



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Ana S. Cvetanović
PREDIKTIVNI I PROGNOŠTIČKI ZNAČAJ STATUSA
HORMONSKIH RECEPTORA ZA EFIKASNOST
CILJANE MOLEKULARNE TERAPIJE
TRASTUZUMABOM KOD BOLESNICA SA
METASTATSKIM HER2 POZITIVNIM
KARCINOMOM DOJKE

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2019.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Ana S.Cvetanović
**PREDICTIVE AND PROGNOSTIC IMPORTANCE OF
HORMONE RECEPTOR STATUS FOR THE
EFFICACY OF TRASTUZUMAB TARGETED
THERAPY IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE
METASTATIC BREAST CANCER**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2019.

Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor:	Prof.dr Ivica Pejčić, lekar specijalista interne medicine, subspecijalista onkologije, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet
Naslov:	Prediktivni i prognostički značaj statusa hormonskih receptora za efikasnost ciljane molekularne terapije trastuzumabom kod bolesnica sa metastatskim HER2 pozitivnim karcinomom dojke
Rezime:	<p>Ovo istraživanje fokusirano je na uticaj hormonskih receptora na efikasnost trastuzumaba kod pacijenata sa metastatskim HER2 pozitivnim karcinomom dojke lečenih kombinacijom trastuzumaba i hemioterapije na bazi taksana u prvoj liniji terapije. Prospektivna studija sprovedena je na Klinici za onkologiju, Kliničkog centra u Nišu tokom 2018. godine. Svih 121 pacijentkinja su lečene u prvoj liniji trastuzumabom u kombinaciji sa taksanima. U praćenom periodu stopa kliničke koristi iznosila je 77.7%, najviše pacijentkinja je postiglo parcijalnu remisiju bolesti (38,0%), zatim stabilnu bolest (31,4%), progresiju bolesti (22,3%). Kompletnu remisiju je postiglo manje od 10,0% praćene populacije (8,3%). Stopa kliničke koristi je statistički značajno veća kod pacijenata sa hormonoreceptor negativnim (HR-) u odnosu na hormonoreceptor pozitivnim (HR+) ($p=0,029$). Medijana vremena do progresije bolesti u ispitivanoj populaciji bila je 11 meseci, a medijana ukupnog preživljavanja 29 meseci. Vreme do progresije bolesti se statistički značajno razlikuje u odnosu na status HR. Pacijenti sa HR- imaju duži PFS u odnosu na pacijente sa HR+ (15 meseci vs 8 meseci). Ukupno preživaljavanje se takodje statistički značajno razlikuje u odnosu na status HR ($p=0,034$). Pacijenti sa HR- imaju duže preživaljavanje u odnosu na pacijente sa HR+ (43 meseci vs 35 meseci). Pacijenti sa HR-tumorima imaju za 43% manji rizik od smrti u odnosu na pacijente sa hormonosenzitivnim tumorima (HR 0.576;95%CI 0.342-0.972, $p=0.039$). Pacijenti koji su dobijali drugu liniju antiHER2 terapije lapatinib+kapecitabin imaju statistički značajno duže preživaljavanje u odnosu na pacijente kod kojih nije primenjivana ova terapija (52 meseca vs 30 meseci, $p<0.001$).Navedeni rezultati ukazuju da odgovor na antiHER2 terapiju kod HER2+ metastatskog karcinoma dojke zavisi od statusa hormonskih receptora, što ukazuje da ER verovatno predstavlja mehanizam izbegavanja odgovora na anti HER2 terapiju i obrnuto. Kombinovanje hormonoterapije i antiHER2 terapije predstavlja obećavajuću strategiju koja bi pomogla da se prevaziđe rezistencija na trastuzumab i druge antiHER2 agense.</p>

Naučna
oblast:

Medicinske nauke

Naučna
disciplina:

Onkologija

Ključne reči:

HER2 pozitivni tumori, trastuzumab, status hormonskih receptora, mehanizam izbegavanja, vreme do progresije bolesti, ukupno preživljavanje

УДК:

616.316-006.03/.04-079.4-097(043.3)

CERIF
klasifikacija:

B 200 citologija, onkologija, kancerologija

Tip licence
Kreativne
zajednice:

CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral
Supervisor:

Professor Ivica Pejčić, M.D., Ph.D., internist-oncologist
Faculty of Medicine, University of Niš

Title:

Predictive and prognostic importance of hormone receptor status for the efficacy of trastuzumab targeted therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer

Abstract:

This study focuses on the influence of the status of hormone receptors on the efficacy of trastuzumab in patients with metastatic HER2 positive breast cancer treated with first line trastuzumab in combination with taxane-based chemotherapy. A prospective study was carried out at the Clinic for Oncology, Clinical Centre in Niš, during the year 2018. All 121 patients were treated with first line trastuzumab in combination with taxane-based chemotherapy. Clinical benefit rate was present in 77.7% of the patients, including partial response (PR) in 38%, stable disease (SD) in 31.4%, and progression of disease 22.3%. Complete response (CR) occurred in less than 10% of the patients (8.3%). Clinical benefit rate was significantly higher in patients with hormone receptor negative (HR-) disease versus hormone receptor positive (HR+) ($p=0,029$). Progression-free survival (PFS) in the entire group of patients amounted to 11 months, whereas overall survival (OS) was 29 months. Progression-free survival (PFS) was significantly different according to hormonal receptor status. Progression-free survival (PFS) in the HR negative tumor group was significantly longer compared to patients with HR positive tumor (15 months vs 8 months). Furthermore, overall survival was significantly different according to hormonal receptor status ($p=0,034$). Patients with HR negative tumor have longer overall survival compared to patients with HR positive (43 months vs 35 months). Patients with HR- tumor have 43% lower relapse risk compared to patients with HR+ tumor (HR 0.576; 95% CI 0.342-0.972, $p=0.039$). Patients who were treated with second line antiHER2 therapy lapatinib plus capecitabine have significantly longer overall survival compared to patients who weren't treated (52 months vs 30 months, HR 0.199; 95% CI 0.106-0.373, $p<0.001$).

The aforementioned data indicate different response to antiHER2 therapy in patients with HER2+ mBC regarding HR status, thus emphasizing that ER most likely represents an escape pathway for response to antiHER2 target therapy, and vice versa. Combining hormonotherapy with antiHER2 therapy surely represents a promising strategy which could help overcome resistance to trastuzumab and other anti HER2 agents.

Scientific
Field:

Medical sciences

Scientific
Discipline:

Oncology

Key Words:

HER2 positive breast cancer, trastuzumab, hormonal receptor status, escape pathway, progression free survival, overall survival

UDC:

618.19-006.6-085.277:577.2(043.3)

CERIF
Classification:

B 200 cytology, oncology, cancerology

Creative
Commons
License Type:

CC BY-NC-ND

ЗАХВАЛНИЦА

Експериментални део ове докторске дисертације спроведен је на Клиници за онкологију, Клиничког Центра у Нишу под менторством Проф. др Ивице Пејчића. Овом приликом му се срдечно захваљујем на саветима који су ми помогли у истраживању, на одлучном и стручном усмеравању као и на помоћи при писању ове дисертације. Посебно се захваљујем Проф.др Светиславу Врбићу као и Проф.др Слађани Филиповић за изванредан људски и менторски приступ током израде ове докторске дисертације, као и подршку у најтежим тренуцима. Срећна сам да сам свих ових година имала поред себе Професоре таквих професионалних и људских квалитета. Могу да кажем да су велики стручњаци и још већи људи.

Захваљујем се свим члановима комисије, Проф.др Маји Јовичић Миленџевић и Проф.др Небојши Ђорђевић на вратима увек отвореним за сарадњу, на бројним корисним и пријатељским саветима како у свакодневном раду тако и да се ова теза приведе крају. Посебну захвалност дугујем Доц.др Лазару Поповићу на предусретљивости и несебичности у бројним тренуцима када је било потребно, на великом ангажовању око статистичког дела овог рада као и стрпљењу због мојих многобројних питања.

Велико хвала искреним пријатељима и кумовима, а посебно Доц.др Николи Живковићу на безрезервној помоћи и подршци.

Посебно се захваљујем оцу Сави, брату Милану, и покојној мајци Јелици, за сву љубав и подршку коју су ми пружили, јер они су заслужни за све што данас јесам.

А овај рад од срца посвећујем најслађој ћерки Мињи, супругу Милану као и братаницама Петри и Јањи који су моја неисцрпна снага и мотивација.

Аутор

У Нишу, 2019. године

Sadržaj

1.	UVOD	10
1.1	Incidenca i epidemiologija karcinoma dojke	10
1.2	Faktori rizika i mere prevencije za nastanak karcinoma dojke ...	11
1.3	Dijagnostički standard	12
1.4	Patohistološki parametri za invazivni karcinom dojke	13
1.5	Stadiranje i prognoza	15
1.6	Metastatski karcinom dojke	17
1.7	Lečenje metastaskog HER2 pozitivnog karcinoma	19
1.7.1	Prva linija terapije	21
1.7.1.1	<i>Trastuzumab</i>	21
1.7.1.2	<i>Pertuzumab</i>	24
1.7.2	Druga linija terapije	25
1.7.2.1	<i>Lapatinib</i>	25
1.7.2.2	<i>Trastuzumab emtansin</i>	26
1.7.3	Treća i kasnije linije terapije	27
2.	PREDMET ISTRAŽIVANJA	28
3.	NAUČNO RADNA HIPOTEZA	30
4.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	31
4.1	Primarni ciljevi	31
4.2	Sekundarni ciljevi	31
5.	MATERIJALI I METODE	33
5.1	Uključujući kriterijumi	33
5.2	Isključujući kriterijumi.....	34
5.3	Podaci o karakteristikama tumora	35
5.4	Terapija.....	36
5.5	Statistička obrada podataka	37

6.	REZULTATI	38
6.1	Demografski i klinički parametri u ispitivanoj populaciji	38
6.1.1	Karakteristike primarnog karcinoma dojke.....	39
6.1.2	Status hormonskih receptora ER i PR	42
6.2	Neoadjuvantna i adjuvantna terapija.....	43
6.3	Karakteristike metastatske bolesti i odgovor na primenjenu terapiju	44
6.3.1	Lokalizacija metastaza u trenutku primene trastuzumaba	44
6.3.2	Odgovor na primenjenu terapiju	44
6.3.3	Razlog privremenog i trajnog prekida trastuzumaba u metastatskoj bolesti.....	45
6.3.3.1	<i>Privremeni prekid</i>.....	45
6.3.3.2	<i>Trajni prekid</i>.....	45
6.3.4	Smrtni ishod u ispitivanoj populaciji.....	46
6.3.5	Postignut odgovor na terapiju u odnosu na status	47
6.4	Ishod lečenja-vreme do progresije bolesti i ukupno preživljavanje.....	48
6.4.1	Rezultati vremena do progresije (PFS) u odnosu na ispitivane parametre.....	48
6.4.2	Rezultati ukupnog preživaljavanja u odnosu na ispitivane parameter.....	61
7.	DISKUSIJA	72
8.	ZAKLJUČAK	86
9.	LITERATURA	88
10.	BIOGRAFIJA	103

1. UVOD

1.1 Incidenca i epidemiologija karcinoma dojke

Karcinom dojke (KD), u današnje vreme, predstavlja problem svetskih razmera iz razloga što incidenca dobija epitet epidemije i što posledice utiču na sve delove društva, počev od zdravstvenih, pa onda socijalne i ekonomske kao i ostale. Karcinom dojke čini 25% ukupnog maligniteta ženske populacije odnosno učestvuje sa 15% u mortalitetu zbog maligniteta kod žena (1). Ovakva incidenca pogadja i razvijene zapadne zemlje kao i zemlje u razvoju, ali se broj smrtnih slučajeva dosta razlikuje. Smrtnost od karcinoma dojke je veća za oko 40% u manje razvijenim zemljama (2).

Programi i studije koji se koriste za planiranje svih resursa u vezi sa zdravstvenom zaštitom, pre svega se misli na planiranje mera prevencije i njihove efikasnosti su pokazali da je karcinom dojke jedan od najvećih uzroka DALY-ja (*disability-adjusted life years*) u našoj zemlji i inostranstvu (3,4). Ovaj pokazatelj opisuje prosečan broj izgubljenih godina zdravog života zbog onesposobljenosti koja se javlja zbog bolesti ili prevremene smrti. Studije koje su se bavile ovim parametrima u Srbiji su pokazale da je KD bio uzrok 23 541 korigovanih godina života u odnosu na nesposobnost što je jako puno (5).

Kumulativni rizik karcinoma dojke iznosi 12,5% što znači da jedna od osam žena tokom života dobije karcinom dojke. S obzirom na duži životni vek, svuda u svetu kao i kod nas, i da je prosečna dužina života u Srbiji danas kod žena oko 75 godina predviđa se da će ovakve promene uticati na povećanje broja žena koje su obolele od karcinoma dojke u budućnosti u Srbiji što će značajno uticati na sve delove društva (4,6).

Karcinom dojke čini 25% maligniteta u ženskoj populaciji skoro u svim zemljama u svetu pa i u našoj, a incidenca doseže i do 30% u najrazvijenijim zemljama (7). Incidenca karcinoma dojke u Evropi 2008. godine bila je 88.4 na 100 000 stanovnika a mortalitet 24.3 na 100 000. Incidenca KD u centralnoj Srbiji je 2010. godine bila 67.8 na 100 000

stanovnika, a mortalitet 21.4 na 100 000 (8,9). Skoro objavljeni rezultati studija su pokazali da incidenca u kontinuitetu raste već zadnjih 30 godina i to za 3.1% na godišnjem nivou dok mortalitet varira od zemlje do zemlje. U razvijenim zapadno-evropskim zemljama incidenca dramatično raste, ali mortalitet značajno pada što se pripisuje efikasnosti organizovanog skrininga u tim zemljama. U zemljama sa organizovanim skriningom više od 60% KD se otkrije u ranom stadijumu, a manje od 10% kao inicijalno metastatska bolest što se odmah odražava na preživljavanje (10-13).

1.2 Faktori rizika i mere prevencije za nastanak karcinoma dojke

Faktori rizika za karcinom dojke su mnogobrojni i grubo se mogu podeliti na one na koje se može uticati i na one na koje se ne može uticati odnosno na modifikujuće i na nemodifikujuće.

Jedan od faktora na koje se ne može uticati su godine života i rasa. Sa porastom godina života raste i rizik od KD. Viša incidenca uočena je kod žena bele rase u odnosu na žene crne rase. Najmanju incidencu imaju žene žute rase što se dovodi u vezu sa redovnom fizičkom aktivnošću, nižom telesnom težinom i čestom upotrebom proizvoda od soje i zelenog čaja (15-17).

Pozitivna porodična anamneza predstavlja faktor rizika za KD. Žene koje imaju jednog bliskog srodnika obolelog od KD imaju 1.8 puta veći rizik da obole u odnosu na žene koje nemaju obolele srodnike. Nasledni karcinomi dojke gde je detektovana mutacija BRCA 1/2 gena čine 5%-10% svih karcinoma dojke. Potomci žena koje su nosioci mutacije gena imaju 50% šanse da naslede mutirani alel. Rizik za nastanak KD kod nosioca mutacije gena je jako visok i iznosi 50%-87%. Pozitivna lična anamneza za KD je faktor rizika za nastanak karcinoma na istoj ili drugoj dojci. Žene kod kojih se nadju proliferativna oboljenja dojke sa atipičnim ćelijama kao što su atipična duktalna ili lobularna hiperplazija imaju i do sedam puta veći rizik da obole od KD u odnosu na žene koje nemaju ove promene (18-22).

Mnogobrojne studije potvrdile su hipotezu da prekomerna izloženost estrogenu jeste faktor rizika za KD pa simim tim i rana prva menstruacija pre 12. godine života i kasna menopauza posle 55. godine (dug fertilni period), nerađanje i kasna prva trudnoća (posle 30. godine života). U vezi sa prekomernim dejstvom estrogena izdvojila se i gojaznost u

postmenopauzalnom periodu što se objašnjava prekomernim stvaranjem estrogena u perifernom masnom tkivu. Upotreba hormonske supstitucione terapije predstavlja faktor rizika koji je veći što je duža upotreba ovih hormona. Žene koje su koristile oralna kontraceptivna sredstva više od 10 godina imaju za 14% veći rizik u odnosu na žene koje nisu koristile (23-25).

Konzumiranje alkohola i fizička neaktivnost povećavaju rizik. Fizički neaktivne žene imaju i do 30% veći rizik u odnosu na fizički aktivne (26-29).

Prevenција karcinoma dojke može biti primarna i sekundarna. Primarna se odnosi na uklanjanje faktora rizika pa su rezultati mnogobrojnih studija pokazali da redovna fizička aktivnost, održavanje optimalne telesne težine i redukcija upotrebe alkohola doprinose smanjenju rizika od KD. Kao mera sekundarne prevencije sprovode se programi skrininga koji podrazumevaju pregled dojki mamografijom na svake dve godine u ciljanoj zdravoj populaciji žena starosti 50-69 godina. Nedavno su objavljeni rezultati meta analize preko 20 studija koja je pokazala da se mortalitet od KD značajno smanjuje za 25%-31% kod žena koje su se odazvale skriningu u odnosu na one koje nisu (11, 30).

1.3 Dijagnostički standard

Postavljanje dijagnoze karcinoma dojke počinje sa dobrim kliničkim pregledom, nakon čega se sprovode adekvatne radiološke procedure, a sve mora biti verifikovano patohistološkim nalazom. Klinički pregled mora obuhvatiti bimanuelnu palpaciju dojki, aksila i regionalnih limfnih nodusa. Radiološka dijagnostika podrazumeva ultrazvuk (UZ) dojki i regionalnih limfatika kao i mamografiju obe dojke. Mamografija predstavlja zlatni standard u dijagnostici karcinoma dojke zbog svoje visoke senzitivnosti ali i ekonomske isplativosti. Magnetna rezonanca (MR) dojki se ne preporučuje rutinski, ali treba razmotriti u sledećim slučajevima: nekonkluzivni nalazi standardnim metodama pregleda, praćenje efekata neoadjuvantne terapije, palpabilna promena u dojci sa implantom, postoperativno definisanje rezidualne bolesti u dojci, kod mladih žena kada ultrazvučni nalaz nije dovoljan, postoperativno definisanje recidiva od ožiljka. Postoji i nekoliko novih tehnika za postavljanje dijagnoze karcinoma dojke kao što su 3D mamografija (tomosinteza), 3D ultrazvuk, protonska magnetno-rezonantna spektroskopija (MRS), MR-elastografija (MRE) i kontrastna mamografija, ali nijedna od njih još uvek nije ušla u rutinski rad (31-34).

Uzimanje uzorka sa biopsije indikovano je kod visokosuspektivnih promena radi postavljanja patohistološke dijagnoze. Danas su široko u upotrebi radiološke perkutane procedure vođene imidžing metodama (UZ, MR ili stereotaksične) koje obavlja radiolog i tu spadaju punkcija tankom iglom (FNA, *fine needle aspiration*), biopsija širokom iglom (CNA, *core needle biopsy*) kao i vakum asistirana biopsija (VAB, *vacuum assisted biopsy*). Prednost ovakvih biopsija u odnosu na klasične hirurške su visoka preciznost, nizak morbiditet i niža cena u odnosu na hirurške (35-37).

1.4 Patohistološki parametri za invazivni karcinom dojke

Patolog ima nezaobilaznu i važnu ulogu u multidisciplinarnom timu koji se bavi lečenjem bolesnika sa karcinomom dojke. Patolog daje makroskopski opis koji treba da sadrži težinu uzorka, dimenzije kože, opis bradavice, dimenzije materijala, lokalizaciju tumora, dimenzije tumora i udaljenost tumora do najbliže resekcione ivice.

Mikroskopski opise obuhvata:

- Histološki tip tumora (invazivni duktalni karcinom, Morbus Paget, invazivni lobularni karcinom, tubularni, kribriformni, mucinozi, medularni, papilarni, metaplastični, lymphoepithelioma-like, acinic cell, apokrini ili sekretorni karcinom)
- Histološki gradus-najčešće se koristi gradiranje po Elstonu i Ellisu (skor 1 do 3)
- Nottingham prognostički indek - predstavlja skor za nuklearni pleomorfizam, broj mitozu i glandularne strukture i dobija se skor 3 do 9
- Limfovaskularna invazija
- Širenje tumora
- Eksciziona ivica
- Udruženost DCIS sa invazivnom komponentom
- Status limfnih nodusa
- Status steroidnih receptora - estrogen receptora (ER) i progesteron receptora (PR)
- Status receptora određuje se imunohistohemijskim bojenjem tako što se uzima u obzir procenat obojenih jedara tumorskih ćelija (skor 0-5) i intenzitet bojenja jedara (skor 0-3). Sumiranjem dobija se skor 0-8.

- HER2 status – određuje se imunohistohemijski i skorira se od 0 do 3. U slučaju graničnog nalaza (HER2 2+) potrebna je dodatna analiza in situ hibridizacije (FISH, SISH ili CISH) koja bi ukazala da li postoji amplifikacija gena za HER2
- Proliferativni indeks Ki67-nizak $\leq 15\%$, intermedijarni 16-30% i visok $>30\%$ (38-41).

Molekularni podtipovi karcinoma dojke

Na sledećoj tabeli prikazani su podtipovi karcinoma dojke prema konsenzusu sa St.Gallen konferencije iz 2015. godine (42).

Tabela 1. Podtipovi karcinoma dojke na osnovu St.Gallen konsenzusa iz 2015. godine i ESMO preporuka

Podtip	Kliničko-patohistološka definicija	Objasnenje
Luminalni A	'Luminal A-like' ER pozitivan HER 2 negativan Ki 67 nizak PR visok*	*Sugerisane vrednosti i za PR i za Ki 67 su 20% i one se mogu razlikovati između laboratorija
Luminalni B	'Luminal B-like'(HER 2 negativan) ER pozitivan HER 2 negativan Ki 67 > 20% ili PR nizak	
	'Luminal B-like'(HER 2 pozitivan) ER pozitivan HER 2 pozitivan Bilo kakav Ki 67 Bilo kakav PR	
HER 2 pozitivni	'HER 2 pozitivan (ne-luminalni)' HER 2 pozitivan ER i PR negativni	
'Basal-like'	'Trostruko negativni (duktalni)' ER i PR negativni HER 2 negativan	80% trostruko negativnih karcinoma su i 'basal-like', ali tripl negativni uključuje i neke specijalne histološke tipove kao što su (tipični) medularni i adenoidni cistični karcinom sa niskim rizikom od nastanka udaljenih metastaza

1.5 Stadiranje i prognoza

Najčešće korišćeni sistem koji se koristi za određivanje stadijuma karcinoma dojke je TNM klasifikacija i bazirana je na veličini tumora, statusu regionalnih limfnih čvorova i prisustvu udaljenih metastaza (Tabela 2). Kod ranog karcinoma dojke, rutinske pretrage za stadiranje su usmerene pre svega na lokoregionalnu bolest, iz razloga što su udaljene metastaze veoma retke i pacijenti nemaju benefit od sveobuhvatnih laboratorijskih ili radioloških pretraga. Dodatna ispitivanja kao što je kompjuterizovana tomografija (CT) pluća, CT ili ultrazvuk abdomena i scintigrafija kostiju potrebno je raditi kod pacijenata sa klinički pozitivnim limfnim nodusima, velikim tumorom (≥ 5 cm) ili sa simptomima ili laboratorijskim vrednostima koje sugerišu postojanje metastaza. Dualne imidžing metode koje daju funkcionalne i anatomske informacije kao što je FDG-PET/CT treba raditi samo kada je nalaz sa standardnih nekonkluzivan. Dosadašnja saznanja ne preporučuju upotrebu PET/CT, a u stadiranju kada je u pitanju aksila s obzirom na ograničenu specifičnost u odnosu na zlatni standard –sentinel biopsiju limfnih nodusa (SLNB) i disekciju aksile (43-46).

TNM patološka klasifikacije

T - primarni tumor

Tis - odnosi se na karcinome in situ DCIS (duktalni karcinom in situ), LCIS (lobularni karcinom in situ) kao i Tis Paget (Pagetova bolest bradavice koja nema pridružen invazivni karcinom ili DCIS/LCIS u tkivu dojke)

T1 - najveće dimenzije tumora do 2cm

T1mic - mikroinvazija do 1mm

T1a - tumor veći od 1mm, ali ≤ 5 mm

T1b - tumor veći od 5, ali ≤ 10 mm

T1c - tumor veći od 10mm, ali ≤ 20 mm

T2 - tumor veći od 2 cm ali ≤ 5 cm

T3 - tumor veći od 5 cm

T4 - tumor bilo koje veličine koji se direktno širi u zid grudnog koša ili zahvata kožu

T4a - širi se u zid grudnog koša, ali ne zahvata pektoralni mišić

T4b - prisutna ulceracija kože dojke ili istostrani satelitski čvorovi ili edematozna koža dojke

T4c - T4a i T4b

T4d - inflamatorni karcinom

N - Regionalni limfni čvorovi

Nx - ne mogu se proceniti jer nisu uklonjeni ili su prethodno uklonjeni

N0 - bez metastaza

N1- prisutne mikrometastaze ili metastaze u 1-3 limfna nodusa sa iste strane aksile ili u istostranim limfnim nodusima duž unutrašnje mamarne arterije

N1mi - mikrometastaza veća od 0.2 mm, ali manja od 2 mm

N2 - prisutne metastaze u 4-9 aksilarnih limfnih nodusa sa iste strane ili u odsustvu aksilarnih metastaza klinički vidljiv metastatski limfni nodus duž unutrašnje mamarne arterije

N3 - mogu biti:

N3a - prisutne metastaze u više od 10 limfnih nodusa u aksili ili metastaze u infraklavikularnim limfnim nodusima

N3b - klinički vidljive metastaze duž unutrašnje mamarne arterije uz pozitivne aksilarne limfne noduse

N3c - metastaze u supraklavikularnom limfnom nodusu/nodusima sa iste strane

M - Udaljene metastaze

M0 - nema udaljenih metastaza

M1 - ima udaljenih metastaza

Tabela 2. TNM klasifikacija karcinoma dojke

Stadijum 0	Tis	N0	M0
Stadijum IA	T1	N0	M0
Stadijum IB	T0,T1	N0mi	M0
Stadijum IIA	T0,T1	N1	M0
	T2	N0	
Stadijum IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	
Stadijum IIIA	T0,T1,T2	N2	M0
	T3	N0,N1,N2	
Stadijum IIIB	T4	N0,N1,N2	M0
Stadijum IIIC	Bilo koji T	N3	M0
Stadijum IV	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

1.6 Metastatski karcinom dojke

Metastatski karcinom dojke se najčešće javlja u toku praćenja nakon lečenja ranog karcinoma dojke, u toku primene adjuvantne terapije ili posle njenog završetka, a može se javiti inicijalno u trenutku postavljanja dijagnoze karcinoma dojke što predstavlja oko 10% slučajeva. Karcinom dojke najčešće metastazira u kosti a nakon toga metastaze se najčešće vidjaju u jetri, plućima, koži i CNSu, ali se mogu naći i u svim ostalim organima (47).

