



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

**Spomladanski simpozij  
Združenja za Senologijo SZD:**

**Novosti/spremembe priporočil  
zgodnjega raka dojk**

Ljubljana, 12.junij 2025  
Radisson Blu Plaza Hotel Ljubljana

**Strokovni odbor:**

Simona Borštnar

**Organizacijski odbor:**

Simona Borštnar, Zvezdana Vukmirović

**Urednica zbornika:**

Zvezdana Vukmirović

**Organizator in izdajatelj:**

Združenje za senologijo pri SZD in Onkološki inštitut Ljubljana

**Strokovno srečanje so finančno omogočili:** Amgen zdravila, d.o.o., Astra Zeneca UK limited Podružnica v Sloveniji, DiaGenomi d.o.o., Eli Lilly farmacevtska družba d.o.o., Lenis farmacevtika, d.o.o., MERCK SHARP & DOHME, inovativna zdravila d.o.o., Novartis Pharma Services Inc., OPH OKTAL PHARMA d.o.o., PharmaSwiss Slovenija/Bausch Health, Roche farmacevtska družba d.o.o., Sanolabor d.d., Swixx biopharma

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

Ljubljana, junij 2025

# PROGRAM

15.30 - 16.00

**ZBOR UDELEŽENCEV IN  
REGISTRACIJA**

16.00-16.05

**UVODNI POZDRAV**

16.05-16.55

**KIRURGIJA**

Moderator: JANEZ ŽGAJNAR

16.05-16.30

**DEBATA: ČAS JE, DA OPUSTIMO  
DISEKCIJO PAZDUŠNIH BEZGAVK  
PRI ZGODNJEM RAKU DOJK**

Za: Romi Cencelj-Arnež  
Proti: Nina Pišlar

16.30-16.45

**PREDSTAVITEV PRIPOROČIL  
ZA KIRURŠKO ZDRAVLJENJE  
ZGODNJEGA RAKA DOJK**

Andraž Perhavec

16.45-16.55

**DISKUSIJA**

16.55-18.10

**RADIOTERAPIJA**

Moderator: JASENKA GUGIČ

16.55-17.20

**DEBATA: VSI BOLNIKI S POZITIVNIMI  
PAZDUŠNIMI BEZGAVKAMI NE  
POTREBUJEJO OBSEVANJA**

Za: Ivica Ratoša  
Proti: Andreja Gojkovič

17.20-17.45

**ODMOR**

17.45-18.00

**PREDSTAVITEV PRIPOROČIL ZA  
OBSEVANJE PRI ZGODNJEM RAKU  
DOJK**

Jasenska Gugič

18.00-18.10

**DISKUSIJA**

18.10- 19.05

**SISTEMSKO ZDRAVLJENJE**

Moderator: SIMONA BORŠTNAR

18.10-18.35

**DEBATA: ALI LAHKO OPUSTIMO  
ANTRACIKLINE V ZGODNJEM RAKU  
DOJK ?**

Za: Erika Matos  
Proti : Domen Ribnikar

18.35-18.55

**PREDSTAVITEV PRENOVLJENIH  
PRIPOROČIL ZA SISTEMSKO  
ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA RAKA  
DOJK**

Simona Borštnar (HR+/HER2-)  
Simona Borštnar (HER2 + )  
Luka Dobovišek (TNRD)

18.55-19.05

**DISKUSIJA**

19.15

**VEČERJA**



# ČAS JE, DA OPUSTIMO DISEKCIJO PAZDUŠNIH BEZGAVK PRI ZGODNJEM RAKU DOJK

ROMI CENCELJ-ARNEŽ, DR. MED.

ZA

## KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJK



## KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJK

DOJK

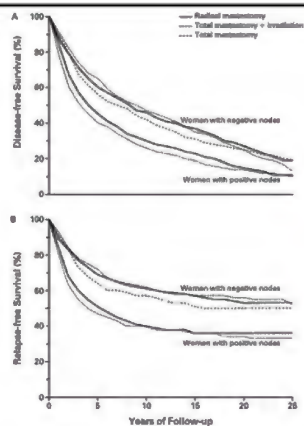
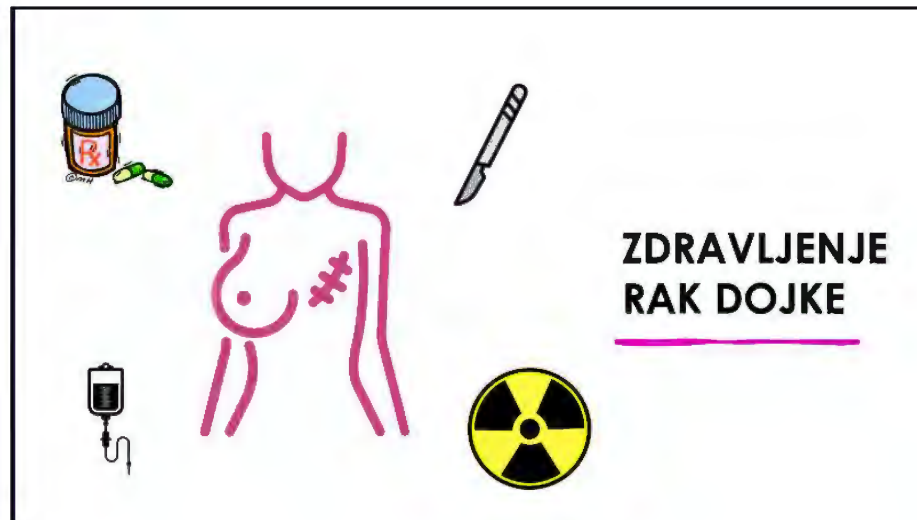
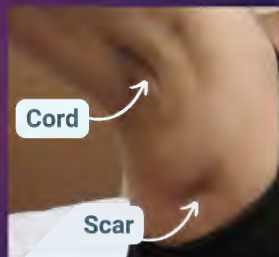
OHRANITVENA  
OPERACIJA





## POSLEDICE KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA

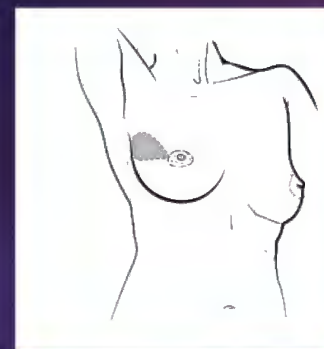
+ RT



|                                |     |     |    |
|--------------------------------|-----|-----|----|
| No. at Risk                    |     |     |    |
| Negative nodes                 |     |     |    |
| Radical mastectomy             | 362 | 176 | 46 |
| Total mastectomy + irradiation | 262 | 177 | 39 |
| Total mastectomy               | 399 | 189 | 49 |
| Positive nodes                 |     |     |    |
| Radical mastectomy             | 282 | 83  | 21 |
| Total mastectomy + irradiation | 294 | 83  | 23 |

## NSABP B-04

40% patološke bezgavke pri cN0



## OHRANITVENA OPERACIJA DOJK + RT

Veronesi U. et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol.* 2001 Jul;12(7):997-1003.

Fisher B. et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1989 Mar 30;320(13):822-8.

cN0 SNB

pN0

pN1

► AKSILARNA  
DISEKCIJA?

Krag DN et. al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010 Oct;11(10):927-33.

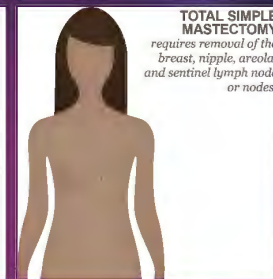
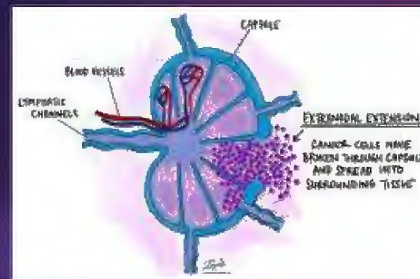
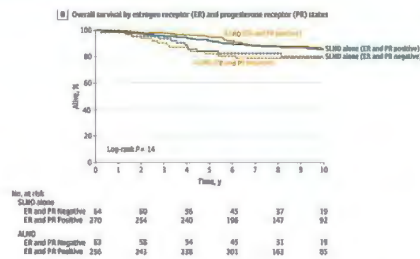
Table 2 Trials investigating the management of positive lymph nodes in patients who undergo upfront surgery

| Study                 | Type of trial                         | Eligibility criteria                                                              | Patient groups                                                                 | Primary endpoint                           | Status             |
|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------|
| IBCSG 23-01 (8)       | Phase III randomized controlled trial | cT1-T2, N0 with one or more micrometastatic SN                                    | • ALND<br>• No ALND                                                            | Disease-free survival                      | Concluded          |
| ACOSOG Z0010 (10)     | Prospective, multicenter study        | cT1-T2, N0, who had BCS, SNB, and breast RT                                       | • SN metastases<br>• SN-negative<br>• Bone marrow micrometastases              | Overall survival                           | Concluded          |
| AATRM 04B13/2000 (11) | Randomized clinical study             | T <3.5 cm, cN0, with SN micrometastases                                           | • ALND<br>• No ALND                                                            | Disease-free survival                      | Concluded          |
| MIRROR (12)           | Retrospective cohort study            | Early-stage BC with either ITCA, micrometastases, or no nodal involvement         | • pN0(-) without AST<br>• pN0(-)/pN1mt without AST<br>• pN0(-)/pN1mt with AST  | Disease-free survival                      | Concluded          |
| ACOSOG Z0011 (13)     | Randomized controlled trial           | cT1-T2, N0 with 1 or 2 SN containing metastases, who had BCS and breast RT        | • SN alone<br>• ALND                                                           | Overall survival                           | Concluded          |
| SNODAR-GNE (14)       | Randomized controlled trial           | T1-T2 undergoing either BCS or mastectomy, with one or two macrometastatic SN     | • ALND followed by adjuvant therapy<br>• SN alone followed by adjuvant therapy | Overall survival                           | Re-opened, ongoing |
| POSNOG trial (15)     | Randomized controlled trial           | T ≤5 cm, with one or two SN with micrometastases                                  | • Adjuvant therapy alone<br>• Adjuvant therapy plus ALND or axillary RT        | Five-year axillary recurrence rate         | Ongoing            |
| SENOMAC (16)          | Randomized controlled trial           | cN0 breast cancer and 1-2 SN macrometastases, undergoing either BCS or mastectomy | • SN alone<br>• ALND                                                           | Breast cancer-specific survival at 5 years | Concluded          |
| AMAROS (17)           | Randomized clinical trial             | cT1-T2, N0, with positive SN                                                      | • ALND<br>• Axillary RT                                                        | Five-year axillary recurrence              | Concluded          |
| OTOASOR (18)          | Randomized clinical trial             | cT <3 cm, N0, with positive SN                                                    | • ALND<br>• Regional nodal irradiation                                         | Axillary recurrence-free survival          | Concluded          |

SN, sentinel node; ALND, axillary lymph node dissection; BCS, breast conserving surgery; SNB, sentinel node biopsy; RT, radiotherapy; BC, breast cancer; ITCA, isolated tumor cells; AST, adjuvant systemic therapy.

## OHRANITVENA OPERACIJA + RT + SENTINEL

- MIKROMETASTAZE
  - IBCSG 23-01
  - AATRM
- 1 - 2 MAKROMETASTAZE PRI T1-2
  - ACOSOG Z0010
  - ACOSOG Z0011
  - AMAROS (18%)
  - OTOASOR (16%)



EKSTRAKAPSULARNA EKSTENZIJA

MASTEKTOMIJA

## SENOMAC TRIAL

- ▶ T 1-3
- ▶ 2/3 BCS in 1/3 **MASTEKTOMIJE**
- ▶ cN0, pred OP opravljen UZ
- ▶ 1-2 makrometa (1/3 +ECE)
  - ▶ ALND (1205)
  - ▶ SNB (1335)
- ▶ 1+SNB še 31.3% nonSNB, 2+SNB 51,3% nonSNB
- ▶ RT - SNB 89,9% in ALND 88,4%
- ▶ 65% adjKT, 93% HT, 9% anti-HER-2
- ▶ FU mediana: 46,8 m
- ▶ 5 letni RFS SNB 89,7% in ALND 88,7%

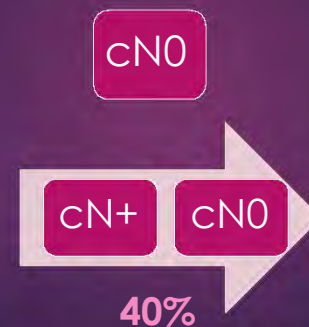
## intraOP ocena N STATUSA + MASTEKTOMIJA



Kantor O et al. **Optimizing Axillary Management in Clinical T1-2N0 Mastectomy Patients with Positive Sentinel Lymph Nodes.**  
Ann Surg Oncol. 2022 Feb;29(2):972-980.

## KIRURGIJA PAZDUŠNIH BEZGAVK PO NEOADJUVANTNI KT

## NEOADJUVANTNA KT SNB





## ALI JE SNB VARNA PO NEOKT?

SNB N+ → N-

- DVOJNA METODA

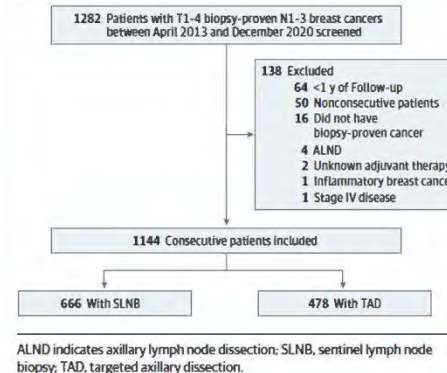
- 3 ALI VEČ SNB

- TAD



ACOSOG Z17071  
SN FNAC  
SENTINA

Figure. Flow Diagram



Montagna G et al. **Omission of Axillary Dissection Following Nodal Downstaging With Neoadjuvant Chemotherapy.** JAMA Oncol. 2024 Jun 1;10(6):793-798.

SNB N+ → N-

- ▶ 3.5 LET FU
- ▶ OHRANITVENA (54%) MASTEKTOMIJA (46%)
- ▶ HR+ HER-2 - (23%), HER2+ (54%), TNBC (23%)
- ▶ LOKALNA PONOVIJEV: 3 LETA 0,6%, 5 LET 1% (2 v vsaki skupini)
- ▶ RT - 78% SNB, 85% TAD
- ▶ TAD – 1 SNB manj (3 vs. 4)

Montagna G et al. **Omission of Axillary Dissection Following Nodal Downstaging With Neoadjuvant Chemotherapy.** JAMA Oncol. 2024 Jun 1;10(6):793-798.

## Napovedni dejavniki za >2 SNB + pCR

|                         | OR (95% CI)      | P value |
|-------------------------|------------------|---------|
| Subtype (ref HR+ HER2-) |                  |         |
| HR+ HER2+               | 3.93 (2.4-6.4)   | < .001  |
| HR- HER2+               | 8.24 (4.2-16.3)  | < .001  |
| TN                      | 1.99 (1.2-3.5)   | .01     |
| LVI                     | 0.28 (0.18-0.43) | <.001   |
| Gr3 vs 1/2              | 2.51 (1.6-3.9)   | <.001   |

Montagna G et al. **Selecting Node-Positive Patients for Axillary Downstaging with Neoadjuvant Chemotherapy.** Ann Surg Oncol. 2020 Oct;27(11):4515-4522.

## HR+ HER2-

MSK  
2007-2016  
n = 402 ER+/HER2-  
n = 301 (75%) cN+

Nodal pCR = 15%  
16% (Ductal) vs 7% (Lobular), p = 0.09  
33% PR-/High grade vs 8% PR+/non-High grade, p < .0001

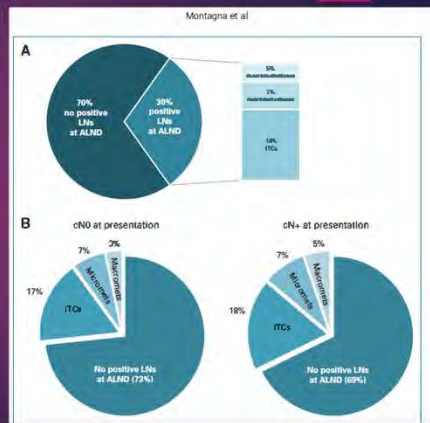
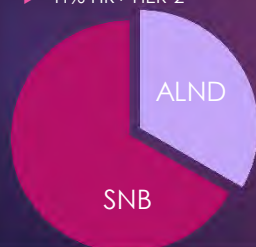
Montagna G et al. **Selecting Node-Positive Patients for Axillary Downstaging with Neoadjuvant Chemotherapy.** Ann Surg Oncol. 2020 Oct;27(11):4515-4522.

## pN+



## ITC PO NEOKT ypN0i+ OPBC/ICARO Study

- ▶ 583, FU mediana 3.2 let
- ▶ 74% cN+ (dvojna metoda ali TAD)
- ▶ 41% HR+ HER-2-



## ITC PO NEOKT ypN0i+ OPBC/ICARO Study

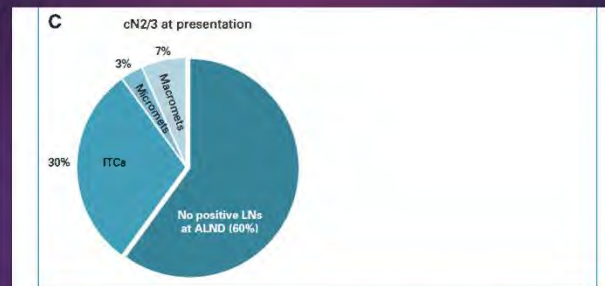
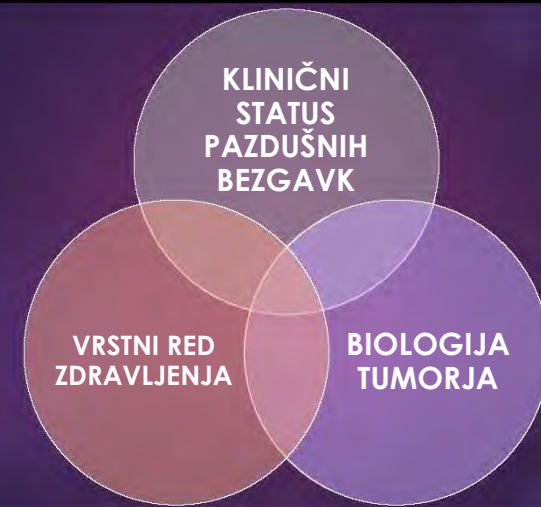
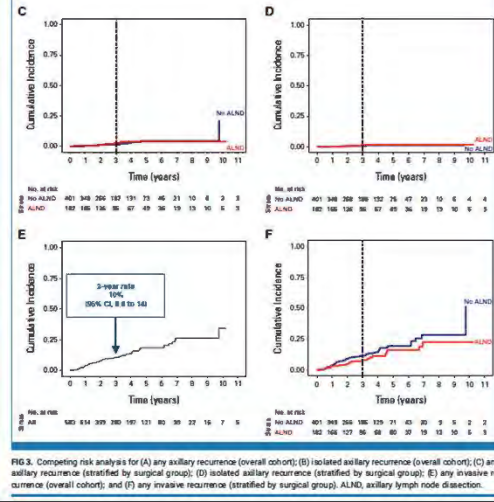


FIG 2. Proportion of patients with additional positive LNs at ALND by (A) all patients undergoing ALND (n = 182); (B) stratified by clinical nodal status at presentation (cN0 [n = 30] v cN+ [n = 152]); and (C) cN2/3 patients (n = 57). ALND, axillary lymph node dissection; LN, lymph node.

## LOKALNA PONOVIČEV

- 77% RT (74% SNB)

## LOKOREGIONALNA ALI ODDALJENA PONOVIČEV





# Čas je, da opustimo disekcijo pazdušnih bezgavk pri zgodnjem raku dojk: PROTI

Nina Pišlar

## Uvod

- Aksilarna disekcija – ALND = odličen staging, odlična regionalna kontrola
  - Morbiditeta
- Krčenje indikacij



- Primarno kirurško zdravljenje ('upfront' kirurgija)
- Neoadjuvantno sistemsko zdravljenje → operacija

## Upfront kirurgija

- FNR <10% za SNB
- Verjetnost za zasevke v non-SLN bezgavkah

|              |     |
|--------------|-----|
| Makrozasevek | 41% |
| Mikrozasevek | 18% |
| ITC          | 18% |

→ regionalna ponovitev in celokupno preživetje?

Veronesi U et al., *Eur J Cancer*, 2001  
Straver M et al., *Ann Surg Oncol*, 2010

## Upfront kirurgija

IBCSG 23-01 (T1-2, cN0, mikrozasveki v SN)

|                                            | ALND        | observacija | p  |
|--------------------------------------------|-------------|-------------|----|
| Regionalne ponovitve (F/U 10 let)          | 2/464 (<1%) | 8/467 (2%)  | NS |
| 10-letno preživetje brez ponovitve bolezni | 74.9%       | 76.8%       | NS |

Giuliano AE et al. *Lancet Oncol*, 2011  
Swaminathan V et al. *Lancet Oncol*, 2019

AMAROS (T1-2, cN0, makrozasevek v 60%)

|                                            | ALND         | obsevanje     | p     |
|--------------------------------------------|--------------|---------------|-------|
| Regionalne ponovitve (F/U 10 let)          | 7/744 (0.9%) | 11/681 (1.6%) | NS    |
| 10-letno preživetje brez ponovitve bolezni | 75.0%        | 70.1%         | NS    |
| Limfedem (>10% povežanje obsega)           | 21.2%        | 16.0%         | 0.027 |

Donker M et al. *Lancet Oncol*, 2014  
Bartels SAL. *JCO*, 2022

## Upfront kirurgija – klinično neg. aksila

- ACOSOG Z0011, AMAROS

cN0 T1-2 tumorji in >3 SLN z makrozasevkom → ALND

1-2 SLN z makrozasevkom

T3 tumorji, mastektomija?, ekstrakapsularna ekstenzija → ALND?

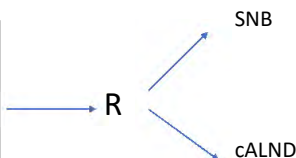
→ **SENOMAC**

Giuliano AE et al. *JAMA*, 2011  
Giuliano AE et al. *Ann Surg*, 2016  
Giuliano AE et al. *JAMA*, 2017  
Donker M et al. *Lancet Oncol*, 2014  
Bartels SAL. *JCO*, 2022

## Upfront kirurgija

### SENOMAC

Klinično negativna aksila  
T1-T3 tumorji (>5cm)  
1-2 SLN z makrozasevkom (>2mm)  
Ekstrakapsularna ekstenzija  
Moški  
Predoperativni UZ aksile  
Mastektomija/BCS  
Dodatni mikrozasveki dovoljeni  
Adj. RT in sist. th glede na nacionalne smernice  
Dovoljeno NST, če najprej SNB

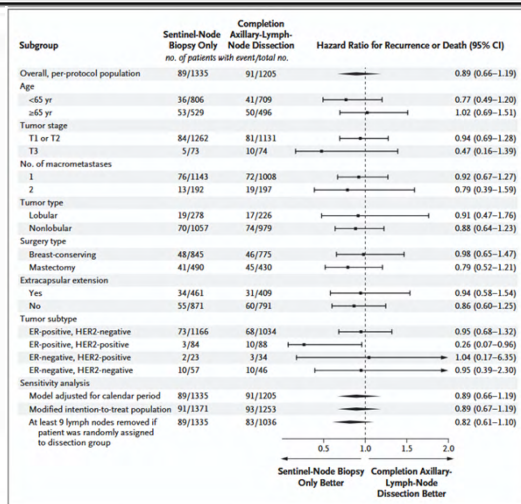


|                                       | SNB           | cALND         |
|---------------------------------------|---------------|---------------|
| Regionalne ponovitve (median F/U 47m) | 6/1335 (0.4%) | 6/1205 (0.5%) |
| Preživetje brez ponovitve bolezni     | 89.7%         | 88.7%         |

De Boniface J et al., *NEJM*, 2024

|                                                      |              |             |
|------------------------------------------------------|--------------|-------------|
| Tumor size — mm†                                     |              |             |
| Mean                                                 | 24.4±15.5    | 24.2±16.9   |
| Median (range)                                       | 20 (0.2–155) | 20 (1–155)  |
| Tumor stage — no. (%)‡                               |              |             |
| T1                                                   | 710 (53.2)   | 651 (54.0)  |
| T2                                                   | 552 (41.3)   | 480 (39.8)  |
| T3                                                   | 73 (5.5)     | 74 (6.1)    |
| No. of removed sentinel lymph nodes — no. (%)        |              |             |
| 1 or 2                                               | 934 (70.0)   | 856 (71.0)  |
| 3 or 4                                               | 349 (26.1)   | 303 (25.1)  |
| >4                                                   | 52 (3.9)     | 46 (3.8)    |
| Mean                                                 | 2.1±1.2      | 2.1±1.2     |
| Median (range)                                       | 2 (1–11)     | 2 (1–9)     |
| No. of sentinel lymph-node macrometastases — no. (%) |              |             |
| 1                                                    | 1143 (85.6)  | 1008 (83.7) |
| 2                                                    | 192 (14.4)   | 197 (16.3)  |
| No. of axillary metastases                           |              |             |
| Mean                                                 | 1.3±0.5      | 2.3±3.0     |
| Median (range)                                       | 1 (1–5)      | 1 (1–42)    |
| Type of breast surgery — no. (%)                     |              |             |
| Breast-conserving surgery                            | 845 (63.3)   | 775 (64.3)  |
| Mastectomy                                           | 490 (36.7)   | 430 (35.7)  |
| Tumor histologic type — no. (%)                      |              |             |
| Invasive carcinoma, no special type                  | 997 (74.7)   | 939 (77.9)  |
| Lobular carcinoma                                    | 278 (20.8)   | 226 (18.8)  |
| Other                                                | 60 (4.5)     | 40 (3.3)    |

De Boniface J et al., *NEJM*, 2024

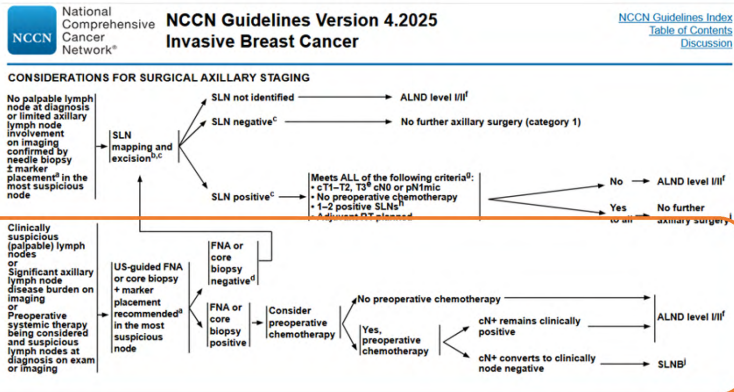


## ALND – indikacije pri 'upfront' kirurgiji

- >3 SLN z makrozasevkom
- T4 tumorji s poz. SLN
- Moški s poz. SLN
- Tipne bezgavke pred začetkom zdravljenja

ALND ni potrebna pri T3, ne glede na tip operacije  
Lahko je prisotna ekstrakapsularna ekstenzija  
Planirano je obsevanje

## Upfront kirurgija – klinično tipne bezgavke



## Klinični primer 1

- 40-letna premenopavzalna bolnica, klinično negativna aksila
- Mastektomija in SNB

Histo:

7 cm ILC, HR+ Her-2-

Status bezgavk 2/2, makrozasevka, večji 1 cm, s preraščanjem kapsule

Bi opustili dokončanje z disekcijo?



## Klinični primer 2

84-letna bolnica s T2 tumorjem in klinično neg. aksilo  
UZ: susp. bezgavka, ABTI: tkivo bezgavke brez zasevka

BCS + SNB

Histo: 3 cm ILC gr2 HR+ Her-2 neg, MIB-1 25%

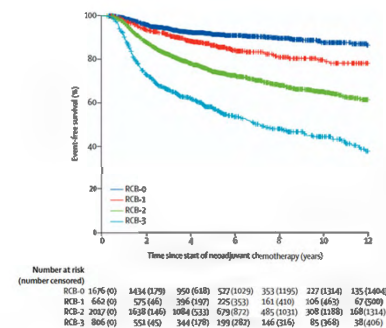
SNB: 2/2, večji 0.7 cm, široko prerašča kapsulo in vrašča v perinodalno maščevje

V drugi manjši zasevek, ki pretežno raste v ektranodalnem maščevju

**Bi opustili dokončanje z disekcijo?**

## Po NST

- FNR, staging?
- Regionalna kontrola?
- Celokupno preživetje?



