



Združenje za
senologijo Slovenije
Slovenian Senologic
Society



Spomladansko strokovno srečanje Združenja za senologijo 2019

Teme iz zgodnjega raka dojk

9. maj 2019

Radisson Blu Plaza Hotel Ljubljana

Predavatelji:

Dr. Simona Borštnar, dr. med., Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med., Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Ivica Ratoša, dr. med., Oddelek za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana

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

Andreja Eberl, mag. farm., spec., Lekarna, Onkološki inštitut Ljubljana

Urednici zbornika:

Simona Borštnar

Anja Kovač

Organizator in izdajatelj:

Združenje za senologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu

Onkološki inštitut Ljubljana

Simpozij so finančno omogočili Amgen, AstraZeneca, Lilly, Novartis, Pfizer, PharmaSwiss in Roche.

Ljubljana, maj 2019

PROGRAM STROKOVNEGA SREČANJA, 9. maj 2019

16.00-16.30	Zbiranje udeležencev
16.30-16.50	<i>Odprta vprašanja v kirurgiji raka dojk</i> Janez Žgajnar, Oddelek za onkološko kirurgijo, Onkološki inštitut Ljubljana
16.50-17.10	<i>Odprta vprašanja pooperativnega obsevanja dojk</i> Ivica Ratoša, Oddelek za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana
17.10-17.30	<i>Odprta vprašanja v dopolnilnem sistemskem zdravljenju raka dojk</i> Simona Borštnar, Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
17.30-17.50	<i>Antiresorptivna zdravila za kosti pri zgodnjem raku dojk</i> Cvetka Grašič Kuhar, Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
17.50-18.10	<i>Izdelki za samozdravljenje in pomisleki pri njihovi uporabi v onkologiji</i> Andreja Eberl, Lekarna, Onkološki inštitut Ljubljana
18.10-18.25	Razprava
18.25-18.45	Skupščina združenja za senologijo
18.45	Večerja

Nekaj odprtih vprašanj v kirurgiji raka dojk

Janez Zgajnar
Onkološki inštitut Ljubljana

1

Kirurgija področnih bezgavk

- Kdaj lahko opustimo biopsijo sentinel bezgavke?
- Kdaj lahko opustimo ALND pri pozitivni sentinel bezgavki?
- N+ po neo KT

2

Viewpoints and debate
The Breast 21 (2012) 678–681

Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary Ultra-souND)

Oreste Gentilini*, Umberto Veronesi
Division of Breast Surgery, European Institute of Oncology, Milan, Italy

Trial SOUND

Sentinel node vs Observation after axillary Ultra-souND

- Patients with breast cancer ≤ 2.0 cm
- Any age
- Candidates to Breast Conserving Surgery
- Negative preoperative axillary assessment (negative ultra-sound of the axilla or negative FNAC of a single doubtful axillary lymph node)

↓

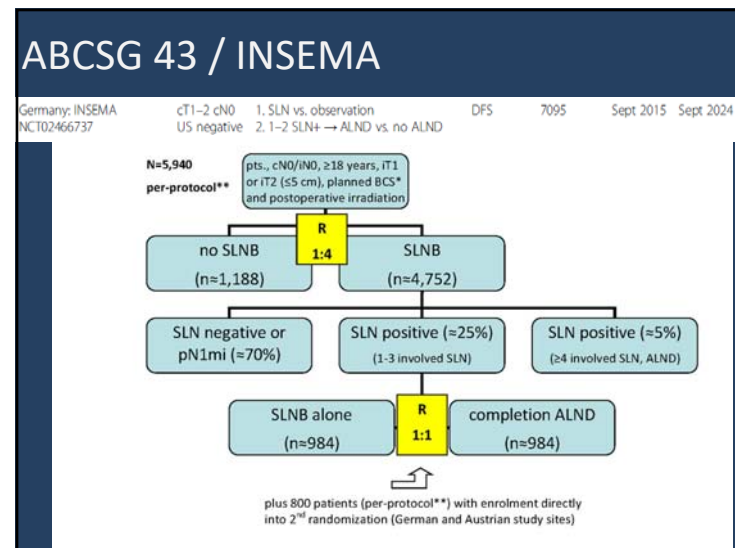
Randomization

↙ ↘

SNB policy No axillary surgery

Vključenih 1464 bolnic (do junija 2017)
Poteka analiza

3



4

BOOG 2013–08

- cN0 T 1-2
- SLNB : non SLNB
- tudi po neoKT
- N= 1644

Roozendaal et al. BMC Cancer (2017) 17:459
DOI 10.1186/s12885-017-3443-x

5

ALND lahko opustimo pri:
(IBCSG 023, Z11)

- Ohranitev dojke
 - ITC,
 - mikrozasevkih
 - makrozasevkih v do dveh sentinel bezgavkah brez preraščanja kapsule (če sledi RT)
- Mastektomija
 - ITC, mikrozasevkih

6

Undissected Lymph Nodes and Nodal Recurrence

Study (Year) ALND vs None	Positive Nodes in ALND	Nodal Recurrence in No ALND
NSABP B-04 (1977)	40%	15%
Martelli (2005)	23%	1.8%
IBCSG (2006)	28%	3.0%
ACOSOG Z0011 (2010)	27%	0.9%

No significant differences in overall survival.

All nodal metastases do not progress or metastasize.

Fisher B. Cancer 39:2827-2839, 1977; Martelli G. Ann Surg 2005; 242(1):1-6; Rudenstam CM, et al. J Clin Oncol. 2006;24:337-344; Giuliano AE. Ann Surg 2010; 252(3):426-32.

7

Kdaj lahko opustimo ALND pri pozitivni sentinel bezgavki (makrometastaza)?

Table 1 Ongoing clinical trials in axillary surgery [9]

Country/Name	Population	Randomization	Endpoint	Size	Start	End	TAXIS overlap
1 Italy: SOUND EO 5037/311 NCT02167490	cT1cN0 US-negative	SLN vs. observation	DFS	1560	Jan 2012	Jan 2017	No
2 Germany: INSEMA NCT02669737	cT1-2 dN0 US-negative	1. SLN vs. observation 2. 1-2 SLN+ → ALND vs. no ALND	DFS	7095	Sept 2015	Sept 2024	No
3 France: SPIC/IPC 2012-001 NCT01717131	cT1-2 dN0	ALND vs. no ALND	DFS	3000	July 2012	July 2025	Minimal
4 China: 20011-China NCT01766444	cT1-2 dN0 1-2SLN+	ALND vs. no ALND	DFS	Not shown	Jan 2013	June 2026	No
5 Sweden: SENOMAC NCT02004722	cT1-2 dN0 cT1-2 N1 1-2 SLN+	ALND vs. no ALND	BCSS	3500	Jan 2015	Dec 2029	Minimal
6 United Kingdom: POSHOC NCT02401685	cT1-2 1-2 SLN+	ALND or axillary radiotherapy vs. no axillary treatment	Axillary recurrence	1900	Jan 2014	Mar 2023	No
7 Netherlands: BLOKS 2013-07 NCT02112682	cT1-2 dN0 1-3 SLN+ mastectomy	ALND or axillary radiotherapy vs. no axillary treatment	RRR	878	June 2014	June 2027	No
8 USA: Alliance A011202 NCT01901094	cT1-3cN1 SLN+ after NACT	ALND+ extended regional nodal radiation vs. axillary radiotherapy + extended regional nodal irradiation	IBC-RFI	2918	Feb 2014	Jan 2024	Partial

ALND axillary lymph node dissection, BCSS, DFS disease-free survival, IBC, NACT, RFI, RRR, SLN sentinel lymph node, US ultrasound

8

SERC

France: SERC/IPC 2012-001 cT1-2 cN0 ALND vs. no ALND DFS 3000 July 2012 July 2025
NCT01717131

Compared to previous randomized trials, patients with one or more positive SN, multicentric tumours, <=T2 N0, ITC or micro-metastases or macro-metastases with or without capsular effraction were allowed to participate. Neoadjuvant chemotherapy (NAC) with SLNB before chemotherapy, mastectomy or conservative breast surgery was permitted.

undergo ALND. Axillary ultra-sonography was a systematic recommended pre-operative exam but was not recorded in the trial.

Involved SN	<=2	925 (98.51)	424 (98.60)	501 (98.43)
	> 2	14 (1.49)	6 (1.40)	8 (1.57)
	ITC	57 (6.31)	22 (5.30)	35 (7.17)
SN status	Micro	298 (33.00)	137 (33.01)	161 (32.99)
	Macro	548 (60.69)	256 (61.69)	292 (59.84)

Houvenaeghel et al. *BMC Cancer* (2018) 18:1153
<https://doi.org/10.1186/s12885-018-5053-7>

9

SENOMAC

Sweden: SENOMAC NCT02240472 cT1-2 cN0 ALND vs. no ALND BCSS 3500 Jan 2015 Dec 2029
cT1-2 IN1
1-2 SLN+

Table 1 Inclusion and exclusion criteria according to the SENOMAC study protocol

Inclusion criteria	Primary invasive breast cancer T1-T3*
	Preoperative ultrasound of the axilla performed
	Macro-metastasis in not more than two lymph nodes at sentinel node biopsy
	Written informed consent
	Age 18 years or older
Exclusion criteria	Palpable regional lymph node metastasis prior to surgery

de Boniface et al. *BMC Cancer* (2017) 17:379

10

POSNOC

United Kingdom: POSNOC NCT02401685 cT1-2 ALND or axillary radiotherapy vs. no axillary treatment Axillary recurrence 1900 Jan 2014 Mar 2023
1-2 SLN+

POSNOC: key differences from Z11

- Axillary ultrasound is mandatory
- Mastectomy patients are eligible
- Prospective pathology reporting
- Only patients with macrometastases are eligible
- Patients with extranodal invasion are eligible
- Radiotherapy quality assurance programme
- Axillary treatment in the standard group may be axillary lymph node dissection or axillary radiotherapy

A. Goyal, D. Dodwell / *Clinical Oncology* 27 (2015) 692-695

11

BOOG 2013-07

Netherlands: BOOG 2013-07 NCT02112682 cT1-2 cN0 ALND or axillary radiotherapy vs. no axillary treatment RRR 878 June 2014 June 2027
1-3 SLN+
mastectomy

SLNs, are eligible for inclusion. Clinically N0 is defined as no signs of axillary lymph node metastases at physical examination and preoperative axillary ultrasound (or negative cyto-/histopathology). Primary systemic therapy and

van Roozendaal et al. *BMC Cancer* (2015) 15:610

12

N+ pred neoadjuvantno KT

- Standard danes
 - dvojna metoda, vsaj tri odstranjene bezgavke
 - ALND pri makrozasevkih, individualno pri ITC ali mikrozasevkih

Factors Impacting the SLNB False-Negative Rate in the SENTINA, ACOSOG Z1071, and SN FNAC Studies

Study	Number SLNs removed			P value	Tracer used		P value
	1	2	≥3		Single tracer	Dual tracer	
SENTINA	24%	19%	7%	0.008	16%	9%	0.15
ACOSOG Z1071	-	21%	9%	.007	20%	11%	.05
SN FNAC study	18%	5%	-	-	16%	5%	-

*False negative rates reported here consider immunohistochemically detected isolated tumor cells node positive

**False negative rate 5% with ≥2 SLNs removed

Abbreviations: SLNB, sentinel lymph node biopsy; SENTINA, Sentinel Neoadjuvant; ACOSOG, American College of Surgical Oncology Group; SN FNAC, Sentinel Node Biopsy Following Neoadjuvant Chemotherapy; SLNs, sentinel lymph nodes

13

Označitev in odstranitev pozitivne bezgavke + SNB FNR pod 10% po neoKT

- Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. JAMA 2013;310(14):1455–61.
- Donker M, Straver ME, Wesseling J, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. Ann Surg. 2015;261(2):378–82.
- Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with nodepositive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. J Clin Oncol. 2016;34(10):1072–8.
- Christian Siso, MD1, Juan de Torres, MD2, Antonio Esgueva-Colmenarejo, MD1,3, Martin Espinosa-Bravo, MD1,3, Neus Rus, MD2, Octavi Cordoba, MD1,3, Roberto Rodriguez, MD1,3, Vicente Peg, MD3,4,5, and Isabel T. Rubio, MD, PhD1,3. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILINA Trial), Ann Surg Oncol <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6270-z>

14

Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment

V. Galavotti^{1,2}, S.K. El-Etr³, F. Portinari⁴, F. Massimini⁵, F. Stancanelli⁶, A.R. Veneri⁷, M. Ieri⁸, P. Santoro⁹, P. Calabrese¹⁰, M. Ierola¹¹, M. Colucci¹², G. Viale¹³, C.M. Gennaro¹⁴, N. Raimondo¹⁵, A. Lantini¹⁶

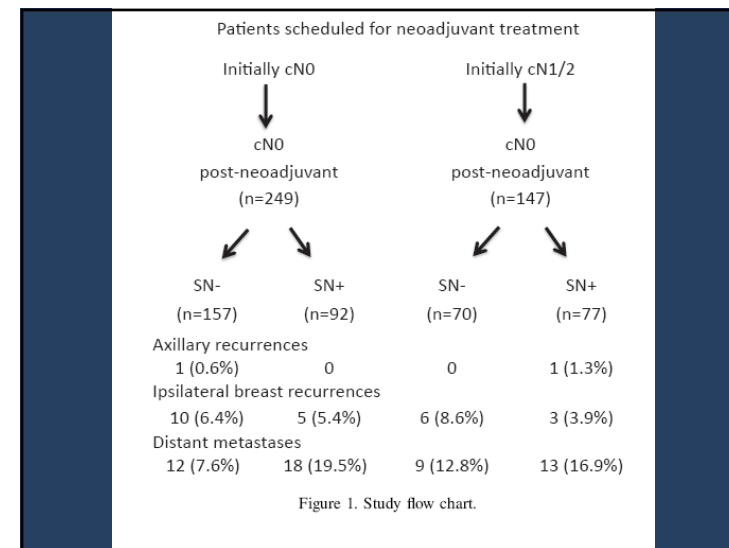
¹University of Bologna, European Institute of Oncology, Via Risorgimento 433, 40134 Bologna, Italy; ²University of Bologna, European Institute of Oncology, Via Risorgimento 433, 40134 Bologna, Italy; ³University of Bologna, European Institute of Oncology, Via Risorgimento 433, 40134 Bologna, Italy; ⁴University of Bologna, European Institute of Oncology, Via Risorgimento 433, 40134 Bologna, Italy; ⁵University of Bologna, European Institute of Oncology, Via Risorgimento 433, 40134 Bologna, Italy; ⁶University of Bologna, European Institute of Oncology, Via Risorgimento 433, 40134 Bologna, Italy; ⁷University of Bologna, European Institute of Oncology, Via Risorgimento 433, 40134 Bologna, Italy; ⁸University of Bologna, European Institute of Oncology, Via Risorgimento 433, 40134 Bologna, Italy; ⁹University of Bologna, European Institute of Oncology, Via Risorgimento 433, 40134 Bologna, Italy; ¹⁰University of Bologna, European Institute of Oncology, Via Risorgimento 433, 40134 Bologna, Italy; ¹¹University of Bologna, European Institute of Oncology, Via Risorgimento 433, 40134 Bologna, Italy; ¹²University of Bologna, European Institute of Oncology, Via Risorgimento 433, 40134 Bologna, Italy; ¹³University of Bologna, European Institute of Oncology, Via Risorgimento 433, 40134 Bologna, Italy; ¹⁴University of Bologna, European Institute of Oncology, Via Risorgimento 433, 40134 Bologna, Italy; ¹⁵University of Bologna, European Institute of Oncology, Via Risorgimento 433, 40134 Bologna, Italy; ¹⁶University of Bologna, European Institute of Oncology, Via Risorgimento 433, 40134 Bologna, Italy

Accepted 26 November 2017
Available online 27 November 2017

Table 3
Post-surgery characteristics of 396 women with cT1-4 N0-1/2 breast cancer, according to cN status prior to neoadjuvant treatment.

	cN0		cN1/cN2	
	N	%	N	%
All	249	100	147	100
pT				
ypT0	26	10.4	26	17.7
ypTx	5	2.0	12	8.2
ypT1	94	37.8	58	39.5
ypT2	100	40.2	41	27.9
ypT3	23	9.2	10	6.8
ypT4	1	0.4	—	—
Positive nodes				
None	157	63.1	70	47.6
1–3	67	26.9	45	30.6
4–9	17	6.8	27	18.4
10+	8	3.2	5	3.4

15



16

Comparison of Axillary Lymph Node Dissection With Axillary Radiation for Patients With Node-Positive Breast Cancer Treated With Chemotherapy

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01901094>

USA: Alliance A011202
NCT01901094

CT1-3cN1
(SLN+ after
NACT

ALND+ extended regional nodal
irradiation vs. axillary radiotherapy
+ extended regional nodal irradiation

IBC-RFI 2918 Feb 2014 Jan 2024

- Breast surgery (lumpectomy or mastectomy) and sentinel lymph node surgery must be completed within 56 days of the completion of neoadjuvant chemotherapy.
- A minimum of 1 sentinel node and a maximum of 6 total nodes (sentinel + non-sentinel) are identified and excised by the surgeon. Patients who do not have an identifiable sentinel lymph node will not proceed to Registration/Randomization.
- At least one lymph node (sentinel or non-sentinel) with a metastasis greater than 0.2 mm in greatest dimension identified on intra-operative pathologic assessment. Note: Isolated tumor cells (metastases less than or equal to 0.2 mm) will be treated as node negative disease (ND+). Axillary lymph node dissection (ALND) is not to be performed prior to Registration/Randomization.

Arm 1: ALND + nodal radiation therapy

Surgery: For patients randomized to axillary lymph node dissection (ALND), it is recommended that a complete level I and II dissection with resection of minimum of a total of 8 lymph nodes (SLN and ALND together) be done. Level III dissection is not required, but may be performed at the discretion of the surgeon. If fewer than 8 lymph nodes (SLN and ALND together) are resected, then the patient will discontinue protocol treatment.

Radiation Therapy: Radiation is delivered to the breast/chest wall, undissected axilla, supraclavicular nodes and internal mammary nodes in the first 3 intercostal spaces. Treatment will be given 5 days a week over 5-6 weeks.

Arm 2: Axillary radiation and nodal radiation therapy

Radiation Therapy: Radiation is delivered to the breast/chest wall, full axilla including Levels I, II, III, supraclavicular nodes and internal mammary nodes in the first 3 intercostal spaces. Treatment will be given 5 days a week over 5-6 weeks.

17

- TAS OBVEZNO (tailored axillary surgery)
 - Poleg sentinel bezgavk odstraniti še vse (pri operaciji) tipne bezgavke
- TAD NEOBVEZNO (targeted axillary dissection)
 - Katerakoli od metod dovoljena

19

TAXIS

STUDY PROTOCOL

Tailored axillary surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer (TAXIS): study protocol for a multicenter, randomized phase-III trial

Objective
The main objective of the trial is to test the hypothesis that treatment with TAS and axillary radiotherapy (RT) is non-inferior to axillary lymph node dissection (ALND) in terms of DFS of breast cancer patients with positive nodes at first presentation in the era of effective systemic therapy and extended regional nodal irradiation.

Fig. 1 TAXIS trial flow chart

*Axillary Lymph Node Dissection (ALND) will usually be performed within the same procedure, however a second procedure for ALND at a later time point is allowed
If indicated
** If indicated administration of anti-HER2 treatment and endocrine therapy

18

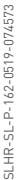
TAXIS

- Vključuje od julija 2018
- Predvideno 1500 bolnic do leta 2023
- Follow up do 2043

20

Zaključek

- Razvoj gre v smer vse manj invazivne kirurgije področnih bezgavk
- Na rezultate bomo še dolgo čakali
- Kateri od raziskav bi se lahko priključili – kdo od mlajših kolegov



prolia®
denosumab

Imam HER2-
negativnega raka dojk

TESTIRAJ ME
na prisotnost mutacije gena BRCA

ZDRAVI ME
z zdravilom Lynparza

INDIKACIJA ZA
ZDRAVLJENJE
RAKA DOJK

Zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z germinalno mutacijo BRCA1/2, ki imajo HER2-negativnega lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojk. Bolniki so morali biti predhodno zdravljeni z antraciklinom in taksanom v okviru (neo) adjuvantnega zdravljenja ali zdravljenja metastatske bolezni, razen če za ti zdravljenji niso bili primerni.

Pri bolnikih, ki imajo raka dojk s pozitivnimi hormonskimi receptorji (HR), je morala bolezen prav tako napredovati med predhodnim endokrinim zdravljenjem ali po njem, ali morajo bolniki veljati za neprimerne za endokrino zdravljenje.*

*Zdravilo Lynparza v obliki tablet še ni razvrščeno na listo zdravil.

REFERENCE: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lynparza, april 2019

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

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

SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg olapariba ali 150 mg olapariba.

INDIKACIJE: Rak jajčnikov: Zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic, pri katerih je prišlo do ponovitve epitelijskega raka visokega gradusa z izvorom v jajčnikih, jajcevodih ali peritoneju, občutljivega na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine. Rak dojk: Zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z germinalno mutacijo BRCA1/2, ki imajo HER2-negativnega lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojk. Bolniki so morali biti predhodno zdravljeni z antraciklinom in taksanom v okviru (neo) adjuvantnega zdravljenja ali zdravljenja metastatske bolezni, razen če za ti zdravljenji niso bili primerni. Pri bolnikih, ki imajo raka dojk s pozitivnimi hormonskimi receptorji (HR), je morala bolezen prav tako napredovati med predhodnim endokrinim zdravljenjem ali po njem, ali morajo bolniki veljati za neprimerne za endokrino zdravljenje.

