

# Liječenje metastatskog HER 2 pozitivnog raka dojke u Klinici za Onkologiju Kliničkog bolničkog centra Split : retrospektivna analiza

---

**Kekić, Mirela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:343866>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-05**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Mirela Kekić**

**LIJEČENJE METASTATSKOG HER2 POZITIVNOG RAKA DOJKE U KLINICI  
ZA ONKOLOGIJU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT –  
RETROSPEKTIVNA ANALIZA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Marija Ban**

**Split, srpanj 2021.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Mirela Kekić**

**LIJEČENJE METASTATSKOG HER2 POZITIVNOG RAKA DOJKE U KLINICI  
ZA ONKOLOGIJU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT –  
RETROSPEKTIVNA ANALIZA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Marija Ban**

**Split, srpanj 2021.**

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....  | 1  |
| 1.1 Anatomija i fiziologija dojke.....                                   | 2  |
| 1.2 Epidemiologija raka dojke .....                                      | 3  |
| 1.3 Etiologija raka dojke .....  | 3  |
| 1.4 Klinička slika.....  | 4  |
| 1.5 Patologija raka dojke .....  | 5  |
| 1.5.1 Histologija raka dojke.....  | 5  |
| 1.5.2 Molekularne karakteristike raka dojke .....                        | 6  |
| 1.5.3. Prognostička i prediktivna obilježja raka dojke .....             | 7  |
| 1.6 Probir za rano otkrivanje raka dojke .....                           | 8  |
| 1.7 Postavljanje dijagnoza raka dojke .....                              | 8  |
| 1.8. Liječenje raka dojke.....   | 11 |
| 1.8.1 Liječenje ranog raka dojke.....                                    | 11 |
| 1.8.2 Liječenje uznapredovalog raka dojke .....                          | 12 |
| 1.8.3 Liječenje metastatskog HER 2 pozitivnog raka dojke .....           | 13 |
| 1.8.3.1. Monoklonska protutijela .....                                   | 14 |
| 1.8.3.2. Konjugati citostatika i protutijela .....                       | 15 |
| 1.8.3.3. Tirozin-kinazni inhibitori .....                                | 15 |
| 1.9 Palijativna skrb i suportivna terapija .....                         | 17 |
| 1.10 Prevencija raka dojke .....   | 17 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....   | 19 |
| 3. ISPITANICI I POSTUPCI .....   | 21 |
| 3.1. Organizacija studije .....  | 22 |
| 3.2. Ispitanici .....  | 22 |
| 3.3. Metode istraživanja.....  | 22 |
| 3.4. Etička načela.....  | 22 |
| 3.5. Statistička analiza .....   | 23 |
| 4. REZULTATI .....   | 24 |
| 4.1. Obilježja bolesnika i bolesti .....                                 | 25 |
| 4.2. Preživljenje bez progresije bolesti u prvoj liniji liječenja .....  | 28 |
| 4.3. Preživljenje bez progresije bolesti u drugoj liniji liječenja ..... | 29 |
| 4.4. Preživljenje nakon progresije na drugu liniju liječenja.....        | 30 |
| 4.5. Ukupno preživljenje.....  | 31 |

|                     |    |
|---------------------|----|
| 5. RASPRAVA .....   | 32 |
| 6. ZAKLJUČCI.....   | 38 |
| 7. LITERATURA ..... | 40 |
| 8. SAŽETAK .....    | 50 |
| 9. SUMMARY .....    | 52 |
| 10. ŽIVOTOPIS.....  | 54 |

*Zahvaljujem se mojoj dragoj mentorici, doc. dr. sc. Mariji Ban na posvećenom vremenu, stručnim savjetima i nesebičnoj podršci prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Od srca hvala Nevenki i Mati što su uvijek bili tu za mene. Također, hvala Danijeli na nezaboravnih šest godina. Hvala svim mojim prijateljicama i prijateljima, posebno Ivi, uz vas je sve bilo lakše i ljepše.*

*Najveće hvala mojim roditeljima, Zlati i Josipu, sestri Meliti i bratu Alenu bez vaše ljubavi i podrške ne bih bila tu gdje jesam.*

## POPIS KRATICA

AKT – serin/treonin kinaza

AP – alkalna fosfataza

ATP – adenzin trifosfat

BRCA1 – gen za rak dojke 1 (engl. *breast cancer gene 1*)

BRCA2 – gen za rak dojke 2 (engl. *breast cancer gene 2*)

CDK4/6 – kinaze 4/6 ovisne o ciklinima (engl. *cyclin dependent kinase 4/6*)

DM1 - derivat maintasina

EGFR – receptor za epidermalni čimbenik rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*)

ER – estrogenski receptor

GLOBOCAN – globalni opservatorij za rak (engl. *Global cancer observatory*)

HER 1 – receptor za humani epidermalni čimbenik rasta 1 (engl. *human epidermal growth factor receptor 1*)

HER 2 – receptor za humani epidermalni čimbenik rasta 2 (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*)

IQR – interkvartilni raspon

mTOR – mehanicistička meta rapamicina (engl. *mechanistic target of rapamycin*)

NCCN – Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak (engl. *The national comprehensive cancer network*)

PAM50 – analiza predviđanja mikromreže 50 (engl. *prediction analysis of microarray 50*)

PDL1 – ligand programirane smrti 1 (engl. *programmed death-ligand 1*)

PET – pozitronska emisijska tomografija (engl. *positron emission tomography*)

PFS1 – preživljenje bez progresije bolesti 1 (engl. *progression free survival 1*)

PFS2 – preživljenje bez progresije bolesti 2 (engl. *progression free survival 2*)

PI3K – fosfoinozimid 3-kinaza

PR – progesteronski receptor

TDM1 – trastuzumab emtansin 1

SD – standardna devijacija

χ<sup>2</sup> test – hi kvadrat test

## **1. UVOD**



## 1.1 Anatomija i fiziologija dojke

Dojka je modificirana žlijezda znojnica. Građena je od mliječnih žlijezda uklopljenih u vezivnu stromu, smještena na prednjoj strani prsnog koša, leži na pektoralnoj fasciji s kojom je povezana vezivnim tračcima (*lat. ligg. suspensoria mammae*) (1). Regija dojke (*lat. regio mammaria*) nalazi se na prednjoj strani prsnog koša od drugog do sedmog rebra. Medijalnu granicu ove regije čini postranični rub prsne kosti, lateralnu srednja aksilarna linija. Mišićnu podlogu dojci tvore veliki i mali prsni mišić (2).

