udeležili posveta po razkritju PR/VP pri prvem članu družine in njihove lastnosti

- V 573 družinah, kjer so se sorodniki odločili za posvet, se jih je skupno posveta udeležilo 1731, od tega več kot tri četrtine žensk (80.3 %).
- Povprečno sta se na posvet javila dva sorodnika (2,21), če ne štejemo nosilca družine (1731 iz skupno 785 družin).
- V povprečni starosti 44 let.



BABUŠIĆ, Barbara; HOĐIĆ, Sanela; BIAŠKIĆ, Ana; SROČNIK, Ksenija; BANJAC, Miroslava; NOVAKOVIĆ, Vojan; BIAČ, Miroslava. Preemptive genetic testing for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome. *Onkologija: slovenski časopis za onkologijo*. [Ljubljana: Inštitut za onkologijo, 2021]. str. 25-32. str. 25-32. ID: 140-191. <https://www.onkologija.si/objave/2021/03/01/preemptivno-genetsko-testiranje-za-sindrom-hereditarnega-raka-na-prsi-in-ali-na-jajčniku-ovariju/>. DOI: 10.25570/onkologija.2021.03.01

- Starostna skupina oseb, ki so nosilci PR/VP genov BRCA1/BRCA2 in še ne potrebujejo aktivnega spremljanja, je pri ženskah do 25 let in pri moških do 35 let.
- Ne glede na to, se je svetovanja v tej starostni skupini udeležilo 157 žensk in 100 moških.



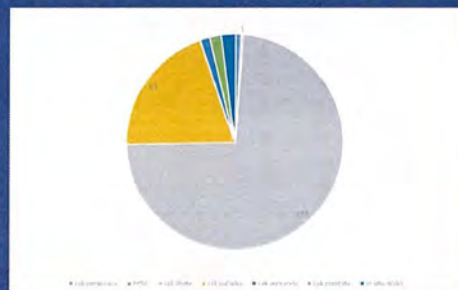
BABUŠIĆ, Barbara; HOĐIĆ, Sanela; BIAŠKIĆ, Ana; SROČNIK, Ksenija; BANJAC, Miroslava; NOVAKOVIĆ, Vojan; BIAČ, Miroslava. Preemptive genetic testing for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome. *Onkologija: slovenski časopis za onkologijo*. [Ljubljana: Inštitut za onkologijo, 2021]. str. 25-32. str. 25-32. ID: 140-191. <https://www.onkologija.si/objave/2021/03/01/preemptivno-genetsko-testiranje-za-sindrom-hereditarnega-raka-na-prsi-in-ali-na-jajčniku-ovariju/>. DOI: 10.25570/onkologija.2021.03.01

Časovno obdobje od odkritja prvega nosilca PR/VP v družini, do testiranja ostalih krvnih sorodnikov

- Časovno obdobje, znotraj katerega je prvi krvni sorodnik opravil genetsko testiranje po odkritju prvega nosilca PR/VP v družini, znaša povprečno **12,3 meseca** (od 0 mesecev do 196 mesecev).
- Od skupno 573 obravnavanih sorodnikov se je v roku 12 mesecev oglasilo 451 posameznikov, kar predstavlja 79 % vseh.
- Povprečno število mesecev za obravnavo vseh 1731 oseb, po diagnozi PR/VP prvega testiranega v družini je 30,6 mesecev (od 0 mesecev, do 232 mesecev).

BABUŠIĆ, Barbara; HOĐIĆ, Sanela; BIAŠKIĆ, Ana; SROČNIK, Ksenija; BANJAC, Miroslava; NOVAKOVIĆ, Vojan; BIAČ, Miroslava. Preemptive genetic testing for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome. *Onkologija: slovenski časopis za onkologijo*. [Ljubljana: Inštitut za onkologijo, 2021]. str. 25-32. str. 25-32. ID: 140-191. <https://www.onkologija.si/objave/2021/03/01/preemptivno-genetsko-testiranje-za-sindrom-hereditarnega-raka-na-prsi-in-ali-na-jajčniku-ovariju/>. DOI: 10.25570/onkologija.2021.03.01

- Od 1731 sorodnikov, ki so se javili na genetsko svetovanje po predaji rezultata nosilcu družine, jih je 344 (19,9 %) imelo vsaj eno onkološko bolezen.