Potrebno je, pre svega, potvrditi dijagnozu metastatske bolesti i kad god je moguće uraditi biopsiju promene radi dobijanja patohistološkog nalaza. Biološke karakteristike metastaza (posebno status HR i HER2) bi trebalo retestirati najmanje jednom kod metastatske bolesti ako je moguće. Ako je biologija metastaze drugačija od primarnog tumora nema jasnih preporuka koju koristiti pri izboru terapije. Prema preporukama poslednjeg konsenzusa za lečenje metastatskog karcinoma dojke evropskog udruženja medikalnih onkologa (ABC4 - *advanced breast cancer*) preporučeno je upotreba ciljanih terapija (endokrina ili anti HER2 terapija) ako su receptori bili pozitivni makar u jednoj od biopsija. Minimum pretraga za dobijanje slike o proširenosti bolesti obuhvata fizikalni pregled, hematološke i biohemijske parametre, radiološke procedure toraksa, abdomena i kostiju. Snimanje endokranijuma se ne preporučuje rutinski kod asimptomatskih pacijenata pa ni kod HER2 pozitivnih ni trostruko negativnih (TNBC - *triple negative breast cancer*) gde je incidenca CNS metastaza najviša. Klinička vrednost tumorskih markera u praćenju nakon adjuvantne terapije nije potvrđena, ali nam povišena vrednost u metastatskoj bolesti može pomoći u odluci pri promeni terapije posebno kada je u pitanju nemerljiva bolest. Evaluaciju odgovora na terapiju trebalo bi raditi na 2-4 meseca kod endokrine terapije i na svaka 2-4 ciklusa kod primene hemioterapije i ciljane molekularne terapije u zavisnosti od dinamike bolesti, lokalizacije i proširenosti bolesti i tipa terapije (48-50).

Na osnovu prognostičkih faktora potrebno je proceniti da li se radi o manje ili više agresivnoj bolesti. Manje agresivna bolest definisana je ako je prisutna većina od navedenih faktora: dužina slobodnog intervala bolesti (DFS-disease free interval) duži od 1-2 godine, metastaze prisutne u 1-2 organa, da se radi uglavnom o pojedinačnim metastazama i pre svega u kostima ili mekim tkivima, da su simptomi bolesti odsutni ili minimalni, opšte stanje

pacijenta dobro, hormonski receptori pozitivni a HER2 status negativan. U slučaju manje agresivne bolesti optimalna terapija prve linije lečenja je hormonoterapija.

U agresivnu bolest spada metastatski karcinom dojke (MKD) gde je prisutan veći broj od navedenih prognostičkih faktora: DFS kraći od 1 godine, metastaze prisutne u više od 2 organa i to pre svega visceralna bolest sa limfangiozom kože, da su simptomi bolesti prisutni i brojni, opšte stanje pacijenta narušeno, hormonski receptori pozitivni ili negativni i HER2 status pozitivan. U posebno agresivnu bolest spada prisutna visceralna kriza kada je potrebna brza kontrola bolesti. Visceralna kriza definisana je kao ozbiljna disfunkcija organa sa prisutnim simptomima bolesti kao i abnormalnim laboratorijskim vrednostima usled rapidne progresije bolesti. U slučaju agresivne bolesti optimalna terapija prve linije je hemioterapija ili u slučaju HER2 pozitivne bolesti ciljana molekularna anti HER2 terapija.

Pri izboru optimalne terapije i mnogi drugi faktori imaju ulogu kao što su godine pacijenta, komorbiditeti, posebno kardiloška stanja, prethodne primenjene terapije i njihova toksičnost kao i veoma važna želja i mišljenje pacijenta. Zato je veoma bitna individualizacija terapije prema svakom pacijentu pojedinačno da bi se odabrao optimalan terapijski pristup (49,51,52).

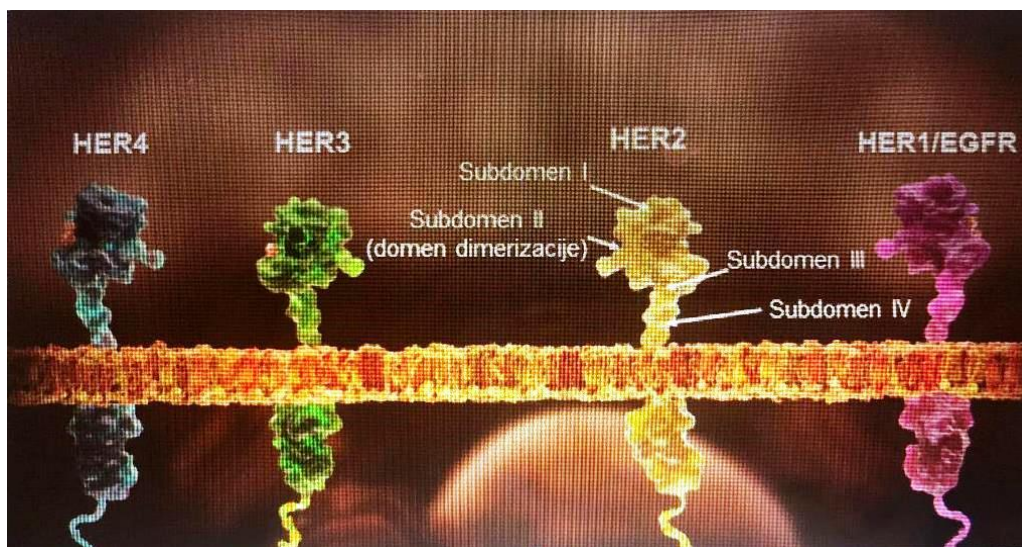
Cilj lečenja metastatske bolesti je produženje vremena do progresije bolesti (PFS-*progression free survival*), ukupnog preživljavanja (OS-*overall survival*), postići veliki broj uzastopnih terapijskih odgovora (RR – *response rate*), ali uz očuvanje ili poboljšanje kvaliteta života.

Uprkos velikom broju efikasnih inovativnih terapija u lečenju, MKD je ostao inkurabilna bolest sa medijanom ukupnog preživljavanja 3 godine i petogodišnjim preživljavanjem od 25%. Rezultati kliničkih studija ukazali su da je najveći napredak u preživljavanju postignut u lečenju metastatskog HER2 pozitivnog karcinoma dojke (53-55).

1.7 Lečenje metastaskog HER2 pozitivnog karcinoma

Karcinom dojke eksprimira visok nivo faktora rasta i njihovih receptora. HER2 pripada ErbB familiji receptora koja sadrži 4 receptora tirozin kinaze i to HER1 (*human epithelial growth factor receptor* ErbB1), HER2 (Neu, ErbB2), HER3 (ErbB3) i HER4 (ErbB4). Prirodni ligand za HER2 receptor je još uvek nepoznat. HER2 receptor je glikoprotein čiju sintezu kodira HER2 gen na 17 hromozomu. Ovi receptori spadaju u transmembranske receptore koji imaju tri subjedinice i to ekstracelularni deo receptora, transmembranski deo i intracelularni deo.

Za ekstracelularni deo receptora vezuje se specifični ligand, nakon čega dolazi do mono ili heterodimerizacije receptora i samim tim do aktivacije unutarćelijskog domena receptora, tirozin kinaznog domena, pri čemu sledi kaskadni proces fosforilacije i aktivacije signalnih puteva preko mitogen aktivirane protein kinaze (MAPK) i fosfatidilinzitol 3 kinaze (PI3K)/AKT signalnog puta. Krajnji rezultat je sinteza proteina koji utiču na proliferaciju, preživljavanje, motilitet i adhezivnost ćelija kao i na angiogenezu (56-59).

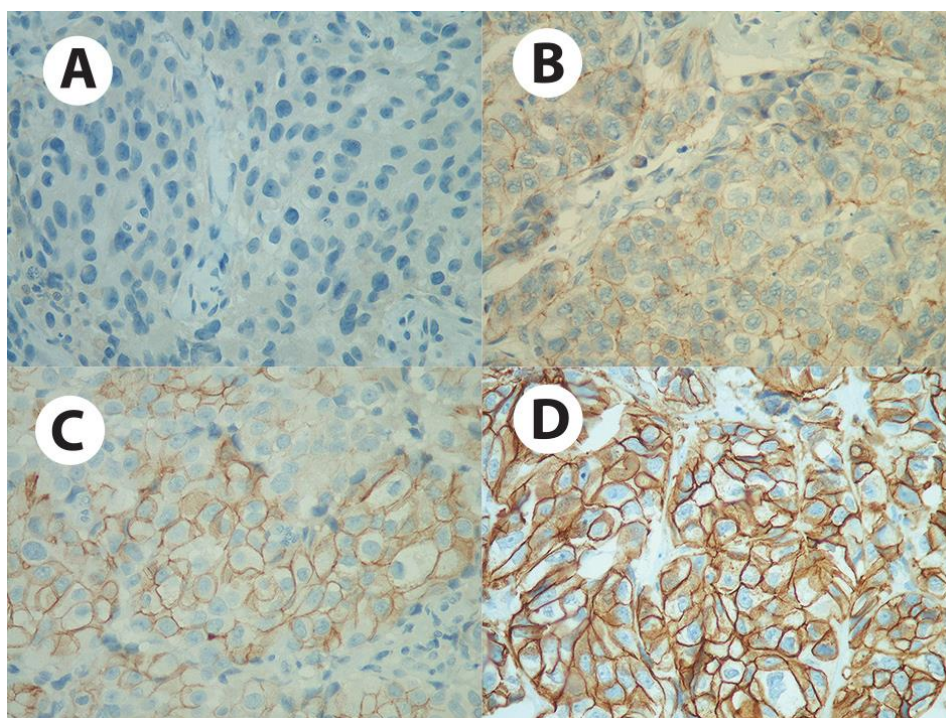


Slika 1. Familija HER receptora

Kod 20%-30% svih karcinoma dojke (kod nas oko 15%) prisutan je tumorski poremećaj: povećana sinteza HER2 receptora na površini ćelije i/ili amplifikacija HER2 gena u jedru. Prisustvo HER2 receptora na površini tumorske ćelije se određuje imunohistohemijском (IHH) metodom i izražava skalom od 0 do 3+. Prema smernicama Američkog udruženja medikalnih onkologa i Udruženja američkih patologa (ASCO/CAP)

HER2 pozitivnim karcinomom dojke smatra se rezultat označen IHH 3+ (više od 10% ćelija pokazuje intenzivno i kompletno bojenje ćelijske membrane). HER2 rezultat označen IHH 2+ predstavlja tumore čiji je HER2 status nepouzdan što zahteva retestiranje metodama in situ hibridizacije kao što su SISH, CISH ili FISH metoda. Time se određuje da li postoji amplifikacija gena, čije prisustvo znači HER2 pozitivni status (60).

HER2 pozitivni karcinom dojke karakteriše biološki agresivan klinički tok, kraći slobodni interval, kao i kraće ukupno preživljavanje u odnosu na HER2 negativni karcinom dojke (61, 62). Otkriće efikasnih anti HER2 terapija, novih monoklonskih antitela koja efikasnije blokiraju HER2 signalni put, koje su značajno produžile preživljavanje HER2 pozitivnih karcinoma dojke sa medijanom od 56 meseci predstavlja istorijski rezultat u lečenju metastatskog karcinoma dojke (63). Trastuzumab je prvo monoklonsko antitelo koje je odobreno za lečenje MKD, a u poslednjoj dekadi odobren je još nekoliko monoklonskih antitela kao i malih molekula inhibitora tirozin kinaze o čemu će biti reči u tekstu ispod (64).



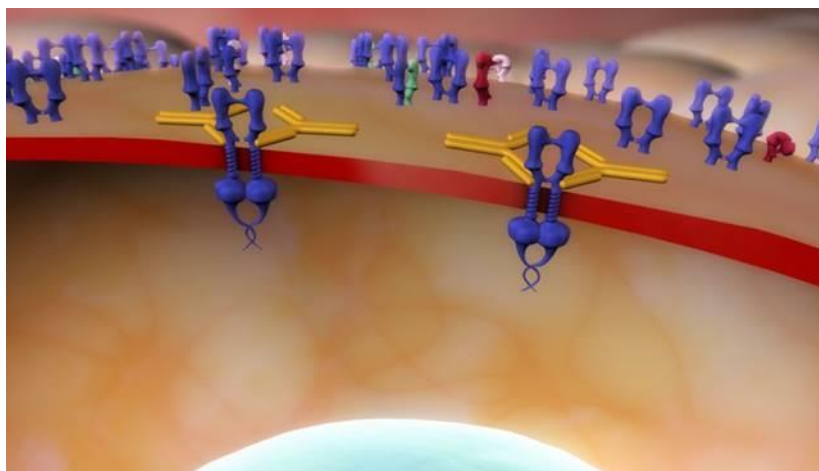
Slika 2. anti-HER2, Invazivni duktalni karcinom dojke, uveličanje x20.
A – Skor 0 – osustvo reakcije; B – Skor 1 – nepotpuno membransko bojenje;
C – Skor 2 – potpuno slabo membransko bojenje;
D – Skor 3 – potpuno intezivno membransko bojenje.

1.7.1 Prva linija terapije

Veliki broj kliničkih studija faze 3 ispitivao je efikasnost i bezbednost različitih anti HER2 terapija u prvoj liniji metastatskog HER2 pozitivnog karcinoma dojke. Agensi koji su potvrdili svoju efikasnost i danas predstavljaju standard u lečenju u prvoj liniji jesu trastuzumab i dualna blokada dva monoklonska antitela pertuzumab/trastuzumab u kombinaciji sa hemioterapijom.

1.7.1.1 Trastuzumab

Trastuzumab (Herceptin) je humanizovano, monoklonalno antitelo sa specifičnošću za ekstracelularni domen HER2 receptora, za koji se vezuje i tako blokira funkciju HER2 receptora. Danas se smatra da postoje četiri mehanizma dejstva herceptina: inhibicija ćelijske proliferacije blokadom HER2 signalnog intracelularnog puta, aktivacija antitelom posredovane citotoksičnosti, prevencija formiranja formacije p95–trunkiranog izuzetno aktivnog HER2 receptora i HER2 regulisane angiogeneze (65-67).



Slika 3. Mehanizam dejstva trastuzumaba

U prvoj pivotalnoj studiji, publikovanoj 2001. godine, Slamon i saradnici prvi su dokazali efikasnost trastuzumaba u kombinaciji sa hemioterapijom. Pacijenti sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke (ukupno 234) koji prethodno nisu dobijali terapiju za MKD bili su randomizovani da primaju Trastuzumab u kombinaciji sa hemioterapijom. Izbor hemioterapije zavisio je od prethodne primene antraciklina. Pacijenti koji nisu u adjuvantnom lečenju dobili antracikline bili su randomizovani da primaju kombinaciju doxorubicin/ciklofosfamid (AC protokol) ili epirubicin/ciklofosfamid (EC protokol), a oni koji jesu dobijali su paklitaksel. Hemioterapija je ordinirana do maksimalno 6 ciklusa nakon

čega je nastavljano sa monoterapijom trastuzumab do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Nakon 30 meseci praćenja, trastuzumab u kombinaciji sa hemioterapijom je značajno produžio vreme do progresije (TTP- *time to progression*) 7.4 meseci u odnosu na 4.6 meseci samo sa hemioterapijom (HT) ($p < 0.001$). Ukupno preživljavanje je bilo duže u grupi sa trastuzumabom (T) 25.1 meseci u odnosu na 20.3 u grupi sa HT ($p = 0.01$), dok je 1-godišnje preživljavanje bilo 33% u grupi sa T u odnosu na 22% u grupi sa HT. Zbog visoke stope kardijalne disfunkcije u grupi sa antraciklinima 27% u odnosu na 8% sa paklitakselom danas se u rutinskoj kliničkoj praksi ne preporučuje konkomitantna upotreba sa antraciklinima (64).

Nakon toga 2005. godine objavljeni su rezultati randomizovane, multicentrične, komparativne studije faze 2 koja je ispitivala efikasnost i bezbednost trastuzumaba u kombinaciji sa drugim citostatikom iz grupe taksana docetakselom. Pacijenti (ukupno 186) bili su randomizovani da dobiju docetaksel u dozi 100 mg/m^2 intravenski (iv) jednom u tri nedelje u kombinaciji sa trastuzumabom u dozi 4 mg/kg iv. nedeljno udarna doza, a nakon toga 2 mg/kg iv. nedeljno sve do progresije bolesti ili samo docetaksel u dozi 100 mg/m^2 intravenski (iv) jednom u tri nedelje. Marty i saradnici pokazali su da je trastuzumab u kombinaciji sa docetakselom bio značajno superiorniji u pogledu ukupnog odgovora na terapiju (ORR-overall response rate) 61% v 34% ($p = 0.0002$), ukupnog preživljavanja (OS 31.2 v 22.7 meseci, $p = 0.0325$), vremena do progresije bolesti (PFS 11.7 v 6.1 meseci, $p = 0.0001$) u odnosu na samo docetaksel. Najčešće neželjeno dejstvo gradusa 3 ili 4 bila je neutropenija koja je bila u većem procentu bila izražena u grupi sa kombinacijom T sa HT (32%) u odnosu na samo docetaksel (22%), i bila je nešto viša stopa febrilnih neutropenija u grupi sa T sa HT (23% v 17%) (68). Ove dve kliničke studije uvele su u kliničku praksu trastuzumab u kombinaciji sa taksanima (paklitaksel ili docetaksel) koje su danas široko u upotrebi u svetu i našoj zemlji.

Trastuzumab je ispitivan i u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lekovima. Robert i saradnici randomizovali su 196 pacijenata da primaju trastuzumab sa paklitakselom sa ili bez karboplatine. Primarni cilj studije je bio stopa odgovora na terapiju i bila je viša u kombinaciji sa karboplatinom 56% u odnosu na 36% bez karboplatine. Vreme do progresije bolesti je isto bilo značajno duže 10.7 meseci sa karboplatinom u odnosu 7.1 meseci bez karboplatine (HR 0.66), ali ukupno preživljavanje se nije bitno razlikovalo ($p=0.76$). S obzirom da ukupno preživljavanje nije produženo i da je toksičnost terapije bila viša (trombocitopenija gradusa 3 i neutropenija gradusa 4) ova kombinacija se slabo koristi u

kliničkoj praksi (69). Po ugledu na ovaj koncept studije sprovedena je i studija gde je ispitivana efikasnost dodavanja karboplatine docetakselu, ali niti TTP niti OS nisu su razlikovali između grupa tako da studija nije ispunila svoj primarni cilj (70).

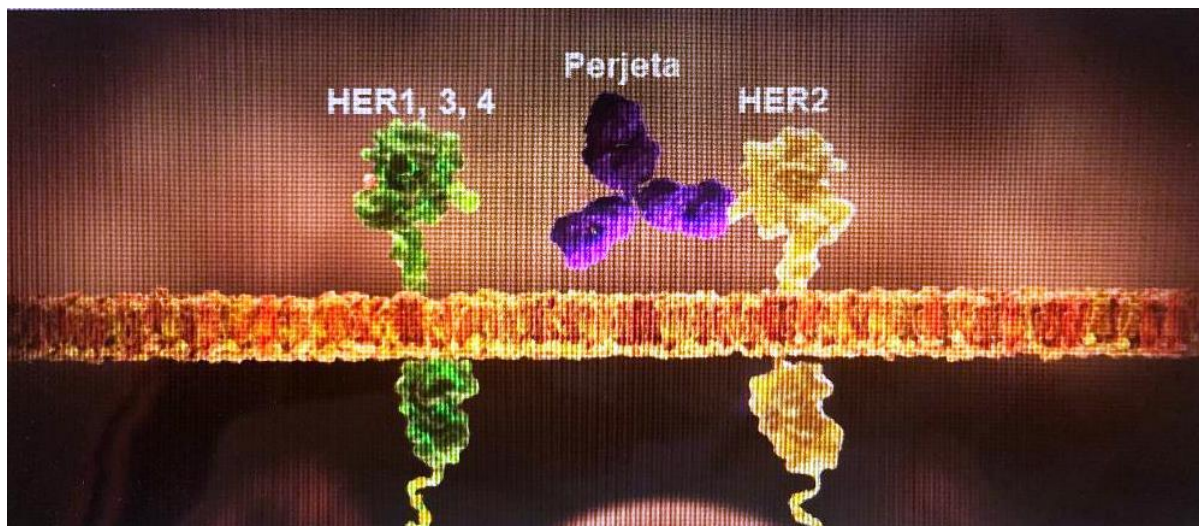
HERNATA studija poredila je efikasnost hemioterapije na bazi taksana i netaksanske hemioterapije u kombinaciji sa trastuzumabom. Ukupno 284 pacijenata je randomizovano da dobiju docetaksel ili vinorelbin u kombinaciji sa trastuzumabom. Nije bilo statistički značajne razlike u TTP koji je bio primarni cilj studije (15.3 meseci za vinorelbin i 12.4 meseci za docetaksel), ORR koji je bio 59% u obe grupe i ukupno preživljavanje se nije razlikovalo između grupa. Iako je efikasnost bila slična vinorelbin je bio bolje tolerisan sa značajno manje toksičnih efekata gradusa 3 i 4 što daje kliničarima fleksibilnost pri izboru partnera trastuzumabu s obzirom da veliki broj pacijentkinja dobije taksane u adjuvantnom pristupu (71,72).

Prema preporukama *Nationa Comprehensive Cancer Network* (NCCN) i Evropskog udruženja medikalnih onkologa (ESMO) trastuzumab u kombinaciji sa određenim hemioterapeuticima kao što su docetaksel, paklitaksel sa ili bez karboplatine ili sa vinorelbinom jeste prva linija terapije metastatskog HER2 pozitivnog karcinoma dojke (49,73).

Prema indikacijama Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje Srbije (RFZO) trastuzumab se može ordinirati kao prva linija terapije u kombinaciji sa taksanima do maksimalno 6-8 ciklusa, a nakon toga kao monoterapija do progresije bolesti.

1.7.1.2 *Pertuzumab*

Pertuzumab je humanizovano monoklonsko antitelo koje se vezuje za subdomen II koje predstavlja domen dimerizacije HER2 receptora za razliku od trastuzumaba koji se vezuje za subdomen IV HER2 receptora.



Slika 4. Mehanizam dejstva pertuzumaba (Perjeta)

HER2/HER3 dimeri aktiviraju snažnu mitogen zavisnu signalizaciju koja dovodi do ćelijske proliferacije. HER2/HER3 heterodimer dovodi do aktivacije PI3K/Akt i Ras/MEK/MAPK signalnih puteva, što dovodi do ekspresije gena i proliferacije, preživljavanja i migracije i onemogućavanja apoptoze. Pertuzumab, vezujući se za ekstracelularni deo HER2 receptora koji predstavlja domen dimerizacije, inhibira HER2 dimerizaciju i dovodi do blokiranja ključnih HER signalnih puteva koji omogućavaju proliferaciju i preživljavanje tumorske ćelije. Konkomitantnim vezivanjem trastuzumaba i pertuzumaba za različite subdomene HER2 receptora obezbeđuje se snažnija blokada HER2 signalnog puta. Trastuzumab sam ne može prevenirati dimerizaciju HER2 receptora sa ostalim članovima HER familije kao što su HER1 i HER3 što predstavlja potencijalni mehanizam izbegavanja apoptoze tumorskih ćelija. Prvo su predkliničke studije potvrdile sinergističko dejstvo pertuzumaba sa trastuzumabom (65, 74-77).

Prvo je studija faze II kod pacijenata sa HER2 pozitivnim MKD kod progresije na prethodnu terapiju trastuzumabom pokazala da je kombinacija dva antitela pertuzumaba i trastuzumaba, bez hemioterapije, efikasna i dobro tolerisana. Odgovor na terapiju bio je 24%, a PFS 5.5 meseci. Neželjeni efekti su najčešće bili gradusa 1 i 2 i to dijareja, malaksalost, mučnina i raš (78).

Studija faze III CLEOPATRA je postavila zlatni standard kada je u pitanju prva linija terapije metastatskog HER2 pozitivnog karcinoma dojke. CLEOPATRA studija ispitala je efikasnost i bezbednost dualne blokade pertuzumaba sa trastuzumabom u kombinaciji sa docetakselom u odnosu na dosadašnji standard trastuzumab sa docetakselom. U studiji faze 3 bilo je randomizovano 808 pacijentkinja u obe grane. Primarni cilj studije je bio vreme do progresije bolesti. Nakon medijane praćenja od 50 meseci, PFS interval je bio značajno duži u grupi sa dualnom blokadom nego sa trastuzumabom (18.5 vs 12.4 meseci; HR 0.62, $p < 0.001$). Ono što rezultate ove studije čini istorijskim u lečenju MKD jesu rezultati ukupnog preživljavanja od 56.5 meseci u grupi pertuzumab/trastuzumab/docetaksel u odnosu na 40.8 meseci u grupi trastuzumab/docetaksel (HR 0.68, $p = 0.0002$). Dualna blokada nije dovela do povećanog rizika od kardijalne toksičnosti. Stopa febrilnih neutropenija je bila viša u grupi sa pertuzumabom i iznosila 13.8% u odnosu na 7.6% u grupi sa trastuzumabom. Nešto je bila i viša incidenca gradusa 3 i 4 dijareje u grupi sa pertuzumabom. Dualna blokada pokazala je benefit u svim podgrupama izuzev kod pacijenata sa nevisceralnom bolešću (63).

Prema svim vodičima danas standard prve linije HER2 pozitivnog MKD predstavlja kombinacija pertuzumab/trastuzumab+docetaksel koja je u našoj zemlji dostupna pacijentima od septembra 2018.godine.

1.7.2 Druga linija terapije

1.7.2.1 Lapatinib

Lapatinib je, za razliku od monoklonskih antitela, mali molekul, reverzibilni inhibitor tirozin kinaze (TKI) receptora za epidermalni faktor rasta (EGFR) i HER2 receptor (79). Studija faze III poredila je efikasnost kombinacije lapatinib/kapecitabin u odnosu na kapecitabin kod žena sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon progresije na trastuzumab u prvoj liniji metastatskog HER2 pozitivnog karcinoma dojke. Uslov je bio da su pacijentkinje prethodno lečene antraciklinima i taksanima bilo u adjuvantnom ili u metastatskom pristupu. Vreme do progresije (PFS) je bilo duže u grupi sa kombinovanom terapijom nego samo sa kapecitabinom (8.4 vs. 4.4 meseci; HR 0.49, $p < 0.001$). Ukupno preživljavanje je bilo 75 nedelja u kombinovanoj grani i 64.7 kod primene monoterapije (HR 0.87; $p < 0.210$). Dodavanje lapatiniba kapecitabinu je rezultovalo većom stopom dijareje svih gradusa (60% vs 39%), raša (27% vs 15%) i dispesije (11% vs 0%) u odnosu na monoterapiju kapecitabinom. Obzirom da je crossover bio dozvoljen i da je

studija prekinuta ranije pa nije imala dovoljnu statističku snagu da pokaže jasan benefit u ukupnom preživljavanju ipak je pokazala da je kombinovana terapija superiornija od monoterapije zbog čega danas kombinacija lapatinib/kapecitabin predstavlja drugu liniju terapije metastatskog HER2 pozitivnog karcinoma dojke, ali se može koristiti i u kasnijim linijama (80,81).

1.7.2.2 *Trastuzumab emtansin*

Trastuzumab emtansine (T-DM1) predstavlja prvo antitelo-lek konjugat koji se koristi u lečenju karcinoma dojke. Sastoji se od antitela trastuzumaba i DM1 citotoksičnog agensa koji predstavlja inhibitor mikrotubula. Trastuzumab i DM1 su vezani stabilnim linkerom, i ono što je prednost u odnosu na konvencionalnu hemioterapiju što se štiti ekspozicija normalnog tkiva, a citostatik ubacuje intracelularno samo u ćelije koje ekspimiraju HER2 receptor (82-84). T-DM1 je kao monoterapija odobren od strane FDA i u Evropskoj uniji za lečenje pacijenata koji su prethodno progredirali na primenu trastuzumaba sa ili bez taksana.

Rezultati nekoliko studija faze 2 pokazali su kliničku efikasnost ovog leka kod HER2 pozitivnog MKD i takvi impresivni rezultati su bili racionala za sprovođenje randomizovanih kontrolnih studija (RCT) na osnovu kojih je T-DM1 ušao u kliničku praksu (85-87).