Yau et al, *Lancet Oncol*, 2022

## Po NST

Ob pozitivni SN po NST v 60-67% poz. dodatne non-sentinel bezgavke

TABLE 3 Multivariable model predicting positive nodes at axillary lymph node dissection (ALND)

|                                                                         | Coefficient | OR (95% CI)       | p value |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|---------|
| Intercept                                                               | - 2.15      |                   |         |
| Number of positive SLNs per 1 positive node increase                    | 0.55        | 1.74 (1.05–3.01)  | 0.03    |
| Grade 3 versus grade 1 or 2                                             | 1.27        | 3.55 (1.38–9.87)  | 0.008   |
| HER2– versus HER2+                                                      | 1.72        | 5.58 (2.00–17.04) | < 0.001 |
| cN+ versus cN0                                                          | 0.94        | 2.55 (1.02–6.68)  | 0.046   |
| Log <sub>10</sub> (SN largest metastasis size (mm)) per 1 unit increase | 1.46        | 4.32 (1.45–12.55) | 0.008   |

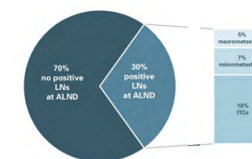
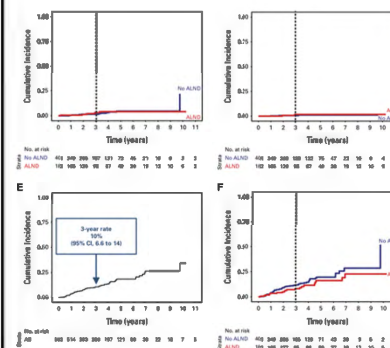
Holmstrand Zetterlund et al., *Breast Cancer Res Treat*, 2017  
Barron AU et al., *Ann Surg Oncol*, 2018

## Po NST - ITC

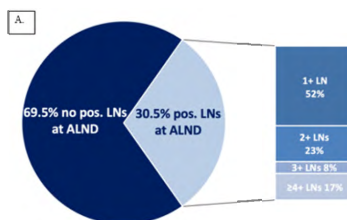
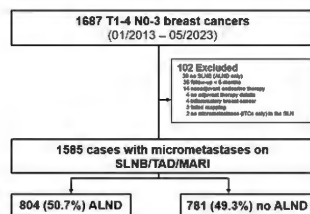
### Nodal Burden and Oncologic Outcomes in Patients With Residual Isolated Tumor Cells After Neoadjuvant Chemotherapy (ypN0i+): The OPBC-05/ICARO Study

Authors: Giacomo Montagna, MD, MPH; Alison Lanes, MD, MPH; Massimo Ferrucci, MD, PhD; Mary M. Miral, MD, MS; Susan K. Sun, MD; Subramanian Badarinarayanan, MD; Hakan Balcioglu, MD; Nora Balcioglu, MD; Mayra Barrios-Faluchowski, MD, PhD; Andrea V. Barrio, MD; John Benson, MD; Nuran Besic, MD; Judy C. Boughey, MD; Melissa K. Boyle, MD; Emilia J. Dwyer, MD; Claire Edes, MD; Ruth Eller, MD; Maite Goldschmidt, MD; Callie Haydon, MD; Jeff Martin Heidinger, MD; Justyna Jellinska, MD, PhD; Gunder Karadeniz-Cakmak, MD, PhD; Susan B. Konecny, MD, PhD; Tari A. King, MD; Henry M. Kuerer, MD, PhD; Julie Lousch, MD; Francesco Milardi, MD; David Murawski, MD, PhD; Tracy Ann Moon, MD; Tofailah S. Memon, MD, MS; Daniele Passeri, MD; Jessica M. Pastoliza, MD; Andrew Perlmutter, MD, PhD; Nina Phelan, MD; Natalia Polidoro, MD, PhD; Jovita Ramo, BA; Jia Min Riva, MD, PhD; Alexandra Schulz, MD; Varadan Sivaraman, MD, PhD; M. Umit Ugurlu, MD; Chien Uzun, MD; Anemiek van Heertum, MD; Stéphanie M. Wong, MD, MPH; Tae Kyung Roh, MD; Jennifer D. Zhang, MD; Hassan Kazemil, MD; Heather Capodillo, MD; Marie-Jeanne Vrancken Peeters, MD, PhD; Monica Morrow, MD; and Walter P. Weber, MD. on behalf of the ICARO Study Group. *SHOCKERS INFO & AFFILIATIONS*

Publication: *Journal of Clinical Oncology* • Volume 41, Number 7 • <https://doi.org/10.1200/JCO.2023.05.0152>



## Po NST - mikrozasvki



Montagna G et al. The OPBC-07/microNAC study, under review

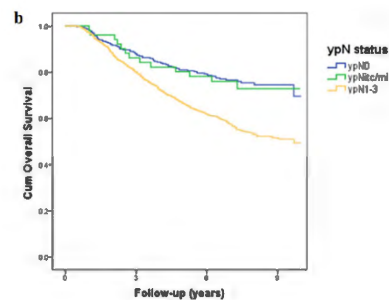
## Po NST - mikrozasvki

Table 2. Multivariable analysis looking at the association between clinicopathological factors and the risk of A) any axillary recurrence and B) any invasive recurrence.

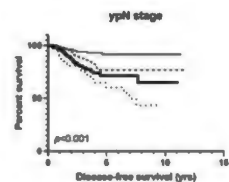
|                                     | Any Axillary recurrence |        | Any Invasive recurrence |        |
|-------------------------------------|-------------------------|--------|-------------------------|--------|
|                                     | Multivariable           |        | Multivariable           |        |
|                                     | Hazard ratio (95% CI)   | P      | Hazard ratio (95% CI)   | P      |
| Age per 1-year increase             | 0.97 (0.94, 1.00)       | 0.025  | 1.01 (1.00, 1.02)       | 0.11   |
| ALND ref: no ALND                   | 0.86 (0.37, 2.00)       | 0.7    | 1.05 (0.78, 1.41)       | 0.8    |
| Breast surgery ref: BCI             |                         |        |                         |        |
| Mastectomy                          | 0.74 (0.36, 1.50)       | 0.4    | 1.02 (0.77, 1.35)       | 0.9    |
| cT at presentation ref: 1/x         |                         |        |                         |        |
| 2                                   | 6.19 (0.83, 46.1)       | 0.075  | 1.51 (1.04, 2.19)       | 0.030  |
| 3/4                                 | 11.1 (1.13, 108)        | 0.039  | 2.00 (1.32, 3.03)       | 0.001  |
| cN at presentation ref: 0           |                         |        |                         |        |
| 1                                   | 1.77 (0.76, 4.09)       | 0.2    | 0.91 (0.68, 1.21)       | 0.5    |
| 2                                   | 1.09 (0.23, 5.21)       | >0.9   | 0.95 (0.61, 1.49)       | 0.8    |
| 3                                   | 3.07 (0.87, 10.9)       | 0.082  | 1.22 (0.64, 2.32)       | 0.5    |
| Subtype ref: HR+ HER2-              |                         |        |                         |        |
| HER2+                               | 0.81 (0.39, 1.68)       | 0.6    | 0.89 (0.66, 1.20)       | 0.5    |
| TNBC                                | 3.83 (1.72, 8.52)       | <0.001 | 3.17 (2.30, 4.35)       | <0.001 |
| Regional nodal irradiation ref: Yes | 2.62 (1.19, 5.73)       | 0.016  | 1.61 (1.20, 2.15)       | 0.002  |

Montagna G et al. The OPBC-07/microNAC study, under review

## Po NST – makrozasevki



van Nijmegen et al. Breast Cancer Res Treat, 2017



Chung et al., Nat Sci Rep, 2021

## Po NST - staging

- cALND identified no patient with breast pCR and ypN0(i+)(sn/tad) or ypN1(mi)(sn/tad) who converted to ypN2/3
- 15.1 % and 1.9 % of patients without breast pCR converted to ypN2 or ypN3 respectively
- In only one patient with luminal disease and ypN1(mi)(sn/tad) the CPS EG Score was upgraded from 2 to 3 after cALND

### Conclusions

- cALND for diagnostic purpose should be discouraged in all patients with ypN0(i+)(sn/tad) and all patients with ypN1(mi)(sn/tad) who achieve breast pCR
- cALND can only be considered in selected patients with ypN1(mi)(sn/tad) and non pCR breast, if adjuvant treatment is likely to be modified by high nodal burden (e.g. luminal tumor in BRCA carriers)

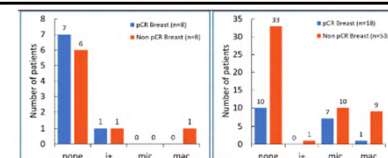


Figure 3: Detection of additional nodal involvement in ypN0(i+) (sn/tad) by cALND

Figure 4: Detection of additional nodal involvement in ypN1(mi) (sn/tin) by cALND

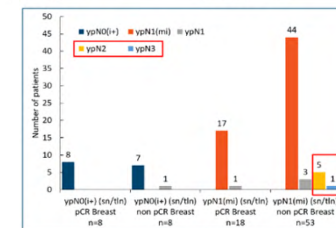


Figure 5: Upgrade of N-stage by cALND for patients with ypN0(i+) (sn/tin) and ypN1(mi) (sn/tin) related to tumor response in the breast

PSG-06: Upgrade of N-Stage by Diagnostic Axillary Lymph Node Dissection in Patients with Isolated Tumor Cells or Micrometastases in the Sentinel/Target Lymph Node after Neoadjuvant Chemotherapy – Results from the Prospective Multicenter AKSANA / EUBREAST 3 Study

## Zaključki

- Indikacije za ALND se krčijo
- ALND ostaja **najbolj varna** izbira za skupine bolnic, kjer ni na voljo dovolj podatkov
- Upfront kirurgija
  - 3 ali več SN z makrozasevkom
  - Moški
  - T4 tumorji
  - Tipne bezgavke pred začetkom zdravljenja → ABTI
- NST
  - Mikrozasveki – potreben premislek
  - Makrozasevek → ALND

## Upfront – staging?

- Če opravimo samo SNB, ne prepoznamo vseh pN2-3 bolnic
  - Indikacija za adjuvantni abemaciclib (MonarchE)
  - Da se izognemo 1 ponovitvi bolezni v 5 letih, bi morali napraviti 104 cALND
  - Pri dodatno 9 bolnicah pričakujemo hujši limfedem
- ALND kot staging ni upravičen

Johnston et al, *Lancet Oncol*, 2023  
De Boniface et al, *Lancet Oncol*, 2024

## Predstavitev priporočil za kirurško zdravljenje zgodnjega raka dojk

SPOMLADANSKI SIMPOZIJ ZDRUŽENJA ZA SENOLOGIJO

12.06.2025

Andraž Perhavec

## NIČ NOVEGA

### Robovi:

- invazivni karcinom: mikroskopsko v zdravo;
- neinvazivni karcinom: 2 mm sta zanesljivo dovolj v vseh okoliščinah (pri robovih večjih od 0 mm in manjših od 2 mm je potrebna individualna klinična presoja na multidisciplinarnem konziliju glede na pričakovano življenjsko dobo, prisotnost invazivnega raka, obsežnost neinvazivnega raka, ki je blizu roba, učinek reekscizije na estetski rezultat, prisotnost rezidualnih mikrokalcifikacij na pooperativni mamografiji)

## GLAVNE SPREMEMBE

### • Kirurgija dojke

- Ohranitvena operacija pri multicentričnih tumorjih
- Ponovna ohranitvena operacija lokalnega recidiva
- Onkoplastične operacije

### • Kirurgija pazduhe

- Opustitev kirurškega posega v pazduhi
- Tarčna aksilarna disekcija
- Širjenje indikacij za opustitev aksilarne limfadenektomije

## Ohranitvena operacija pri multicentričnih tumorjih

### Raziskava ACOSOG Z11102 (Alliance):

- prospektivna, faza 2, ena roka, vključevanje od 2012-2016
- n=204, mediana starost 61 let, začetek z operacijo
- 2 (n=197) ali 3 (n=7) tumorska jedra, < 5 cm, jedra ≥ 2 cm narazen
- MRI (n=189), RT celotne dojke + boost na vsa tumorska ležišča
- 5-letna lokalna ponovitev: 3,1% (sprejemljivo <8%)

### **Do 2 jedri, MRI, obsevanje celotne dojke + boost**

Boughey JC et al. JCO, 2023



## Ponovna ohranitvena operacija lokalnega recidiva

- Ponovna ohranitvena operacija + parcialno obsevanje dojke
- LR v 5 letih: 4%,  $\geq 3$  toksičnost: 12%, odličen ali dober estetski rezultat: 83%
- Skrbno izbrane bolnice:
  - molekularni podtip raka
  - prost interval
  - primernost za APBI
  - predhodni stranski učinki RT
- GEC-ESTRO TAM score
- Nujno sodelovanje med kirurgom in radioterapevtom

Hannoun-Levi JM et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2023

## Onkoplastične operacije

### ➤ Prve stopnje

- **Indikacije**  
→ odstranimo manj kot 20% žleze
- **Tehnika**  
→ tehnika izreza tumorja z ustreznim varnostnim plaščem zdravega tkiva je enaka kot pri ohranitvenih posegih, le da žlezo dojke prerazporedimo s preprostim kirurškimi tehnikami za zagotovitev zadovoljivega videza po operaciji.

### ➤ Druge stopnje

- **Indikacije**  
→ odstranimo več kot 20% žleze dojke, da dosežemo zadovoljiv videz po operaciji;
- **Tehnika**  
2 principa, da nadomestimo izgubljeno žlezno vrzel:  
→ prerazporeditev žleznega tkiva dojke z uporabo različnih onkoplastičnih tehnik, najpogosteje s terapevtsko redukcijsko onkoplastiko;  
→ nadomestitev žleznega tkiva iz okolice dojke z uporabo lokalnih perforatorskih režnjev.

## GLAVNE SPREMEMBE

### • Kirurgija dojke

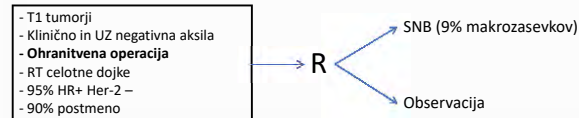
- Ohranitvena operacija pri multicentričnih tumorjih
- Ponovna ohranitvena operacija lokalnega recidiva
- Onkoplastične operacije

### • Kirurgija pazduhe

- Opustitev kirurškega posega v pazduhi
- Tarčna aksilarna disekcija
- Širjenje indikacij za opustitev aksilarne limfadenektomije

## Opustitev kirurškega posega v pazduhi

### SOUND



|                                                    | SLNB            | observacija   | p  |
|----------------------------------------------------|-----------------|---------------|----|
| 5-letno preživetje brez distalne ponovitve bolezni | 692/708 (97.7%) | 683/697 (98%) | NS |
| Izolirane ponovitve v pazduhi (F/U=5.8 let)        | 3 (0.4%)        | 5 (0.7%)      | NS |

**INSEMA:** podobno, 19% T2 tumorjev

Gentilini OD et al. JAMA Oncol, 2023  
Reimer T et al. NEJM, 2024

## Opustitev kirurškega posega v pazduhi - previdnost

### **N status: vpliv na dopolnilno zdravljenje!**

- RT regionalnih bezgavk (~10% bolnic z maskrozasevkom)
- obsevanje celotne dojke vs. parcialno (samo pri N0)
- opustitev abemacicliba
- podaljšana hormonska terapija

## Opustitev kirurškega posega v pazduhi - konsenzus

Biopsijo sentinel bezgavke lahko opustimo pri pomenopavzalnih bolnicah, ki imajo:

- UZ negativne pazdušne bezgavke,
- T1, G 1 ali 2
- HR+, Her-2 -,
- v primeru LVI na dokončnem histološkem izvidu razmislek o biopsiji sentinel bezgavke kot dodatnem posegu.

## Tarčna aksilarna disekcija

### **Odstranitev dokazano pozitivne bezgavke + biopsija sentinel bezgavke**

#### ➤ Pričetek zdravljenja z operacijo:

- Indikacije:
  - do 2 UZ patološki bezgavki
- Tehnika:
  - pred operacijo radiolog lokalizira patološko bezgavko z radioizotopom ali žico
  - obenem opravimo celoten postopek kot pri biopsiji sentinel bezgavke
  - kirurg med operacijo odstrani lokalizirano bezgavko skupaj s sentinel bezgavkami

## Tarčna aksilarna disekcija

#### ➤ Pričetek zdravljenja z NST:

##### ➤ Indikacije:

- potrjeni zasevki v pazdušnih bezgavkah pred NST
- vstavljen klip v patološko bezgavko pred NST
- klinično popoln nodalni odgovor na NST.

##### ➤ Tehnika

- radiolog vstavi klip v patološko pazdušno bezgavko pred NST
- pred operacijo radiolog lokalizira klip v bezgavki z radioizotopom ali žičko
- obenem opravimo celoten postopek kot pri biopsiji sentinel bezgavke
- kirurg med operacijo odstrani tarčno bezgavko skupaj s sentinel bezgavkami

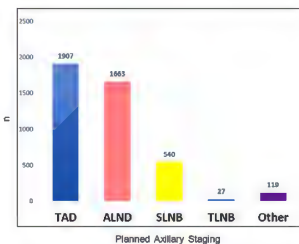


Figure 2. Distribution of Planned Axillary Staging Procedures

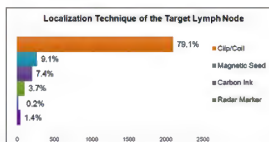


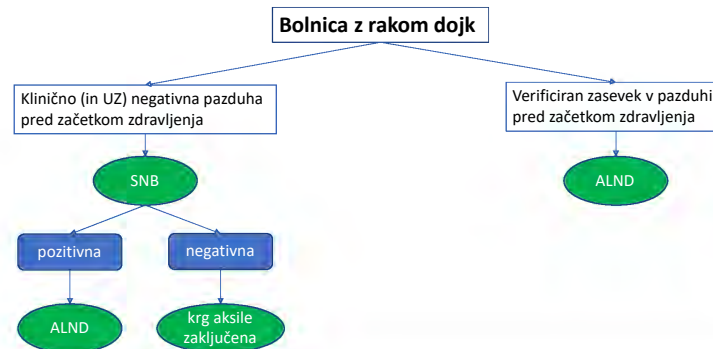
Figure 3. Rate of Localization Techniques for the Target Lymph Node  
Target Lymph Nodes are marked in 55.2% of the recruited patients.

## TAD vs SLNB

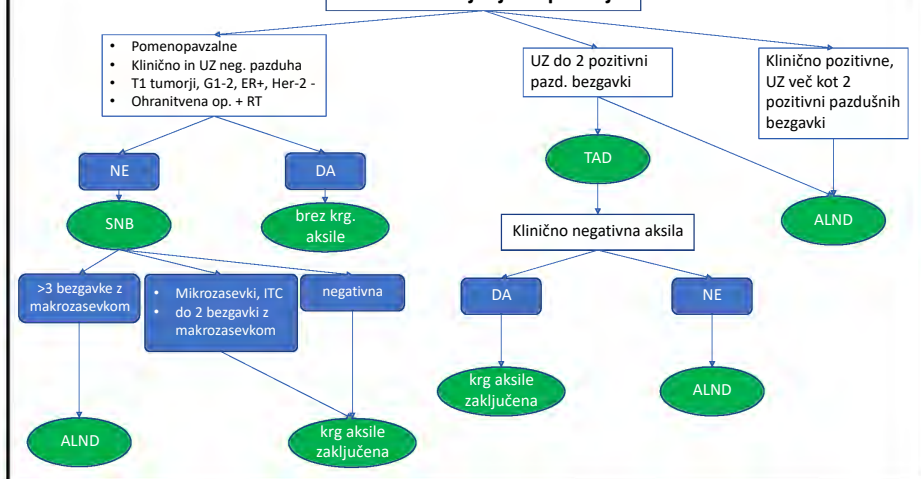
- Register AXSANA
- 282 centrov (tudi OIL), 24 držav
- 4874 vključenih (6.11.2023)
- **3-letna regionalna ponovitev**
  - 0.5% TAD
  - 0.8% SLNB ( $p=0.55$ )
- nižji FNR pri TAD → pomen za dopolnilno zdravljenje
- 3 sentinel bezgavk pogosto ne uspemo najti → ALND (OIL: 19%)

San Antonio Breast Cancer Symposium, 2023

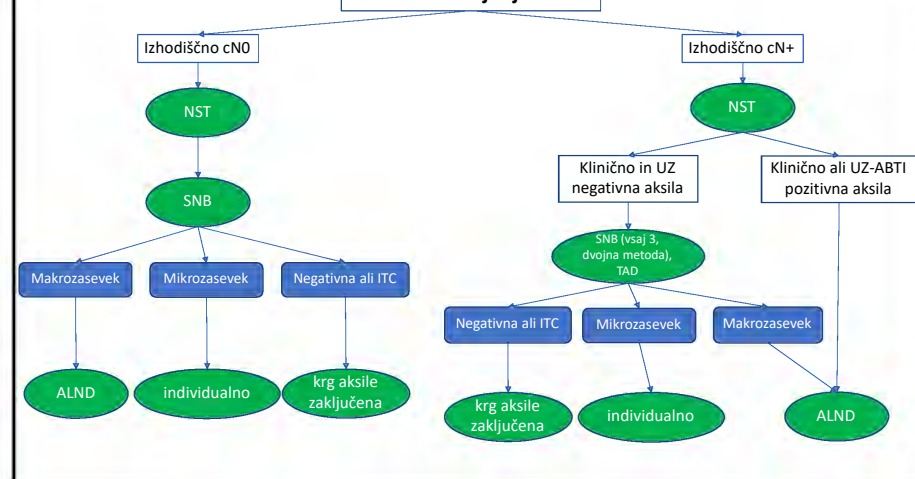
## Opustitev aksilarne disekcije - zgodovina



## Začetek zdravljenja z operacijo



## Začetek zdravljenja z NST



## ZAKLJUČKI

- **Ohranitvena operacija, če je le možno!**
  - Neugodno razmerje med velikostjo tumorja in dojke → NST/onkoplastika
  - Varna pri multicentričnih tumorjih (do 2)
  - Varna pri izbranih bolnicah z lokalnim recidivom
- Opustitev kirurgije pazduhe pri **pomenopavzalnih** bolnicah, ki imajo:
  - **UZ negativne** pazdušne bezgavke,
  - **T1, G 1 ali 2**
  - **HR +, Her-2 -**

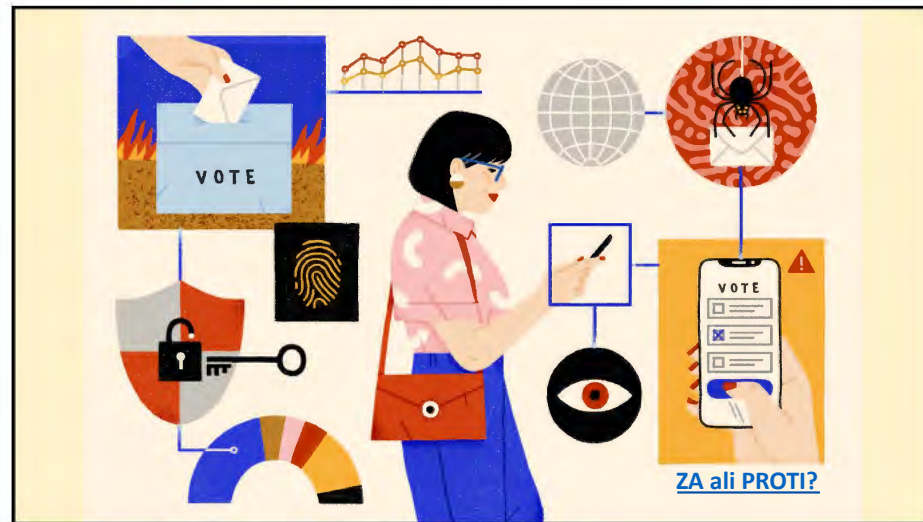
## ZAKLJUČKI

- **Tarčna aksilarna disekcija**
  - Kirurgija začetno zdravljenje: UZ do 2 pozitivni bezgavki
  - Po NST: cN+ → ycN-
- **Opustitev disekcije:**
  - Kirurgija začetno zdravljenje:
    - do 2 makrozasevka v sentinel bezgavki
  - Po NST:
    - potrjen zasevek v pazdušnih bezgavkah in UZ popoln odgovor po zaključeni NST
    - ITC v sentinel ali tarčni bezgavki (mikrozasevek individualno)

# DEBATA :: VSI bolniki s pozitivnimi bezgavkami ne potrebujejo obsevanja :: ZA

Ljubljana, 12.6.2025

Ivica Ratoša



4576229 · November 2015 · Volume 321, Pt 1012176, May 20, 2016

Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

Get Access 99 Cite 49 Share

EBCTCG 2000

The Lancet

Volume 381, Issue 9976, 24-27 June 2013, Pages 2033-2039

Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials

EBCTCG 2014

Comment > Lancet. 2014 Jun 21;383(9935):2104-6. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60192-6. Epub 2014 Mar 19.

Postmastectomy radiation in breast cancer with one to three involved lymph nodes: ending the debate

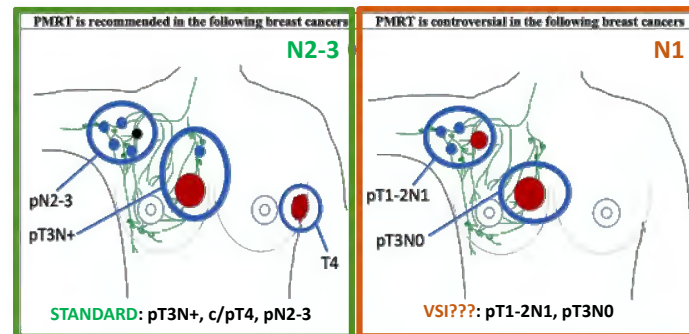
Philipp Bootmann

Primarno zdravljenje zgodnjega raka dojke z operacijo: postoperativno obsevanje za pN1 rak dojke zmanjša tveganje za lokoregionalno ponovitev bolezni, zmanjša tveganje za pojav oddaljenih zasevkov in zmanjša umrljivost zaradi raka dojke.

Večina bolnic/bolnikov, vključenih v EBCTCG metaanalize je bila zdravljena najprej z operacijo (z ali brez aksilarne disekcije) + sistemsko zdravljenje ± obsevanje

EBCTCG 2023

## Zgodnji rak dojke: lokoregionalno obsevanje



NCCN 2024, ASCO/ASTRO/SSO 2016, Grace et al, J Clin Med, 2024



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 4.2025

Invasive Breast Cancer

NCCN Guidelines Index

Table of Contents

Discussion

LOCOREGIONAL TREATMENT OF cT1-3, cN0 or cN+, M0 DISEASE: BREAST-CONSERVING SURGERY (BCS) + WHOLE BREAST RT

| SURGERY                                                                                                                  | ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY                                                                                                                                                          | NODAL STATUS                                                                                               | RT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>BCS<sup>1,2</sup> = surgical axillary staging category 1<sup>3,4,5</sup> + oncoplastic reconstruction<sup>6</sup></p> | <p>See BINV.4 to determine whether adjuvant systemic therapy is indicated. RT is typically given after systemic therapy. See BINV.1 for sequencing of systemic therapy and RT.</p> | <p>pN0 or cN0<sup>6b,c,d</sup></p>                                                                         | <p>Whole breast RT ± boost<sup>8</sup> to tumor bed, and consider comprehensive regional nodal irradiation (RNI) in patients with central/medial tumors, pT3 tumors, or pT2 tumors and one of the following high-risk features: grade 3, extensive lymphovascular invasion (LVI), or hormone-receptor (HR)-negative.<sup>9</sup></p> <p>or</p> <p>Consider APB/PMRT in selected patients who are low risk (category 1)<sup>10,11</sup></p> <p>or</p> <p>Consider omitting breast irradiation if adjuvant endocrine therapy is planned and following criteria are met (category 1):</p> <p>1) ≥70 y, HR+, HER2-negative, cN0, pT1 (≤2cm)<sup>12</sup></p> <p>2) ≥65 y, HR+, HER2-negative, pN0, pT1 ≤3 cm<sup>13</sup></p> |
|                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                    | <p>N1</p> <p>pN1a (1-3 positive axillary nodes)</p> <p>pN2-3<sup>14</sup> (≥4 positive axillary nodes)</p> | <p>Meets ALL of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>cT1-T3, cN0</li> <li>No preoperative chemotherapy</li> <li>1-2 positive sentinel lymph nodes (SLNs)</li> <li>Whole breast RT planned</li> </ul> <p>Yes to all</p> <p>No</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

!!!

Whole breast RT ± boost (use of comprehensive RNI with or without intentional inclusion of axilla at the discretion of the radiation oncologist) (category 1)

Whole breast RT with inclusion of any portion of the undissected axilla at risk ± boost<sup>8</sup> to tumor bed (category 1). Strongly consider comprehensive RNI.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 4.2025, 4/1/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network®. NCCN®, All rights reserved. NCCN Guidelines® and this document may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

BINV-2

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 4.2025

Invasive Breast Cancer

NCCN Guidelines Index

Table of Contents

Discussion

LOCOREGIONAL TREATMENT OF cT1-3, cN0 or cN+, M0 DISEASE: MASTECTOMY ± PMRT

| SURGERY                                                                                                                            | ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY                                                                                                                                                          | PATHOLOGIC NODAL STATUS                                                          | RT                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Nipple-sparing, skin-sparing, or total mastectomy with surgical axillary staging<sup>1,2</sup> + reconstruction<sup>3</sup></p> | <p>See BINV.4 to determine whether adjuvant systemic therapy is indicated. RT is typically given after systemic therapy. See BINV.1 for sequencing of systemic therapy and RT.</p> | <p>Negative axillary nodes and margins ≥1 mm</p>                                 | <p>→ No RT<sup>4</sup></p>                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                    | <p>Negative axillary nodes and pT3 (≤5 cm) and negative margins but &lt;1 mm</p> | <p>Consider postmastectomy radiotherapy (PMRT)<sup>5</sup> to chest wall. For patients with additional high-risk features,<sup>7</sup> consider addition of comprehensive RNI (including any portion of the undissected axilla at risk).</p> |
|                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                    | <p>Negative axillary nodes and pT3 (≤5 cm)</p>                                   | <p>Consider PMRT<sup>5</sup> to chest wall ± comprehensive RNI (including any portion of the undissected axilla at risk).</p>                                                                                                                |
|                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                    | <p>1-3 positive axillary nodes<sup>6</sup></p>                                   | <p>Strongly consider PMRT<sup>5</sup> to chest wall ± comprehensive RNI (including any portion of the undissected axilla at risk).</p>                                                                                                       |
|                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                    | <p>≥4 positive axillary nodes<sup>6</sup></p>                                    | <p>PMRT<sup>5</sup> to chest wall ± comprehensive RNI (including any portion of the undissected axilla at risk) (category 1).</p>                                                                                                            |
|                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                    | <p>Margins positive</p>                                                          | <p>Re-excision to negative margins is preferred. If not feasible, then strongly consider PMRT<sup>5</sup> to chest wall ± comprehensive RNI (including any portion of the undissected axilla at risk).</p>                                   |

!!!