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE: Priporočeni odmerek zdravila Lynparza je 300 mg (dve 150-mg tableti) dvakrat na dan; to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 600 mg. 100-mg tablete so na voljo za zmanjšanje odmerka. Bolnice morajo začeti zdravljenje z zdravilom Lynparza najpozneje v 8 tednih po zadnjem odmerku sheme zdravljenja na osnovi platine. Zdravljenje je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni. V primeru potrebe po zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov je priporočeno zmanjšanje odmerka na 250 mg (ena 150-mg tableta in ena 100-mg tableta) dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 500 mg). Če je potrebno še dodatno zmanjšanje odmerka, je priporočljivo zmanjšanje odmerka na 200 mg (dve 100-mg tableti) dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 400 mg). Zdravljenje z zdravilom Lynparza mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Zdravilo Lynparza se lahko pri bolnicah z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min) uporablja brez prilagoditve odmerka. Pri bolnicah z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) je priporočen odmerek 200 mg dvakrat na dan. Uporaba zdravila se pri bolnicah s hudo okvaro ali končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina $\leq$ 30 ml/min) ne priporoča, ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnic nista bili raziskani. Zdravilo Lynparza se lahko daje bolnicam z blago ali zmerno okvaro jeter (klasifikacija Child-Pough A ali B) brez prilagoditve odmerka. Uporabe zdravila Lynparza se ne priporoča pri bolnicah s hudo okvaro jeter (klasifikacija Child-Pough C), ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnic nista bili raziskani. Zdravilo Lynparza je za peroralno uporabo. Tablete zdravila Lynparza je treba pogoltniti cele in se jih ne sme gristi, drobiti, raztapljati ali lomiti. Lahko se jih jemlje s hrano ali brez nje. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Dojenje med zdravljenjem in en mesec po zadnjem odmerku. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** *Hematotoksični učinki:* Pri bolnicah, zdravljenih z olaparibom, so bili opisani hematotoksični učinki, vključno s klinično diagnozo in/ali laboratorijskimi izsledki, na splošno blage ali zmerno (stopnja 1 ali 2 po CTCAE) anemije, nevropenije, trombocitopenije in limfocitopenije. Bolnice ne smejo začeti zdravljenja z zdravilom Lynparza, dokler ne okrevalo po hematotoksičnih učinkih predhodnega zdravljenja proti raku. Preiskava celotne krvne slike je zato priporočljiva na začetku zdravljenja, potem vsak mesec prvih 12 mesecev zdravljenja in pozneje redno. Če se pri bolnici pojavijo hudi hematotoksični učinki ali je odvisna od transfuzij krvi, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in uvesti ustrezno hematološko testiranje. Če krvne vrednosti ostanejo klinično nenormalne še 4 tedne po prekinitvi uporabe zdravila Lynparza, je priporočljivo opraviti preiskavo kostnega mozga in/ali krvno citogenetsko analizo. *Mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija (MDS/AML):* Pojavnost MDS/AML je bila pri bolnicah, ki so v kliničnih preizkušanjih prejemale monoterapijo z zdravilom Lynparza $< 1,5$ % in večina teh primerov je bila s smrtnim izidom. Vse bolnice so imele dejavnike, ki so lahko pripomogli k pojavu MDS/AML. Če je med zdravljenjem z zdravilom Lynparza potrjen MSD in/ali AML, je priporočljivo uporabo zdravila Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti. *Pneumonitis:* V kliničnih študijah je bil pneumonitis, vključno s smrtnim izidom, opisan pri $< 1,0$ % bolnic, ki so prejemale zdravilo Lynparza, spremljali pa so jih številni predispozicijski dejavniki. Če se pri bolnici pojavijo novi ali poslabšajo obstoječi dihalni simptomi, npr. dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, ali je ugotovljen nenormalen radiološki izvid prsnih organov, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in takoj opraviti preiskave. Če je pneumonitis potrjen, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti. **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Zdravilo Lynparza se uporablja kot monoterapija in ni primerno za uporabo v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, vključno z zdravili, ki poškodujejo DNA. Sočasna uporaba olapariba s cepivi ali imunosupresivnimi zdravili ni raziskana. Za presnovni očistek olapariba so pretežno odgovorni izoencimi CYP3A4/5, zato olapariba ni priporočljivo uporabljati z znanimi močnimi ali zmernimi induktorji tega izoencima. Če bolnik, ki že prejema zdravilo Lynparza, potrebuje zdravljenje z močnim ali zmernim induktorjem CYP3A, se mora zdravnik, ki predpisuje zdravilo, zavedati, da se lahko učinkovitost zdravila Lynparza bistveno zmanjša. Sočasna uporaba zdravila Lynparza z znanimi močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 prav tako ni priporočljiva. Če je treba sočasno uporabiti močne ali zmerno zaviralce CYP3A, je treba odmerek zdravila Lynparza zmanjšati. Prav tako med zdravljenjem z zdravilom Lynparza ni priporočljivo pitje grenivkega soka. In vitro je olaparib substrat efliksnega prenašalca P-gp, zato je potrebno bolnike, ki sočasno prejemajo substrate P-gp, ustrezno klinično spremljati. Olaparib in vitro zavira CYP3A4 ter in vivo predvidoma blago zavira CYP3A. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi olapariba z občutljivimi substrati CYP3A4 ali substrati, ki imajo ozko terapevtsko okno. Bolnike, ki sočasno z olaparibom prejemajo substrate CYP3A z ozkim terapevtskim oknom, je priporočljivo ustrezno klinično spremljati. In vitro so ugotovili indukcijo CYP1A2, 2B6 in 3A4, prav tako ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib inducira CYP2C9, CYP2C19 in P-gp, zato lahko olaparib po sočasni uporabi zmanjša izpostavljenost substratom teh presnovnih encimov in prenašalne beljakovine. In vitro olaparib zavira BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 in MATE2K. Ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib poveča izpostavljenost BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 in MATE2K. Še zlasti je previdnost potrebna, če se olaparib uporablja v kombinaciji s katerim koli statinom. **NEŽELENI UČINKI:** Zelo pogosti neželeni učinki: anemija, nevropenija, levkopenija, zmanjšanje apetita, omotica, glavobol, spremenjen okus, kašelj, bruhanje, driska, navzea, dispneja in utrujenost vključno z astenijo. Pogosti neželeni učinki: trombocitopenija, limfocitopenija, izpuščaj, stomatitis, bolečine v zgornjem delu trebuha in zvišanje kreatinina v krvi. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE:** Ženske v rodni dobi ne smejo biti noseče na začetku zdravljenja z zdravilom Lynparza in ne smejo zanositi med zdravljenjem. Pri vseh ženskah v rodni dobi je potrebno pred zdravljenjem opraviti test nosečnosti in ga redno izvajati med celotnim zdravljenjem. Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lynparza, med zdravljenjem z zdravilom Lynparza in še en mesec po prejetju zadnjega odmerka uporabljati dve obliki zanesljive kontracepcije, razen če je izbrana metoda kontracepcije abstinenca. Priporočljivi sta dve visoko učinkoviti in komplementarni obliki kontracepcije. Zaradi možnega medsebojnega delovanja olapariba s hormonsko kontracepcijo je treba razmisliti o dodatni ne-hormonski kontracepciji. Pri ženskah s hormonsko kontracepcijo je treba razmisliti o dveh ne-hormonskih načinih kontracepcije. Zdravilo Lynparza je kontraindicirano med obdobjem dojenja in še en mesec po prejetju zadnjega odmerka. **POMEMBNE RAZLIKE V ODMERJANJU MED KAPSULAMI IN TABLETAMI ZDRAVILA LYNPARZA:** Kapsule zdravila Lynparza (50 mg) se ne sme zamenjati s tabletami zdravila Lynparza (100 mg in 150 mg) na podlagi miligramov za miligram, ker se odmerjanje in biološka uporabnost med eno in drugo obliko razlikujejo. Zato je treba upoštevati specifična priporočila za odmerke za vsako posamezno obliko. **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** Zdravilo se izdaja le na recept. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** April 2019 (SI-0600). **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švedska. Dodatne informacije so na voljo pri podjetju AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600.

Prosimo, da pred predpisovanjem preberete celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Odprta vprašanja pooperativnega obsevanja zgodnjega raka dojk

Senološka sekcija, 9.5.2019

Ivica Ratoša

1

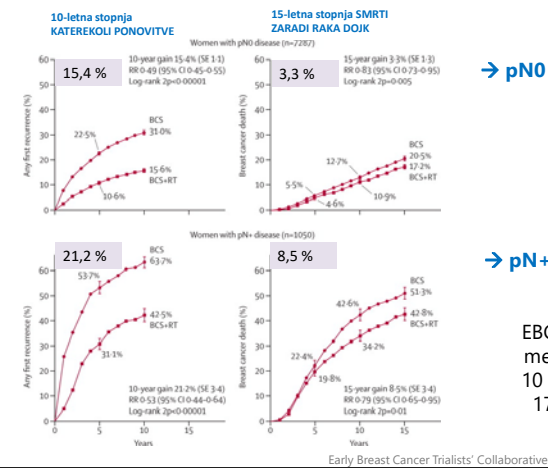
1. Kdaj in kaj obseвати: pN1+?
2. Kdaj HIPOFRAKCIONIRANO OBSEVANJE?
3. Kdaj DELNO OBSEVANJE DOJKE?
4. Kdaj OPUSTITI DOPOLNILNO obsevanje?

3

Brez nasprotja interesov

2

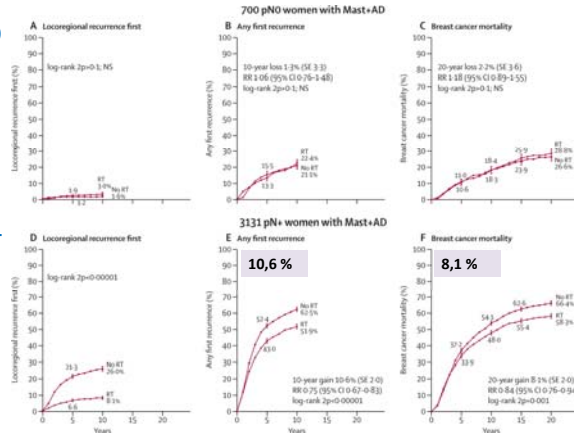
OBSEVANJE po ohranitveni operaciji



4

OBSEVANJE po MRM

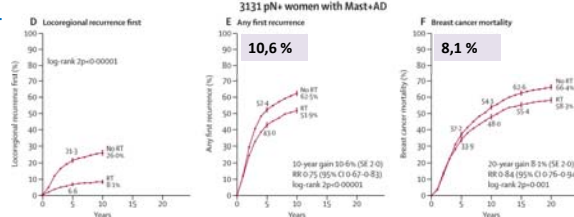
→ pN0



EBCTCG Lancet. 2014 Jun 21;383(9935):2127-35

5

→ pN+



EBCTCG Lancet. 2014 Jun 21;383(9935):2127-35

obsevanje po pN1 novejše raziskave

1. ACOSOG Z0011, IBCSG 23-01

= ali lahko opustimo disekcijo po SNB-pN+?

ohranitvena operacija + SNB (pN+) + disekcija pazduhe in obsevanje dojke (±) vs.
ohranitvena operacija + SNB (pN+) + obsevanje dojke (±)

2. AMAROS, OTOASOR

= ali je obsevanje „aksile“ primerljivo z disekcijo po SNB-pN+?

operacija dojke + SNB (pN+) + disekcija pazduhe (nivo I in II) vs.

operacija dojke + SNB (pN+) + obsevanje bezgavčnih lož (nivoji I do IV)

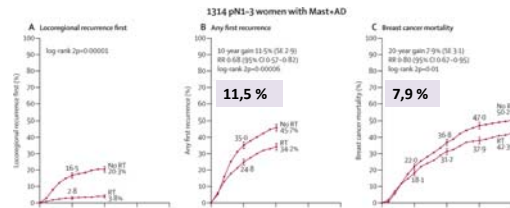
3. NCIC-CTG MA.20, EORTC 22922, French trial, DBCG-IMN

= obsevanje po MRM ali ohranitveni operaciji z disekcijo pazdušnih bezgavk: dojka ali prsna stena ± nivoji I do IV ± parasternalne bezgavčne lože pri bolnicah z več dejavniki tveganja za ponovitev, medialnimi/centralnimi tumorji in pN0 ali pN1 (1 do 3 pozitivne bezgavke) po aksilarni disekciji

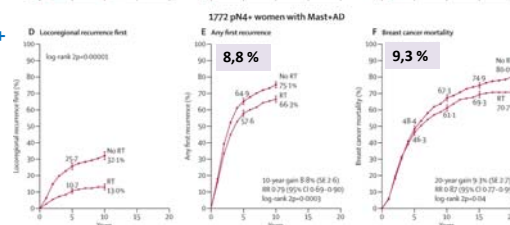
7

OBSEVANJE po MRM: razdelitev glede na število pozitivnih pazdušnih bezgavk

→ pN1



→ pN2+



EBCTCG Lancet. 2014 Jun 21;383(9935):2127-35

6

1.

Biopsija varovalne bezgavke (SNB) v primerjavi z izpraznitvijo pazdušnih bezgavk (ALND) pri cN0

	ACOSOG Z0011	IBCSG 23-01
LRR ≈ 5 let	0,9 vs. 0,5 %	1 vs. 0,2 %
OS, DFS	OS 92 vs. 92 % DFS 82,2 vs. 83,9 %	DFS 87,8 vs. 84,4 %
Update ≈ 10 let	5,3 vs. 6,2 %	DFS: 76,8 vs. 74,9 %

Brez razlik v LRR, OS in DFS
SNB ≈ ALND

Galimberti et al; Lancet Oncol 2013 & 2018
Giuliano et al; Ann Surg 2010 & 2016

8

1.

Z0011 in IBCSG 23-01: RADIOTERAPIJA

ACOSOG Z0011	IBCSG 23-01
"SCL" polje po protokolu raziskave ni bilo dovoljeno	Podatki o RT niso na voljo, po protokolu vse bolnice po ohranitveni operaciji obsevane
Okvirni podatki o RT za 70 % bolnic	

Okvirni podatki za 70 % bolnic:
540/605 (89 %) RT dojke
89/605 (15 %) RT periklavikularnih bezgavk

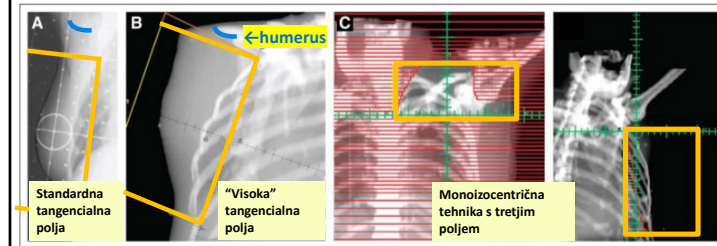
9 % mastektomija v obeh rokah, brez RT
2 do 3% brez RT po ohranitveni operaciji
≈30 % prejelo intraoperativno RT ± RT dojke

Galimberti et al; *Lancet Oncol* 2013
Giuliano et al; *Ann Surg* 2010.

9

1.

ACOSOG Z0011: RT polja



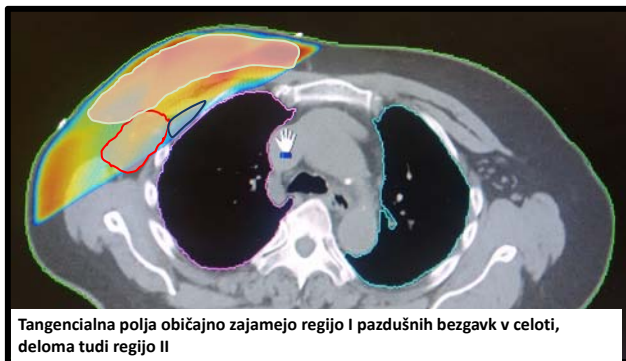
Za 228 (29 %) bolnic na voljo več podrobnosti o obsevanju
Brez razlik v "višini" tangencialnih polj
→ Cca 50 % bolnic z "visokimi tangencialnimi polji"
→ Do 20 % bolnic z RT periklavikularnih bezgavk → kršitev protokola raziskave

Jagsi et al; *JCO* 2014

11

1.

tridimenionalno konformno obsevanje dojke



Tangencialna polja običajno zajamejo regijo I pazdušnih bezgavk v celoti, deloma tudi regijo II

10

2.

Disekcija pazdušnih bezgavk v primerjavi z obsevanjem po pozitivni varovalni bezgavki: RADIOTERAPIJA alternativa disekciji?

	AMAROS	OTOASOR
Randomizacija	disekcija (nivoja I in II) vs. RT bezgavčnih lož	disekcija (nivoja I in II) vs. RT bezgavčnih lož
Vključitveni kriteriji	cN0 (netipne) & T ≤ 3-(5) cm pN: mikrometastaze makrometastaze NAKT ni bila dovoljena ECE ni bila upoštevana	cN0 (UZ) & T ≤ 3 cm pN: mikrometastaze makrometastaze ECE ni omenjena
Srednji čas sledenja	6,1 let 10 let	8 let

2018 SABCS, abstract GS4-01; Donker et al *Lancet Oncol* 2014; Sávolt et al *EJSO* 2017

12

2. Disekcija pazdušnih bezgavk v primerjavi z obsevanjem po pozitivni varovalni bezgavki: RADIOTERAPIJA alternativa disekciji?

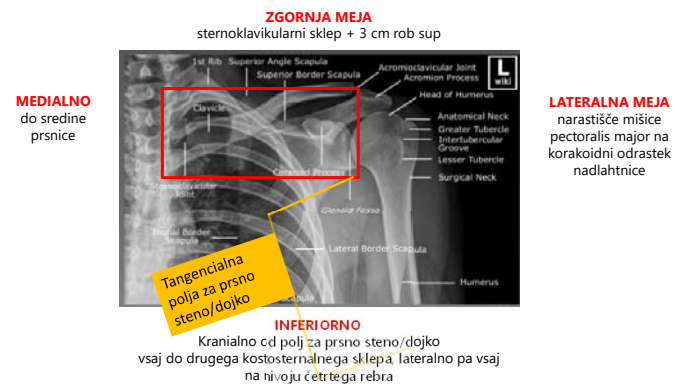
	AMAROS	OTOASOR
Število bolnic s pozitivno varovalno bezgavko	1425	526
starost	56 (ALND) vs. 55 (RNI)	54,7 (ALND) vs. 55,2 (RNI)
Srednja velikost tumorja	17-18 mm	T1 44-60 % T2 50-38 %
Dodatne N+ v ALND roki	32,8 %	38,5 %
Število odstranjenih N	17 (ALND) vs. 2 (RNI)	14 (ALND) vs. 1,9 (RNI)
Samo ena pozitivna bezgavka	78 % in ALND vs. 75 % in RNI (večinoma makrometastaze)	Ni podatka
ER+	>77 % v obeh rokah	>83 % v obeh rokah
Sistemska terapija	90 % v obeh rokah >77 % HT	69 % KT 87 % HT

Donker et al; Lancet Oncol 2014; Sávolt et al; EJSO 2017

13

2. EORTC 10981-22023 AMAROS

Vsi trije nivoji aksilarnih bezgavk ter medialni del "supraklavikularne lože"
→ po protokolu TARČNI VOLUMEN za RT "aksile" ("RT pazduhe")



INTERGROUP STUDY EORTC 10981-22023 protokol, 2008; Slika: wikiradiography.com

15

2. Disekcija pazdušnih bezgavk v primerjavi z obsevanjem po pozitivni varovalni bezgavki: RADIOTERAPIJA alternativa disekciji?

	AMAROS	OTOASOR	
LOKALNO ZDRAVLJENJE	OHRANITVENA OPERACIJA: 82 % (ALND), 82 % (RNI) MASTEKTOMIJA: 17 % (ALND), 18 % (PMRT*)	OHRANITVENA OPERACIJA: 82 % (ALND), 84 % (RNI) MASTEKTOMIJA: 18 % (ALND), 16 % (PMRT*)	80 % 20 %
RT	RT dojke: 80 % v obeh rokah ALND: 5 % PMRT, 7 % RNI IMN RT: 10 % v obeh rokah	RNI roka: 100 % RT ALND: 23,3 % RNI (pN2a-3a + pN1 z dejavniki tveganja)	
LRR: ALND vs. RNI	5 let: 0,43 vs 1,19 % 10 let: 0,93 vs. 1,82 %	2 vs. 1,7 %	
PREŽIVETJA	10 let: OS 84,6 ALND vs. 81,4 % RNI DMFS 81,7 ALND vs. 78,2 % RNI	8 let: OS 77,9 ALND vs. 84,8 % RNI DFS 72,1 ALND vs. 77,4 % RNI	

*PMRT = RT prsne stene in področnih bezgavčnih lož
RNI = obsevanje bezgavčnih lož + dojka/prsna stena

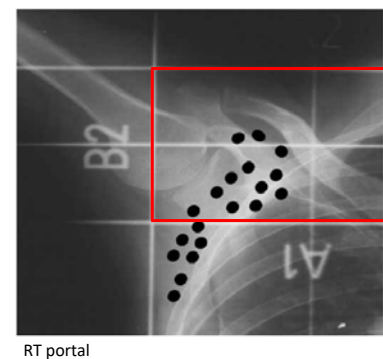
Stopnje LRR nizke
Brez razlik v LRR, OS in DFS
disekcija ≈ obsevanje bezgavčnih lož

Donker et al; Lancet Oncol 2014; Sávolt et al; EJSO 2017

14

2. OTOASOR

Dojka in vsi trije nivoji pazdušnih bezgavk ter supraklavikularna loža
→ TARČNI VOLUMEN



Sávolt et al; Clin Breast Cancer 2013

16

3. Obsevanje področnih bezgavčnih lož po operaciji zgodnjega raka dojke: **dojka ± RNI ± IMN**

	NCIC-CTG MA.20	EORTC 22922	French trial	DBCG-IMN	Metaanaliza
	N = 1832 N+ ali high risk* N0 BCS 100 %	N = 4004 N+ ali medialna lokacija tumorja BCS 76 % MRM 24 %	N = 1334 N+ ali medialna/ centralna lokacija tumorja MRM 100 %	N = 3089 N+ MRM 65 % BCS+ALND 35 %	N=7170
Srednja starost	54	54	57	56	
Srednji čas sledenja	9,5 let	10,9 let	10 let	8,9 let	
Tumor - značilnosti	GT1/2 > 98 % ER+ > 74 %	T1/2 > 96 % ER+ = NA	G1/2 > 53 % T1/2 > 86 % Medialni / centralni > 64 % ER+ > 50 %	G1/2 > 67 % T1/2 > 92 % Medialni / centralni > 39 %; ER+ > 80 %	
Stopnja pN0	10 %	44 %	25 %	0 %	33 %
Stopnja pN1	85 %	43 %	44 %	58 %	
Stopnja pN+	90 %	56 %	75 %		67 %

* T ≥ 5 cm ali T 2 cm in < 10 bezgavk odstranjenih in vsaj še en izmed: G3, ER-, LVS1

Whelan et al, NEJM 2015; Poortmans et al, NEJM 2015; Hennequin et al, UROBP 2013; Budach et al, Radiat Oncol 2015.

17

3. Obsevanje področnih bezgavčnih lož po operaciji zgodnjega raka dojke: **dojka ± RNI ± IMN**

	NCIC-CTG MA.20	EORTC 22922	French trial	DBCG-IMN	Metaanaliza
RT volumni	dojka ± RNI vključno IMN RT (nivoji I, II vključeni po SNB ali pri pN2)	dojka/prsna stena ± RNI vključno IMN RT	PMRT (prsna stena+RNI) ± IMN RT	DESNO: RNI+IMN LEVO: RNI-IMN	
pN0	DFS pri high risk (84 % vs 72 %)	Notranji / centralni tumorji	/	/	DFS, DMFS, OS
pN+	LRRFS DFS (82 vs 77 %) DMFS Trend za OS (82,8 vs 81,8 %)	DFS (72,1 vs. 69,1 %) DMFS Trend za OS (82,3 vs 80,7%)	Brez razlik v OS	OS (75,9 vs. 72,2%) N+ in notranji / centralni tumorji	DFS DMFS OS

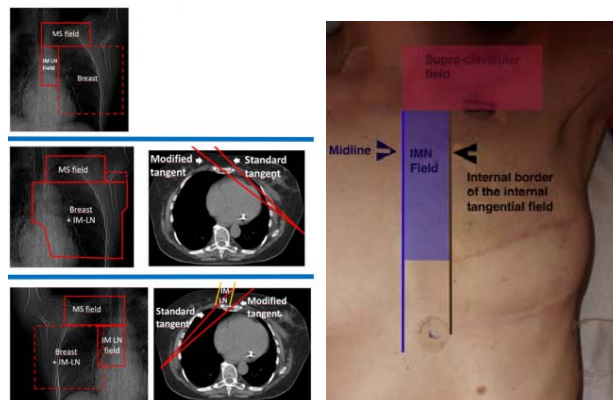
ZMERN, vendar statistično pomembna razlika za DFS, ter celo OS

DFS: disease free survival;
OS: overall survival;
DMFS: distant metastasis free survival;
LRRFS: locoregional recurrence free survival

Whelan et al, NEJM 2015; Poortmans et al, NEJM 2015; Hennequin et al, UROBP 2013; Budach et al, Radiat Oncol 2015.

19

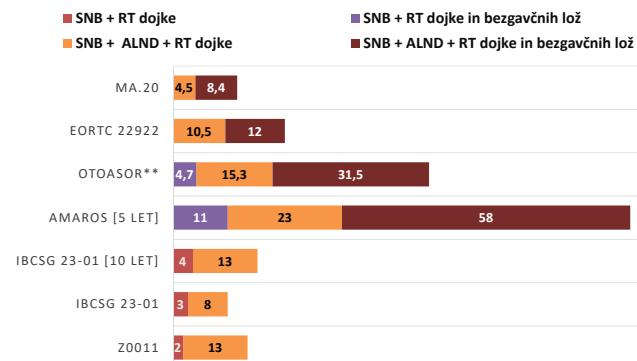
3. Obsevanje področnih bezgavčnih lož po operaciji zgodnjega raka dojke



Hennequin et al, 2013; Budach et al, Radiat Oncol 2015.