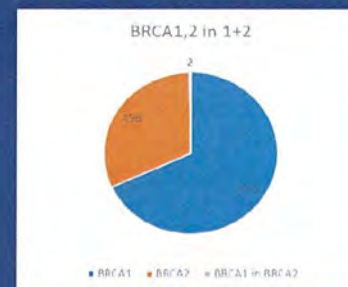


Slika prikazuje število onkoloških bolezni, povezanih s HBOC, pri sorodnikih nosilcev družine.

BARUDR, Barbara HOTIČ, Simona BIAŽNIK, Ana STROJNIK, Ksenija BANJAC, Maja NOVAKOVIČ, Viljam WAJC, Maja. Predsimptomsko genetsko testiranje za dedni sindrom raka dojke in jajnikov v Theruptake of presymptomatic genetic testing for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome. Onkologija: strokovni časopis za onkologijo. [Ljubljana: inf.], dec. 2021, letn. 25, št. 4, str. 36-25, 16 str. ISSN 1408-1781. https://www.onkologija.si/objave/2021/december/2021_25_4_36-25_16str_1408-1781_1. DOI: 10.25670/onkologija.2021.25.4.36-25.16str.1408-1781.1

RAZPRAVA

- V okviru raziskave smo ugotovili, da je bila ob sumu na HBOC stopnja detekcije PR/VPR v genih *BRCA1/2* pri naših pacientih 15,2 % in je skladna s tem, kar so predhodno poročali v drugih raziskavah.



- Malo več kot dve tretjini vseh *BRCA1/2* pozitivnih družin (67,3 %) gre v Sloveniji na račun gena *BRCA1*.
- Podobno razmerje med *BRCA1/2* beležijo tudi v drugih evropskih državah
- V Veliki Britaniji in nekaterih skandinavskih državah je to razmerje obrnjeno, beležijo večjo prevalenco nosilcev gena *BRCA2*

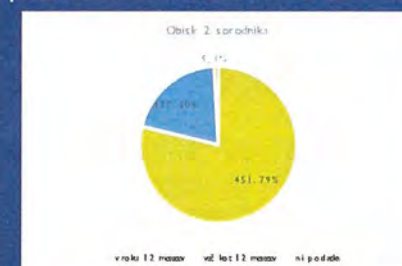
BARUDR, Barbara HOTIČ, Simona BIAŽNIK, Ana STROJNIK, Ksenija BANJAC, Maja NOVAKOVIČ, Viljam WAJC, Maja. Predsimptomsko genetsko testiranje za dedni sindrom raka dojke in jajnikov v Theruptake of presymptomatic genetic testing for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome. Onkologija: strokovni časopis za onkologijo. [Ljubljana: inf.], dec. 2021, letn. 25, št. 4, str. 36-25, 16 str. ISSN 1408-1781. https://www.onkologija.si/objave/2021/december/2021_25_4_36-25_16str_1408-1781_1. DOI: 10.25670/onkologija.2021.25.4.36-25.16str.1408-1781.1

- Po podatkih iz literature je odločitev za kaskadno testiranje razmeroma malo in se delež tistih, ki se zanj odločijo, giblje med 15 - 50 % vseh ustreznih.
- Naša raziskava je razkrila, da pri **27 %** družin nihče od krvnih sorodnikov ni prišel na predsimptomsko genetsko testiranje.

Razlogi bi lahko bili:

- prvi testirani v teh družinah sorodnikov niso želeli obvestiti ali pa sorodniki sami niso želeli priti, kljub temu, da jim je bila informacija predana.
- obstaja tudi možnost, da so nekateri umrli, preden so imeli možnost o rezultatu testiranja govoriti s sorodniki.
- v nekaterih primerih ni primernih kandidatov za kaskadno testiranje (so še premladi, posvojeni).
- Stopnja kaskadnega genetskega testiranja je še vedno razmeroma nizka, tako pri nas kot v tujini.**

- V roku dvanajst mesecev od razkritja prvega nosilca PR/VPR je opravilo genetsko testiranje več kot polovica krvnih sorodnikov (79 %), kar so raziskovali tudi v tujini in prišli do podobnih rezultatov.