Dojka nastaje iz mliječne pruge kao derivat epidermisa. Glavni je dio dojke njezino tijelo (*lat. corpus mammae*), koje je građeno od 15 do 20 žljezdanih režnjeva (*lat. lobi glandulae mammariae*). Svaki režanj ima svoj izvodni mliječni kanal (*lat. ductus lactiferus*) koji se otvara na bradavici (*lat. papilla mammaria*) preko završnog proširenog dijela (*lat. sinus lactiferus*) (1). Bradavice su građene od kružno raspoređenih glatkih mišićnih niti koje obavijaju i stežu izvodne kanale. Bradavica je okružena krugom tamnije obojene kože koji se naziva *lat. areola mammae* (2). Između žljezdanih režnjeva nalaze se režnjevi masnog tkiva koji dojci daju zaobljeni izgled.

Arterijska opskrba dojke dolazi najvećim dijelom od unutarnje prsne arterije (*lat. a. thoracica interna*) (2). Venska se krv odlijeva u aksilarnu, unutarnju torakalnu i lateralnu torakalnu venu. Limfa dojke najvećim dijelom ide uglavnom u aksilarne limfne čvorove (2).

U žena dojke su sekundarna spolna oznaka (3). Žljezdano se tkivo počinje razvijati u pubertetu. Pod utjecajem ženskih spolnih hormona, estrogena i progesterona, granaju se epitelni tračci i nagomilava se masno tkivo. Završno formiranje žljezdanog tkiva i njihova diferencijacija za sposobnost sekrecije mlijeka događa se u trudnoći. Nekoliko dana nakon poroda uspostavlja se laktacija. Majčino mlijeko po sastavu je emulzija lipida raspršenih u vodi, sadrži i ugljikohidrate, imunoglobuline i vitamine (1).

## 1.2 Epidemiologija raka dojke

Rak dojke najčešći je tumor u žena u zemljama razvijenog svijeta (4). Incidencija raka dojke najviša je u zemljama Sjeverne Amerike i Europe, a najniža je u Japanu i Aziji (4). Prema posljednjim podacima GLOBOCAN-a iz siječnja 2021. godine po prvi puta rak dojke je najčešće dijagnosticirani rak nadmašujući rak pluća, zbog velike prevalencije raka dojke u zemljama s niskim i srednjim dohotkom (5).

Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske iz 2018. godine rak dojke predstavlja najčešću maligna bolest u žena s incidencijom od 134,7/100 000 žena, što Hrvatsku svrstava u zemlje s visokom incidencijom. Posljednjih godina bilježi se smanjenje smrtnosti od raka dojke što se povezuje s napretkom u liječenju i provođenju probira. Stopa mortaliteta u Republici Hrvatskoj 2018. godine iznosila je 37,3/100 000 prema tome rak dojke drugi je uzrok smrti od raka odmah nakon raka pluća (6).

## 1.3 Etiologija raka dojke

Prema procijenjenom cjeloživotnom riziku jedna od devet žena oboljet će od raka dojke. Na razvoj raka dojke djeluju brojni čimbenici od kojih je najznačajnija životna dob (4).

Pozitivna obiteljska anamneza drugi je važan čimbenik rizika. Obiteljski rak dojke dijeli određeni dio, ali ne i sva obilježja, nasljednog raka dojke. Iako se obiteljski rak dojke pojavljuje s većom učestalosti u određenoj obitelji u odnosu na opću populaciju, nema obrazac nasljeđivanja ni mlađu životnu dob pri pojavi bolesti kao nasljedni rak. Samo se 10% raka dojke može sa sigurnošću povezati s genetskom predispozicijom, najčešće povezanom s mutacijom u tumor supresorskim genima BRCA1 i BRCA2. U tih žena rak dojke najčešće se razvije u mlađoj životnoj dobi i često je obostran (4).

Dugotrajnija izloženost organizma djelovanju estrogena poput rane menarhe, kasne menopauze, starije dobi, te debljine osobito postmenopauzalne, također predstavlja povećan rizik za oboljenje od raka dojke (4).

Rizik obolijevanja od raka dojke se povezuje i s ionizirajućim zračenjem, oralnim kontraceptivima, hormonskom nadomjesnom terapijom te od ranije dijagnosticiranim drugim bolestima dojke poput atipične duktalne hiperplazije. Relativni rizici oboljenja su prikazani u Tablici 1 (4).

**Tablica 1.** Rizični čimbenici i relativni rizici oboljevanja od raka dojke

| Čimbenik rizika                                     | Relativni rizik za nastanak raka dojke |
|---|--|
| Dob   | 15 puta                                |
| Pozitivna obiteljska anamneza                       | 8 puta                                 |
| Starija životna dob prvorodilje                     | 4 puta                                 |
| Nerotkinja  | 4 puta                                 |
| Rana menarha i kasna menopauza                      | 2,5 puta                               |
| Zračenje  | 5 puta                                 |
| Debljina  | 3 puta                                 |
| Oralni kontraceptivi                                | 1,8 puta                               |
| Hormonska nadomjesna terapija                       | 1,4 puta                               |
| Dijagnoza dobroćudnih parentimatoznih bolesti dojke | 5 puta                                 |

#### 1.4 Klinička slika

Rani rak dojke najčešće se prezentira kao bezbolni čvorić u dojci i/ili kao patološki nalaz mamografije ili drugih slikovnih metoda poput ultrazvuka ili magnetske rezonance dojki. Kod uznapredovale bolesti može doći do promjena na koži, egzulceracije tumora, pojave krvavog iscjetka iz bradavice, promjene oblika i veličine dojke (Slika 1).



a)

b)

c)

**Slika 1.** Unapredovali rak dojke (a: upalni rak dojke, b: zahvaćenost kože i bradavice, c: uznapredovali rak dojke pred egzulceraciju) Izvor: Arhiva Klinike za Onkologiju

Isto tako, u uznapredovalim tumorima u dojci često su povećani i limfni čvorovi u pazuhu (7). U 5-10% bolesnica bolest se prezentira kao *de novo* metastatska bolest koja može biti asimptomatska ili se prezentirati simptomima udaljenih presadnica poput boli u kostima, otežanog disanja, žutice i sl. Udio pojedinih stadija pri dijagnozi različit je u različitim dijelovima svijeta te bi se moglo općenito reći da se u siromašnijim zemljama svijeta bolest otkriva u uznapredovalim stadijima (8).