Superiornost T-DM1 u odnosu na kombinaciju lapatinib/kapecitabin u drugoj liniji terapije potvrđena je u EMILIA studiji. U EMILIA studiji bilo je randomizovan 991 pacijent sa metastatskim ili lokalno uznapredovalim HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke koji su progredirali na trastuzumab u kombinaciji sa taksanima u dve grane. Prva grana dobijala je T-DM1 u dozi 3,6 mg/kg, a druga lapatinib 1250 mg dnevno tri nedelje sa kapecitabinom 1000 mg/m² dva puta dnevno u trajanju od 14 dana. Na prvoj analizi preseka pokazano je da je PFS bio superiorniji u grupi sa T-DM1 (9.6 vs 6.4 meseci, HR 0.65) u odnosu na kombinaciju lapatinib/kapecitabin. Na finalnoj analizi i ukupno preživljavanje bilo je značajno duže u grupi sa T-DM1 30.9 meseci u odnosu na 25.1 meseci u grupi sa kombinovanom terapijom (HR 0.68). T-DM1 je bio i bolje tolerisana terapija, najčešće neželjeno dejstvo gradusa 3 ili 4 bila je trombocitopenija (14%), povišene vrednosti aspartat transaminaze AST (5%) i povišene vrednosti alanin transaminaze ALT (4%) dok je kod lapatiniba sa kapecitabinom to bila dijareja (21%), sindrom šaka-stopalo (18%) i povraćanje (5%) (88, 89).

T-DM1 i kombinacija lapatinib/kapecitabin mogu biti opcija za drugu liniju anti HER2 terapije metastatskog HER2 pozitivnog karcinoma dojke s tim da je T-DM1 efikasniji. T-DM1 može biti opcija i za prvu liniju terapije kod pacijenata koji su progredirali za vreme ili 6 meseci nakon primene adjuvantnog trastuzumaba s obzirom da ti pacijenti nisu bili uključeni u CLEOPATRA studiju i ne zna se efikasnost pertuzumaba u ovoj grupu pacijenata, a bili su uključeni u EMILIA studiju.

1.7.3 Treća i kasnije linije terapije

Jedina studija koja je ispitivala efikasnost anti HER2 terapije u trećoj liniji jeste THERESA studija. Pacijenti koji su prethodno progredirali na trastuzumab i lapatinib u metastatskoj bolesti su randomizovani da dobiju T-DM1 u dozi 3,6 mg/kg na tri nedelje ili terapiju po izboru istraživača. Vreme do progresije bolesti je bilo skoro duplo duže u grupi sa T-DM1 nego sa drugim terapijama (6.2 vs 3.3 meseci, HR 0.53) sa znatno manje neželjenih efekata gradus 3 i 4 (32% vs 43%), a najčešće je to bila trombocitopenija (4%). Na osnovu ove studije T-DM1 je validna opcija u trećoj i kasnijim linijama terapije (90).

U nekoliko već spomenutih studija koje su ispitivale efikasnost određenih terapija u drugoj liniji bio je uključen značajan broj pacijenata koji su primili dve ili više linija terapije prethodno. U EGF104900 pacijenti su primili 3 ili više prethodnih terapija sa trastuzumabom za metastatsku bolest. U EMILIA studiji 39% pacijenata u obe grane je prethodno dobilo dve ili više linija terapije, a neki su primili trastuzumab i u adjuvantnom i metastatskom pristupu.

Na osnovu navedenih rezultata ASCO i ESMO vodiči podržavaju upotrebu T-DM1, kombinacije lapatinib/kapecitabin, lapatinib/trastuzumab ili pertuzumaba u trećoj i kasnijim linijama terapije (49,91).

2. PREDMET ISTRAŽIVANJA

HER2 pozitivni hormonosenzitivni (HER2+/HR+) karcinomi se od nedavno izdvajaju kao poseban entitet. Postoji pretpostavka da povišena ekspresija i/ili aktivnost estrogen receptora (ER) može predstavljati mehanizam izbegavanja ili alternativni put koji dovodi do rezistencije na anti HER2 terapiju (92,93). Iz tog razloga da bi se videla potencijalna uloga ER kao jednog od mehanizama rezistencije na trastuzumab ispitivane su različite HER2 pozitivne ćelijske linije karcinoma dojke sa de novo ili stečenom rezistencijom nakon primene trastuzumaba. Uočeno je da kod stalne inhibicije HER2 receptora, ER predstavlja alternativni put kojim HER2 pozitivne ćelijske linije proliferišu i preživljavaju. Rezultati ovih ispitivanja na ćelijskim linijama su ukazivali da je neophodna efikasnija blokada ovih signalnih puteva kroz inhibiciju oba signalna puta, HER2 kao i ER puta (94,95).

Studije sprovedene u ranom i lokalno uznapredovalom HER2 pozitivnom karcinomu dojke su pokazale korelaciju između statusa hormonskih receptora (HR) i efikasnosti anti HER2 terapije (96,97). Radna grupa FDA (*Food and Drug Administration*) sprovedla je do sada najveću meta analizu koja je uključila 12 neoadjuvantnih studija na približno 13000 pacijenata koja je pokazala da su pacijenti sa HR-/HER2+ karcinomima koji su neoadjuvantno primali trastuzumab imali značajno bolji ishod bolesti u poredjenju sa HR+/HER2+ podgrupom. U adjuvantnom pristupu ranog karcinoma dojke takodje je pokazano da bolesnice sa HR+/HER2+ imaju gori odgovor na terapiju trastuzumabom i gori ishod bolesti (98-100).

Na osnovu iznetih saznanja, cilj našeg istraživanja bio je ispitati da li pacijenti sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke lečeni u prvoj liniji kombinacijom trastuzumaba sa paklitakselom ili docetakselom koje su HR+/HER2+ imaju gori odgovor na terapiju i kraće vreme do progresije bolesti u odnosu na HR-/HER2+ karcinome.

S toga racionala ovog istraživanja bi bila da ukoliko je eksprimiranost hormonskih receptora posebno ER, jedan od mehanizama rezistencije na trastuzumab i ako ovo istraživanje pokaže da HR+/HER2+ bolesnice lečene standardnom primenom trastuzumaba i hemioterapije imaju gori ishod bolesti odnosno kraće vreme do progresije bolesti i ukupno preživljavanje u odnosu na HR-/HER2+, to bi nam ukazalo da bi dalja strategija lečenja ove podgrupe bolesnica i dalja klinička istraživanja trebala biti usmerena na kombinovanje anti HER2 i hormonoterapije koja bi mogla predstavljati novi standard u lečenju. Na taj način, uz primenu anti HER2 i hormonoterapije, izbegla bi se ili smanjila upotreba citostatske terapije čime bi se, ukoliko se kombinacija pokaže efikasnom, poboljšao ishod bolesti, a toksičnost smanjila što bi bio značajan doprinos lečenju jednog ovako agresivnog podtipa karcinoma dojke.

3. NAUČNO RADNA HIPOTEZA

Na osnovu navedenih saznanja o eksprimiranosti hormonskih receptora kao mogućeg uzroka rezistencije na trastuzumab postavili smo sledeću hipotezu istraživanja:

H0-Nulta hipoteza istraživanja

Standard prve linije metastatskog HER2 pozitivnog karcinoma dojke predstavlja kombinacija trastuzumaba sa hemioterapijom iz grupe taksana, paklitakselom i docetakselom. Ishod lečenja ovih pacijenata gledan kroz stopu kliničke koristi (CBR), vreme do progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljavanje (OS) ne zavisi od statusa hormonskih receptora (HR) tako da pacijenti sa HR-/HER2+(ER-/PR-/HER2+) nemaju bolji ishod lečenja u odnosu na pacijente koji su HR+/HER2+ (ER+ i/ili PR+ /HER2+). Ne očekuje se da status hormonskih receptora, posebno ER, može služiti kao prediktivni i prognostički biomarker.

Ako se i utvrdi postojanje određenog stepena zavisnosti, ta zavisnost nije nastala pod dejstvom sistemskog faktora, već je slučajnog karaktera i nije statistički značajna.

N1-Radna hipoteza istraživanja

Standard prve linije metastatskog HER2 pozitivnog karcinoma dojke predstavlja kombinacija trastuzumaba sa hemioterapijom iz grupe taksana, paklitakselom i docetakselom. Ishod lečenja ovih pacijenata gledan kroz stopu kliničke koristi (CBR), vreme do progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljavanje (OS) zavisi od statusa hormonskih receptora (HR) tako da pacijenti sa HR-/HER2+(ER-/PR-/HER2+) imaju bolji ishod lečenja u odnosu na pacijente koji su HR+/HER2+ (ER+ i/ili PR+ /HER2+). Očekuje se da status hormonskih receptora, posebno ER, može služiti kao prediktivni i prognostički biomarker.

Ako se utvrdi postojanje određenog stepena zavisnosti, ta zavisnost je nastala pod dejstvom sistemskog faktora, odnosno zavisnih komponenti i statistički je značajna.

4. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

4.1 Primarni ciljevi

1. Ispitati ishod bolesti kao stopu kliničke koristi (CCR-Clinical benefit rate), vreme do progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljavanje (OS) u celoj grupi pacijenata sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke lečenih sistemskom primenom trastuzumaba uz hemioterapiju.
2. Ispitati razlike u ishodu bolesti (CBR, PFS i OS) između pacijenata sa različitim statusom hormonskih receptora HR+/HER2+ (ER+ i/ili PR+/HER2+) u odnosu na HR-/HER2+ (ER-/PR-/HER2+).

4.2 Sekundarni ciljevi

1. Ispitati razlike u ishodu bolesti (PFS i OS) između pacijenata sa visceralnim i nevisceralnim metastazama.
2. Ispitati razlike u ishodu bolesti (PFS i OS) između pacijenata sa relapsom bolesti samo u CNSu za vreme primene trastuzumaba u odnosu na one kod kojih se relaps javio u drugim lokalizacijama.
3. Ispitati razlike u ishodu bolesti (PFS i OS) između pacijenata koji su lečeni drugom linijom anti HER2 terapije lapatinib sa kapecitabinom u odnosu na one koje nisu dobili drugu liniju anti HER2 terapije.
4. Ispitati razlike u ishodu bolesti (PFS i OS) između pacijenata sa ER pozitivnim receptorima u odnosu na ER negativne.
5. Ispitati razlike u ishodu bolesti (PFS i OS) između pacijenata sa PR pozitivnim receptorima u odnosu na PR negativne.

6. Ispitati razlike u ishodu bolesti (PFS i OS) između pacijenata prethodno lečenih trastuzumabom u neo(adjuvantnom) pristupu i prethodno nelečenih trastuzumabom.
7. Ispitati razlike u ishodu bolesti (PFS i OS) u odnosu na postignut odgovor na terapiju (kompletna remisija, parcijalna remisija, stabilna bolest i progresija bolesti).
8. Ispitati razlike u ishodu bolesti (PFS i OS) kod pacijenata starijih od 60 godina u odnosu na mlađe od 60 godina.
9. Ispitati učestalost pojave kardiotoksičnosti indukovane trastuzumabom kod HER2 pozitivnog metastatskog karcinoma dojke.
10. Ispitati najčešći uzrok prekida terapije.
11. Ispitati mesto najčešće lokalizacije prvog relapsa bolesti.

5. MATERIJALI I METODE

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna opservaciona studija na Klinici za onkologiju, Kliničkog centra u Nišu. Studijom je obuhvaćen 121 pacijent sa patohistološki verifikovanim HER2 + metastatskim karcinomom dojke koji su lečeni tokom 2018. godine primenom trastuzumaba sa hemioterapijom.

U studiju su uključeni pacijenti sa de novo dijagnostikovanim HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke ili MKD nakon slobodnog intervala bolesti prethodno lečenog ranog ili lokalno uznapredovalog karcinoma dojke.

5.1 Uključujući kriterijumi

Uključujući kriterijumi bili su sledeći:

1. Potpisan informisani pristanak za učešće u studiji
2. Pacijenti ≥ 18 godina
3. ECOG performans status 0-2 (101)
4. Patohistološki verifikovan HER2 pozitivni metastatski karcinom dojke
5. Da pacijent nije dobio hemioterapiju ili ciljanu molekularnu terapiju za lečenje metastatske bolesti
6. Bolest merljiva prema RECIST 1.1. kriterijumima (102)
7. Očekivano preživljavanje duže od 12 nedelja
8. Adekvatni hematološki i biohemijski parametri:
 - Apsolutni broje leukocita $\geq 3,000/mm^3$
 - Apsolutni broj neutrofila $\geq 1,500/mm^3$
 - Broj limfocita $\geq 500/mm^3$

- Broj trombocita $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- Hemoglobin $\geq 9.0\text{g/dL}$
- Kreatinin ≤ 1.5 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti (ULN)
- Bilirubin $\leq 1.5\text{xULN}$
- Aspartat transaminaza (AST), alanin transaminaza (ALT) i alkalna fosfataza (ALP) ≤ 2.5 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti sa sledećim izuzecima:
 - ukoliko su prisutne metastaze na jetri AST i ALT $\leq 5\text{x ULN}$
 - ukoliko su prisutne koštane metastaze ALP $\leq 5\text{x ULN}$

5.2 Isključujući kriterijumi

Isključujući kriterijumi bili su sledeći:

1. Kompresija kičmene moždine metastazama
2. Simptomatske, netretirane ali aktivno progredirajuće CNS metastaze
 - a. Pacijenti sa CNS metastazama su morali ispuniti sledeće kriterijume:
 - b. Bolest merljiva prema RECIST 1.1. kriterijumima pristuna van CNS-a
 - c. Bez prisutne intrakranijalne hemoragije
 - d. Da je prošlo minimum 7 dana od završene sterotaksične ili zračne terapije celog endokranijuma do uključivanja u studiju
3. Rapidna visceralna progresija
4. Leptomeningealne metastaze
5. Nekontrolisana pleuralna efuzija, perikardijalna efuzija ili ascites koji zahtevaju česte drenaže (jednom mesečno ili češće)
6. Nekontrolisana ili simptomatska hiperkalcemija (ukupni Ca $> 3\text{mmol/L}$)
7. Drugi maligniteti unutar 5 godina osim: adekvatno tretiranog nemelanomskog karcinoma kože, kurativno tretiranog in situ karcinoma grlića materice, druge kurativno tretirane solidne tumore sa najmanje 5 godina bez znakova relapsa bolesti

8. Ozbiljna kardiovaskularna oboljenja kao što je infarkt miokarda, nestabilna aritmija, nestabilna angina ili druga kao i cerebrovaskularni događaj unutar 3 meseca pre uključivanja u studiju
9. Ejekciona frakcija leve komore (LVEF) <50%
10. Abnormalan EKG nalaz koji je klinički signifikantan uključujući kompletan blok leve grane, znaci prethodnog infarkta miokarda, QT interval korigovan Fridericia formulom (QTcF)>470 ms.
11. Velike hirurške procedure unutar 4 nedelje pre uključivanja u studiju
12. Aktivna infekcija koja je zahtevala hospitalizaciju
13. Nemogućnost pacijenta da razume ili potpiše saglasnost za učestvovanje

5.3 Podaci o karakteristikama tumora

Podaci o karakteristikama tumora koji su prikupljeni:

- Patohistološki tip karcinoma
- HER2 pozitivnost određena imunohistochemijski (IHH 3+) ili in situ hibridizacijom (CISH ili FISH prisutna amplifikacija gena)
- Određen status ER i PR receptora
- Gradus tumora
- Veličina tumora
- Status aksilarnih limfnih nodusa

Anamnestički podaci obuhvataju podatke dobijene direktno od pacijenata ili iz medicinske dokumentacije. Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci o vrsti hirurškog lečenja ranog karcinoma dojke i vrsti adjuvantne terapije bilo da se radi o hemioterapiji, hormonoterapiji ili primeni adjuvantnog trastuzumaba.

Bolesnice su praćene od započinjanja hemioterapije za metastatsku bolest do progresije bolesti ili smrtnog ishoda.

5.4 Terapija

Bolesnice sa MKD dijagnostikovanim nakon slobodnog intervala primale su:

Paklitaksel u dozi 175 mg/m^2 intravenski (iv) jednom u tri nedelje (3qw) ili docetaksel u dozi $80\text{-}100 \text{ mg/m}^2$ iv. jednom u tri nedelje, ukupno 6-8 ciklusa konkurentno sa trastuzumabom 600 mg subkutano (s.c.) jednom u tri nedelje. Nakon završene hemioterapije trastuzumab je ordiniran u istoj dozi 600 mg s.c. jednom u tri nedelje sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Kao premedikacija uz paklitaksel ordinirana je sledeća terapija: Amp.Dexason 20 mg i.v., Amp.Synopen 20 mg i.v., Amp.Ondasan 8 mg i.v., Amp.Bensedin 5 mg i.m.

Kao premedikacija uz docetaksel dan pre terapije, na dan terapije i dan posle terapije ordinirana je sledeća terapija: Dexason 8 mg ujutru i uveče uz Ranisan 150 mg ujutru i uveče per os.

Pacijenti sa de novo dijagnostikovanim MKD primili su prvo hemioterapiju na bazi antraciklina s obzirom da indikacije Fonda za zdravstveno osiguranje Republike Srbije dozvoljavaju upotrebu trastuzumaba kao prvu liniju HER2 pozitivnog MKD nakon primene antraciklina a u kombinaciji sa taksanima. Ova grupa pacijenata dobila je prvo 4 ciklusa hemioterapije po AC/EC protokolu na svake 3 nedelje (Doxorubicin 60 mg/m^2 ili Epirubicin 90 mg/m^2 i.v. dan 1 u kombinaciji sa Cyclophosphamide 600 mg/m^2 i.v. dan 1). Ciklusi se ponavljaju na svake 3 nedelje.

Nakon završene terapije na bazi antraciklina ordinirana je terapija trastuzumabom u kombinaciji sa taksanima, opisana iznad.

Svi pacijenti pre započinjanja terapije imali su procenu kardiovaskularnog statusa kroz uradjeni EHO kardiografski pregled sa EF i EKG nalaz, kao i krvnu sliku sa kompletnom laboratorijom. Pre svakog narednog ciklusa potrebno je bilo uraditi krvnu sliku sa laboratorijom kao i EKG nalaz. Toksični efekti terapije praćeni su nakon svakog ciklusa terapije i gradirani prema CTCAE v.4.0 skali za procenu toksičnih efekata. Praćenje efekta terapije vršilo se na svaka 4 ciklusa terapije (otprilike 3 meseca) kada se radio MSCT ili MR pregled ciljanih organa, tumor markeri CA 15.3 i CEA kao i EHO kardiografski pregled sa

EF. Procena efekta terapije vršena je prema RECIST 1.1. kriterijuma na osnovu kojih je odgovor definisan kao progresija bolesti (PD), stabilna bolest (SD), parcijalna remisija (PR) ili kompletna remisija (CR).

Jedan broj pacijenata, kod kojih je opšte stanje kao i laboratorijske analize dozvoljavale, je nakon progresije bolesti dobio drugu liniju anti HER2 terapije Lapatinib 1250 mg dnevno svakog dana u kombinaciji sa Kapecitabinom 1000mg/m² dva puta na dan 14 dana nakon čega je sledilo 7 dana pauze. Ciklusi su se ponavljali na 21 dan.

Bolesnice kod kojih je indikovana palijativna zračna terapija ugroženih mesta na kostima zračene su za vreme terapije, a bolesnice kod kojih je indikovana palijativna zračna terapija metastaza na mozgu zračene su pre početka sistemske terapije.

5.5 Statistička obrada podataka

Podaci su prikazani u vidu aritmetičke sredine i standardne devijacije, odnosno u vidu apsolutnih i relativnih brojeva. Dužina ukupnog preživljavanja i PFS je računata i upoređivana u odnosu na ispitivane parametre Kaplan-Meier-ovom krivom i log-rank testom. Univarijantna Cox-ova regresiona analiza je korišćena za izračunavanje rizik količnika (HR) testiranih prediktorskih varijabli. Hipoteza je testirana sa pragom značajnosti $p < 0,05$. Statistička obrada podataka vršena je u programskom paketu SPSS 16.0.

Vreme do progresije bolesti (PFS) definisano je kao vreme od započinjanja primene sistemskog trastuzumaba do progresije ili smrtnog ishoda bez progresije bolesti.

Ukupno preživljavanje (OS) definisano je kao vreme od započinjanja primene sistemskog trastuzumaba do smrtnog ishoda iz bilo kog razloga ili poslednje kontrole.

Stopa kliničke koristi (CBR) kao procenat bolesnica kod kojih je postignuta kompletna remisija (CR)+parcijalna remisija (PR)+stabilna bolest (SD).

Potrebno je bilo evidentirati tačan datum prve terapije trastuzumabom kao i tačan datum progresije bolesti, smrtnog ishoda ako je nastupio ili poslednje kontrole.

6. REZULTATI

6.1 Demografski i klinički parametri u ispitivanoj populaciji

U istraživanje je uključena 121 pacijentkinja, prosečne starosti $55,45 \pm 9,83$ godine (min 29 godina, max 75 godina). Većina ispitivane populacije je bila u menopauzi – 82 ispitanice (67,8%), 23 ispitanice nisu bile u menopauzi (19,0%), a za 16 ispitanica (13,2%) ne postoje podaci.

Tabela 3. Prisustvo menopauze u ispitivanoj populaciji

Menopauza	Broj	%
Da	82	67,8
Ne	23	19,0
Nepoznato	16	13,2
Ukupno	121	100,0

Kod većine pacijentkinja HER2 je određivan samo iz primarnog tumora (86,8%). Kod manje od 15,0% pacijentkinja HER2 je određivan na drugi način iz bioptata metastaza ili recidiva (Tabela 4).

Tabela 4. HER2 određivan na sledeći način:

HER2 određivan iz	Broj	%
Primarnog tumora	105	86,8
Bioptat metastaze	1	0,8
Recidiv	5	4,1
U metahronom primarnom tumoru	2	1,7
Primarni tumor i bioptat metastaze	7	5,8
Primarni tumor i recidiv	2	1,7
Ukupno	121	100,0

6.1.1 Karakteristike primarnog karcinoma dojke

Većina ispitanica je imala karcinom na levoj dojci – 66 pacijentkinja (54,5%), na desnoj dojci – 53 (43,8%), a bilateralni karcinom se javio kod 2 pacijentkinje (1,7%) (Tabela 5). Biopsija metastaza je rađena kod 16 pacijentkinja (13,2%).

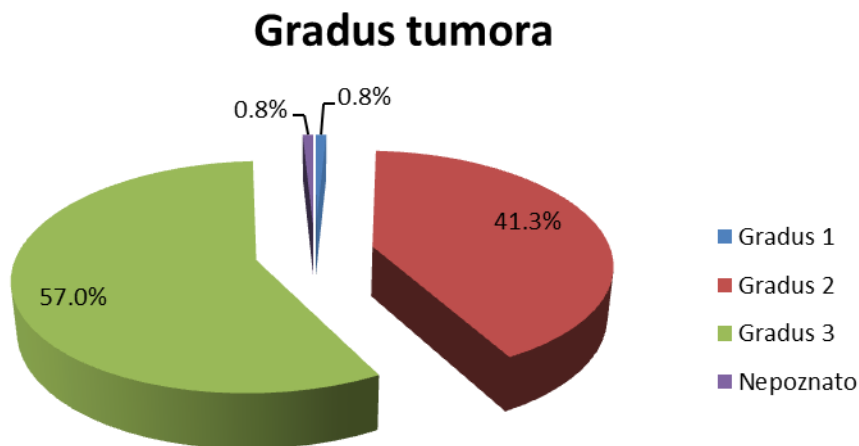
Tabela 5. Strana primarnog karcinoma dojke

Strana	Broj	%
Levo	66	54,5
Desno	53	43,8
Obostrano	2	1,7
Ukupno	121	100,0

Distribucija gradusa tumora u ispitivanoj populaciji je sledeća: gradus 1 – 0,8%, gradus 2 – 41,3%, gradus 3 – 57,0% i nepoznato – 0,8% (Tabela 6) (Grafikon 1).

Tabela 6 Gradus tumora

Gradus tumora	Broj	%
Gradus 1	1	0,8
Gradus 2	50	41,3
Gradus 3	69	57,0
Nepoznato	1	0,8
Ukupno	121	100,0



Grafikon 1. Gradus tumora u ispitivanoj populaciji

Tabela 7. Veličina tumora

T	Broj	%
T1	11	15,9
T2	55	79,7
T3	2	2,9
T4	1	1,4
Ukupno	69	100

Prosečan broj ekstirpiranih limfnih nodusa bio je $14,63 \pm 5,19$ (Min 9, Max 33).

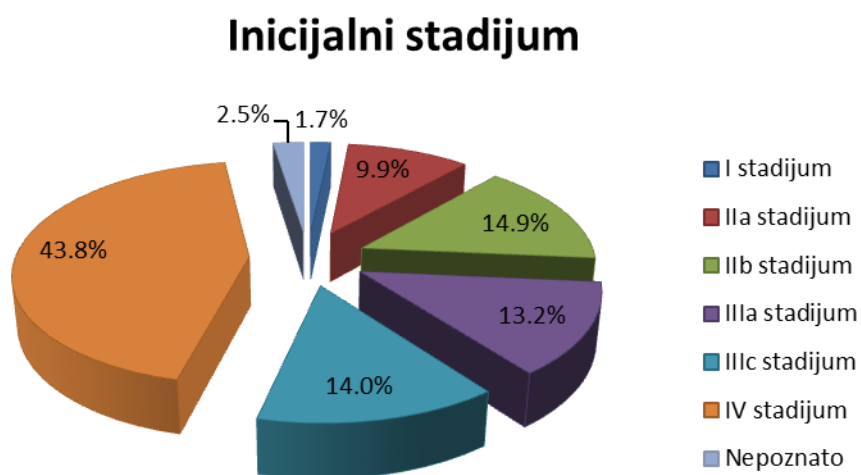
Tabela 8. Status limfnih nodusa

LNN pozitivni	Broj	%
0	11	9.1
1	21	17.4
2	17	14.0
3	18	14.9
Nepoznato	2	1.7
Ukupno	69	57%

Tabela 9. Inicijalni stadijum bolesti

Inicijalni stadijum	Broj	%
I stadijum	2	1.7
IIa stadijum	12	9.9
IIb stadijum	18	14.9
IIIa stadijum	16	13.2
IIIc stadijum	17	14.0
IV stadijum	53	43.8
Nepoznato	3	2.5
Ukupno	121	100,0

U ispitivanoj populaciji najviše pacijentkinja je inicijalno dijagnostikovano u IV stadijumu bolesti (43,8%), a 56.2% predstavlja relaps ranije lečenog karcinoma dojke.(Tabela 9).



