

Sistemsko zdravljenje HR+ HER2-negativnega raka dojk

Doc. dr. Domen Ribnikar, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Izvelek

Hormonsko odvisni (HR+) HER2 (receptor 2 za epidermalni rastni dejavnik) negativni rak dojk je definiran kot rak dojk, ki izraža estrogenske (ER) in/ali progesteronske (PR) receptorje, nima pa prekomerno izražena receptorja HER2. Ta podtip raka dojk predstavlja okoli 70 % vseh rakov dojk. Incidenca tega podtipa narašča s starostjo. Zdravljenje je odvisno večinoma od razširjenosti bolezni in hormonsko zdravljenje predstavlja glavno sistemsko zdravljenje tako zgodnjega kot razsejanega HR+ HER2-negativnega raka dojk. Kombinacija zaviralcev od ciklina odvisnih kinaz 4 in 6 (CDK 4/6) in hormonskega zdravljenja je povezana s podaljšanjem časa do prvega oddaljenega razsoja bolezni pri zgodnjem HR+ HER2-negativnem raku dojk z visokim tveganjem za ponovitev, pri razsejani bolezni pa izboljša celotno preživetje. Citostatsko zdravljenje se priporoča pri bolnicah z zgodnjim HR+ HER2-negativnim rakom dojk, ki imajo bodisi visoko klinično in/ali genomsko tveganje za oddaljeno ponovitev bolezni, pri razsejani bolezni pa citostatsko zdravljenje uporabljamo po odpovedi hormonskega zdravljenja. Novejša zdravila, kot so kombinacije monoklonskih protiteles in citostatikov, tudi pri tem tipu rak dojk v zdravljenju razsejane bolezni omogočajo podaljšanje preživetja. S prihodom novih zdravil bo treba optimizirati zaporedje sistemskega zdravljenja pri HR+ HER2-negativnem raku dojk z namenom izboljšanja klinične učinkovitosti in zmanjšanja toksičnosti.

Sistemsko zdravljenje zgodnjega HR+ HER2-negativnega raka dojk

Sistemsko zdravljenje se pri zgodnjem HR+ HER2-negativnega raka dojk uporablja z namenom zmanjšanja tveganja za ponovitev bolezni. Lahko ga uporabimo adjuvantno, to je dopolnilno, po operativnem posegu, ali pa neoadjuvantno, to je predoperativno. Temeljno sistemsko zdravljenje HR+ HER2-negativnega raka dojk predstavlja hormonsko zdravljenje, ki vključuje tamoksifen, zaviralce aromataze in ovarijsko supresijo (zavoro delovanja jajčnikov). Citostatsko zdravljenje priporočamo tem bolnicam na podlagi tveganja za oddaljeno ponovitev bolezni, ki je določeno s klasičnimi klinično-patološkimi značilnostmi in genomskimi značilnostmi bolezni. Zaviralce CDK 4/6 v kombinaciji s hormonskim zdravljenjem uporabljamo pri bolnicah z visokim tveganjem za ponovitev bolezni, zaviralce poli-ADP-ribozopolimeraze (PARP) pa, prav tako v kombinaciji s hormonskim zdravljenjem, pri bolnicah z dokazano visoko družinsko ogroženostjo za raka dojk in jajčnikov in visokim tveganjem za oddaljeno ponovitev bolezni.

Hormonsko zdravljenje

Tamoksifen

Tamoksifen je po mehanizmu delovanja selektivni modulator estrogenskega receptorja (SERMs). Na epitelij dojke ima antiestrogenski učinek. Številne raziskave so potrdile, da 5-letno zdravljenje s tamoksifenom zmanjša tveganje za oddaljeno ponovitev HR+ raka dojk in smrti zaradi te bolezni. Združena analiza 55 raziskav je pokazala, da 5-letno zdravljenje s tamoksifenom pri HR+ raku dojk zmanjša tveganje za oddaljeno ponovitev za 50 % in za 28 % zmanjša tveganje za smrt. Tamoksifen ima lahko proestrogenski, to je stimulativen učinek na sluznico telesa maternice, kar zviša tveganje za vznik endometrijskega karcinoma, kar velja predvsem za starejše bolnice. Prav tako je ob zdravljenju s tamoksifenom povišano tveganje za tromboembolične dogodke, zaradi česar ga ne priporočamo bolnicam z visokim tveganjem za tovrstne zaplete.