18

Stopnje limfedema (%)

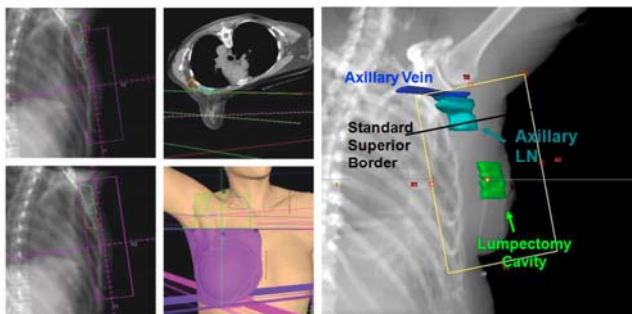


* 5 let sledenja; ** OTOASOR: katerikoli znaki limfedema, parestezije, otekanja, bolečine v okončinah, razgibanost ramenskega sklepa

Whelan et al, NEJM 2015; Poortmans et al, NEJM 2015; Hennequin et al, UROBP 2013; Budach et al, Radiat Oncol 2015
Donker et al, Lancet Oncol 2014; Sävö et al, EJSO 2017

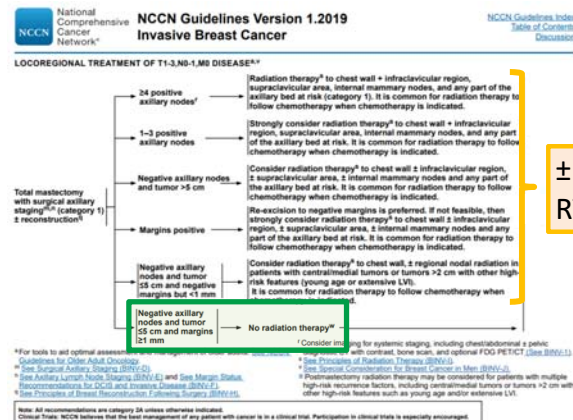
20

pN+: Kdaj in kaj obseвати?



Wong et al. Sem Rad Oncol, 2016

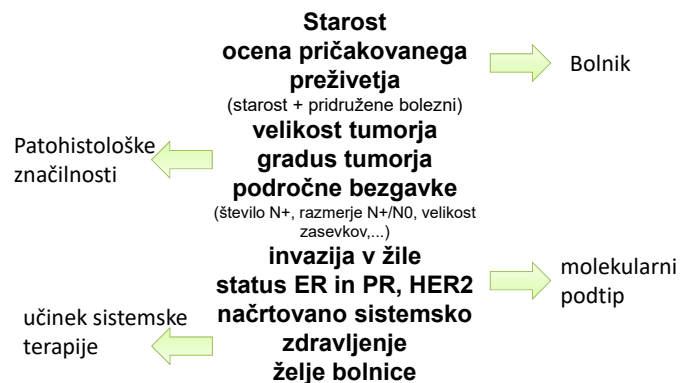
21



NCCN Guidelines V 1.2019 Invasive Breast Cancer March 2019

23

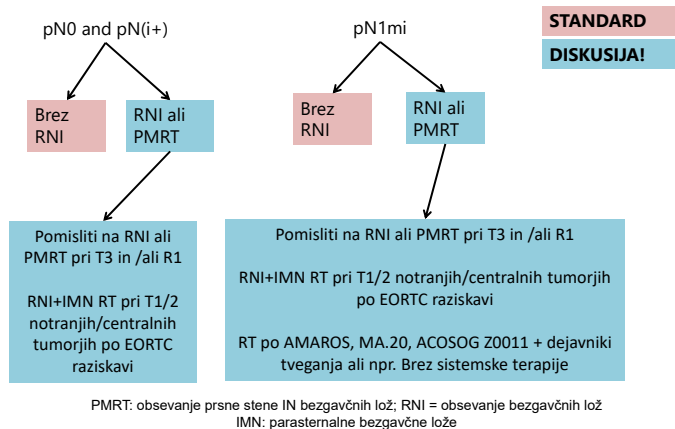
Obsevanje prsne stene in področnih bezgavčnih lož pri pN+



Recht et al. Ann Surg Oncol, 2017

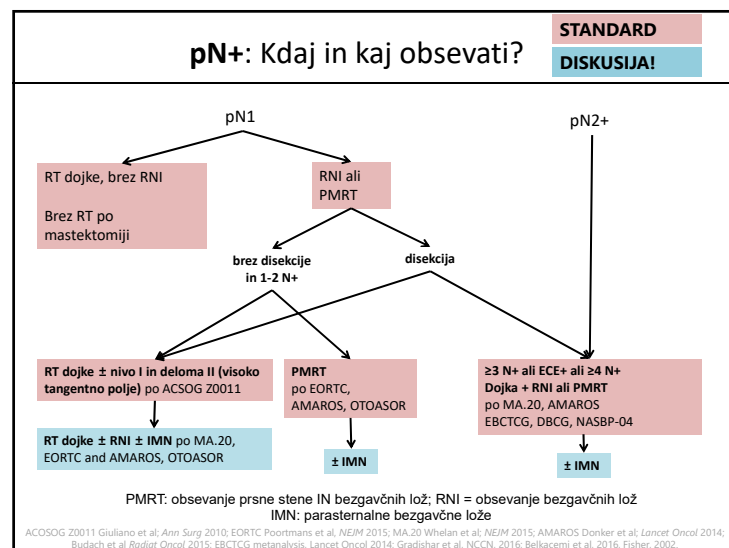
22

pN0, pN(i+) in pN1mi: kdaj in kaj obseвати?

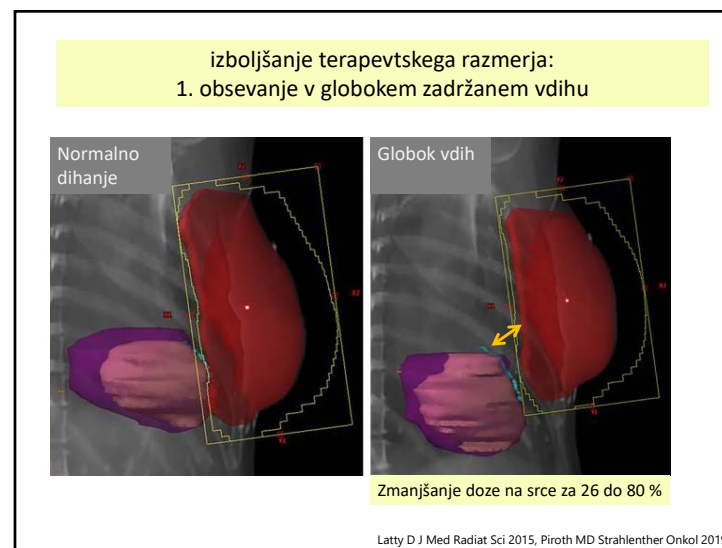


ACOSOG Z0011 Giuliano et al. Ann Surg 2010; EORTC Poortmans et al. NEJM 2015; MA.20 Whelan et al. NEJM 2015; AMAROS Donker et al. Lancet Oncol 2014; Bullock et al. Radiat Oncol 2015; EBCTCG meta-analysis. Lancet Oncol 2014; Gradishar et al. NCCN, 2016; Belkacemi et al. 2016

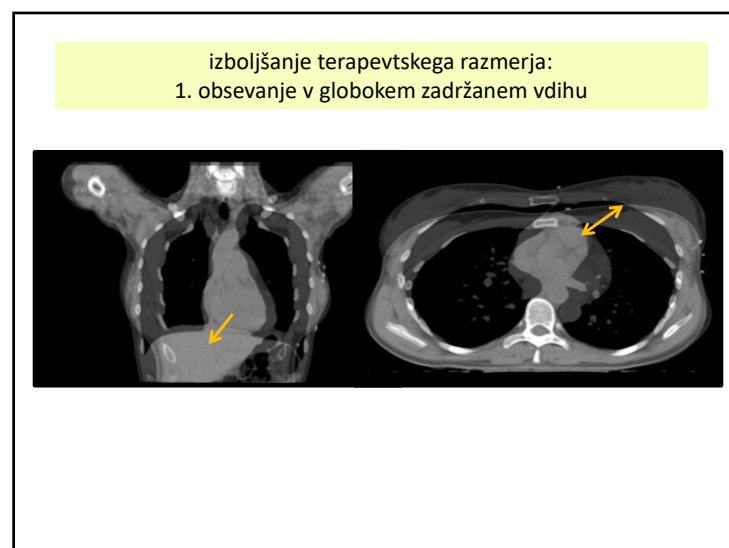
24



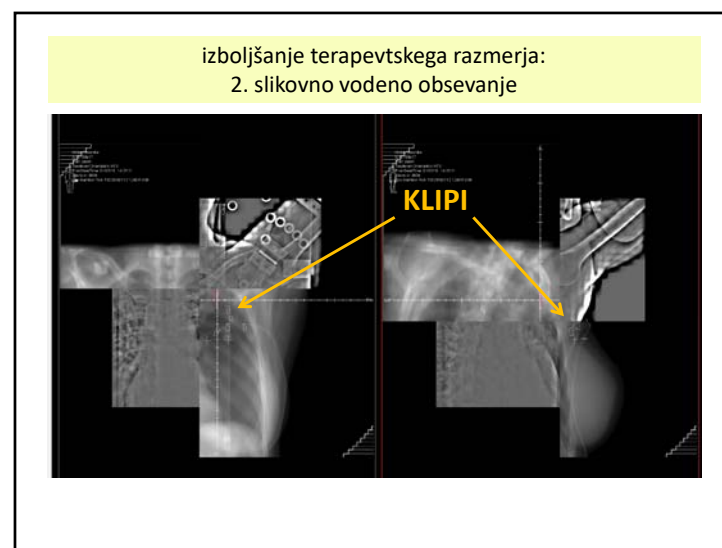
25



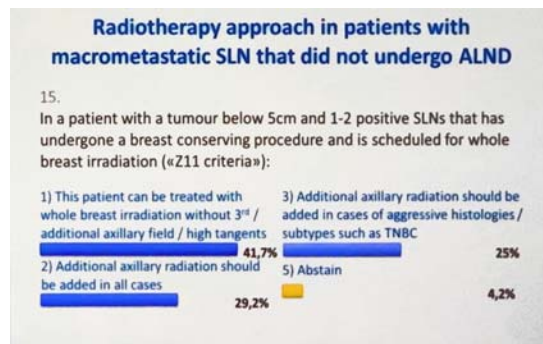
27



26

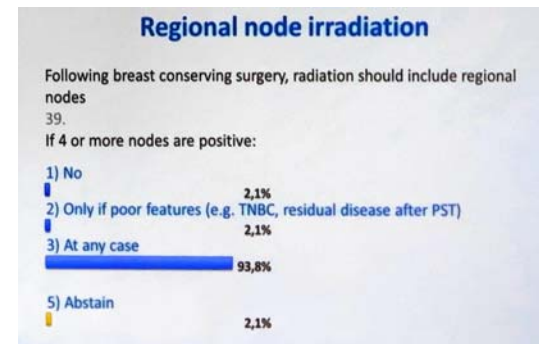


28



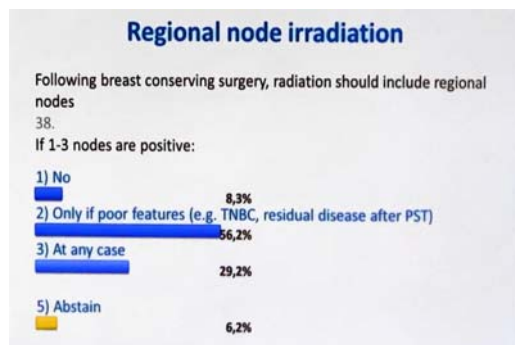
Rezultati glasovanja na 16. SG-BCC marec 2019

29



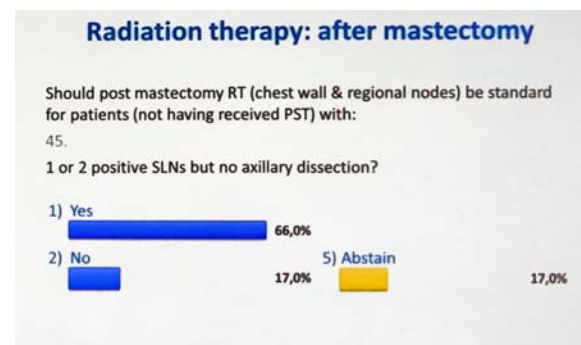
Rezultati glasovanja na 16. SG-BCC marec 2019

31



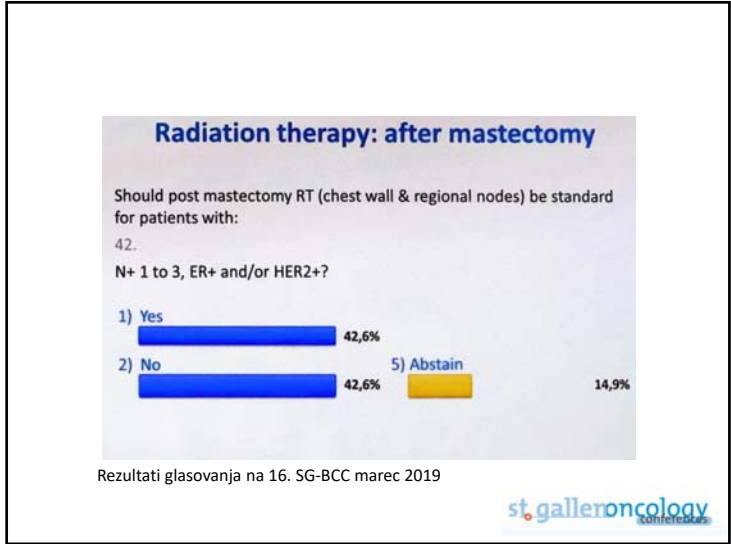
Rezultati glasovanja na 16. SG-BCC marec 2019

30

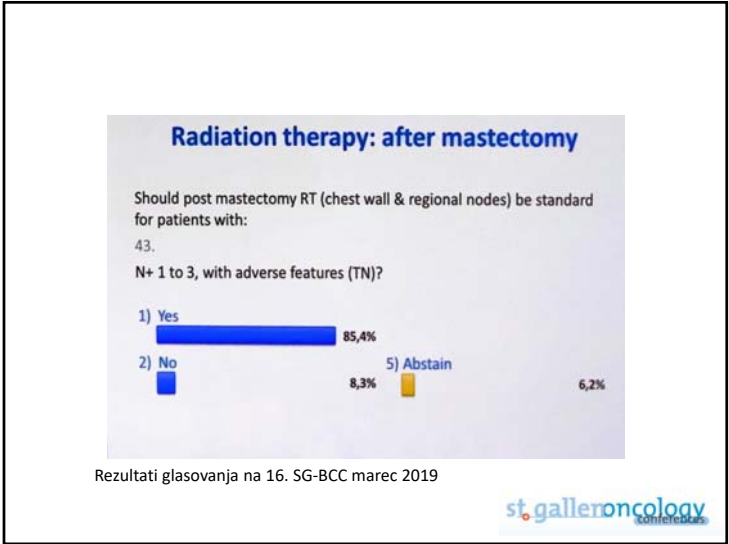


Rezultati glasovanja na 16. SG-BCC marec 2019

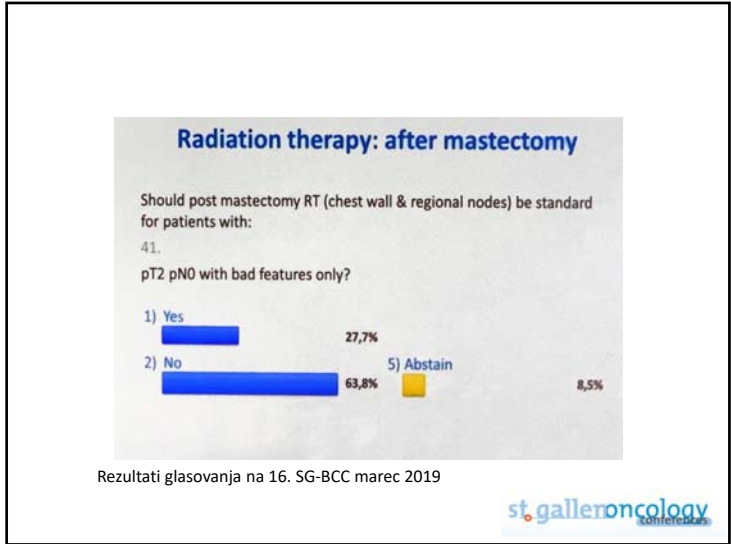
32



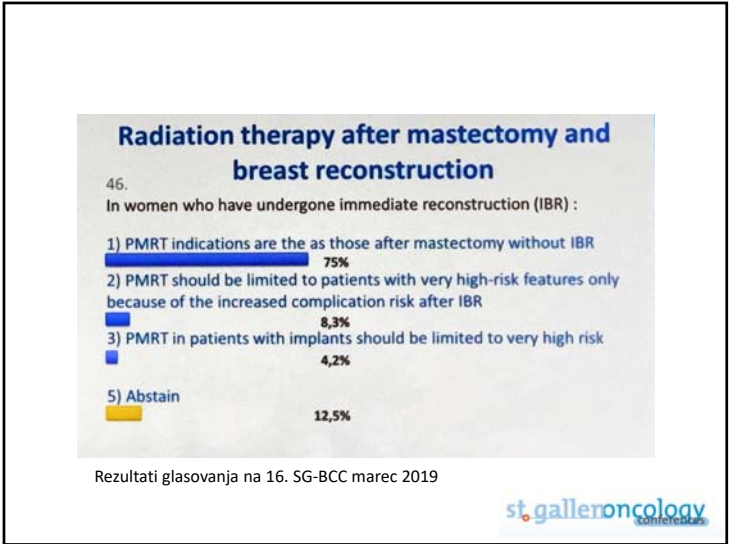
33



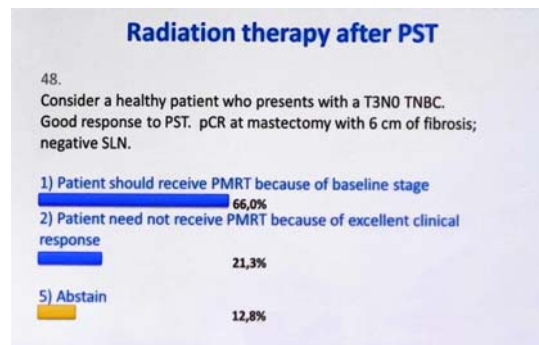
35



34



36

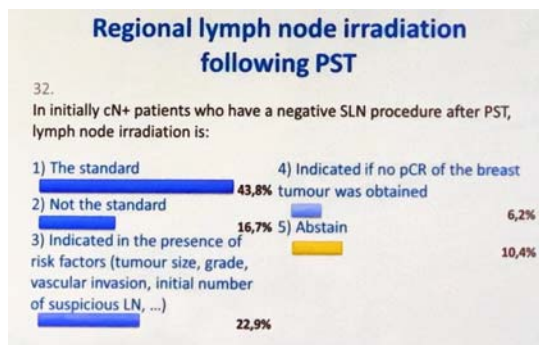


Glasovanje na SG-BCC 2019

37

1. Kdaj in kaj obsevati: pN1+?
2. Kdaj HIPOFRAKCIONIRANO OBSEVANJE?
3. Kdaj DELNO OBSEVANJE DOJKE?
4. Kdaj OPUSTITI DOPOLNILNO obsevanje?

39



Rezultati glasovanja na 16. SG-BCC marec 2019

38

Dopolnilno obsevanje raka dojk: predpisi doze

Konvencionalno: 5 do 7 tednov, npr. 25 x 2 Gy ($\pm$ 5 do 8 x boost)



Zmerna hipofrakcionacija: 3 do 5 tednov, npr. 15–16 x 2,67 Gy ($\pm$ 5 do 8 x boost)



Pospešena hipofrakcionacija: 1 do 2 tedna, npr. 10 x 3,85 Gy (1x ali 2x na dan)



Intraoperativno obsevanje: 1 dan, npr. 1 x 20 Gy



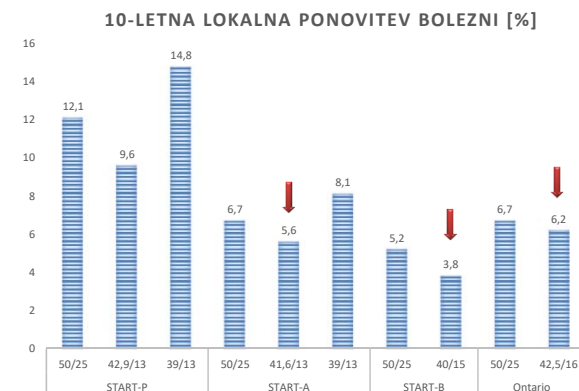
40

Dopolnilno obsevanje raka dojke: hipofrakcionacija

TD (Gy)	Fr.	Dnevni odmerek (Gy)	Ref.	EQD ₂ $\alpha/\beta=3$	EQD ₂ $\alpha/\beta=1$
50	25	2	-	50	50
41,6	13	3,2	START A	51,6	58,2
39	13	3	START A	46,8	52
40,05	15	2,67	START B	45,4	49
42,72	16	2,67	Ontario	48,4	52,3
43,5	15	2.9	Wang '19	51,3	56,6

41

Konvencionalno obsevanje vs. hipofrakcionacija



Haviland JS et al Lancet Oncol 2013; Whelan T et al J Natl Cancer Inst 2002; Yarnold J et al The Breast 2015

43

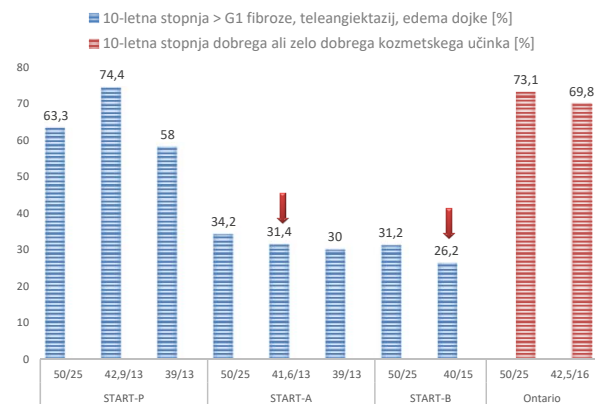
Konvencionalni predpis doze vs. hipofrakcionacija

	START-P	START-A	START-B	Ontario
Leta	1986-1998	1998-2002	1999-2001	1993-1996
N	1410	2236	2215	1234
Standardna roka	50/25	50/25	50/25	50/25
Test A	42,9/13	41,6/13	40/15	42,5/16
Test B	39/13	39/13	/	/
Povprečna starost	54,5	57,2	57,4	/
N+	32,7 %	28,8 %	22,8 %	0
Mastektomija	0	15 %	8 %	0
Velikost tumorja $\geq T2$	42,5 %	48,6 %	35,9 %	20 %
Dodatek doze	74,5 %	60,6 %	42,6 %	0
Kemoterapija	13,9 %	35,5 %	22,2 %	11
Obsevanje področnih bezgavk	20,6 %	14,2 %	7,3 %	0

Haviland JS et al Lancet Oncol 2013; Whelan T et al J Natl Cancer Inst 2002; Yarnold J et al The Breast 2015

42

Konvencionalno obsevanje vs. hipofrakcionacija

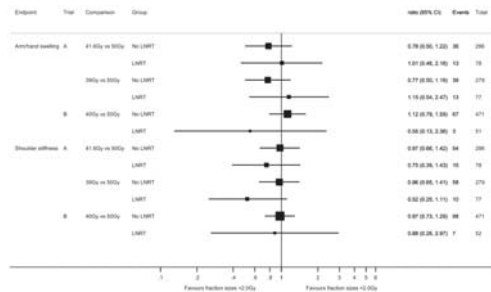


Haviland JS et al Lancet Oncol 2013; Whelan T et al J Natl Cancer Inst 2002; Yarnold J et al The Breast 2015

44

Hipofrakcionacija & pozna toksičnost

limfedem in težave z ramenskim sklepom – ocena bolnic
ANALIZA 864/5861 (14.7%) bolnic iz START A/B, ki so prejele RT bezgavčnih lož



Brez razlik v stopnjah pozne toksičnosti

(razen za predpis doze 13 x 3,3 Gy)

LNRT = lymphodal RT

Pozni biološki učinki hipofrakcionacije v področju bezgavčnih lož se praviloma ne razlikujejo od učinkov na tkivo dojke → pravilna izbira predpisa doze

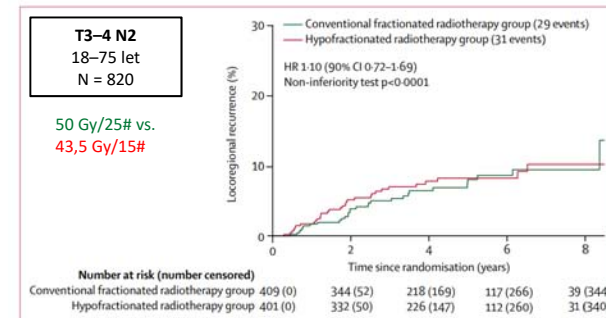
Haviland JS Radiother Oncol 2018

45

Hipofrakcionirano obsevanje: prsna stena in bezgavčne lože?