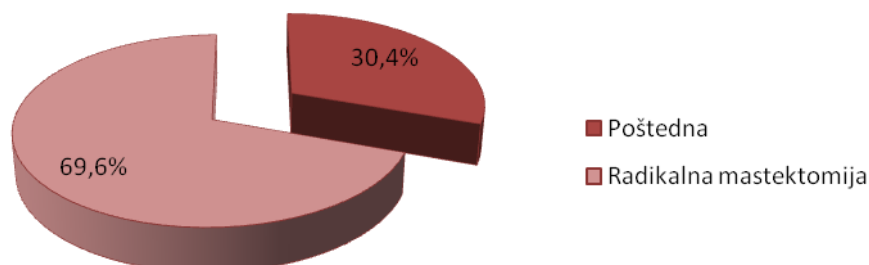
Grafikon 2 Inicijalni stadijum bolesti u ispitivanoj populaciji

Tabela 10. Tip operacije kod operisanih pacijenata

Tip operacije	Broj	%
Poštedna	21	30,4
Radikalna mastektomija	48	69,6
Ukupno	69	100,0

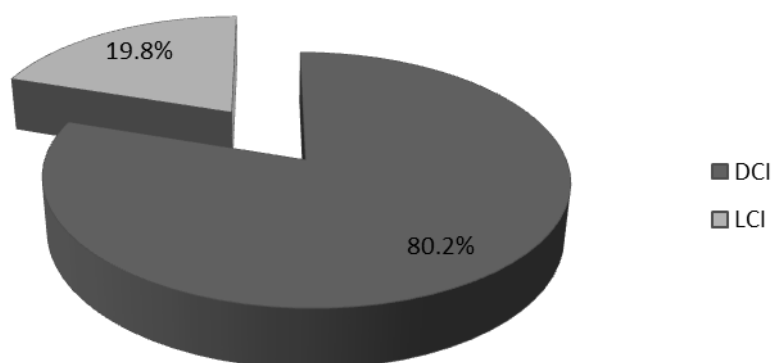
Poštedna operacija je radjena kod 21 pacijentkinje (30,4%), a radikalna mastektomija je radjena kod 48 pacijentkinja (69,6%).

Tip operacije



Grafikon 3. Tip operacije kod operisanih pacijenata

PH nalaz



Grafikon 4. Distribucija PH nalaza

U ispitivanoj populaciji je nađen sledeći patohistološki nalaz: 97 pacijentkinja su imale duktalni invazivni karcinom DCI (80,2%), a 24 pacijentkinje su imale lobularni invazivni karcinom LCI (19,8%)(Grafikon 4).

Kod većine pacijentkinja (90,9%) je nađen HER2 3+, a kod 9,1% pacijentkinja HER2 2+ zbog čega je radjena dodatna in situ hibridizaciona analiza kojom je utvrđeno prisustvo amplifikacije gena (Tabela 11).

Tabela 11. HER2 u ispitivanoj populaciji

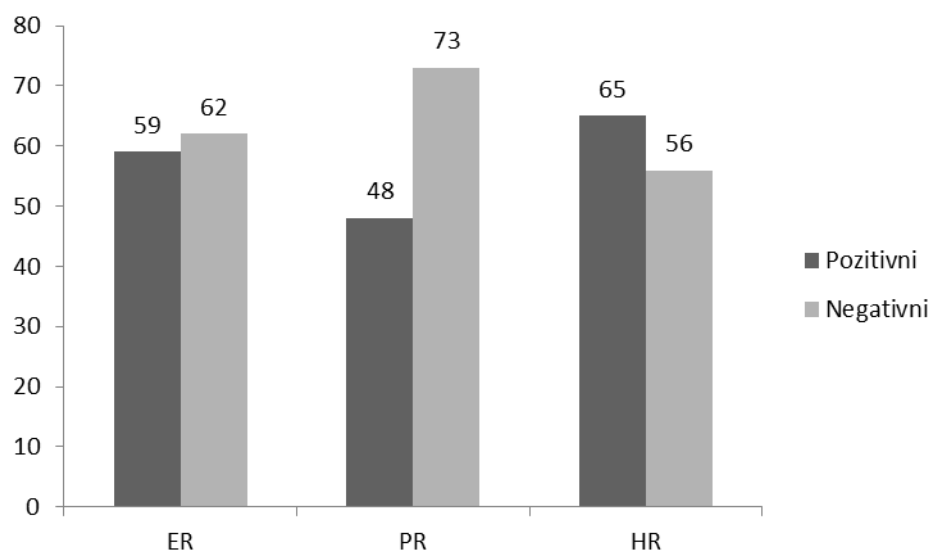
Receptori	HER 2	
	Broj	%
3+	110	90.9
2+	11	9.1
Ukupno	121	100,0

6.1.2 Status hormonskih receptora ER i PR

ER pozitivne receptore je imalo 59 pacijentkinja (48,8%), a PR pozitivne receptore je imalo 48 pacijentkinja (39,7%).

Tabela 12. Distribucija ER, PR, HR

Receptori	ER		PR		HR	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Pozitivan	59	48,8	48	39,7	65	53,7
Negativan	62	51,2	73	60,3	56	46,3
Ukupno	121	100,0	121	100,0	121	100,0



Grafikon 5. Distribucija ER, PR receptora i HR+/- u ispitivanoj populaciji

HR pozitivno je bilo 53.7% pacijentkinja, a HR- 46.3% pacijentkinja (Tabela 12) (Grafikon 5).

6.2 Neoadjuvantna i adjuvantna terapija

Neoadjuvantna terapija je primenjivana samo kod 7 pacijentkinja (10,1%).

Adjuvantna hemioterapija je primenjivana kod 67 pacijentkinja (95.7%).
Primenjivane su sledeće vrste adjuvantne hemioterapije:

Tabela 13. Vrsta adjuvantne hemioterapije

Vrsta	Broj	%
Antraciklini	58	86.6
Taksani	1	1.5
Drugo	1	1.5
Antraciklini+taksani	7	10.4
Ukupno	67	100.0

Adjuvantnu hormonoterapiju je primalo 44 ispitanica. Primenjivana je sledeća hormonoterapija: tamoxifen kod 56,8% pacijentkinja, inhibitori aromataze (IA) kod 4,5% pacijentkinja koje su primale hormonoterapiju, Tamoxifen+ovarijalna supresija ili ablacija (OS/OA) kod 38,6% pacijentkinja koje su primale hormonoterapiju(Tabela 14).

Tabela 14. Vrsta adjuvantne hormonoterapije

Vrsta	Broj	%2
Tamoxifen	25	56.8
IA	2	4.5
Tamoxifen+OS/OA	17	38.6
Ukupno	44	100.0

Adjuvantna radioterapija je primenjivana kod 44 pacijentkinje (63.8%).

Trastuzumab je primenjivan kao adjuvantna terapija kod 50 pacijentkinja (73.5%). Prosečan broj ciklusa ovog leka je bio 16.14 ± 2.95 (Min 5, Max 18 ciklusa). Privremeni prekid trastuzumaba je registrovan kod 2 pacijentkinje zbog kardiotoksičnosti (4.0%) i kod obe je došlo do oporavka srčane funkcije i nastavka terapije. Kod najvećeg broja pacijenata razlog trajnog prekida adjuvantnog trastuzumaba je bila završena terapija po protokolu (88%).

Tabela 15. Razlog trajnog prekida adjuvantnog trastuzumaba

Razlog	Broj	%
Završena terapija po protokolu	44	88
Odluka pacijenta	4	8
Progresija bolesti	2	4
Ukupno	50	100.0

6.3 Karakteristike metastatske bolesti i odgovor na primenjenu terapiju

6.3.1 Lokalizacija metastaza u trenutku primene trastuzumaba

U ispitivanoj populaciji 49 pacijentkinja je imalo metastaze na dve ili više lokalizacija (40,5%), a 72 pacijentkinje su imale samo jednu lokalizaciju metastaza (59,5%). Najčešća lokalizacija metastaza su jetra (31,5%) i pluća (20,8%)(Tabela 16).

Tabela 16. Distribucija lokalizacija metastaza u trenutku primene trastuzumaba

Lokalizacija	Broj	%
Jetra	56	31.5
Kosti	28	15.7
Meka tkiva	24	13.5
Lokoregionalni recidiv	4	2.2
Pleura	21	11.8
Pluća	37	20.8
CNS	8	4.5
Ukupno metastaza	178	100,0

U ispitivanoj populaciji primenjeno je prosečno $10,41 \pm 8,23$ ciklusa Trastuzumaba za metastatsku bolest (min 2, max 43 ciklusa). Hormonoterapija je ordinirana uz Trastuzumab kod 16 pacijentkinja (13.2%).

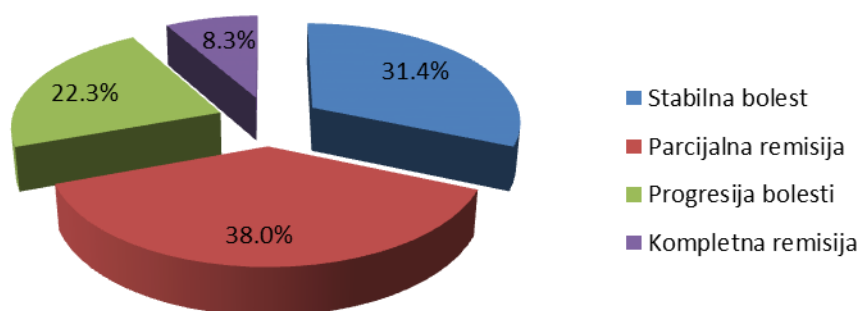
6.3.2 Odgovor na primenjenu terapiju

U praćenom periodu najviše pacijentkinja je postiglo parcijalnu remisiju bolesti (38,0%), zatim stabilnu bolest (31,4%), progresiju bolesti (22,3%). Kompletnu remisiju je postiglo manje od 10,0% praćene populacije (8,3%). Stopa kliničke koristi iznosila je 77.7%(Tabela 17).

Tabela 17. Postignut odgovor na primenjenu terapiju

Postignut odgovor	Broj	%
Stabilna bolest	38	31.4
Parcijalna remisija	46	38.0
Progresija bolesti	27	22.3
Kompletna remisija	10	8.3
Ukupno	121	100,0

Postignut odgovor



Grafikon 6. Postignut odgovor na primenjenu terapiju u ispitivanoj populaciji

6.3.3 Razlog privremenog i trajnog prekida trastuzumaba u metastatskoj bolesti

6.3.3.1 Privremeni prekid

Privremeni prekid terapije Trastuzumabom je utvrđen kod 5 pacijentkinja zbog kardiotoksičnosti odnosno pada EF ispod 50% ili za više od 10% inicijalne vrednosti (4,1%).

6.3.3.2 Trajni prekid

S obzirom da su pacijentkinje praćene do progresije bolesti trajni prekid primene Trastuzumabom je utvrđen kod svih pacijentkinja (100,0%). Najčešći razlog trajnog prekida je progresija bolesti (93,4%). Kardiotoksičnost je registrovana kod 3,3% pacijentkinja. Odluka lekara je bila svega kod jedne pacijentkinje (0,8%), a tri pacijentkinje su same donele odluku o prekidu (2,5%) (Tabela 18).

Tabela 18. Razlog trajnog prekida trastuzumaba

Razlog prekida	Broj	%
Progresija bolesti	113	93,4
Kardiotoksičnost	4	3,3
Odluka lekara	1	0,8
Odluka bolesnice	3	2,5
Ukupno	121	100,0

U ispitivanoj populaciji paklitaksel je uz trastuzumab primenjivan kod 81 pacijentkinje 66,9%, a docetaksel kod 40 pacijentkinja (33,1%). U ispitivanoj populaciji primenjivano je 2 do 9 ciklusa taksana. Najveći broj pacijentkinja je primalo 6 ciklusa taksana (28,9%), odnosno 8 ciklusa (22,3%)(Tabela). Antraciklini za metastatsku bolest su primenjivani kod

52 pacijentkinje (43,0%). Hormonska terapija kao prva linija metastatske bolesti primenjena je kod 3 pacijentkinje (2,5%).

Tabela 19. Broj ciklusa taksana

Broj ciklusa taksana	Broj	%
2	10	8.3
3	14	11.6
4	14	11.6
5	14	11.6
6	35	28.9
7	5	4.1
8	27	22.3
9	2	1.7
Ukupno	121	100,0

Progresija bolesti samo u CNS-u kao prvom mestu relapsa za vreme primene trastuzumaba je utvrđena kod 18 pacijentkinja (15,3%), a progresija u druge lokalizacije kod 100 pacijentkinja (84,7%). Lapatinib+Capecitabine kao druga linija anti HER2 terapije je primenjena kod 46 pacijentkinje (38.0%).

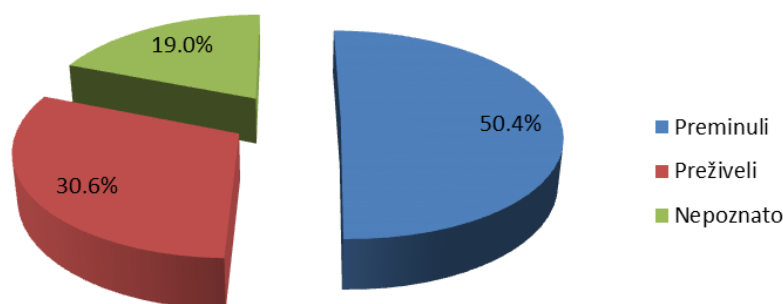
6.3.4 Smrtni ishod u ispitivanoj populaciji

U ispitivanoj populaciji preminula je 61 pacijentkinja (50.4%)(Tabela). Razlog smrti je osnovna bolest kod 59 pacijentkinja (96.7%) a ostalo je kod 2 pacijentkinje (3.3%).

Tabela 20. Smrtni ishod u ispitivanoj populaciji

Smrtni ishod	Broj	%
Preminuli	61	50.4
Preživeli	37	30.6
Nepoznato	23	19.0
Ukupno	121	100,0

Smrtni ishod



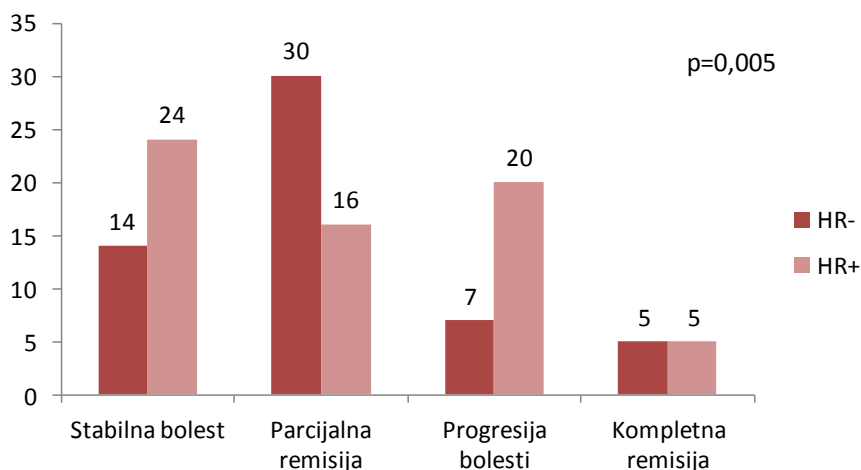
Grafikon 7. Smrtni ishod u ispitivanoj populaciji

6.3.5 Postignut odgovor na terapiju u odnosu na status

Distribucija postignutog odgovora u odnosu na HR- i HR+ se statistički značajno razlikuje ($p=0,005$). Stabilna bolest je utvrđena kod 25,0% HR- i 36,9% HR+. Parcijalna remisija se javila kod 53,6% HR- i 24,6% HR+ (Grafikon). Kompletna remisija je prisutna kod 8,9% HR- i 7,7% HR+. (Tabela 21).

Tabela 21. Postignut odgovor u odnosu na status HR

Postignut odgovor	HR-		HR+		p
	n	%	n	%	
Stabilna bolest	14	25.0	24	36.9	0.005
Parcijalna remisija	30	53.6	16	24.6	
Progresija bolesti	7	12.5	20	30.8	
Kompletna remisija	5	8.9	5	7.7	
Stopa kliničke koristi	49	87.5	45	69.2	0.029



Grafikon 8. Postignut odgovor kod pacijenata sa HR- i HR+

Stopa kliničke koristi je statistički značajno veća kod pacijenata sa HR- u odnosu na HR+ ($p=0,029$)



Grafikon 9. Stopa kliničke koristi kod HR+ i HR- pacijenata

6.4 Ishod lečenja-vreme do progresije bolesti i ukupno preživljavanje

Prosečno trajanje slobodnog intervala bolesti, vremena do progresije bolesti i ukupno preživljavanje u mesecima prikazano je u Tabeli 22.

Tabela 22. Trajanje slobodnog intervala bolesti, trajanje vremena do progresije bolesti i ukupno preživljavanje u ispitivanoj populaciji (meseci)

Vreme (meseci)	AS±SD	Min-Max
Trajanje slobodnog intervala bolesti	48.01±21.57	19.00-134.00
Trajanje vremena progresije bolesti	11.36±6.64	3.00-36.00
Ukupno preživljavanje	29,26±12,63	6,00-66,00

Medijana vremena do progresije bolesti u ispitivanoj populaciji bila je 11 meseci, a medijana ukupnog preživljavanja 29 meseci.

6.4.1 Rezultati vremena do progresije (PFS) u odnosu na ispitivane parametre

PFS se statistički značajno razlikuje u odnosu na status HR ($p < 0,001$).

Pacijenti sa HR- imaju duži PFS u odnosu na pacijente sa HR+ (15 meseci vs 8 meseci).

PFS se statistički značajno razlikuje u odnosu na PR i ER receptore ($p < 0,001$, odnosno $p < 0,001$). PR- imaju duži PFS u odnosu na PR+ (13 meseci vs 8 meseci). ER- imaju duži PFS u odnosu na ER+ (14 meseci vs 9 meseci).

Lokalizacija progresije bolesti ne utiče na preživljavanje ($p = 0,314$).

Primena druge linije anti HER2 terapije Lapatinib+Kapecitabin utiče na ukupno preživljavanje ($p < 0,001$). Pacijenti koji su primili Lapatinib+Kapecitabin imaju statistički značajno duži PFS u odnosu na pacijente koji nisu dobijali ovu terapiju (14 meseca vs 10 meseci).

Adjuvantna primena trastuzumaba ne utiče na PFS ($p = 0,581$)(Tabela 23).

PFS se nije statistički razlikovao kod pacijentkinja sa sa visceralnim i nevisceralnim metastazama.

Pacijentkinje mlađe od 60 godina imaju statistički značajno kraći PFS u odnosu na starije pacijentkinje ($p < 0,001$).

Postignut odgovor statistički značajno utiče na dužinu PFS ($p < 0,001$). Najduži PFS imaju pacijentkinje sa kompletnom remisijom, zatim sa parcijalnom remisijom i stabilnom bolesti, a najkraće pacijentkinje sa progresijom bolesti.

Tabela 23. PFS u odnosu na HR, ER, PR, lokalizaciju progresije bolesti, primenu druge linije anti HER2 treapije, primenu adjuvantnog trastuzumaba,

Parametar	AS (SE)	95%CI	p ¹
HR			
HR-	14.80 (0.90)	13.04-16.57	<0.001
HR+	8.43 (0.63)	7.19-9.66	
PR			
PR-	13.49 (0.82)	11.88-15.11	<0.001
PR+	8.15 (0.65)	6.88-9.42	
ER			
ER-	14.06 (0.86)	12.37-15.76	<0.001
ER+	8.56 (0.69)	7.203-9.92	
Lokalizacija progresije			
Samo CNS	12.89 (1.24)	10.47-15.31	0.314
Druge lokalizacije	11.00 (0.68)	9.66-12.33	
Primena Lap+Cap			
Ne	9.76 (0.59)	8.61-10.91	0.001
Da	14.00 (1.19)	11.66-16.33	
Adjuvantna primena Trast			
Ne	11.39 (1.92)	7.62-15.16	0.581
Da	10.12 (0.94)	8.27-11.97	
Metastaze			
Visceralne	11.79 (0.73)	10.37-13.22	0.247
Nevisceralne	10.12 (1.03)	8.10-12.14	
Starost			
≤60 godina	9,77 (0,58)	8,63-10,91	<0,001
>60 godina	14,70 (1,27)	12,21-17,19	
Postignut odgovor			
Stabilna bolest	8.73 (0.59)	7.57-9.89	<0.001
Parcijalna remisija	14.52 (0.91)	12.74-16.30	
Progresija bolesti	6.00 (0.43)	5.15-6.85	
Kompletna remisija	21.30 (2.37)	16.65-25.95	

AS±SD –aritmetička sredina±standardna devijacija, 95%CI – 95% interval poverenja,

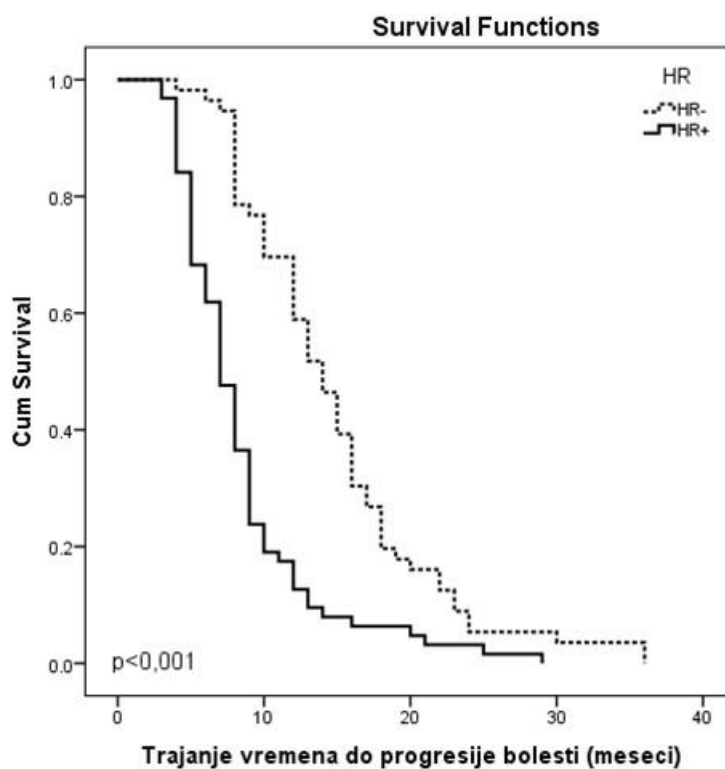
¹ Log rank test

Tabela 24. Rizik količnik (HR) za PFS

Parametar	HR	95%CI	p
HR- vs HR+	0.382	0.261-0.558	<0.001
PR- vs PR+	0.415	0.282-0.611	<0.001
ER- vs ER+	0.439	0.302-0.639	<0.001
Lokalizacija progresije			
Druge lokalizacije	Referentna grupa		
Samo CNS	0.783	0.471-1.304	0.347
Primena Lap+Cap	0.526	0.355-0.780	<0.001
Adjuvantna primena Trast	1.152	0.667-1.989	0.612
Metastaze			
Visceralne	Referentna grupa		
Nevisceralne	1.278	0.819-1.996	0.279
Starost			
≤60 godina	Referentna grupa		
>60 godina	0.499	0.333-0.748	0.001
Postignut odgovor			
Kompletna remisija	Referentna grupa		
Stabilna bolest	6.513	3.044-13.934	<0.001
Parcijalna remisija	2.055	1.021-4.139	0.044
Progresija bolesti	17.293	7.480-39.981	0.014

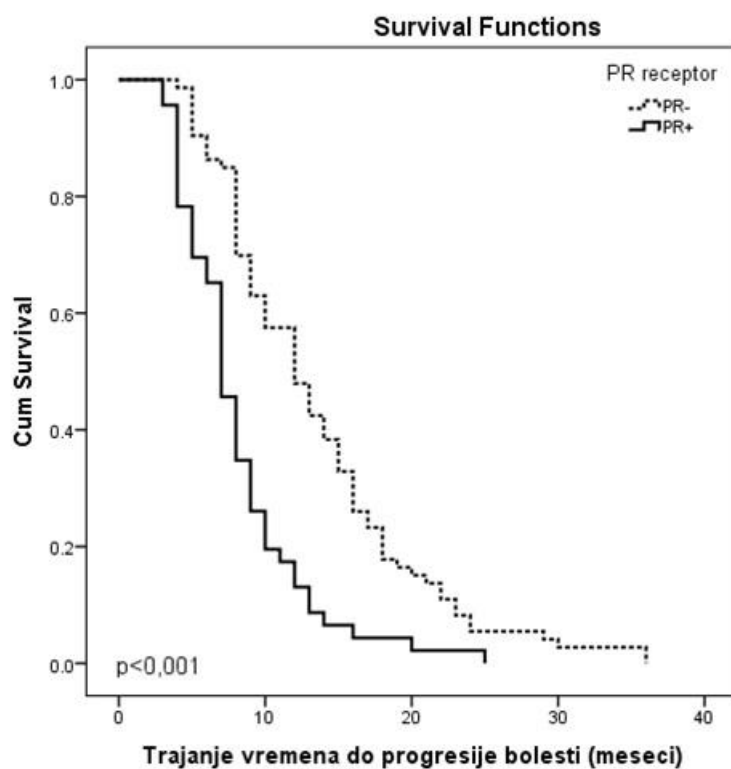
HR-rizik količnik, 95%CI – 95% interval poverenja

Vreme do progresije bolesti se statistički značajno razlikuje u odnosu na status HR. Pacijenti sa HR- imaju duži PFS u odnosu na pacijente sa HR+ (15 meseci vs 8 meseci). Pacijenti sa HR- tumorima imaju za 62% niži rizik od progresije bolesti u odnosu na HR+ tumore (HR 0.382; 95% CI 0.261-0.558, $p < 0.001$) (Grafikon 10).



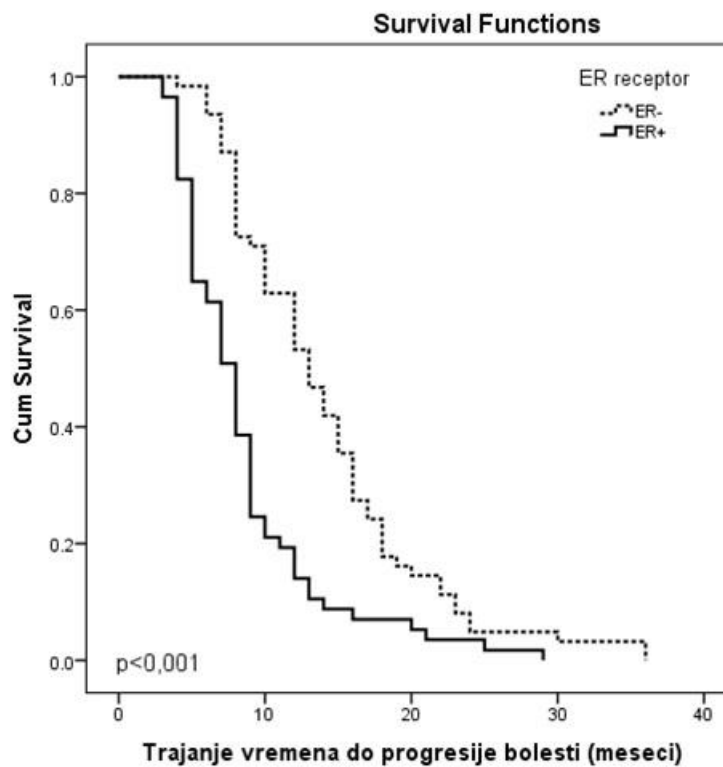
Grafikon 10. Kaplan-Meier-ova kriva vremena do progresije (PFS) u odnosu na status hormonskih receptora

Vreme do progresije bolesti PFS se statistički značajno razlikuje u odnosu na status PR i ER receptore ($p < 0,001$, odnosno $p < 0,001$). PR- imaju duži PFS u odnosu na PR+ (13 meseci vs 8 meseci), odnosno imaju za 59% niži rizik od progresije bolesti u odnosu na PR+ receptore (HR 0.415; 95%CI 0.282-0.611, $p < 0,001$) (Grafikon 11).