Zaviralci aromataze

Zaviralci aromataze imajo prav tako antiestrogenski učinek, s tem da zavrejo pretvorbo androstendiona v estradiol preko zaviranja encima aromataze v perifernih tkivih. Kot samostojno zdravilo se lahko uporabljajo pri pomenopavznih bolnicah s HR+ rakom dojk, pri premenopavznih bolnicah pa jih uporabimo lahko samo v kombinaciji z zavoro delovanja jajčnikov. V raziskavi ATAC, ki je proučevala dobrobit anastrozola v primerjavi s tamoksifenom pri pomenopavzni populaciji bolnic s HR+ rakom dojk, se je izkazalo, da je skupina, zdravljena z anastrozolum, imela daljši čas do pojava oddaljenih zasevkov, razlika pa se ni prevedla v statistično pomembno razliko v celotnem preživetju. Kasneje so se zaviralci aromataze v kombinaciji z zavoro delovanja jajčnikov izkazali za učinkovitejše v primerjavi s tamoksifenom pri premenopavznih bolnicah s HR+ rakom dojk in visokim tveganjem za oddaljeno ponovitev bolezni. Raziskavi SOFT in TEXT sta dokazali, da je kombinacija ovarijske supresije s katerokoli vrsto hormonskega zdravljenja (bodisi tamoksifena bodisi zaviralca aromataze eksemestana) bolj učinkovita od tamoksifena samega, predvsem pri bolnicah, mlajših od 35 let. Kombinirano zdravljenje je vodilo v manj oddaljenih ponovitev bolezni in manj smrti zaradi raka dojk. Po 12 letih je bila absolutna razlika za oddaljeno ponovitev bolezni okoli 10 % za bolnice z visokim tveganjem. Zaviralci aromataze lahko povzročajo kostno-mišične bolečine, vročinske oblike, suho vaginalno sluznico, motnje razpoloženja in povišajo tveganje za nastanek osteoporoze.

Zaporedje in trajanje hormonskega zdravljenja

Glede na poznano neprekinjeno tveganje za ponovitev HR+ rak dojk so bile v preteklosti narejene številne raziskave, ki so skušale opredeliti optimalno trajanje hormonskega zdravljenja. Raziskavi ATLAS in aTTom sta proučevali dobrobit podaljšanega hormonskega zdravljenja s tamoksifenom do skupne dobe 10 let. Obe sta potrdili, da je podaljšano hormonsko zdravljenje s tamoksifenom bolj učinkovito. Bolnice, ki so bile deležne podaljšanega

zdravljenja, so imele statistično pomembno manj oddaljenih ponovitev bolezni, manj je bilo tudi smrti zaradi raka dojk. V obeh raziskavah so potrdili višjo pojavnost endometrijskega karcinoma in trombotičnih dogodkov, vendar brez statistično pomembnega višjega tveganja za smrt zaradi teh zapletov.

Številne raziskave so proučevale tudi dobrobit podaljšanega zdravljenja z zaviralci aromataze po prejetem 5-letnem zdravljenju s tamoksifenom. Raziskava MA.17 je proučevala dobrobit letrozola po 5-letnem zdravljenju s tamoksifenom pri pomenopavznih bolnicah s HR+ rakom dojk. 5-letno obdobje brez ponovitve bolezni je bilo 95 % v skupini, ki je prejela letrozol, in 91 % v skupini, ki je prejela placebo. Podobne rezultate je dala raziskava NSABP-33, ki je proučevala dobrobit eksemestana po predhodnem zdravljenju s tamoksifenom.

Druga skupina raziskav je proučevala dobrobit podaljšanega zdravljenja z zaviralci aromataze, to je z zaviralci aromataze več kot pet let, kar je bil takrat standard. Raziskava IDEAL ni potrdila izboljšanja časa do pojava oddaljenih zasevkov pri bolnicah, ki so po 5-letnem zdravljenju z zaviralcem aromataze letga prejemale še dodatnih pet let v primerjavi z bolnicami, ki so prejele letrozol dodatno le 2,5 leti. Nasprotno pa so v raziskavi dokazali statistično pomembno podaljšanje časa do razsoja v skupini bolnic, ki je letrozol prejela 10 let v primerjavi s skupino, ki je zdravilo prejela le pet let.