5-letna kumulativna stopnja lokoregionalne ponovitve bolezni:

8,3 % v primerjavi z 8,1 %



T3-4 N2
18-75 let
N = 820

50 Gy/25# vs.
43,5 Gy/15#

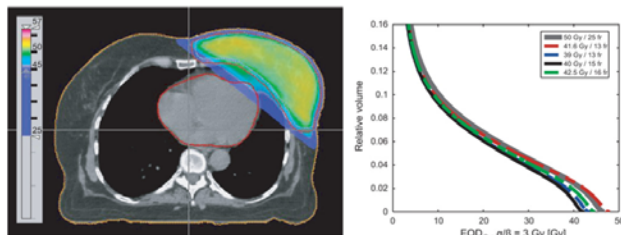
Primarni cilj: 5-letna stopnja lokalne kontrole bolezni

Celokupno preživetje in preživetje brez bolezni: brez razlik

Wang SL et al. Lancet Oncol. 2019 Mar;20(3):352-360.

47

Hipofrakcionacija & srce



→ Korekcija dozno-volumskega histograma glede na ekvivalentno uniformno dozo (EQD₂) za 5 različnih predpisov, $\alpha/\beta=3$ → nižja absolutna prejeta doza na srce, preračunano na ekvivalentno dozo!

→ Klinični podatki / epidemiološke raziskave: ni statističnih razlik v stopnji klinične toksičnosti (srce) med konvencionalno RT in hipofrakcionacijo

Appelt AL Clin Oncol 2013

46

Varnost hipofrakcioniranega obsevanja prsne stene in področnih bezgavčnih lož

brez bistvenih razlik v stopnjah zgodnje in pozne toksičnosti razen za:

G3 kožno toksičnost
3 % (hipofrakcionacija)
8 % (konvencionalni predpis)
 $p < 0,0001$

Brez dokazane poškodbe brahialnega pleteža ali frakture reber v obeh skupinah

	Conventional fractionated radiotherapy group (n=409)	Hypofractionated radiotherapy group (n=401)	p value
Acute toxicity			
Skin toxicity	-	-	<0.0001
Grade 1-2	357 (87%)	351 (89%)	-
Grade 3	32 (8%)	14 (3%)	-
Pneumonitis	-	-	0.278
Grade 1	62 (15%)	61 (15%)	-
Grade 2	7 (2%)	14 (3%)	-
Grade 3	-	-	-
Late toxicity			
Skin toxicity	-	-	0.669
Grade 1-2	90 (22%)	86 (21%)	-
Grade 3	0	1 (<1%)	-
Lymphadenitis	-	-	0.961
Grade 1-2	81 (20%)	78 (19%)	-
Grade 3	3 (1%)	3 (1%)	-
Shoulder dysfunction	-	-	0.734
Grade 1-2	13 (3%)	7 (2%)	-
Grade 3	1 (<1%)	1 (<1%)	-
Lung fibrosis	-	-	0.081
Grade 1-2	42 (10%)	62 (15%)	-
Grade 3	0	0	-
Ischaemic heart disease	-	-	0.569
Grade 1-2	1 (<1%)	3 (1%)	-
Grade 3	3 (1%)	4 (1%)	-

Data are n (%). The χ^2 test was used to calculate p values. No grade 4 events or deaths due to adverse effects were reported.

Table 2: Adverse events

Wang SL et al. Lancet Oncol. 2019 Mar;20(3):352-360.

48

hipofrakcionacija po svetu?

ZDA

ASTRO WBI - American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline, 2018

Table 1 Patients for whom consensus supports use of HF-WBI: A comparison of the 2011 and 2018 ASTRO Guidelines *

Factor	2011 Guideline	2018 Guideline
Age	≥50 years	Any
Stage	T1-2 N0	Any stage provided intent is to treat the whole breast without an additional field to cover the regional lymph nodes
Chemotherapy	None	Any chemotherapy
Dose homogeneity	±7% in the central axis	Volume of breast tissue receiving >105% of the prescription dose should be minimized regardless of dose-fractionation

ASTRO, American Society for Radiation Oncology; HF-WBI, hypofractionated whole-breast irradiation.
 * These guidelines are intended as a tool to promote appropriately individualized, shared decision-making between physicians and patients. None should be construed as strict or superseding the appropriately informed and considered judgments of individual physicians and patients; therefore, the task force recommends against any quality benchmarks requiring 100% utilization of HF-WBI, even in patients where recommendations for HF-WBI are strong because the distribution of reasonable patient values and preferences would be expected to yield a patient-centered choice for conventionally fractionated WBI in a certain proportion of individual patients.

Hipofrakcionacija & RT dojke: katerakoli starost, neodvisno od stadija, predhodnega sistemskega zdravljenja

ZDA: plačilo RT zdravljenja po številu frakcij!

Smith BD Pract Radiat Oncol 2018

49

VELIKA BRITANIJA
vse indikacije

Recommendation
For adjuvant radiotherapy of breast or chest wall:
 40 Gy in 15 daily fractions of 2.67 Gy over 3 weeks (Grade A)
 The types of evidence and the grading of recommendations used within this review are based on those proposed by the Oxford Centre for Evidence-based medicine.⁹

Recommendation
Where indicated, for regional nodal irradiation:
 40 Gy in 15 daily fractions (Grade B)
 The types of evidence and the grading of recommendations used within this review are based on those proposed by the Oxford Centre for Evidence-based medicine.⁹

UK Consensus; Radiotherapy dose fractionation 3rd edition, 2019; <https://www.rcr.ac.uk>

51

THE LANCET
Oncology

MODERATELY HYPOFRACTIONATED BREAST RADIATION THERAPY: IS MORE EVIDENCE NEEDED?

Gustavo Nader Marta Philip Poortmans

Published: May, 2019 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(19\)30078-6](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(19)30078-6)

PDF (13 KB) | Save | Share | Replicate | Request

“... In the Netherlands, hypofractionation has been the standard treatment for nearly every indication regardless of patient-related, tumour-related, or treatment/related characteristics for several years now, based on the argument that with modern homogeneously delivered volume-based radiotherapy techniques the biological effects should be identical, independent of the target volumes...”

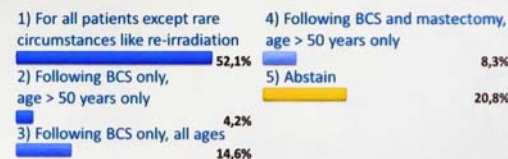
Gustavo NM Lancet Oncol 2019
Lansu JT Eur J Surg Oncol 2015

50

Hipofrakcionacija je standard pri RT dojke / prsne stene brez obsevanja področnih bezgavčnih lož

Hypofractionated breast irradiation

36. Hypofractionated irradiation is a standard of care in (breast/chest wall irradiation only):

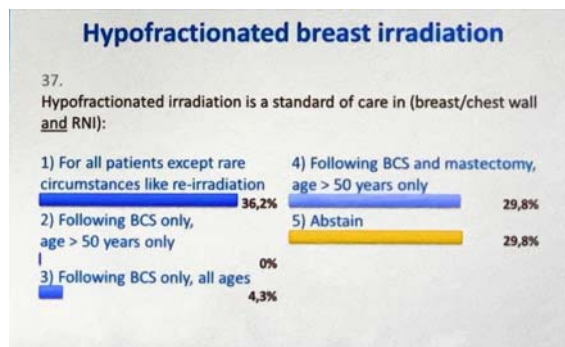


Rezultati glasovanja na 16. SG-BCC marec 2019

st. galleroncology
konferenca

52

Hipofrakcionacija je standard pri RT dojke / prsne stene
vkjučno z obsevanjem področnih bezgavčnih lož



Rezultati glasovanja na 16. SG-BCC marec 2019

st galleroncology

53

1. Kdaj in kaj obsevati: pN1+?
2. Kdaj HIPOFRAKCIONIRANO OBSEVANJE?
3. Kdaj DELNO OBSEVANJE DOJKE?
4. Kdaj OPUSTITI DOPOLNILNO obsevanje?

55

Hipofrakcionacija: Z A K L J U Č K I
15–16 x 2,67 Gy v primerjavi s 25 x 2 Gy

KDAJ JA?

- Prava kombinacija dnevnega odmerka in celokupne predpisane doze je varna
- Najmanj enako dobra lokalna in področna kontrola bolezni
- Nižje stopnje akutne toksičnosti, brez razlik v stopnjah pozne toksičnosti
- Večina indikacij

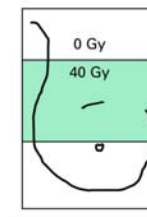
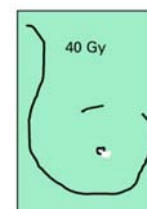
KDAJ NE?

→ RE-IRADIACIJA **X**

- PO REKONSTRUKCIJI ?
- ZELO MLADE BOLNICE ?
- RT PARASTERNALNIH bezgavčnih lož ?

klinične raziskave potekajo
ni radiobiološke osnove za
predpis 25 x 2 Gy

54



delno obsevanje dojke - zakaj?

1. lokalna ponovitev večinoma v bližini primarnega tumorja
2. velike dojke – potencial zmanjšanja neželenih učinkov
3. kozmetični in ostali neželeni učinki odvisni od velikosti tarčnega volumna, dnevne doze in števila frakcij
4. nižja doza na srce + pljuča

IMPORT LOW, Coles et al The Lancet 2017

56

randomizirane raziskave faze III: delno obsevanje dojke

Raziskava	RT	N	Sledenje (meseč)	RT tehnika	IBTR STD.	IBTR PBI	Kozmetični izid	PBI: Primerjava z obsevanjem cele dojke
TARGIT-A (Vaidya et al.)	IORT 50 kV	3451	30	1 x 20 Gy	1,3 %	3,3 %	Manj simptomov v ipsilat dojki, manj težav z roko v IORT; sicer približno enak kozmetični izid	PBI statistično slabša. Vendar manj srčno žilnih varovov smrti
ELIOT (Veronesi et al.)	IORT 3-9 MeV	1305	70	1 x 21 Gy	0,4 %	4,4 %	-	PBI statistično slabša LC, vendar manj akutnih in poznih neželenih uč.
GEC-ESTRO (Strnad et al.)	BRT	1170	60	4 Gy x 8# 2x/ dan	0,9 %	1,4 %	5-letno tveganje G2-3 kožne toksičnosti: 3,2 APBI vs. 5,7 %; Podkožje in fibroza: brez razlik	-
Florence (Livi et al.)	IMRT	520	60	6 Gy x 5#	1,5 %	1,5 %	100 % dobro-odlično (zdr)	Nižje stopnje akutnih in poznih učinkov, boljši kozmetični uč.
IMPORT LOW (Coles et al.)	3D-CRT	669	72	2,67 Gy x 15#	1,1 %	0,5 %	HR 0.64 v korist PBI p=0,007	Brez razlik v IBTR. Boljši kozmetični izid
IRMA (Meduri et al.)	3D-CRT	983	60	3,85 Gy x 10# 2x/ dan	-	-	80 % dobro-odlično (zdr) 86 % dobro-odlično (pts)	Brez razlik v toksičnosti
Milan (De Rose et al.)	VMAT	47	8	6 Gy x 5 #	0 %	0 %	99 % dobro-odlično	Toksičnost vsaj tako nizka kot pri obsevanju celotne dojke
NSABP B39/RT0G 0413 (Julian et al.)	3D-CRT	1,391	42,6	3,85 Gy x 10# 2x/ dan	N/A	N/A	15 % ≥ G2 toksičnosti	Ni podatka
RAPID (Olivetto et al.)	3D-CRT	1,070	36	3,8 Gy x 10# 2x/ dan	2,6 %	3,4 %	71 % dobro-odlično (m.s.) 74 % dobro-odlično (pts) 65 % dobro-odlično (zdr)	Brez razlik v IBTR (9 let) Akutna ≥ G2 nižja, vendar pozna ≥ G2 višja
Barcelona (Rodriguez et al.)	3D-CRT	102	60	3,75 Gy x 10# 2x/ dan	0 %	0 %	> 75 % dobro-odlično (zdr) 100 % dobro-odlično (pts)	-

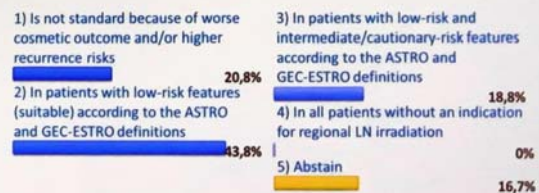
Kirby AM Clin Oncol 2019, Bension NR Gland Surg 2018, ESTRO abstracts 2019

57

(pospešeno) delno obsevanje dojke

(Accelerated) Partial Breast Irradiation

34. Based on the data of the published/recently presented trials, (A)PBI can be considered in what patient populations:



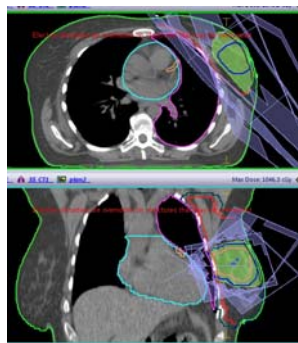
Rezultati glasovanja na 16. SG-BCC marec 2019

st.galleroncology.com/estro

59

delno obsevanje dojke

	ABS 2018 Shah et al.	ASTRO 2016 Correa et al	GEC-ESTRO 2010 Polgar et al
Starost	≥ 45	≥ 50	> 50
T	≤ 3 cm	2 cm	≤ 3 cm
Histologija	Vsi invazivni in DCIS	Vsi invazivni T1 in DCIS če je ugotovljen z mamografijo, ≤ 2 cm, R0 ≥ 3 mm	Vsi razen ILC
ER	+ ali -	+	+ ali -
Robovi	R0 (no ink), za DCIS ≥ 2 mm	≥ 2 mm	≥ 2 mm
LVSI	brez	brez	dovoljena
N	negativne		negativne
drugo			unifokalen, unicentričen



58

1. Kdaj in kaj obseвати: pN1+?
2. Kdaj HIPOFRAKCIONIRANO OBSEVANJE?
3. Kdaj DELNO OBSEVANJE DOJKE?
4. Kdaj OPUSTITI DOPOLNILNO obsevanje?

60

Opustitev dopolnilnega obsevanja : LOKALNA KONTROLA?

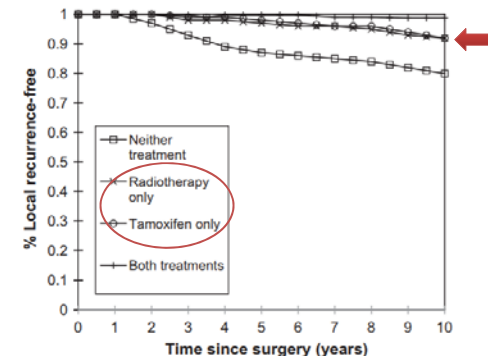
Značilnosti & Vključitveni kriteriji			5-letna stopnja LR 10-letna stopnja LR					
			OP	OP + HT	OP + RT	OP + HT + RT	OP + HT + RT	
Pötter 2007 Fastner 2019 ABCSG 8A	N = 869, FU 4,5 let in 10 let srednja starost 66 let	T1/2 < 3 cm G1/ G2, N0 ER+ in/ali PR+	/	5,1 % 7,6 %	/	0,4 % 2,5 %	*	
Kunkler 2013 Kunkler 2015 PRIME II	N = 1326, > 65 let, FU 5 let	T1/2 ≤ 3 cm N0, ER+ G3 ali LVI	/	4,1 %	/	1,3 %	*	
Hughes 2013 CALBG C9343	N = 636, > 70 let, FU 12,6 let	T1, N0, ER+	/	4 % 10 %	/	1 % 2 %	*	
Blamey 2013 BASO II	N = 1135, FU 13,9 let, srednja starost 57 let	T1, G1, N0	15,7 %	6,5 %	7,5 %	0 %	*	

* statistična razlika

Pötter IJROBP 2007, Fastner 2019 ESTRO38 Meeting, Kunkler Lancet Oncol 2015, Huges JCO 2013, Blamey Eur J cancer 2013

61

Opustitev dopolnilnega obsevanja : LOKALNA KONTROLA?

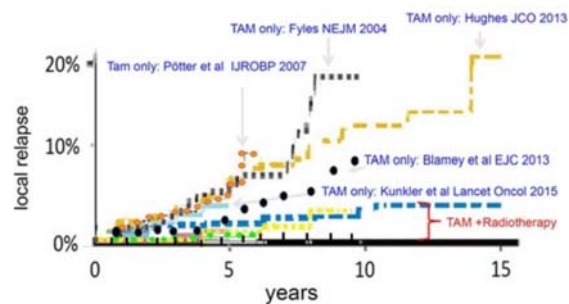


356 OP vs. 353 OP+RT
406 randomiziranih 2x2: 95 OP vs. 107 OP+RT vs. 106 OP+HT vs. 98 OP+RT+HT

BASO II; Blamey Eur J cancer 2013

63

Opustitev dopolnilnega obsevanja : LOKALNA KONTROLA?



Matuschek C Radiat Oncol 2017

62

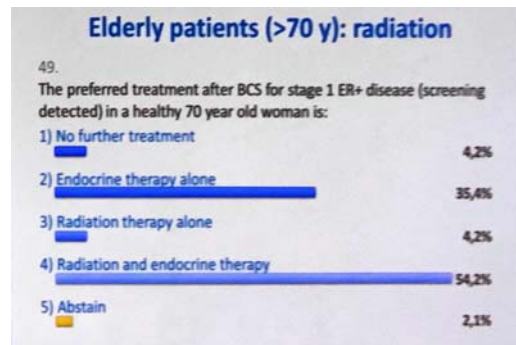
Opustitev dopolnilnega obsevanja : PREŽIVETJE?

Značilnosti & Vključitveni kriteriji			5-letno OS 10-letno OS			
			OP	OP + HT	OP + RT	OP + HT + RT
Pötter 2007 Fastner 2019 ABCSG 8A	N = 869, FU 4,5 let, mediana 66 let	T1/2 < 3 cm G1/ G2, N0 ER+ in/ali PR+	/	94,5 % 88,4 %	/	97,9 % 94,5 %
Kunkler 2013 Kunkler 2015 PRIME II	N = 1326, > 65 let, FU 5 let	T1/2 ≤ 3 cm N0, ER+, G3 ali LVI	/	94 %	/	94 %
Hughes 2013 CALBG C9343	N = 636, > 70 let, FU 12,6 let	T1, N0, ER+	/	66 %	/	67 %
Blamey 2013 BASO II	N = 1135, FU 13,9 let, mediana 57 let	T1, G1, N0	96 %	96 %	96 %	96 %

* statistična razlika

Pötter IJROBP 2007, Fastner 2019 ESTRO38 Meeting, Kunkler Lancet Oncol 2015, Huges JCO 2013, Blamey Eur J cancer 2013

64



Rezultati glasovanja na 16. SG-BCC marec 2019

st galleroncology
konferencije

65

H V A L A !

66

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

En odmerek Dvojno delovanje 5-dnevno preprečevanje¹⁻⁵

Akynzeo[®]
netupitant/palonosetron

MOČ SINERGIJE^{4,6}

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

1. Aapro M et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1328-33.
2. Hesketh et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-46.
3. Gralla RJ et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1333-39.
4. Rojas C et al. Eur J Pharmacol. 2014 Jan 5;722:26-37.
5. Akynzeo SmPC, april 2018
6. Stathis M et al. Eur J Pharmacol. 2012 Aug 15; 689(1-3):25-30