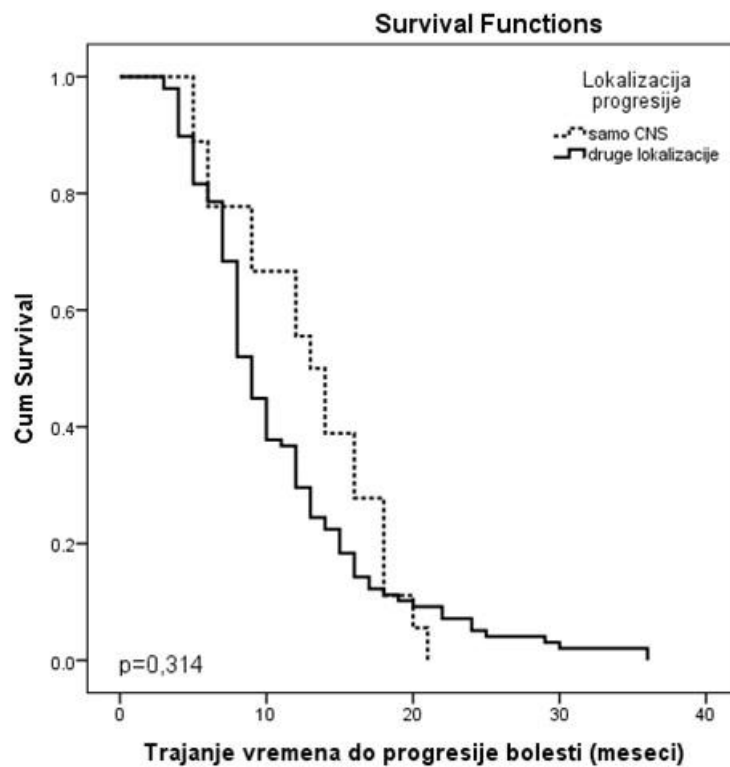
Grafikon 11. Kaplan-Meier-ova kriva vremena do progresije (PFS) u odnosu na status progesteronskih receptora (PR)

Estrogen receptor negativni tumori (ER-) imaju duži PFS u odnosu na estrogen receptor pozitivne (ER+) (14 meseci vs 9 meseci) odnosno za 56% niži rizik od progresije bolesti (HR 0.439; 95%CI 0.302-0.639, $p < 0.001$) (Grafikon 12).



Grafikon 12. Kaplan-Meier-ova kriva PFS u odnosu na status ER

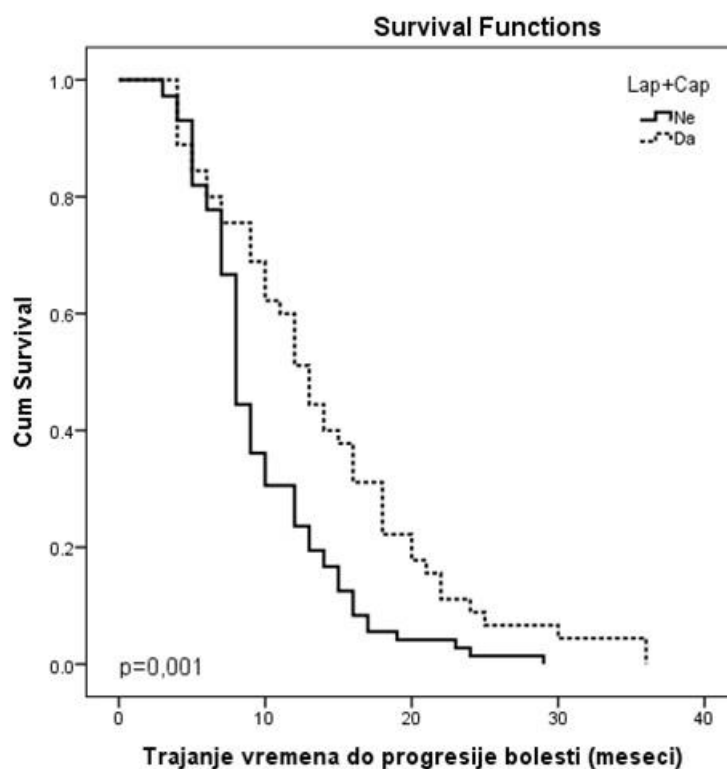
Vreme do progresije bolesti nije se razlikovalo u odnosu na to da li je prvo mesto progresije za vreme primene trastuzumaba bio CNS ili ekstrakranijalna lokalizacija ($p=0.314$) (Grafikon 13).



Grafikon 13. Kaplan-Meier-ova kriva PFS u odnosu na lokalizaciju progresije

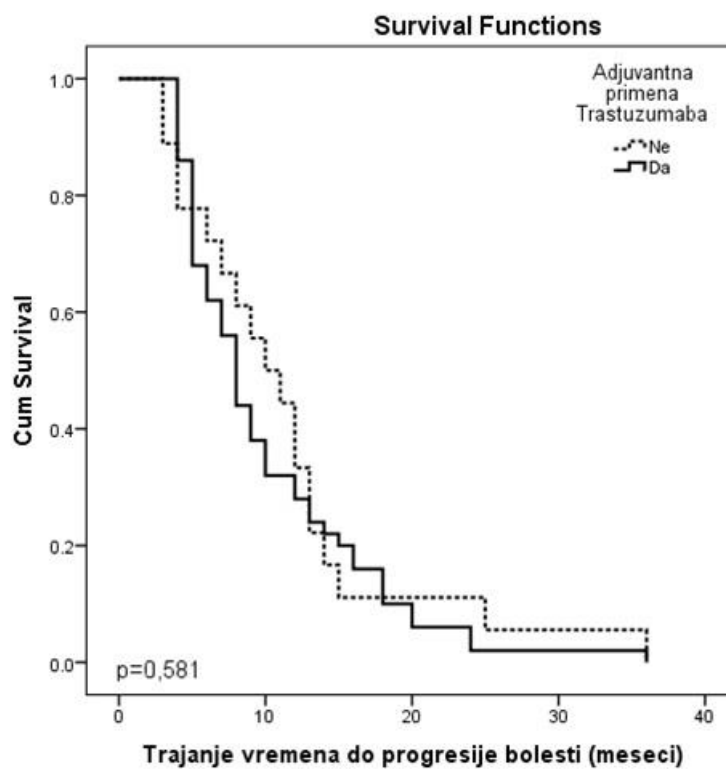
Primena druge linije anti HER2 terapije Lapatinib+Kapecitabin utiče na ukupno preživaljavanje ($p < 0,001$). Pacijenti koji su primili Lapatinib+Kapecitabin imaju statistički značajno duži PFS od trenutka primene druge linije terapije u odnosu na pacijente koji nisu dobijali ovu terapiju (14 meseca vs 10 meseci) (Grafikon 14).

Pacijenti koji su dobijali drugu liniju anti HER2 terapije i imali kontinuiranu HER2 blokadu imaju za 48% manji rizik od progresije bolesti u odnosu na one koji to nisu. (HR 0.526; 95%CI 0.355-0.780, $p < 0.001$).



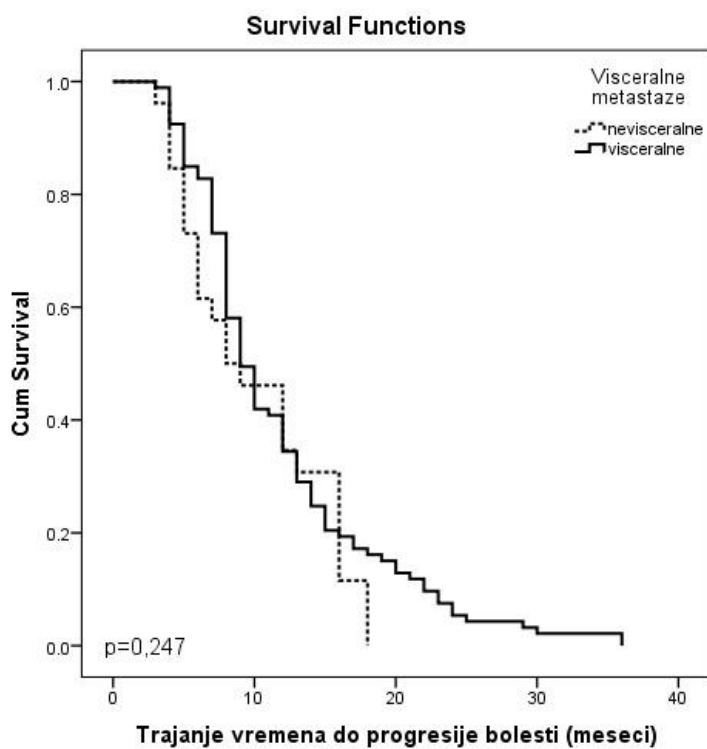
Grafikon 14. Kaplan-Meier-ova kriva PFS u odnosu na primenjenu drugu liniju anti HER2 terapije

Adjuvantna primena trastuzumaba nije uticala na efikasnost primenjenog trastuzumaba u metastatskoj bolesti. Vreme do progresije bolesti nije se razlikovalo kod pacijentkinja koje su adjuvatno lečene trastuzumabom i onih koje nisu (Grafikon 15).



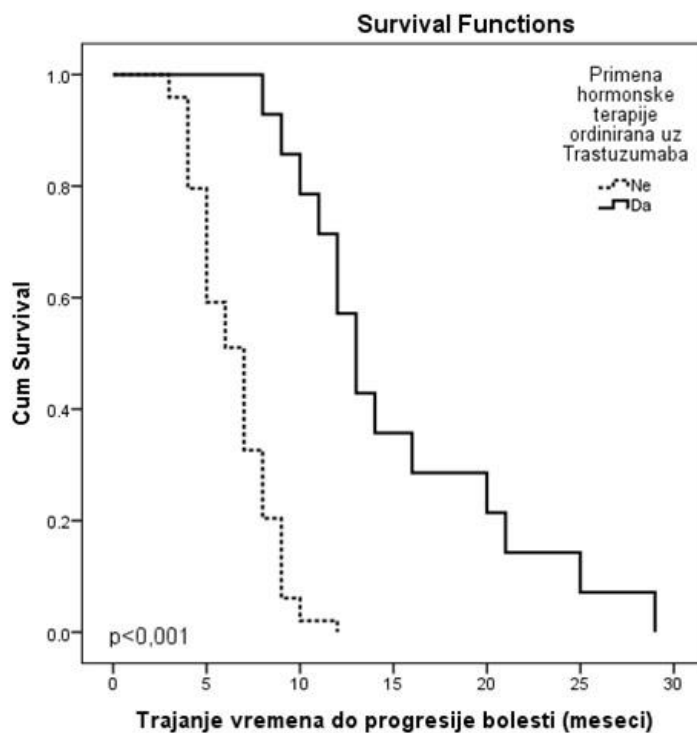
Grafikon 15. Kaplan-Meier-ova kriva PFS u odnosu na adjuvantnu primenu trastuzumaba

Vreme do progresije bolesti nije se značajno razlikovalo kod primene tratuzumaba kod pacijentkinja sa visceralnim metastazama u odnosu na nevisceralne metastaze (Grafikon 16).



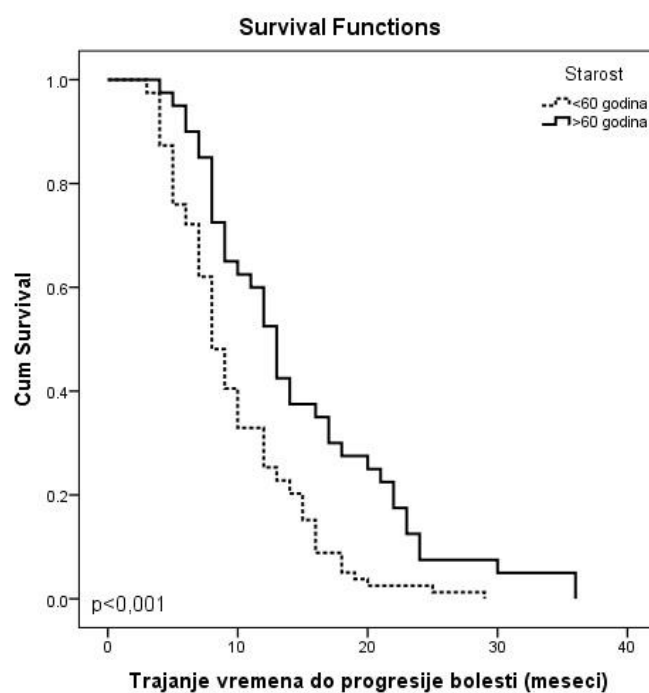
Grafikon 16. Kaplan-Meier-ova kriva PFS u odnosu na prisustvo visceralnih metastaza

Samo 16 pacijentkinja od 65 HR+ je primilo hormonoterapiju uz trastuzumab u metastatskoj bolesti. Primena hormonoterapije uz Trastuzumab kod HR+ pacijentkinja statistički značajno utiče na PFS (15 meseci vs 6 meseci, $p < 0,001$) (Grafikon 17).



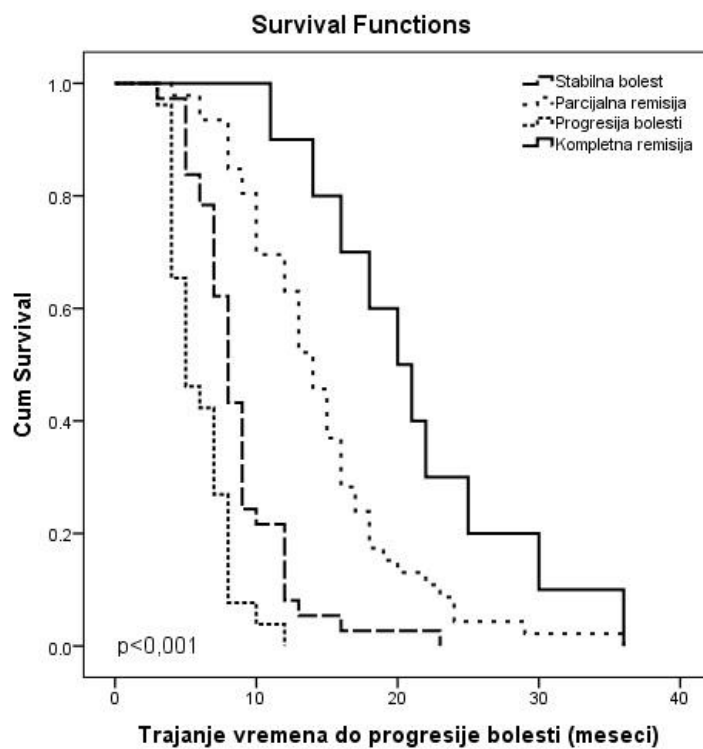
Grafikon 17. Kaplan-Meier-ova kriva PFS u odnosu na primenu hormonoterapije uz Trastuzumab kod pacijentkinja sa HR+ tumorima

Starost pacijentkinja utiče na PFS ($p < 0,001$). Pacijentkinje starije od 60 godina imaju statistički značajno duži PFS u odnosu na pacijentkinje koje su mlađe od 60 godina (Grafikon 18).



Grafikon 18. Kaplan-Meier-ova kriva PFS u odnosu na starost pacijentkinja (>60 godina)

Postignut odgovor statistički značajno utiče na dužinu PFS ($p < 0,001$). Najduži PFS imaju pacijentkinje sa kompletnom remisijom, zatim sa parcijalnom remisijom i stabilnom bolesti, a najkraće pacijentkinje sa progresijom bolesti (Grafikon 19).



Grafikon 19. Kaplan-Meier-ova kriva PFS u odnosu na postignut odgovor na primenjenu terapiju

6.4.2 Rezultati ukupnog preživljavanja u odnosu na ispitivane parameter

Ukupno preživljavanje se statistički značajno razlikuje u odnosu na status HR ($p=0,034$). Pacijenti sa HR- imaju duže preživljavanje u odnosu na pacijente sa HR+ (43 meseci vs 35 meseci). Ukupno preživljavanje se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na PR ($p=0,291$) i ER receptore ($p=0,070$).

Lokalizacija progresije bolesti utiče na preživljavanje ($p=0,023$). Pacijenti sa progresijom bolesti u CNS-u imaju statistički značajno kraće preživljavanje u odnosu na druge lokalizacije (29 meseci vs 40 meseci).

Primena druge linije anti HER2 terapije Lapatinib+Kapecitabin utiče na ukupno preživljavanje ($p<0,001$). Pacijenti koji su dobijali Lapatinib+Kapecitabin imaju statistički značajno duže preživljavanje u odnosu na pacijente koji nisu primenjivali ovu terapiju (52 meseci vs 30 meseci).

Adjuvanta primena Trastuzumaba ne utiče na ukupno preživljavanje ($p=0,988$), kao ni lokalizacija metastaza ($p=0,638$)(Tabela). Visceralne i nevisceralne metastaze ne utiču na ukupno preživljavanje u ispitivanoj populaciji ($p=0,638$). Pacijentkinje mlađe od 60 godina imale su statistički značajno kraće preživljavanje u odnosu na starije pacijentkinje ($p<0,001$). Najduže ukupno preživljavanje su imale pacijentkinje sa parcijalnom remisijom, zatim pacijentkinje sa stabilnom bolesti, a najkraće sa progresijom bolesti. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju u odnosu na postignut odgovor ($p<0,001$).

Tabela 25. Ukupno preživjavanje u odnosu na HR, ER, PR, lokalizaciju progresije bolesti, primenu Lap+Cap, primenu adjuvantne terapije trastuzumabom

Parametar	AS±SD	95%CI	p ¹
HR			
HR-	42.95±2.48	38.08-47.83	0.034
HR+	34.70±3.53	27.79-41.62	
PR			
PR-	40.09±2.39	35.41-44.79	0.291
PR+	35.59±3.96	27.83-43.36	
ER			
ER-	42.21±2.47	37.37-47.04	0.070
ER+	34.91±3.61	27.83-41.99	
Lokalizacija progresije			
Samo CNS	28.96±2.74	23.59-34.33	0.023
Druge lokalizacije	40.41±2.47	35.57-45.25	
Primena Lap+Cap			
Ne	29.62±1.73	26.12-33.11	<0.001
Da	51.99±2.97	46.17-57.83	
Adjuvantna primena Trast			
Ne	39.49±5.44	28.83-50.15	0.988
Da	36.86±2.99	30.98-42.73	
Metastaze			
Visceralne	39.35±2.43	34.58-44.11	0.835
Nevisceralne	36.20±2.29	31.71-40.68	
Starost			
≤60 godina	32.78 (2.04)	28.79-36.77	<0.001
>60 godina	46.98 (2.87)	41.36-52.61	
Postignut odgovor			
Stabilna bolest	35.56 (3.37)	28.96-42.16	<0,001
Parcijalna remisija	40,77 (2,58)	35,70-45,83	
Progresija bolesti	24,91 (2,03)	19,10-30,73	

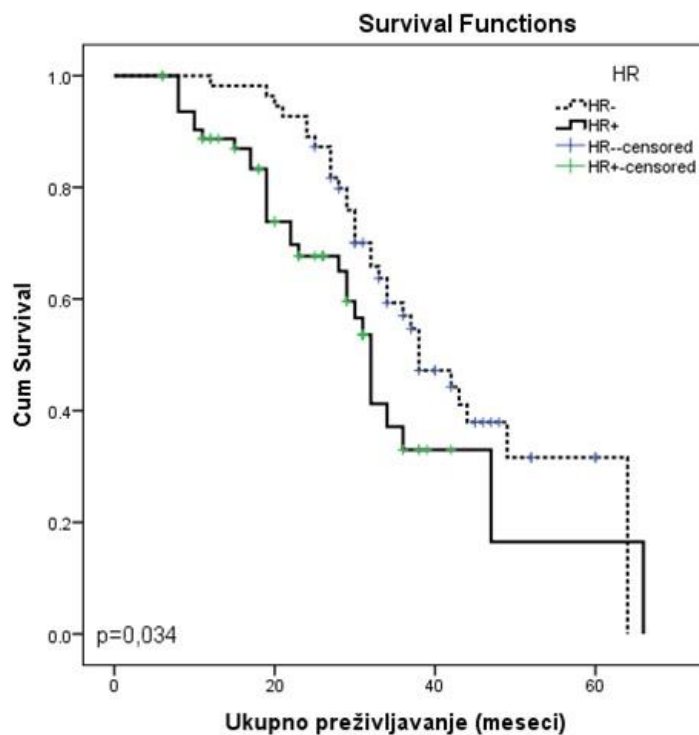
AS±SD –aritmetička sredina±standardna devijacija, 95%CI – 95% interval poverenja, ¹ Log rank test

Tabela 26. Rizik količnik (HR) za ukupno preživljavanje (univarijantna Cox-ove regresiona analiza)

Parametar	HR	95%CI	p
HR- vs HR+	0.576	0.342-0.972	0.039
PR- vs PR+	0.742	0.422-1.305	0.300
ER- vs ER+	0.625	0.371-1.052	0.077
Lokalizacija progresije			
Samo CNS	Referentna grupa		
Druge lokalizacije	0.470	0.262-0.843	0.011
Primena Lap+Cap	0.199	0.106-0.373	<0.001
Adjuvantna primena Trast	1.006	0.463-2.182	0.989
Metastaze			
Nevisceralne	Referentna grupa		
Visceralne	1.065	0.583-1.946	0.838
Starost			
≤60 godina	Referentna grupa		
>60 godina	0.322	0.172-0.605	<0,001
Postignut odgovor			
Stabilna bolest	Referenta grupa		
Parcijalna remisija	0.741	0.407-1.349	0.327
Progresija bolesti	2.516	1.209-5.238	0.014

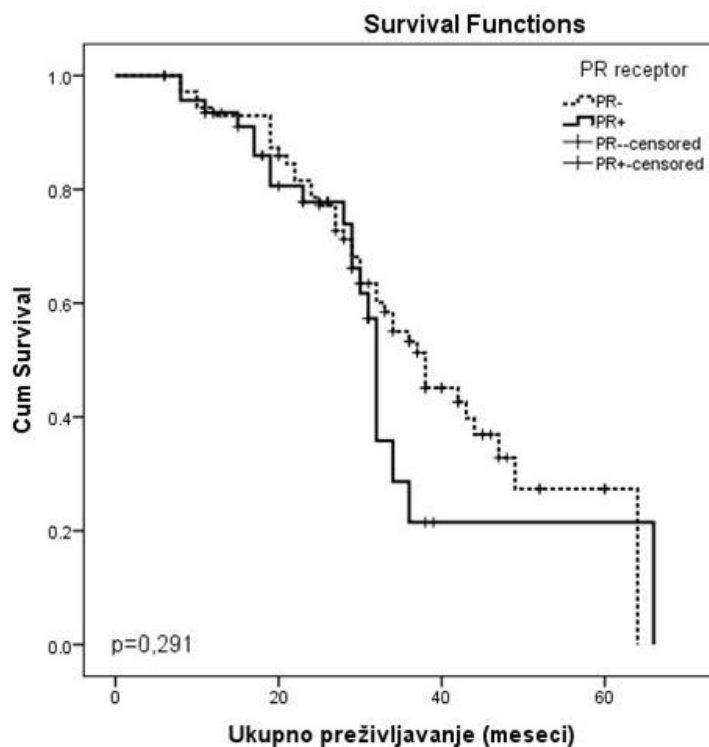
HR-rizik količnik, 95%CI – 95% interval poverenja,

Ukupno preživljavanje se statistički značajno razlikuje u odnosu na status HR ($p=0,034$). Pacijenti sa HR- imaju duže preživljavanje u odnosu na pacijente sa HR+ (43 meseci vs 35 meseci). Hormononesenzitivni imaju za 43% manji rizik od smrti u odnosu na hormonosenzitivne tumore (HR 0.576;95%CI 0.342-0.972, $p=0.039$) (Grafikon 20).

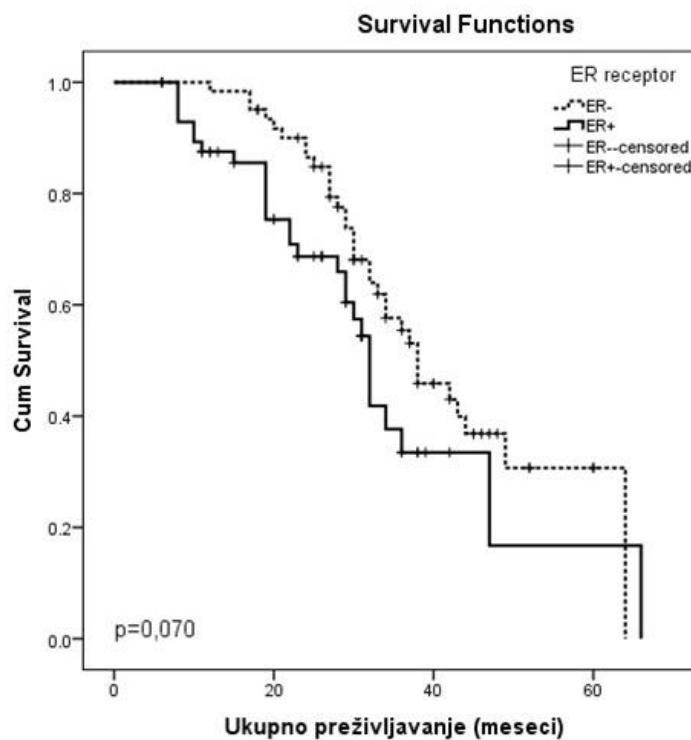


Grafikon 20. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na HR

Za razliku od dužine trajanja PFS-a u odnosu na status PR i ER, koji je bio duži kod ER- i PR-, nije nadjena statistički značajna razlika u preživljavanju kod ER+ ili PR+ u odnosu na negativne receptore (Grafikon 21).

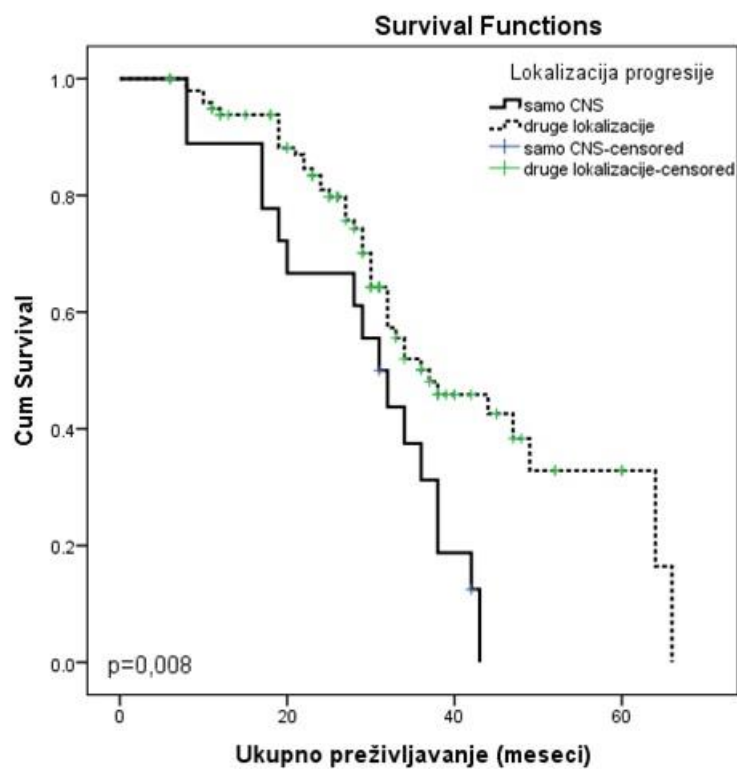


Grafikon 21 Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na PR receptore



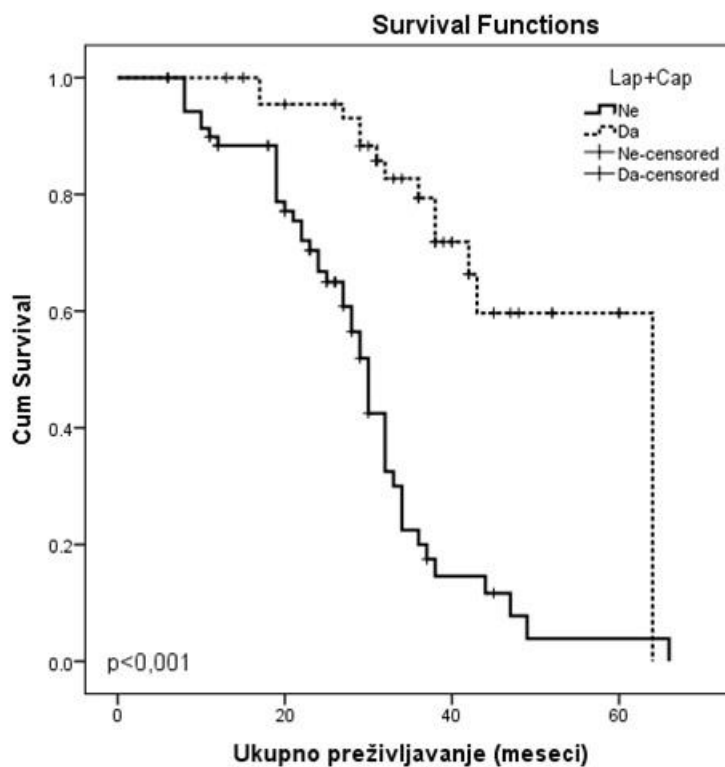
Grafikon 22. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na ER receptore

Pacijenti sa progresijom bolesti u CNS-u imaju statistički značajno kraće preživljavanje u odnosu na druge lokalizacije (29 meseci vs 40 meseci, HR 0.470; 95%CI 0.262-0.843, $p=0.011$) (Grafikon 23).