Do sedaj so bili proučevani številni prognostični testi z namenom prepoznavne bolnic, ki bodo imele korist od podaljšanega hormonskega zdravljenja. Breast Cancer Index je genomski test 2. generacije, ki analizira aktivnost 11 genov, ki so povezani s ponovitvijo raka dojk in napovedno vrednostjo podaljšanega hormonskega zdravljenja pri bolnicah s HR+ HER2-negativnim rakom dojk. Ta genomski test je bil validiran v raziskavi MA.17 in kasneje tudi v raziskavah aTTom in IDEAL. Danes se za podaljšano hormonsko zdravljenje odločamo na podlagi klasičnih klinično-patoloških značilnosti primarnega tumorja, kot so velikost tumorja, status pazdušnih bezgavk, gradus, želje in starost bolnice. V splošnem se podaljšano hormonsko zdravljenje priporoča bolnicam z višjim tveganjem za oddaljeno ponovitev bolezni, kot so bolnice s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami in slabo diferenciranimi raki.

Citostatska terapija (KT)

Metaanaliza skupine EBCTCG (Early-Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) 123 randomiziranih raziskav je potrdila za 33 % manjšo verjetnost za smrt zaradi raka dojk v 10 letih za skupino, ki je prejela KT z antraciklini, taksani in alkilirajočimi agensi v primerjavi z bolnicami, ki KT niso prejele. Opravljene so bile številne raziskave z različnimi KT shemami, ki so proučevale dobrobit posameznih kombinacij citotoksičnih učinkovin in z namenom zmanjšanja toksičnosti. ABC raziskave so proučevale vlogo antraciklinov s taksani pri bolnicah s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami in visoko rizičnimi bolnicami z negativnimi pazdušnimi bezgavkami v primerjavi s shemo TC, ki vključuje le taksan in ciklofosamid. Po srednjem času opazovanja 3,3 let je bil čas do prvega oddaljenega razsoja daljši v skupini bolnic, ki je prejela antracikline (90,7 % proti 88,2 %; $p=0,04$). Sheme, ki ne vključujejo antraciklinov, se večinoma uporabljajo pri bolnicah z majhnimi tumorji in 1–3 pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami ter pri bolnicah s srčnimi soobolenji in tistimi, ki so v preteklosti že prejele antracikline.

V klinični praksi uporabljamo dva genska podpisa, ki nam pri določeni podskupini bolnic s HR+ HER2-negativnim rakom dojk pomagata pri natančnejši opredelitvi biologije tumorja. Prvi je Mammaprint, ki je bil prospektivno validiran v klinični raziskavi MINDACT. V tej raziskavi se je izkazalo, da bolnice, ki so imele visoko klinično tveganje za oddaljeno ponovitev bolezni in nizko genomsko tveganje opredeljeno z Mammaprint testom, niso imele statistično pomembno drugačnega izida bolezni, ne glede na to, ali so ali niso prejele dopolnilno KT. 5-letno preživetje brez bolezni je bilo v skupini, ki je prejela KT, 95,9-%, in 94,4-% v skupini, ki KT ni prejela. Dodatna eksploratorna analiza je pokazala, da je po osmih letih sledenja teh bolnic verjetnost preživetja brez bolezni pri bolnicah, mlajših od 50 let, 93,6-%, če KT prejmejo, in 88,6-%, če KT ne prejmejo. Ostaja nejasno, ali je dobrobit KT na račun zavore delovanja jajčnikov ali citotoksičnega učinka KT. Drugi genski podpis prve generacije je Oncotype DX, ki je bil prospektivno validiran v

raziskavah TAILORx in RxPONDER. Prva raziskava je proučevala vlogo Oncotype DX pri bolnicah z negativnimi pazdušnimi bezgavkami. Izkazalo se je, da je absolutna korist KT pri bolnicah, mlajših od 50 let, s seštevkom točk (RS; angl Recurrence Score) 16-20 1,6 %, pri bolnicah s seštevkom točk med 21 in 25 pa 6,5 % po devetih letih sledenja. Tudi tukaj ni jasno, ali gre dobrobit na račun KT ali je le-ta posledica zavore delovanja jajčnikov. RxPONDER raziskava je vključevala bolnice z 1-3 pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami in raziskovalci so dokazali, da je pri premenopavzalni populaciji bolnic dobrobit KT pomembna ne glede na vrednost RS. Bolnice, ki so prejele KT, so imele 5-letno preživetje do prve invazivne ponovitve bolezni 93,9-%, v primerjavi s tistimi, ki KT niso prejele (prejele le hormonsko zdravljenje), kjer je bilo 5-letno preživetje brez bolezni 89-%. Dejstvo je, da je bilo le 17 % bolnic deležnih zavore delovanja jajčnikov, tako da tudi tukaj ostaja nepojasnjeno, ali je dobrobit KT pripisati citotoksičnemu učinku KT ali zavori delovanja jajčnikov. Pri premenopavzalni populaciji bolnic z RS do 25 ni bilo dokazane dobrobiti KT.