## 1.5 Patologija raka dojke

Rak dojke predstavlja heterogenu skupinu bolesti koje se razlikuju po histološkim, molekularnim i kliničkim osobitostima (9, 10). Tradicionalno se u klasifikaciji raka dojke koriste kliničko-patološki i nekoliko molekularnih markera. Određuje se histološki tip tumora, stupanj diferencijacije, ER i PR, HER 2 status, proliferacijski biljeg Ki67, procjena vaskularne invazije te se procjenjuje stupanj proširenosti u regionalne limfne čvorove (9, 10).

### 1.5.1 Histologija raka dojke

Većina malignih tumora dojke (>95%) nastaju iz žljezdanog tkiva dojke. Uobičajeni tip raka dojke nastaje iz izvodnih kanalića, dok lobularni tip nastaje iz žljezdanih lobula (3). S obzirom na integritet bazalne membrane razlikujemo neinvazivne, mikroinvazivne i invazivne tumore. Histološka klasifikacija prema skupinama prikazana je u Tablici 2 (11).

**Tablica 2.** Histološka klasifikacija karcinoma dojke

|   |
|---|
| <i>In situ karcinomi</i>                            |
| Duktalni <i>in situ</i> karcinom                    |
| Pagetova bolest                                     |
| <i>Invazivni oblici karcinoma dojke</i>             |
| Uobičajeni karcinom dojke nespecificiran (NOS)      |
| Upalni  |
| Medularni, NOS                                      |
| Medularni s limfoidnom stromom                      |
| Mucinozni (papilarni, predominantno mikropapilarni) |
| Tubularni   |
| Lobularni   |
| Pagetova bolest i infiltracija                      |
| Nediferencirani                                     |
| Planocelularni                                      |
| Adenoidni cistični                                  |
| Sekretorni  |
| Kribriformni  |

Nakon definiranja histološkog tipa tumora, u svim je invazivnim karcinomima potrebno odrediti histološki stupanj diferenciranosti. Preporučuje se korištenje Nottinghamskog sustava (Elston-Ellisova modifikacija Scarff-Bloom-Richardsonovog sustava). Navedenim se sustavom na temelju morfoloških obilježja (stvaranje tubula, nuklearni pleomorfizam i broj mitoz) tumori razvrstavaju u tri stupnja zloćudnosti: niski (G I, 3-5 bodova, dobro diferenciran), srednji (G II, 6 i 7 bodova, srednje diferenciran) ili visoki (G III, 8 i 9 bodova, slabo diferenciran) stupanj (9).

### 1.5.2 Molekularne karakteristike raka dojke

Pri procjeni prognoze bolesti te odabira modaliteta liječenja uz histološki tip, stupanj diferencijacije i stadij bolesti, izuzetno je važna biologija tumora. Danas se rutinski određuju razine ekspresije estrogenskih receptora i progesteronskih receptora, definira se indeks proliferacije primjenom Ki67 protutijela i HER 2 status. Temeljem navedenih parametara definiramo molekularne podtipove raka dojke. Genomskom analizom raka dojke pokazano je da je unatoč tome što svaki pojedinačni tumor ima jedinstveni genski ekspresijski profil, tumore moguće grupirati u karakteristične reproducibilne skupine s nekim zajedničkim biološkim osobitostima. Važnost tih podskupina je što svaka od njih s jedne strane ima prognostičku, a s druge strane prediktivnu važnost i danas je uz stadij bolesti ključna pri donošenju odluka od izboru metoda liječenja. Prikaz molekularnih podtipova raka dojke i njihova obilježja nalazi se u Tablici 3 (12, 13).

**Tablica 3.** Molekularni podtipovi raka dojke

|                     | <b>Luminalni A</b>   | <b>Luminalni B</b>  | <b>HER 2 pozitivni</b>  | <b>Trostruko negativni</b>   |
|---------------------|--|---|---|--|
| Ekspresija gena     | Ekspresija citokreatina i visoka ekspresija gena za HR i gena pridruženih genima za ER | Ekspresija citokreatina i umjerena do slaba ekspresija gena za hormonske receptore i njima pridruženih gena | Ekspresija HER 2/neu gena; niska ekspresija gena za ER i njima pridruženih gena | Visoka ekspresija bazalnih epitelnih gena, bazalnih citokeratina, niska ekspresija gena za ER i HER 2/neu i njima pridruženih gena |
| Učestalost          | Oko 50% raka dojke   | Oko 20% raka dojke  | Oko 15% raka dojke  | Oko 15% raka dojke   |
| ER*/PR† status      | ER/PR +  | ER/PR +   | ER/PR-  | ER/PR -  |
| HER 2‡,neue status  | Neg.   | HER 2/neu ekspresija varijabilna (+/-)  | HER 2/neu +   | HER 2/neu – (trostruko negativni)  |
| Biološke osobitosti |  | Izraženija proliferacija u odnosu na Luminalni A  | Visoka proliferacijska aktivnost  | Visoka proliferacijska aktivnost   |

\*estrogenski receptor

†progesteronski receptor

‡ engl. *Human epidermal growth factor receptor 2*

### 1.5.3. Prognostička i prediktivna obilježja raka dojke

Kao što je već navedeno, rak dojke jest heterogena skupina bolesti na čiju prognozu utječu brojni prognostički čimbenici poput: veličine primarnog tumora, zahvaćenosti limfnih čvorova, stupanj diferencijacije tumora, histološki tip tumora, limfokapilarna invazija, status ER i PR, HER 2 status, proliferacijski biljeg Ki67 te genski profil.