T3N0 ali N1

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 4.2025, 4/1/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network®. NCCN®, All rights reserved. NCCN Guidelines® and this document may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

BINV-3

Nizko breme raka v bezgavkah (pN1) in postoperativno obsevanje

ACOSOG Z0011, IBCSG 23-01: → Opustitev aksilarne disekcije, zmanjšanje morbiditete, kombinacija SNB in RT → cN0 → SNB → pN1 (1-2 pozitivne bezgavke)

→ z RT „nenamerno“ obsevamo „spodnji del“ aksilarnih bezgavk<sup>1, 2</sup>

→ ali „namerno“ obsevamo regije (I), II-IV<sup>3, 4</sup> ± parasternalne bezgavke<sup>5, 6, 7</sup>

ACOSOG Z0011 Trial

45% micrometast. in the exp. arm

supra-clavicular

high tangent

axillary vein

breast

„Standard tangent“

2% no RT

RT-volume % of patients

AMAROS

17%

53%

28%

Brez razlik v LRR, OS, DFS (z ali brez aksilarne disekcije)

2001: 50 % bolnic zdravljenih le z obsevanjem dojke, brez področnih bezgavčnih lož.

<sup>1</sup> Jagst, R., et al., 2001 field design, Journal of Clinical Oncology, 2014, 32(32): p. 3600

<sup>2</sup> Katz, M.S., et al., Breast Cancer Res Treat, 2020, 180(2): p. 429-436

<sup>3</sup> Bartels, S.A.L., et al., EORTC 10981-22023 AMAROS Trial, J Clin Oncol, 2022

<sup>4</sup> Galimberti, V., et al., IBCSG 23-01 The Lancet Oncology, 2013, 14(4): p. 297-305

<sup>5</sup> Poortmans PM et al., EORTC-IMN, N Engl J Med, 2015

<sup>6</sup> Nielsen, A.W.M., et al., (DBCG IMN2) The Lancet Regional Health – Europe, 2025

<sup>7</sup> de Boniface J et al., SENOMAC, N Engl J Med, 2024

pN1 (1-3 pozitivne bezgavke): ocena tveganja ponovitve raka & možnih neželenih učinkov zdravljenja → opustitev RT

- Manjši primarni tumor (T1)<sup>1, 2</sup>
- Nižji gradus tumorja<sup>3, 4, 5, 6, 7</sup>
- Lokacija tumorja v zunanjih kvadrantih (ni koristi obsevanja IMN)<sup>8</sup>
- Pozitivni estrogenski receptorji (ER+)<sup>7, 9, 10</sup>
- Odsotnost preraščanja kapsule bezgavke (ECE+)<sup>9, 10, 11, 12</sup>
- Odsotnost limfovaskularne invazije (LVI+)<sup>9, 10, 11, 12</sup>
- Razmerje med pozitivnimi in odstranjenimi bezgavkami<sup>13</sup>
- Manjši zasevki v bezgavkah (≤ 5 mm)<sup>14</sup>
- Pridružene bolezni, ki lahko skrajšajo pričakovano življenjsko starost<sup>15</sup>
- Pridružene bolezni, ki lahko povečajo toksičnost zdravljenja<sup>15</sup>

<sup>1</sup> Donker, M., et al., (EORTC 10981-22023 AMAROS): The Lancet Oncol, 2014

<sup>2</sup> Giuliano, A.E., et al., ACOSOG Z0011 (Alliance) JAMA, 2017

<sup>3</sup> Viani, G.A. et al, Breast, 2014

<sup>4</sup> Truong, P.T., et al., UROBPs, 2009

<sup>5</sup> Fu, Y., et al., Ann Surg Oncol, 2014

<sup>6</sup> Poortmans, P.M., et al., (EORTC 22922/10925) Lancet Oncol, 2020

<sup>7</sup> Whelan, T.J., et al., N Engl J Med, 2015

<sup>8</sup> EBCTCG meta-analysis Lancet, 2023

<sup>9</sup> Viani, G.A et al Breast, 2014

<sup>10</sup> Truong, P.T., et al., UROBP 2009

<sup>11</sup> Gooch, J., et al., Ann Surg Oncol, 2014

<sup>12</sup> Hamamoto, Y., et al., Breast Cancer, 2014

<sup>13</sup> Noda, S., et al., Int J Surg, 2016

<sup>14</sup> Harris E.R.E et al., UROBP 2013

<sup>15</sup> Recht A et al, An Surg Oncol 2017

**pN1:** Obsevanje prsne stene in regionalnih bezgavčnih lož v odvisnosti od tveganja za ponovitev (priporočila AGO 2024)

| Nizko tveganje<br>Lahko opustimo                                      | Srednje tveganje<br>Oceniti korist RT                                   | Visoko tveganje<br>Obsevamo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PMRT<br>can be omitted<br>LoE 3b B AGO +                              | PMRT<br>to be discussed<br>LoE 3b B AGO +/-                             | PMRT<br>recommended<br>LoE 3b B AGO +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| ER pos, G1, HER2 neg, pT1<br>(at least 3 criteria present)            |                                                                         | <p>≥ 45 y. AND &gt; 25% pos. ax. Lnn in case of axillary dissection OR<br/>&lt;45 y. AND (ER neg. OR &gt;25% pos. ax. Lnn in case of axillary dissection OR medial tumor location)</p> <p>Truong et al. 2005</p> <p>&lt; 40 y. OR<br/>HER2 pos. OR<br/>lymphovascular invasion</p> <p>Shen H et al. 2015</p> <p>G3 OR<br/>lymphovascular invasion OR<br/>triple negative</p> <p>Different publications</p> |
| Kyndi et al. 2009<br>Tri prognostične skupine, podanaliza DBCG 82 b&c | Patients, who don't fulfill the mentioned criteria for high or low risk |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Comment: In case of an indication for radiotherapy of regional lymph nodes, radiotherapy of the chest wall should also be administered

www.ago-online.de, 2024



## Tveganje, ki ga prinaša obsevanje?

### AKUTNI NEŽELENI UČINKI

RADIODERMATITIS  
(G3+: 3-10 %)  
OTEKLINA OBSEVANEGA  
PODROČJA (G1-2: 10-21 %)  
BOLEČINA (G1-2: ≈ 30 %)  
UTRUJENOST  
EZOFAGITIS

### POZNI NEŽELENI UČINKI

FIBROZA IN EDEM V OBSEVANEM  
PODROČJU (2-13 %)  
TELEANGIEKTAZIJE (G3: 1-2 %)  
LIMFEDEM okončine (10-40 %)  
HIPOTIROIDIZEM (6 %)  
SEKUNDARNI RAKI (1-2 %)  
KARDIOTOKSIČNOST (G3: ≈ 1-2 %)  
PNEUMONITIS (G2: 1-5 %)  
PO REKONSTRUKCIJI:  
KONTRAKTURA KAPSULE,  
FIBROZA, OKUŽBE



Ali je **absolutna dobrobit**  
**lokoregionalnega obsevanja**  
**enaka** za vse N1 (1 do 3  
pozitivne bezgavke)?



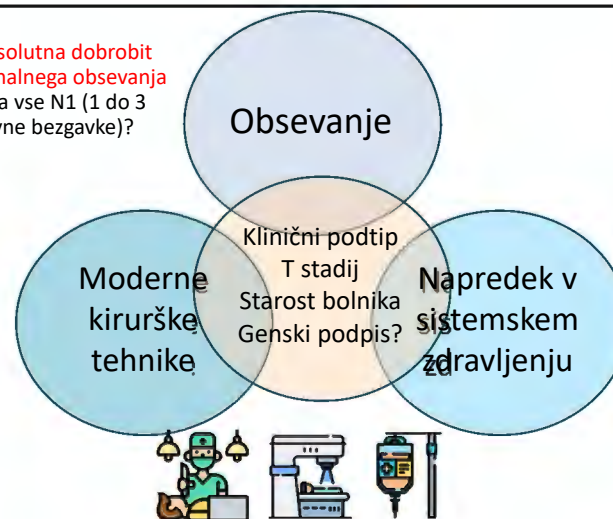
Obsevanje



Sistemska  
zdravljenje



Ali je **absolutna dobrobit**  
**lokoregionalnega obsevanja**  
**enaka** za vse N1 (1 do 3  
pozitivne bezgavke)?



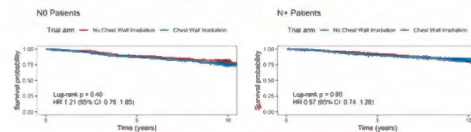
## BIG 2-04 MRC SUPREMO: Primarni cilj: 10-letno celokupno preživetje srednje tveganje ponovitve, po mastektomiji

- pT1/2pN1
- pT3pN0
- pT2pN0, G3 in/ali LVI
- N1 → zahtevana MRM (aksilarna disekcija)

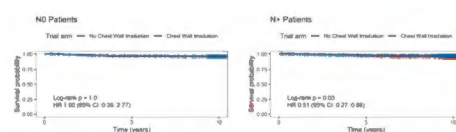
- Randomizacija: RT ali ne RT
- Srednji čas sledenja 9,6 let
- Brez razlike v celokupnem preživetju, brez razlik v stopnji lokoregionalne ponovitve



### Celokupno preživetje



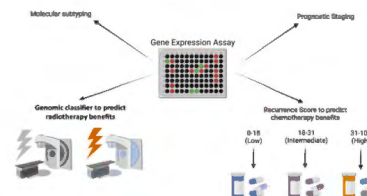
### Lokoregionalna ponovitev bolezni



Članek še ni objavljen

## TAILOR RT – prilagoditev obsevanja glede na izvid genskega podpisa

2018 → rezultati 2027



- pT1/2N1 or pT3N0
- Do 2 zavevka
- ER ≥ 1 % & HER2-
- Oncotype DX recurrence score ≤ 18

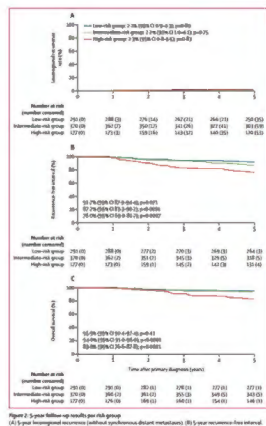
Clinicaltrials.gov  
Beyer et al, Biomedicine, 2022

## KAJ pa primarno sistemsko zdravljenje?

cT1-2N1  
N = 838  
5-letno sledenje

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Radiation therapy after breast conserving therapy | Radiation therapy after mastectomy |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Low-risk group</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                   |                                    |
| ypN0 (ALND)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Whole breast radiotherapy                         | -                                  |
| If SLNB before primary chemotherapy and no ALND (cN0), or if SLNB after primary chemotherapy and no ALND (ypN0)                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Whole breast radiotherapy                         | -                                  |
| <b>Intermediate-risk group</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                   |                                    |
| ypN1 (ALND)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Whole breast radiotherapy                         | Chest wall radiotherapy            |
| If SLNB before primary chemotherapy and no ALND (cN1), or if SLNB after primary chemotherapy and no ALND (ypN1)                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Whole breast radiotherapy                         | Chest wall radiotherapy            |
| If SLNB before primary chemotherapy and no ALND (cN1), or if SLNB after primary chemotherapy and no ALND (ypN1)                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Whole breast radiotherapy                         | Chest wall radiotherapy            |
| <b>High-risk group</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                   |                                    |
| ypN2-3 (ALND)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Whole breast radiotherapy                         | Chest wall radiotherapy            |
| If SLNB before primary chemotherapy and no ALND (cN2-3), or if SLNB after primary chemotherapy and no ALND (ypN2-3)                                                                                                                                                                                                                                                                             | Whole breast radiotherapy                         | Chest wall radiotherapy            |
| ALND with lymph node dissection. SLNB without lymph node dissection. *Risk factor: grade 3, lymphovascular invasion, tumor size more than 3 cm. If ALND was omitted in the intermediate-risk or high-risk group, radiotherapy of the axilla level I and II was recommended. Radiotherapy of the axilla level I and II after ALND, and radiotherapy of the internal mammary chain were optional. |                                                   |                                    |

Table 1: Study guideline with risk groups based on locoregional recurrence risk, and locoregional radiotherapy recommendations



RAPCHEM; BOOG  
2010-03, de Wild et al,  
Lancet Oncol 2022

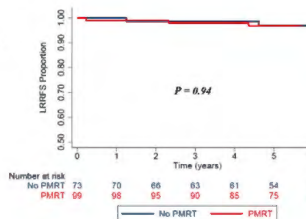
De-eskalacija  
lokoregionalnega  
zdravljenja pri cT1-cT2  
cN1 (na osnovi  
odgovora na primarno  
sistemsko zdravljenje)

Prilagoditev volumnov  
RT glede na low,  
intermediate & high  
risk.

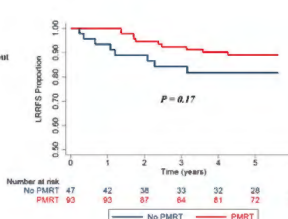
## HER2-pozitivni tumorji (Tryphaena, NeoSphere)

N = 312 pN+; 55 % ypN0

A) Patients with  
nodal pCR



B) Patients without  
nodal pCR



Post-mastectomy radiation therapy in HER-2 positive breast cancer after primary systemic therapy: Pooled analysis of TRYPHAENA and NeoSphere trials

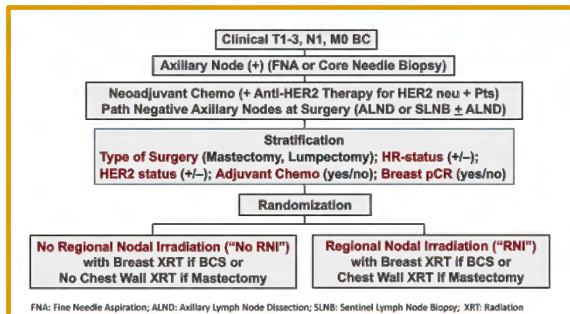
Omran Saifi<sup>1</sup>, Bachir Bachir<sup>2</sup>, Joseph Panoff<sup>3</sup>, Philip Poortmans<sup>4,5</sup>, Youssef H. Zeidan<sup>1,6,7</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, Mount Sinai, Jacksonville, FL, USA; <sup>2</sup>Faculty of Medicine, American University of Beirut, Beirut, Lebanon; <sup>3</sup>Department of Radiation Oncology, Baptist Health of South Florida, Miami, FL, USA; <sup>4</sup>Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands; <sup>5</sup>University of Antwerp, Faculty of Bioscience Engineering, Antwerp, Belgium; <sup>6</sup>Department of Radiation Oncology, Baptist Health of South Florida, Miami, FL, USA; <sup>7</sup>Department of Radiation Oncology, Baptist Health of South Florida, Miami, FL, USA



**NSABP B-51/RTOG 1304 - PRIMARNI CILJ:** ocena, ali obsevanje prsne stene/dojke + regionalnih bezgavčnih lož, pri bolnicah s cT1-3cN1 rakom dojke, pri katerih je bil ugotovljen popolni nodalni odgovor (ypN0) po primarni sistemski terapiji, podaljša čas do (invazivne) ponovitve bolezni.

- N = 1641
- 772 RT, 784 brez RT bezgavčnih lož



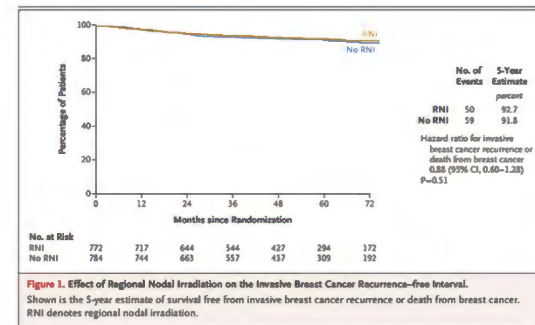
## NSABP B-51/RTOG 1304

|               | RT bezgavk | Brez RT bezgavk |
|---------------|------------|-----------------|
| Starost       | 52         | 52              |
| cT1-2         | 82 %       | 80 %            |
| Tumorektomija | 58 %       | 58 %            |
| SNB           | 56 %       | 55 %            |
| TNBC          | 23 %       | 21 %            |
| HR+ HER2-     | 20 %       | 22 %            |
| HR- HER2+     | 24 %       | 25 %            |
| HR+ HER2+     | 33 %       | 31 %            |
| pCR tumorja   | 78 %       | 78 %            |

**TNBC ali HER2+ → 79 %**  
Srednji čas sledenja 59,5 m.

109 dogodkov (primarni cilj; 50 RT, 59 brez RT).  
RT: QA review

- Brez razlik glede na primarne in sekundarne cilje raziskave.
- G4 toksičnost 0,5 % (RT bezgavk) proti 0,1 % (brez RT bezgavk).
- Možne razlike med kliničnimi podtipi raka dojke.



## ZAKLJUČKI

VSI bolniki s pozitivnimi bezgavkami ne potrebujejo obsevanja bezgavčnih lož (potrebujejo pa obsevanje dojke, v kolikor je bila narejena ohranitvena operacija)

Tveganje za pojav neželenih učinkov ≥ G3 je lahko enako ali višje od koristi postoperativne RT (npr. nezmožnost tehnike globokega zadržanega vdiha)

V bodoče bo tudi obsevanje pri cN+ vodil genski podpis (TAILOR RT)

Po primarnem kirurškem zdravljenju in pN1: RT bezgavčnih lož lahko opustimo pri določeni skupini bolnikov s tumorji nizkega (in srednjega?) tveganja in N+.

Po primarnem sistemskem zdravljenju in cN1 → ypN0: obsevanje področnih bezgavčnih lož ne izboljša izvide zdravljenja (možne razlike med kliničnimi podtipi).



Vsi bolniki s pozitivnimi pazdušnimi  
bezgavkami NE potrebujejo obsevanja



PROTI

Andreja Gojković Horvat

12.6.2025

Priporočila podprta s podatki najvišjega nivoja

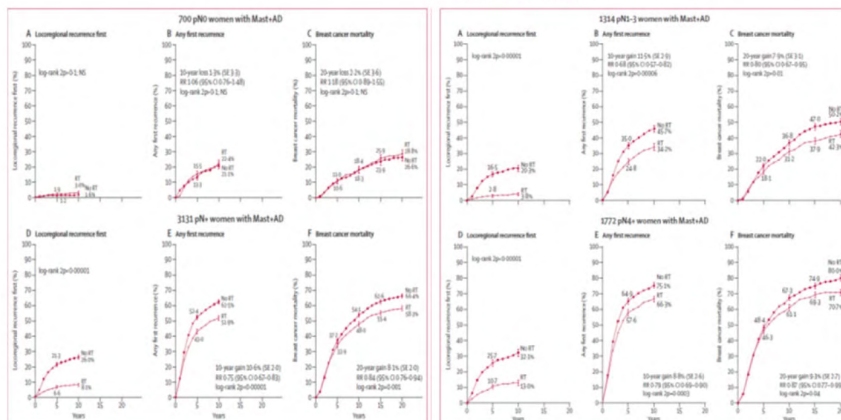
- EBCTCG metaanaliza 2014
- NCIC-CTG MA.20
- EORTC 22922/10952
- (DBCG- IMN1,2)
- EBCTCG metaanaliza 2023



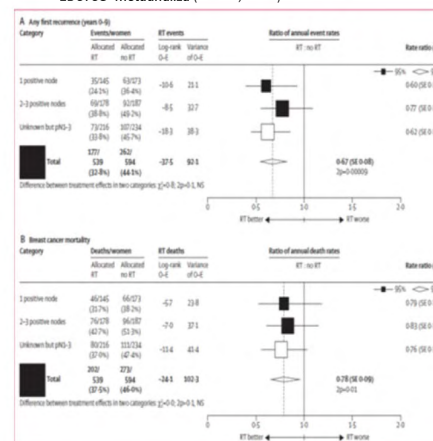
EBCTCG metaanaliza (Lancet, 2014)

Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery  
on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality:  
meta-analysis of individual patient data for 8135 women in  
22 randomised trials

DOI:10.1016/S0140-6736(14)61310-5



EBCTCG- metaanaliza (Lancet, 2014)



- raziskave med 1964 - 86, > 90 % bolnic sistemsko zdravljenje (KT- CMF, tamoksifen)

- lokoregionalno obsevanje po mastektomiji in disekciji pazdušnih bezgavk statistično značilno zmanjša katerokoli ponovitev in smrtnost zaradi Ca dojke s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami

- če se prepreči 1,5 katerekoli ponovitve v 10 letih po obsevanju, se prepreči 1 smrt zaradi ca dojke v 20 letih



## MA.20



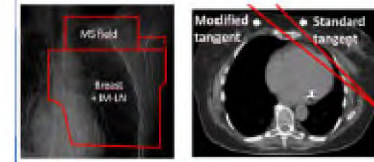
### Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer

Timothy J. Whelan, B.M., B.Ch., Ivo A. Olivetto, M.D., Wendy R. Parulekar, M.D., Ida Ackerman, M.D., Boon H. Chua, M.B., B.S., Ph.D., Abdenour Nabid, M.D., Katherine A. Vallis, M.B., B.S., Ph.D., Julia R. White, M.D., Pierre Rousseau, M.D., Andre Fortin, M.D., Lori J. Pierce, M.D., Lee Manchul, M.D., Susan Chafe, M.D., Maureen C. Nolan, M.D., Peter Craighead, M.D., Julie Bowen, M.D., David R. McCready, M.D., Kathleen I. Pritchard, M.D., Karen Gelmon, M.D., Yvonne Murray, B.Sc., Judy-Anne W. Chapman, Ph.D., Blingshu E. Chen, Ph.D., and Mark N. Levine, M.D., for the MA.20 Study Investigators\*

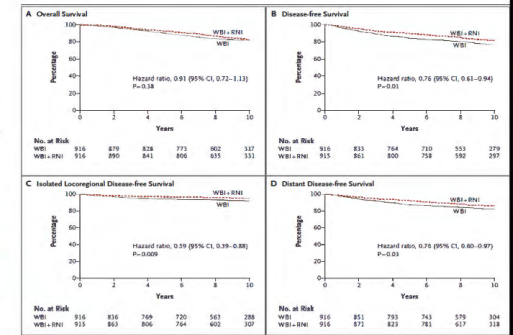
1832 bolnic med marcem 2000 in februarjem 2007, BCS, visokorizične N0, N+ ( 90% bolnic N+)  
Dejavniki za večjo verjetnost ponovitve: tu  $\geq 5$  cm, tu  $\geq 2$  cm in <10 bzg in vsaj 1 od faktorjev: G3, LVI, ER-.  
Disekcija I ali II nivo ob SNB+, sistemska th (KT, HT)

### Randomizacija

BCS → RT dojke (916)  
RT dojke+RT bzg lož (SCL, IMN) (916)

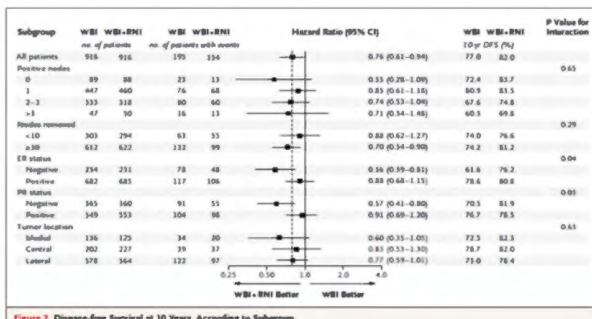


### MA.20



### • 10 let F-U:

|     | BCS+RT dojke | BCS+RT dojke+ bzg | p    |
|-----|--------------|-------------------|------|
| OS  | 81,8%        | 82,8%             | 0,38 |
| DFS | 77%          | 82%               | 0,01 |



Poop. obsevanje dojke in regionalnih bezgavčnih lož je statistično značilno izboljšalo preživetje brez boleznih vendar brez vpliva na celotno preživetje.

### EORTC 22922-10925, NEJM 2015

#### ORIGINAL ARTICLE

### Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer

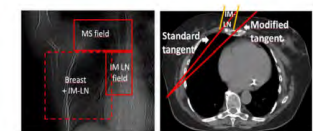
P.M. Poortmans, S. Collette, C. Kirkove, E. Van Limbergen, V. Budach, H. Struikmans, L. Collette, A. Fourquet, P. Maingon, M. Valli, K. De Winter, S. Mametz, J. Barillot, L. Scandolano, E. Vonk, C. Rodenhuis, H. Marriagla, N. Weidner, G. van Tschoven, C. Glanzmann, A. Kuten, R. Arragada, H. Bartelink, and W. Van den Bogaert, for the EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups\*

4004 bolnice med julijem 1996 in januarjem 2004, TU centralno ali medialno v dojki ne glede na prizadetost bzg, lateralni TU s N+ (stadij I-III; le 56% bolnic N+)

OP- BCS ali mastektomija in ax. disekcija

### Randomizacija

OP → RT dojke/prsne stene (2002)  
RT dojke/prsne stene in bzg lož (SCL, IMN) (2002)



## Rezultati- 10 let F-U (1. analiza):

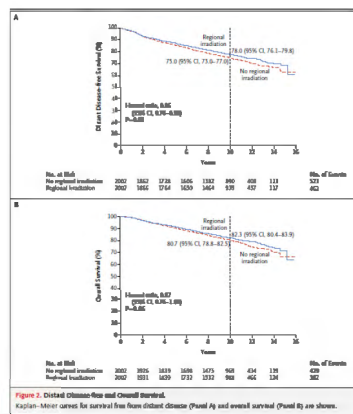
OS RT dojka/p.s. 80,7%  
RT d/p.s.+bzg 82,3%  $P=0,06$

DFS RT dojka/p.s. 72,1%  
RT d/p.s.+bzg 69,1%  $P=0,04$

distant-DFS RT dojka/p.s. 78%  
RT d/p.s.+bzg 75%  $P=0,02$

smrtnost zaradi Ca dojke  
RT dojka/p.s. 14,4%  
RT d/p.s.+bzg 12,5%  $P=0,02$

Poop. obsevanje regionalnih bezgavčnih lož kaže mejni vpliv na celotno preživetje, statistično značilno izboljša preživetje brez bolezni in razsaja, zmanjša umrljivost zaradi Ca dojke.



## Rezultati- 15 let F-U (2. analiza):

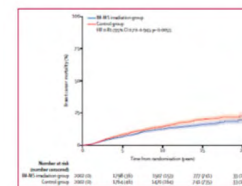
OS RT dojka/p.s. 70,9%  
RT d/p.s.+bzg 73,1%  $P=0,36$

DFS RT dojka/p.s. 59,9%  
RT d/p.s.+bzg 60,8%  $P=0,18$

distant-DFS RT dojka/p.s. 68,2%  
RT d/p.s.+bzg 70%  $P=0,18$

ponovitev Ca dojke  
RT dojka/p.s. 27,1%  
RT d/p.s.+bzg 24,5%  $P=0,024$

smrtnost zaradi Ca dojke  
RT dojka/p.s. 19,8%  
RT d/p.s.+bzg 16,0%  $P=0,0055$



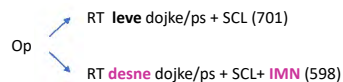
Poop. obsevanje regionalnih bezgavčnih lož statistično značilno zniža smrtnost in ponovitev zaradi Ca dojke brez vpliva na celotno preživetje in smrtnost, ki ni povezana s Ca dojke.

DBCG, JCO 2022

## Internal Mammary Node Irradiation in Patients With Node-Positive Early Breast Cancer: Fifteen-Year Results From the Danish Breast Cancer Group Internal Mammary Node Study

Lars B. J. Thorsen, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Jens Overgaard, MD, DMSc<sup>1,2</sup>, Louise W. Munkhøj, MD, PhD<sup>3</sup>, Martin Wang, MD<sup>4</sup>, Lone Overgaard, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Mette B. Petersen, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Mette W. Munkhøj, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Mette Overgaard, MD, PhD<sup>1,2</sup>, and Olegeir Wibe Ørstavik, MD, PhD<sup>1,2</sup>, on behalf of the DBCG Radiotherapy Committee

Nacionalna, prospektivna kohortna raziskava, vključevanje med 2003-2007, 3089 bolnic z zgodnjim Ca dojke s pozitivnimi pazdušnimi bzg po BCS/ mastektomiji in pazdušni disekciji.



Prva analiza po 8 letih pokaže statistično značilno izboljšano celotno preživetje v roki z obsevanimi parasternalnimi bzg. ( $P=0,005$ )

DBCG, JCO 2022

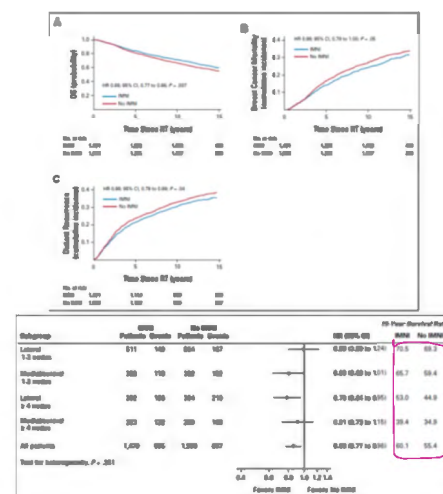
## Druga analiza- 15 letni rezultati:

OS IMN 60,1%  
brez IMN 55,4%  $P=0,007$

distant-DFS  
IMN 64,4%  
brez IMN 61,4%  $P=0,04$

smrtnost zaradi Ca dojke  
IMN 31,7%  
brez IMN 33,9%  $P=0,05$

Pri bolnicah z zgodnjim Ca dojke s N+ poop. obsevanje parasternalnih bzg zmanjša tveganje za pojav oddaljenih zasevov in smrti zaradi Ca dojke in izboljša celotno preživetje.