Tarčno zdravljenje

Tarčno zdravljenje s CDK 4/6 zaviralci temelji na podlagi rezultatov mednarodnih prospektivnih raziskav. Raziskava MonarchE je proučevala dobrobit abemacicliba pri bolnicah s HR+ HER2-negativnim rakom dojke, s prizadetostjo štirih ali več pazdušnih bezgavk ali pa z 1-3 pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami in enim dodatnim dejavnikom tveganja za visoko tveganje ponovitve bolezni (visok gradus, tumor velikosti 5 cm ali več ali Ki-67 indeks vsaj 20 %). Po 42 mesecih sledenja bolnic je bilo dokazano, da imajo bolnice, ki prejmejo abemaciclib skupaj s hormonskim zdravljenjem, za 34 % manjšo možnost za oddaljeno ponovitev raka dojke v primerjavi s tistimi, ki prejmejo le hormonsko zdravljenje. Najpogostejši neželeni učinki abemacicliba so bili driska, hematološka toksičnost in utrudljivost. Raziskava NATALEE pa je potrdila, da dodatek ribocikliba k hormonskemu zdravljenju zmanjša tveganje za oddaljeno ponovitev raka dojke za 25 % v primerjavi s tistimi, ki prejmejo le hormonsko zdravljenje. Najpogostejši neželeni učinki, ki so vodili v prekinitve zdravljenja, so bili porast vrednosti jetrnih testov in

bolečine v sklepih. Poleg zaviralcev CDK 4/6 uporabljamo tudi zaviralce PARP, kot na primer olaparib, pri bolnicah z dokazano visoko družinsko ogroženostjo za rak dojke in jajčnikov, ki imajo visoko tveganje za oddaljeno ponovitev bolezni. Raziskava faze III OlympiA je pokazala statistično pomembno zmanjšanje tveganja za oddaljeno ponovitev bolezni in izboljšanje CP pri bolnicah, ki so prejemale 1-letno dopolnilno zdravljenje z olaparibom.

Sistemsko zdravljenje razsejanega HR + HER2-negativnega raka dojk
Razsejan HR + HER2-negativen rak dojk je neozdravljiva bolezen, vendar ustrezno zdravljenje številnim bolnicam omogoča večletno kakovostno življenje. Za prvo linijo je zdravljenje izbora kombinacija hormonskega zdravljenja in zaviralca CDK 4/6. Ob napredovanju bolezni je smiselna menjava hormonskega zdravljenja in dodatek drugega tarčnega zdravila, na primer zaviralca mTOR ali zaviralca fosfoinozitol 3-kinaze v primeru dokazane mutacije v genu zanjo. Ko odpovejo vse te možnosti, govorimo o odpornosti proti hormonskemu zdravljenju. Za take bolnice je primerno zdravljenje z zaporednim izborom različnih KT. Glede na najnovejše podatke imajo te bolnice korist tudi od zdravljenja s konjugatom protitelesa in citostatika sakituzumab govitekan, in tiste s tumorji, ki imajo nizko izraženost HER2, od zdravljenja s konjugatom trastuzumab derukstekan.

Hormonsko zdravljenje v kombinaciji z zaviralci CDK 4/6

Kombinacija zaviralca aromataze in zaviralca CDK 4/6 je danes zdravljenje izbora za prvo linijo razsejanega HR+ HER2-negativnega raka dojk. Tri raziskave faze III so proučevale dobrobit zaviralcev CDK 4/6 v prvi liniji. Vse tri so potrdile podobno klinično učinkovitost, statistično pomembno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni, dve tudi statistično pomembno izboljšanje CP. Raziskava MONALEESA-2 je proučevala dobrobit ribocikliba v kombinaciji z letrozolom pri pomenopavznih bolnicah. Čas do napredovanja bolezni je bil statistično pomembno daljši v skupini, ki je prejemala ribociklib, v primerjavi s kontrolno skupino, ki je prejemala samo zaviralec aromataze (25,3 meseca proti 16 mesecev). Statistično pomembno je bilo izboljšano tudi celotno