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

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

TERAPEVTSKE INDIKACIJE Pri odraslih za preprečevanje akutne in zakasnjene navzee in bruhanja, povezanih z zelo emetogeno kemoterapijo na osnovi cisplatina za zdravljenje raka ter z zmerno emetogeno kemoterapijo za zdravljenje raka. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE** Eno 300 mg/0,5 mg kapsulo je treba dati približno eno uro pred začetkom vsakega cikla kemoterapije. Trdo kapsulo je treba pogoltniti celo. Kapsulo je mogoče vzeti s hrano ali brez nje. Priporočeni peroralni odmerek deksametazona je treba ob sočasni uporabi z Akynzeom zmanjšati za približno 50 %. Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna. Pri uporabi tega zdravila pri bolnikih, starejših od 75 let, je potrebna previdnost zaradi dolgega razpolovnega časa učinkovin in omejenih izkušenj s to populacijo. Varnost in učinkovitost Akynzea pri pediatrični populaciji nista bili dokazani. Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic predvidoma ni potrebna. Potrebno se je izogibati uporabi Akynzea pri bolnikih s končnim stadijem bolezni ledvic, ki potrebujejo hemodializo. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (stopnja 5–8 po lestvici Child-Pugh) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnja ≥ 9 po lestvici Child-Pugh) je treba Akynzeo uporabljati previdno. **KONTRAINDIKACIJE** Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, nosečnost. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI** Palonosetron lahko podaljša čas prehoda skozi debelo črevo, zato je treba bolnike z anamnezo zaprtja ali znaki subakutne zapore črevesja po dajanju zdravila spremljati. Pri uporabi antagonistov receptorjev 5-HT₃ samih ali v kombinaciji z drugimi serotonergičnimi zdravili (vključno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)) so poročali o serotoninskem sindromu. Priporočamo ustrezno opazovanje bolnikov glede simptomov, podobnih kot pri serotoninskem sindromu. Akynzeo vsebuje antagonist receptorjev 5-HT₃, zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, ali pri bolnikih, ki so razvili podaljšan interval QT, oziroma je verjetno, da ga bodo. Tega zdravila ne smemo uporabljati za preprečevanje navzee in bruhanja v dneh po kemoterapiji, razen v povezavi z dajanjem naslednjega cikla kemoterapije. Ne smemo ga uporabljati za zdravljenje navzee in bruhanja po kemoterapiji. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je potrebna previdnost, saj je za te bolnike na voljo malo podatkov. To zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno peroralno prejemajo učinkovine, ki se primarno presnavljajo prek CYP3A4 in imajo ozko terapevtsko območje. Netupitant je zmeren zaviralec CYP3A4 in lahko poveča izpostavljenost kemoterapevtskim zdravilom, ki so substrati za CYP3A4, npr. docetaksel. Zaradi tega je treba bolnike spremljati glede povečane toksičnosti kemoterapevtskih zdravil, ki so substrati za CYP3A4, vključno z irinotekanom. Poleg tega lahko netupitant vpliva tudi na učinkovitost kemoterapevtskih zdravil, pri katerih je potrebna aktivacija prek presnove s CYP3A4. Akynzeo vsebuje sorbitol in saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila. Poleg tega lahko vsebuje tudi sledi lecitina, pridobljenega iz soje. Zaradi tega je treba bolnike z znano preobčutljivostjo na arašide ali sojo skrbno spremljati glede znakov alergijske reakcije. Ženske v rodni dobi ne smejo biti noseče ali zanosit med zdravljenjem z Akynzeom. Pred

začetkom zdravljenja je treba opraviti test nosečnosti pri vseh ženskah, ki še niso imele menopavze. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še en mesec po njem. Akynzeo je kontraindiciran med nosečnostjo. Med zdravljenjem z Akynzeom in do 1 mesec po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem. **INTERAKCIJE** Ob sočasni uporabi Akynzea z drugim zaviralcem CYP3A4 lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij netupitanta. Pri sočasni uporabi Akynzea in zdravil, ki spodbujajo delovanje CYP3A4, lahko pride do znižanja plazemskih koncentracij netupitanta, kar lahko privede do zmanjšane učinkovitosti. Akynzeo lahko zviša plazemske koncentracije sočasno uporabljanih zdravil, ki se presnavljajo prek CYP3A4. Ob sočasnem dajanju deksametazona z Akynzeom je treba peroralni odmerek deksametazona zmanjšati za približno 50 %. Ob sočasnem dajanju z Akynzeom se je izpostavljenost docetakselu in etopozidu povečala za 37 % oziroma 21 %. Pri ciklofosfamid po sočasnem dajanju netupitanta niso opazili konsistentnih učinkov. Pri eritromicinu, midazolamu ali drugih benzodiazepinih, ki se presnavljajo prek CYP3A4 (alprazolam, triazolam), je treba ob sočasnem dajanju Akynzea upoštevati možne učinke njihovih zvišanih plazemskih koncentracij. Pri sočasnem dajanju Akynzea z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol) je potrebna previdnost, sočasnemu dajanju z močnimi spodbujevalci CYP3A4 (npr. rifampicin) pa se je treba izogibati. Priporočamo previdnost pri uporabi netupitanta v kombinaciji s peroralnim substratom encima UGT2B7 (npr. zidovudin, valprojska kislina, morfin), ker *in vitro* podatki kažejo, da netupitant zavira UGT2B7. Priporočamo previdnost pri kombiniranju netupitanta z digoksinom ali drugimi substrati P-gp, kot sta dabigatran ali kolhicin, ker podatki *in vitro* kažejo, da je netupitant zaviralec P-gp. **NEŽELENI UČINKI** Za popolno informacijo o neželenih učinkih, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Akynzeo. **Pogosti** ($\geq 1/100$, $< 1/100$): glavobol, zaprtje, utrujenost. **Občasni** ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): nevropatija, levkocitoza, zmanjšan apetit, nespečnost, omotica, vrtoglavica, atrioventrikularni blok prve stopnje, kardiomiopatija, motnja prevajanja, hipertenzija, kolcanje, bolečina v trebuhu, driska, dispepsija, napenjanje, navzea, alopecija, urtikarija, astenija, zvišane jetrne transaminaze, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan kreatinin v krvi, podaljšanje QT na elektrokardiogramu. **Redki** ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): cistitis, levkopenija, limfocitoza, hipokaliemija, akutna psihoza, sprememba razpoloženja, motnja spanja, hipestezijska, konjunktivitis, zamegljen vid, aritmija, atrioventrikularni blok druge stopnje, kračni blok, popuščanje mitralne zaklopke, miokardna ishemija, ventrikularne ekstrasistole, hipotenzija, disfagija, obložen jezik, bolečina v hrbtu, občutek vročine, nekardialna bolečina v prsnem košu, nenormalen okus zdravila, zvišan bilirubin v krvi, zvišana kreatin fosfokinaza MB v krvi, depresija segmenta ST na elektrokardiogramu, nenormalen segment ST-T na elektrokardiogramu, zvišan troponin. **Vrsta ovojnine in vsebina:** Škatla z eno kapsulo v pretisnem omotu iz aluminija. **Režim izdaje:** Rp **Imetnik dovoljenja za promet:** Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd, Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Irska AKY-042018

Pred predpisovanjem in uporabo zdravila, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!

Samo za strokovno javnost!
AKY-0618-02, junij 2018
Akynzeo® je registrirana blagovna znamka
podjetja Helsinn Healthcare SA, Švica.

 **PharmaSwiss**
Choose More Life

Odgovoren za trženje v Sloveniji po licenci
Helsinn Healthcare SA, Švica:
PharmaSwiss d.o.o., Brodišče 32, 1236 Trzin
telefon: +386 1 236 47 00, faks: +386 1 283 38 10

NOVO
pri HR+/
HER2- mBC

Verzenios®
abemaciclib

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

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

IME ZDRAVILA Verzenios 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAPOVOSTNA IN KOLIČINSKA SE-STAVA** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije** Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR – *Hormone Receptor*) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2 – *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) negativnim rakom dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrinno zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje kombinirati z agonistom gonadolibarina (LHRH – *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*). **Odmerjanje in način uporabe** Zdravljenje z zdravilom Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. **Zdravilo Verzenios v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem** Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost. Če bolnica bruha ali izpusti odmerek zdravila Verzenios, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek zmanjšan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno zmanjšati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek zmanjšan na 50 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicliba zmanjšati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilagajanje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. **Način uporabe** Zdravilo Verzenios je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravilo se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerke

vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba zaužiti celo (bolnice je pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib, so poročali o nevtropeniji, o večji pogostnosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka. Driska je najpogostejši neželeni učinek. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z 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. **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 močne 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 kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja abemacicliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofetilid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevtropenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. *Zelo pogosti*: okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, driska, bruhanje, navzea, zmanjšanje apetita, disgevizija, omotica, alopecija, pruritus, izpuščaj, utrujenost, piroksija, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze *Pogosti*: limfopenija, povečano solzenje, venska tromboembolija, suha koža, mišična šibkost *Občasni*: febrilna nevtropenija **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**: 2.11.2018 **Režim izdaje**: Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenios. Datum zadnje revizije besedila: 2.11.2018. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance. Dostop preverjen 25.04.2019. 3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. Dostop preverjen 25.04.2019.

Pomembno obvestilo

Pričujoče gradivo je namenjeno samo za strokovno javnost. Predpisovanje in izdaja zdravila Verzenios je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem zdravila Verzenios vas vljudo prosimo, da preberete celotni Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Podrobnejše informacije o zdravilu Verzenios in o zadnji reviziji besedila Povzetka glavnih značilnosti zdravila so na voljo na sedežu podjetja Eli Lilly (naslov podjetja in kontaktne podatki spodaj) in na spletni strani European Medicines Agency (EMA): www.ema.europa.eu in na spletni strani European Commission <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>.

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-0005, 06.05.2019, Samo za strokovno javnost.

Lilly

Odprta vprašanja v sistemskem zdravljenju zgodnjega raka dojk

Simona Borštnar

Oddelek za internistično onkologijo
Onkološki inštitut Ljubljana

9. maj 2019

1

Razkritje

Svetovanje in/ali avtorski honorarji: Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, Krka, Novartis, Pfizer, Roche

2

Kratice:

- CDK 4/6=od ciklina odvisna kinaza 4/6
- DFS = preživetje brez bolezni (ang. Disease- free survival)
- ER =estrogenski receptor
- HT = hormonska terapija
- ITT= analiza glede na namen zdravljenja (ang. intention-to-treat)
- KT = kemoterapija
- NKT = neoadjuvantna kemoterapija
- ORR= delež odgovorov (ang. Overall response rate)
- OS= celotno preživetje (ang. Overall survival)
- PARP= poli [adenozin -difosfat -riboza] polimeraza
- pCR= patološki popoln odgovor (ang. pathologic complete response)
- PD-L1, PD1= imunske nadzorne točke
- RD = rak dojk
- TNRD= trojno negativen rak dojk
- ZA= zaviralci aromataze

3

Vsebina:

- ☐ Uporaba novih prediktivnih biomarkerjev pri zgodnjem raku dojk
- ☐ Uporaba preparatov platine v predoperativnem zdravljenju
- ☐ Dopolnilno sistemsko zdravljenje po predhodni predoperativni kemoterapiji
- ☐ Najoptimalnejši čas pričetka dopolnilne kemoterapije
- ☐ Vrsta in trajanje dopolnilne hormonske terapije

4

□ Uporaba novih prediktivnih biomarkerjev pri zgodnjem raku dojk

➤ Mutacija BRCA 1/2

➤ PD-L1, PD1

5

OLYMPIA: Raziskava faze 3 z zaviralcem PARP pri zgodnjem HER2 neg RD z zarodno mutacijo BRCA

Vključitveni kriteriji:

- o HER2 negativen zgodnji rak dojk
- o Zarodna mutacija BRCA1 ali 2
- o Zaključena neoadjuvantna ali adjuvantna KT
- o Veliko tveganje ponovitve bolezni

R

Olaparib
300 mg 2x dnevno po 1 leto

Placebo
300 mg 2x dnevno po 1 leto

Predvidena vključitev 1800 bolnikov

Pričetek raziskave: april 2014

Predviden zaključek: 2020

<https://clinicaltrials.gov>

7

Raziskavi faze 3 z zaviralci PARP pri razsejanem, HER2 neg RD z zarodno mutacijo BRCA

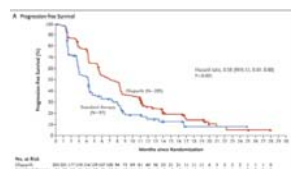
OLYMPIAD

- o HER2 negativen RD z zarodno mutacijo BRCA 1/2
- o predhodna terapija z antraciklini in taksani,
- o ≤ 2 predhodne linije za razsejano bolezen; (N = 302)

R

Olaparib 300 mg po dvakrat dnevno
(n = 205)

KT po izboru zdravnika
(n = 97)



Robson ME, et al. NEJM 2017; 377

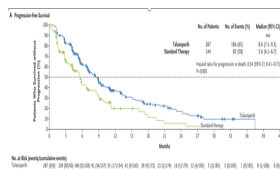
EMBRACA

- o HER2 negativen RD z zarodno mutacijo BRCA 1/2
- o predhodno terapija z antraciklini in/ali taksani,
- o ≤ 3 predhodnih KT za razsejan rak (N = 431)

R

Talazoparib 1.0 mg PO enkrat dnevno
(n = 287)

KT po izboru zdravnika†
(n = 144)



Litton JK. NEJM. 2018;379

6

IMpassion130: KT +/- atezolizumab pri prvem razsoju TNRD

Dvojno slepa, brez „cross-over“

Predhodno nezdavljani bolniki z lokalno napredovalim ali razsejanim TNRD
N = 902

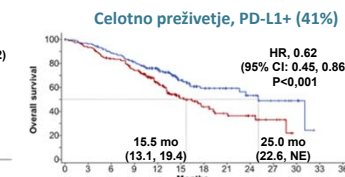
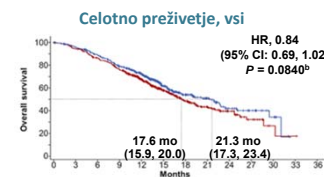
R

1:1

Atezolizumab 840 mg iv 1. in 15. dan + nab-paklitaksel 100 mg/m² 1.8. in 15. dan na 28 dni
(N= 431)

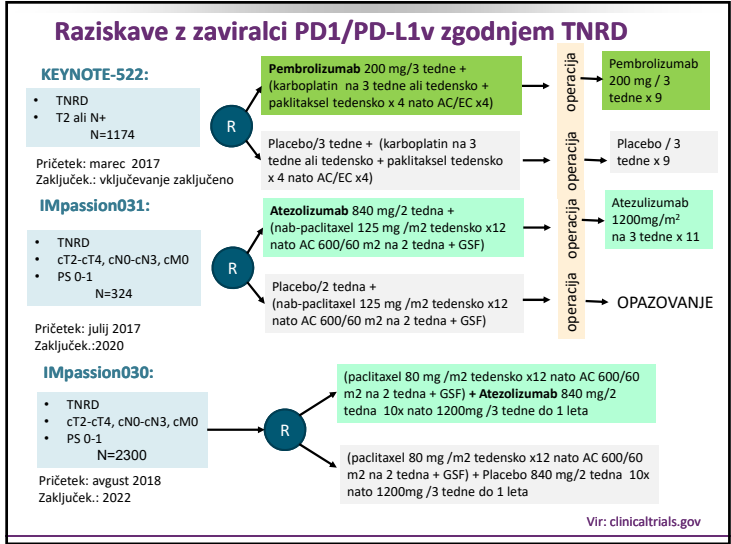
Placebo 840 mg iv 1. in 15. dan + nab-paklitaksel 100 mg/m² 1.8. in 15. dan na 28 dni
(N= 431)

- Cilji raziskave
- Primarni: PFS (ITT in PD-L1 IC+), in OS (ITT in PD-L1 IC+)
 - Sekundarni: ORR in DOR
 - Varnost in tolerabilnost

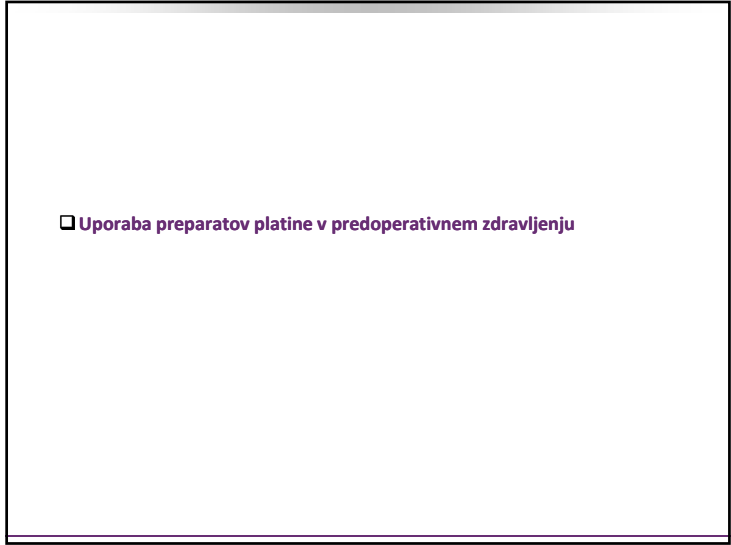


Schmidt P et al. N Engl J Med. 2018;379(22)

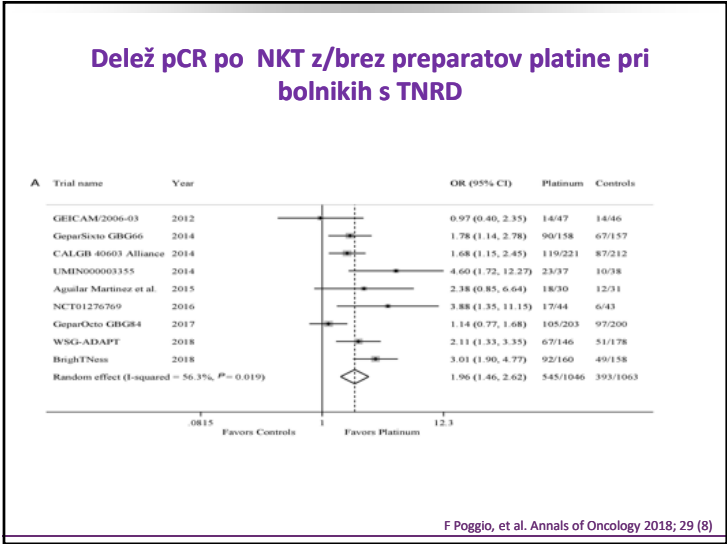
8



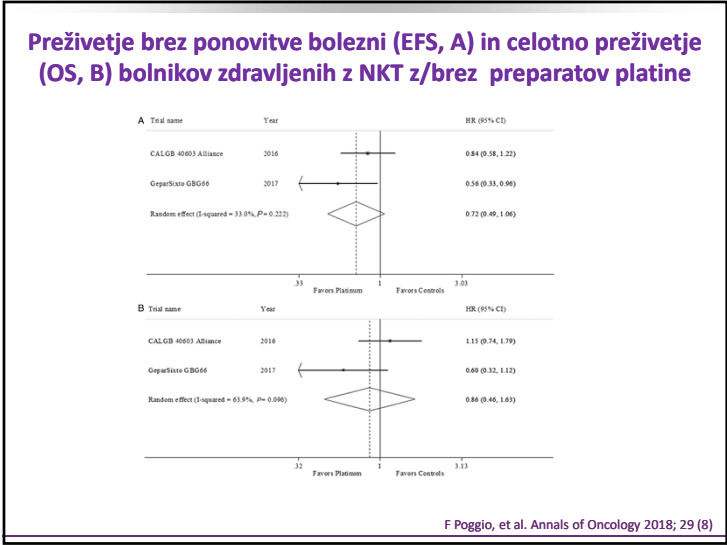
9



10

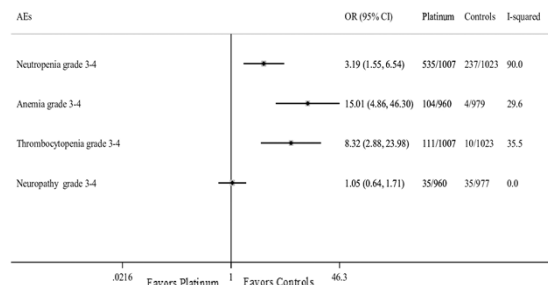


11



12

Neželeni učinki stopnje 3 ali 4 v NKT z/brez preparatov platine



F Poggio, et al. Annals of Oncology 2018; 29 (8)

13

□ Dopolnilno sistemsko zdravljenje po predhodni predoperativni kemoterapiji

14

CREATE-X: Kapecitabin vs. brez nadaljnje terapije po operaciji pri bolnikih s HER2 negativnim RD in ostankom tumorja po NKT

➤ Randomizirana, odprta raziskava faze III

- Starost 20-74 let
- stadij I-IIIb
- HER2- RD
- ostanek bolezni (brez pCR ali N+) po predhodni NKT z antraciklini in taksani in operaciji;
- ECOG PS 0 ali 1
- Brez predhodnih oralnih fluoropirimidinov (N = 910)

Kapecitabin 2500 mg/m²/day po 1.-14. na 3 tedne x 8 (nadaljevanje s HTpri ER/PR + (n = 455))

Hormonska terapija pri ER/PR
Brez nadaljnje terapije pri ER/PR – (n = 455)

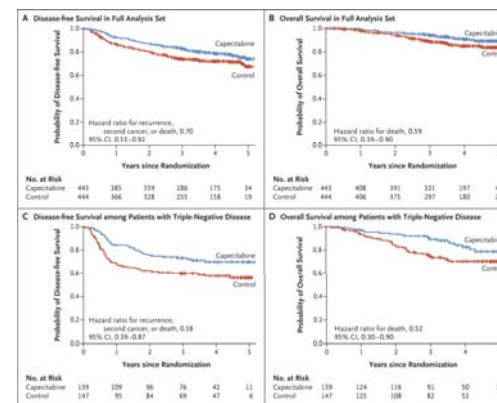
Primarni cilj: DFS

Sekundarni cilji: OS, varnost, razmerje cena/učinek

Masuda N, et al. N Engl J Med 2017; 376

15

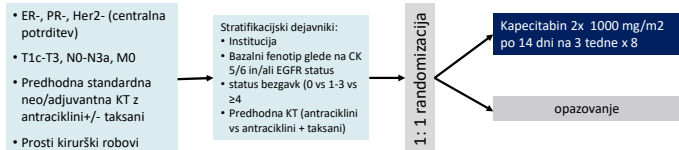
CREATE-X: DFS in OS



Masuda N, et al. N Engl J Med 2017; 376

16

GEICAM/CIBOMA: kapecitabin vs. opazovanje pri bolnikih z zgodnjim TNRD po predhodni standardni KT z antraciklini in taksani



Primarni cilj: DFS

Sekundarni cilji: OS, analiza podskupin, varnost, biomarkerji

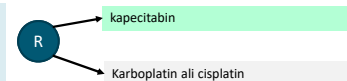
Martin M, at al. Oral presentation at: SABCS 2018. Abstract GS2-04.

17

Načrtovane klinične raziskave adjuvantne terapije po predhodni NKT in operaciji pri TNRD

EA1131:

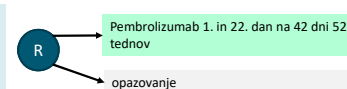
- TNRD
 - cT2-cT4, cN0-cN3, cM0
 - Rezidualni tumor po NKT ≥ 1 cm
- N=750



Pričetek: april 2015
Zaključek: maj 2019020

S1418:

- TNRD
 - cT2-cT4, cN0-cN3, cM0
 - Rezidualni tumor ali pozitivne bezgavke po NKT
- N=1000

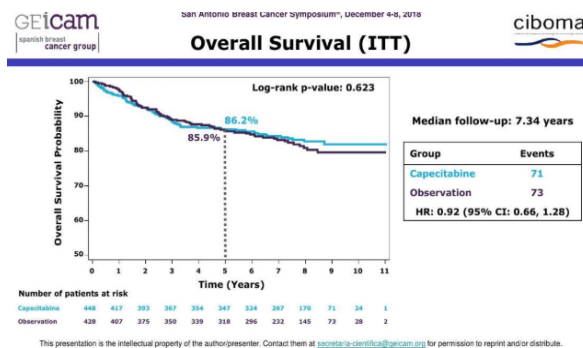


Pričetek: november 2016
Zaključek: 2026

Vir: clinicaltrials.gov

19

GEICAM/CIBOMA: celotno preživetje



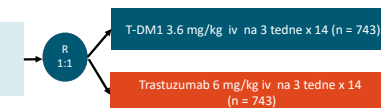
Martin M, at al. Oral presentation at: SABCS 2018. Abstract GS2-04.

18

KATHERINE: Trastuzumab emtansin vs trastuzumab kot dopolnilna terapija pri HER2+ EBC z ostankom tumorja po predhodni neoadjuvantni terapiji

➤ Mednarodna, odprta, randomizirana raziskava faze III

- Bolniki s HER2+ zgodnjim rakom dojk
- cT1-4/N0-3/M0 z ostankom bolezni po neoadjuvantni KT+ anti HER2terapiji (N = 1486)



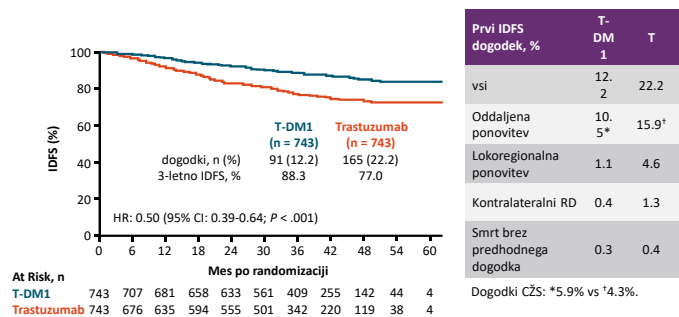
Randomizacija v 12 tednih po operaciji; RT in HT po lokalnih standardih.

- Primarni cilj: preživetje brez invazivne ponovitve bolezni (IDFS)
- Sekundarni cilji: DFS, OS, varnost

Geyer. SABCS 2018. Abstr GS1-10. von Minckwitz. NEJM. 2019;380:617.

20

KATHERINE: Preživetje brez invazivne ponovitve bolezni (iDFS)



Geyer. SABCS 2018. Abstr GS1-10. von Minckwitz. NEJM. 2019;380:617.