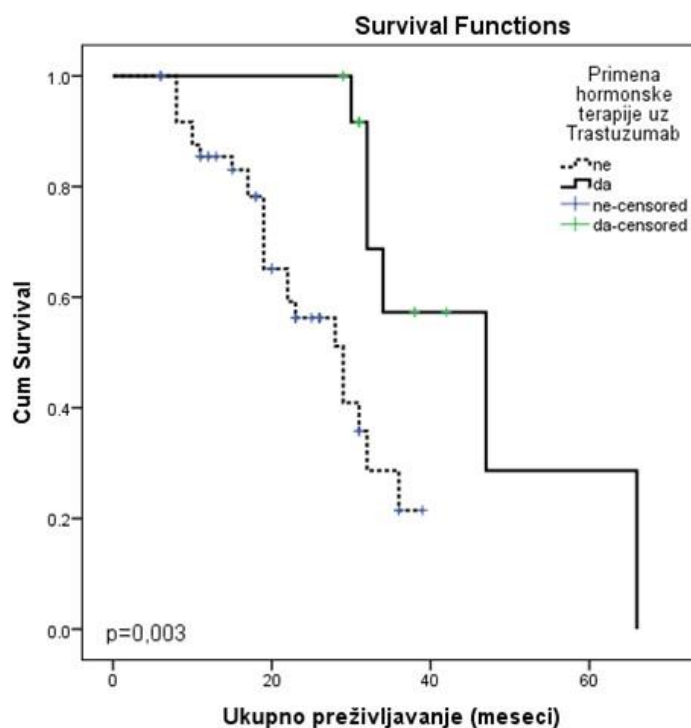
Grafikon 23. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na lokalizaciju progresije

Primena druge linije anti HER2 terapije Lapatinib+Kapecitabin utiče na ukupno preživljavanje ($p < 0,001$). Pacijenti koji su dobijali Lapatinib+Kapecitabin imaju statistički značajno duže preživljavanje u odnosu na pacijente koji nisu primenjivali ovu terapiju (52 meseca vs 30 meseci (HR 0.199; 95% CI 0.106-0.373, $p < 0.001$) (Grafikon 24).



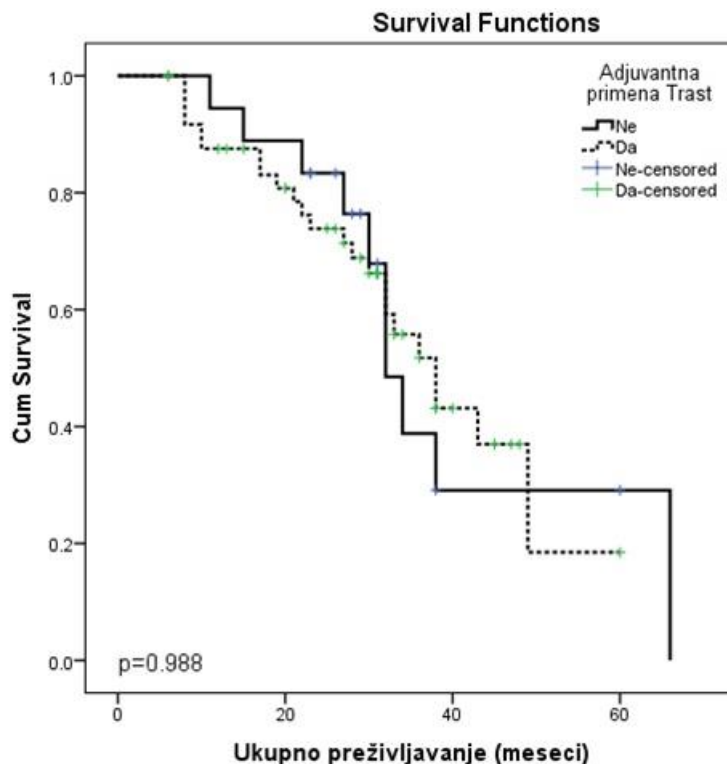
Grafikon 24. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja OS u odnosu na primenjenu drugu liniju anti HER2 terapije lapatinib/kapecitabin

Samo je 16 pacijentkinja dobijalo hormonoterapiju uz trastuzumab u metastatskoj bolesti ka terapiju održavanja, nakon završene hemioterapije. Primena hormonoterapije uz trastuzumab kod HR+ pacijetkinja statistički značajno utiče na ukupno preživljavanje (46 meseci vs 26 meseci, $p < 0,001$) (Grafikon 25).

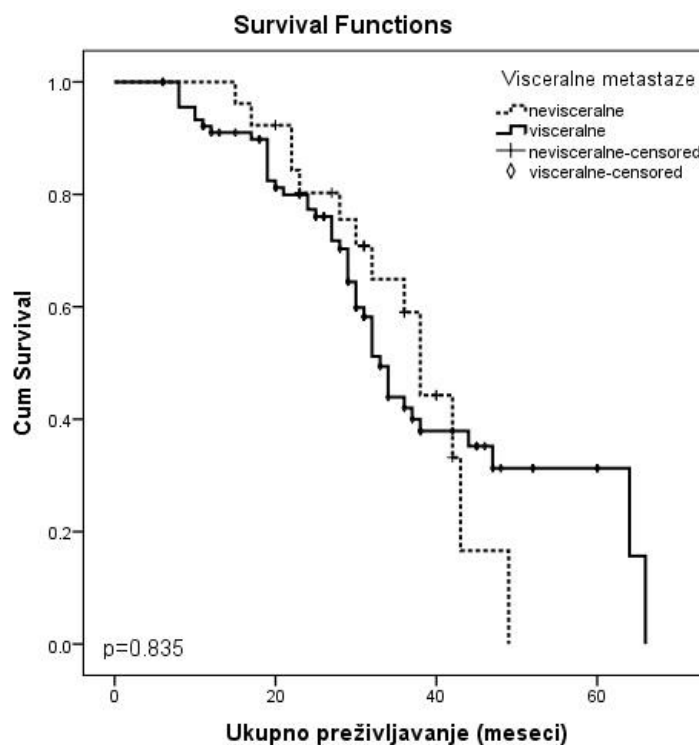


Grafikon 25. Kaplan-Meier-ova kriva ukupnog preživljavanja u odnosu na primenu hormonoterapije uz trastuzumab kod pacijentkinja sa HR+ tumorima

Primena adjuvantnog Trastuzumaba ne utiče na ukupno preživljavanje kod pacijentkinja lečenih Trastuzumabom za metastatsku bolest (Grafikon 26).

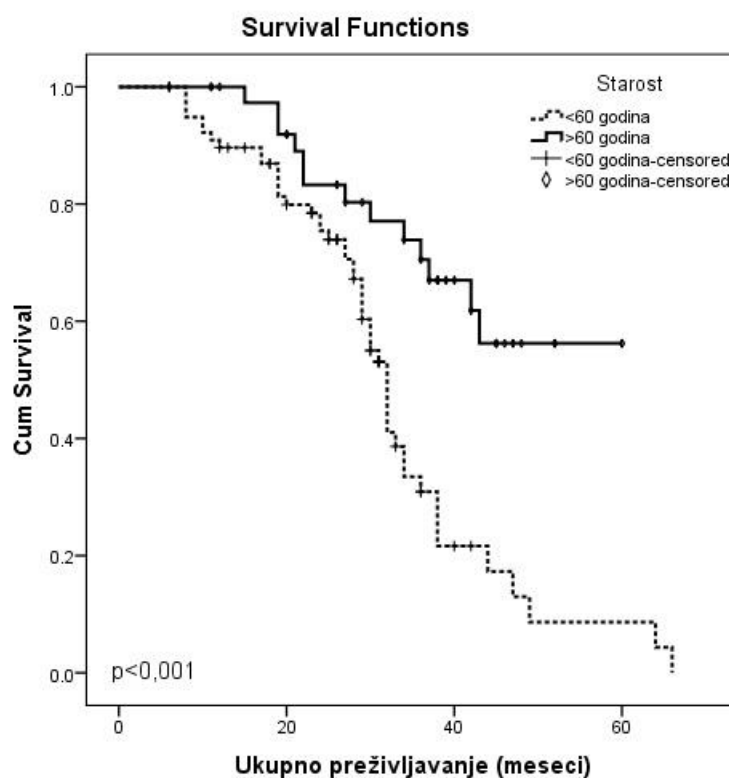


Grafikon 26. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na adjuvantnu primenu Trastuzumaba



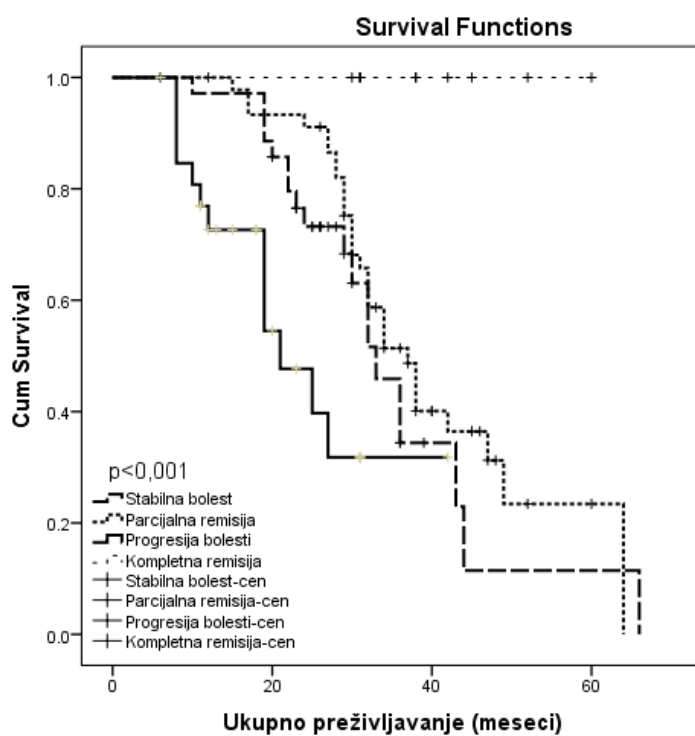
Grafikon 27. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na prisustvo visceralnih matastaza

Pacijentkinje mlađe od 60 godina imale su statistički značajno kraće preživljavanje u odnosu na starije pacijentkinje 32 meseca vs 46 meseci ($p < 0,001$) (Grafikon 28).



Grafikon 28. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na starost pacijentkinja (>60 godina)

Najduže ukupno preživljavanje su imale pacijentkinje sa parcijalnom remisijom, zatim pacijentkinje sa stabilnom bolesti, a najkraće sa progresijom bolesti. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju u odnosu na postignut odgovor ($p < 0,001$) (Grafikon 29).



Grafikon 29. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na postignut odgovor

7. DISKUSIJA

Nakom vrlo precizne obrade i dobijanja rezultata ove prospektivne studije pokazalo se da je monoklonsko antitelo trastuzumab u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi taksana vrlo efikasna i bezbedna prva linija terapije za metastatski HER2 pozitivni karcinom dojke.

U istraživanju je učestvovala 121 pacijentkinja prosečne starosti 55 godina sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke. HER2 status je kod najvećeg broja pacijentkinja 86% određen samo iz primarnog tumora. Kod samo 5.8% bolesnica određen je i iz primarnog tumora i biopata metastaza što bi danas trebalo predstavljati standard s obzirom da nam preporuke sugerišu da kad god imamo metastatsku bolest potrebno je uraditi makar jednu biopsiju metastaza radi dobijanja biologije metastaza koja može biti u potpunosti drugačija od biologije primarnog tumora (49). Kod 11 pacijentkinja (9.1%) bilo je potrebno uraditi dodatnu SISH ili CISH analizu da bi se utvrdilo postojanje amplifikacije gena za HER2 s obzirom da je imunohistohemijski HER2 bio 2+. Inicijalno je u stadijumu IV dijagnostikovano 53 (43.8%) pacijentkinja, a relaps ranije lečenog ranog ili lokalno uznapredovalog karcinoma dojke javio se kod 68 (56.2%) pacijentkinja.

Od 33 pacijentkinje koje su inicijalno dijagnostikovane u stadijumu III samo je 7 dobilo neoadjuvantnu terapiju što je danas standard za tumore u stadijumu III. Obzirom da su ove pacijentkinje lečene puno godina unazad kada se o značaju neoadjuvantne terapije nije znalo koliko danas i kada ona nije bila standard čak i za male ali tumore agresivnih bioloških karakteristika kao što su HER2 pozitivni i trostruko negativni karcinomi (TNBC) time bi se moglo objasniti zašto su ove pacijentkinje inicijalno lečene hirurškom intervencijom. Značaj neoadjuvantne terapije jeste u smanjenju tumora i postizanju operabilnosti, zatim proceni hemiosenzitivnosti tumora, ali bi se time postigao i veći broj pošteđenih hirurških intervencija koji je u našem istraživanju bio dosta nizak samo 30% u odnosu na 70% radikalnih intervencija.

Adjuvantni trastuzumab primilo je 50 pacijentkinja od 68 (73.5%) i prosečan broj ciklusa bio je 16. Iako je tri četvrtine bolesnica primilo adjuvantni trastuzumab ipak se posle određenog vremena javio relaps bolesti što ukazuje da je verovatno potrebna efikasnija

blokada HER2 signalnog puta. Danas nakon rezultata APHINITY studije koja je ispitala efikasnost i bezbednost dualne anti HER2 blokade pertuzumaba sa trastuzumabom ova kombinacija odobrena je i od strane FDA i EMA za lečenje ranog HER2 pozitivnog karcinoma dojke kod visoko rizičnih nodus pozitivnih pacijentkinja. Studija je pokazala sa dodavanjem pertuzumaba trastuzumabu signifikantno povećava trajanje invazivnog slobodnog intervala bolesti koji je na trogodišnjem nivou iznosio 94.1% u odnosu na 93.2% u placebo grupi (HR 0.81; 95% CI 0.66–1.00, p=0.045), dok je u grupi nodus pozitivnih bolesnica taj efekat bio izraženiji (HR 0.77; 95% CI 0.62–0.96, p=0.02) (103). Trajanje slobodnog intervala bolesti DFS u našem istraživanju bio je 48 meseci.

U studijama u kojima se ispitala efikasnost adjuvantnog trastuzumaba kao jedan od najčešćih razloga za prekid terapije navodi se kardiotsičnost odnosno pad EF ispod 50% i za 10 % jedinica od početne vrednosti. Privremeni prekid terapije adjuvantnim trastuzumabom u našem istraživanju javio se kod 2 bolesnice (4%) i kod obe je pad EF bio reverzibilnog karaktera. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima kardiotsičnosti u studijama sa adjuvantnim trastuzumabom koja se kretala negde do 5% (104-106). Najveći je bio pad u BCIRG 006 studiji, procenat pacijenata kod kojih je došlo do pada EF za više od 10% kretao su u grupi sa trastuzumabom i antraciklina do 18% zbog čega se ova kombinacija ne upotrebljava u rutinskoj praksi već samo u kliničkim studijama (105). U HERA studiji nakon 8 godina praćenja kardijalni događaji su bili zastupljeni sa samo 1.9% u obe grupe koje su primale trastuzumab. Ozbiljni simptomatski kardijalni neželjeni događaji su bili retki samo 0.8%, odnosno 1% (1 godina trastuzumab, 2 godine trastuzumab). Ipak asimptomatski ili lakši neželjeni kardijalni događaji kao što je pad EF su bili dosta zastupljeniji u grupi koja je 2 godine (7.2%) primala trastuzumab u odnosu na 1 godinu (4.1%) (107, 108). U PHARE studiji koja nije uspela da pokaže neinferiornost adjuvantnog Herceptina u trajanju od 6 meseci u odnosu na godinu dana, razlika u kardijalnim neželjenim događajima je bila značajna (5.7 % u grupi od godinu dana vs 1.9 % u grupi od 6 meseci; p<0.001) (109).

Najčešći razlog trajnog prekida adjuvantnog trastuzumaba jeste bila završena terapija prema protokolu lečenja, a kod 4 pacijentkinje (3%) je bila lična odluka dok je kod 2 pacijentkinje (1,7%) došlo do progresije na adjuvantnu primenu trastuzumaba. Ova grupa pacijentkinja zahteva posebnu pažnju iz razloga što kod njih, prema preporukama, treba lečenje u metastatskoj bolesti započeti odmah drugom linijom terapije koja predstavlja antitelo-lek konjugat jer se pretpostavlja da se radi o rezistenciji na trastuzumab a to je u

našoj zemlji moguće tek od oktobra 2018. godine pa su i te pacijentkinje lečene trastuzumabom i prvoj liniji što je jedino bilo moguće.

Najčešći patohistološki tip jeste bio duktalni invazivni karcinom u 80% slučajeva što je i očekivano.

Primarni cilj ovog istraživanja bio je ispitati ishod bolesti kao stopu kliničke koristi (CCR-Clinical benefit rate), vreme do progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljavanje (OS) u celoj grupi pacijenata sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke lečenih sistemskom primenom trastuzumaba uz hemioterapiju kao i ispitati razlike u ishodu bolesti (CBR, PFS i OS) između pacijenata sa različitim statusom hormonskih receptora HR+/HER2+ (ER+ i/ili PR+/HER2+) u odnosu na HR-/HER2+(ER-/PR-/HER2+). S obzirom da se određeni broj kliničkih studija bavio ovom problematikom naši rezultati biće upoređivani pre svega sa dve pivotalne studije koje su uvele u kliničku praksu ovu kombinaciju trastuzumaba sa taksanima, a nakon toga i sa manjim studijama koje su ispitivale efikasnost ove kombinacije.

U celoj ispitivanoj populaciji pacijenata objektivni odgovor na terapiju (ORR overall response rate) je bio 46.3% dok je stopa kliničke koristi CBR bila 77.7% sa najvećim procentom parcijalnih remisija (PR) 38%, zatim stabilna bolest (SD) 31% i kompletnih remisija (CR) 8%. Ova stopa je nešto niža nego u pivotalnoj studiji Martija i saradnika koja je poredila efikasnost kombinacije docetaksela sa trastuzumabom u odnosu na samo trastuzumab u kojoj je ORR bio 61%, a CBR 88% u kombinovanoj grupi jer je stopa parcijalnih remisija bila viša 54% nego u našoj studiji dok je stopa kompetnih remisija od 7% bila komparabilna sa našim rezultatima (68).

Kada govorimo o stopi objektivnog odgovora naši rezultati komparabilni su sa rezultatima druge pivotalne studije Slamona i saradnika koja je poredila efikasnost kombinacije hemioterapije (paklitaksela ili antraciklina) sa trastuzumabom u odnosu na samo paklitaksel u prvoj liniji metastatskog HER2 pozitivnog karcinoma dojke. U njihovoj HO648g studiji ORR je bio 50 % u grupi sa kombinovanom terapijom dok je u grupi paklitaksel i trastuzumab bio 42% sa 8% CR i 34% PR što je u skladu sa našim rezultatima (64, 110). Rezultati ove dve pivotalne studije su uveli kombinaciju trastuzumab-taksan u kliničku praksu. One su pokazale da su PFS i OS značajno duži u kombinaciji sa trastuzumabom u odnosu na samo hemioterapiju.

Vreme do progresije bolesti PFS je bilo 11.7 meseci u grupi sa docetakselom i 7 meseci u grupi sa paklitakselom. U našoj populaciji pacijentkinja paklitaksel je primenjan kod 81 (67%), a docetaksel kod 40 (33%) pacijentkinja s tim što su sve pacijentkinje kod kojih je inicijalno dijagnostikovana metastatska bolest morale primiti prvo antracikline jer je tako indikacijama Fonda za zdravstveno osiguranje propisano. Vreme do progresije bolesti u našoj studiji iznosilo je 11 meseci što je komparabilno, ali malo i bolje u odnosu na rezultate registracionih studija.

Ukupno preživljavanje u celoj grupi bolesnica bilo je 29 meseci što je izmedju rezultata pivotalnih studija gde je bilo 31 mesec u grupi sa docetakselom i 25 meseci u kombinaciji sa paklitakselom. Ovakav rezultat je očekivan s obzirom da su naše pacijentkinje primale i paklitaksel i docetaksel (64, 68, 110).

Trajni prekid terapije trastuzumabom u metastatskoj bolesti zbog kardiotoksičnosti javio se kod 3% pacijentkinja dok je kod najvećeg broja to bila progresija bolesti (93%). U studiji Slamona i saradnika trastuzumab je bio prekinut zbog kardijalne disfunkcije kod 8% pacijenata i većina tih pacijenata je bila u grupi sa antraciklinima i trastuzumabom što je i očekivano s obzirom na potencijalni kardiotoksični efekat i antraciklina i trastuzumaba. Kod 75% došlo je do oporavka srčane funkcije i nije bilo odloženih kardijalnih događaja (64). U studiji gde je ispitivana kombinacija docetaksela sa trastuzumabom asimptomatski pad EF za više od 15% od inicijalne vrednosti se javio kod 17% pacijenata, ali je 80% njih prethodno primilo antracikline (68). Studije koje su radjene nakon ovih studija su uključile i kardiovaskularnu procenu u uključujuće kriterijume i prospektivni kardijalni monitoring i pokazale da je u takvim okolnostima incidenca kongestivne srčane disfunkcije manja od 4% (111-117). U analizi 6 randomizovanih studija faze II i faze III incidenca kongestivne srčane disfunkcije je bila 2.7% što je poredivo u potpunosti sa našim rezultatima (118). Na osnovu iznetih rezultata studija kao i naših rezultata može se zaključiti da je primena trastuzumaba u kombinaciji sa taksanima u potpunosti bezbedna u pogledu kardioloških događaja.

Nekoliko manjih studija bavilo se efikasnošću trastuzumaba u kombinaciji sa taksanima u prvoj liniji HER2+ MKD. Jedna od takvih jeste studija faze II italijanskih autora sa 124 pacijenata koji su bili randomizovani u dve grupe, u prvoj su primali nedeljni paklitaksel u dozi od 80 mg/kg u kombinaciji sa trastuzumabom 4mg/kg udarna doza, a nakon toga 2 mg/kg, a u drugoj samo nedeljni paklitaksel u dozi od 80 mg/kg. Nijedan pacijent nije imao kardijalni događaj kao neželjeno dejstvo. ORR u kombinavoj grupi je bilo značajno

više u odnosu na mono paklitaksel (75% vs 56.9%, $p=0.037$) kao i PFS (301 vs 204 dana, $p=0.076$). ORR u grupi paklitaksel/trastuzumab bio je 75% što je značajno visoko, a PFS 301 dan (oko 10 meseci) kao i u našem istraživanju. Bolji odgovor na terapiju kao i duži PFS imali su pacijenti sa visceralnim metastazama u odnosu na nevisceralne ($p=0.0080$) (119). U našem istraživanju nije bilo značajne razlike u pogledu PFS ($p=0.247$) i OS ($p=0.835$) kod pacijentkinja sa visceralnim u odnosu na nevisceralne metastaze.

Grupa nemačkih autora sprovela je jednu neintervencijsku opservacionu studiju koja je imala za cilj da pokaže efikasnost trastuzumaba u kombinaciji sa taksanima nakon desetogodišnjeg iskustva u regularnoj kliničkoj praksi između 2000. i 2010. godine. Analizirano je 1843 pacijenata sa HER2 + MKD od kojih je 73% primilo trastuzumab u prvoj liniji sa citotoksičnim agensima, 15% u kombinaciji sa hormonoterapijom i 12% trastuzumab monoterapiju. ORR je bio najviši u grupi pacijenata koji je dobio trastuzumab sa HT i iznosio 60% dok je PFS u toj grupi iznosio 11 meseci, a OS 31 mesec, kao i u našem istraživanju. U grupi pacijenata sa CNS metastazama značajno je bio kraći PFS interval (7.5 vs 12 meseci, $p<0.0001$) i OS (20.3 vs 34.8 meseci, $p<0.0001$). U našem istraživanju nije bilo razlike u PFS-u kod pacijenata sa CNS metastazama u odnosu na ekstrakranijalne ($p=0.314$), ali je OS bio značajno kraći (28 vs 40 meseci, $p=0.023$) u grupi sa CNS metastazama, ali ipak duži nego u navedenoj studiji. Kardiotoksičnost, nezavisno od gradusa, ispoljila se kod 2.3% pacijenata. U pogledu ishoda lečenja nije bilo razlike kod pacijenata ≥ 65 godina u odnosu na one < 65 godina (120). Kod naših pacijentkinja ≤ 60 godina ukupno preživljavanje je bilo značajno kraće nego kod >60 godina (32 vs 46 meseci, $p<0.001$).

U najvećoj prospektivnoj, opservacionoj, multicentričnoj studiji radjenoj u Americi od decembra 2003. godine do februara 2006. godine uključena je 1001 pacijentkinja sa HER2 pozitivnim rekurentnim metastatskim ili inicijalno dijagnostikovanim MKD koje su lečene trastuzumabom u kombinaciji sa HT u prvoj liniji terapije. Rezultati su pokazali da je PFS bio signifikantno duži kod pacijentkinja koje su u prvoj liniji lečene trastuzumabom u odnosu na one koje nisu za pacijente <65 godina (11 vs 3.4 meseca) kao i kod pacijenata ≥ 65 godina (11.7 vs 4.6 meseci). Ukupno preživljavanje je takodje bilo signifikantno duže kod pacijentkinja koje su u prvoj liniji lečene trastuzumabom u odnosu na one koje nisu, za pacijente <65 godina (40.4 vs 25.9 meseca) kao i kod pacijenata ≥ 65 godina, ali ta razlika nije bila signifikantna (31.2 vs 28.5 meseci). Naši rezultati PFS-a i OS-a komparabilni su sa rezultatima američke opservacione studije. Što se tiče incidence sistolne disfunkcije leve komore ona je najviša bila kod najstarijih pacijenata ≥ 75 godina i iznosila 4.8% u odnosu na

<65 godina 2.8% i grupu 65-74 godina gde je bila najniža 1.5%. Studija je takodje pokazala da se sa godinama značajno smanjuje incidenca CNS metastaza što je dovedeno u vezu sa biologijom tumora kod starijih pacijenata, ali i efektom terapije. Još neke manje studije potvrdile su da kod mlađih pacijenata sa HER2+ karcinomima veća incidenca HR negativnih tumora koji imaju agresivniji tok od HR pozitivnih tumora i veći rizik za razvoj CNS metastaza (121-123).