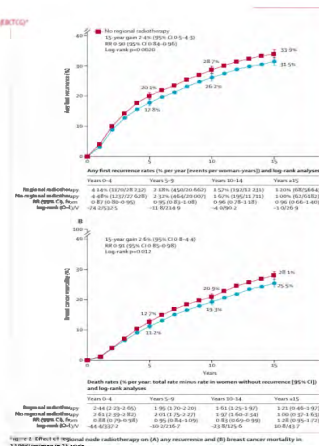


## EBCTCG metaanaliza (Lancet, 2023)

- 16 raziskav z začetkom med 1961–2008, ki so preučevale učinek RT bzg lož
- ločena analiza glede na RT tehnike (v 6 desetletjih velik napredek)
- „stare“ raziskave 1961–78 (8 raziskav)
- „nove“ raziskave 1989–2008 (8 raziskav, 12167 bolnic)
- F-U 15 let

### Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)\*



## EBCTCG metaanaliza (Lancet, 2023)

- V „novih“ raziskavah (12167 udeležencev) RT regionalnih bezgavčnih lož statistično značilno zniža ponovitev raka, predvsem oddaljeno ( $p = 0,0022$ )
- RT statistično značilno zniža smrtnost zaradi Ca dojke ( $p = 0,0010$ ) brez večjega vpliva na ostalo smrtnost ( $p = 0,63$ )
- RT statistično značilno izboljša celotno preživetje ( $p = 0,0022$ )

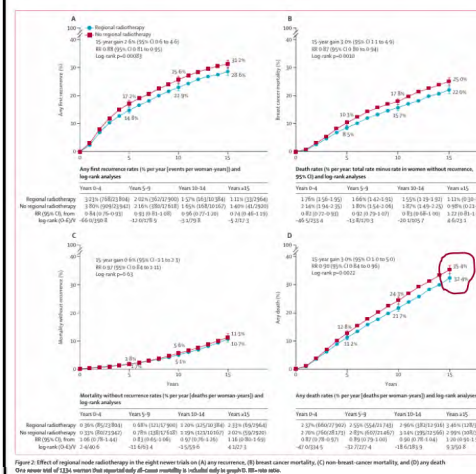


Figure 2 Effect of regional node radiotherapy on (A) any recurrence, (B) breast cancer mortality, (C) non-breast cancer mortality, and (D) any death. One source out of 124 women that reported only all-cause mortality is included only in graph D. HR=rate ratio.

- 15-letna absolutna dobrobit regionalne RT na ponovitev in smrtnost zaradi Ca dojke (tabela)

Obsevanje regionalnih bezgavčnih lož statistično značilno zniža umrljivost zaradi Ca dojke in celotno umrljivost v „novih“ raziskavah, ne pa v „starih“, kar je odraz naprednejših radioterapevtskih tehnik.

|                                | Regional radiotherapy | No regional radiotherapy | Gain from regional radiotherapy |
|--------------------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------------|
| <b>Any recurrence</b>          |                       |                          |                                 |
| pN0                            | 19.0%                 | 21.3%                    | 2.3%                            |
| pN1-3                          | 25.6%                 | 28.5%                    | 2.9%                            |
| pN4+                           | 46.8%                 | 51.1%                    | 4.3%                            |
| <b>Breast cancer mortality</b> |                       |                          |                                 |
| pN0                            | 10.9%                 | 12.5%                    | 1.6%                            |
| pN1-3                          | 20.3%                 | 23.0%                    | 2.7%                            |
| pN4+                           | 40.5%                 | 45.0%                    | 4.5%                            |

Data are 15-year cumulative risks. The overall rate ratios (RRs) for any recurrence (RR=0.88; figure 3) and breast cancer mortality (0.87; figure 3) were applied to annual rates of any recurrence and breast cancer mortality in the trials, averaged over treatment groups (there was no significant heterogeneity in the proportional reductions [RRs] for any recurrence and breast cancer mortality). pN0=pathologically node negative. pN1-3=one to three involved axillary lymph nodes. pN4+=four or more involved axillary lymph nodes.

Table 2: Absolute effect of regional node radiotherapy on 15-year risk of any recurrence and breast cancer mortality by nodal status in 10 833 women in the seven newer trials with data on recurrence

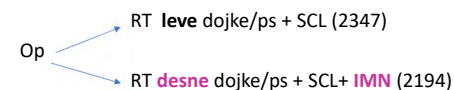
## DBCG IMN2

(The Lancet Reg Health- Europe 2025)

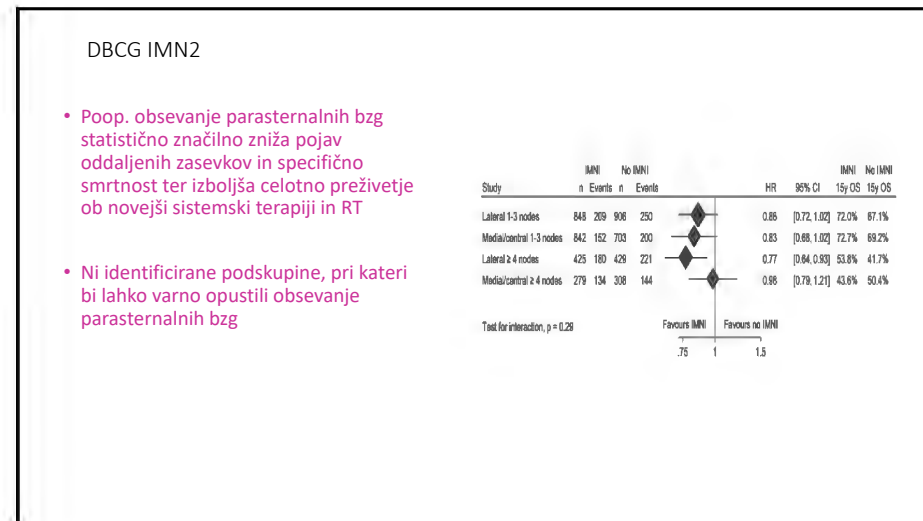
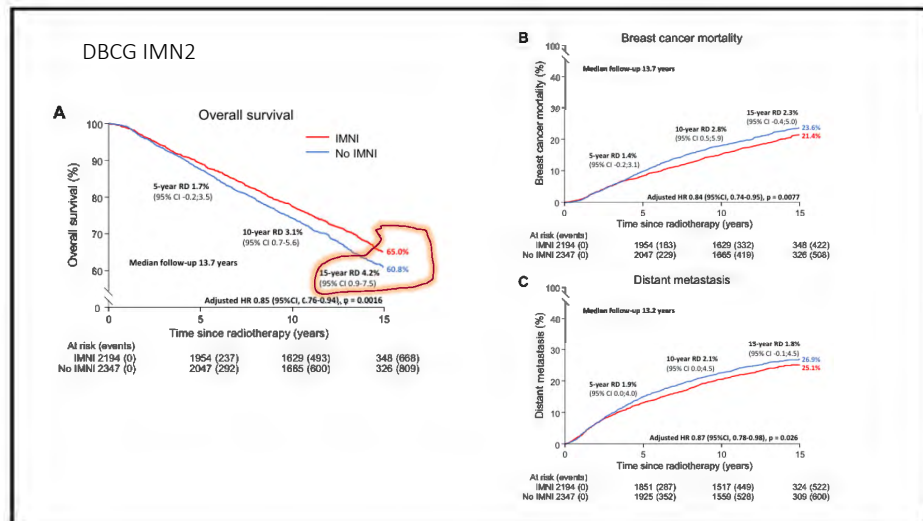
### Internal mammary node irradiation in 4541 node-positive breast cancer patients treated with newer systemic therapies and 3D-based radiotherapy (DBCG IMN2): a prospective, nationwide, population-based cohort study

Anders W. Møller, MSc, PhD, Lars B. J. Thomsen, MSc, PhD, Louise W. Mathiesen, MSc, PhD, Anne M. Madsen, MSc, PhD, L. H. Madsen, MSc, PhD, Mette H. Nielsen, MSc, PhD, Trine Tønnesen, MSc, PhD, Jens Overgaard, MSc, PhD, and Birgitte V. Jørgensen, MSc, PhD on behalf of the DBCG RT Committee

- Vključevanje med januar 2007- maj 2014



- KT antraciklini, taksani; trastuzumab; aromatazni inhibitor
- 15- letni rezultati



## Povzetek:

- Dopolnilno obsevanje regionalnih bezgavčnih lož pri bolnicah s pozitivnimi pazdušnimi bzg pomembno zniža pojav oddaljenih zasevkov, smrtnost zaradi Ca dojke in izboljša celotno preživetje
- Brez vpliva na smrtnost, ki ni povezana s Ca dojke
- Stroškovno učinkovito zdravljenje
- Prospektivni raziskavi RAPHCHEM in NSABP B-51 (zgodnji Ca dojke s cN1 in NAKT) s (pre)kratkim obdobjem spremljanja, da bi na osnovi njunih rezultatov spreminjali dosedanje smernice

# Priporočila za obsevanje pri zgodnjem raku dojk

Jasenska Gugić  
Ljubljana, 12.6.2025

## Indikacije za dopolnilno obsevanje

### Indikacije za obsevanje:

- ✓ ohranitvena operacija
- ✓ katerakoli operacija zaradi T3-T4 raka dojk in/ali makroskopsko pozitivne bezgavke ( $\geq$  pN1,  $\geq$  ypN1)
- ✓ dodatno po mastektomiji: R1 resekcija, rob  $< 1$  mm in drugi dejavniki tveganja za ponovitev

### Ev. opustitev obsevanja\*:

- ✓ starost  $\geq 65$  let
- ✓ hormonsko odvisen rak (predpisana hormonska terapija)
- ✓ pT1-T2 ( $\leq 3$  cm), pN0

\* slabša 10-letna lokalna kontrola (10 % vs 1 %)

## Kontraindikacije za obsevanje (niso absolutne)

- ✓ nosečnost
- ✓ aktivne bolezni vezivnega tkiva, npr. skleroderma
- ✓ srčni spodbujevalnik v obsevalnem polju
- ✓ heterozigotna ATM mutacija pri mlajših bolnicah, mutacije PTCH1, RB1, NF-1, p53
- ✓ predhodno obsevanje dojke ali prsnega koša

## Interval do obsevanja in/ali sočasno zdravljenje

### ✓ Po operaciji, brez dopolnilnega sistemskega zdravljenja:

- ✓ 4–8 tednov oz. po zacelitvi operativne rane

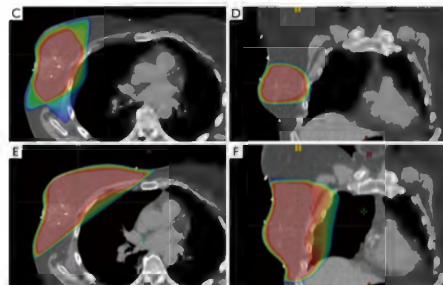
### ✓ Dopolnilno **sistemsko zdravljenje**:

- ✓ **KT z antraciklini ali taksani**: 3–4 tedne po končani KT (največ 6 mesecev po operaciji)
- ✓ **KT po shemi CMF**: po končani KT
- ✓ **KT s kapecitabinom**: sočasno zdravljenje ni priporočeno
- ✓ **antiHER-2 (trastuzumab, pertuzumab), kombinacija T-DM1**: sočasno
- ✓ **olaparib**: sočasno zdravljenje ni priporočeno
- ✓ **CDK 4/6 inhibitorji**: sočasno zdravljenje ni priporočeno



## Izbira obsevalnega volumna

- ✓ Delno obsevanje dojke - obsevanje ležišča tumorja z varnostnim robom po ohranitveni operaciji, v primeru zelo nizkega tveganja za ponovitve
- ✓ Obsevanje **celotne dojke**
- ✓ Obsevanje **prsne stene**



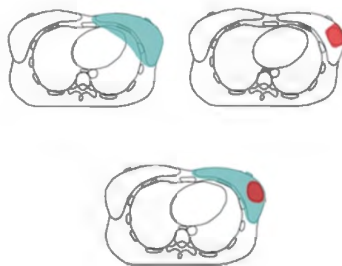
## Delno obsevanje dojke

- ✓ luminalni podtip
- ✓ ne-lobularni tip
- ✓ pT1-2 ( $\leq 3$  cm)
- ✓ pN0
- ✓ G1-G2
- ✓ brez LVI
- ✓ starost  $\geq 50$  let
- ✓ unifokalna lezija
- ✓ robovi  $> 2$  mm
- ✓ brez NAKT
- ✓ BRCA-neg

## Dodatek doze na ležišče tumorja

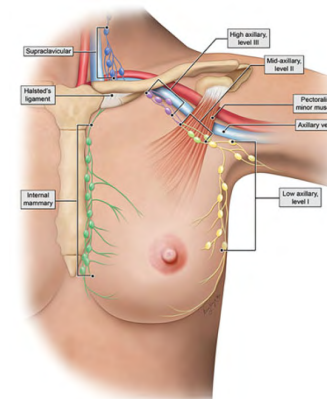
- ✓ starost  $\leq 50$  let
- ✓ starost  $> 50$  let z vsaj enim dejavnikom tveganja:
  - ✓ bližnji rob resekcije
  - ✓ G3
  - ✓ trojno negativen tumor
  - ✓ obsežna DCIS komponenta
  - ✓ LVI
  - ✓ pN+
  - ✓ multicentrični ali multifokalni tumorji
  - ✓ po neoadjuvantni terapiji (v primeru ypT+, ypN+)
- ✓ pri ostalih bolnicah je odločitev o dodatku doze individualna

- ✓ Zaporeden ali sočasen dodatek doze:



## Obsevanje bezgavčnih lož

- ✓ primarno zdravljenje z **operacijo**
- ✓ primarno **sistemsco** zdravljenje
  - ✓ izhodiščni klinični stadij
  - ✓ deeskalacija na osnovi odgovora na zdravljenje?



## Obsevanje bezgavčnih lož – primarno zdravljenje z operacijo

| nivo 1 in 2 |     |   |     |   | nivo 3 in 4*, IMN**                                 |
|-------------|-----|---|-----|---|-----------------------------------------------------|
| cN0         | SNB | → | pN+ | → | AD ali RT                                           |
|             |     |   | pN0 | → | Brez dodatnega lokalnega zdravljenja bezgavčnih lož |
| cN1         | AD  | → | pN+ | → | RT                                                  |

\* prisotnost dejavnikov tveganja: LVI, ECE, ne-luminalni-A tumorji, G3, srednje ali visoko tveganje na podlagi genskega podpisa

\*\* centralni in medialni tumorji ter dejavniki tveganja za ponovitev, npr: ≥ pT3, mlajše bolnice (tudi pT2), LVI, G3, HR-

✓ **opustitev disekcije** pazduhe, v kolikor je načrtovano **obsevanje** - po ohranitveni operaciji, ev. po mastektomiji (za slednje manj podatkov)  
 ✓ obsevanje samo nivojev 1 in 2, po **Z0011 ali IBCSG 2301** kriterijih: cT1-T2, cN0, pT1 pN1 (mi, 1-2), HR+, brez NAKT.  
 ✓ **AMAROS** kriteriji: cT1-T2, cN0, pN1 (1-2), brez NAKT

## Obsevanje bezgavčnih lož – primarno sistemsko zdravljenje

| nivo 1 in 2 |   |      |     |   | nivo 3 in 4*, IMN** |
|-------------|---|------|-----|---|---------------------|
| cN0         | → | ycN0 | SNB | → | ypN+                |
|             |   |      |     | → | ypN0                |
| cN+         | → | ycN0 | TAD | → | ypN+                |
|             |   |      |     | → | ypN0                |
| cN+         | → | ycN+ | AD  | → | ypN+                |
|             |   |      |     | → | ypN0                |

yp(ITC) → opustitev AD; yp(mi) → individualna odločitev; ypN1 → AD

✓ Upoštevamo značilnosti tumorja oz. obseg bolezni **pred začetkom sistemskega zdravljenja**. Možna je **de-eskalacija lokalnega zdravljenja** glede na odgovor tumorja in bezgavk na primarno sistemsko zdravljenje.  
 ✓ cT1-cT2 cN1 → ypT0 ypN0 (pCR) → **opustitev obsevanja?**

\* prisotnost dejavnikov tveganja: LVI, ECE, ne-luminalni-A tumorji, G3, srednje ali visoko tveganje na podlagi genskega podpisa  
 \*\* centralni in medialni tumorji ter dejavniki tveganja za ponovitev, npr: ≥ pT3, mlajše bolnice (tudi pT2), LVI, G3, HR-

## Predpis doze

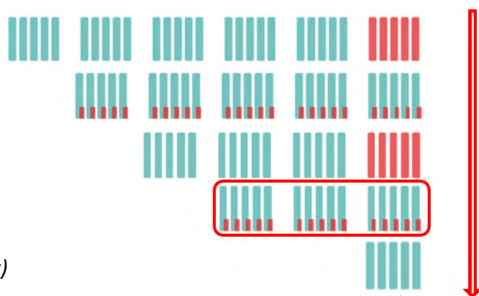
Zmerna **hipofrakcionacija**:  
 40,05 Gy (15 x 2,67 Gy)

**Zaporedni dodatek** doze:  
 5-8 frakcij, običajno po 2 Gy

**Sočasen dodatek** doze ob zmerni  
 hipofr.: 45,75 Gy do 53,00 Gy  
 (15 x 3,02 Gy do 15 x 3,53 Gy)

**Ultrahipofrakcionacija**: 26 Gy (5 x 5,2 Gy)

**Delno obsevanje**: 40,05 Gy (15 x 2,67 Gy)  
 26 -30 Gy (5 x 5,2 – 6 Gy)



Hvala za pozornost!

# Ali lahko opustimo antracikline v zdravljenju ZRD? NE

Srečanje senološke sekcije

12. junij 2025

dr. Erika Matos, dr. med.

## Uvod



- RD je heterogena bolezen v številnih pogledih, tudi glede potrebe po vrsti dopolnilnega zdravljenja.
- Glede na učinkovita tarčna zdravila, ki jih imamo za nekatere podtipе RD, je v zadnjih letih vse bolj aktualno vprašanje, katere bolnice potrebujejo dopolnilno citostatsko zdravljenje, posebej zdravljenje na osnovi antraciklinov.
  - Predvsem HR poz. ZRD, za katerega imamo sedaj dokaze o učinkovitosti dveh zaviralcev CDK4/6.
- Ostaja dilemma:
  - Ali lahko pri bolnicah s HR poz. ZRD nizkega stadija (stadij I, IIA), ki so primerne za dopolnilno zdravljenje z zaviralci CDK4/6 opustimo dopolnilno citostatsko zdravljenje?
  - Ali lahko pri bolnicah s HR poz. ZRD nizkega stadija opustimo citostatsko zdravljenje na osnovi antraciklinov in uporabimo ne-antraciklinsko shemo?
    - Ali to opustitev antraciklinske sheme varna (le) za tiste, ki izpolnjujejo kriterije za dopolnilno zdravljenje z zaviralci CDK4/6?

## Primer bolnice

49-letna, perimenopavzalna bolnica je imela odkrit rak dojke. Začetno zdravljenje: SNOLL.

Patohistološki izvid: IDC, 1,1 cm, G3, M2, ER 100%, PR 10%, HER2-neg, Ki-67 50%, 1/2 Inn+

Vprašanje:

- Kaj bi bolnici ponudili poleg RT v sklopu dopolnilnega zdravljenja?
- Ali si upamo opustiti antracikline, glede na to, da ji bomo predlagali zdravljenje z OFS + AI + iCDK4/6

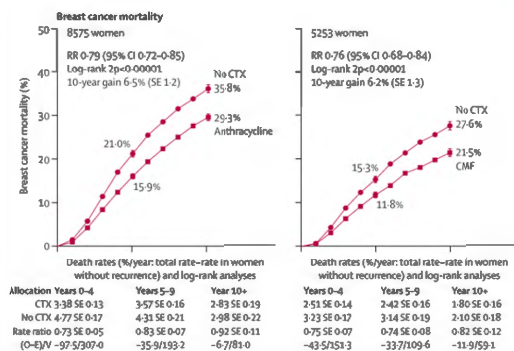
## Kemoterapija na osnovi antraciklinov in taksanov je najučinkovitejše dopolnilno zdravljenje raka dojke

dokazi, ki podpirajo uporabo kemoterapije na osnovi antraciklinov in taksanov

## 2012 EBCTCG meta-analysis

Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)



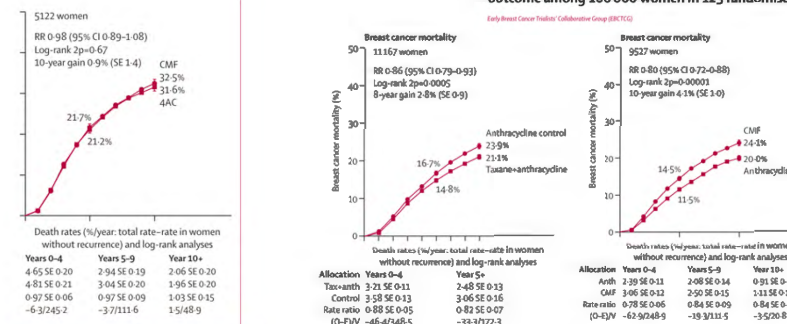
Shema CMF 6x ali AC/EC 4x vs brez KT: za 20-25% zmanjšana umrljivost zaradi RD

EBCTCG. 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

## 2012 EBCTCG meta-analysis

Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)



Shema CMF 6x in AC/EC 4x sta enakovredni

Dodatek takсанov/povečanje kumulativnega odmerka antraciklinov (6x) dodatno za 10 % -15 % zmanjša umrljivost za RD

EBCTCG. 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

## 2012 EBCTCG meta-analysis

Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)

- KT na osnovi antraciklinov in takсанov vs brez KT: za 40% zmanjšana umrljivost za RD v prvih 10 letih po diagnozi
- Meta-analiza potrjuje, da dopolnilna KT (na osnovi antraciklinov z ali brez takсанov):
  - Zmanjša tveganje za ponovitev bolezni in smrt zaradi RD
  - Zmanjšano tveganje je neodvisno od starosti bolnic (do starosti 70 let), drugih značilnosti tumorja/bolezni (HR+/-; N+/-, G, izraženi HER2)

EBCTCG. 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

## Zakaj se želimo izogniti antraciklinom?

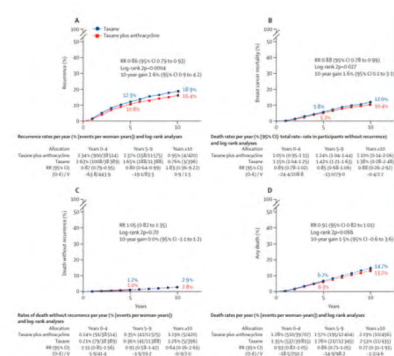


- Zdravljenje z antraciklini je povezano s tveganjem za:
  - Akutne, srednjeročne in predvsem dolgoročne kardiovaskularne zaplete – ireverzibilni
  - Tveganjem za razvoj sekundarne levkemije
- Zdravljenje s takسانی je povezano z:
  - Periferno polinevropatijo - ireverzibilna

Zlasti pri ženskah s tumorji z nizkim tveganjem za ponovitev, ki jih zdravimo z operacijo, pp radioterapijo, HT ( $\pm$  zaviralcem CDK4/6), koristi kemoterapije na osnovi antraciklinov in takсанov morda ne odtehta tveganj, ki jih prinaša, v primerjavi z manj intenzivno kemoterapijo (TC) ali sploh brez KT.

EBCTCG. 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

## Meta-analiza podatkov bolnikov, vključenih v raziskave primerjave učinkovitosti kemoterapije na osnovi taksanov z/ brez antraciklinov (TC 6x)



EBCTCG. Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. Lancet. 2023

### Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)\*

- Antraciklini plus taksani zmanjšajo tveganje za ponovitev RD (14 %) in umrljivost (12 %) vs taksani,
  - Absolutna dobrobit 2,6 % za ponovitev in 1,6 % za smrt (v 10 letih)
  - Umrljivost brez ponovitve RD se ne razlikuje
    - Ni bilo več KVS smrti
- Pojavnost sekundarne leukemije (AML) je bila višja v skupini z antraciklini (12 primerov (0,18 %) vs 2 primera (0,03 %)
  - To pomeni: 1 primer AML/700 zdravljenih

## Meta-analiza podatkov bolnikov, vključenih v raziskave primerjave učinkovitosti kemoterapije na osnovi taksanov z/ brez antraciklinov (TC 6x)

### Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials

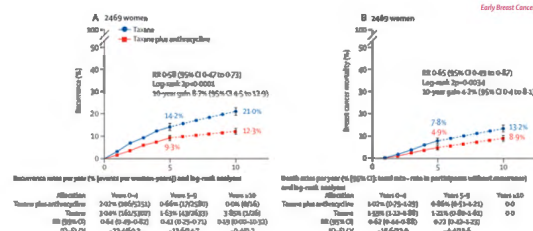
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)\*

- Niso ugotavljali pomembne razike glede drugih neželenih učinkov (upoštevali so samo G3 ali več):
  - Nevtropenija, FN, sepsa,
  - Nekoliko izrazitejša utrudljivost v skupini z antraciklini (7,0 % vs 3,6 %)\*
  - Pojavnost nevropatije ni bila višja v skupini TC-6x G3 ali več)\*
    - Pojavnost nevropatije G2 ali več nekoliko pogostejša v skupini TC (6,2 % vs 7,4 %)\*

\*podatki iz 2 v meta-analizo vključenih študij

EBCTCG. Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. Lancet. 2023

## Meta-analiza podatkov bolnikov, vključenih v raziskave primerjave učinkovitosti kemoterapije na osnovi taksanov z/ brez antraciklinov (TC 6x)



EBCTCG. Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. Lancet. 2023

### Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)\*

- Večjo dobrobit (zmanjšanje tveganja za ponovitev in umrljivost) prinaša sočasno zdravljenje z antraciklini in taksani (enak kumulativni odmerek) vs zaporedno:
  - Abs. zmanjšanje tveganja za ponovitev 8,7 %
  - Abs. zmanjšanje umrljivosti 4,2 % (v 10 letih)
  - QOL ni poročana

**Kemoterapija na osnovi antraciklinov in taksanov je učinkovitejša v primerjavi s shemo TC za visoko-rizični HR neg. RD.**

**Glede prednosti za nizko-rizični RD so podatki o dobiti antraciklinov manj trdni.**



## Združena analiza ABC\* študij

### Long-Term Follow-Up of the Anthracyclines in Early Breast Cancer Trials (USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 [NRG Oncology])

Authors: Charles E. Geyer Jr MD, Joanne L. Blum MD PhD, Gary Thomas PhD, Lisa Azzam PhD, Patricia J. Fero MD, Nicholas J. Robert MD, Judith C. Harlow MD, Steven A. Hudis MD, Norman W. Martin MD, Anthony M. S. Antoniou MD, and Norman W. Martin MD.   
 Publications: Journal of Clinical Oncology • Volume 42, Number 32 • https://doi.org/10.1200/JCO.2023.42.32.6462

- Cilj združene analize raziskav ABC (tri študije): Dokazati neinferiornost neantraciklinskega režima zdravljenja glede IDFS.
- Več kot 4000 bolnic, HER2 neg. RD
- TC 6x vs kemoterapija na osnovi antraciklinov in taksanov
- 2017 primarna analiza: ne uspe dokazati “neinferiornosti” neantraciklinskega režima v dopolnilnem zdravljenju RD.

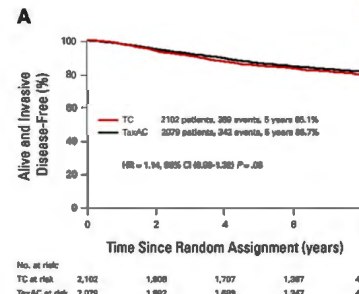
Geyer CE Jr et al. Long-Term Follow-Up of the Anthracyclines in Early Breast Cancer Trials (USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 [NRG Oncology]). JCO 2024.

\*ABC – Anthracyclines in eBC

## Združena analiza ABC\* študij

### Long-Term Follow-Up of the Anthracyclines in Early Breast Cancer Trials (USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 [NRG Oncology])

Authors: Charles E. Geyer Jr MD, Joanne L. Blum MD PhD, Gary Thomas PhD, Lisa Azzam PhD, Patricia J. Fero MD, Nicholas J. Robert MD, Judith C. Harlow MD, Steven A. Hudis MD, Norman W. Martin MD, Anthony M. S. Antoniou MD, and Norman W. Martin MD.   
 Publications: Journal of Clinical Oncology • Volume 42, Number 32 • https://doi.org/10.1200/JCO.2023.42.32.6462



- 2024 končna analiza:
- Primarni cilj – IDFS:
  - Neinferiornosti neantraciklinskega režima ne morejo potrditi.
- Sekundarni cilji – RFI (izključene tiste, ki niso umrle zaradi RD):
  - Učinkovitejši so antraciklini, učinkovitejši za HR neg. tumorje
  - OS: ni razlike (? Smrti nepovezane z RD)

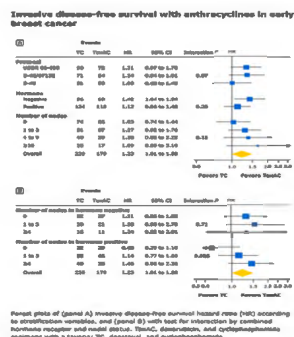
Geyer CE Jr et al. Long-Term Follow-Up of the Anthracyclines in Early Breast Cancer Trials (USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 [NRG Oncology]). JCO 2024.