preživetje (63,9 mesecev proti 51,4 mesecev). MONARCH-2 raziskava pa je potrdila izboljšanje časa do napredovanja bolezni pri skupini bolnic z razsejanim HR+ HER2-negativnim rakom dojk v drugi liniji zdravljenja, ki so poleg fulvestranta prejemale abemaciclib (16,4 mesece v skupini z abemaciclibom proti 9,3 mesecem v skupini brez abemacicliba) in tudi podaljšanje celotnega preživetja (46,7 mesecev proti 37,3 mesecem). Toksičnost zaviralcev CDK 4/6 je razmeroma nizka; nevtropenija se pojavlja predvsem pri zdravljenju s palbociklibom in ribociklibom, manj pogosta je pri abemaciclibu. Abemaciclib povzroča drisko, ki je z antidiaroiiki v večini primerov obvladljiva. Ribociklib lahko povzroči porast vrednosti jetrnih testov ter podaljšanje intervala QTC, kar zahteva pozornost in po potrebi prilagoditev odmerka. Pri zdravljenju z abemaciclibom se dvigne nivo kreatinina, praviloma ob tem sečnina ostaja v normalnih vrednostih. Večinoma gre za reverzibilno in klinično nepomembno stanje. Vsi lahko povzročajo tudi kožni izpuščaj, utrudljivost, stomatitis in alopecijo, ki je večinoma delna.

Hormonsko zdravljenje v kombinaciji z zaviralci *PIK3CA* in zaviralci mTOR

Pri bolnicah, ki imajo v primarnem tumorju ali zasevkih HR+ HER2-negativnega raka dojk dokazano somatsko mutacijo v genu *PIK3CA*, lahko ob napredovanju bolezni po zaviralcih CDK 4/6 uporabimo zaviralec *PIK3CA* alpelizib, ki je prvi selektivni *PIK3CA* α zaviralec. V raziskavi faze III SOLAR-1 je bilo dokazano, da dodatek alpeliziba k fulvestrantu pri pomenopavzalnih bolnicah z razsejanim HR+ HER2-negativnim rakom dojk podaljša čas do napredovanja bolezni, če je v tumorju prisotna mutacija v genu *PIK3CA*, za okoli 6 mesecev (11 mesecev proti 5,7 mesecem). Toksičnost alpeliziba je bila znatna in je vključevala hiperglikemijo, drisko in kožni izpuščaj. Pri bolnicah s tumorji brez dokazane somatske mutacije v genu *PIK3CA* je zdravljenje izbora po napredovanju bolezni na zaviralec CDK 4/6 kombinacija hormonskega zdravljenja in zaviralca mTOR everolimusa. Everolimus je bil v kombinaciji z eksemestanom proučevan v raziskavi BOLERO-2 pri bolnicah, ki so imele dokazano napredovanje bolezni ob nesteroidnih zaviralcih aromataze v prvi liniji zdravljenja razsejane bolezni. Čas do napredovanja bolezni je bil v skupini

bolnic z everolimusom 7,8 mesecev in 3,2 meseca za skupino, ki je prejela samo hormonsko zdravljenje. Izboljšanje časa do napredovanja bolezni se ni prevedel v izboljšano celotno preživetje. Najpogostejši neželeni učinki everolimusa so bili stomatitis, utrudljivost, driska in neješčnost.

Zdravljenje razsejanega HR+ HER2-negativnega raka dojk z zaviralci PARP

Na podlagi rezultatov raziskave faze III OlympiAD, ki je proučevala dobrobit olapariba pri bolnicah z razsejanim HER2-negativnim rakom dojk, ki so nosilke zarodne mutacije v genih *BRCA1* in/ali *BRCA2*, je ena od učinkovitih možnosti zdravljenja za te bolnice tudi zdravljenje z zaviralcem PARP, olaparibom. Srednji čas do napredovanja bolezni je bil v skupini, ki je prejela olaparib, 7 mesecev, v primerjavi s 4,2 meseca za skupino, ki je prejela KT po izboru zdravnika. Izboljšanje se ni preneslo tudi v statistično pomembno izboljšanje celotnega preživetja. Najpogostejši neželeni učinki olapariba so bili slabost, anemija ter nevtropenija. Drugi zaviralec PARP, ki je prav tako na voljo v Sloveniji, pa je talazoparib in je bil odobren na podlagi rezultatov raziskave EMBRACA, ki je potrdila klinično učinkovitost talazopariba pri podobni populaciji bolnic, kot je bila proučevana dobrobit olapariba v raziskavi OlympiAD.