- Veličina primarnog tumora: predstavlja jedan od najvažnijih čimbenika koji utječu na pojavu diseminacije bolesti i preživljenje.
- Status regionalnih limfnih čvorova: predstavlja najvažniji prognostički čimbenik i kao takav ima ključnu ulogu pri utvrđivanju stadija raka dojke. Postoji izravna povezanost između broja zahvaćenih limfnih čvorova i prognoze bolesti.
- Stupanj diferencijacije tumora: vrlo važan prognostički čimbenik; bolesnice s dobro diferenciranim tumorima (G I) imaju statistički značajno dulje preživljenje od onih sa srednje i slabo diferenciranim (G II, G III) (14).
- Histološki tip tumora: važnost histološkog podtipa invazivnog karcinoma na prognozu bolesti potvrđena je u nizu studija. Tubularni, invazivni kribriformni, mucinozni, adenoid cistični i papilarni podtipovi imaju bolju prognozu u usporedbi s uobičajenim rakom dojke (15). Prognostičko je značenje medularnog karcinoma još uvijek nerazjašnjeno. Invazivni lobularni karcinomi imaju sličnu prognozu kao i invazivni uobičajeni rak dojke (15, 16).
- Vaskularna invazija predstavlja neovisan negativni prognostički čimbenik (16).
- Status ER i PR predstavlja najvažniji prediktivni čimbenik u smislu koristi od liječenja endokrinom terapijom.
- HER 2 status: prekomjerna izraženost HER 2 receptora, koju nalazimo u 12-20% bolesnica, rezultira agresivnijim tijekom bolesti te predstavlja najznačajniji prediktivni čimbenik učinkovitosti anti-HER 2 terapije. HER 2 status ima i prognostičku važnost; u bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima predstavlja značajan negativni prognostički čimbenik (13).
- Ki67 proliferacijski biljeg predstavlja jedan od najvažnijih proliferacijskih biljega. Ukazuje na udio malignih stanica koje su u fazi rasta. Većina studija koje su istraživale prognostičku važnost ovog proliferacijskog biljega u bolesnica s negativnim limfnim čvorovima pokazala je da njegova povišena vrijednost rezultira statistički značajno lošijim preživljenjem bez povrata bolesti i ukupnim

preživljenjem (17). U bolesnica s lokalno uznapredovalom bolešću koje primaju neoadjuvantnu kemoterapiju, predkemoterapijska vrijednost ovog biljega ima prediktivni značaj za odgovor na terapiju (terapija je učinkovitija kod viših vrijednosti Ki67), a postkemoterapijska vrijednost ovog biljega korelira s kliničkim odgovorom i ima prognostički značaj (bolja prognoza u onih s niskom vrijednosti Ki67) (18).

Danas u karcinomu dojke postoje standardizirani prognostički multigeni testovi poput Mammaprint/Amsterdamske signature, Oncotype DX, PAM50, EndoPredict, Breast cancer Index-a i BluePrint molekularne signature (19–24). Bez obzira na minimalno podudaranje specifičnih gena uključenih u multigenske testove, većina njih osigurava svrstavanje bolesnica s ER pozitivnim, HER 2 negativnim tumorima bez minimalnog zahvaćanja limfnih čvorova (N1) ili s njime, u skupinu niskog i visokog rizika, a za Oncotype DX i PAM50 i intermedijarnog rizika za povrat bolesti. Tri najčešća korištena multigena testa jesu Oncotype DX, Mammaprint i PAM50.

## **1.6 Probir za rano otkrivanje raka dojke**

Probir predstavlja mjeru sekundarne prevencije kojoj je cilj u odabranoj rizičnoj populaciji otkriti bolest u što ranijoj fazi (4). U Republici Hrvatskoj provodi se Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke. Program obuhvaća sve žene dobi od 50 do 69 godina. U okviru programa žene mogu obaviti besplatan mamografski pregled svake dvije godine. Svrha je programa smanjiti smrtnost od raka dojke i otkriti rak u najranijoj fazi kada je mogućnost izlječenja najveća (25).

## **1.7 Postavljanje dijagnoza raka dojke**

Pri sumnji na rak dojke potrebno je uzeti osobnu i obiteljsku anamnezu, obaviti klinički pregled dojki i ostali somatski status (ovisno o nalazu u dojci i/ili simptomima) te obaviti laboratorijsku i slikovnu dijagnostiku s ciljem definiranja stupnja proširenosti bolesti. Pregledom dojki definiraju se pozicija, veličina, konzistencija, osjetljivost i pomičnost

tumorske tvorbe te status pazušnih i supraklavikularnih limfnih čvorova. Laboratorijske pretrage uključuju krvnu sliku, biokemijske pretrage krvi (obavezno alkalnu fosfatazu, laktat dehidrogenazu, transaminaze, bilirubin). Za definitivni dokaz zloćudne bolesti danas je potrebna tkivna dijagnostika. Materijali se uzimaju biopsijom širokom iglom ili otvorenom (kirurškom) biopsijom. Predoperativni patohistološki nalaz bioptata treba opisati: histološki tip i nuklearni gradus tumora, status estrogenskih receptora, progesteronskih receptora i HER 2 status i ako je moguće vaskularnu invaziju. U bolesnica s inoperabilnim rakom dojke određuju se još i proliferacijski biljeg Ki67 te imunofenotip tumora. Konačni patohistološki nalaz (iz operativnog materijala, ako je bolesnica kirurški liječena) uključuje: broj i veličinu svih tumora u uzorku tkiva dojke, histološki tip tumora, nuklearni i histološki gradus tumora, evaluaciju i status resekcijskih rubova, ukupan broj izvađenih i pozitivnih limfnih čvorova, veličinu najvećeg metastatskog depozita u limfne čvorove i nalaz proboja kapsule limfnog čvora, peritumorsku vaskularnu invaziju, proširenost *in situ* komponente, status ER i PR (postotak pozitivnih stanica i intenzitet bojanja) ako je nalaz negativan na biopsiji iglom ili nije učinjeno bojanje, HER 2 status, Ki67, surogatni imunofenotip tumora te ostale promjene (proliferacija epitela, ravna atipija i sl.) (4).