\*ABC – Anthracyclines in eBC

## Eksploratorna analiza glede na status HR in prizadetost pazdušnih bezgavk

### Long-Term Follow-Up of the Anthracyclines in Early Breast Cancer Trials (USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 [NRG Oncology])

Authors: Charles E. Geyer Jr MD, Joanne L. Blum MD PhD, Gary Thomas PhD, Lisa Azzam PhD, Patricia J. Fero MD, Nicholas J. Robert MD, Judith C. Harlow MD, Steven A. Hudis MD, Norman W. Martin MD, Anthony M. S. Antoniou MD, and Norman W. Martin MD.   
 Publications: Journal of Clinical Oncology • Volume 42, Number 32 • https://doi.org/10.1200/JCO.2023.42.32.6462



- Prva analiza (2017):
  - nakazuje na korist antraciklinskega režima pri bolnicah s HR neg. tumorji in HR poz. z več kot 4 poz. bezgavkami.
- Končna analiza (2024):
  - antraciklinski režim ima prednost le v zdravljenju HR neg. tumorjev.
- V vseh treh raziskavah so bile antraciklinske sheme primerjane s TC 6x

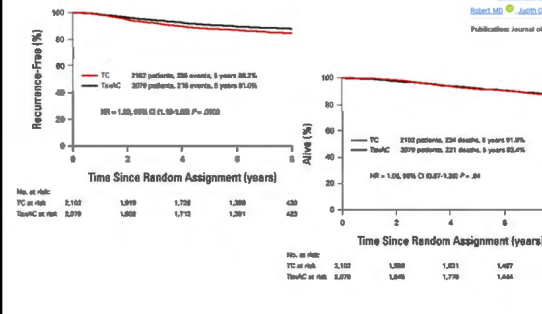
Geyer CE Jr et al. Long-Term Follow-Up of the Anthracyclines in Early Breast Cancer Trials (USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 [NRG Oncology]). JCO 2024.

\*ABC – Anthracyclines in eBC

## Zaključki združene analize

### Long-Term Follow-Up of the Anthracyclines in Early Breast Cancer Trials (USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 [NRG Oncology])

Authors: Charles E. Geyer Jr MD, Joanne L. Blum MD PhD, Gary Thomas PhD, Lisa Azzam PhD, Patricia J. Fero MD, Nicholas J. Robert MD, Judith C. Harlow MD, Steven A. Hudis MD, Norman W. Martin MD, Anthony M. S. Antoniou MD, and Norman W. Martin MD.   
 Publications: Journal of Clinical Oncology • Volume 42, Number 32 • https://doi.org/10.1200/JCO.2023.42.32.6462



- Analiza vzrokov smrti:
- 1 vs 7 levkemije
- 34 vs 62 smrti brez dokazane ponovitve RD

#### Zaključki avtorjev:

- Zmanjšanje tveganja za ponovitev ob zdravljenju z antraciklini je bilo izgubljeno zaradi smrti, ki niso bile povezane z RD
- TC 6x je lahko primeren za izbrane bolnice s HR poz. RD

Geyer CE Jr et al. Long-Term Follow-Up of the Anthracyclines in Early Breast Cancer Trials (USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 [NRG Oncology]). JCO 2024.

\*ABC – Anthracyclines in eBC

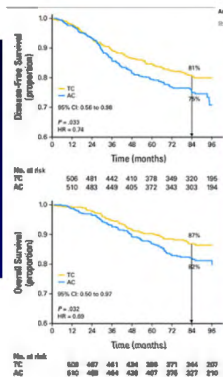
## US Oncology Research Trial 9735

### US Oncology: TC vs AC

|                          |                                |
|--------------------------|--------------------------------|
| Doxorubicin              | 60 mg/m <sup>2</sup> IV Day 1  |
| Cyclophosphamide         | 600 mg/m <sup>2</sup> IV Day 1 |
| Every 21 days x 4 cycles |                                |

|                          |                                |
|--------------------------|--------------------------------|
| Docetaxel                | 75 mg/m <sup>2</sup> IV Day 1  |
| Cyclophosphamide         | 600 mg/m <sup>2</sup> IV Day 1 |
| Every 21 days x 4 cycles |                                |



**Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735**

Authors: Zujewski, Jones, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(25):3321-3327. doi:10.1200/JCO.2008.18.4100

mFU: 7 let, n=1016

- TC 4x je učinkovitejša od AC 4x
  - DFS: 81 % vs 75 %;
  - HR 0.74; 95% CI 0.56 to 0.98, p=sig.
  - OS: 87 % vs 82 %;
  - HR 0.69; 95% CI, 0.50 to 0.97, p=sig.
- TC boljši, neodvisno od:
  - starosti bolnic,
  - Statusa HR
  - Statusa HER2.

Jones S et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *JCO* 2009.

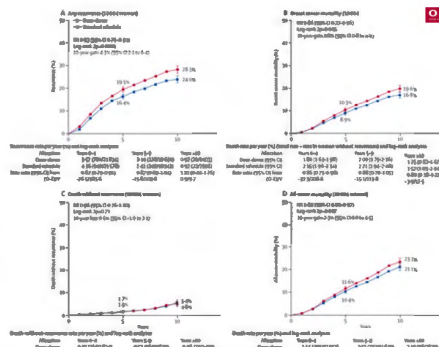
**Ne le vrsta kemoterapije, na učinkovitost vpliva tudi režim odmerjanja**

## Dozno gosti režim



**Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials**

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)\*



- Dozno intenzivno zdravljenje (2t, GCSF) zmanjša tveganje za ponovitev in zmanjša umrljivost zaradi RD vs standardno odmerjanje (3t)\*
  - 10-letno tveganje za ponovitev: 28,0 % vs 31,4 %
  - Abs. Dobrobit v 10 letih 4,3 %
  - Zamajšanje umrljivosti: 16,8 % vs 19,6 %
  - Abs. Dobrobit v 10 letih: 2,8 %
  - Takšen režim ni povezan po povečano umrljivostjo brez ponovitve RD

\*AC 4 x, paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) 4 x or AC4x, paclitaxel 12x (80 mg/m<sup>2</sup>)

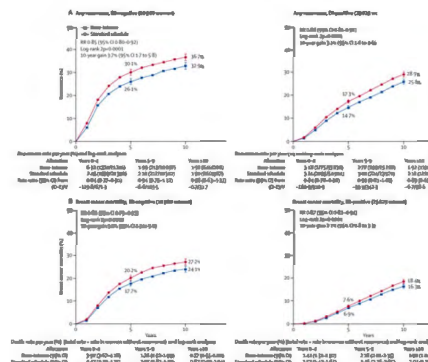
EBCTCG. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019.

## Dozno gosti režim



**Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials**

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)\*



- Dobrobit dozno gostega odmerjanja za vse podskupine bolnic:
  - Za HR poz. in HR neg.
  - Za N+ in N-
- Dozno gosto zdravljenje ni povezano z več neželenimi učinki:
  - KVS smrtnost ni povečana
  - Ni večje pojavnosti sekundarne levkemije
  - Levkopenija redkejša ob dozno gostem zdravljenju (GCSF)

EBCTCG. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019.

**Ali nam rezultat genskega podpisa tumorja lahko pomaga pri odločitvi o dobrobiti zdravljenja z dopolnilno kemoterapijo na osnovi antraciklinov?**

**Ali rezultat genske podpisa lahko pomaga pri odločitvi o dobrobiti antraciklinov?**

GS3-03: Impact of Anthracyclines in High Genomic Risk Node-Negative HR+/HER2- Breast Cancer  
Presenting Author(s): Nan Chen  
Abstract Number: SESS-813

Podanaliza 2528 bolnic, vključenih v TAILORx (Stadij I/II, NO, HRpoz/HER2-neg.) N=2,528, 437 zdravljenih z antraciklini in taksani; 2091 zdravljenih s TC.

|               | RS > 31      |      | HR, p                              |
|---------------|--------------|------|------------------------------------|
|               | antraciklini | TC   |                                    |
| DRFI (%)      | 97,5         | 89,4 | 0,27; 0,01 (sig)                   |
| DRFS (%)      | 96,5         | 88,3 | 0,45; 0,03                         |
| RFS (%)       | 94,6         | 86,6 | 0,45; 0,02                         |
| OS (%); 5 let | 97,7         | 92,5 | aHR 0.58, p = 0.22 (nakazan trend) |

**RS > 31 vs RS < 31**

- Bolnice z RS > 31: Zdravljenje z dopolnilno kemoterapijo na osnovi antraciklinov v kombinaciji s taksani je povezani z izboljšanim izходом.
- Pri RS < 31 shema TC (6x) verjetno ni slabša.

**Zaključek:**

Bolnice z ZRD, HR+/HER2- in visokim RS (> 31) imajo večjo korist od adj. zdravljenja z antraciklini kot od zdravljenja s TC. Genski podpis (rezultat RS) lahko zanseliveje napove korist antraciklinov kot drugi dejavniki, na primer status bezgavk.

Chen N, et al. Abstract GS3-03. SABCS

**Ali so antraciklini (še) ključni in nepogrešljivi citostatiki v dopolnilnem zdravljenju RD?**

- Režim, ki vključuje antracikline in taksane ima dokazano učinkovitost pri vseh podtipih RD
- TC režim je morda opcija za izbrane bolnice s HR-poz. tumorji in manjšim bremenom bolezni (Stadij II, majhno breme bolezni v bezgavkah), za katere je neinferiornost neantraciklinskega režima slabše opredeljena (heterogne ugotovitve).
- Nobena študija ni dokazala superiornosti TC pri katerem koli podtipu RD.
- Višji kumulativni odmerek antraciklinov v kombinaciji s taksani in dozna gosti režimi kažejo največjo učinkovitost. Zato se zdi današnja klinična praksa uporabe TC 4x vprašljiva in njena učinkovitost in zadostnost premalo podprta z dokazi.
- Če uporabimo ne-antraciklinski režim: TC 6x
- Raziskave, ki bi neposredno primerjala učinkovitost TC 4x vs TC 6x ni.
  - V navedenih meta-analizah je bila kot ne-antraciklinska shema vedno TC 6x.
- TC 4x bolje od AC/EC 4 x, slednje pa enakovredno CMF 6x.
  - Zato morda lahko zaključimo: TC 4x je bolje od CMF 6x.

**“Naša” bolnica**

49-letna, perimenopavzalna bolnica je imela odkrit rak dojke. Začetno zdravljenje: SNOLL. Patohistološki izvid: IDC, 1,1 cm, G3, M2, ER 100%, PR 10%, HER2-neg, Ki-67 50%, 1/2 Inn+

Si res upamo opustiti antracikline?



Anthracyclines in the treatment of early breast cancer friend or foe?  
Ana Tescic Vugar\*, Ketuaki Tiscobal<sup>1</sup>, Thalago Apollinario<sup>2</sup>, Petrina Cardoso<sup>3</sup>

**Can we spare Anthracyclines in EBC?**



Fig. 2. Trials comparing anthracyclines and non-anthracyclines based regimens.

Vugar AT et al. Anthracyclines in the treatment of early breast cancer friend or foe? Breast 2022; 65:67-76.

## Debata o antraciklinih – PROTI ("biti ali ne biti")



### Senološka sekcija

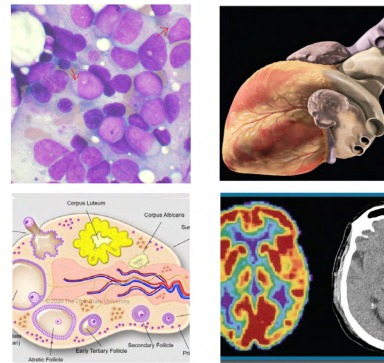
Doc. dr. Domen Ribnikar, dr. med.  
Sektor internistične onkologije  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Ljubljana, 12.6. 2025

DOXORUBICIN  
(ADRIAMYCIN)  
"RED DEVIL"



### Toksičnost antraciklinov

- kardiotoksičnost
- sekundarne levkemije
- neplodnost/zgodnja menopavza
- kognitivne motnje
- utrudljivost



### Kardiotoksičnost antraciklinov

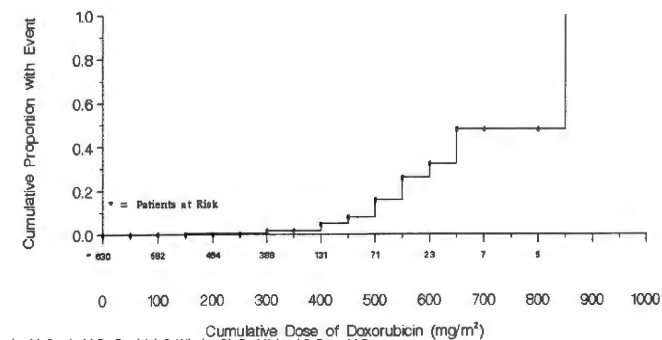
Table 1. Anthracycline Cumulative Lifetime Dose

| Anthracycline                 | Indication                                                                                                                                                                                         | Cumulative Lifetime Dose                                                                                              |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doxorubicin (Adriamycin)      | Bladder cancer, breast cancer, endometrial cancer, hepatoblastoma, leukemia, SCLC, lymphoma, multiple myeloma, neuroblastoma, osteosarcoma, ovarian cancer, prostate cancer, sarcoma, Wilms' tumor | 450 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                 |
| Liposomal doxorubicin (Doxil) | AIDS-KS, multiple myeloma, ovarian cancer                                                                                                                                                          | 550 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                 |
| D Daunorubicin (Cerubidine)   | Acute lymphoblastic leukemia<br>Acute myelogenous leukemia                                                                                                                                         | 400 mg/m <sup>2</sup> in adults receiving chest RT<br>550 mg/m <sup>2</sup> in patients with cardiotoxic risk factors |
| E Epirubicin (Ellence)        | Breast cancer, esophageal cancer (unlabeled), gastric cancer (unlabeled)                                                                                                                           | >900 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                |
| I Idarubicin (Idamycin)       | Acute myelogenous leukemia                                                                                                                                                                         | >160 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                |

AIDS-KS: AIDS-related Kaposi sarcoma; RT: radiation; SCLC: small cell lung cancer.  
Source: References 3-9.

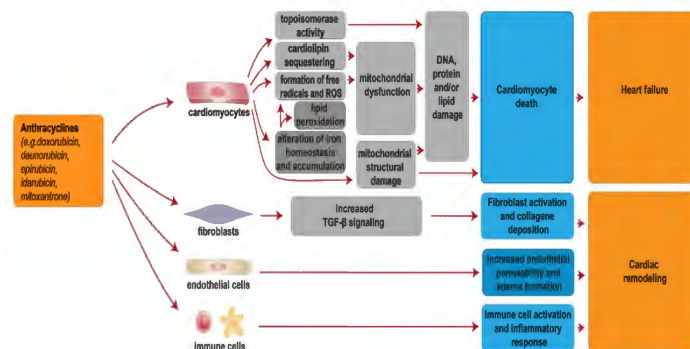
Janine Smith, BS, PharmD, BCPS, BCOP  
US Pharm. 2014;39(2):HS2-HS10

### Kongestivna bolezen srca pri bolnikih zdravljenih z doksorubicinom



Sandra M. Swain M.D., Fredrick S. Whaley Ph.D., Michael S. Ewer M.D.  
Cancer. Volume: 97, Issue: 11, Pages: 2869-2879, First published: 19 May 2003, DOI: (10.1002/cncr.11407)

## Molekularni mehanizem kardiotsičnosti antraciklinov in strategije kardioprotektivnosti



Marco Bruno Morelli, Chiara Bongiovanni, Silvia Da Pra, Carmen Milano, Francesca Sacchi, Mattia Lauriola, Gabriele D'Uva  
Volume 9 - 2022 |  
Frontiers Cardiovascular Med

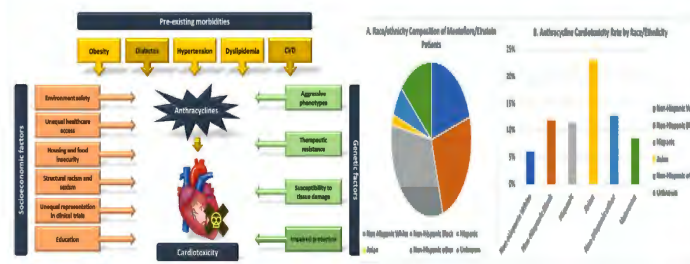
## Dejavniki tveganja za kardiotsičnost antraciklinov pri raku dojke: meta-analiza

Meilin Zhang<sup>1</sup>, Hongguang Yang<sup>1</sup>, Changcan Xu<sup>2</sup>, Feng Jin<sup>3,4</sup> and Ang Zhang<sup>1\*</sup>

|                                |                                               | P(%)           | p value   | z value | p value |
|--------------------------------|-----------------------------------------------|----------------|-----------|---------|---------|
| Trestuzumab use                | TABLE 3   Meta-analysis for AOC risk factors. | 2.84           | 2.49-3.22 | 39      | 0.13    |
|                                | Risk factors                                  | No. of studies |           |         |         |
| BMI                            | 3                                             | 1.18           | 0.98-1.43 | 77      | 0.01    |
| Hypertension                   | 5                                             | 2.95           | 1.75-4.97 | 86      | <0.0001 |
| DM                             | 3                                             | 1.39           | 1.20-1.61 | 42      | 0.18    |
| CAD                            | 3                                             | 2.17           | 1.50-3.15 | 51      | 0.13    |
| Metastasis                     | 3                                             | 1.91           | 1.17-3.11 | 89      | 0.0002  |
| Cumulative anthracyclines dose | 3                                             | 1.45           | 1.28-1.65 | 0       | 0.54    |

BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; CAD, coronary heart disease; OR, odds ratio; CI, confidence interval; P, Cochran Q test.

## Breme kardiotsičnosti antraciklinov glede na raso/etnično pripadnost



Biomedicines 2023, 11(8), 2286;  
https://doi.org/10.3390/biomedicines11082286

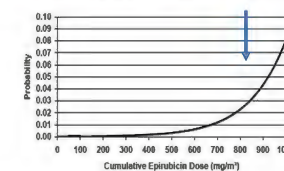
Zhang et al. Circulation. 2021;144:A13090

## Sekundarne levkemije

Povezanost s prejetim odmerkom antraciklinov  
Alkilirajoči agensi?

AML, MDS  
11q23 translokacija 'sine qua non'  
Multiple delecije in translokacije  
Limfoidne levkemije redke

Figure 6 Risk of AML/MDS in 7110 Patients Treated with Epirubicin

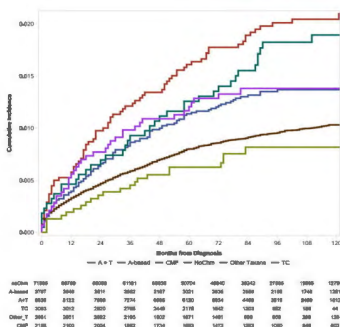


| Cumulative Probability of Developing AML/MDS     |                                                     |              |                         |                                                   |              |                         |                                                   |              |                         |                                                   |              |                         |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------|-------------------------|---------------------------------------------------|--------------|-------------------------|---------------------------------------------------|--------------|-------------------------|---------------------------------------------------|--------------|-------------------------|
| Cyclophosphamide Cumulative Dose (≤ 6,300 mg/m²) |                                                     |              |                         |                                                   |              |                         | Cyclophosphamide Cumulative Dose (> 6,300 mg/m²)  |              |                         |                                                   |              |                         |
| Years From Treatment Start                       | Epirubicin Cumulative Dose (≤ 720 mg/m²; n = 4,780) |              |                         | Epirubicin Cumulative Dose (> 720 mg/m²; n = 111) |              |                         | Epirubicin Cumulative Dose (≤ 720 mg/m²; n = 890) |              |                         | Epirubicin Cumulative Dose (> 720 mg/m²; n = 281) |              |                         |
|                                                  | %                                                   | 95% CI       | No. of Patients at Risk | %                                                 | 95% CI       | No. of Patients at Risk | %                                                 | 95% CI       | No. of Patients at Risk | %                                                 | 95% CI       | No. of Patients at Risk |
| 3                                                | 0.12                                                | 0.01 to 0.22 | 3,470                   | 0.00                                              | 0.00 to 0.00 | 71                      | 0.12                                              | 0.00 to 0.37 | 594                     | 4.37                                              | 1.69 to 7.05 | 169                     |
| 5                                                | 0.25                                                | 0.08 to 0.42 | 2,375                   | 2.38                                              | 0.00 to 6.99 | 40                      | 0.31                                              | 0.00 to 0.75 | 307                     | 4.97                                              | 2.06 to 7.87 | 55                      |
| 8                                                | 0.37                                                | 0.13 to 0.61 | 1,064                   | 2.38                                              | 0.00 to 6.99 | 23                      | 0.31                                              | 0.00 to 0.75 | 125                     | 4.97                                              | 2.06 to 7.87 | 15                      |

Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome.



## AML in MDS po adjuvantni kemoterapiji: populacijska raziskava starejših bolnic z rakom dojke



### Razmerje tveganj za AML

antraciklini vs brez KT  
1.70  
CMF vs brez KT 1.70  
Ni povečano tveganje  
za taksane

### Razmerje tveganj za MDS

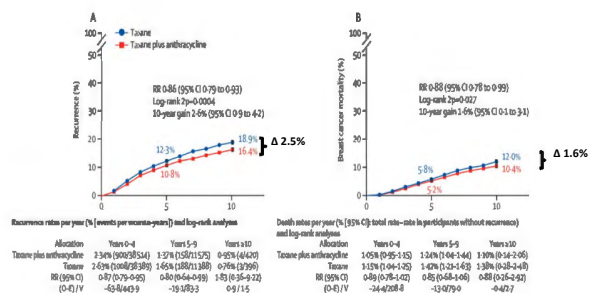
antraciklini vs brez KT  
2.18  
Ni povečano tveganje  
za taksane

Aron S. Rosenstock,<sup>1</sup> Jiangong Niu,<sup>2</sup> Sharon H. Giordano,<sup>1</sup> Hui Zhao,<sup>1</sup> Antonio C. Wolff,<sup>1</sup> and Mariana Chavez-MacGregor<sup>1</sup>

## Strategije za izogib toksičnosti antraciklinov

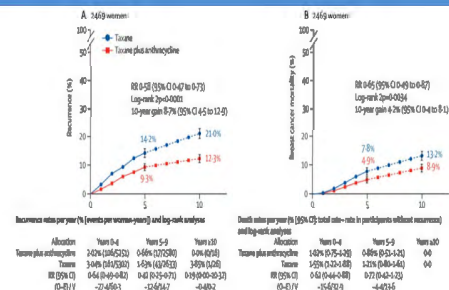
- Uporaba antraciklinov samo za bolnice, ki bodo imele od njih zanesljivo korist
- Uporaba antraciklinov samo pri bolnicah, ki bodo imele od njih zanesljivo korist in pri katerih obstaja manjše tveganje za toksičnost
- Uporaba drugih KT shem (taksani, CMF)

**EBCTCG 2023: Antracikline-vsebujoče sheme vs taksane-vsebujoče sheme za  
zgodnji/operabilni rak dojke: meta-analiza 100,000 bolnic iz 86 randomiziranih  
raziskav**



**EBCTCG 2023: Antracikline-vsebujoče sheme vs taksane-vsebujoče sheme za  
zgodnji/operabilni rak dojke: meta-analiza 100,000 bolnic iz 86 randomiziranih  
raziskav**

### Konkomitantni antraciklini/taksani/ciklofosamid vs TC shema



RT izboljšani, če:

<54 let  
ER-  
N+  
G3  
Her2-

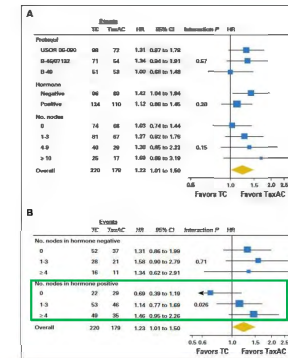
RT preko 1, če:

>54 let  
ER+  
N-  
G1-G2  
Her2 +

# ER+ RAK DOJK

Izpustitev antraciklinov

## Antraciklini-taksani vs taksani sami – pri ER+ pomembna interakcija z N statusom



ABC raziskave: TaxAC vs TC x 6

Blum, et al. J Clin Oncol 35: 2017

## ABC raziskave: IDFS glede na HR in nodalni status (celokupno RT 1.23, p=.04, DFS 88.2 vs 90.7, v prid TaxAC vs TC)

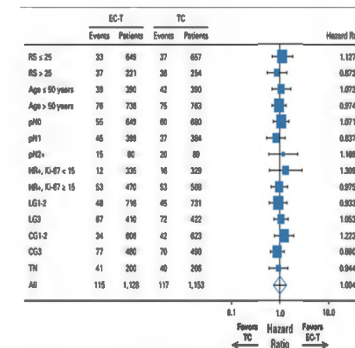
|                | N -<br>bolnice |     | dogodki |    | 4 letni       |               | RT (95% IZ) |                  |
|----------------|----------------|-----|---------|----|---------------|---------------|-------------|------------------|
|                | TaxAC          | TC  | TaxAC   | TC | IDFS<br>TaxAC | IDFS<br>Delta |             |                  |
|                | C              |     |         |    |               |               |             |                  |
|                | T              |     |         |    |               |               |             |                  |
| ER/PgR (-)     |                |     |         |    |               |               |             |                  |
| N-             | 459            | 488 | 37      | 52 | 89.5          | 87.0          | 2.5%        | 1.31 (0.86-1.99) |
| 1-3 N+         | 153            | 119 | 21      | 28 | 85.5          | 74.6          | 10.9%       | 1.58 (0.90-2.79) |
| 4+ N+          | 42             | 40  | 11      | 16 | 71.8          | 60.8          | 11.0%       | 1.34 (0.62-2.91) |
| ER ali PgR (+) |                |     |         |    |               |               |             |                  |
| N-             | 358            | 378 | 29      | 22 | 91.5          | 94.2          | -2.7%       | 0.69 (0.39-1.19) |
| 1-3 N+         | 771            | 789 | 46      | 53 | 94.3          | 92.3          | 2.0%        | 1.14 (0.77-1.69) |
| 4 N+           | 279            | 280 | 35      | 49 | 87.2          | 81.4          | 5.8%        | 1.46 (0.95-2.26) |

Z dovoljenjem J. O'Shaughnessy, 2016; modificirano od Blum et al. J Clin Oncol 2017

## West German raziskava Plan B: Dopolnilna KT z EC-T ali TC pri HER-2 – zgodnjem raku dojk

5-letni izidi zdravljenja enaki za obe shemi

TC (x6) je učinkovita in varna možnost dopolnilne KT za bolnice s HER-2 – zgodnjim rakom dojke (pN0 in genomsko visoko rizičen rak ali pN1 bolezni in genomsko intermedijarno do visoko rizičen rak)



West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer; JCO 2019

## ER+ HER2 – ca

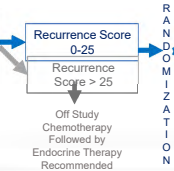
### dojk

**Genomsko tveganje za odločitev o adjuvantni KT**

**RxPONDER: A Clinical Trial Rx for Positive Node, Endocrine Responsive Breast Cancer**

#### Key Entry Criteria

- Women age  $\geq$  18 yrs
- ER and/or PR  $\geq$  1%, HER2-breast cancer with 1-3 LN+ without distant metastasis



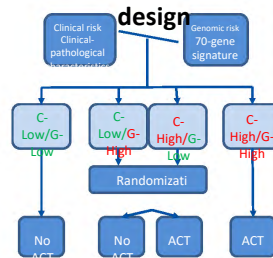
R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
Z  
A  
T  
I  
O  
N  
N = 5,000 pts

Arm 1:  
Chemotherapy  
Followed by  
Endocrine Therapy  
Arm 2:  
Endocrine Therapy  
Alone

Kalinsky (2021) N Engl J Med 2021; 385:2336-2347

## MINDACT

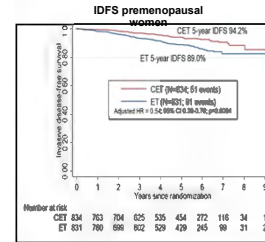
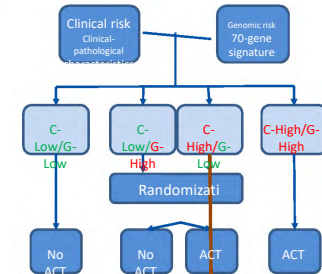
MINDACT trial design



Cardoso (2016) NEJM;375:717-729;  
Piccart (2021) Lancet Oncol. 2021; 22:476-488

## Premenopavzne bolnice imajo večji benefit

- Pre menopavzne bolnice z RS med 0 in 25 so imele benefit KT  
54% bolnic prejelo antracikline
- 46% zmanjšanje tveganja za oddaljen relaps; benefit je bil viden pri vseh podskupinah premenopavznih bolnic
- 53% zmanjšanje tveganja za smrt;
- 1 poz. bezg vs 2-3 poz. bezg. – enak benefit ~5%

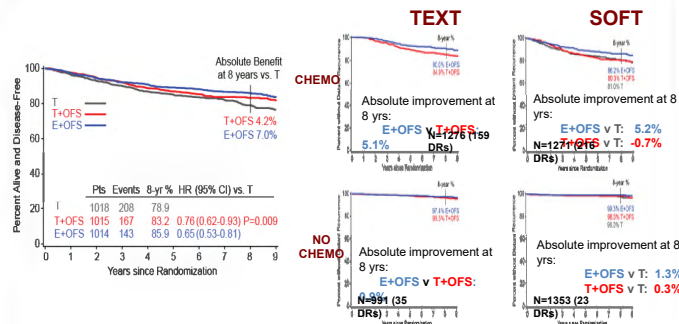


Kalinsky, et al N Engl J Med 2021; 385:2336-2347  
DOI: 10.1056/NEJMoa2108873

ER+ HER2- N1 bolezen

Bolnice pod 50 let: KT vs brez KT  
93.6% vs 88.6% [5% benefit za KT]

## SOFT in TEXT raziskavi: 8-letni rezultati: OFS+AI signifikantno izboljšajo čas do oddaljene ponovitve

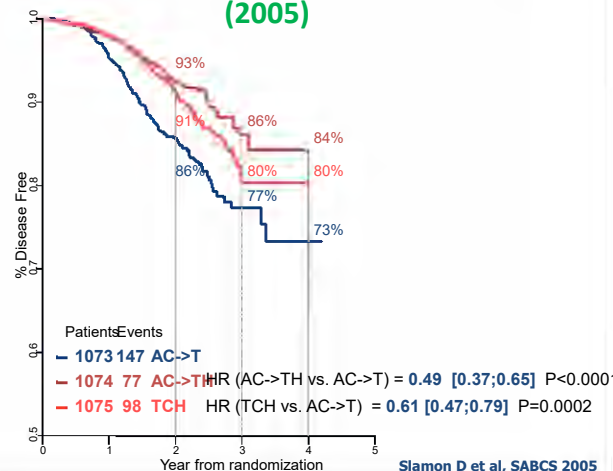


## TROJNO NEGATIVEN RAK DOJK

Izpustitev antraciklinov



## BCIRG 006: čas do prvega oddaljenega razsoja (2005)



## Trastuzumab in pertuzumab v neoadjuvantnem zdravljenju

| Raziskava | Shema                              | Faza/št. bolnikov | pCR                        | Izid bolezni                 |
|-----------|------------------------------------|-------------------|----------------------------|------------------------------|
| NOAH      | KT +/- H                           | II/235            | 43% vs 58%                 | RT 0.64                      |
| TRYPHAENA | FEC-THP<br>FECHP-THP<br>TCHP       | II/150            | 55%<br>56%<br>64%          | DFS 87-90%                   |
| TRAIN-2   | FEC-TCHP<br>TCHP                   |                   | 67% vs 68%                 | EFS 93%, OS 98% obe roki     |
| KRISTINE  | TDM-1P<br>TCHP                     | III/444           | 44%<br>55.7%               |                              |
| NeoSphere | TH [FEC H adj.]<br>THP<br>HP<br>TP | II/417            | 29%<br>45.8%<br>24%<br>17% | PFS 81%<br>86%<br>73%<br>73% |

Rezultati teh raziskav so pripomogli, da se je shema TCHP uveljavila kot novi standard v neoadjuvantnem zdravljenju.