Drugi primarni cilj našeg istraživanja bio je ispitati razlike u ishodu bolesti (CBR, PFS i OS) između pacijenata sa različitim statusom hormonskih receptora HR+/HER2+ (ER+ i/ili PR+/HER2+) u odnosu na HR-/HER2+(ER-/PR-/HER2+).

Rezistencija na trastuzumab se intenzivno ispituje zadnjih godina jer je uočena da nemaju svi HER2 pozitivni karcinomi isti benefit od anti HER2 terapije. Oko 75% karcinoma dojke eksprimiraju ER i/ili PR i pripadaju grupi hormonosenzitivnih karcinoma. Oko polovina HER2 pozitivnih karcinoma eksprimira i ER i/ili PR. In vitro i in vivo modeli sugerišu da postoji unakrsni uticaj ova dva signalna puta što utiče na odgovor na terapiju i ishod lečenja ove grupe pacijenata.

Estrogen receptor moduliše ekspresiju nekoliko gena. Vezivanjem estrogena koji predstavlja ligand za ER dolazi do dimerizacije receptora i aktivacije signalnog puta čime se reguliše ekspresija gena koji uglavnom pripadaju grupi transkripcionih faktora. Nekoliko receptora tirozin kinaze kao što su EGFR, IGF 1 ili HER2 mogu aktivirati ER signalni put na ligand nezavistan način, putem fosforilacije, što predstavlja značajni uzajamni uticaj između ER i HER 2 signalnog puta (124-126).

Od nedavno postoji pretpostavka da povišena ekspresija i/ili aktivnost ER može predstavljati mehanizam izbegavanja ili alternativni put koji dovodi do rezistencije na anti HER2 terapiju. Iz tog razloga da bi se videla potencijalna uloga ER kao jednog od mehanizma rezistencije na trastuzumab ispitivane su različite HER2 pozitivne ćelijske linije karcinoma dojke sa de novo ili stečenom rezistencijom na trastuzumab. Uočeno je prvo na ćelijskim kulturama da kod stalne inhibicije HER2 receptora, ER predstavlja alternativni put kojim HER2 pozitivne ćelije proliferišu i preživljavaju. U HR+/HER2+ ćelijskim linijama gde je HER2 put bio inhibisan lapatinibom ili kombinacijom lapatinib/trastuzumab došlo je do rezistencije preko ER signalnog puta koji je postao glavni promotor ćelijskog rasta i preživljavanja (94, 127). Druga preklinička istraživanja pokazala su da je taj odgovor na anti HER2 blokadu pojačan ukoliko se lapatinibu ili trastuzumabu doda hormonoterapija

fulvestrant (128). Na miševima je također pokazano da dupla blokada HER 2 i ER signalnog puta različitim kombinacijama anti HER2 i hormonoterapije (lapatinib, trastuzumab, pertuzumab, gefitinib, tamoksifen, inhibitori aromataze) indukuje najbolji odgovor na terapiju kod HER2+/HR+ karcinoma dojke (129-133).

Studije sprovedene u neoadjuvantnom lečenju u ranom i lokalno uznapredovalom HER2 pozitivnom karcinomu dojke su pokazale razliku između statusa hormonskih receptora i efikasnosti anti HER2 terapije. Radna grupa FDA (*Food and Drug Administration*) sprovedla je do sada najveću meta analizu koja je uključila 12 neoadjuvantnih studija na približno 13000 pacijenata koja je pokazala da su bolesnice sa HR-/HER2+ koje su neoadjuvantno primale trastuzumab imale značajno bolji ishod bolesti u poredjenju sa HR+/HER2+ podgrupom. Grupa pacijenata sa HR-/HER2+ kod kojih je postignut pCR imala je značajno bolji ishod bolesti u odnosu na grupu HR+/HER2+ sa postignutim pCR-om (EFS HR: 0.25; 95% CI: 0.18–0.34; OS HR:0.19; 95% CI: 0.12–0.31) (98).

Nedavno objavljena meta analiza Von Minckwitz i saradnika koja je uključila 7 randomizovanih neoadjuvantnih studija istakla je značaj pCR na prognozu u grupi HR-/HER2+ dok pCR nije bio od prognostičkog značaja u grupi luminalnih HER2 + karcinoma bez obzira na terapiju trastuzumabom. I stopa pCR je bila značajno viša u grupi neluminalnih tumora tretiranih trastuzumabom sa HT u odnosu na luminalne (32.9% vs 22.2%,) kao i DFS ($p < 0.02$) (134).

U neoadjuvantum studijama kod HER2+ karcinoma (NeoALTTO, NeoSphere, CALGB40601) uočen je različit odgovor na terapiju u grupi luminalnih i neluminalnih tumora. NeoALTTO studija koja je poredila efikasnost terapije lapatinib/trastuzumab vs lapatinib vs trastuzumab stopa pCR je bila signifikantno viša u grupi HR- tumora u odnosu na HR+ bilo da su dobijale samo trastuzumab (36.5% vs 22.7%), lapatinib (33.7% vs 16.1%) ili kombinaciju (61.3% vs 41.6%). Ovi rezultati imali su prognostički značaj s obzirom da je pCR bio u korelaciji sa EFS.

U NeoSphere studiji koja je poredila efikasnost docetaxel/pertuzumab vs docetaxel/pertuzumab/trastuzumab vs trastuzumab vs pertuzumab-trastuzumab pCR je bio značajno viši kod HR- (63.2%) tumora u odnosu na HR+ (26%) u grupi sa dualnom blokadom docetaxel/trastuzumab/pertuzumab, ali i u grani bez HT samo sa dualnom blokadom (27.3% vs 5.9%). CALGB 40601 studija koja je poredila efikasnost lapatinib vs

trastuzumab vs lapatinib/trastuzumab praćeno nedeljnim paklitakselom nije pokazala značajnu razliku u stopi pCR-as izmedju grana (96).

U adjuvantnom lećenju nekoliko studija pokazalo je gori ishod lećenja u podgrupi HR+/HER2+ karcinoma u odnosu na HR+/HER2 - lećenih hormonoterapijom. Neke od studija nisu uočile razliku izmedju ovih podgrupa (135-140). Retrospektivnom analizom ATAC i BIG 1-98 studije sa adjuvantnom primenom inhibitora aromataze (IA) uoćen je gori ishod bolesti u HER2+ podgrupi, ali finalni rezultati nisu uspeli da dovedu u vezu HER2 status i tip hormonoterapije sa ishodom lećenja (141, 142).

Retrospektivnom analizom HERA studija koja je poredila efikasnost trastuzumaba sa razlićitom dućinom primene, u podgrupi HR+/HER2+ karcinoma bio je vidljiv manji efekat trastuzumaba izmedju eksperimentalne i kontrolne grane (% DFS dogadjaja: 10.1% vs 14.4%; HR 0.68; 95% CI:0.51–0.89) u odnosu na to šta se dešavalo u HR-/HER2+ grani (% DFS dogadjaja: 15.5% vs 23.5%; HR 0.62;95% CI:0.5–0.77) (143). U nedavno sprovedenoj retrospektivnoj analizi sa HR+/HER2+ tumorima adjuvantni trastuzumab je poboljšao inerval bez relapsa (RFS *relapse free survival*) i prećivljavanje nakon karcinoma dojke (BCSS *breast cancer specific survival*) kada se daje uz hemioterapiju ($p<0.0001$ i $p=0.001$), ali ova razlika nije uoćena tamo gde je ER ili PR ekspimiran u preko 50% ćelija (144).

Kada govorimo o metastatskom HER2+ karcinomu dojke malo podataka imamo o razlici u efikasnosti anti HER2 terapije kod luminalnih i neluminalnih tumora ali ti podaci, kao i rezultati našeg istraćivanja, sugerišu da ekspresija ER ili PR moće biti jedan od mehanizama rezistencije na trastuzumab. U metastatskom HER2+ karcinomu dojke nijedna studija koja je ispitivala efikasnost antiHER2 terapije u kombinaciji sa hemioterapijom u prvoj liniji lećenja nije bila dizajnirana tako da nakon prekida hemioterapije, u grupi sa luminalnim tumorima, hormonoterapija bude pridodata anti HER2 terapiji kao terapija odrćavanja do progresije bolesti.

Iz tog razloga jasne preporuke ne postoje već se na osnovu iznetih saznanja pretpostavlja da bi blokada oba signalna puta bila dobra strategija lećenja kod ove podgrupe pacijenata.

U našoj populaciji ispitivanih pacijenata bilo je 65 (53.7%) HR pozitivnih i 56 (46.3%) HR negativnih pacijenata. PFS se statistićki znaćajno razlikuje u odnosu na status HR ($p<0,001$). Pacijenti sa HR- imali su dući PFS u odnosu na pacijente sa HR+ (15 meseci

vs 8 meseci). PFS se statistički značajno razlikuje u odnosu na PR i ER receptore ($p < 0,001$, odnosno $p < 0,001$). PR- imaju duži PFS u odnosu na PR+ (13 meseci vs 8 meseci). ER- imaju duži PFS u odnosu na ER+ (14 meseci vs 9 meseci). Ukupno preživljavanje se statistički značajno razlikuje u odnosu na status HR ($p = 0,034$). Pacijenti sa HR- imaju duže preživljavanje u odnosu na pacijente sa HR+ (43 meseci vs 35 meseci). Ukupno preživljavanje se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na samo PR ($p = 0,291$) i ER receptore ($p = 0,070$).

Brufsky i saradnici sprovedli su retrospektivnu analizu sa ciljem da vide razlike u ishodu lečenja kod pacijenata sa HR pozitivnim i HR negativnim tumorima kod metastatskog HER2 pozitivnog karcinoma lečenog trastuzumabom kao monoterapijom ili u kombinaciji sa hemioterapijom. U ovu analizu bili su uključeni pacijenti iz tri kliničke studije i to: već opisana pivotalna studija faze III Slamona i saradnika koja je pokazala efikasnost kombinacije paklitaksela sa trastuzumabom u prvoj liniji lečenja (469 pacijenata), zatim studija Cobleigh i saradnika gde je trastuzumab ispitivan kao monoterapija u drugoj i trećoj liniji terapije (222 pacijenata) kao i studija faze II gde je trastuzumab ispitivan u prvoj liniji lečenja u standardnoj i eskaliranoj dozi sa 114 pacijenata. Ukupno 269 od 596 pacijenata (45%) je imalo HR+/HER2+ tumore, a 255 od 596 (43%) je imalo HER2+/HR- tumore. U pivotalnoj studiji faze III (H0648g), ORR i TTP su bili slični u grupi sa trastuzumabom i hemioterapijom za pacijente sa HR+ i HR- tumore (ORR, 58% vs. 51%; TTP, 7.6 vs. 7.3 meseci, redom). Ukupno preživljavanje je bilo duže u grupi hormonosenzitivnih tumora (29.4 meseci vs 24.1 mesec) u odnosu na grupu HR- tumora što je suprotno našim rezultatima. Status hormonskih receptora nije uticao ni na efikasnost trastuzumaba kao monoterapije u prvoj liniji lečenja u pogledu objektivnog odgovora na terapiju (ORR 33% [95% CI, 20%-50%] vs. 34% [95% CI 20.5%-50%] za HR pozitivne i HR negativne tumore, redom) kao ni na ukupno preživljavanje (OS 24.5 vs 20.5 meseci, za HR pozitivne i HR negativne tumore). Efikasnost trastuzumaba u drugoj i trećoj liniji lečenja bila je slična u pogledu statusa hormonskih receptora (64, 145-147).

Montemurro i saradnici sprovedli su retrospektivnu analizu na 227 pacijenata iz 11 institucija koje su lečene trastuzumabom sa hemioterapijom u metastatskom HER2 pozitivnom karcinomu dojke. Od ukupno 227 pacijenata 49% imalo je hormonosenzitivni tumor. Visoka ekspresija ER (više od 30% ćelija) bila je povezana sa manjim benefitom u kombinaciji trastuzumaba sa hemioterapijom (HR 0.422; $p = 0.009$). Kod pacijenata sa HR+ tumorima (1% tumorskih ćelija) hormonoterapija koja je dodata trastuzumabu kao terapija

održavanja nakon završene hemioterapije bile je povezana sa značajnim benefitom u PFS u odnosu na gde nije dodata. (HR 0.521; 95%CI, 0.3325-0.836; P=0 .007) (148). U našoj studiji samo je 16 pacijentkinja dobilo hormonoterapiju kao terapiju održavanja i pokazano je da primena hormonoterapije uz trastuzumab kod HR+ pacijentkinja statistički značajno utiče na PFS (15 meseci vs 6 meseci, $p < 0,001$). Ovakav dizajn nije imala nijedna studija do sada koja bi potvrdila ovaj koncept, ali nam retrospektivni podaci kao i podaci iz predkliničkih i studija neoadjuvatnog i adjuvantnog lečenja sugerišu na efikasnost ove kombinacije.

Još jedna retrospektivna analiza sprovedena je na pacijentima lečenih u Univerzitetskoj bolnici u Italiji (Udine) od januara 2004. do jula 2012. godine od svih podtipova metastatskog karcinoma dojke lečenih sa više linija terapije, najviše 4 linije. Pacijenti sa luminal A i HER2 pozitivnim tumorima imali su najbolju prognozu. Kada se radi o HER2 pozitivnim tumorima bolji ishod lečenja imali su HR+ tumori u odnosu na HR- (OS: 55.3 vs. 26.0 meseci; PFS: 17.5 vs. 8.1 meseci). Pacijenti sa nevisceralnim metastazama na kostima imali su bolji ishod lečenje u odnosu na pacijente sa metastazama na jetri ili plućima (149). U našem istraživanju pacijenti sa visceralnim metastazama su imali statistički značajno duži PFS u odnosu na one sa nevisceralnim metastazama ($p = 0,018$), ali ukupno preživljavanje se nije značajno razlikovalo. ($p = 0,638$).

U napred spominjanoj najvećoj prospektivnoj opservacionoj studiji registHER radjenoj u Americi uradjena je subanaliza na 530 pacijenata (od 1023) koje su bile HER2 pozitivne i HR pozitivne. Vreme do progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljavanje (OS) su bili primarni ciljevi. HR+/HER2+ pacijenti koji su u prvoj liniji MKD lečeni kombinacijom trastuzumaba sa hormonoterapijom imaju značajno duži PFS u odnosu na one koji su dobijali samo hormonoterapiju (13.8 vs. 4.8 meseci; HR 0.37, 95%CI: 0.22– 0.60). U odnosu na pacijente koji su u prvoj liniji lečeni trastuzumabom sa hemioterapijom, pacijenti koji su lečeni trastuzumabom sa hemioterapijom i hormonoterapijom imali su duži PFS (20.4 vs 9.5 meseci, HR: 0.53, 95% CI: 0.42–0.68) i značajno niži rizik od smrti (HR: 0.50, 95% CI: 0.36 – 0.70). Sekvencijalna primena hemioterapije sa hormonoterapijom je imala veći benefit na OS u odnosu na konkurentnu primenu (HR: 0.48, 95% CI: 0.26 – 0.89). Zaključak ove analize, koja zapravo odslkava realnu kliničku praksu, bio je da dualna blokada oba signalna puta ER i HER2, sa ili bez hemioterapije, je jasno povezana sa benefitom u ishodu lečenja odnosno na duži PFS i OS u odnosu na samo anti HER2 terapiju (150).

Još jedan dokaz da bi ova kombinacija predstavljala optimalan terapijski pristup ove podgrupe pacijenata jeste i analiza nemačkih autora nakon desetogodišnjeg iskustva od uvođenja trastuzumaba u kliničku praksu za lečenje MKD. Grupa pacijenata koja je lečena kombinacijom trastuzumaba sa hormonoterapijom imala je značajno duži PFS 23 meseci i OS 56.3 meseci u odnosu na grupu koja je lečena mono trastuzumabom ili trastuzumab-hemioterapija kombinacijom (120).

U maloj studiji faze II Gaspiriniya i saradnika koja je ispitivala efikasnost nedeljnog paklitaksela u kombinaciji sa trastuzumabom u 1L HER2+ MKD nije bilo značajne razlike u vremenu do progresije između grupe HR+ i HR- pacijenata (119).

Odnos između kliničkopatoloških karakteristika tumora i dugotrajni benefit trastuzumaba ispitivan je na 164 pacijenata sa HER 2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke. Cilj je bio odrediti prediktivne faktore koji bi ukazivali na benefit od terapije u kombinaciji sa trastuzumabom. Zaključak je bio da nakon skoro 6 godina praćenja veći benefit imali su HR pozitivni tumori i pacijenti koji nisu lečeni adjuvantnim trastuzumabom što je suprotno našim rezultatima koji ukazuju na veći benefit kod HR- tumora i adjuvantni trastuzumab nije uticao na ishod lečenja trastuzumabom u MKD (151).

Studija kineskih autora na 588 pacijenata sa HER2+ MKD je ukazala da su najbolji ishod lečenja imali pacijenti sa HR+/HER 2+ tumorima lečeni trastuzumabom gde je OS bilo 48.3 meseci što je suprotno našim rezultatima. Rezultati prvog mesta relapsa bolesti komparabilni su sa našim i to je bio CNS 4% i jetra 25% a kod nas je CNS bio isto zastupljen sa 4%, a jetra sa 31% (152).

Iz prethodnih rezultata može se zaključiti da su rezultati koji se odnose na uticaj statusa hormonskih receptora na ishod lečenja trastuzumabom u metastatskom HER2 pozitivnom karcinomu dojke nekonzistentni. Postavlja se pitanje da li je kombinacija antiHER2 terapije sa hormonoterapijom bez primene hemioterapije dobra strategija u lečenju. Nekoliko randomizovanih studija pokušalo je da nam da odgovor na to pitanje. Prva od njih je bila TanDEM studija, prva randomizovana studija faze III, koja je poredila efikasnost anastrozola sa ili bez trastuzumaba kod menopauzalnih bolesnica sa HR+/HER2+ tumorima. Pacijenti lečeni kombinacijom trastuzumab plus anastrozol imali su značajno duži PFS u odnosu na one lečene samo anastrozolum (PFS, 4.8 v 2.4 meseci; $p=0.0016$). Ukupno preživljavanje nije se značajno razlikovalo, ali se mora uzeti u obzir da je 70% pacijenata koji su bili samo na anastrozolu nakon progresije prešlo u grupu sa trastuzumabom (153).

Nakon toga objavljeni su rezultati eLEcTRA studije koja je poredila efikasnost i bezbednost letrozola sa ili bez trastuzumaba kod HER2 pozitivnog HR pozitivnog metastatskog karcinoma dojke. Medijana vremena do progresije bila je značajno duža u grupi sa trastuzumabom 14.1 mesecu u odnosu na 3.3 meseci u grupi sa letrozolom samo (HR 0.67; $p = 0.23$) kao i CBR (65% vs 39%), ali nije bilo razlike u preživljavanju. Kao i u prethodnoj studiji bio je dozvoljen prelazak pacijenata iz grupa sa hormonoterapijom u grupu sa trastuzumabom nakon progresije bolesti (154).

I treća studija faze III poredila je efikasnost i tolerabilnost kombinacije lapatiniba sa letrozolom u odnosu na kombinaciju placebo-letrozol kod postmenopauzalnih pacijentkinja sa HER2+/HR+ tumorima. Pacijentkinje lečene kombinacijom anti HER2 terapije i hormonoterapije imale su manji rizik od progresije bolesti (PFS 8.2 vs 3-0 meseci, HR 0.71; 95%CI 0.53– 0.96), ali se preživljavanje nije razlikovalo.

Ako pogledamo rezultate ove studije vidimo da dodavanje anti HER2 terapije hormonoterapiji ne utiče na ukupno preživljavanje ali benefita u PFS-u imamo tako da bi kod jednog manjeg broja pacijenata možda ova kombinacija predstavljala razumniju opciju, posebno zbog niže toksičnosti, kada bi se pronašli biomarkeri na osnovu kojih bi se ova podgrupa izdvojila. Do danas još uvek nema kliničkih studija koje su direktno poredile efikasnost anti HER2 terapije sa hormonoterapijom u odnosu na anti HER2 terapiju sa hemioterapijom.

Aktuelni vodiči za lečenje metastatskog HER2 pozitivnog karcinoma dojke ESMO, NCCN i ASCO kao prvu liniju terapije strogo preporučuju kombinaciju anti HER2 terapije sa hemioterapijom. Nakon rezultata CLEOPATRA studije to je dualna anti HER2 blokada pertuzumab/trastuzumab sa docetakselom kao i kombinacija trastuzumaba sa taksanima. Dualna blokada pertuzumab/trastuzumab sa docetakselom pokazala je istorijske rezultate u preživljavanju od 56.5 meseci i benefit nezavisno od statusa hormonskih receptora. Ipak HR+ tumori imali su manji benefit od dualne blokade u odnosu na HR+ tumore što se može dovesti u vezu sa tim da upotreba hormonoterapije nije bila dozvoljena ni kao terapija održavanja nakon završene hemioterapije. To je još jedan dokaz da bi takav koncept možda bio optimalna opcija za ovu grupu pacijenata. Ova terapija je od oktobra 2018. godine dostupna i u našoj zemlji (49, 63, 73, 91).

Ono što još ovo istraživanje čini veoma značajnim za realnu kliničku praksu jeste što je pokazano da je kontinuirana blokada HER2 signalnog puta u više linija terapije veoma

bitna za ishod lečenja odnosno postizanje što većeg broja dugotrajnih remisija bolesti i produženo preživljavanje. U trenutku kada se istraživanje radilo jedina dostupna druga linija terapije u Srbiji bila je kombinacija lapatinib/kapecitabin. Primena druge linije anti HER2 terapije lapatinib+kapecitabin utiče na ukupno preživljavanje ($p < 0,001$). Pacijenti koji su primili lapatinib+kapecitabin imaju statistički značajno duži PFS u odnosu na pacijente koji nisu dobijali ovu terapiju (14 meseca vs 10 meseci). Pacijenti koji su dobijali drugu liniju anti HER2 terapije i imali kontinuiranu HER2 blokadu imaju za 48% manji rizik od progresije bolesti u odnosu na one koji to nisu (HR 0.526;95%CI 0.355-0.780, $p < 0.001$).

Primena druge linije anti HER2 terapije lapatinib+kapecitabin utiče na ukupno preživljavanje ($p < 0,001$). Pacijenti koji su dobijali lapatinib+kapecitabin imaju statistički značajno duže preživljavanje u odnosu na pacijente koji nisu primenjivali ovu terapiju (52 meseca vs 30 meseci (HR 0.199;95%CI 0.106-0.373, $p < 0.001$).

Ovi rezultati su nešto bolji nego u EMILIA studiji gde je u grani sa kombinacijom lapatinib/kapecitabin ukupno preživljavanje bilo 25 meseci (88, 89). Možda je bolji ishod lečenja nastao zbog bolje selekcije pacijenata s obzirom da naš RFZO Srbije obavezuje da bolesnice budu dovoljno fit sa performans statusom 0-1 da bi bile kandidati za ovu terapiju dok je obično u studijama sa metastatskom bolešću taj opseg od 0 do 2. Rezultati CLEOPATRA studije takodje potvrđuju ovaj koncept kontinuirane HER2 blokade jer je subanaliza pokazala da je ovakav istorijski rezultat u preživljavanju ostvaren samo tamo gde su pacijentkinje nakon progresije na dualnu blokadu trastuzumab/pertuzumab sa docetakselom u prvoj liniji nastavile da primaju neku od anti HER2 terapija dostupnih prema lokalnoj praksi i dostupnosti u zemljama u kojima se studija radila (63).

Na osnovu iznetih podataka jasno je da HER2 pozitivni tumori čine jednu heterogenu grupu tumora gde postoji kompleksna i verovatno ne dovoljno istražena interakcija tri signalna puta HER2, ER i PR i gde su dalja istraživanja potrebna da bi se odredio optimalni terapijski pristup ovoj grupi pacijenata. Potrebne su velike randomizovane studije koje bi u grupi HR+/HER2+ tumora dokazale efikasnost dodavanje hormonoterapije HER2 terapiji kao terapija održavanja nakon završene hemioterapije s obzirom da nam rezultati manjih istraživanja sugerišu na efikasnost ove kombinacije. Potrebno je, takodje pronaći biomarkere na osnovu kojih bi se izdvojila podgrupa pacijenata koji bi imali benefit samo od hormonoterapije sa anti HER2 terapijom, bez hemioterapije.

U toku je nekoliko kliničkih studija koje će nam možda pomoći u tome kao što su PERTAIN studija koja poredi efikasnost kombinacije inhibitora aromataze (IA) sa trastuzumab/pertuzumab kombinacijom u odnosu na IA sa trastuzumabom u prvoj liniji HR+/HER2+ MKD kod postmenopauzalnih bolesnica (155,156). DETECT V/CHEVENDO studija je randomizovana studija faze III koja poredi efikasnost kombinacije trastuzumab/pertuzumab sa hemioterapijom (docetaksel, paklitaksel, kapecitabin ili vinorelbin) sa kombinacijom trastuzumab/pertuzumab sa hormonoterapijom (tamoxifen, fulvestrant, letrozol ili anastrozol). I još jedna studija faze II 1303GCC koja poredi efikasnost trastuzumaba u kombinaciji sa pertuzumabom vs trastuzumab/pertuzumab i eribulin vs trastuzumab/ pertuzumab i hormonoterapija (anastrozol ili fulvestrant) u lokalno uznapredovalom ili MKD kod pacijenata starijih od 60 godina. Definitivni rezultati ovih studija će nam možda pomoći pri definisanju optimalnog režima za HR+/HER2+ tumore (99).

8. ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata sprovedenog istraživanja u celoj grupi pacijenata sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke lečenih sistemskom primenom trastuzumaba uz hemioterapiju u prvoj liniji terapije, utvrđeno je da:

1. U celoj ispitivanoj populaciji stopa kliničke koristi (CBR) iznosila je 77%, medijana vremena do progresije bolesti (PFS) bila je 11 meseci, a medijana ukupnog preživljavanja (OS) 29 meseci.
2. Stopa kliničke koristi je statistički značajno veća kod pacijenata sa HR- u odnosu na HR+ ($p=0,029$).
3. PFS se statistički značajno razlikuje u odnosu na status HR. Pacijenti sa HR- imaju duži PFS u odnosu na pacijente sa HR+ (15 meseci vs 8 meseci). Pacijenti sa HR- tumorima imaju za 62% niži rizik od progresije bolesti u odnosu na HR+ tumore (HR 0.382; 95%CI 0.261-0.558, $p<0.001$)
4. Ukupno preživljavanje se statistički značajno razlikuje u odnosu na status HR ($p=0,034$). Pacijenti sa HR- imaju duže preživljavanje u odnosu na pacijente sa HR+ (43 meseci vs 35 meseci). Hormononesenzitivni imaju za 43% manji rizik od smrti u odnosu na hormonosenzitivne tumore (HR 0.576;95%CI 0.342-0.972, $p=0.039$).
5. Visceralne i nevisceralne metastaze ne utiču na vreme do progresije bolesti i ukupno preživljavanje u ispitivanoj populaciji ($p=0,638$).
6. Lokalizacija progresije bolesti za vreme primene trastuzumaba utiče na ukupno preživljavanje. Pacijenti sa progresijom bolesti u CNS imali su statistički značajno kraće preživljavanje u odnosu na progresiju u ekstrakranijalne lokalizacije (52 vs 30 meseci, HR 0.47, $p=0.011$) iako se vreme do progresije bolesti nije značajno razlikovalo.