Prije biopsije treba napraviti bilateralnu mamografiju, ultrazvuk dojki i regionalnih limfnih čvorova. Magnetska rezonanca dojki radi se po preporuci multidisciplinarnog tima. Nakon pozitivne biopsije, u slučaju uznapredovalih stadija bolesti, patoloških kliničkih i/ili laboratorijskih nalaza, dolaze u obzir dodatne pretrage: scintigrafija kostiju, rentgen pluća kompjutorizirana tomografija toraksa, abdomena i zdjelice. PET nije rutinska metoda izbora za procjenu stupnja proširenosti bolesti te se primjenjuje po odluci tima.

Nakon provedene dijagnostičke obrade određuje se klinički stadij bolesti. Za određivanje kliničkog stadija bolesti koristi se TNM klasifikacija, ona objedinjuje podatke o veličini primarnog tumora (T), status regionalnih limfnih čvorova (N) i udaljenih metastaza (M). TNM klasifikacija prikazana je u Tablici 4 (10).



**Tablica 4.** TNM klasifikacija raka dojke

|             |   |
|-------------|---|
| T*x         | Postojanje primarnog tumora ne može se procijeniti  |
| T0          | Nema dokaza o postojanju primarnog tumora   |
| Tis (DCIS)  | Duktalni karcinom <i>in situ</i>  |
| Tis (Paget) | Pagetova bolest bradavice nepovezana s invazivnim karcinomom i/ili DCIS   |
| T1          | Tumor $\leq 20$ mm u najvećem promjeru  |
| T1mi        | Tumor $\leq 1$ mm u najvećem promjeru   |
| T1a         | Tumor $\geq 1$ mm, ali $\leq 5$ mm u najvećem promjeru  |
| T1b         | Tumor $> 5$ mm, ali $\leq 10$ mm u najvećem promjeru  |
| T1c         | Tumor $> 10$ mm, ali $\leq 20$ mm u najvećem promjeru   |
| T2          | Tumor $> 20$ mm, ali $\leq 50$ mm u najvećem promjeru   |
| T3          | Tumor $> 50$ mm u najvećem promjeru   |
| T4          | Tumor bilo koje veličine s direktnom invazijom stijenke prsnog koša i/ili kože (ulceracija ili makroskopski kožni čvorovi)  |
| T4a         | Ekstenzija tumora na stijenku prsnog koša, invazija ili adherencija pektoralnog mišića bez invazije struktura prsnog koša ne klasificira se kao T4  |
| T4b         | Ulceracija i/ili ipsilateralni makroskopski satelitski čvor i/ili edem (uključujući 'peau d' orange) kože, koji ne uključuje kriterije inflamatornog karcinoma  |
| T4c         | Prisutni kriteriji T4a i T4b  |
| T4d         | Inflamatorni karcinom   |
| N†x         | Ne može se procijeniti (nije uzet uzorak za patohistološku analizu)   |
| N0          | U limfnim čvorovima nisu nađene metastaze   |
| N1          | Metastaze u pokretne ipsilateralne aksilarne limfne čvorove razine I i II   |
| N1mi        | Mikrometastaze ( $> 0,2$ mm, ali $\leq 2$ mm)   |
| N2          | Metastaze u ipsilateralne aksilarne limfne čvorove razine I i II koji su fiksirani ili metastaze u ipsilateralne unutarnje mamarne limfne čvorove u odsutstvu metastaza u aksilarne limfne čvorove  |
| N2a         | Metastaze u ipsilateralne aksilarne limfne čvorove razine I i II koji su međusobno fiksirani ili fiksirani za okolne strukture  |
| N2b         | Metastaze u ipsilateralne unutarnje mamarne limfne čvorove u odsutstvu metastaza u aksilarne limfne čvorove   |
| N3          | Metastaze u ipsilateralne infraklavikularne limfne čvorove sa ili bez metastaza u aksilarne limfne čvorove razine I i II ili metastaze u ipsilateralne unutarnje mamarne limfne čvorove sa metastazama u aksilarne limfne čvorove razine I i II ili metastaze u ipsilateralne infraklavikularne limfne čvorove bez metastaza u aksilarnim i unutarnjim marnim limfnim čvorovima |
| N3a         | Metastaze u ipsilateralne infraklavikularne limfne čvorove  |
| N3b         | Metastaze u ipsilateralne infraklavikularne limfne čvorove sa metastazama u aksilarne limfne čvorove  |
| N3c         | Metastaze u ipsilateralne supraklavikularne limfne čvorove  |
| M‡0         | Bez kliničkog i radiološkog dokaza o postojanju udaljenih metastaza   |
| M1          | Klinički ili radiološki dokazane udaljene metastaze   |

\*veličina primarnog tumora

†status regionalnih limfnih čvorova

‡udaljene metastaze

Nakon što su poznate molekularne karakteristike pojedinog tumora i TNM status određuje se stadij bolesti s obzirom na prognostičke skupine (26). Stadij bolesti definira vjerojatnost izlječenja i prognozu bolesti (4). Petogodišnje preživljenje I, II i III stadija bolesti iznosi u europskim zemljama od 70 do 95%. Prosječno preživljenje osoba s metastatskim rakom dojke prvenstveno ovisi o imunofenotipu tumora i iznosi od 3 do 5 godina (4).