21

Načrtovane klinične raziskave adjuvantne terapije po predhodni NKT in operaciji pri TNRD

PENELOPE:

- HR+, HER2-
- Stadiji II in III
- NKT z antraciklini in taksani vsaj 16 tednov
- Rezidualni tumor po NKT
- N=1250

R
1:1

HT + **palbociklib** 125 mg 1.-21. dan na 28 dni x 13

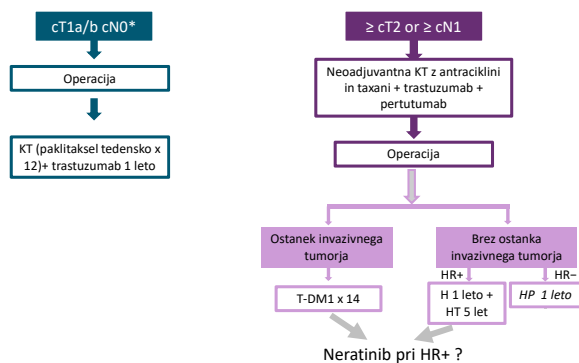
HT + **placebo** 1.-21. dan na 28 dni x 13

Pričetek: november 2013
Zaključek: December 2020

Vir: clinicaltrials.gov

23

Predlagana sprememba strategije zdravljenja HER2+ zgodnjega raka dojke



22

□ Optimalen čas pričetka dopolnilne kemoterapije

24

Optimalen pričetek dopolnilnega sistemskega zdravljenja < 61 dni po operaciji (?)

VOLUME 32 • NUMBER 6 • MARCH 16 2014
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Clinical Impact of Delaying Initiation of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer
Editors: John A. Sparano, MD, MSc^{1,2}, Christine A. Clarke, PhD, MPH³, Stephen Y. Liaw⁴, et al.
Presented at a Panel Communication session. See accompanying editorial on page 717.
Submit to the journal by Dr. Maria Gagliato at www.jco.org/journals

Original Investigation
March 2016

Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Patients With Breast Cancer

Maria Chavez-MacGregor, MD, MSc^{1,2}, Christine A. Clarke, PhD, MPH³, Stephen Y. Liaw⁴, et al.
JAMA Oncol. 2016;32(3):322-329. doi:10.1001/jamaoncol.2015.3858

➤ 6,827 bolnic z rakom dojk stadijev I-III

➤ Čas do KT >61 dni – slabši izhod bolezn

Stadij II→DFS (HR 1,20 ; 95% IZ: 1,02 do 1.43)

Stadij III→DFS (HR 1,36 ; 95% IZ: 1,02 do 1.80); OS (HR1,76 95% IZ: 1,26 do 2.46)

TNRD → OS (HR 1,76 95% IZ: 1,26 do 2.46)

HER2 + →OS (HR 3,09 95% IZ: 1,49 do 6.39)

➤ 24,843 bolnikov z RD stadijev I-III

➤ Čas do KT 91 dni ali več (HR1.34; 95% IZ 1.15-1.57)

TNRD (HR 1,53; 95% IZ 1.17-2.00)

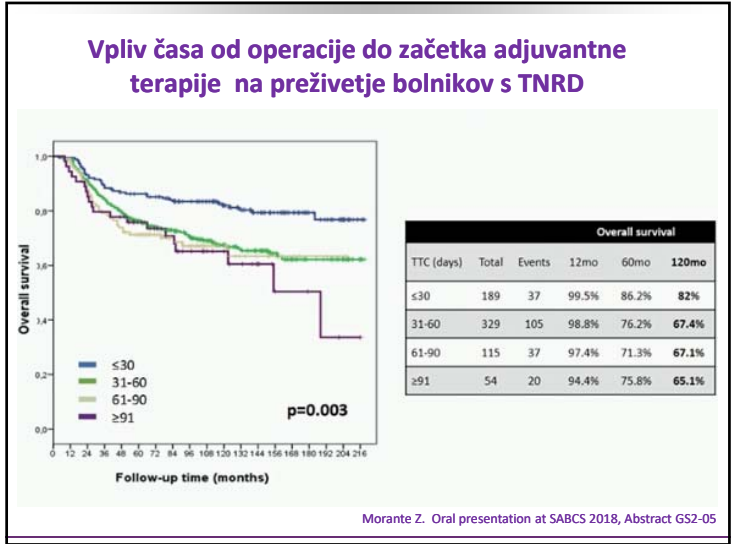
de Melo Gagliato D et al, J Clin Oncol 32:735-744.

Chavez-MacGregor M, et al. JAMA Oncol. 2016 Mar;2(3):322-9

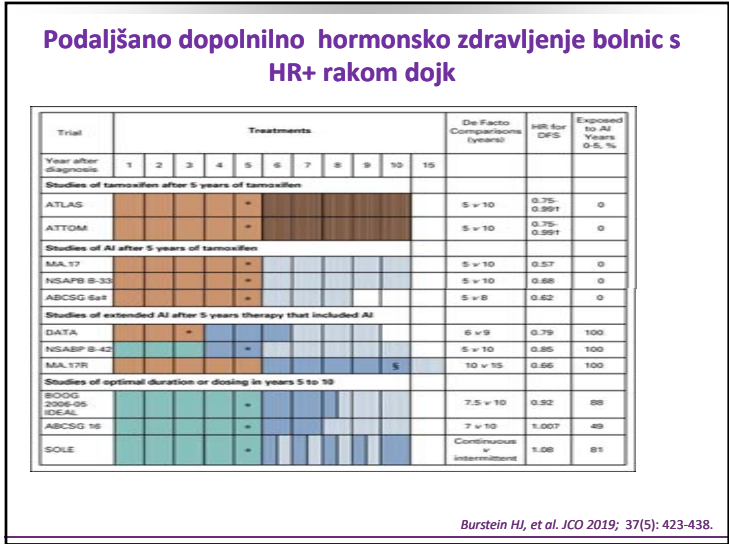
25

❑ Vrsta in trajanje dopolnilne hormonske terapije

27

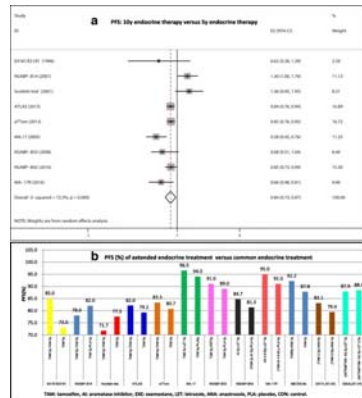


26



28

Rezultati podaljšanega dopolnilnega hormonskega zdravljenja bolnic s HR+ rakom dojk

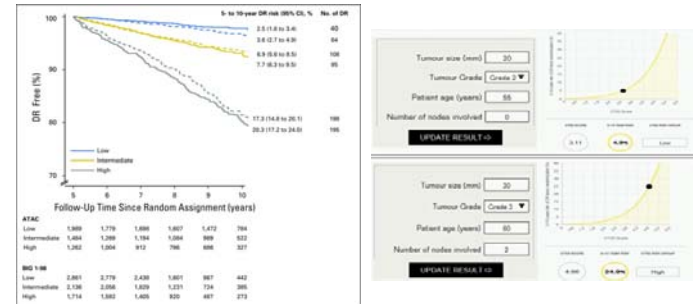


- Relativno zmanjšanje tveganja ponovitve bolezni 15-20% oz. absolutno zmanjšanje tveganja ponovitve bolezni 2-4%.

Li L, et al. BMC Cancer. 2018; 18: 977.

29

Integration of Clinical Variables for the Prediction of Late Distant Recurrence in Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Treated With 5 Years of Endocrine Therapy: CTS5



Dowset et al. JCO 2018

31

Neželeni učinki podaljšanega hormonskega zdravljenja z zaviralci aromataze

REVIEW
Toxicity of Extended Adjuvant Therapy With Aromatase Inhibitors in Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis
Hadar Goldvaser, Tristan A. Barnes, Bostjan Seruga, David W. Cescon, Alberto Ocaña, Domen Škrljcar, Eitan Amir

Table 3. Pooled absolute risk of adverse events*

Trial	Cardiovascular disease		Fractures		Treatment discontinuation for AE		Second cancers		Death without recurrence	
	Absolute difference, %	NNH	Absolute difference, %	NNH	Absolute difference, %	NNH	Absolute difference, %	NNH	Absolute difference, %	NNH
ABCSG 6a, Jakse et al. 2007 (11)	+0.26	+385	-0.29	-345	+9.83	+11	NR	NR	+0.84	+120
MA17, Goss et al. 2005 (13)	+0.21	+477	+0.71	+141	+1.29	+78	-0.27	-371	-0.19	-527
NSABP B-33, Mamounas et al. 2008 (23)	NR	NR	+1.01	+100	NR	NR	-0.01	-10,000	-0.64	+157
Dutch DATA, Tjan-Heijnen et al. 2016 (25)	+0.58	+173	+2.35	+43	+8.57	+12	+0.61	164	NR	NR
IDEAL, Blok et al. 2016 (26)	+4.14	+25	+3.22	+32	+8.29	+13	NR	NR	NR	NR
MA17R, Goss et al. 2016 (12)	+1.82	+55	+4.64	+22	+1.75	+58	NR	NR	+0.28	+358
B-42, Mamounas et al. 2016 (24)	+0.57	+176	+0.67	+150	+3.23	+31	-0.39	-257	+0.67	+150
Weighted pooled effect	+0.82	+122	+1.39	+72	+4.82	+21	-0.16	-625	+0.27	+371

*Positive values indicate excess events with prolonged aromatase inhibitors; negative values indicate excess events with placebo/no treatment. AE = adverse event; NNH = number needed to harm; NR = not reported.

30

Delno odgovorjena vprašanja podaljšane hormonske terapije (pri pomenopavznih bolnicah)

KATERE BOLNICE?

- N+: da
- N0: ne vse, ev. tiste s ostalimi slabimi napovednimi dejavniki

KAKO DOLGO?

- 10 let

KAJ PRIDOBIMO?

- Relativno zmanjšanje tveganja ponovitve bolezni 15-20% oz. absolutno zmanjšanje tveganja ponovitve bolezni 2-4%, predvsem na račun manjšega tveganja kontralateralnega raka dojk.

ALI PODALJŠANA HT IZBOLJŠA PREŽIVETJE?

- Tega do danes ni pokazala nobena od raziskav!

Burstein HJ, et al. JCO 2019; 37(5): 423-438.

32

Raziskave s kombinacijo dopolnilne HT v kombinaciji s zaviralci CDK 4/6

EarLEE-2:

- ER+, HER2- inv. zgodnji RD
- Op+/-KT+/-RT
- N=4000

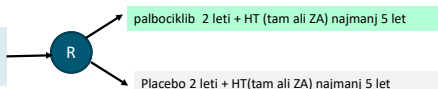
Pričetek: marec 2018
Zaključek: november 2025



PALLAS:

- ER+, HER2- inv. zgodnji RD
- Op+/-KT+/-RT
- N=5792

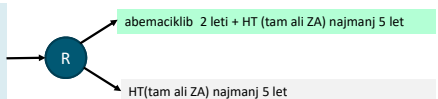
Pričetek: avgust 2015
Zaključek: september 2020



MonarchE:

- ER+, HER2- inv. zgodnji RD
- Veliko tveganje ponovitve bolezni (N+ ali G3 ali <5 cm ali Ki67>20%)
- Op+KT+/-RT
- N=4580

Pričetek: julij 2017
Zaključek: april 2021



Vir: clinicaltrials.gov

33

Zaključek

V naslednjih letih pričakujemo:

- Možnost izbora neoadjuvantnega in adjuvantnega zdravljenja glede na nove biomarkerje, predvsem pri TNRD
- Nadaljnjo deskalacijo/eskalacijo dopolnilnega sistemskega zdravljenja zdravljenja glede na dosežen/nedosežen pCR po neoadjuvantni sistemski terapiji
- Razjasnitev optimalnega trajanja hormonske terapije, razjasnitev učinkovitosti in varnosti priključitve zaviralcev CDK4/6 in drugih tarčnih zdravil standardnemu dopolnilnemu hormonskemu zdravljenju

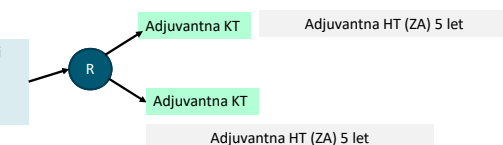
35

Zaporedna ali konkomitantna KT in HT

GIM10-CONSENT

- ER+, HER2- inv. zgodnji RD
- pomenopavza
- N=1000

Pričetek: junij 2013
Zaključek: junij 2028



Vir: clinicaltrials.gov

34

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI®

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

Ime zdravila: Kisqali 200 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena tableta vsebuje ribociklibev suksinat v količini, ki ustreza 200 mg ribocikliba. **Indikacija:** Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali fulvestrantom indicirano za zdravljenje napredovalih z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki je hormonsko odvisen (HR pozitiven) in negativen na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2 negativni), in sicer kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejemale hormonsko zdravljenje. Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi je treba hormonsko zdravljenje uporabljati skupaj z agonistom gonadolibarina (LHRH-luteinizirajoče hormone releasing hormone). **Odermerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Priporočeni odmerek je 600 mg (tri 200-miligramske tablete) ribocikliba 1x/dan 21 dni zaporedoma, čemur sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikelus traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist oz. do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Kisqali je treba uporabljati skupaj z 2,5 mg letrozola ali drugim zaviralcem aromataze ali s 500 mg fulvestranta. Zaviralec aromataze je treba jemati peroralno 1x/dan neprekinjeno vseh 28 dni ciklusa. Fulvestrant je treba odmerjati intramuskularno 1., 15. in 29. dan ciklusa, nato pa 1x/mesec. Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralec aromataze oz. fulvestrant. Ženske pred menopavzo ali v perimenopavzi morajo prejemati tudi katerega od agonistov gonadolibarina v skladu z lokalno klinično prakso. Kisqali je treba jemati peroralno 1x/dan skupaj s hrano ali brez nje. Bolniki naj vzamejo odmerek zdravila vsak dan ob približno istem času, najbolje zjutraj. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih pred zaužitjem ne sme gristi, drobiti ali lomiti. Tablet, ki so razlomljene, zdrobljene ali kako drugače poškodovane, se ne sme zaužiti. Če bolnik po zaužitju odmerka bruha ali pozabi vzeti odmerek, na ta dan ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji predpisani odmerek mora vzeti ob običajnem času. **Prilaganje odmerkov:** Obvladovanje hudih ali nesprejemljivih neželenih učinkov zdravila lahko vključuje prekinitev jemanja zdravila, znižanje odmerka ali ukinitve zdravila Kisqali. Ob prvem zmanjšanju odmerka zmanjšamo na 400 mg/dan [dve 200-miligramski tableti], ob drugem zmanjšanju pa na 200 mg/dan (ena 200-miligramska tableta). Če bi bilo treba odmerek zmanjšati na manj kot 200 mg/dan, je treba zdravljenje ukiniti. Za priporočila glede prekinitev jemanja zdravila, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih učinkov zdravila, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za prilaganje odmerkov in druge pomembne podatke v primeru toksičnega delovanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za sočasno uporabljeni zaviralec aromataze, fulvestrant oz. agonist gonadolibarina. **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilaganje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) je potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnega delovanja. **Okvara jeter:** Bolnikom z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh razreda B) ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) je priporočiti začetni odmerek zdravila Kisqali 400 mg 1x/dan. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. **Starostniki:** Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, prilaganje odmerka ni potrebno. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, araside, sojo ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Kritična visceralna bolezen:** Učinkovitosti in varnosti ribocikliba pri bolnikih s kritično visceralno boleznijo niso proučevali. **Nevtropenija in hepatobilarna toksičnost:** Pregled celotne krvne slike in vrednosti jetrnih testov je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, nato v prvih 2 ciklusih vsaka 2 tedna, v naslednjih 4 ciklusih na začetku vsakega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Če pride do nenormalnih vrednosti jetrnih testov stopnje »2«, so priporočene pogostejše meritve jetrnih testov. Za bolnike z zvišanjem vrednosti AST/ALT stopnje »3 ob izhodišču priporočila za odmerjanje niso dognana. Glede na to, kako močno je izražena nevtropenija ali zvišane vrednosti aminotransferaz, je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti. **Podaljšanje intervala QT:** Pred začetkom zdravljenja je treba posneti EKG. Zdravljenje je mogoče začeti samo pri bolnikih s trajanjem intervala QTcF manj kot 450 ms. EKG je treba ponovno posneti približno 14. dan prvega ciklusa in na začetku drugega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. V primeru, da v času zdravljenja pride do podaljšanja intervala QTcF, je priporočeno pogostejše snemanje EKG. Ustrezno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (vključno s koncentracijami kalija, kalcija, fosforja in magnezija) je treba izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusov in kasneje kot je klinično indicirano. Kakršne koli nepravilnosti je treba odpraviti pred začetkom oz. med potekom zdravljenja z zdravilom Kisqali. Uporabi zdravila Kisqali se je treba izogibati pri bolnikih s prisotnim podaljšanjem intervala QTc ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc. To vključuje bolnike s sindromom podaljšane intervala QT, z neurejenimi ali pomembnimi srčnim boleznim, kar vključuje nedaven miokardni infarkt, kongestivno popuščanje srca, nestabilno angino pectoris in bradikardije ter bolnike z elektrolitskimi nepravilnostmi. Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Kisqali z zdravili, za katera je znano, da lahko podaljšajo interval QT, kot so antiaritmiki (med drugim amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin in sotalol) ter druga zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (med drugim klorokin, halefantenin, klaritromicin, klaritromicin, ciprofloksacin, levofloksacin, azitromicin, haloperidol, metadon, moksifloksacin, bepridil, pimizid in intravenski ondansetron). Zdravila Kisqali prav tako ni priporočeno uporabljati v kombinaciji s tamoksifenom. Če se zdravljenje z močnim zaviralcem CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Kisqali zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Glede na izmerjeno podaljšanje intervala QT v času zdravljenja je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti. **Sojin lecitin:** Zdravilo vsebuje sojin lecitin. Bolniki s preobčutljivostjo na araside ali sojo ne smejo jemati zdravila Kisqali. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Pred začetkom zdravljenja je treba preveriti status nosečnosti. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z zdravilom Kisqali in še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka uporabljajo učinkovito kontracepcijsko metodo. Bolnice, ki jemljejo zdravilo Kisqali, ne smejo dojeti še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka. Glede na ugotovitve študij pri živalih lahko zdravilo Kisqali zmanjša plodnost pri reproduktivno sposobnih moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni, če imajo v času zdravljenja težave z utrujenostjo, omotičnostjo ali vrtoglavico. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4, med drugim klaritromicinu, indinaviru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinaviru, ritonaviru, nefazodonu, neflinaviru, posakonazolu, sakvinaviru, telapreviru, telitromicinu, verapamilu in vorikonazolu. Za sočasno uporabo je treba razmisliti o izbiri drugih zdravil z manjšim potencialom za zaviranje CYP3A4, bolnike pa je treba spremljati glede neželenih dogodkov v povezavi z ribociklibom. Če mora bolnik sočasno z ribociklibom prejemati močan zaviralec CYP3A4, je treba odmerek zdravila Kisqali zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Pri bolnikih, pri katerih je odmerek že zmanjšan na 400 mg/dan, je treba odmerek zmanjšati na 200 mg, pri bolnikih, pri katerih je odmerek ribocikliba že zmanjšan na 200 mg dnevno, pa je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali prekiniti. Zaradi interindividualne variabilnosti priporočeno prilaganje odmerjanja morda ni najboljša za vse bolnike, zato je priporočeno skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Če bolnik preneha jemati zdravilo, ki se zdravi zaviralec, je treba odmerek zdravila Kisqali prilagoditi in po najmanj 5 razpolovnih dobah močnega zaviralca CYP3A4 spet začeti z odmerkom zdravila Kisqali, ki ga je bolnik prejemal pred začetkom uporabe močnega zaviralca CYP3A4. Po začetku sočasne uporabe šibkih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 odmerka ribocikliba ni treba prilagajati, priporočeno pa je spremljanje bolnikov glede neželenih dogodkov v povezavi z ribociklibom. Bolnikom je treba naročiti, naj se izogibajo uživanju grenivk in njihovih sokov, ker lahko povečajo izpostavljenost ribociklibu. **Snovi, ki lahko znižajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 lahko zmanjša izpostavljenost zdravilu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost zdravila. Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, med drugim fenitoina, rifampicina, karbamazepina in šentjanževke (*Hypericum perforatum*). Za sočasno uporabo je treba razmisliti o izbiri drugega zdravila, ki ne inducira oziroma ima manjši potencial za indukcijo CYP3A4. Učinka zmernega induktorja CYP3A4 na izpostavljenost ribociklibu niso proučevali. Sočasna uporaba zmernega induktorja CYP3A4 lahko privede do zmanjšane izpostavljenosti ribociklibu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost, še posebej pri bolnikih, ki se zdravijo z ribociklibom v odmerku 400 mg ali 200 mg 1x/dan. **Snovi, na katerih koncentracijo v plazmi lahko vpliva zdravilo Kisqali:** Ribociklib je zmeren do močan zaviralec CYP3A4, zato lahko pride do interakcij z zdravili, ki so substrati oz. jih presnavlja CYP3A4, kar lahko povzroči zvišanje koncentracij sočasno uporabljenih zdravil v serumu. Pri sočasnem odmerjanju ribocikliba z drugimi zdravili je praviloma treba pregledati povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila in poiskati priporočila za sočasno odmerjanje z zaviralci CYP3A4. Pri sočasni uporabi z občutljivimi substrati CYP3A4, ki imajo nizek terapevtski indeks, je priporočena previdnost. Pri teh substratih, med drugim pri alantaniu, ciklosporinu, everolimusu, fentanilu, sirolimusu in takrolimusu, je v nekaterih primerih treba zmanjšati njihov odmerek, saj ribociklib lahko poveča izpostavljenost tem snovem. Izogibati se je treba sočasni uporabi ribocikliba v odmerku 600 mg skupaj z naslednjimi substrati CYP3A4: alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimizid, kinidin, ergotamin, dihidroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam in triazolam. Pri uporabi klinično ustreznega odmerka 600 mg je mogoče pričakovati le šibak zaviralni učinek ribocikliba na substrate CYP1A2 (< 2-kratno povečanje AUC). **Snovi, ki so substrati prenašalcev:** Vrednotenje podatkov *in vitro* raziskav kaže, da ima ribociklib potencial za zaviranje aktivnosti prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 in BSEP. Pri sočasnem zdravljenju s snovmi, ki so občutljivi substrati teh prenašalcev in imajo nizek terapevtski indeks, med drugim z digoksinom, pitavastatinom, pravasatinom, rosuvastatinom in metforminom, je priporočena previdnost in spremljanje bolnikov glede toksičnega delovanja. **Zdravila, ki zvišujejo pH v želodcu:** Pri populacijski farmakokinetični analizi in nekompartimentalni farmakokinetični analizi pri sočasni uporabi niso opazili sprememb v absorpciji ribocikliba. **Medsebojno delovanje med ribociklibom in letrozolom oz. anastrozolom oz. fulvestrantom oz. tamoksifenom:** Med ribociklibom in letrozolom oz. med ribociklibom in anastrozolom ne prihaja do medsebojnega delovanja pri sočasnem odmerjanju obeh zdravil. Po podatkih iz klinične študije fulvestrant nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost ribociklibu pri sočasnem odmerjanju, po sočasnem odmerjanju ribocikliba in tamoksifena pa se je izpostavljenost tamoksifenu povečala na približno 2-kratno vrednost. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (> 1/10): okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, zmanjšani apetit, glavobol, omotičnost, dispepsija, kašelj, navzea, diareja, bruhanje, obstipacija, stomatitis, bolečine v trebuhu, alopecija, utrujenost, pruritus, bolečine v hrbtu, utrujenost, periferni edemi, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jetrnih testov. **Pogosti (> 1/100 do < 1/10):** limfopenija, trombocitopenija, febrilna nevtropenija, hipokalcemija, hipokaliemija, hipofosfatemija, vrtoglavica, močnejše solzenje, suhe oči, sinkopa, motnje okušanja, dispneja, hepatotoksičnost, eritem, suha koža, vitiligo, suha usta, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšani interval QT v elektrokardiogramu. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irska. **Dodatne informacije in literatura:** Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana. **Način/režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** januar 2019.

LITERATURA: **1.** Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, in sod. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 2018;29:1541-7. **2.** Janni W, Alba E, Bachelot T, in sod. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;169(3):469-79. **3.** Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, in sod. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1738-48. **4.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 3.2018. **5.** Cardoso F, Costa A, Senkus E, in sod. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology* 2018; 29: 1634-57.