BARUDR, Barbara HOTIČ, Simona BIAŽNIK, Ana STROJNIK, Ksenija BANJAC, Maja NOVAKOVIČ, Viljam WAJC, Maja. Predsimptomsko genetsko testiranje za dedni sindrom raka dojke in jajnikov v Theruptake of presymptomatic genetic testing for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome. Onkologija: strokovni časopis za onkologijo. [Ljubljana: inf.], dec. 2021, letn. 25, št. 4, str. 36-25, 16 str. ISSN 1408-1781. https://www.onkologija.si/objave/2021/december/2021_25_4_36-25_16str_1408-1781_1. DOI: 10.25670/onkologija.2021.25.4.36-25.16str.1408-1781.1

ZAKLJUČEK



Ugotavljamo:

- da se pri nekaj manj kot 1/3 družin s PR/VPR v genih *BRCA1/2* informacije o možnosti kaskadnega predsimptomatskega testiranja svojim krvnim sorodnikom ne prenesejo oziroma se ti na vabilo ne odzovejo.
- izgubi se možnost preprečevanja raka, presejanja in zgodnjega odkrivanja raka za vse tiste krvne sorodnike, ki bi v primeru pozitivnega testa imeli možnost odločanja o preventivnih ukrepih.

V prihodnje moramo raziskati vzroke za take odločitve in prilagoditi naše klinične poti tako, da bo odziv svojcev večji in da bodo lahko informirano odločali o preventivnih ukrepih, ki dokazano podaljšujejo življenje pri nosilcih genetskih okvar *BRCA1/2*.

BABIŠIČ B, Štefanič H, Smeja B, Blažič A, Srečnik K, Karija R, Ranić M, Novaković S, Rajc M, Maša P. Prejeto informacije o možnosti kaskadnega predsimptomatskega testiranja oziroma se ti na vabilo ne odzovejo. [Klinična genetika]. 2021; 15(1): 1-2. doi: 10.25976/klin-genetika.2021.15.1.1-2. <https://doi.org/10.25976/klin-genetika.2021.15.1.1-2>

Hvala za pozornost



ONKOLOŠKI
INSTITUT
Ljubljana

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
Ljubljana

Zaloška cesta 2
1000 Ljubljana
www.onko-i.si

ODDELEK ZA ONKOLOŠKO KLINIČNO GENETIKO

Tel: 01 58 79 649 ponedeljek, sreda, petek 9.00 – 11.00
torok, četrtek 11.00 – 13.00

E-mail: genetika@onko-i.si

VZS koda za registracijo: 2587



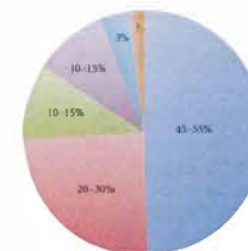
ANALIZA HITRE KLINIČNE POTI PRIMER RAKA JAJČNIKOV

Svetlana Novak, dipl. med. sestra, genomski svetovalec
doc. dr. sc., B. Mateja Krajc, dr. med.

Združenje za senologijo Slovenije, 23. junij 2022

DEDNI RAK JAJČNIKOV

PR/VP, največkrat v genih *BRCA1/2*



Genetske analize:

bolnice: nova tarčna zdravljenja

svojci: genetska obravnava, preventiva

772 napoteni (2016 – 2020)

735 testiranih

Panel HBOC:

ATM, BRCA1, BRCA1_5'UTR, BRCA2, BRCA2_5'UTR, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, NFI, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11 in TP53.

Med testiranimi:

206 nosilk vsaj ene PR/VP v pregledevanih genih = 28 % (206/735)

23,1 % (170/735) nosilk PR/VP v genih *BRCA1/2*

123 nosilk PR/VP v genu *BRCA1*

47 nosilk PR/VP v genu *BRCA2*

3 bolnice so dvojni heterozigoti (*ATM+RAD51C, BRCA1+ATC, BRCA1+SDHB*)

Število nosilk zarodnih PR/VP po posameznih genih

Gen	n
BRCA1	121
BRCA2	47
RAD51C	7
ATM	6
BRIP1	5
MUTYH	4
PALB2	3
CHEK2	3
APC	2
NBN	1
BRCA1+APC	1
ATM+RAD51C	1
PMS2	1
BRCA1+SDHB	1
RAD51D	1
FH	1
LZTR1	1
Skupaj	206

Novak, S. in Krajc, M. (2021). Analysis of the referral trend in ovarian cancer patients who need genetic assessment for treatment planning and presentation of new clinical pathways. *Oncologija : A Medical Scientific Journal*, 25(2), 6–14.