## **1.8. Liječenje raka dojke**

Liječenje raka dojke podrazumijeva multidisciplinarni pristup. Liječenje lokalne bolesti uključuje kirurško liječenje, radioterapiju i njihovu kombinaciju. U liječenju sistemske bolesti koristi se kemoterapija, endokrina terapija, imunoterapija, ciljana biološka terapija i njihove kombinacije. Odluke o liječenju se donose na multidisciplinarnom timu, a temelje na obilježjima bolesnice i bolesti. Tako se vodi računa dobi, menopauzalnom statusu, komorbiditetima i preferencijama bolesnice s jedne strane te biološkim obilježjima tumora, stadiju bolesti te dostupnosti pojedinih terapijskih opcija s druge strane (27).

### **1.8.1 Liječenje ranog raka dojke**

Liječenje ranog stadija invazivnog raka dojke primarno je kirurško. Opcije su totalna mastektomija ili pošteдна operacija (kvadrantektomija, segmentektomija) s postoperativnom radioterapijom. Obje terapijske opcije jednako su učinkovite s aspekta preživljenja i učestalosti recidiva (28–30). Za vrijeme kirurškog zahvata provodi se biopsija prvog drenirajućeg limfnog čvora (*engl. sentinel lymph node biopsy*). Ako su histološki zahvaćeni 2 i više limfnih čvorova dobivenih sentinel biopsijom potrebna je disekcija aksile, a ako je izvađeno 2 i više limfnih čvorova i svi su negativni ili je pozitivan samo jedan disekcija aksile se ne radi. Nakon kirurškog zahvata donosi se odluka o uvođenju adjuvantne terapije temeljem opsega kirurškog zahvata i poslijeoperativnog patohistološkog nalaza (31–34).

Adjuvantna radioterapija provodni se nakon svih poštednih zahvata i u svih bolesnica s pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima. Cilj joj je sprječavanje pojave recidiva u operiranoj dojci i regionalnoj limfnoj drenaži (31, 35).

Adjuvantna endokrina terapija indicirana je u svih bolesnica s invazivnim rakom dojke koji eksprimira ER i/ili PR neovisno o dobi, statusu limfnih čvorova i adjuvantnoj kemoterapiji (36). U premenopauzalnih žena koristi se tamoksifen sam ili u kombinaciji s kastracijom

(farmakološka, kirurška, radijacijska), druga opcija je kastracija u kombinaciji s aromataznim inhibitorom što se danas preferira (37, 38).

U postmenopauzalnih bolesnica preferencijalno se daje aromatazni inhibitor. U obzir dolazi tamoksifen pa nakon njega aromatazni inhibitor ili sam tamoksifen, a odabir opet ovisi najčešće o pratećim komorbiditetima. Trajanje endokrine terapije je minimalno 5 godina. Danas sve više podataka govori o produljenju endokrine terapije na čak 10 godina. Jasno, produljenje trajanja terapije ovisi o inicijalnom riziku povrata bolesti, očuvanju gustoće kostiju, općem stanju i komorbiditetima (39–41).

Adjuvantna imunoterapija primjenjuje se u HER 2 pozitivnih tumora (42). Primjenjuje se paralelno s taksanskim dijelom kemoterapije, a nakon antraciklina te se nastavlja do ukupno godinu dana (4). U bolesnica s nižim rizikom (tumor manji od 2 cm, negativni pazušni limfni čvorovi) savjetuje se primjena taksana i trastuzumaba, a u uznapredovalijim tumorima kombinacija kemoterapije i dvostruke anti HER 2 blokade trastuzumabom i pertuzumabom.

Adjuvantna kemoterapija indicirana je u svih bolesnica sa srednjim i visokim rizikom za povrat bolesti (4). Danas se koriste trećegeneracijski protokoli koji uključuju kombinaciju antraciklina i taksana (43, 44).

Liječenje inicijalno inoperabilnih, lokalno uznapredovalih tumora započinje primjenom neoadjuvantne kemoterapije i/ili imunoterapije te u starijih bolesnica endokrine terapije. Sistemska terapija temelji se na kemoterapiji antraciklinima s ili bez upotrebe taksana. Za HER 2 pozitivne tumore uz kemoterapiju primjenjuje se i neoadjuvantna HER 2 blokada trastuzumabom i pertuzumabom. Cilj je neoadjuvantnog liječenja smanjenje tumora kako bi se proveo kvalitetniji kirurški zahvat, testirala in vivo osjetljivost individualno svake bolesnice na lijek i eradicalale mikropresadnice bolesti. Nakon neoadjuvantnog liječenja i reevaluacije bolesti, slijedi kirurško liječenje. Adjuvantno liječenje ovih bolesnica definira se temeljem inicijalnog stadija, procjene odgovora na terapiju i postoperacijskog patohistološkog nalaza (7).

### **1.8.2 Liječenje uznapredovalog raka dojke**

Uznapredovali rak dojke obuhvaća jako lokoregionalno proširenu bolest i/ili prisustvo udaljenih presadnica. Cilj liječenja uznapredovalog raka dojke je maksimalno moguće produljenje života, uz očuvanje kvalitete života kolikogod je to moguće te se pri odabiru terapijskih opcija pažljivo važe odnos učinkovitosti i toksičnosti. Duljina preživljenja s

metastatskim rakom dojke ovisi o dobi bolesnika, općem statusu, molekularnim obilježjima tumora, stupnju i sijelima diseminacije bolesti. Osnovni terapijski pristup liječenju metastatske bolesti je sistemska terapija.

U liječenju hormonski ovisnih, HER 2 negativnih tumora stadija IV bez visceralne krize (opsežna jetrena i/ili plućna diseminacija bolesti koja izravno ugrožava život) primarno se liječe endokrinom terapijom (aromatazni inhibitor, fulvestrant, tamoksifen, megestrol-acetat) ili kombinacijom endokrine terapije i ciljanim lijekovima poput CDK4/6 inhibitora, everolimusa ili alpelisiba. Najprije se eksploriraju opcije endokrine terapije i ciljane biološke terapije, a nakon toga se ordinira kemoterapija. Za premenopauzalne žene prva linija liječenja je neka od prethodno navedene endokrine terapije uz kastraciju. Terapija se primjenjuje do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti (45–48).