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

Datum priprave materiala: februar 2019

Samo za strokovno javnost

SI-2019-KIS-012



MOČ IN HITROST,

ki spreminjata
paradigmo zdravljenja
1. reda napredovelega
raka dojke¹⁻⁵



IBRANCE + zaviralec aromataze in IBRANCE + fulvestrant¹

Z ZDRUŽENIMI MOČMI VEČ KOT 2-LETNO mPFS²

S kombinacijo zdravila IBRANCE in letrozola, **prelomnim zdravljenjem 1. linije** metastatskega raka dojke, je ugotovljeno **več kot 2-letno mPFS**.^{*12}

V kombinaciji s fulvestrantom pa prinaša **večjo učinkovitost za širok krog bolnikov**.^{*3}

Zdravilo IBRANCE je indicirano za zdravljenje lokalno napredovelega ali metastatskega na hormonske receptorje pozitivnega (HR+) in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 negativnega (HER2-) raka dojke:

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

Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadolibarina.¹

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IBRANCE 75 mg, 100 mg, 125 mg trde kapsule

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

Sestava in oblika zdravila: Ena trda kapsula vsebuje 75 mg, 100 mg ali 125 mg palbocikliba in 56 mg, 74 mg ali 93 mg laktaze (v obliki monohidrata). **Indikacije:** Zdravljenje lokalno napredovelega ali metastatskega raka na hormonske receptorje (HR – *Hormone Receptors*) pozitivnega in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 – *Human Epidermal growth factor Receptor 2*) negativnega raka dojke: v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadolibarina. **Odmernjevanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek je 125 mg enkrat/dan 21 zaporednih dni, sledi 7 dni brez zdravljenja (shema 3/1), celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost. Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je treba zaviralec aromataze dajati v skladu s shemo odmerjanja, ki je navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je priporočeni odmerek fulvestranta 500 mg intramuskularno 1., 15. in 29. dan ter nato enkrat/mesec, glejte SmPC za fulvestrant. **Prilaganja odmerkov:** Za prilaganja odmerkov zaradi hematološke toksičnosti glejte preglednico 2, zaradi nehematološke toksičnosti pa preglednico 3 v SmPC-ju. **Posebne skupine bolnikov:** **Starejši:** Prilaganje odmerka ni potrebno. **Okvara jeter ali ledvic:** Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ali blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilaganje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je priporočeni odmerek 75 mg enkrat/dan po shemi 3/1. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. **Način uporabe:** Peroralna uporaba. Jemanje s hrano, priporočljivo z obrokom. Ne smemo jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Kapsule zdravila je treba pogoltniti cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Uporaba pripravkov s šentjanževko. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Ženske v pred- in perimenopavzi: Kadar zdravilo uporabljamo v kombinaciji z zaviralcem aromataze je obvezna ovarijska ablacija ali supresija z agonistom gonadolibarina. **Hematološke bolezni:** Pri nevotropeniji stopnje 3 ali 4 je priporočljiva prekinitev odmerjanja, zmanjšanje odmerka ali odložitev začetka ciklov zdravljenja, bolnike pa je treba ustrezno spremljati. **Okužbe:** Zdravilo lahko poveča nagnjenost k okužbam, zato je bolnike treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih ustrezno zdraviti. **Okvara jeter ali ledvic:** Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ali ledvic je treba zdravilo uporabljati previdno in skrbno spremljati znake toksičnosti. **Laktaza:** Vsebuje laktazo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze tega zdravila ne smejo jemati. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko palbocikliba: **Zaviralci CYP3A:** Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A, med drugim klaritromicina, indinavirja, itrakonazola, ketokonazola, lopinavirja, ritonavirja, nefazodona, nelfinavirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, vorikonazola in grenivke ali grenivkega soka, se je treba izogibati. **Induktorji CYP3A:** Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A, med drugim karbamazepina, enzalutamida, fenitoina, rifampicina in šentjanževke, se je treba izogibati. **Učinek zdravil za zmanjševanje kisline:** Če palbociklib zaužijemo s hrano, klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu ni pričakovati. Učinki palbocikliba na farmakokinetiko drugih zdravil: Pri sočasni uporabi bo morda treba zmanjšati odmerek občutljivih substratov CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanil, pimoizid, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj IBRANCE lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom. **Študije in vitro s prenašalci:** Palbociklib lahko zavira prenos, posredovan s P-gp v prebavih in beljakovino odpornost pri raku dojke. Uporaba palbocikliba z zdravili, ki so substrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolcinin) ali BCRP (npr. pravastatin, rosvustatin, sulfasalazin) lahko poveča njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Palbociklib lahko zavira privzemni prenašalec organskih kationov OCT1. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Med zdravljenjem in vsaj 3 tedne (ženske) oziroma 14 tednov (moški) po koncu zdravljenja je treba uporabljati ustrezne kontracepcijske metode. Zdravila ne uporabljajte pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Bolnice, ki prejemajo palbociklib, ne smejo doiti. Zdravljenje s palbociklibom lahko ogrozi plodnost pri moških. Pred začetkom zdravljenja naj moški zato razmislijo o hrambi sperme. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Potrebna je previdnost:** **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: okužbe, nevropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, pomanjkanje teka, stomatitis, navzea, diareja, bruhanje, izpuščaj, alopecija, utrujenost, astenija, pireksija. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 14.02.2019. Pred predpisovanjem se seznajte s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

*Na podlagi rezultatov randomiziranega nadzorovanega preskušanja III. faze.

¹mPFS = mediano preživetje brez napredovanja bolezni.

Literatura: **1.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance, 14.2.2019. **2.** Finn RS, et al. Palbociklib and Letrozole in Advanced Breast Cancer, N Engl J Med 2016;375:1925-36. **3.** Cristofanilli M, et al. Fulvestrant plus palbociklib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439.

IBR-04-19 "Samo za strokovno javnost"



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

IBRANCE
palbociklib

Antiresorbtivna zdravila za kosti pri zgodnjem raku dojk

Cvetka Grašič Kuhar,
Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, 9. 5. 2019

1

Konflikt interesov v zvezi s tem predavanjem

- Sodelovanje pri svetovalnem odboru in priprava predavanj, sponzoriranih s strani AMGEN-a in NOVARTIS-a

2

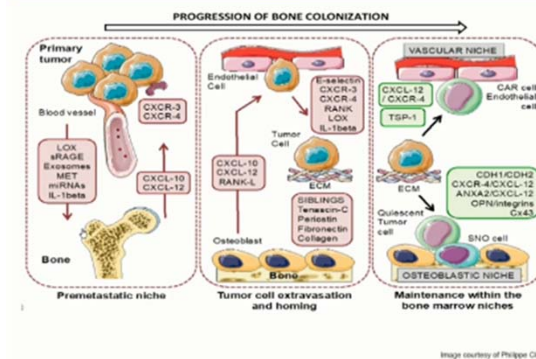
Vsebina predavanja

- Metastaziranje raka dojk v skelet
 - nastanek metastatske niše v skeletu
- Prevenција kostnih zasevkov z antiresorbtivnimi zdravili
 - Bifosfonati
 - Denosumab
- Prevenција upada kostne gostote z antiresorbtivnimi zdravili
- Zaključki za klinično uporabo: izbira bolnikov za zdravljenje

3

Metastaziranje je zelo zgodnji proces (pred dg.)

Tumour Cell Colonisation



Vir slike: R. Coleman,
predavanje St. Gallen 2019

4

Metastaziranje raka dojke v skelet

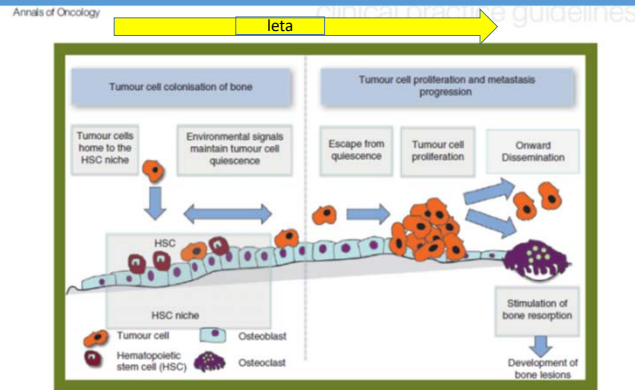
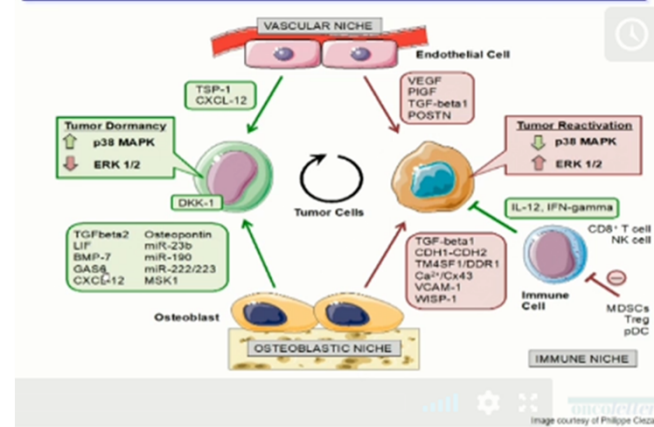


Figure 1. The development of bone metastases can be considered in several stages: colonisation, quiescence, progression either locally leading to overt metastasis in bone or dissemination to another site. Reprinted from [3], with permission from Elsevier.

Breast 2013

5

Tumour Cell Dormancy in Bone



Vir slike: R. Coleman, predavanje St. Gallen 2019

6

Uporaba antiresorptivnih zdravil v onkologiji

- V adjuvantnem zdravljenju raka dojke: kot preprečevanje kostnih zasevkov
- Preprečevanje izgube kostne gostote zaradi onkološkega zdravljenja (indukcija menopavze, aromatazni inhibitorji)
- Pri razsejanem raku v kosteh:
 - Th. hiperkalcemije
 - protibolečinski učinek
 - preprečevanje skeletnih dogodkov

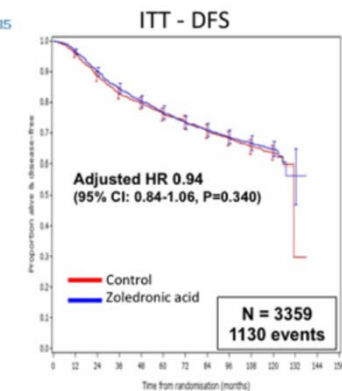
7

AZURE (BIG 01/04): zolendronska kislina v adjuvantnem zdravljenju raka dojke stadija II/III - 10 letni rezultati

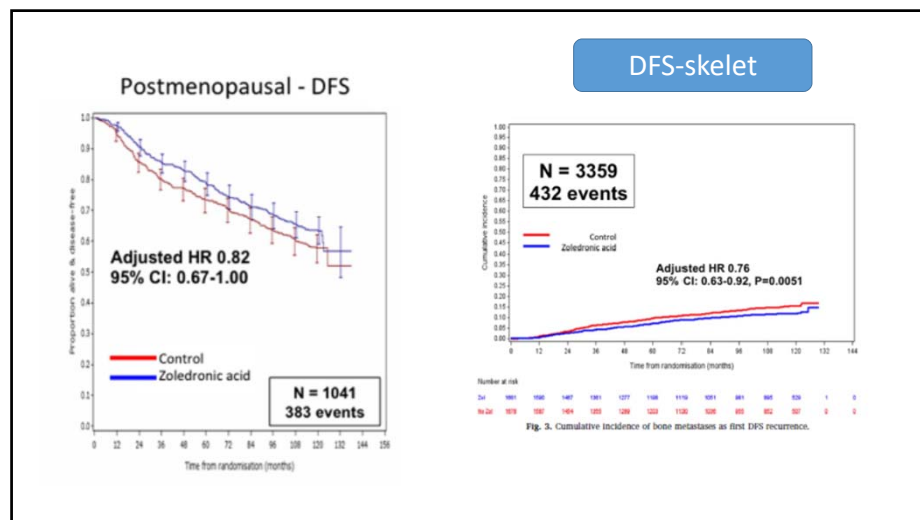
Journal of Bone Oncology 13 (2018) 123-135

Cilji raziskave

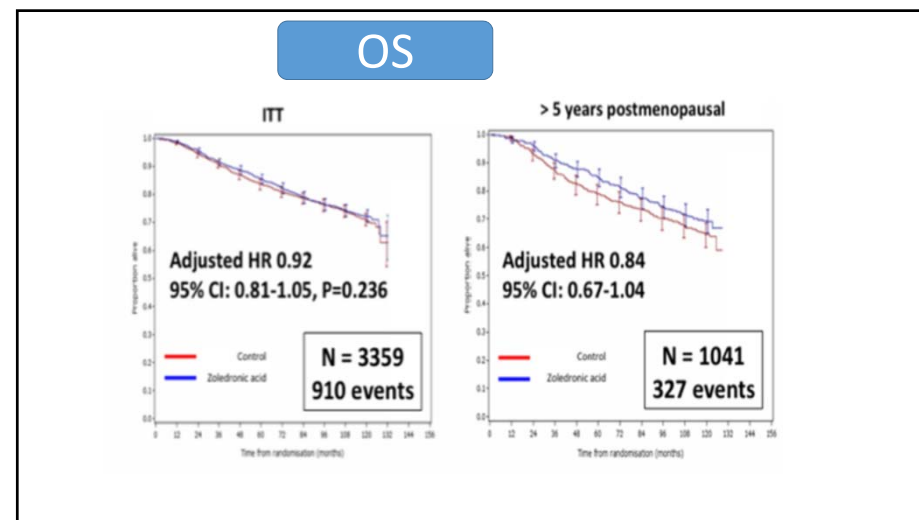
- Primarni: DFS (izvzeti dogodki: operabilni inv. rak ali DCIS isti dojki)
- Sekundarni: IDFS, TTBm, DFS-B, SRE, OS
- Prespecificirana analiza na menopavzni status
- N=3369 bolnikov (2003-2006)
- Zolendronska kisl. 4mg/3-4 tedne 6x, nato na 3 mesece 8x, nato na 6 mes 5x vs. placebo
- Ca 400-1000 mg + ViD 200-500 IE



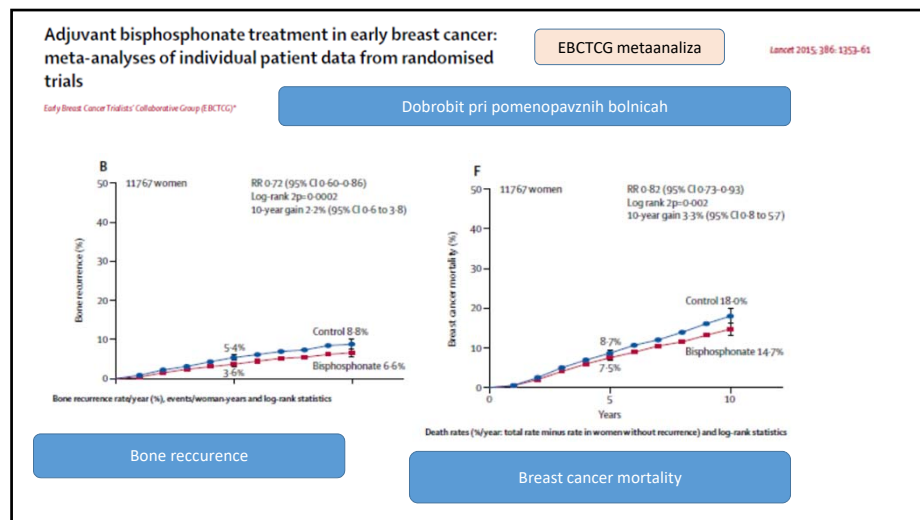
8



9



10



11

Primerjava dobrobiti dopolnilnih sistemskih terapij na mortaliteto zaradi raka dojk

Intervencija	Primerjalno zdravilo	Študijska populacija	znižanje 10-letnega relativnega rizika
Dopolnilna HT s TAMOKSIFENOM	-----	ER+ bolnice	31%
Dopolnilna HT z AROMATAZINIMI INHIBITORJI	TAMOKSIFEN	Pomenopavzne ER+ bolnice	10%
Dopolnilna KT CMF	-----	Vse bolnice	12%
Dopolnilna KT z ABTRACIKLINI	CMF	Vse bolnice	14%
Dopolnila KT s TAKSANI		Visoko rizične bolnice	16%
Trastuzumab		HER2+ bolnice	25%
Bifosfonati		Pomenopavzne bolnice	18%

12

Smernice za uporabo bifosfonatov kot adjuvantna terapija postmenopavznih bolnic z rakom dojk

Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines[†]

R. Coleman¹, J. J. Body², M. Aapro³, P. Hadji⁴ & J. Herrstedt⁵ on behalf of the ESMO Guidelines Working Group[†]

De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017

G. Curigliano^{1a,b}, H. J. Burstein^{2f}, E. P. Winer², M. Gnant³, P. Dubsky^{3a}, S. Loibl³, M. Colleoni¹, M. M. Regan⁵, M. Piccart-Gebhart⁷, H.-J. Senn⁸ & B. Thürlimann⁹, on behalf of the Panel Members of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017

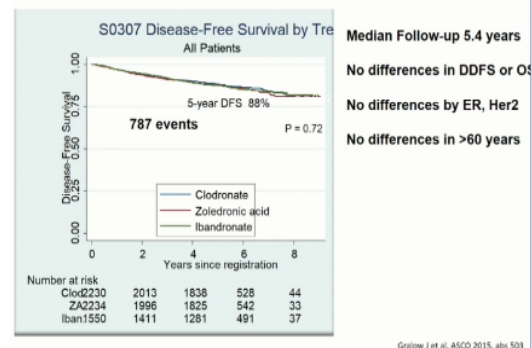
Adjuvant use of bone modifying therapy

Based on a meta-analysis of multiple trials, the Panel strongly endorsed the use of bisphosphonates as adjuvant treatment of postmenopausal women with breast cancer [43, 87]. Preferred regimens include zoledronic acid every 6 months for 5 years, or daily oral clodronate for 3 years. The Panel recommended against such treatments for premenopausal women who are continuing to have regular menstrual cycles. However, a majority of the Panel favored this option for premenopausal women receiving OFS. Denosumab has been shown to reduce bone-health related

13

Primerjava učinkovitosti bifosfonatov

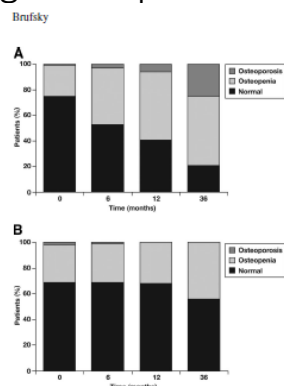
Disease-Free Survival



Zoledronat 4 mg i.v. /6 mes 5 let ali
klodronat 1x dnevno 3 leta

14

Zoledronska ksl. kot prevencija izgube kostne gostote pri th. z aromataznimi inhibitorji

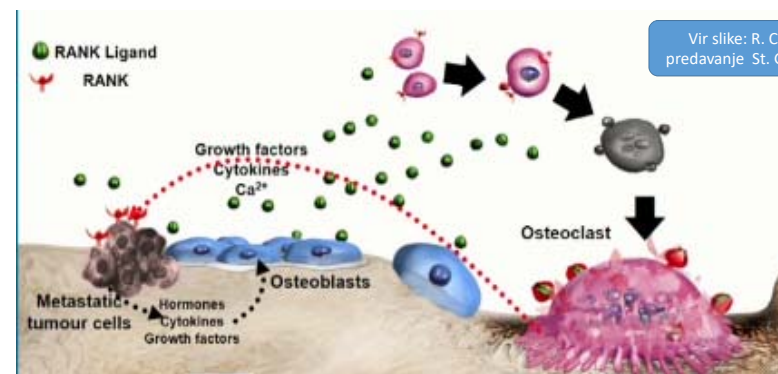


Zoledronska kislina
4 mg i./6 mes. 3 leta

J Clin Oncol 2007;25: 820 – 828,

15

Vloga RANK liganda v kosti in pri raku

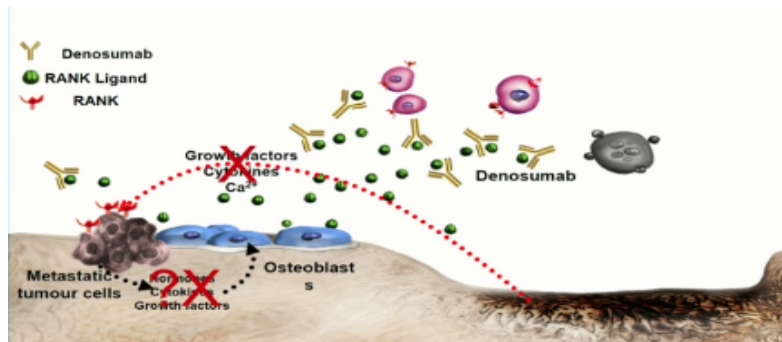


Vir slike: R. Coleman,
predavanje St. Gallen 2019

16

Denosumab: protitelo proti RANK ligandu

Vir slike: R. Coleman,
predavanje St. Gallen 2019



17

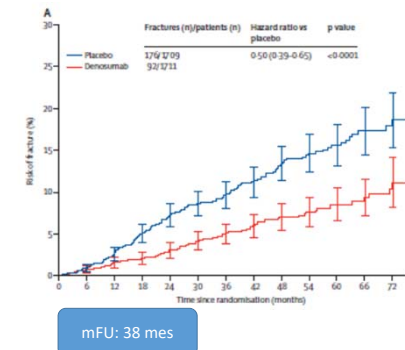
Raziskava ABCSG-12: preprečevanje izgube kostne gostote z denosumabom pri bolnicah z zgodnjim rakom dojk na aromataznih inhibitorjih

Cilji raziskave

- Primarni: čas do prve klinične frakture v ITT populaciji
- Sekundarni: DFS v ITT populaciji
- N=3420 bolnikov (1:1)
- Denosumab (60 mg/6 mes) vs. placebo

www.thelancet.com Published online June 1, 2015

Lancet Oncol 2015; 16: 339-51



18

Raziskava ABCSG-12: preprečevanje izgube kostne gostote z denosumabom pri bolnicah z zgodnjim rakom dojk na aromataznih inhibitorjih

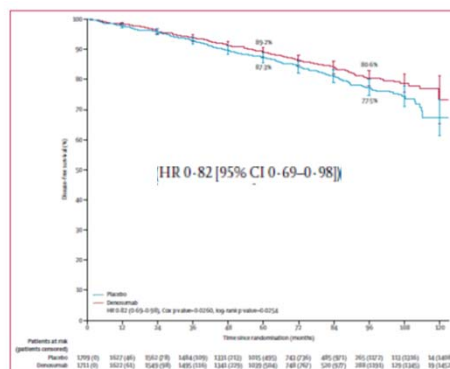


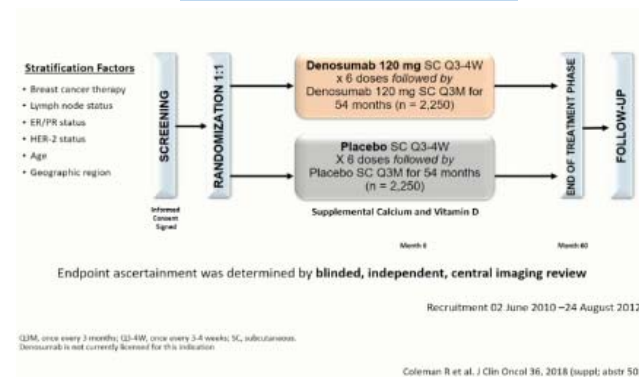
Figure 2: Kaplan-Meier analysis of disease-free survival in the intention-to-treat population

	Placebo group (n=1709)	Denosumab group (n=1711)	Total (n=3420)
All events	287 (16.8%)	240 (14.0%)	527 (15.4%)
Invasive locoregional recurrence	23 (1.3%)*†	22 (1.3%)*†	45 (1.3%)*†‡
Ductal carcinoma in situ	9 (0.5%)	9 (0.5%)*	18 (0.5%)*
Invasive contralateral breast carcinoma	23 (1.3%)	18 (1.1%)	41 (1.2%)
Distant metastases (from breast cancer), histologically verified	18 (1.1%)*	19 (1.1%)	37 (1.1%)*
Distant metastases or second primary cancer, not histologically verified	68 (4.0%)*	56 (3.3%)*	124 (3.6%)*
Second primary invasive non-breast carcinoma, histologically verified	300 (17.5%)	80 (4.7%)	380 (11.1%)
Death as first event	48 (2.8%)	39 (2.3%)	87 (2.5%)

Data are n (%). In each category, an event was counted only if it was the first (or first simultaneous) event per patient. Distant metastases and second primary non-breast carcinoma that were not histologically verified were pooled.
*Simultaneous occurrence of invasive locoregional recurrence and distant metastases (from breast cancer), histologically verified. †Simultaneous occurrence of invasive locoregional recurrence and distant metastases or second primary cancer, not histologically verified. ‡Simultaneous occurrence of invasive locoregional recurrence and ductal carcinoma in situ.