Zdravljenje razsejanega HR+ HER2-negativnega raka dojk s KT

S KT zdravimo bolnice z razsejanim HR+ HER2 negativnim rakom dojk takrat, ko pride do razvoja endokrine odpornosti. Pri večini bolnic se odločimo za monoterapijo, se pravi uporabimo en citostatik, kombinirano KT uporabimo le pri bolnicah v visceralni krizi, kjer je pomembna hitrost odgovora zaradi obsežne prizadetosti visceralnih organov. Izbira citostatika je odvisna od biologije bolezni, bolnikovih želja in spremljajočih bolezni ter prenašanja predhodnega zdravljenja. Uporabimo lahko antracikline, taksane, kapecitabin, vinorelbin, eribulin, gemcitabin v kombinaciji z derivati platine idr.

Zdravljenje razsejanega HR+ HER2-negativnega raka dojk s konjugati

Tovrstno zdravljenje se je tudi pri HR+ HER2-negativnem razsejanem raku dojk izkazalo za učinkovito. Zaenkrat v Sloveniji zdravili trastuzumab derukstekan in sakituzumab govitekan še nista registrirani za zdravljenje bolnic s tem podtipom bolezni. Trastuzumab derukstekan se je za ta podtip rak dojk izkazal za učinkovitega v raziskavi DESTINY-Breast 4. Čas do napredovanja bolezni je bil statistično pomembno daljši v skupini s trastuzumab derukstekanom (10,1 mesecev proti 5,4 mesecem), prav tako pa je bilo celotno preživetje statistično pomembno daljše (23,9 mesecev proti 17,5 mesecem). Najpogostejši neželeni učinki so bili nevtropenija, anemija, levkopenija, trombocitopenija, hipokalemija in driska. Intersticijska pljučna bolezen se je pojavila pri 12 % bolnikov, ki so prejeli trastuzumab derukstekan. Sakituzumab govitekan pa je drugi konjugat, ki se je v raziskavi TROPiCS-02 izkazal za klinično učinkovitega pri bolnicah z razsejanim HR+ HER2-negativnim rakom dojk, ki so predhodno prejemale hormonsko zdravljenje in dve do štiri linije KT. Dokazano podaljša čas do napredovanja bolezni v tej skupini bolnic (5,5 mesecev proti 4 mesecem), prav tako pa podaljša celotno preživetje (14,4 proti 11,2 mesecem). Najpogostejša neželena učinka sta nevtropenija in driska.

Zaključki

HR+ HER2-negativni rak dojk je najpogostejši podtip raka dojk. Kljub učinkovitem sistemskem zdravljenju pri bolnicah z razsejano boleznijo praktično vedno pride do odpornosti proti hormonskemu zdravljenju. Novejša zdravila, kot so zaviralci CDK 4/6 in zaviralci *PIK3CA*, imajo nedvomno pomembno vlogo pri premagovanju endokrine rezistence, zaradi česar bolnice z razsejanim HR+ HER2-negativnim rakom dojk danes živijo dlje kot pred razvojem novejših tarčnih zdravil. Ni pa jasno, kakšno je optimalno zaporedje vseh novejših zdravljenj, zaradi česar so potrebne dodatne prospektivne analize, prav tako pa je pomembna individualna obravnava glede toksičnosti posameznih zdravil pri posamezni bolnici. Pri zgodnjem HR+ HER2-

negativnem raku dojke je dopolnilno hormonsko zdravljenje poglavito sistemsko zdravljenje, ki je prispevalo k pomembnemu zmanjšanju tveganja za oddaljeno ponovitev bolezni, medtem ko kombinacija zaviralcev CDK 4/6 skupaj s hormonskim zdravljenjem še dodatno zmanjša tveganje za razsoj bolezni pri bolnicah z visokim tveganjem za oddaljeno ponovitev.

Reference:

1. Pagani O, Regan MM, Walley BA et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(2): 107-118.
2. Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer. ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013; 381(9869): 805-816.
3. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomised trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(19): 1793-1802.
4. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G et al. Anthracyclines in early breast cancer: the ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol.* 2017; 35(23): 2647-2655.
5. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER-2 negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022; 0(0): 77-90.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Peto R, Davies C et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012; 379(9814): 432-444.
7. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(8): 717-729.

8. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2021; 385(25): 2336-2347.
9. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER-2 negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29(7): 1541-1547.
10. Rugo HS, Bardia A, Marme F et al. GSI-11 Sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC): efficacy by Trop-2 expression in the TROPiCS-02 Study of patients (Pts) with HR+/HER-2-metastatic breast cancer (mBC). Paper presented at: 2022 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 6-10, 2022; San Antonio, Texas.