Trostruko negativni rak dojke liječi se monokemoterapijom, te u novije vrijeme imunoterapijom anti PDL1 protutijelima poput atezolizumaba u bolesnica koji imaju PDL1 ekspresiju veću od 1% (49). Određeni broj ovih bolesnica može imati izražene androgene receptore te im se u kasnijem tijeku liječenja može ordinirati antiandrogena terapija (50, 51).

Liječenje metastatskog HER 2 pozitivnog raka dojke će biti, obzirom na temu diplomskog rada opisano u zasebnom poglavlju.

### **1.8.3 Liječenje metastatskog HER 2 pozitivnog raka dojke**

Prekomjerna ekspresija HER 2 korelira s agresivnim ponašanjem tumora, smanjenim preživljavanjem bez progresije bolesti i smanjenim preživljenjem u odnosu na luminalne HER 2 negativne tumore. Riječ je o receptoru čiji specifični ligand nije poznat. Biološku aktivnost postiže stvaranjem heterodimera s ostalim receptorima iz svoje porodice. Prekomjerna ekspresija HER 2 također inducira njegovu spontanu homodimerizaciju, što dovodi do aktivacije tirozin kinaze bez potrebe za ligandom. Učinkovitost ciljane anti HER 2 terapije dokazana je u neoadjuvantnom i adjuvantnom liječenju te u liječenju metastatske bolesti (52).

Prvi anti HER 2 lijek razvijen je još u drugoj polovini dvadesetog stoljeća. Radi se o trastuzumabu koji je dramatično promijenio ishode liječenja HER2 pozitivnog raka dojke te se smatra jednim od najvećih iskoraka u onkologiji dvadesetog stoljeća. Primijenjen je najprije u liječenju metastatskog HER 2 pozitivnog raka dojke, potom i u adjuvantnom i neoadjuvantnom liječenju. Danas se u liječenju HER 2 pozitivnog raka dojke koristi cijela paleta anti HER 2 lijekova koja uključuje monoklonska protutijela (trastuzumab, pertuzumab i margetuksimab),

konjugate protutijela i citostatika (trastuzumab-emtansin i trastuzumab-derukstekan) i tirozin-kinazni inhibitori (lapatinib i neratinib) (4).

### **1.8.3.1. Monoklonska protutijela**

Trastuzumab je po svojoj strukturi rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo imunoglobulin G klase koje se veže na izvanstaničnu domenu HER 2 receptora. Mehanizam djelovanja je sljedeći, trastuzumab sprječava cijepanje izvanstanične domene HER 2 i time aktivaciju receptora, blokira dimerizaciju HER 2, posreduje u aktivaciji o antitijelima ovisnoj staničnoj citotoksičnosti, što rezultira lizom tumorskih stanica, potiče internalizaciju HER 2 receptora. Lijek se primjenjuje intravenski u trojtjednim intervalima. Najvažnija neželjena posljedica liječenja trastuzumabom je kardiotoksičnost u smislu smanjenja ejskijske frakcije lijeve klijetke. Zbog toga se preporučuje praćenje srčane funkcije tijekom terapije trastuzumabom, svaka 3 mjeseca za vrijeme terapije i 6 mjeseci nakon završetka liječenja (53–55).

Pertuzumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se veže na izvanstaničnu domenu HER2 receptora. Mehanizam djelovanja je blokiranje HER 2 signalnog puta, sprečavajući homodimerizaciju i heterodimerizaciju obitelji HER receptora. Pertuzumab i trastuzumab imaju različita vezna mjesta na HER 2 receptoru i zbog toga primijenjeni istovremeno djeluju sinergistički. Najčešće neželjene posljedice liječenja pertuzumabom su neuropatija i kardiotoksičnost (56, 57).

Margetuksimab je monoklonalno kimerično protutijelo imunoglobulin G klase koje se veže na ista vezna mjesta na HER 2 receptoru kao i trastuzumab s tim da se FC komponenta protutijela jače veže za aktivirajući dio receptora, a manje za inhibirajući dio, što dovodi do izraženije aktivacije citotoksičnosti posredovane protutijelima i aktivacije prirodnih stanica ubojica u odnosu na trastuzumab. Lijek je ispitivan u kombinaciji s kemoterapijom u HER 2 rezistentnoj populaciji (pretretirane bolesnice s metastatskim HER 2 pozitivnim rakom dojke koje su do tada primile minimalno 2 linije liječenja) (58). Usporedbom margetuksimaba i trastuzumaba uz kemoterapiju pokazano je statistički značajno povećanja ukupne stope odgovora i preživljenja bez progresije bolesti u skupini koja je primala margetuksimab (58). Najčešće neželjene posljedice su mučnina i proljev. Lijek se primjenjuje intravenski u trojtjednim intervalima (58).

### **1.8.3.2. Konjugati citostatika i protutijela**

Trastuzumab emtansine konjugat je protutijela i citostatika. Građen je od trastuzumaba, stabilnog poveziavača tioetera i od snažnog agensa DM1, citotoksičnog sredstva koje je derivat maitanzina, a djeluje tako da inhibira polimerizaciju mikrotubula. Primjenjuje se intravenski. TDM1 ima dvostruki mehanizam djelovanja: selektivna isporuka citostatika HER 2 pozitivnim tumorskim stanicama u kombinaciji s aktivacijom o antitijelima ovisnoj staničnoj citotoksičnosti i inhibicijom transmisije signala posredovane HER 2 receptorom. Smanjena je sistemska toksičnost selektivnom isporukom citotoksičnog lijeka samo u stanice tumora. Lijek ima povoljan profil toksičnosti, nuspojave su reverzibilna trombocitopenija i povišenje jetrenih transaminaza (59–61).

Trastuzumab derukstekan je noviji konjugat trastuzumaba i topoizomeraza 1 inhibitora eksatekana povezanih tetrapeptidnom poveznicom, koja je za razliku od TDM1 ima jači afinitet vezanja i otpušta se već prolaskom kroz membranu a ne lizosomskom degradacijom što omogućuje i uništavanje susjednih tumorskih stanica koje ne moraju biti HER 2 pozitivne ili imaju tzv. krnje ili na drugi način izmijenjene HER 2 receptore u sklopu razvoja rezistencije. U studiji faze II u pretretiranih bolesnica, trastuzumab-derukstekan je donio stopu odgovora od 60,9% i preživljenje bez progresije bolesti 16,4 mjeseca što se može smatrati značajnim iskorakom u liječenju naveden skupine bolesnica (62).