7. Kontinuirana blokada HER2 puta odnosno primena druge linije anti HER2 terapije utiče značajno na ishod lečenja. Pacijenti koji su primili lapatinib+kapecitabin imaju statistički značajno duži PFS u odnosu na pacijente koji nisu dobijali ovu terapiju (14 meseci vs 10 meseci $p<0,001$) kao i značajno duže preživljavanje u odnosu na pacijente koji nisu primenjivali ovu terapiju (52 meseca vs 30 meseci (HR 0.199;95%CI 0.106-0.373, $p<0.001$).
8. Ukupno preživljavanje se ne razlikuje značajno kod PR+ u odnosu na PR- receptore ($p=0.291$) kao ni kod ER+ u odnosu na ER- receptore ($p=0.070$).
9. Adjuvantna primena trastuzumaba ne utiče na ishod lečenja (PFS,OS) kod primene trastuzumaba za lečenje metastatske bolesti.
10. Postignut odgovor statistički značajno utiče na dužinu PFS ($p<0,001$). Najduži PFS imaju pacijentkinje sa kompletnom remisijom, zatim sa parcijalnom remisijom i stabilnom bolesti, a najkraće pacijentkinje sa progresijom bolesti. Najduže ukupno preživljavanje su imale pacijentkinje sa parcijalnom remisijom, zatim pacijentkinje sa stabilnom bolesti, a najkraće sa progresijom bolesti. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju u odnosu na postignut odgovor ($p<0,001$).
11. Pacijentkinje ≤ 60 godina imale su značajno kraći PFS i OS u odnosu na > 60 godina ($p<0.001$).
12. Kardiotoksičnost odnosno pad EF ispod 50% i za više od 10% inicijalne vrednosti je registrovana kod 3,3% pacijentkinja.
13. Najčešći razlog trajnog prekida trastuzumaba je bila progresija bolesti (93,4%). Kardiotoksičnost je registrovana kod 3,3% pacijentkinja. Odluka lekara je bila kod svega jedne pacijentkinje (0,8%), a tri pacijentkinje su same donele odluku o prekidu (2,5%).
14. Najčešća lokalizacija metastaza su jetra (31,5%) i pluća (20,8%).

9. LITERATURA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69-90.
2. Youlden DR, Cramb SM, Dunn NAM, Muller JM, Pyke CM, Baade PD. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiology* 2012; 36:237-248.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age group in 1990 and 2010: a systemic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2012; 380:2095-2128.
4. Atanaskovic-Markovic Z, Bjegovic V, Jankovic S, Kocev N, Laaser U, Marinkovic J, et al. The burden of disease and injury in Serbia. Belgrade: Ministry of health of the Republic of Serbia, 2003.
5. Vlajinac H, Sipetic-Grujicic S, Jankovic S, Marinkovic J, Kocev N, Markovic-Denic L et al. Burden in cancer in Serbia. *Croat Med J* 2006; 47(1):134-141.
6. Sasieni PD, Shelton J, Ormiston-Smith N, Thomson CS, Silcocks PB. What is the lifetime risk of developing cancer: the effect of adjusting for multiple primaries. *Br J Cancer* 2011; 105:460-465.
7. Siegal R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:10-29.
8. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimate of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893-2917.
9. Registar za rak centralne Srbije. Incidenca i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 1999-2010. Institut za zaštitu zdravlja Srbije, Beograd, 1999-2010.
<http://www.batut.org.rs>

10. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJL, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010:a systemic analysis. *Lancet* 2011; 378:1461-1484.
11. Broeders M, Moss S, Nystrom L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe:a review of observational studies. *J Med Screen* 2012; 19(Supl.1):14-25.
12. Moss SM, Nystrom L, Jonsson H, Paci E, Lynge E, Njor S. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe:a review of trend studies. *J Med Screen* 2012; 19(Supl.1):26-32.
13. Haukka J, Byrnes G, Boniol M, Autier P. Trends in breast cancer mortality in Sweden before and after implementation of mammography screening. *PloS One* 2011; 6:e22422.
14. Jemal A, Ward E, Thun MJ. Recent trend in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast Cancer Res* 2007; 9:R28.
15. Gleason MX, Mdzinarishvili T, Sherman S. Breast cancer incidence in black and white women stratified by estrogen and progesteron receptor statuses. *PloS One* 2012; 7:e49359.
16. Clarke CA, Keegan TH, Yang J, Press DJ, Kurian AW, Patel AH, et al. Age specific incidence of breast cancer subtypes: understanding the black-white crossover. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1094-1101.
17. Iwasaki M, Tsugane S. Risk factor for breast cancer:epidemiological evidence from Japanese studies. *Cancer Sci* 2011; 102:1607-1614.
18. Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008; 9:321-345.
19. Claus EB, Petruzella S, Matoff E, Carter D. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women diagnosed with ductal carcinoma in situ. *JAMA* 2005; 293:964-969.
20. Li Cl, Malone KE, Porter PL, Daling JR. Epidemiologic and molecular risk factor for contralateral breast cancer among young women. *Br J Cancer* 2003; 89:513-518.
21. Worsham MJ, Raju U, Lu M, Kapke M, Bottrell A, Cheng J, et al. Risk factors for breast cancer from benign breast disease in a diverse population. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118:1-7.

22. Cuneo KC, Dash RC, Wilke LG, Horton JK, Koontz BF. Risk of invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ in women with atypical papillary lesions of the breast. *Breast J* 2012; 18:475-478.
23. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Menarche, menopause and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012; 13:1141-1151.
24. Msolly A, Gharbi O, Ben Ahmed S. Impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Tunisia: a case-control study. *Med Oncol* 2013; 30:480.
25. Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Warren Anderson S, et al. Late age at first full term birth is strongly associated with lobular breast cancer. *Cancer* 2011; 117:1946-1956.
26. Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol* 2007; 8:292-293.
27. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001; 286:2143-2151.
28. Rohan TE, Jain M, Howe GR, Miller AB. Alcohol consumption and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control* 2000; 11:239-247.
29. Kruk J. Lifetime physical activity and the risk of breast cancer: a case-control study. *Cancer Detect Prev* 2007; 31:18-28.
30. Independent UK panel on breast cancer screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012; 380:1778-1786.
31. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. European Communities 2006.
32. American College of Radiology (ACR). ACR breast imaging reporting and data system. Breast imaging atlas. Reston, VA: American College of Radiology 4th Edition; 2003.
33. Sardanelli F, Boetes C, Borish B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. Position paper. *European Journal of Cancer* 2010; (4)61:1296-1316.
34. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast imaging. *Eur Radiol* 2008; 18:1307-1318.

35. Rovera F. Breast cancer diagnosis: The role of stereotactic vacuum-assisted aspiration biopsy. *International Journal of Surgery* 2008; 6:104-108.
36. Gisvold JJ, Goellner JR, Grant CS, et al. Breast biopsy:a comparative study of sterotaxically guided core and excisional techniques. *Am J Roentgenol* 1994; 162:815-820.
37. Iwuagwu O, Drew P. Vacuum-assisted biopsy device-diagnostic and therapeutic application in breast surgery. *The Breast* 2004; 13:483-487.
38. European guidelines for qulaity assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4th Edition, European Communities, 2006.
39. Pathology reporting of breast disease NHSBSP Publication No 58, 2005.
40. Quality assurance guidelines for breast pathology services, 2nd edition, Ian Ellis (Editor), NHSBSP Publication No2, 2011.
41. Rosen P. Rosen's Breast Pathology, 3rd Edition, Lippincott Williams and Wilkins, 2009.
42. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Galber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26:1533–1546.
43. 43.TNM Classification of malignant tumors, UICC (International Union Against Cancer) L.H.Sobin, M.K. Gospodarevic, Ch.Wittekind, 2009, 7th edition.
44. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5287–5312.
45. Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Aukema TS, Vogel WV, Oldenburg HS, et al. 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131:117–126.
46. Robertson IJ, Hand F, Kell MR. FDG-PET/CT in the staging of local/regional metastases in breast cancer. *Breast* 2011; 20:491–494.
47. Jones SE. Metastatic breast cancer: the treatment challenge. *Clin Breast Cancer* 2008; 8(3):224-233.

48. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate endpoints in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(12):1987-1992.
49. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, Andre F, et al. 4th ESO-ESMO International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC4). *Ann Oncol* 2018; 29:1634–1657.
50. Cardoso F, Gennari A. Editorial: Why are guidelines not followed in clinical practice? *Breast* 2017; 32:245–246.
51. Briest S, Stearns V. Chemotherapeutic strategies for advanced breast cancer. *Oncology* 2007; 21(11):1325-1335.
52. Mauri D, Polyzos NP, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JP. Multiple treatments meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(24):1780-1791.
53. Cardoso F, Spence D, Mertz S, Corneliussen-James D, Sabelko K, Gralow J, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005–2015). *Breast* 2018; 39:131–138.
54. Sundquist M, Brudin L, Tejler G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985–2016. *Breast* 2017; 31:46–50.
55. Kobayashi K, Ito Y, Matsuura M, Fukada I, Horii R, Takahashi S, et al. Impact of immunohistological subtypes on the long-term prognosis of patients with metastatic breast cancer. *Surg Today* 2016; 46(7):821–826.
56. Graus-Porta D, Beerli RR, Daly JM, Hynes NE. ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. *EMBO J* 1997; 16:1647–1655.
57. Hynes NE, Stern DF. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1198:165–184.
58. Ménard S, Tagliabue E, Campiglio M, Pupa SM. Role of HER2 gene overexpression in breast carcinoma. *J Cell Physiol* 2000; 182:150–162.
59. Olayioye MA: Update on HER-2 as a target for cancer therapy: intracellular signaling pathways of ErbB2/HER-2 and family members. *Breast Cancer Res* 2001; 3:385–389.

60. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, Mc-Shane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138:241–256.
61. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:1120–1128.
62. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235:177–182.
63. Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013; 14:461–471.
64. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783–792.
65. Molina MA, Codony-Servat J, Albanell J, Rojo F, Arribas J, Baselga J. Trastuzumab (herceptin), a humanized anti-Her2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated Her2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. *Cancer Res* 2001; 61:4744–4749 .
66. Baselga, J, Albanell J, Molina MA, Arribas J. Mechanism of action of trastuzumab and scientific update. *Semin. Oncol* 2001; 28(16):4–11.
67. Spector NL, Blackwell KL. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5838–5847.
68. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *J Clin Oncology* 2005; 23 (19):4265-4274.
69. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodun D, Loesch D, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with her-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:2786–2792.

70. Valero V, Forbes J, Pegram MD, Pienkowski T, Eiermann W, von Minckwitz G, et al. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with her2-gene-amplified metastatic breast cancer (bcirg 007 study): two highly active therapeutic regimens. *J Clin Oncol* 2011; 29:149–156.
71. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: the hernata study. *J Clin Oncol* 2011; 29:264–271.
72. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, Hart RD, Lambert-Falls R, Marcom PK, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007; 110:965-972.
73. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines).Breast Cancer, version 4.2018.
74. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, Leahy DJ, de Vos AM, Sliwkowski MX. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell* 2004; 5:317–328.
75. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, Bossenmaier B, Endl J, Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res* 2009; 69:9330–9336.
76. Nahta R, Hung MC, Esteva FJ. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res* 2004; 64:2343–2346.
77. Adams CW, Allison DE, Flagella K, Presta L, Clarke J, Dybdal N, et al. Humanization of a recombinant monoclonal antibody to produce a therapeutic HER dimerization inhibitor, pertuzumab. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55:717–727.
78. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that had progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28:1138–1144.

79. Rusnak DW, Lackey K, Affleck K, Wood ER, Alligood KJ, Rhodes N, et al. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2001; 1:85–94.
80. Geyer C, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu G, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2733-2743.
81. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2- positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010; 15:924-934.
82. Remillard S, Rebhun LI, Howie GA, Kupchan SM. Antimitotic activity of the potent tumor inhibitor maytansine. *Science* 1975; 189:1002–1005.
83. Cassady JM, Chan KK, Floss HG, Leistner E. Recent developments in the maytansinoid antitumor agents. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2004; 52:1–26.
84. Widdison WC, Wilhelm SD, Cavanagh EE, Whiteman KR, Leece BA, Kovtun Y, et al. Semisynthetic maytansine analogues for the targeted treatment of cancer. *J Med Chem* 2006; 49:4392–4408.
85. Burris HA, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29:398–405.
86. Krop IE, LoRusso P, Miller KD, Modi S, Yardley D, Rodriguez G, et al. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2012; 30:3234–3241.
87. Miller KD, Dieras V, Harbeck N, Andre F, Mahtani RL, Gianni L, et al. Phase IIa trial of trastuzumab emtansine with pertuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive, locally advanced, or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32:1437–1434.
88. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for her2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:1783–1791.

89. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(6):732-742.
90. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(7):689-699.
91. Giordano S, Temin S, Chandarlapaty S, Crews J, Esteva F, Kirshner J, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36:2736-2740.
92. Rexer BN, Arteaga CL. Intrinsic and acquired resistance to HER2-targeted therapies in HER2 gene-amplified breast cancer: mechanisms and clinical implications. *Crit Rev Oncog* 2012; 17:1-16.
93. Chung A, Cui X, William Audeh, Giuliano A. Current status of anti-her2 therapies: predicting and overcoming herceptin resistance. *Clin Breast Cancer* 2013; 13(4):223-232.
94. Wang YC, Morrison G, Gillihan R, Guo J, Ward RM, Fu X, et al. Different mechanisms for resistance to trastuzumab versus lapatinib in HER2-positive breast cancers - role of estrogen receptor and HER2 reactivation. *Breast Cancer Res* 2011;13(6):R121: R121.
95. Montemurro F, Di Cosimo S, Arpino G. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive and hormone receptor-positive breast cancer: new insights into molecular interactions and clinical implications. *Ann of Oncol* 2013; 24:2715-2724.
96. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379:633-640.
97. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:25-32.

-
98. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino J, Wolmark N, et al. Pathological complete response and longterm clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384(9938):164e72.
 99. Schettini F, Buono G, Cardalesi C, Desideri I, De Placido S, Del Mastro L, et al. Hormone Receptor/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive breast cancer: Where we are now and where we are going. *Cancer Treatment Reviews* 2016; 46:20–26.
 100. Lousberg L, Collignon J, Jerusalem G. Resistance to therapy in estrogen receptor positive and human epidermal growth factor 2 positive breast cancers: progress with latest therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8(6):429–449.
 101. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, Mc Fadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649-655.
 102. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 2009; 45:228-247.
 103. Von Minckwitz G, Procter M, Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Giuseppe Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:122-131.
 104. Barth A, Zhang Y, Li T, Smith R, Chimenti I, Terrovitis I, et al. Functional impairment of human resident cardiac stem cells by the cardiotoxic antineoplastic agent trastuzumab. *Stem Cells Transl Med* 2012;1:289–297.
 105. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:1273–1283.
 106. Verma S, Lavasani S, Mackey J, Pritchard K, Clemons M, Dent S, et al. Optimizing the management of HER2-positive early breast cancer: the clinical reality. *Curr Oncol* 2010; 17:20–33.
 107. Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1659-1672.
 108. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382:1021–1028.

-
109. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:741–748.
 110. Baselga J. Herceptin alone or in combination with chemotherapy in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: Pivotal trials. *Oncology* 2001; 61:14-21.
 111. Esteva FJ, Valero V, Booser D, Guerra LT, Murray JL, Pusztai L, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:1800-1808.
 112. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, Gelman R, Tribou L, Parker LM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:2722-2730.
 113. Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F, Irwin DH, Speyer J, Koletsky AJ, et al. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2 + metastatic breast cancer. *Oncologist* 2002; 7:410-417.
 114. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, Tan L, Kaptain S, Bach A, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy and by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001; 19:2587-2595.
 115. Thomssen CH, Eidtmann H, Untch M, et al. Cardiac safety of epirubicin/cyclophosphamide (EC) alone and in combination with Herceptin in women with metastatic breast cancer (MBC). *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76:S111.
 116. Theodoulou M, Campos SM, Batist G, et al. TLC D99 (D, Myocet) and Herceptin (H) is safe in advanced breast cancer (ABC): Final cardiac safety and efficacy analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:55a.
 117. Baselga J, Climent MA, Lluch A, et al. Results of a phase II study of liposomal doxorubicin (Myocet) in combination with weekly paclitaxel and trastuzumab (Herceptin) in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (LA/MBC). *Eur J Cancer* 2004; 2(3):132.
 118. Marty M, Baselga J, Gatzemeier U, et al. Pooled analysis of six trials of trastuzumab (Herceptin): Exploratory analysis of changes in left ventricular ejection fraction (LVEF) as a surrogate for clinical cardiac events. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82:S48.

119. Gasparini G, Gion M, Mariani L, Papaldo P, Crivellari D, Filippelli G, et al. Randomized phase II trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with HER2 positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101:355-365.
120. Jackisch C, Schoenegg W, Reichert D, Welslau M, Selbach J, Harich HD, et al. Trastuzumab in advanced breast cancer – a decade of experience in Germany. *BMC Cancer* 2014; 14:924.
121. Kaufman P, Brufsky A, Mayer M, Rugo H, Tripathy D, Marianne, Yoo MU, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in elderly patients with HER2-positive metastatic breast cancer from the registHER observational study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135:875–883.
122. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Kaufman PA, Tan-Chiu E, Tripathy D, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer Res* 2011; 14:4834–4843.
123. Pienkowski T, Zielinski CC. Trastuzumab treatment in patients with breast cancer and metastatic CNS disease. *Ann Oncol* 2010; 21:917–924.
124. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med* 2011; 62:233–247.
125. Lal P, Tan LK, Chen B. Correlation of HER-2 status with estrogen and progesterone receptors and histologic features in 3655 invasive breast carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2005; 123:541–546.
126. Konecny G, Pauletti G, Pegram M, Untch M, Dandekar S, Aguilar Z, et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(2):142–153.
127. Xia W, Bacus S, Hegde P, Husain I, Strum J, Liu L, et al. A model of acquired autoresistance to a potent erbB2 tyrosine kinase inhibitor and a therapeutic strategy to prevent its onset in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:7795–7800.
128. Liu L, Greger J, Shi H, Liu Y, Greshock J, Annan R, et al. Novel mechanism of lapatinib resistance in HER2-positive breast tumor cells: activation of AXL. *Cancer Res* 2009; 69:6871–6878.
129. Nahta R, O'Regan RM. Therapeutic implications of estrogen receptor signaling in HER2-positive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135:39–48.

-
130. Munzone E, Curigliano G, Rocca A, Bonizzi G, Renne G, Goldhirsch A, et al. Reverting estrogen-receptor-negative phenotype in HER-2 overexpressing advanced breast cancer patients exposed to trastuzumab plus chemotherapy. *Breast Cancer Res* 2006; 8:R4.
 131. Giuliano M, Hu H, Wang YC, Fu X, Nardone A, Herrera S, et al. Upregulation of ER signaling as an adaptive mechanism of cell survival in HER2-positive breast tumors treated with anti-HER2 therapy. *Clin Cancer Res* 2015; 21:3995–4003.
 132. Arpino G, Gutierrez C, Weiss H, Rimawi M, Massarweh S, Bharwani L, et al. Treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer xenografts with multiagent HER-targeted therapy. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(9):694–705.
 133. Rimawi MF, Wiechmann LS, Wang YC, Huang C, Migliaccio I, Wu MF, et al. Reduced dose and intermittent treatment with lapatinib and trastuzumab for potent blockade of the HER pathway in HER-2/neu overexpressing breast tumor xenografts. *Clin Cancer Res* 2011; 17(6):1351–1361.
 134. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30:1796–804.
 135. De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, Ruggiero A, Carlomagno C, Ciardiello F, et al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11:4741–4748.
 136. Arpino G, Green SJ, Allred DC, Lew D, Martino S, Osborne CK, et al. HER-2 amplification, HER-1 expression, and tamoxifen response in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: a southwest oncology group study. *Clin Cancer Res* 2004; 10:5670–5676.
 137. De Placido S, De Laurentiis M, Carlomagno C, Gallo C, Perrone F, Pepe S, et al. Twenty-year results of the Naples GUN randomized trial: predictive factors of adjuvant tamoxifen efficacy in early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9:1039–1046.
 138. Dowsett M, Houghton J, Iden C, Salter J, Farndon J, A'Hern R, et al. Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according oestrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status. *Ann Oncol* 2006; 17:818–826.

139. Love RR, Duc NB, Havighurst TC, Mohsin SK, Zhang Q, DeMets DL, et al. Her-2/neu overexpression and response to oophorectomy plus tamoxifen adjuvant therapy in estrogen receptor-positive premenopausal women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:453–457.
140. Berry DA, Muss HB, Thor AD, Dressler L, Liu ET, Broadwater G, et al. HER-2/neu and p53 expression versus tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive, node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:3471–3479.
141. Dowsett M, Allred C, Knox J, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol* 2008; 26:1059–1065.
142. Rasmussen BB, Regan MM, Lykkesfeldt AE, et al. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1–98 randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9:23–28.
143. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, Procter M, Baselga J, Bell R, et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol* 2008; 19:1090–1096.
144. Vici P, Pizzuti L, Sperduti I, Frassoldati A, Natoli C, Gamucci T, et al. “Triple positive” early breast cancer: an observational multicenter retrospective analysis of outcome. *Oncotarget* 2016; 7(14):17932-17944.
145. Brufsky A, Lembersky B, Schiffman K, Lieberman G, Paton V. Hormone Receptor Status Does Not Affect the Clinical Benefit of Trastuzumab Therapy for Patients with Metastatic Breast Cancer *Clinical Breast Cancer* 2005; 6(3):247-252.
146. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17:2639-2648.
147. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:719-726.
148. Montemurro F, Rossi V, Rocca MC, Martinello R, Verri E, Redana S, et al. Hormone-Receptor Expression and Activity of Trastuzumab With Chemotherapy in HER2-Positive Advanced Breast Cancer Patients. *Cancer* 2012; 118(1):17-26.

-
149. Bonotto M, Gerratana L, Poletto E, Driol P, Giangreco M, Russo S, et al. Measures of Outcome in Metastatic Breast Cancer: Insights From a Real-World Scenario. *The Oncologist* 2014; 19:608–615.
 150. Tripathy D, Kaufman PA, Brufsky AM, Mayer M, Yood MU, Yoo B, et al. First-line treatment patterns and clinical outcomes in patients with HER2-positive and hormone receptor-positive metastatic breast cancer from registHER. *Oncologist* 2013; 18:501–510.
 151. Vaz-Luis I, Seah D, Olson EM, Wagle N, Metzger-Filho O, Sohl J, et al. Clinicopathological Features Among Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor-2-Positive Breast Cancer With Prolonged Clinical Benefit to First-Line Trastuzumab-Based Therapy: A Retrospective Cohort Study. *Clin Breast Cancer* 2013 ; 13(4):254–263.
 152. Yang HY, Ma D, Liu YR, Hu Z, Zhang J, Wang ZH, et al. Impact of hormone receptor status and distant recurrence-free interval on survival benefits from trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer. *Sci Rep* 2017; 7(1):1134.
 153. Bella Kaufman, John R. Mackey, Michael R. Clemens, Poonamalle P. Bapsy, Ashok Vaid, Andrew Wardley. Trastuzumab Plus Anastrozole Versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III TAnDEM Study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5529-5537.
 154. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzelka L, Wallwiener D, Thomssen C, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer – Results of the eLEcTRA trial. *The breast* 2012; 21(1):27–33.
 155. Rimawi MF, Poole CJ, Ferrero J-M, Rodriguez JH, Mitchell L, Pelizon C, et al. Pertuzumab in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in patients with hormone receptor-positive, HER2-positive metastatic breast cancer: a randomized phase II study (PERTAIN). *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl tps654).
 156. Rimawi M, Ferrero JM, Haba-Rodriguez J, Poole C, Placido S, Osborne K, et al. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(28):2826-2835.

10. BIOGRAFIJA



Dr Ana Cvetanović je rođena 01.01.1983.godine u Nišu. Osnovnu školu i gimnaziju završila je u Nišu sa odličnim uspehom. Medicinski fakultet u Nišu upisala je školske 2001/02. godine i diplomirala je 25.12.2007.godine, sa prosečnom ocenom 9,89 i ocenom 10 na diplomskom ispitu. Učesnik je mnogobrojnih domaćih i inostranih kongresa. Dobitnik je brojnih stipendija. Obavezni lekarski staž obavila je u Kliničkom Centru u Nišu i položila stručni ispit. Specijalistički ispit iz internističke onkologije položila je maja 2017.godine. Radnik je Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu u svojstvu Asistenta na Katedri za onkologiju i Klinike za onkologiju, KC Niš, kao lekar specijalista internističke onkologije u odseku dnevne bolnice.

Doktorske akademske studije iz oblasti molekularne medicine upisala je školske 2008/09. godine i položila je sve ispite predviđene planom i programom. Po pokretanju specijalističkog staža odobren joj je prelazak na Integrisane doktorske studije.

Autor je većeg broja naučnih i stručnih radova koji su saopšteni i objavljeni u vodećim i značajnim domaćim i inostranim stručnim časopisima.

IZJAVA O AUTORSTVU

Izjavljujem da je doktorska disertacija, pod naslovom

PREDIKTIVNI I PROGNOŠTIČKI ZNAČAJ STATUSA HORMONSKIH RECEPTORA ZA EFIKASNOST CILJANE MOLEKULARNE TERAPIJE TRASTUZUMABOM KOD BOLESNICA SA METASTATSKIM HER2 POZITIVNIM KARCINOMOM DOJKE

koja je odbranjena na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu:

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da ovu disertaciju, ni u celini, niti u delovima, nisam prijavljivala na drugim fakultetima, niti univerzitetima;
- da nisam povredila autorska prava, niti zloupotrebila intelektualnu svojinu drugih lica.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci, koji su u vezi sa autorstvom i dobijanjem akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum objave rada i to u katalogu Biblioteke, Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Nišu, kao i publikacijama Univerziteta u Nišu.

U Nišu,

Potpis autora disertacije

Dr Cvetanović Ana

Dr Ana S. Cvetanović

**IZJAVA O ISTOVETNOSTI ELEKTRONSKOG I ŠTAMPANOG OBLIKA
DOKTORSKE DISERTACIJE**

Naslov disertacije:

**PREDIKTIVNI I PROGNOŠTIČKI ZNAČAJ STATUSA HORMONSKIH
RECEPTORA ZA EFIKASNOST CILJANE MOLEKULARNE TERAPIJE
TRASTUZUMABOM KOD BOLESNICA SA METASTATSKIM HER2
POZITIVNIM KARCINOMOM DOJKE**

Izjavljujem da je elektronski oblik moje doktorske disertacije, koju sam predala za unošenje u **Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu**, istovetan štampanom obliku.

U Nišu,

Potpis autora disertacije

Dr Cvetanović Ana

Dr Ana S. Cvetanović

IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku "Nikola Tesla" da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu unese moju doktorsku disertaciju, pod naslovom:

PREDIKTIVNI I PROGNOŠTIČKI ZNAČAJ STATUSA HORMONSKIH RECEPTORA ZA EFIKASNOST CILJANE MOLEKULARNE TERAPIJE TRASTUZUMABOM KOD BOLESNICA SA METASTATSKIM HER2 POZITIVNIM KARCINOMOM DOJKE

Disertaciju sa svim priložima predala sam u elektronskom obliku, pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju, unetu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu, mogu koristiti svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons), za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo (CC BY)
2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade (CC BY-NC-ND)
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)
5. Autorstvo – bez prerade (CC BY-ND)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

U Nišu,

Potpis autora disertacije

Dr Cvetanović Ana

Dr Ana S. Cvetanović