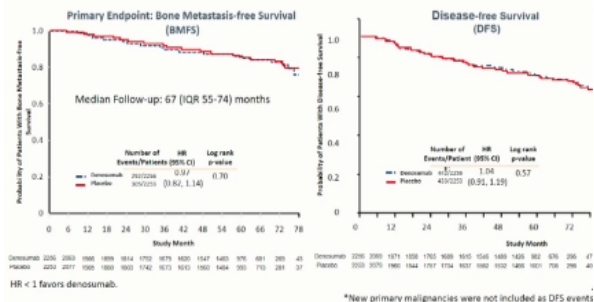
Table 2: Disease-free survival events

Raziskava D-CARE



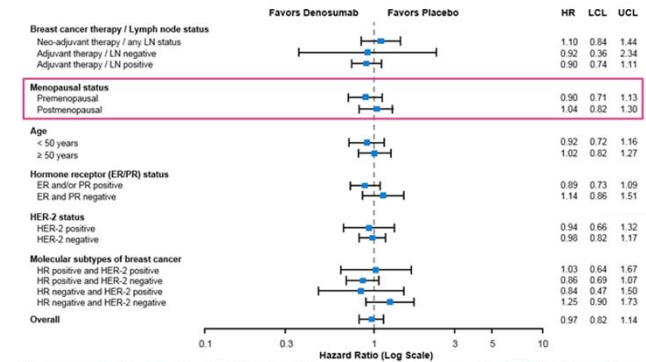
20

DCARE: Main Results



Vir slike: R. Coleman, predavanje St. Gallen 2019

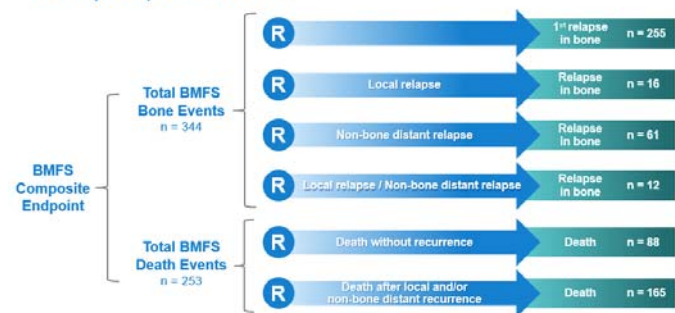
No BMFS Benefit was Observed Across All Subgroups Including the Postmenopausal Subset



Coleman R, et al. Presented at: American Society of Clinical Oncology, June 1-5, 2018, Chicago, IL, USA.

AMGEN

Potential Factors Contributing to D-CARE Results: Primary Endpoint Selection



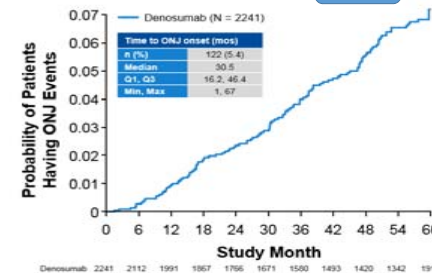
- Bone metastasis-free survival was a composite and unconventional endpoint which was defined as the time from randomization to the first observation of bone metastasis or death.
- At the primary analysis, death accounted for 42% of the BMFS endpoint, thereby confounding the ability to observe an effect of denosumab in preventing the development of bone metastasis.

BMFS = bone metastasis-free survival; R = randomization

Coleman R, et al. Presented at: American Society of Clinical Oncology, June 1-5, 2018, Chicago, IL, USA.

AMGEN

Osteonecrosis of Jaw (ONJ) 5,4%



ONJ Risk Factors	
n	122
Prior extraction	61 (50%)
Dental appliance	36 (30%)
Oral infection	15 (12%)
ONJ Treatment	
Antibiotics	85 (70%)
Minor procedures*	72 (59%)
Oral rinses	60 (49%)
Bone resection	3 (2.5%)
ONJ Outcomes	
n	122
Resolved	56 (46%)

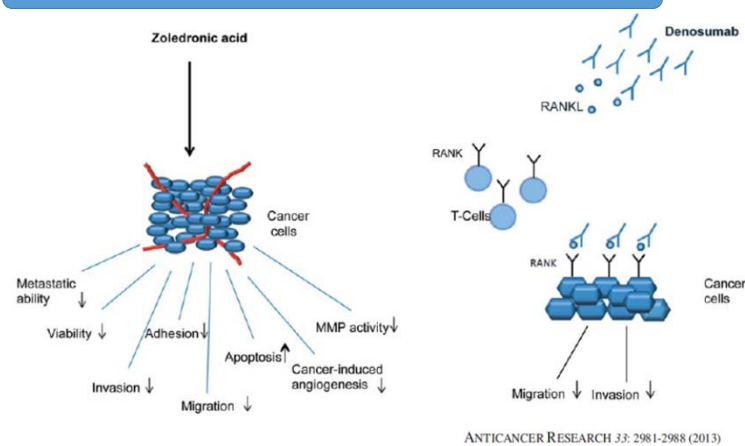
N = number of patients who received ≥ 1 dose of IP. *All events of adjudicated positive ONJ that started after the first dose of IP are included.

Minor procedures defined as limited dental intervention - i.e., sequestrectomy, curettage, debridement, etc.

Coleman R, et al. Presented at: American Society of Clinical Oncology, June 1-5, 2018, Chicago, IL, USA.

AMGEN

Protitumorski učinek bifosfonatov in denosumaba



25

Zaključki

- Priporoča se dopolnilna terapija z bifosfonati pri pomenopavznih ženskah (enako velja za premenopavzne, ki so na ovarijski supresiji)
- Režim: zolendronska kislina i.v. na 6 mesecev 5 let ali kloronat p.o. 3 leta
- Kot preprečitev izgube kostne gostote pri bolnicah na aromataznih inhibitorjih:
 - denosumab 60 mg s.c./6 mesecev
 - Zolendronska kislina 4 mg iv/6 mesecev
 - Peroralni bifosfonati

26



PODALJŠAJTE JI PREŽIVETJE¹



DVOJNA BLOKADA HER2

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Perjeta, dostopano maja 2018 na http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf

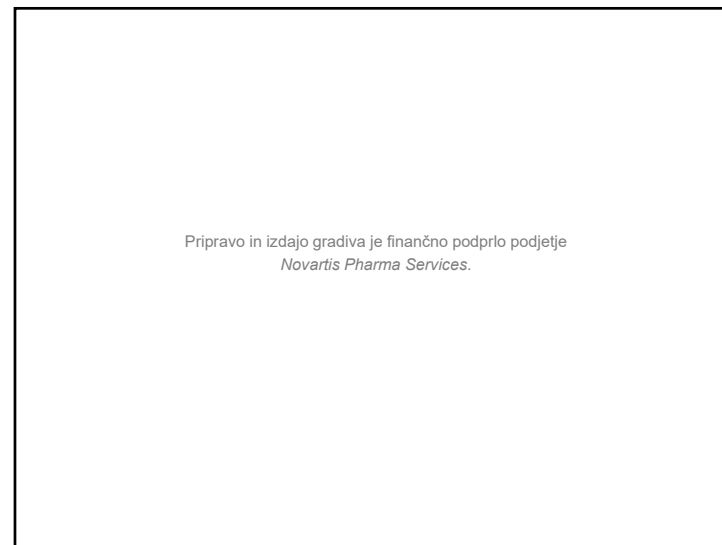
Samo za strokovno javnost.

DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO PRI: Roche farmacevtska družba d.o.o., Vodovodna cesta 109, 1000 Ljubljana

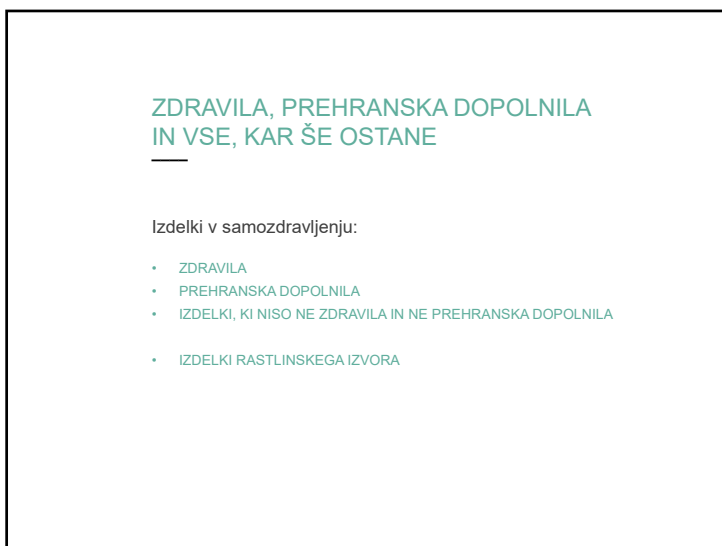




1



2



3



4



Aloe vera

(*Aloe vera*, *Aloe barbadensis*, *Aloe capensis*)

- **gel iz listov aloe vere:**
 - *topikalno* pri blažjih opeklinah, rdečicah, izpuščajih in srbečicah; ni zadržkov s staljšča varnosti; podatki o učinkovitosti skopi
 - kot sestavina različnih komercialnih napitkov
 - posušeni izvleček gela aloe vere za peroralno uporabo - interakcije z nekaterimi zdravili (*in vitro*; inh. CYP3A4 in CYP2D6)
- **lateks iz aloe vere:**
 - izvleček iz povrhnjice listov aloe vere
 - kontaktno odvajalo (ob dolgotrajni uporabi lahko razdraži GIT; dehidracija in elektrolitske motnje)
- **izdelki iz koncentrirane aloe vere za parenteralno uporabo:**
 - absolutno odsvetovano; nevarno, več smrti

5



Ameriški slamnik

(*Echinacea spp.*)

- izvlečki korenine ali nadzemnih delov: nespecifični imunostimulanti, preprečevanje oz. zdravljenje prehlada in gripe
- izdelki iz **nadzemnih delov škrlatnega ameriškega slamnika**, EMA odobrila indikacijo za kratkotrajno preprečevanje in zdravljenje prehlada
- majhna **klinična dobrobit** izdelkov iz nadzemnih delov slamnika, kot npr. zmanjšanje relativnega tveganje za nastanek prehlada (Cochranova metaanaliza)*
- nadzemni izvleček škrlatnega ameriškega slamnika **enako učinkovit in varnejši** pri zdravljenju gripe v primerjavi z oseltamivirjem (majhna klinična raziskava)**
- najmanj en teden oz. največ osem tednov
- Slovenija: zdravila, prehranska dopolnila, čaji,...

*Karsch-Volk M et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 20;(2):CD000530
** Raulf K et al. Clinical Trial. Curr Ther Res Clin Exp. 2015 Apr 20;77:66-72.

6



Ameriški slamnik

(*Echinacea spp.*)

- **NU** - pogosti blagi glavobol, vrtoglavica, slabost, konstipacija, gastrointestinalne motnje in rdečica; redki resni dermatitis in alergične reakcije
- uporaba odsvetovana pri avtoimunih boleznih, pri bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo, atopikih ali bolnikih na imunosupresivih
- **Interakcije:** inh. CYP3A4, CYP2C9 in CYP1A2, P-gp, oseltamivir
 - bolniki *na zdravljenju* s protitumornimi zdravili naj izdelkov iz ameriškega slamnika ne jemljejo, saj lahko ti znižajo ali zvišajo serumsko koncentracijo nekaterih protitumornih zdravil

7



Brokoli

(*Brassica oleracea* var. *Italica*)

- prehranska dopolnila, ki vsebujejo različne izvlečke brokolija, njegovih kalčkov ali semen v obliki kapsul ali tablet
- glukozinolati, prekursorji biološko aktivnih molekul (indol-3-karbinol in sulforafan)
- **epidemiološke raziskave** - uživanje križnic povezano z zmanjšanim tveganjem za nastanek nekaterih vrst raka
- *in vitro* bi sulforafan lahko deloval **kemopreventivno** pri različnih vrstah raka, vendar za zdaj objavljeni rezultati kliničnih raziskav tega ne potrjujejo
- **NU** - napenjanje, diareja in dispepsija; ni podatkov o resnih neželenih učinkih
- **Interakcije** – previdno pri nenadnem dodajanju večjih količin brokolija v prehrano bolnikov, ki se zdravijo z **antagonisti vitamina K**, prav tako lahko brokoli inducira nekatere jetrne encime (CYP1A2)

8



Konoplja

(Cannabis sativa)

- učinkovitost in NU konoplje in kanabinoidov proučevani v številnih kliničnih raziskavah → z izjemo zdravil, ki so pridobila dovoljenje za promet, večinoma šibka znanstvena podlaga za uporabo v medicini
- ni ustreznih znanstvenih dokazov, da bi konoplja ali njene sestavine zdravile katero koli od bolezni, lajšajo pa lahko nekatere simptome
- nikoli kot zdravilo prvega izbora, dopolnilno zdravljenje
- učinkovitost kanabinoidov pri zdravljenju raka ni bila potrjena v kliničnih raziskavah
- Zdravila ↔ prehranska dopolnila?, črni trg?

9



Konoplja

(Cannabis sativa)

- najpogostejši NU: utrujenost, abdominalna bolečina, evforija, zaspanost in motnje spanja, slabost, bruhanje, diareja, suha usta, glavobol, motnje koncentracije, paranojne reakcije, ataksija
- **kronični učinki** (odvisnost, toleranca z odtegnitvenimi simptomi, povečano tveganje za ponovni akutni miokardni infarkt, razvoj oziroma poslabšanje že obstoječih psihoz)
- **prisotnost** NU odvisna od **vsebnosti** kanabinoidov, **intenzivnost** odvisna od odmerka, telesne mase, tolerance, načina vnosa, interakcij
- podaljšajo reakcijski čas
- **metabolizem**: pretežno preko sistema citokromov P450
- **Interakcije**:
 - CBD substrat 3A4 in 2C19 in THC (3A4 in 2C9) → vpliv na izpostavljenost
 - tudi inhibitorji nekaterih encimov (CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19 ter UGT)
 - zaviralci osrednjega živčevja
 - zdravila z visoko afiniteto vezave na plazemske beljakovine
 - imunoterapija – učinkovitost!
 - *specifičnih podatkov iz kliničnih raziskav je na voljo zelo malo*

10



Matični mleček

- izboljša predmenstrualne in menopavzalne simptome
- pri bolnikih z zmerno povišanimi maščobami v krvi zniža serumsko koncentracijo skupnega holesterola in LDL, na HDL in trigliceride nima vpliva*
- pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: zmanjšal koncentracijo glikozilirane hemoglobina in zvišal koncentracijo inzulina**
- onkološki bolniki (KT/RT): v kombinaciji z raztopino lokalnega anestetika in antitumorskih zdravil za izpiranje ust izboljšal simptome in skrajšal čas zdravljenja oralnega mukozitisa (*potrebne so večje klinične raziskave*)***
- **ima estrogene učinke** → bolnice s hormonsko odvisnim rakom dojke!
- na živalskem modelu je matični mleček zvišal serumsko koncentracijo **testosterona** → Ca prostate!

*Morita H et al. Nutr J. 2012 Sep 21;11:77
 **Pourmoradian S et al. Chin J Integr Med. 2014 May;20(5):347-52
 ***Erdem O et al. Holist Nurs Pract. 2014 Jul-Aug;28(4):242-6

11



Matični mleček

- **NU** slabo raziskani, najpogostejše zvišanje telesne mase, pojav rdečice in gastrointestinalne motnje
- posamezni primeri anafilaktične reakcije, poslabšanj astme in hemoragičnega kolitisa
- **Interakcije**:
 - **Varfarin**: matični mleček lahko poveča učinke varfarina, kar poveča tveganje za krvavitve (zaradi nepoznavanja mehanizma interakcije je potrebna pazljivost tudi pri jemanju drugih zdravil z antiagregacijskim in antikoagulantnim delovanjem ter matičnega mlečka)
 - **Zdravila za zniževanje holesterola**: aditivni učinek

12



Pegasti badelj

Pegasti badelj - bodeča neža (*Silybum marianum*)

- **Silimarín** odgovoren za večino zdravilnih učinkov pegastega badlja
- vodno-etanolni izvlečki – EMA status **tradicionalnega zdravila rastlinskega izvora** za blaženje dispepsije ali prebavnih motenj, potem ko so bila druga resna stanja izključena
- rand. klinične raziskave: pri zdravljenju poškodb jeter zaradi alkoholizma, neželenih učinkov zdravil, virusnega hepatitisa in zastrupitev z zeleno mušnico → Cochranova metaanaliza je zaključila, da ni pravih dokazov za dobrobit pegastega badlja pri jetrni bolezni zaradi alkohola ali hepatitisa B in C
- pozitiven vpliv pri zdravljenju poškodb jeter zaradi NUZ (manjše kl. raziskave)
- zdravilo s **silibininom** v parenteralni obliki → zastrupitev z zeleno mušnico
- Onkologija: rutinsko ne uporablja:
 - preprečevanje hepatotoksičnosti KT in pri preprečevanju mukozitisa, sindroma roka-noga (potrebne so večje klinične raziskave)

13



Pegasti badelj

Pegasti badelj - bodeča neža (*Silybum marianum*)

- **NU**: Blage gastrointestinalne motnje (suha usta, slabost, bruhanje, driska), glavobol, alergične reakcije (dermatitis, urtikarija, astma), zvišane vrednosti bilirubina in jetrnih encimov
- opisan primer abdominalne bolečine s kolapsom in krvavitvami iz nosu ob sočasnem jemanju pegastega badlja z acetilsalicilno kislino in česnom
- **Interakcije**
 - Substrati uridin-5'-difosfat-glukuronil transferaze: pegasti badelj inhibira encime UGT

14



Svetlikava pološčenka

(*Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst.)

- v Evropi dostopna le kot prehransko dopolnilo (vsebnost? – 4/19)
- več kot 400 bioaktivnih spojin, ki so kemijsko in farmakološko dobro preučene na ravni raziskav *in vitro* in raziskav na živalih, nekaj je tudi objavljenih kliničnih raziskav
- polisaharidi – imunomodulatorno delovanje
- manjša, s placebom nadzorovana randomizirana klinična raziskava z 48 bolnicami na hormonskem zdravljenju raka dojke je opisala zmanjšanje simptomov raka in izboljšanje kakovosti življenja po štiritredenskem jemanju uprašenih spor svetlikave pološčenke*
- Cochranova metaanaliza (373 bolnikov z različnimi raki) **ni** potrdila vpliva jemanja svetlikave pološčenke na odgovor zdravljenja raka**

Na voljo ni znanstvenih podatkov, ki bi dokazovali učinkovitost izdelkov iz svetlikave pološčenke pri preprečevanju ali zdravljenju raka ter obvladovanju neželenih učinkov zdravljenja.

*Zhao Het al. Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012:809614
**Jin X et al. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(4):CD007731.

15



Svetlikava pološčenka

(*Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst.)

- **NU**: redki in blagi, npr. blage gastrointestinalne težave, nespečnost, omotičnost in suha usta
- V literaturi dva primera hude hepatotoksičnosti, eden s smrtnim izidom
- **Interakcije**:
 - substrati za CYP1A2, 2E1 in 3A (in vitro zavira CYP1A2, 2E1 in 3A)
 - kemoterapija: antioksidativno delovanje lahko zmanjša učinkovitost zdravljenja
 - antiagregacijska zdravila, antikoagulantni, hipolipemiki in antidiabetiki: podobno delovanje, okrepi učinek

Bolniki na zdravljenju s protitumornimi zdravili naj izdelkov iz svetlikave pološčenke ne jemljejo, saj lahko spremenijo serumsko koncentracijo nekaterih protitumornih zdravil in zmanjšajo učinkovitost zdravljenja.

16



Šentjanževka

(Hypericum perforatum)

- EMA status tradicionalnega zdravila rastlinskega izvora za lajšanje različnih psihičnih težav, predvsem blage do zmerne depresije, in topikalno uporabo pri blažjih vnetjih kože
- zdravila, prehranska dopolnila, kozmetični izdelki, nabiranje
- Zdravila s suhim izvlečkom zeli šentjanževke za zdravljenje blage do zmerne depresije → Cochranova analiza 29 raziskav: večja učinkovitost šentjanževke v primerjavi s placebom in primerljivo učinkovitost šentjanževke z drugimi antidepresivi pri zdravljenju blage do zmerne depresije, ne pa tudi pri hudi depresiji*
- režim izdaje brez recepta
- Topikalna uporaba:
 - šentjanževo olje in etanolni izvleček šentjanževke
 - pri blažjih kožnih vnetjih, npr. sončnih opeklinah in poškodbah
 - zmotna uporaba kot zaščita pred soncem

*Linde K et al. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;(4):CD000448.

17



Šentjanževka

(Hypericum perforatum)

- NU peroralnih zdravil s šentjanževko so blagi in redki
- Večja občutljivost kože na UV sevanja, fototoksičnost (RT, zdravila z NU na koži)
- številne klinično pomembne interakcije :
 - substrati CYP 450 in P-glikoproteina:
šentjanževka oz. hiperforin v šentjanževki je dobro poznan induktor citokromov CYP 450 in prenašalnih proteinov, zato se ob sočasnem zdravljenju s šentjanževko poveča presnova njihovih substratov
tovrstne interakcije ne pričakujemo pri topikalni uporabi šentjanževke
 - antidepresivi, zdravila za zdravljenje migrene, tramadol in druga zdravila, ki povečajo ponovni privzem serotonina:
zaradi podobnega delovanja šentjanževke lahko sočasno jemanje privede do serotoninskega sindroma

18



Zeolit

- kot samostojen izdelek za uporabo pri ljudeh dostopen kot prehransko dopolnilo ali medicinski pripomoček
- oglaševanje „v obliki fino zmletega prahu za razstrupljanje telesa“

Na voljo ni znanstvenih podatkov, ki bi dokazovali učinkovitost izdelkov iz zeolitov pri preprečevanju ali zdravljenju raka ter obvladovanju neželenih učinkov zdravljenja.

zadržki glede uporabe:

- zaradi osnovnega delovanja zeolita kot vezalca vode in izmenjevalca kationov se zmanjša absorpcija drugih peroralnih zdravil
 - zeolit lahko vsebuje težke kovine, tudi v visokem deležu
 - izpostavljenost enemu izmed zeolitov, erionitu, je povezana z večjo incidenco mezotelioma
- NU: varnostni profil njegove peroralne uporabe ni poznan - spremeni elektrolitsko ravnotežje v telesu?
 - Interakcije: Vsa sočasno vzeta peroralna zdravila → manjša absorpcija → vedno vzeti ločeno, najmanj dve uri po drugih peroralnih zdravilih

19



Zaključek

Na voljo ni znanstvenih podatkov, ki bi dokazovali učinkovitost izdelkov iz _____ pri preprečevanju ali zdravljenju raka ter obvladovanju neželenih učinkov zdravljenja

???

20