Število nosilk zarodnih PR/VP po posameznih genih

Gen	n
BRCA1	121
BRCA2	47
RAD51C	7
BRIP1	6
BRIP1	5
MUTYH	4
BRIP1	3
CHEK2	3
FH	2
NBN	1
BRCA1	1
APC	1
BRCA1	1
APC	1
PMS2	1
BRCA1	1
APC	1
RAD51D	1
FH	1
LZTR1	1
Skupaj	206

Poročane so tudi sekundarne najdbe:

- *APC (11307K)* zmerna ogroženost za nastanek rak debelga črevesa in danke
- *SDHB* visoka ogroženost za razvoj paraganglioma ali feokromocitoma
- *FH* heterozigot, ki je povezan s pogostejšim pojavljanjem kile miomov kože in melanice
- *LZTR1* visoka ogroženost za nastanek švanomov
- *NBN* izključen iz HBOC panela 1. 2021, ne poročamo več
- *MUTYH* heterozigot (ne poročamo več)

Novak, S. in Krajc, M. (2021). Analysis of the referral trend in ovarian cancer patients who need genetic assessment for treatment planning and presentation of new clinical pathways. *Oncologija : A Medical Scientific Journal*, 25(2), 6–14.

- stopnja detekcije PR/VPB pregledovanih genov
- razlike v starosti ob dlagnozi
- negativna družinska anamneza pri 26,5 % nosilkah
- stopnja detekcije PR/VPB v genih *BRCA1/2*

28 % za vse preglelane gene

nosilke PRA PR zbolijo 4,4 leta prej

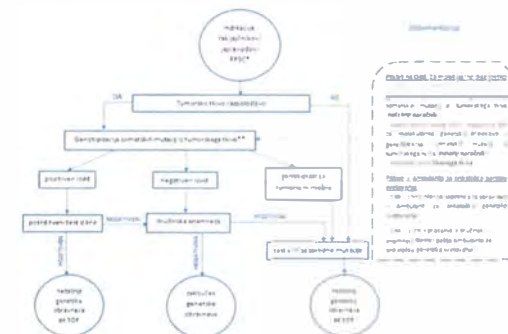
26,5 % nosilk PR/VPB *BRCA1/2* ina negativno družinsko anamnezo

23 %

V tem času smo izdelali novo klinično pot za prednostne obravnave bolnic z rakom jajčnikov.

Novak, S. in Krnje M. (2021). Analysis of the clinical trend in ovarian cancer patients who need genetic assessment for treatment planning and presentation of new clinical pathways. *Onkologija: A Medical Scientific Journal*. 25(2):6-14.

Klinična pot genetske obravnave bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/primarnim peritonealnim seroznim karcinomom



*BRCA1 - primarni peritonealni serozni karcinom
** gen testirala

ZAKLJUČEK

28 % stopnja detekcije PR/VPB med testiranimi bolnicami z rakom jajčnikov.

- še pred nedavnim je veljalo, da je pri bolnicah z rakom jajčnikov z negativno družinsko anamnezo majhna verjetnost (<10 %), da so nosilke PR/VPB v *BRCA1/2*, zadnje raziskave, vključno z našo kažejo, da je verjetnost prisotnosti PR/VPB tudi pri teh bolnicah večja od 10%.

Med vsemi testiranimi bolnicami z rakom jajčnikov in negativno družinsko anamnezo je 19,6 % nosilk PR/VPB.

Identifikacija nosilk PR/VPB je pomembna:

- načrtovanje zdravljenja,
- za načrtovanje kaskadnega testiranja in
- uvedbe preventivnih ukrepov pri njihovih svojcih.

Novak, S. in Krnje, M. (2021). Analysis of the clinical trend in ovarian cancer patients who need genetic assessment for treatment planning and presentation of new clinical pathways. *Onkologija: A Medical Scientific Journal*. 25(2). 6-14.

HVALA ZA POZORNOST!