Gianni, Lancet Oncol 2014.  
 Schneeweiss, Eur J Cancer 2018  
 Hurvitz Lancet Oncol 2018  
 Gianni, Lancet Oncol 2014  
 Sikov W. 2021 [https://doi.org/10.1007/978-3-030-88020-0\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-030-88020-0_6)

## Povzetek zdravljenja zgodnjega HER-2 pozitivnega raka dojke

### N- bolezen

#### Adjuvantno :

TH-> H

TCH->H

? TDM-1

#### Večji tumorji [>2cm]:

Neoadjuvantno TCHP -> HP

### N+ bolezen

Neoadjuvantno: TCHP ali shema z antraciklini

#### Adjuvantno:

pCR DA: HP

pCR NE: TDM-1

Neratinib , če visoko rizičen in ER+ rak dojke

Nosečnost: AC x 4 v 2. in/ali 3. trimestru (prekinemo do 36-37 tedna nosečnosti) nato TH ali THP po porodu

## Eliminacija antraciklinov bo zahtevala vključitev novih zdravil pri ER+ in TNRD

### Neodgovorjena vprašanja:

CDK4/6 zaviralci pri luminalni bolezni  
 Novejši ER zaviralci pri luminalni bolezni

ADCs - konjugati

Sacituzumab-govitekan [TROP2]

Datopotomab-derukstekan [TROP2]

Trastuzumab-derukstekan [HER2 low]

Kombinacije imunoterapevtikov

Vakcine

Ali lahko z vključevanjem več/dodatnih tarčnih zdravil opustimo antracikline ali celo KT pri vse več bolnicah?

Ali lahko z dodatnimi raziskavami farmakogenomike, genomike in metabolomike še dodatno individualiziramo zdravljenje?

Bodo ADCs imeli na dolgi rok manj (hudih) neželenih učinkov kot "klasična" KT?

Kakšna bo dolgoročna toksičnost imunoterapije pri raku dojke?



# Sistemsko zdravljenje zgodnjega HR+HER2- raka dojk

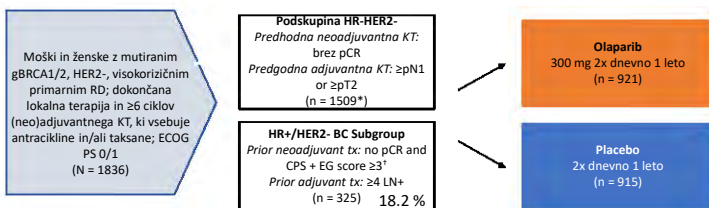
Simona Borštnar

12.6.2025

## Novosti v dopolnilnem sistemskeem zdravljenju HR+, HER 2- raka dojk

- Uvedba zaviralca PARP olapariba
- Uvedba zaviralcev od ciklina odvisnih kinaz abemacicliba in ribocikliba

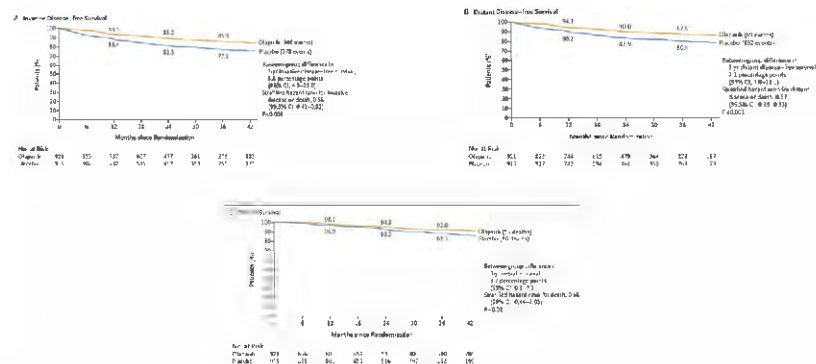
## OlympiA: Dopolnilna terapija z olaparibom pri bolnikih z rakom dojk z zarodno mutacijo genov BRCA1 ali BRCA2



**Primarni cilj:** preživetje brez invazivne ponovitve bolezni  
**Sekundarni cilj:** preživetje brez oddaljene ponovitve bolezni, celotno preživetje, varnost

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

## OlympiA: rezultati primarnega in sekundarnih ciljev

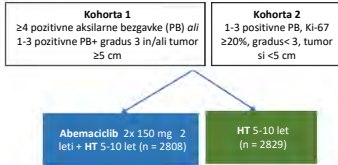


Tutt ANJ, and al. N Engl J Med. 2021 24;384(25):2394-2405.

Klinične raziskave z zaviralci CDK4/6 pri zgodnjem raku dojk s pozitivnimi rezultati

MONARCHE

Ženske ali moški z velikim tveganjem ponovitve, HR+/HER2- zgodnjega RD; dovoljena predhodna (neo)adjuvantna KT; pred ali pomenopavza; ni oddaljenih metastaz; ≤12 mesecev od operacije do randomizacije; ≤12 tednov ET (N = 5637)

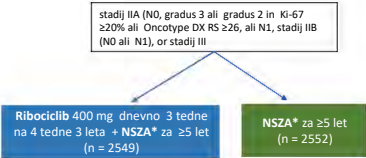


Primarni cilj: iDFS

Johnston SRD, et al. J Clin Oncol. 2020

NATALEE

Ženske v pred/postmenopavzi in moški s HR+/HER2- zgodnjim RD; dovoljena predhodnaET do 12 mesecev; predhodna (neo)adjuvantna KT dovoljena (N = 5101)

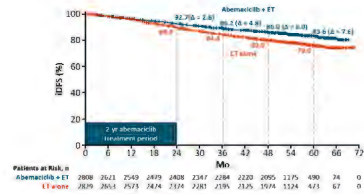


Primarni cilj: iDFS

Slamon D, et al. N Engl J Med 2024

Pozitivni rezultati raziskav z zaviralci pri zgodnjem raku dojk: iDFS

MONARCHE



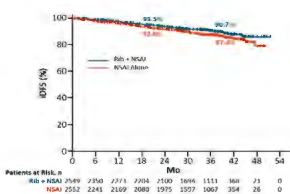
Absolutna razlika v 5 letih: 7.6%

HR: 0.680 (95% CI: 0.599-0.772;  
P < .001)

Johnston SRD, et al. J Clin Oncol. 2020

Rastogi P, et al. J Clin Oncol 2024

NATALEE



Absolutna razlika v 3 letih : 3.1%

HR: 0.749 (0.628-0.892;  
P = .0006)

Slamon D, et al. N Engl J Med 2024

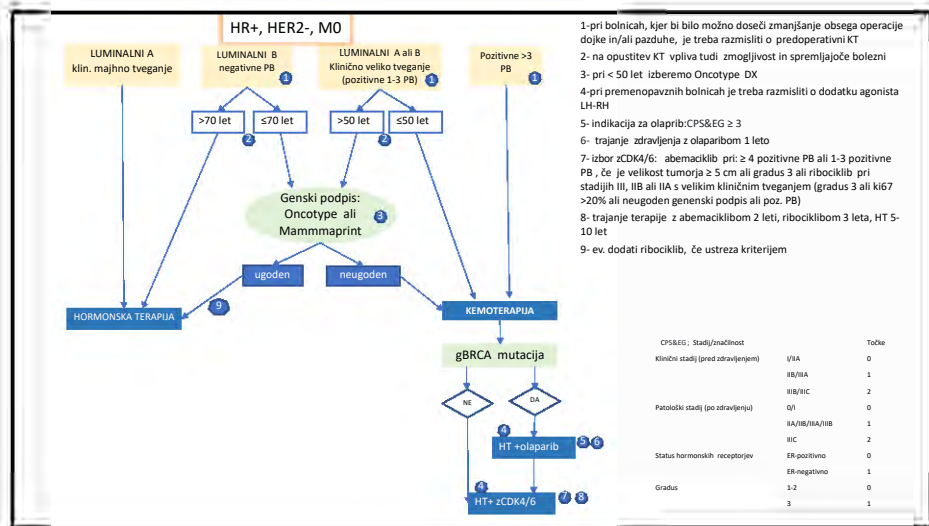
Hortobagyi, G.N. et al. Annals of Oncology, 2025

Razlika v populaciji bolnikov, ki sta jih vključevali zaziskavi NATALEE in monarchE

| Stage | TN(M0)  | NATALEE                                                        | monarchE        |
|-------|---------|----------------------------------------------------------------|-----------------|
| IA    | T1N0    |                                                                |                 |
| IB    | T0N1mi  |                                                                |                 |
|       | T1N1mi  |                                                                | G3 ali Ki67≥20% |
| IIA   | T0N1    |                                                                |                 |
|       | T1N1    |                                                                | G3 ali Ki67≥20% |
|       | T2N0    | G3 ali G2, Ki67≥20% ali veliko tveganje glede na genski podpis |                 |
| IIB   | T2N1    |                                                                | G3 ali Ki67≥20% |
|       | T3N0    |                                                                |                 |
| IIIA  | T0N2    |                                                                |                 |
|       | T1N2    |                                                                |                 |
|       | T2N2    |                                                                |                 |
|       | T3N1    |                                                                |                 |
|       | T3N2    |                                                                |                 |
| IIIB  | T4N0    |                                                                |                 |
|       | T4N1    |                                                                |                 |
|       | T4N2    |                                                                |                 |
| IIIC  | vsi TN3 |                                                                |                 |

Pri odločitvi upoštevamo molekularne značilnosti in klinično tveganje, ki upošteva gradus, velikost tumorja in status pazdušnih bezgavk

| Intrinzični podtip | Prilagoditev glede na patohistološke lastnosti                                                                            | Status bezgavk | Velikost in gradus   | Ocenjeno klinično tveganje ponovitve |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------|--------------------------------------|
| Luminalni A        | LUMINALNI A<br>◦ ER: pozitivni<br>◦ PR: >20%<br>◦ HER2: negativen<br>◦ Ki67< 10 %                                         | N0             | ≤3cm, G1             | MAJHNO                               |
|                    |                                                                                                                           |                | >3,1 cm, vsi gradusi | VELIKO                               |
|                    |                                                                                                                           |                | ≤2 cm, G2            | MAJHNO                               |
|                    |                                                                                                                           |                | >2,1 cm , G2 ali 3   | VELIKO                               |
| Luminalni B        | LUMINALNI B (HER2 negativni)<br>◦ ER: pozitivni<br>◦ Her2: negativen<br>◦ Ki67>30% ali PR<20%<br>◦ Neugoden genski podpis |                | ≤1 cm, G3            | MAJHNO                               |
|                    |                                                                                                                           |                | >1,1 cm, G3          | VELIKO                               |
|                    |                                                                                                                           | N1-3           | ≤2 cm, G1            | MAJHNO                               |
|                    |                                                                                                                           |                | >2,1 cm , G2 ali 3   | VELIKO                               |
|                    |                                                                                                                           | N>4            | vsi                  | VELIKO                               |



## LUMINALNI A in majhen obseg bolezni (stadij I) in/ali ugoden genski podpis

Samo HT:

- Predmenopavzne: tamoksifen 5 let
- Pomenopavzne: tamoksifen ali zaviralec aromataze (ZA) 5 let ali kombinacija 2-3 leta tamoksifen, 2-3 leta ZA

## LUMINALNI B in/ali velik obseg bolezni (stadij II ali III) in/ ali neugoden genski podpis

- KT nato HT:
  - Predmenopavzne:
    - KT in nato zavora delovanja jajčnikov + tamoksifen ali ZA;
    - podaljšanje HT na 10 ali 15 let glede na tveganje ponovitve in neželene učinke
  - Pomenopavzne:
    - KT in nato ZA +/- bisfosfonati (zoledronska kislina 4 mg i.v. na 6 mesecev 3 do 5 let ali peroralni bisfosfonati 2 do 3 leta ali denosumab 60 mg-s.c. na 6 mesecev 3 do 5 let);
    - podaljšanje HT na 10 ali 15 let glede na tveganje ponovitve in neželene učinke
- pri ≥ 4 pozitivnih pazdušnih bezgavkah ali 1-3 pozitivnih pazdušnih bezgavkah, če je velikost tumorja ≥ 5 cm ali gradus 3 se doda abemaciclib za 2 leti ali ribociklib za 3 leta, pri ostalih s stadijem III ali IIB in II A, če je prisoten gradus 3 ali ki67 >20% ali neugoden genski podpis se doda ribociklib za 3 leta
- pri bolnicah z zarodno mutacijo BRCA 1 ali 2 in oceno CPS&EG ≥ 3 se doda olaparib

# Sistemsko zdravljenje zgodnjega HR+HER2- raka dojk

Simona Borštnar

12. 6. 2025

## Novosti v zdravljenju zgodnjega HER2 pozitivnega raka

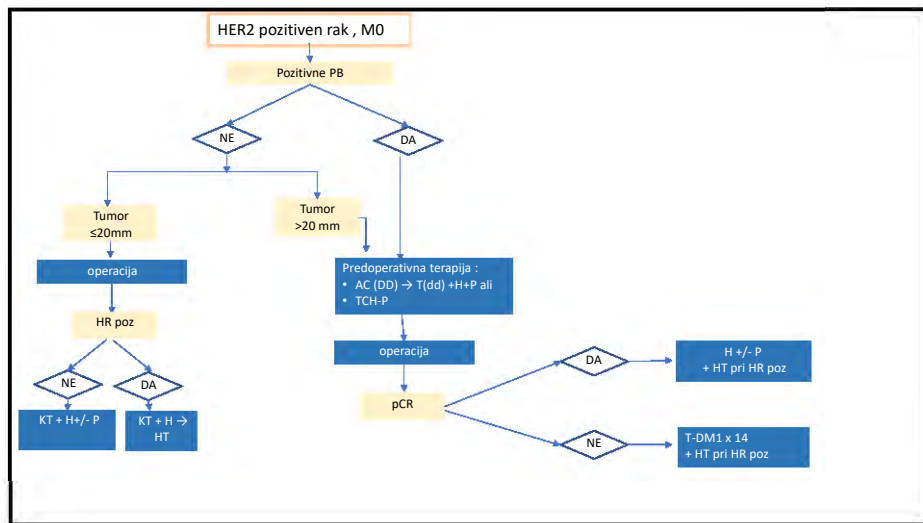
- Vsi bolniki, razen s stadijem pTaN0, potrebujejo anti-Her2 terapijo
- Kemoterapija se (še) ne opušta
- Vsi bolniki s stadijem II in III naj prejmejo neoadjuvantno terapijo
- Prilagoditev postneoadjuvantne terapije glede na odgovor
- Pri HR+ se vedno doda tudi hormonska terapija v post-neoadjuvantnem delu

## HER2+, HR-

- stadij I:
  - pri pT1a pN0 se dopolnilna terapija lahko opusti
  - pri pT1b pN0 paklitaksel tedensko x 12 in trastuzumab na 3 tedne 1 leto
  - Ostali stadija I : AC/EC na 3 tedne 4x nato paklitaksel 12x tedensko ali TC 6 x in trastuzumab +/-pertuzumab 1 leto na 3 tedne
- stadij II in III:
  - neoadjuvantna KT (antraciklini in taksani (dozno gosto ali EC/AC 4x na 3 tedne in paklitaksel 12x tedensko v kombinaciji s trastuzumabom in pertuzumabom ali kombinacija TCH-P (docetaksel + karboplatin , trastuzumab + pertuzumab na 3 tedne
    - Pri bolnikih s patološkim popolnim odgovorom nadaljevanje s trastuzumabom in pertuzumabom ali samo trastuzumabom v obliki infuzij ali subkutanih aplikacij na 3 tedne do skupno 1 leta
    - pri bolnikih z ostankom tumorja (brez patološkega popolnega odgovora) trastuzumab emtanzin (T-DM1) adjuvantno 14 ciklov na 3 tedne

## HER2+, HR+

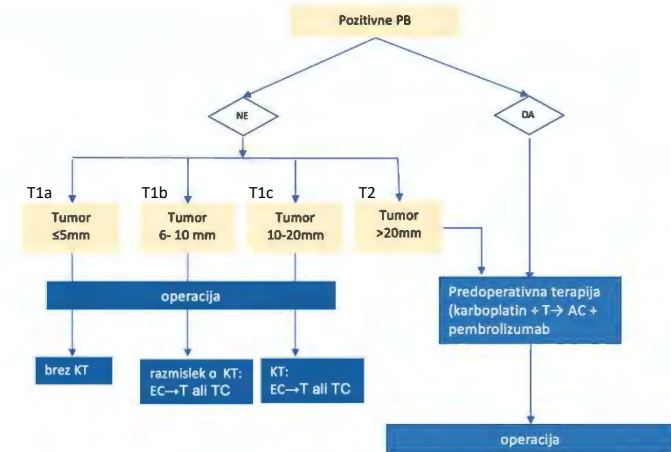
- Zdravljenje enako kot pri HR- HER2+
- HT po zaključeni KT, izbor glede na starost in menopavzni status





# ZGODNJE ZDRAVLJENJE TROJNO NEGATIVNEGA RAKA DOJK – PREDSTAVITEV PRENOVLJENIH PRIPOROČIL

Luka Dobovišek  
Onkološki inštitut Ljubljana



Stage I  
Typically as adjuvant  
therapy

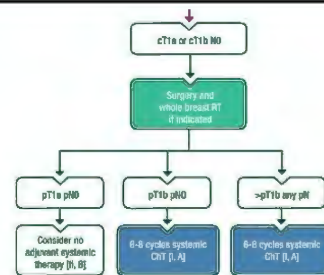
T1a Chemo—case by case

T1b TC or AC/EC chemo

T1c AC/T or TC chemo

Stage II  
Neoadjuvant therapy  
preferred

AC/T chemo<sup>a</sup> (For cT2 cN0,  
consider addition of  
pembrolizumab<sup>b</sup>)



T1b in T1a antraciklini?  
Toksičnost vs benefit?

Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials—USOR 06-090,  
NSABP B-46-1/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology)

Comparative Effectiveness of Adjuvant  
Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: A  
Network Meta-analysis

Speckl et al.

Understanding breast cancer complexity to  
improve patient outcomes: The St Gallen  
International Consensus Conference for the  
Primary Therapy of Individuals with Early  
Breast Cancer 2023

G. Curigliano<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141,142,143,144,145,146,147,148,149,150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161,162,163,164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181,182,183,184,185,186,187,188,189,190,191,192,193,194,195,196,197,198,199,200,201,202,203,204,205,206,207,208,209,210,211,212,213,214,215,216,217,218,219,220,221,222,223,224,225,226,227,228,229,230,231,232,233,234,235,236,237,238,239,240,241,242,243,244,245,246,247,248,249,250,251,252,253,254,255,256,257,258,259,260,261,262,263,264,265,266,267,268,269,270,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,281,282,283,284,285,286,287,288,289,290,291,292,293,294,295,296,297,298,299,300,301,302,303,304,305,306,307,308,309,310,311,312,313,314,315,316,317,318,319,320,321,322,323,324,325,326,327,328,329,330,331,332,333,334,335,336,337,338,339,340,341,342,343,344,345,346,347,348,349,350,351,352,353,354,355,356,357,358,359,360,361,362,363,364,365,366,367,368,369,370,371,372,373,374,375,376,377,378,379,380,381,382,383,384,385,386,387,388,389,390,391,392,393,394,395,396,397,398,399,400,401,402,403,404,405,406,407,408,409,410,411,412,413,414,415,416,417,418,419,420,421,422,423,424,425,426,427,428,429,430,431,432,433,434,435,436,437,438,439,440,441,442,443,444,445,446,447,448,449,450,451,452,453,454,455,456,457,458,459,460,461,462,463,464,465,466,467,468,469,470,471,472,473,474,475,476,477,478,479,480,481,482,483,484,485,486,487,488,489,490,491,492,493,494,495,496,497,498,499,500,501,502,503,504,505,506,507,508,509,510,511,512,513,514,515,516,517,518,519,520,521,522,523,524,525,526,527,528,529,530,531,532,533,534,535,536,537,538,539,540,541,542,543,544,545,546,547,548,549,550,551,552,553,554,555,556,557,558,559,560,561,562,563,564,565,566,567,568,569,570,571,572,573,574,575,576,577,578,579,580,581,582,583,584,585,586,587,588,589,590,591,592,593,594,595,596,597,598,599,600,601,602,603,604,605,606,607,608,609,610,611,612,613,614,615,616,617,618,619,620,621,622,623,624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635,636,637,638,639,640,641,642,643,644,645,646,647,648,649,650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663,664,665,666,667,668,669,670,671,672,673,674,675,676,677,678,679,680,681,682,683,684,685,686,687,688,689,690,691,692,693,694,695,696,697,698,699,700,701,702,703,704,705,706,707,708,709,710,711,712,713,714,715,716,717,718,719,720,721,722,723,724,725,726,727,728,729,730,731,732,733,734,735,736,737,738,739,740,741,742,743,744,745,746,747,748,749,750,751,752,753,754,755,756,757,758,759,760,761,762,763,764,765,766,767,768,769,770,771,772,773,774,775,776,777,778,779,780,781,782,783,784,785,786,787,788,789,790,791,792,793,794,795,796,797,798,799,800,801,802,803,804,805,806,807,808,809,810,811,812,813,814,815,816,817,818,819,820,821,822,823,824,825,826,827,828,829,830,831,832,833,834,835,836,837,838,839,840,841,842,843,844,845,846,847,848,849,850,851,852,853,854,855,856,857,858,859,860,861,862,863,864,865,866,867,868,869,870,871,872,873,874,875,876,877,878,879,880,881,882,883,884,885,886,887,888,889,890,891,892,893,894,895,896,897,898,899,900,901,902,903,904,905,906,907,908,909,910,911,912,913,914,915,916,917,918,919,920,921,922,923,924,925,926,927,928,929,930,931,932,933,934,935,936,937,938,939,940,941,942,943,944,945,946,947,948,949,950,951,952,953,954,955,956,957,958,959,960,961,962,963,964,965,966,967,968,969,970,971,972,973,974,975,976,977,978,979,980,981,982,983,984,985,986,987,988,989,990,991,992,993,994,995,996,997,998,999,1000</sup>

St Gallen Consensus Conference Participants 2023

Predoperativna terapija  
(karboplatin + T → AC +  
pembrolizumab)

operacija

# KEYNOTE-522

**A Overall Survival According to Treatment Group in the Intention-to-Treat Population**

**No. at Risk**

|                            | 0   | 6   | 12  | 18  | 24  | 30  | 36  | 42  | 48  | 54  | 60  | 66  | 72  | 78  | 84 |
|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Pembrolizumab+chemotherapy | 784 | 777 | 769 | 742 | 730 | 712 | 698 | 691 | 681 | 677 | 670 | 654 | 644 | 176 | 0  |
| Placebo+chemotherapy       | 390 | 389 | 385 | 366 | 354 | 345 | 336 | 325 | 311 | 318 | 317 | 300 | 199 | 82  | 0  |

**Hazard ratio for an event or death, 0.63 (95% CI, 0.43–0.93)**

**No. at Risk**

|                            | 0   | 6   | 12  | 18  | 24  | 30  | 36  | 42 | 48 | 54 | 60 | 66 | 72 | 78 | 84 |
|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Pembrolizumab+chemotherapy | 384 | 780 | 765 | 666 | 519 | 376 | 242 | 73 | 2  | 0  |    |    |    |    |    |
| Placebo+chemotherapy       | 390 | 380 | 380 | 337 | 264 | 186 | 116 | 35 | 1  | 0  |    |    |    |    |    |

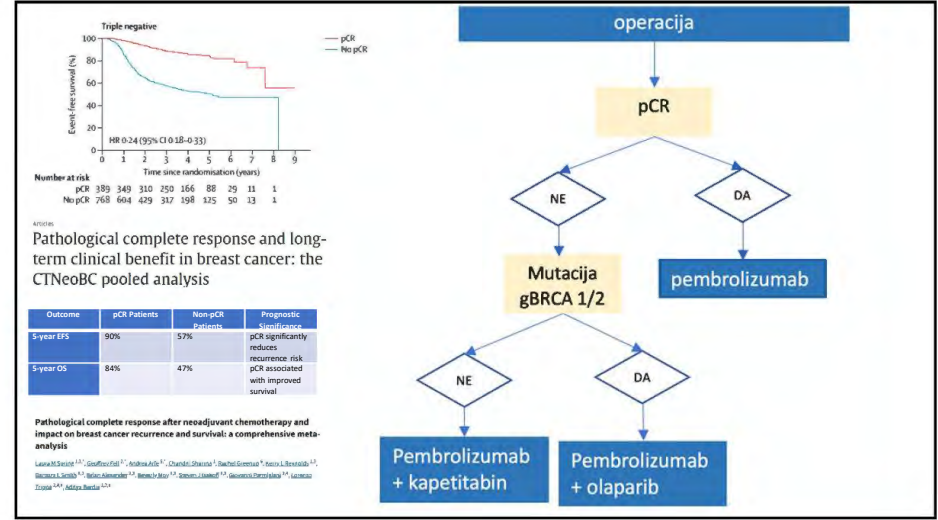
**Original Article**

## Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer

**Author:** Peter Schmid, M.D., Javier Cortes, M.D., Lajos Pusztai, M.D., Heather McArthur, M.D., Sherie Kimmell, M.D., Jonas Bergh, M.D., Carsten Denkert, M.D., [\(N. Engl. J. Med. 2020;382:810-821\)](#) [Author Info & Affiliations](#)

**Published February 26, 2020 | N Engl J Med 2020;382:810-821 | DOI: 10.1056/NEJMoa1910549 | DOI: 10.1056/NEJMoa1910549**

**Copyright © 2020**



**(Neo)adjuvant use of pembrolizumab**

A premenopausal patient with TNBC who achieves pathological complete remission (pCR) under neoadjuvant chemotherapy with taxane/carboplatin followed by AC, plus additional pembrolizumab, should continue treatment with pembrolizumab (monotherapy) in the adjuvant setting despite pCR (majority vote: 58.49%). This is consistent with the pivotal study [37]. Only in individual cases, for example if pembrolizumab is very poorly tolerated, should adjuvant administration of pembrolizumab be omitted according to German experts. The absolute benefit in event-free survival (EFS) at three years was 2% in the pembrolizumab group compared with the control group [36].