Oddelek za onkološko klinično genetiko
Onkološki inštitut Ljubljana

kontakt: snovak@onko-i.si, mkrajc@onko-i.si
00386 015879 642

Predstavitev napotitev pacientov, ki potrebujejo izvid za načrtovanje zdravljenja: nove kompetence DMS

Natalija Klopčič, dipl.med ses., genomski svetovalec
doc.dr.sc.,B Mateja Krajc, dr.med

Spomladansko srečanje Združenja za senologijo 2022

Naslov zaključne naloge **GENOMKEGA INFORMIRANJA:**

- Vpliv epidemije covid-19 na genetsko obravnavo Oddelka za onkološko klinično genetiko Onkološkega inštituta Ljubljana

Mentor: doc.dr.sc.,B Mateja Krajc, dr.med

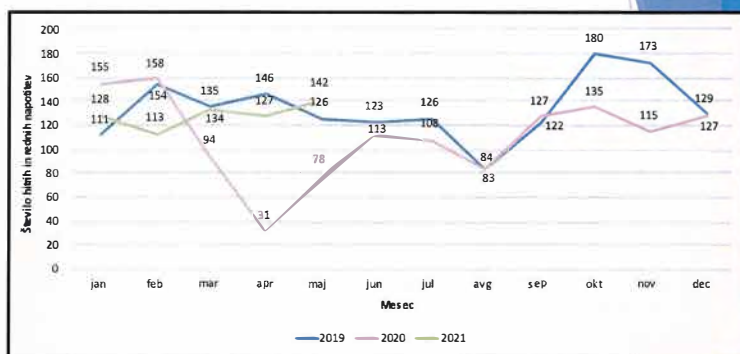
Namen:

- Ugotoviti vpliv epidemije na število napotitev pacientov na onkološko genetsko svetovanje in testiranje (redne, hitre in prednostne napotitve),
- število opravljenih genetskih posvetov,
- število prenaročitev,
- primerjava dobljenih rezultatov s podatki pred epidemijo.

- **Raziskovano obdobje:** januar 2019 - junija 2021



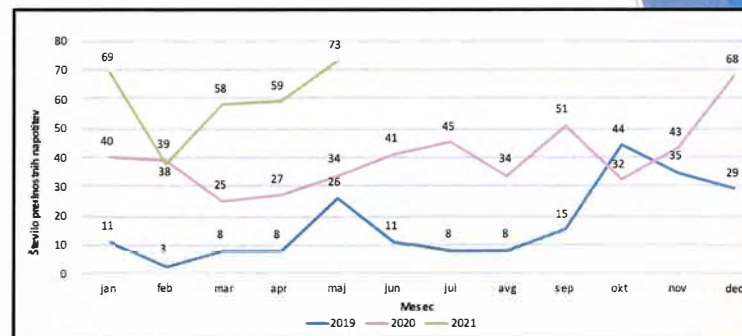
Število **hitrih in rednih napotitev** na onkološko genetsko svetovanje in testiranje od leta 2019 do junija 2021



- Upad rednih in hitrih napotitev v aprilu 2020 za **78,8%** v primerjavi z letom 2019

Vir: <https://www.onko-i.si/onkologija/arhiv-revije/letnik-xxv-st-2>

Število **prednostnih napotitev** na onkološko genetsko svetovanje in testiranje od leta 2019 do junija 2021

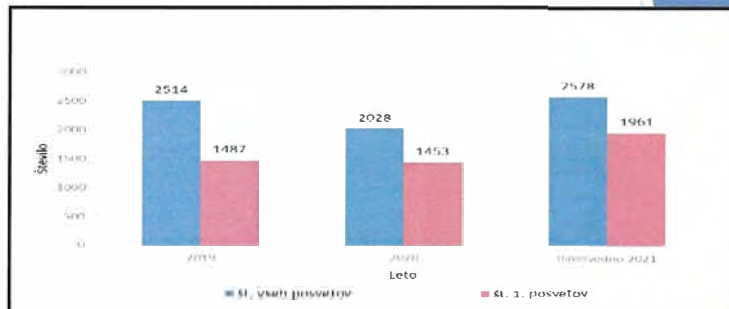


- 2019 – med vsemi napotitvami delež prednostnih 11,3% 2020 (24%), do junija 2021 **31,7%**
- Največji upad prednostnih napotitev marca 2020 (**68% več** v primerjavi z marcem 2019)

Vir: <https://www.onko-i.si/onkologija/arhiv-revije/letnik-xxv-st-2>

ŠTEVILO OPRAVLJENIH GENETSKIH POSVETOV

- ▶ 2020 – opravljenih 19,4% manj genetskih posvetov kot v letu 2019 (2514)
- ▶ Napovedno bo opravljenih v letu 2021 za 21,4% (2578) več kot v letu 2020 (2028)



- ▶ 2019 – 57,6% prvih posvetov
- ▶ 2020 – 71,6% prvih posvetov
- ▶ 2021 – napovedno 76% prvih posvetov

Vir: <https://www.orko-i.si/onkologija/ahiv-revije/letnik-xxv-st-2>

INDIKACIJE ZA NAPOTITEV PACIENTOV, KI POTREBUJEJO IZVID ZA NAČRTOVANJE ZDRAVLJENJA

- ▶ Prednostno testiranje na zarodne mutacije pri pacientih, ki potrebujejo izvid za zdravljenje raka s PARP inhibitorji
- ▶ Rak dojke pri pacientkah, ki ustrezajo indikacijam za genetsko testiranje za načrtovanje kirurškega zdravljenja



GENOMSKO INFORMIRANJE - Program za izpopolnjevanje zdravstvenih delavcev, ki delajo na področju genetike

- ▶ Fakulteta za zdravstvene vede Univerze v Novem mestu - l. 2020/1. izveden program **Genomsko informiranje** (8 študentk)
- ▶ Temeljni cilj študijskega programa:
 - Poglobljanje in specializacija znanja na področju genomskega informiranja
 - Usposabljanje za raziskovalno delo v domačem in mednarodnem okolju
- Vpis programa v **Nacionalni register specialnih znanj** v dejavnosti zdravstvene in babiške nege (specialno znanje s področja genomskega svetovanja)

KOMPETENCE DMS - GENOMSKI SVETOVALEC

- ▶ Poznavanje osnov genetskega svetovanja,
- ▶ razumevanje in prepoznavanje značilnosti dednih bolezni ter obvladovanje postopkov obravnave pacientov v procesu genetskega svetovanja,
- ▶ izdelavo osebne in družinske anamneze (družinskega drevesa), prepoznavo načinov dedovanja in genetskega tveganja,
- ▶ razumevanje genetskega testiranja v klinični praksi ter etičnih, pravnih in socialnih implikacij genetskega testiranja,
- ▶ osnovno interpretacijo genetskih testov in kritično presojo uporabnosti genetskih testov,
- ▶ aktivno promoviranje zdravja, ocenjevanje tveganja za nastanek bolezni in skrb za varnost ter zdravje ljudi,
- ▶ varovanje pacientovega dostojanstva, zasebnosti in zaupnosti podatkov
- ▶ primerno komuniciranje v negovalnem, zdravstvenem, multidisciplinarnem timu, razvoj in vzdrževanje profesionalnih medsebojnih odnosov med zaposlenimi, pacienti, njihovimi družinami, skupinami in skupnostjo.



Z zagovornih zaključnih nalag 14. 03. 2023, Univerza
v Novi mesto, Fakulteta za zdravstvene vede
(fotografije: Univerza v Novi mesto, Fakulteta za
zdravstvene vede)

KLINIČNA POT DELA GENOMSKEGA SVETOVALCA V PROCESU OBRAVNAVE PACIENTA V AMBULANTI ZA ONKOLOŠKO KLINIČNO GENETIKO

► Področje svetovanja:

- ✓ pacientke, ki potrebujejo prednostno genetsko testiranje za načrtovanje zdravljenja (HBOC)
- ✓ Paciente, ki imajo v družini dokazano patogeno različico (*BRCA1*, *BRCA2*)

- Genomski svetovalec izvaja proces genetskega svetovanja pod nadzorom specialista klinične genetike,
- Napotnico za molekularno diagnostiko podpiše specialist klinične genetike, prav tako so nanj naslovljeni izvidi,
- Izdela zapise ambulantnih pregledov, mnenja in zaključke ambulantnih obravnav, pregleda in avtorizira jih nadzorni specialist (pod zapis sta podpisana oba),
- Izvede administrativni obračun storitev, ambulanta se obračuna na nadzornega specialista klinične genetike.

HVALA ZA POZORNOST