**Treatment of Early Breast Cancer**  
The 18th St. Gallen International Breast Cancer Consensus Conference  
against the Background of Current German Treatment Recommendations

Adjuvantni del zdravljenja verjetno malo prispeva k dobrobiti oz. so ZINT brez benefita v izključno adjuvantnem settingu:

- Impassion031
- ALEXANDRA/IMpassion030

The 18th St. Gallen International Breast Cancer Consensus Conference  
against the Background of Current German Treatment Recommendations

The 18th St. Gallen International Breast Cancer Consensus Conference  
against the Background of Current German Treatment Recommendations

# CREATE-X

**C Disease-free Survival among Patients with Triple-Negative Disease**

Hazard ratio for recurrence, second cancer, or death, 0.58  
95% CI, 0.39–0.87

**No. at Risk**

|              | 0   | 1   | 2  | 3  | 4  | 5  |
|--------------|-----|-----|----|----|----|----|
| Capecitabine | 139 | 109 | 96 | 76 | 42 | 11 |
| Control      | 147 | 95  | 84 | 69 | 47 | 6  |

**D Overall Survival among Patients with Triple-Negative Disease**

Hazard ratio for death, 0.52  
95% CI, 0.30–0.90

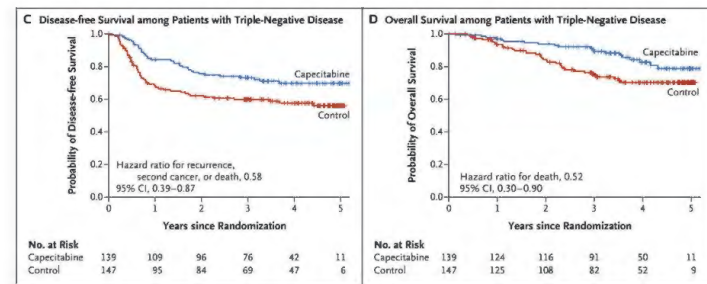
**No. at Risk**

|              | 0   | 1   | 2   | 3  | 4  | 5  |
|--------------|-----|-----|-----|----|----|----|
| Capecitabine | 139 | 124 | 116 | 91 | 50 | 11 |
| Control      | 147 | 125 | 108 | 82 | 52 | 9  |

ORIGINAL ARTICLE

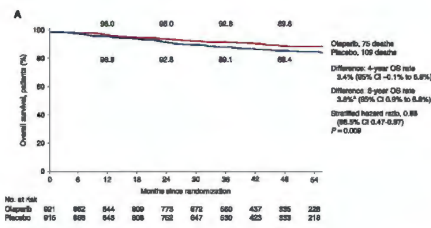
**Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy**

**Authors:** Norihisa Mizuno, M.D., Ph.D., Soo-Jung Lee, M.D., Ph.D., Shichiro Ohnishi, M.D., Ph.D., Young-Hyeck Jhi, M.D., Ph.D., Eun-Sook Lee, M.D., Ph.D., Isao Yokota, Ph.D., Kazumasa Kuroi, M.D., Ph.D., and Masakazu Tsuji, M.D., Ph.D. [Author info & Affiliations](#)



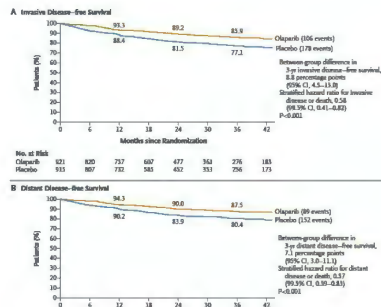
**Authors:** Norikazu Masuda, M.D., Ph.D., Soo-Jung Lee, M.D., Ph.D., Shoichiro Ohtani, M.D., Ph.D., Young-Hyuck Im, M.D., Ph.D., Eun Sook Lee, M.D., Ph.D., Isao Yokota, Ph.D., Katsumasa Kuroi, M.D., Ph.D., and Masakazu Toi, M.D., Ph.D. [Author Info & Affiliations](#)

# OlympiA



Ann Oncol. Author manuscript; first published in PLoS ONE 2022 May 24.  
Published in final edited form as: Ann Oncol. 2022 Oct 1;33(10):1250-1258. doi: 10.1016/j.annonc.2022.09.328 v

Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in *BRCA1/2* and high-risk, early breast cancer



## Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-Mutated Breast Cancer

Authors: Andreu NJ, Turt, M.B., Ch.B., Ph.D., Judy E. Garber, M.D., M.F.H., Bella Kaufman, M.D., Giuseppe Viale, M.D., Debora Farmagalli, M.D., Ph.D., Vitya Razmov, M.D., Richard D. Gelber, Ph.D., et al. for the OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators\* Author info & Affiliations

Ali je priporočljiva kombinacija: pembrolizumab + kapecitabin ali olaparib?  
Ali je pri BRCA+ boljše olaparib ali kapecitabin?

Kombinacija pembrolizumab + kapecitabin neproblematična glede NU (študije faze II)

Kombinacija ZINT + PARPi neproblematična glede NU glede na predhodne študije (TOPACIO, MEDIOLA)

Kombinacija kapecitabin + olaparib je toksična (citopenije)

Ni podatkov o učinkovitosti olapariba specifično v populaciji BRCA+ (OS benefit olapariba)

Trenutno ni jasno kaj je optimalno zdravljenje

Clinical Trial > J Immunother Cancer. 2020 Feb;8(1):e000173. doi: 10.1136/jit-2019-000173.

Phase II study of pembrolizumab and capecitabine for triple negative and hormone receptor-positive, HER2-negative endocrine-refractory metastatic breast cancer

Ami H Shah<sup>1</sup>, Lisa Tsou<sup>1</sup>, Irene Hricovescu<sup>1</sup>, Cesar A Serna-Melo<sup>1</sup>, Sarkis Jahn<sup>1</sup>, Alfred Redelman<sup>1</sup>, Valerie Nelson<sup>1</sup>, Dean Tannir<sup>1</sup>, Massimo Cristofari<sup>1</sup>, William Gradishar<sup>1</sup>

ARTICLES - Volume 23, Issue 9, P1155-1164, September 2020

Download Full Issue

Olaparib and durvalumab in patients with germline *BRCA*-mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study

Susan M Domchek, MD, PhD<sup>1</sup>, Sophie Ponder-Vinay, MD, PhD<sup>1</sup>, Prof Seock-Ah Im, MD<sup>2</sup>, Prof Yeon Hee Park, MD<sup>3</sup>, Prof Jean-Pierre Delord, MD<sup>4</sup>, Prof Antonio Italiano, MD<sup>5</sup>, et al. Show more

## HVALA ZA POZORNOST



# DOVOLI SI VERJETI

**Lynparza®**  
olaparib   
tablete 100 mg  
tablete 150 mg

**Prvi in edini zaviralec PARP odobren za 5 različnih lokalizacij tumorjev<sup>1-5\*</sup>**



## RAK JAJČNIKOV

Prvi zaviralec PARP odobren za vzdrževalno zdravljenje napredovelega raka jajčnikov v monoterapiji (v 1L pri bolnicah z mutacijo gena *BRCA1/2* in 2L) ali kombinaciji z bevacizumabom (pri bolnicah s HRD).<sup>1-3, 5</sup>



## RAK TREBUŠNE SLINAVKE

Edini zaviralec PARP odobren za vzdrževalno zdravljenje bolnikov z zarodno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo razsejani adenokarcinom trebušne slinavke in jim bolezen ni napredovala po najmanj 16 tednih prvega reda zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine.<sup>1-4</sup>



## RAK DOJK

Prvi zaviralec PARP odobren za zdravljenje, pri bolnikih z zarodno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativni zgodnji, lokalno napredovali ali razsejan rak dojk.<sup>1-2, 4</sup>



## RAK PROSTATE

Edini zaviralec PARP odobren za zdravljenje bolnikov z razsejanim KORP v monoterapiji za bolnike z mutacijami gena *BRCA1/2*, ki jim je bolezen napredovala po zdravljenju z novim hormonskim zdravilom, in v kombinaciji z abirateronom ne glede na status mutacij.<sup>1-4</sup>



## RAK ENDOMETRIJA

Prvi in edini zaviralec PARP odobren za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic s primarno napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija v kombinaciji z durvalumabom za bolnice, ki nimajo okvare popravljanja neujemanja pri podvojevanju DNA (pMMR), bolezen pa jim ni napredovala med zdravljenjem prve linije z durvalumabom v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom.<sup>1-4\*</sup>

PARP – poli (ADP-riboza) polimeraza, 1L – v prvem redu zdravljenja, 2L – v drugem redu zdravljenja, HRD – pomanjkanje homologne rekombinacije, KORP – na kastracijo odporen rak prostate

\*Zdravili Lynparza in durvalumab za zdravljenje raka endometrija še nista razvrščeni na listo zdravil ZZS

# SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## LYNPARZA 100 mg filmsko obložene tablete / LYNPARZA 150 mg filmsko obložene tablete

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

**INDIKACIJE:** Rak jajčnikov: 1) zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za:

- vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epitelijskim rakom visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom z mutacijo gena *BRCA1/2* (germinalno in/ali somatsko), ki so v odzivu (popolnem ali delnem) po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine.

- vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic, pri katerih je prišlo do ponovitve epitelijskega raka visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega raka, občutljivega na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine.

2) zdravilo Lynparza je v kombinaciji z bevacizumabom indicirano za:

- vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epitelijskim rakom visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom, ki so v popolnem ali delnem odzivu po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine v kombinaciji z bevacizumabom, pri katerih je rak povezan s pozitivnim stanjem pomanjkanja homologne rekombinacije (HRD – homologous recombination deficiency), opredeljenim z mutacijo gena *BRCA1/2* in/ali genomske nestabilnosti.

Rak dojk: zdravilo Lynparza je indicirano kot:

- monoterapija ali v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z germinalnimi mutacijami gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativnega zgodnjega raka dojk z velikim tveganjem in so bili predhodno zdravljeni z neoadjuvantno ali adjuvantno kemoterapijo.

- monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z germinalno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativnega lokalno napredovelega ali metastatskega raka dojk. Bolniki morajo biti predhodno zdravljeni z antiraklinom in taksanom v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja ali zdravljenja metastatske bolezni, razen če za ti zdravljenji niso primerni. Pri bolnikih, ki imajo raka dojk s pozitivnimi hormonskimi receptori (HR), je morala bolezen prav tako napredovati med predhodnim hormonskim zdravljenjem ali po njem, ali morajo bolniki veljati za neprimerne za hormonsko zdravljenje.

Adenokarcinom trebušne slinavke: zdravilo Lynparza je kot monoterapija indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z germinalno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo metastatski adenokarcinom trebušne slinavke in njihova bolezen ni napredovala po najmanj 16 tednih zdravljenja s platino v shemi prve linije kemoterapije.

Rak prostate: zdravilo Lynparza je indicirano:

- kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP) in mutacijami gena *BRCA1/2* (germinalnimi in/ali somatskimi), pri katerih je bolezen napredovala po predhodni terapiji, ki je vsebovala novo hormonsko zdravilo.

- v kombinaciji z abirateronom in prednizonom za zdravljenje odraslih bolnikov z mKORP, pri katerih kemoterapija ni klinično indicirana.

Rak jajčnikov: Zdravilo Lynparza je v kombinaciji z durvalumabom indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic s primarno napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, ki nimajo okvare popravljanja neujemanja pri podvojevanju DNA (pMMR), bolezen pa jim ni napredovala med zdravljenjem prve linije z durvalumabom v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom.

**ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Priporočeni odmerek zdravila Lynparza pri monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili je 300 mg (dve 150 mg tableti) dvakrat na dan; to ustreza celotnemu dnevemu odmerku 600 mg. 100 mg tablete so na voljo za zmanjšanje odmerka. Bolnice s ponovitvijo raka jajčnikov morajo začeti zdravljenje z zdravilom Lynparza najpozneje v 8 tednih po zadnjem odmerku sheme zdravljenja na osnovi platine. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z bevacizumabom za prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja po dokončanju prve linije zdravljenja na osnovi platine in z bevacizumabom, je odmerek bevacizumaba 15 mg/kg enkrat na 3 tedne. Glejte celotne informacije o zdravilu za bevacizumab. Za priporočeno odmerjanje partnerskega zdravila/partnerskih zdravil (zaviralec aromataze/antiestrogen in/ali LHRH) v kombinaciji endokrinega zdravljenja glejte celotne informacije o zadevnem zdravilu. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z abirateronom za zdravljenje bolnikov z mKORP, je odmerek abiraterona 1000 mg peroralno enkrat na dan. Abirateron je treba dajati s 5 mg prednizona ali prednizolona peroralno dvakrat na dan. Glejte celotne informacije o zdravilu za abirateron. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z durvalumabom za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic s primarno napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija brez okvare MMR (pMMR), ki jim bolezen ni napredovala med zdravljenjem prve linije z durvalumabom v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom, je odmerek durvalumaba 1500 mg na 4 tedne. Glejte celotne informacije o zdravilu za durvalumab. Prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja napredovelega raka jajčnikov z mutacijo gena *BRCA* in prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja HRD-pozitivnega napredovelega raka jajčnikov v kombinaciji z bevacizumabom je priporočljivo nadaljevati do radiološkega napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti ali do največ 2 leti, če po 2 letih ni radioloških znakov bolezni. V primeru znakov bolezni po 2 letih, se lahko zdravljenje nadaljuje, če bi le to po mnenju zdravnika bilo koristno za bolnico. Glejte informacije o zdravilu bevacizumab za priporočeno celotno trajanje zdravljenja največ 15 mesecev, vključno z obdobji v kombinaciji s kemoterapijo in kot vzdrževalno zdravljenje. Pri adjuvantnem zdravljenju zgodnjega raka dojk je priporočljivo, da bolniki prejemajo zdravljenje do 1 leto ali do ponovitve bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti, kar od tega se zgodi najprej. Zdravljenje ponovite raka jajčnikov, raka dojk, adenokarcinoma trebušne slinavke, raka prostate in napredovelega ali ponovljenega raka endometrija je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Učinkovitost in varnost ponovnega vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom Lynparza po prvi ali poznejši ponovitvi bolezni pri bolnicah z rakom jajčnikov nista bili dokazani. Podatkov o učinkovitosti in varnosti ponovnega zdravljenja pri bolnicah z rakom dojk ni. Pri raku prostate je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati z medicinsko kastracijo z analogom luteinizirajočega hormona sproščajočega hormona. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizonom, je zdravljenje priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri vseh bolnikih je treba med zdravljenjem še naprej uporabljati analoge GnRH (gonadotropin sproščajočega hormona) ali pa morajo bolniki pred tem opraviti obojestransko orhidektomijo. Glejte informacije o zdravilu za abirateron. Podatkov o učinkovitosti ali varnosti ponovnega zdravljenja z zdravilom Lynparza pri bolnikih z rakom prostate ni. Če je zdravilo uporabljeno v prvi liniji vzdrževalnega zdravljenja napredovelega ali ponovljenega raka endometrija, ki nimata okvare MMR (pMMR), v kombinaciji z durvalumabom je zdravljenje je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov. Glejte informacije o zdravilu za durvalumab. V primeru potrebe po zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov je priporočeno zmanjšanje odmerka na 250 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevemu odmerku 500 mg). Če je potrebno še dodatno zmanjšanje odmerka, je priporočljivo zmanjšanje odmerka na 200 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevemu odmerku 400 mg). Zdravljenje z zdravilom Lynparza mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje s uporabo zdravil proti raku. Mutacijsko stanje *BRCA* in/ali genomske nestabilnosti morajo imeti bolniki potrjeno z validiranim testom. Pred uporabo zdravila Lynparza v kombinaciji z abirateronom in prednizonom za zdravljenje bolnikov z mKORP genomsko testiranje ni potrebno. Pri zdravljenju v prvi liniji vzdrževalnega zdravljenja napredovelega ali ponovljenega raka endometrija, ki nimata okvare MMR (pMMR), v kombinaciji z durvalumabom je pred uvedbo zdravljenja treba z validiranim testom potrditi, da ima bolnica stanje tumorja brez okvare MMR (pMMR). Genetsko svetovanje bolnikom z mutacijami *BRCA* je treba opraviti v skladu z lokalnimi predpisi. Zdravilo

Lynparza se lahko pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min) uporablja brez prilagoditve odmerka. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) je priporočen odmerek 200 mg dvakrat na dan. Uporaba zdravila se pri bolnikih s hudo okvaro ali končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina  $\leq$  30 ml/min) ne priporoča, ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnikov nista bili raziskani. Zdravilo Lynparza se lahko daje bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter (klasifikacija Child-Pugh A ali B) brez prilagoditve odmerka. Uporabe zdravila Lynparza se ne priporoča pri bolnikih s hudo okvaro jeter (klasifikacija Child-Pugh C), ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnikov 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 ne glede na obroke. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Dojenje med zdravljenjem in en mesec po zadnjem odmerku. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** *Hematološki toksični učinki:* Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lynparza, so bili opisani hematološki toksični učinki, vključno s klinično diagnozo in/ali laboratorijskimi izsledki, na splošno blage ali zmerne (stopnja 1 ali 2 po CTCAE) anemije, nevotropenije, trombocitopenije in limfopenije. Če je bilo zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z durvalumabom, so poročali o čisti aplaziji rdečih krvnih celic (PRCA) in/ali o avtoimunski hemolitični anemiji (AIHA). Bolniki ne smejo začeti zdravljenja z zdravilom Lynparza, dokler ne okrevajo po hematoloških toksičnih učinkih predhodnega zdravljenja proti raku. Preiskava celotne krvne slike je priporočljiva na začetku zdravljenja, potem vsak mesec prvih 12 mesecev zdravljenja in pozneje redno. Če se pri bolniku pojavijo hudi hematološki toksični učinki ali je odvšen 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. Če je PRCA ali AIHA potrjena, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza in durvalumabom prenehati. *Mielodisplastični sindrom/akutna mieločna levkemija (MDS/AML):* Celokupna pojavnost MDS/AML je bila pri bolnikih, ki so v kliničnih preizkusih prejeli monoterapijo z zdravilom Lynparza, vključno v obdobju dolgoročnega spremljanja preživetja,  $< 1,5\%$ , z večjo pojavnostjo pri bolnicah z *BRCA4m*, pri katerih je prišlo do ponovitve na platino občutljivega raka jajčnikov, ki so predhodno prejele vsaj dve liniji kemoterapije s platino in so jih spremljali 5 let. Večina teh primerov je bila s smrtnim izidom. Če obstaja sum na MDS/AML, je potrebno bolnikovo napotiti na nadaljnje preiskave k hematologu, vključno z analizo kostnega mozga in odvzemom krvi za citogenetiko. Če se po preiskavi dolgotrajne hematološke toksičnosti potrdi MDS/AML, je treba uporabo zdravila Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti. *Venski tromboembolični dogodki:* Med zdravljenjem z zdravilom Lynparza so poročali o venskih tromboemboličnih dogodkih, predvsem o pljučni emboliji, vendar ti dogodki niso imeli kakšnega doslednega kliničnega vzorca. V primerjavi z drugimi odobrenimi indikacijami so opažali večjo pojavnost pri bolnikih z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, ki so prejeli tudi androgeno deprivacijsko zdravljenje. Bolnike spremljajte glede kliničnih znakov in simptomov venske tromboze in pljučne embolije, ter jih zdravite kot je medicinsko ustrezno. Bolniki z anamnezo VTE imajo morda večje tveganje za njeno ponovitev in jih je treba ustrezno spremljati. *Pneumonitis:* V kliničnih študijah je bil pneumonitis, vključno s smrtnim izidom, opisan pri  $< 1,0\%$  bolnikov, ki so prejeli zdravilo Lynparza, spremljani pa so jih številni predpisovskijski dejavniki. Če se pri bolniku 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 bolnika ustrezno zdraviti. *Hepatotoksičnost:* Če se pojavijo klinični simptomi ali znaki, ki kažejo na razvoj hepatotoksičnosti, je treba takoj izvesti klinično oceno bolnika in preiskave delovanja jeter. V primeru suma na z zdravilom povzročeno okvaro jeter (DILI - drug-induced liver injury) je treba zdravljenje prekiniti. V primeru hude DILI je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja, kot je klinično primerno. **MEDEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Zdravilo Lynparza se uporablja kot monoterapija in ni primerno za uporabo v kombinaciji z mielosupresivnimi zdravili proti raku, vključno z zdravili, ki poškodujejo DNA. Sočasna uporaba olapariba s repivi ali imunosupresivnimi zdravili ni raziskana. Za presnovni očistek olapariba so pretežno odgovorni izoencimi CYP3A4/5. Sočasna uporaba zdravila Lynparza z znanimi močnimi ali zmernimi zaviralci tega izoencima ni priporočljiva. Če je treba sočasno uporabiti močne ali zmerne zaviralce CYP3A, je treba odmerek zdravila Lynparza zmanjšati. Prav tako med zdravljenjem z zdravilom Lynparza ni priporočljivo pitje grenivkega soka. Prav tako olapariba ni priporočljivo uporabljati z znanimi močnimi ali zmernimi do močnimi induktori tega izoencima, ker obstaja možnost, da se učinkovitost zdravila Lynparza bistveno zmanjša. 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 ožkim 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 med presnovnimi encimov in prenašalne beljakovine. Učinkovitost nekaterih hormonskih kontraceptivov se lahko zmanjša, če so uporabljeni sočasno z olaparibom. *In vitro* olaparib zavira efuskijski prenašalec P-gp, zato je potrebno bolnike, ki sočasno prejemajo substrate P-gp, ustrezno klinično spremljati. *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. Izvedli so klinično študijo za oceno kombinacije olapariba z anastrozolom, letrozolom in tamoksifenom, vendar klinično pomembnih medsebojnih delovanj niso opazili. **NEŽELENI UČINKI:** Zdravilo Lynparza je bilo povezano z neželenimi učinki, ki so bili na splošno blage ali zmerne resnosti (stopnja po CTCAE 1 ali 2) in na splošno niso zahtevali prekinitev zdravljenja. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z bevacizumabom pri raku jajčnikov, v kombinaciji z abirateronom in prednizonom pri raku prostate, ali v kombinaciji z durvalumabom po zdravljenju z durvalumabom v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za raka endometrija, se varnostni profil na splošno sklada z varnostnim profilom vsakega posameznega zdravila. Varnostni profil temelji na kumulativnih podatkih 4499 bolnikov s solidnimi tumorji, ki so bili v kliničnih preizkusih zdravljeni z monoterapijo z zdravilom Lynparza v priporočenem odmerku. *Zelo pogosti neželeni učinki:* anemija, nevotropenija, levkopenija, zmanjšanje apetita, omotica, glavobol, spremenjen okus, kašelj, dispneja, bruhanje, driska, navzea, dispneja in utrujenost (vključno z astenijo). *Pogosti neželeni učinki:* limfopenija, trombocitopenija, zvišanje transaminaz, stomatitis, bolečine v zgornjem delu trebuha, izpuščaj, zvišanje kreatinina v krvi in venska tromboembolija. Pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo Lynparza v kombinaciji z durvalumabom po zdravljenju z durvalumabom v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, so se z večjo pogostostjo pojavili neželeni učinki: trombocitopenija in izpuščaj (zelo pogosti) ter preobčutljivost (pogosti). Ugotovili so tudi dodatni neželeni učinek čiste aplazije rdečih krvnih celic. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE:** Ženske v rodni dobi ne smejo biti noseče na začetku zdravljenja z zdravilom Lynparza in ne smejo zanositi med zdravljenjem in še 6 mesecev po prejetju zadnjega odmerka. Pri vseh ženskah v rodni dobi je potrebno pred zdravljenjem opraviti test nosečnosti in ga redno izvajati med celotnim zdravljenjem. Priporočljivi sta dve visoko učinkoviti in komplementari obliki kontracepcije. Zaradi možnega medsebojnega delovanja olapariba s hormonsko kontracepcijo je treba razmisliti o dodatni nehoronski kontracepciji. Pri ženskah s hormonsko odvisnim rakom je treba razmisliti o dveh nehoronskih načinih kontracepcije. Zdravilo Lynparza je kontraindicirano med obdobjem dojenja in še en mesec po prejetju zadnjega odmerka. Moški bolniki morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po prejetju zadnjega odmerka zdravila Lynparza med spolnimi odnosi z nosečo žensko ali žensko v rodni dobi uporabljati kondom. Tudi partnerke moških bolnikov morajo uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo, če so v rodni dobi. Moški bolniki med zdravljenjem z zdravilom Lynparza in še 3 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila ne smejo darovati sperme. **REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Spec. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 12.8.2024 (SI-4324) **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. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.**

**Literatura:** 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lynparza, 12.8.2024, 2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rubraca>, dostopano 1.9.2024, 3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula>, dostopano 1.9.2024, 4. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talzenna>, dostopano 1.9.2024, 5. <https://www.ema.europa.eu/en/news/lynparza-recommended-approval-ovarian-cancer>, dostopano 1.9.2024



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

Samo za strokovno javnost.

Datum priprave gradiva: maj 2025

SI-5125



ZA BOLNICE S HR+ HER2- RAKOM DOJKE Z VELIKIM TVEGANJEM  
ZA PONOVI TEV BOLEZNI PRI ZGODNJEM RAKU ALI ZA BOLNICE Z MRD

# ONA POTREBUJE VSE upanje tega sveta IN ŠE VEČ

**Verzenios**  
abemaciclib  
A Lilly Medicine

DAJTE JI  
VEČ KOT UPANJE

## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**IME ZDRAVILA:** Verzenios 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAKOVO-STNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktaze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije:** Zgodnji rak dojke: Zdravilo Verzenios je v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z na hormonske receptorje (HR) pozitivnim, na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) negativnim zgodnjim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami, pri katerih obstaja veliko tveganje za ponovitev. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje z zaviralcem aromataze kombinirati z agonistom gonadolibarina LHRH - luteinizirajoč hormone-releasing hormone). Napreduje ali metastatski rak dojke: Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredujočim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) negativnim rakom dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrinno zdravljenje. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje kombinirati z agonistom LHRH. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. *Zgodnji rak dojke:* Zdravilo Verzenios je treba jemati neprekinjeno dve leti, ali do ponovitve bolezni ali pojavnosti ne sprejemljive toksičnosti. *Napreduje ali metastatski rak dojke:* Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojavnosti nesprejemljive toksičnosti. Če bolnica bruha ali izpusti odmerek zdravila Verzenios, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka. Zdravljenje z abemaciclibom prekinite v primeru povišanja vrednosti AST in/ali ALT >3 x ZMN SKUPAJ s celokupnim bilirubinom > 2,0 x ZMN v odsotnosti holostaze ter pri bolnicah z intersticijsko pljučno boleznijo (ILD)/pneumonitis stopnje 3 ali 4. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri

katerih se sočasno dajanje močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajanje močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicliba znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 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) jetrno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. Način uporabe: Zdravilo Verzenios je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravila se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerek vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba pogoltniti celo (bolnice tablet pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib, so poročali o nevtropeniji, o večji pogostosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Do primerov nevtropenične sepse s smrtnim izidom je prišlo pri < 1 % bolnic z metastatskim rakom dojke. Bolnicam je treba naročiti, naj o vsaki epizodi povišane telesne temperature poročajo zdravstvenemu delavcu. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze (VTE) in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na stopnjo VTE bo morda treba spremeniti odmerek abemacicliba. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi resni arterijski tromboembolični dogodek (ATE), je treba oceniti koristi in tveganja nadaljnjega zdravljenja z abemaciclibom. 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 antidiariki, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo,

popolno pomanjkanje laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pneumonitis, in jih ustrezno zdraviti. Glede na stopnjo ILD/pneumonitisa je morda potrebno prilagajanje odmerka abemacicliba. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Abemaciclib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciclibom se je treba izogibati. Če je 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, levkopenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. **Zelo pogosti:** okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, limfopenija, zmanjšanje apetita, glavobol, disgevizija, omotica, driska, bruhanje, navzea, stomatitis, alopecija, pruritus, izpuščaj, pireksija, utrujenost, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze **Pogosti:** povečano solzenje, venska tromboembolija, ILD/pneumonitis, dispneja, spremembe na nohtih, suha koža, mišična šibkost **Občasni:** febrilna nevtropenija, fotopsija **Rok uporabe:** 3 leta **Posebna navodila za shranjevanje** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018. Datum zadnjega podaljšanja: 23. junij 2023. **Datum zadnje revizije besedila:** 4. 7. 2024 **Režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

**Reference:** 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenios, zadnja odobrena verzija.

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

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

PP-AL-SI-0302, 25.3.2025. Samo za strokovno javnost.

**Lilly**  
A MEDICINE COMPANY



# Daljša preživetja



## Izboljšajte izide bolnikov z mTNRD v 2L in pozneje z zdravilom TRODELVY



Za uporabo že v  
**2L mTNRD**

Smernice ESMO priporočajo  
zdravilo TRODELVY kot prednostno  
možnost za 2L zdravljenja mTNRD<sup>2</sup>



Mediani OS  
**1 LETO**

Mediani OS:  
11,8 meseca z zdravilom TRODELVY  
(95 % IZ [10,5–13,8]) in 6,9 meseca s  
kemoterapijo z eno samo učinkovino  
(95 % IZ [10,5–13,8], p < 0,0001)\*<sup>1</sup>



Dobro opredeljena  
**VARNOST**

Zaradi neželenih učinkov je zdravilo  
TRODELVY prenehalo uporabljati  
< 5 % bolnikov<sup>4</sup>  
NOBENE z zdravilom povezane smrti v  
skupini z zdravilom  
TRODELVY<sup>3</sup>

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi za zdravilo TRODELVY obsegajo sledljivost, hudo ali smrtno nevarno nevtropenijo, hudo drisko, preobčutljivost, navzeo in bruhanje, uporabo pri bolnikih z zmanjšano aktivnostjo UGT1A1, embriofetalno toksičnost in natrij.

### SKRAJŠANI POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA TRODELVY

**Ime zdravila:** TRODELVY 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje. **Kakovostna in količinska sestava:** Ena viala s praškom vsebuje 200 mg sacituzumaba govitekana. Po rekonstituciji vsebuje en mililiter raztopine 10 mg sacituzumaba govitekana. Sacituzumab govitekan je konjugat protitelesa in zdravila (ADC, antibody-drug conjugate), ki je usmerjen proti Trop-2. Sacituzumab je humanizirano monoklonsko protitelo (hRS7 IgG1κ), ki prepozna Trop-2. Majhna molekula, SN-38, je inhibitor topoisomerase I, ki je kovalentno pritrjena na protitelo s povezovalcem, ki se lahko hidrolizira. Na vsako molekulo protitelesa je pritrjenih približno 7–8 molekul SN-38. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo TRODELVY v obliki monoterapije je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neoperabilnim ali metastatskim trojno negativnim rakom dojke (mTNBC- metastatic triple-negative breast cancer), ki so prejeli dve ali več predhodnih sistemskih terapij, od katerih je bila vsaj ena za napredovalo bolezen. V obliki monoterapije je indicirano tudi za zdravljenje odraslih bolnikov z neoperabilnim ali metastatskim, na hormone receptorje (HR) pozitivnim in HER2-negativnim rakom dojke, ki so prejeli endokrino zdravljenje in vsaj dve dodatni sistemski terapiji v napredovali fazi. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo TRODELVY smejo bolnikom predpisovati in dajati le zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z uporabo zdravil proti raku, v okolju, v katerem je na voljo popolna oprema za oživljanje. Priporočeni odmerek sacituzumaba govitekana je 10 mg/kg telesne mase, ki se daje v obliki intravenske infuzije enkrat na teden na 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla zdravljenja. Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Podrobnejše informacije o preventivnem zdravljenju, prilagajanje odmerka zaradi reakcij, povezanih z infundiranjem ter prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov, lahko najdete v SmPC za zdravilo TRODELVY. Pri bolnikih, starih ≥ 65 let ter pri bolnikih z blago jetrno ali blago ali zmerno ledvično okvaro, odmerka ni treba prilagajati. Varnost in učinkovitost sacituzumaba govitekana pri otrocih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani. **Način uporabe:** Sacituzumab govitekan je samo za intravensko uporabo. Rekonstituirati in razredčiti ga mora zdravstveni delavec, ki ima izkušnje z ravnanjem z zdravili proti raku. Dajati ga je treba v obliki intravenske infuzije in ne v obliki intravenskega potisnega ali bolusnega infundiranja. Navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila najdete v SmPC za zdravilo TRODELVY. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Sacituzumab govitekan lahko povzroči hudo ali smrtno nevarno nevtropenijo, hudo drisko, hudo in smrtno nevarno preobčutljivost. Sacituzumab govitekan je emetogen. Bolnike z znano zmanjšano aktivnostjo UGT1A1 je treba pozorneje opazovati glede neželenih učinkov. Nosečnice in ženske v rodni dobi je treba seznaniti z možnim tveganjem za plod ter preveriti status nosečnosti. To zdravilo bo za dajanje nadalje pripravljeno z raztopino, ki vsebuje natrij, kar je treba upoštevati pri skupnem dnevnem vnosu natrija za bolnika iz vseh virov. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi ter moški bolniki s partnericami v rodni dobi, morajo med zdravljenjem in še 6 mesecev (moški bolniki 3 mesece) po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo. Podatki o uporabi sacituzumaba govitekana pri nosečnicah niso na voljo, vendar pa lahko glede na mehanizem delovanja sacituzumab govitekan povzroči teratogenost in/ali embriofetalno smrt, če se ga daje med nosečnostjo. Ni znano, ali se sacituzumab govitekan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka se ne more izključiti. Podatkov pri ljudeh o učinku sacituzumaba govitekana na plodnost ni na voljo. **Neželeni učinki:** Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali pri bolnikih, zdravljenih s sacituzumabom govitekonom, so bili: nevtropenija (67,6 %), navzea (62,6 %), driska (62,5 %), utrujenost (61,5 %), alopecija (45,6 %), anemija (40,7 %), konstipacija (36,3 %), bruhanje (33,6%), zmanjšan apetit (25,7 %), dispneja (22,1 %) in bolečine v trebuhu (20,2 %). Najpogostejši neželeni učinki 3. ali višje stopnje so bili: nevtropenija (50,7 %), levkopenija (10,5 %), driska (10,3 %), anemija (9,3 %), utrujenost (6,8 %), febrilna nevtropenija (6,1 %), hipofosfatemija (4,2 %), dispneja (3,1 %), limfopenija (2,9 %), bolečine v trebuhu (2,8 %), navzea (2,8 %), bruhanje (2,5 %), hipokalemija (2,5 %), pljučnica (2,3 %) in povišana raven aspartat aminotransferaze (2,2 %). Najpogostejši resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih s sacituzumabom govitekonom, so bili febrilna nevtropenija (4,8 %), driska (3,9 %), nevtropenija (2,6 %) in pljučnica (2 %). V primerjavi z mlajšimi bolniki z mTNBC pri bolnikih, starih 65 let ali več, ni bilo razlik v stopnji prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov. **Način in režim predpisovanja ter izdaje zdravila:** H- Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irska

Datum zadnje revizije besedila: 07/2023

▼ Za to zdravilo se izvajata 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 neposredno na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si

Pred predpisovanjem preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na: Lenis d.o.o., Litostrojska cesta 52, 1000 Ljubljana, Slovenija, telefon: 01 235 07 00.

**Opombe:** \*Oceno je z neodvisnim centralnim pregledom v populaciji ZNZ. Izboljšanje OS v populaciji za primarno analizo se je skladalo s tistim v populaciji ZNZ (mediani OS: 12,1 meseca v prim. z 6,7 meseca, HR 0,48, p < 0,0001). Populacija za primarno analizo je obsegala bolnike, ki izhodiščno ne trenutno ne v anamnezi niso imeli možganskih zasevkov (n = 468). Populacija ZNZ je obsegala bolnike, ki so izhodiščno imeli možganske zasevke, in tiste, ki jih niso imeli (N = 529). Datum končne zaključitve podatkovne zbirke o populaciji je ZNZ 25. februar 2021.

**Okrajšave:** 2L = druga linija, ESMO = Evropsko združenje za internistično onkologijo (European Society for Medical Oncology), IZ = interval zaupanja, mTNRD = razsejani trojno negativni rak dojke, OS = celokupno preživetje (overall survival), HR = razmerje ogroženosti (hazard ratio), ZNZ = z namenom zdravljenja.

**Literatura:** 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila TRODELVY, julij 2023. 2. Gennari A, et al. Ann Oncol. 2021;32(12):1475–1495. 3. Bardia A, et al. N Engl J Med. 2021;384(16):1529–1541. 4. Hurvitz SA, et al. Poster. ESMO BC. 2022 (Poster 168P).

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.

Datum priprave gradiva: maj 2024, PG-5-2024-619-SI



# KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV

**KEYTRUDA®**  
(pembrolizumab, MSD)



Skenirajte QR kodo  
in izvedite več o  
osredotočenosti družbe  
MSD na zdravljenje raka.

## KEYTRUDA® je odobrena za zdravljenje več kot 30 indikacij rakavih obolenj<sup>1</sup>

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

**SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA** • Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila! • **Ime zdravila:** KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. • **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; za adjuvantno zdravljenje odraslih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi in kemoterapiji na osnovi platine; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z  $\geq 50\%$  izraženošjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z  $\geq 1\%$  izraženošjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodvisnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega uroterijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega uroterijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženošjo PD-L1  $\geq 10$ , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z  $\geq 50\%$  izraženošjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability-high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnim rakom in naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z: napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali biliarnega raka, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženošjo PD-L1 s CPS  $\geq 1$ . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje platino, indicirano za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno zdravljenje za adjuvantno zdravljenje odraslih z operabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni; v kombinaciji s pemetreksdom in kemoterapijo na osnovi platine je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji s pemetreksdom in kemoterapijo na osnovi platine je indicirano za prvo linijo zdravljenja pri odraslih z neoperabilnim nepeptidnim malignim mezoteliomom plevre; v kombinaciji z enfortumab vedotinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega uroterijskega raka pri odraslih; v kombinaciji z akitinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženošjo PD-L1 s CPS  $\geq 10$ ; v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojke ali trojno negativnim rakom dojke v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojke pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženošjo PD-L1 s CPS  $\geq 10$  in predhodno niso prešli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja primarno napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoradioterapijo (zdravljenje z zunanjim obsevanjem, ki mu sledi brachiterapija) je indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega raka materničnega vratu v stadiju IIB - IVA po FIGO 2014 pri odraslih, ki niso prejeli predhodne definitivne terapije; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje perzistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženošjo PD-L1 s CPS  $\geq 1$ ; v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženošjo PD-L1 s CPS  $\geq 1$ ; v kombinaciji s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-negativnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženošjo PD-L1 s CPS  $\geq 1$ ; v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka biliarnega trakta pri odraslih. • **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženošji PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. Testiranje MSI/MMR: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. Odmerjanje: Priporočeni odmerki zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerki zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikov z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z enfortumab vedotinom, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati po enfortumab vedotinu, kadar sta uporabljena na isti dan. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma, NSCLC ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, povzročajo nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje operabilnega NSCLC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 4 odmerke po 200 mg na 3 tedne ali 2 odmerka po 400 mg na 6 tednov ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 13 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 7 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih

toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za lokalno napredovalega raka materničnega vratu morajo bolnice prejeti zdravilo KEYTRUDA sočasno s kemoradioterapijo, čemur sledi samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA. Zdravilo KEYTRUDA se lahko daje v odmerku 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov do napredovanja bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali do 24 mesecev. Če je akitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmislilo o povečanju odmerka akitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerek zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih  $\geq 65$  let, bolnikov z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikov z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditi odmerek ni potrebna. Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja: Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. • **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. • **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunske pogojene neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatie, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunske pogojene neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunske pogojene neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunske pogojene neželenne učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab je iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravila ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroid ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunske pogojene neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitve neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumabom uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediana čas opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunske pogojene neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunske pogojene neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje je znašala 37 % za vse stopnje in 9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni pa 25 % za vse stopnje in 6 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunske pogojene neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo ali CRT so ocenili pri 6334 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg, telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: navzea (52 %), anemija (51 %), utrujenost (36 %), diareja (35 %), zaprtost (32 %), bruhanje (28 %), zmanjšano število nevtrofilcev (27 %) in zmanjšanje apetita (27 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 69 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 61 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 %, pri bolnicah z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez bevacizumaba ali v kombinaciji s CRT) 77 % in pri zdravljenju s kemoterapijo z ali brez bevacizumaba ali samostojno s CRT 71 %, pri bolnikih z rakom želodca pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez trastuzumaba) 74 % in pri kemoterapiji v kombinaciji z ali brez trastuzumaba 68 %, pri bolnikih z rakom biliarnega trakta pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri samostojni kemoterapiji 84 %, pri bolnikih z EC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 59 % in pri samostojni kemoterapiji 46 %, in pri bolnikih z malignim mezoteliomom plevre pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 44 % in pri samostojni kemoterapiji 30 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom pri napredovalim RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalim EC so ocenili pri skupno 1456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg akitiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotenzija (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšan apetit (40 %), navzea (40 %), artralgijska (38 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-planarne eritrodizestezije (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z enfortumab vedotinom so ocenili pri 564 bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim uroterijskim rakom, ki so prejeli 200 mg pembrolizumaba 1. dan in 1,25 mg/kg enfortumab vedotina 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Na splošno so opazili, da je bila pojavnost neželenih učinkov za pembrolizumab v kombinaciji z enfortumab vedotinom višja kot pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom, kar odraža prispevek enfortumab vedotina in daljšega trajanja kombiniranega zdravljenja. Neželeni učinki so bili na splošno podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab ali enfortumab vedotin kot samostojno zdravljenje. Pojavnost makulopapuloznega izpuščaja vseh stopenj je bila 36 % (10 % od 3. do 4. stopnje), kar je višje, kot je bilo opaženo pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom. Na splošno so bile pogostnosti neželenih učinkov višje pri bolnikih, starih  $\geq 65$  let, v primerjavi z bolniki, starih  $< 65$  let, predvsem za resne neželenne učinke (56,3 % pri bolnikih, starih  $\geq 65$  let, in 35,3 % pri bolnikih, starih  $< 65$  let) in učinke  $\geq 3$ . stopnje (80,3 % pri bolnikih, starih  $\geq 65$  let, in 64,2 % pri bolnikih, starih  $< 65$  let), podobno kot opažanja pri primerjalni kemoterapiji. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. • **Način in režim izdaje, zdravila:** H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. • **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.  
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana; tel: +386 1 / 520 42 01, fax: +386 1 / 520 43 50; Vse pravice pridržane. Pripravljeno v Sloveniji, 04/2025; SI-KEY-00785  
Copyright ©2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved.

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



# NIČ NOVEGA JE DOBRA NOVICA

NOVICA, KI JO  
Z VESELJEM DELITE.

Zdravilo KISQALI® je sedaj **odobreno v EU** tudi za uporabo pri bolnicah **z zgodnjim HR+/HER2- rakom dojke**.<sup>1</sup>

Zdravilna učinkovina ribociklib in zdravilo Kisqali se za 107 držav po celem svetu **IZDELUJETA V SLOVENIJI**.

## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI®

**Ime zdravila:** Kisqali 200 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena tableta vsebuje ribociklibjev sukcinat v količini, ki ustreza 200 mg ribocikliba. **Indikacija:** Zgodnji rak dojke: Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze indicirano za adjuvantno zdravljenje bolnikov z zgodnjim rakom dojke, ki je HR pozitiven in HER2 negativen, z velikim tveganjem za ponovitve (za kriterije za izbiro glejte poglavje 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila). Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavi in pri moških je treba zaviralec aromataze uporabljati skupaj z agonistom gonadolibarina (LHRH). **Napredovali ali metastatski rak dojke:** Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali fulvestrantom indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki je HR pozitiven in HER2 negativen, in sicer kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejele hormonsko zdravljenje. Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavi je treba hormonsko zdravljenje uporabljati skupaj z agonistom gonadolibarina. **Odmerjanje in način uporabe:** Zgodnji rak dojke: 400 mg (dve 200-miligramski tableti) 1x/dan 21 dni, sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikel traja 28 dni. Bolniki naj zdravilo jemljejo do zaključka 3-letnega zdravljenja ali do ponovitve bolezni oz. pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Zaviralec aromataze je treba jemati p.o. 1x/dan vseh 28 dni ciklusa. **Napredovali ali metastatski rak dojke:** 600 mg (tri 200-miligramske tablete) 1x/dan 21 dni, sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist oz. do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri uporabi v kombinaciji z zaviralcem aromataze je treba zaviralec aromataze jemati p.o. 1x/dan vseh 28 dni ciklusa, pri uporabi v kombinaciji s fulvestrantom je treba fulvestrant odmerjati i.m. 1., 15. in 29. dan ciklusa, nato pa 1x/mesec. **Prilagajanje odmerkov:** Za priporočila glede prekinitve jemanja, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih učinkov zdravila, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic, pri bolnikih z zgodnjim rakom dojke in okvaro jeter, ter pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom dojke in blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A), prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (aGFR 15 do < 30 ml/min) je priporočeno začetni odmerek 200 mg. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B ali C) je priporočeni začetni odmerek 400 mg. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, arašide, 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. Nevotropenja 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. Glede na to, kako močno je izražena nevtropenija ali zvišane vrednosti aminotransferaz, je morda treba odmerjanje 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 < 450 ms. EKG je treba ponovno posneti približno 14. dan 1. ciklusa, nato kot je klinično indicirano. Ustrezno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (vključno s K, Ca, P in Mg) je treba izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusov in kasneje kot je klinično indicirano. Uporabi zdravila Kisqali se je treba izogibati pri bolnikih s prisotnim podaljšanjem intervala QTc ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc. Hude kožne reakcije: Poročali so o pojavu toksične epidermalne nekrolize (TEN). Če se pojavijo znaki in simptomi, ki lahko pomenijo, da gre za hudo kožno reakcijo (na primer progresiven generaliziran kožni izpuščaj, pogosto z mehurji, ali lezijami sluznice), je treba zdravljenje takoj prekiniti. Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis: Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki bi lahko nakazovali na intersticijsko pljučno bolezen/pnevmonitis, in lahko vključujejo hipoksijo, kašelj in dispnejo. Zvišanje kreatinina: Če v času zdravljenja pride do zvišanja vrednosti kreatinina v krvi, je priporočeno izvesti dodatno oceno ledvične funkcije za izključitev okvare ledvic. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj 21 dni po prekinitvi zdravljenja. Bolnice, ki jemljejo Kisqali, ne smejo dojeti še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka. Glede na ugotovitve študij pri živalih lahko zdravilo 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. Če mora bolnik sočasno prejemati močan zaviralec CYP3A4, je treba odmerek zdravila Kisqali zmanjšati s 600 mg na 400 mg oz. s 400 mg na 200 mg 1x/dan. Pri bolnikih, pri katerih je odmerek že zmanjšan na 200 mg/dan, je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali prekiniti. Priporočeno je skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Bolniki naj se izogibajo uživanju grenivk in njihovega soka. Snovi, ki lahko znižajo koncentracijo ribocikliba v plazmi: Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4. 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. Pri sočasnem odmerjanju z drugimi zdravili je praviloma treba pregledati povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila in poiskati priporočila za sočasno odmerjanje z zaviralci CYP3A4. Pri uporabi odmerka 600 mg je mogoče pričakovati le šibak zaviralni učinek ribocikliba na substrate CYP1A2 (< 2x 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. **Neželeni učinki pri bolnikih z zgodnjim rakom dojke (začetni odmerek 400 mg):** Zelo pogosti (≥ 1/10): okužbe, nevtropenija, levkopenija, glavobol, kašelj, navzea, diareja, obstipacija, bolečine v trebuhu, alopecija, utrujenost, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jetrnih testov. **Pogosti** (≥ 1/100 do < 1/10): anemija, trombocitopenija, limfopenija, hipokalcemija, hipokaliemija, zmanjšan apetit, omotičnost, dispneja, intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis, bruhanje, stomatitis, hepatotoksičnost, izpuščaj, pruritus, periferni edemi, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšan interval QT v elektrokardiogramu. **Občasni** (≥ 1/1000 do < 1/100): febrilna nevtropenija. **Neželeni učinki pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom dojke (začetni odmerek 600 mg):** Zelo pogosti (≥ 1/10): okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, limfopenija, zmanjšan apetit, glavobol, omotičnost, dispneja, kašelj, navzea, diareja, bruhanje, obstipacija, stomatitis, bolečine v trebuhu, dispneja, alopecija, izpuščaj, pruritus, bolečine v hrbtu, utrujenost, periferni edemi, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jetrnih testov. **Pogosti** (≥ 1/100 do < 1/10): trombocitopenija, febrilna nevtropenija, hipokalcemija, hipokaliemija, hipofosfatemija, vrtoglavica, močnejše solzenje, suhe oči, sinkopa, intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis, motnje okusa, hepatotoksičnost, eritem, suha koža, vitiligo, suha usta, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšan interval QT v elektrokardiogramu. **Redki** (≥ 1/10 000 do < 1/1000): multiiformni eritem. **Neznana pogostost:** toksična epidermalna nekroliza (TEN). **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: december 2024.

**Vir:** 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. April 2025.

Samo za strokovno javnost. Datum priprave informacije: maj 2025 | FA-11421185



Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji,  
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana





# Lepo pozdravljena

## Program za prve korake po zdravljenju raka dojk

Obdobje po zaključenem zdravljenju za bolnice predstavlja **ново poglavje, polno vprašanj**. Med drugim so mnoga povezana tudi s **spremembo življenjskega sloga**, ki pomembno pripomore k **zmanjšanju možnosti za ponovitev bolezni**. Spoznajte **program Lepo pozdravljena**, pri pripravi katerega so sodelovali strokovnjaki. Program **v osmih tednih obravnava osem različnih tematik**, ki bolnicam olajšajo uvajanje sprememb v vsakdanje življenje.



Za več informacij  
skenirajte QR kodo.

**rakdojk.si**



▼ 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. Kako poročati o neželenih učinkih, si pogledjte skrajšani povzetek glavnih značilnosti zdravila pod 'Poročanje o domnevnih neželenih učinkih'.

**Ime zdravila:** Phesgo 600 mg/600 mg in 1200 mg/600 mg raztopina za injiciranje. **Kakovostna in količinska sestava:** Ena viala z 10 ml raztopine vsebuje 600 mg pertuzumaba in 600 mg trastuzumaba. En ml raztopine vsebuje 60 mg pertuzumaba in 60 mg trastuzumaba (Phesgo 600 mg/600 mg). Ena viala s 15 ml raztopine vsebuje 1200 mg pertuzumaba in 600 mg trastuzumaba. En ml raztopine vsebuje 80 mg pertuzumaba in 40 mg trastuzumaba (Phesgo 1200 mg/600 mg). **Terapevtske indikacije:** Zgodnji rak dojke: Zdravilo Phesgo je v kombinaciji s kemoterapijo indicirano za neoadjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim, lokalno napredovalim, vnetnim ali zgodnjim rakom dojke z visokim tveganjem za ponovitev in adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim zgodnjim rakom dojke z visokim tveganjem za ponovitev. **Razsejani rak dojke:** Zdravilo Phesgo je v kombinaciji z docetakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim, razsejanim ali lokalno ponovljenim neoperabilnim rakom dojke, ki pred tem še niso prejele anti-HER2 terapije ali kemoterapije za razsejano bolezen. **Odmernjevanje in način uporabe:** Zdravilo Phesgo je lahko uvedeno le pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Zdravilo Phesgo mora dajati zdravstveni delavec, ki je usposobljen za obvladovanje začetnega odmerka. Druga možnost je odmerek docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup>, nato pa se ga poveča na 100 mg/m<sup>2</sup> glede na izbrano shemo in prenašanje začetnega odmerka. Druga možnost je odmerek docetaksela 100 mg/m<sup>2</sup> po 3-tedenskem razporedu že od začetka, ponovno glede na izbrano shemo. Če se uporablja shema, ki temelji na karboplatinu, je priporočeni odmerek docetaksela ves čas 75 mg/m<sup>2</sup>. Kadar se zdravilo Phesgo uporablja skupaj s paklitakselom v adjuvantnem zdravljenju, je priporočeni odmerek paklitaksela 80 mg/m<sup>2</sup> enkrat na teden v 12-tedenskih cikli. Bolniki, ki prejemajo shemo na osnovi antraciklina, morajo zdravilo Phesgo dobiti po koncu celotne sheme na osnovi antraciklina. **Razsejani rak dojke:** Zdravilo Phesgo je treba uporabljati v kombinaciji z docetakselom. Zdravljenje z zdravilom Phesgo se lahko nadaljuje do napredovanja bolezni ali pojava neobvladljivih toksičnih učinkov, tudi če se zdravljenje z docetakselom ukine. **Zgodnji rak dojke:** Pri neoadjuvantnem zdravljenju, ki predstavlja del celostnega zdravljenja zgodnjega raka dojke, je treba zdravilo Phesgo dajati 3 do 6 ciklov v kombinaciji. V okviru adjuvantnega zdravljenja je treba zdravilo Phesgo uporabljati v skupnem trajanju eno leto, ki predstavlja del celostnega zdravljenja zgodnjega raka dojke in ne glede na čas operacije. Zdravljenje mora vključevati standardno kemoterapijo na osnovi antraciklina in/ali taksana. Zdravilo Phesgo naj se začne uporabljati 1. dan prvega cikla, ki vsebuje taksan, in ga je treba uporabljati še naprej, tudi če se kemoterapija ukine. **Zamujeni ali izpuščeni odmerki:** Če je čas med dvema zaporednima injiciranjema: krajši od 6 tednov: vzdrževalni odmerek zdravila Phesgo 600 mg/600 mg je treba dati čimprej. Nato nadaljujte s 3-tedenskim režimom. 6 tednov ali več: ponovno je treba dati polnili odmerek zdravila Phesgo 1200 mg/600 mg, sledi pa mu vzdrževalni odmerek zdravila Phesgo 600 mg/600 mg na vsake 3 tedne. **Prilagoditev odmerka:** Za zdravilo Phesgo ni priporočljivo zmanjševanje odmerka. Po presoji zdravnika bo morda potrebna prekinitev zdravljenja z zdravilom Phesgo. **Prehod z intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba na zdravilo Phesgo:** Bolnikom, ki so zadnji odmerek intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba prejeli pred manj kot 6 tedni, je treba dati vzdrževalni odmerek zdravila Phesgo 600 mg pertuzumaba/600 mg trastuzumaba in ta odmerek uporabljati tudi za nadaljnje aplikacije na vsake 3 tedne. Bolnikom, ki so zadnji odmerek intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba prejeli pred 6 tedni ali več, je treba dati polnili odmerek zdravila Phesgo 1200 mg pertuzumaba/600 mg trastuzumaba, ki mu sledi vzdrževalni odmerek 600 mg pertuzumaba/600 mg trastuzumaba na vsake 3 tedne. Način dajanja: Zdravilo Phesgo se daje le v obliki subkutane injekcije. Zdravilo Phesgo ni namenjeno intravenskemu dajanju. Mesto injiciranja je treba izmenjevati le med levim in desnim stegnom. Polnili odmerek je treba dati v 8 minutah, vzdrževalni odmerek pa v 5 minutah. Zaradi z injiciranjem povezanih reakcij je priporočljiv čas opazovanja 30 minut po danem polnilnem odmerku in 15 minut po zaključku vzdrževalnega odmerka zdravila Phesgo. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Disfunkcija levega prekata (vključno s kongestivnim srčnim popuščanjem): Med uporabo zdravil, ki zavirajo aktivnost HER2, so poročali o zmanjšanju LVEF. Večino primerov simptomatskega srčnega popuščanja v okviru adjuvantnega zdravljenja so zabeležili pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo na osnovi antraciklina. Bolniki, predhodno zdravljeni z antraciklini ali obsevanjem v predelu prsnega koša, imajo lahko večje tveganje za zmanjšanje LVEF glede na študije z intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo. Pred uvedbo zdravila Phesgo je treba oceniti vrednost LVEF in jo nato med zdravljenjem tudi redno spremljati ter zagotoviti, da LVEF ostaja znotraj normalnih vrednosti. Če se LVEF poslabša in se ob naslednjem merjenju ne izboljša ali se še dodatno poslabša, je treba resno razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Phesgo, razen če koristi za posameznega bolnika odtehtajo tveganja. Pred uporabo zdravila Phesgo skupaj z antraciklinom je treba skrbno razmisliti o kardiološkem tveganju in ga pretehtati glede na zdravstvene potrebe posameznega bolnika. Z upoštevanjem farmakološkega delovanja zdravil, usmerjenih proti HER2, in antraciklinov je med sočasno uporabo zdravila Phesgo in antraciklinov mogoče pričakovati večje tveganje za kardiotsičnost kot med zaporedno uporabo. **Z injiciranjem povezane reakcije/z infundiranjem povezane reakcije:** Uporabo zdravila Phesgo so spremljale z injiciranjem povezane reakcije. Opredeljene so bile kot katera koli sistemska reakcija s simptomi, kot so zvišana telesna temperatura, mrzlica, glavobol, najverjetneje zaradi sproščanja citokinov, ki se je pojavilo v 24 urah po dajanju zdravila Phesgo. Priporoča se skrbno opazovanje bolnika med dajanjem polnilnega odmerka in še 30 minut po njem ter med dajanjem vzdrževalnega odmerka zdravila Phesgo in še 15 minut po njem. Če se pojavi pomembna z injiciranjem povezana reakcija, injiciranje upošamo ali prekinemo ter nudimo ustrezno zdravljenje. Oceniti je treba stanje bolnika in ga skrbno spremljati, dokler znaki in simptomi popolnoma ne izizzijo. Pri bolnikih s hudo reakcijo je treba razmisliti o dokončni prekinitvi zdravljenja. Klinična ocena mora temeljiti na tem, kako huda je bila prejšnja reakcija, in na odzivu na zdravljenje neželenega učinka. Preobčutljivostne reakcije/anafilaksije: Bolnike je treba skrbno opazovati glede preobčutljivostnih reakcij. Pri pertuzumabu v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo so opazili hude reakcije preobčutljivosti, vključno z anafilaksijo in dogodki s smrtnim izidom. Zdravilo Phesgo je treba dokončno ukiniti v primeru preobčutljivostne reakcije 4. stopnje po merilih NCI-CTCAE, bronhospazma ali akutnega respiratornega distressnega sindroma. **Febrilna nevtropenija:** Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Phesgo v kombinaciji s taksanom, obstaja večje tveganje za nastanek febrilne nevtropenije. Pri bolnikih, ki se zdravijo z intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom in docetakselom, obstaja večje tveganje za nastanek febrilne nevtropenije v primerjavi z bolniki, ki se zdravijo s placebom, trastuzumabom in docetakselom, še posebej med prvimi 3 cikli zdravljenja. **Driska:** Zdravilo Phesgo lahko izkove hudo drisko. Driska je najpogostejša med sočasnem prejetjem terapije s taksanom. Starejši bolniki (≥ 65 let) imajo večje tveganje za drisko v primerjavi z mlajšimi bolniki (< 65 let). Zlasti pri starejših bolnikih in v primeru hude ali dolgotrajne driske je treba razmisliti o zgodnjem zdravljenju z loperamidom in nadomeščanju tekočin ter elektrolitov. Razmisliti je treba o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Phesgo, če ne dosežemo izboljšanja bolnikovega stanja. **Pliučni dogodki:** Pri uporabi trastuzumaba so v obdobju po prihodu zdravila na trg poročali o hudih pljučnih dogodkih. Ti dogodki so bili občasno smrtni. Poleg tega so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni, vključno s pljučnimi infiltrati, sindromom akutne respiratorne stiske, pljučnico, pnevmonitisom, plevralnim izlivom, dihalno stisko, akutnim pljučnim edemom in respiratorno insuficienco. Dejavniki tveganja, povezani z intersticijsko pljučno boleznijo, vključujejo predhodno ali sočasno zdravljenje z drugimi antineoplastičnimi terapijami, za katere je znano, da so z njo povezane, kot so taksani, gemcitabin, vinorelbin in radioterapija. Ti dogodki se lahko pojavijo kot del z infuzijo povezane reakcije ali imajo zapoznel nastop. Bolniki z dispnejo v mirovanju zaradi zapletov napredovale maligne bolezni in sočasni bolezni imajo lahko večje tveganje za pljučne dogodke. Zato teh bolnikov ne smemo zdraviti z zdravilom Phesgo. Pri pnevmonitisu je potrebna previdnost, zlasti pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s taksani. **Medesobojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Formalnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki zdravila (≥ 30%), o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Phesgo ali intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo, so bili alopecija, driska, navzea, anemija, astenija in artralgija. Najpogostejši resni neželeni dogodki (≥ 1%), o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Phesgo ali intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom, so bili febrilna nevtropenija, srčno popuščanje, zvišana telesna temperatura, nevtropenija, nevtropenična sepsa, zmanjšanje števila nevtrofilcev in pljučnica. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih: Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** H. Imetnik dovoljenja za promet: Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. Za podrobnejše informacije glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Verzija: 1.0/25**

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

**Referenci:** 1. O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, et al., Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PFranceSCa): A randomised, open-label phase II study, European Journal of Cancer 2021; 152: 223 – 232. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Phesgo [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201221150167/anx\\_150167\\_sl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201221150167/anx_150167_sl.pdf) (dostopano maj 2025).

▼ PHESGO®  
PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB



85 % bolnikov daje prednost zdravlilu PHESGO v primerjavi z intravenskima oblikama pertuzumaba in trastuzumaba<sup>1</sup>



Moj čas.  
Moja izbira.<sup>2</sup>



Samo za strokovno javnost

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

Datum priprave informacije: maj 2025  
M-SI-00001285 (v2.0)