### **1.8.3.3. Tirozin-kinazni inhibitori**

Lapatinib je mala molekula koja djeluje kao dvostruki tirozin kinazni inhibitor, blokira aktivnost HER 1 i HER 2 receptora. Molekula se veže na ATP vezno mjesto na unutarstaničnoj domeni receptora. To rezultira inhibicijom rasta tumorskih stanica. Najčešća neželjena posljedica liječenja je proljev i palmolpantarna toksičnost. Za razliku od anti HER 2 protutijela, lapatinib kao mala molekula može prijeći krvno-moždanu barijeru (63). Potonje je od velikog značenja radi činjenice da se u oko 30 do 50% bolesnica s uznapredovalim HER 2 pozitivnim tumorom s vremenom razviju presadnice u središnjem živčanom sustavu (64). Lapatinib je registriran u drugolinijskom liječenju HER 2 pozitivnog raka dojke, a nakon progresije na taksane temeljem studije koja je pokazala da je kombinacija lapatiniba i kapecitabina superiornija kapecitabinu i placebo u smislu povećanja preživljenja bez progresije bolesti (65). Kasnije introduciranim TDM1 koji se uspoređivao s drugolinijskim lapatinibom u kombinaciji s kapecitabinom lapatinib je u značajnoj mjeri istisnut iz druge linije, ostavlja se za neku od

sljedećih linija bilo u kombinaciji s kapecitabinom, monoterapiji ili u kombinaciji s endokrinom terapijom, a sve u kontekstu činjenice da danas, a ulaskom novih lijekova, nakon druge linije liječenje uznapredovalog HER 2 pozitivnog raka dojke nije jasno definirano te se očekuju rezultati kliničkih studija. U pokušaju daljnjeg razvoja malih molekula, a s ciljem povećanja učinkovitosti, a smanjenjem toksičnosti, razvili su se i u kliničkoj su upotrebi neratinib i tukatinib. Tukatinib je ispitan u studiji faze III u bolesnica koje su prethodno liječene s nekoliko linija ili imaju moždane metastaze. Dodatak tukatiniba trastuzumabu i kapecitabinu dovodi do duljeg preživljenja bez progresije bolesti i duljeg ukupnog preživljenja (66). Neratinib je ireverzibilni tirozin kinazni inhibitor. Koristi se kao adjuvantna terapija u ranom HER 2 pozitivnom raku dojke. Kombinacija neratiniba i paklitaksela istraživana je u liječenju metastatskog HER 2 pozitivnog raka dojke.

U liječenju bolesnica s metastazama u mozgu istraživao se učinak neratiniba. Dokazano je da u osoba s moždanim presadnicama kombinacija neratiniba i kapecitabina produljuje preživljenje bez progresije bolesti u uspoređi s terapijom kapecitabinom i lapatinibom (67). U bolesnika s HER 2 pozitivnim metastazama na mozgu, kombinacija neratiniba i kapecitabina pokazala je smanjenje lezija u središnjem živčanom sustavu u 49% bolesnika (67).

Hormonski neovisni, HER 2 pozitivni tumori stadija IV liječe se kombinacijom anti HER 2 terapije i kemoterapije. Kao prva linija liječenja koristi se trastuzumab, pertuzumab i taksani. Moguće su kombinacije: trastuzumab, pertuzumab i docetaksel ili trastuzumab, pertuzumab i paklitaksel. Terapija se ordinira do pojave progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. U kliničkoj studiji faze III uspoređena je učinkovitost kombinacije pertuzumaba, trastuzumaba i docetaksela s placebom, docetakselom i trastuzumabom u osoba s metastatskim HER 2 pozitivnim rakom dojke. U skupini koja je primala pertuzumab dokazano je statistički i klinički značajno produljenja preživljenja bez progresije bolesti i ukupnog preživljenja (68). U drugoj liniji koristi se ado-trastuzumab emtansin, kombinacija lapatinib i kapecitabin ili lapatinib i trastuzumab (61, 69). Tijekom svih linija liječenja HER2 pozitivnog metastatskog raka dojke liječenje bi trebalo uključivati anti HER 2 terapiju jer je dokazan pozitivan učinak kontinuirane blokade HER 2 signalnog puta (70). U trećoj liniji može se ordinirati kombinacija druge anti HER 2 ciljane terapije ili T-DM1, ako se nije ranije primjenjivao. U trećoj liniji može se dati i pertuzumab ako nije korišten u prethodnim linijama (71).

Hormonski ovisni, HER 2 pozitivni metastatski rak dojke liječi se: kombinacijom anti HER 2 terapije i kemoterapije, kombinacijom anti HER 2 terapije i endokrine. Kao prva linija može se koristiti standardna prva linija kao i u hormonski neovisnih HER 2 pozitivnih tumora.

Samo u odabranih bolesnica u obzir dolazi primjena kombinacije anti HER 2 terapije i endokrine terapije (71). Ako je inicijalno ordinirana kombinacija dualne anti HER 2 blokade s kemoterapijom, nakon postizanja stabilizacije bolesti kemoterapija se prekida, a nastavlja anti HER 2 terapija, uz dodatak endokrine terapije. Prognoza je nešto bolja u hormonski ovisnih HER 2 pozitivnih tumora u odnosu na hormonski negativne dulje ukupno preživljenje i luminalnih B HER2 pozitivnih u odnosu na čiste HER 2 pozitivne tumore zabilježeno je u prvih pet godina praćenja (72). Ishodi liječenja metastatskog HER 2 pozitivnog raka ovise i o tome je li riječ o rekurentnoj bolesti ili de novo metastatskoj bolesti. Promatrajući te dvije skupine bolesnika zaključuje se da imaju različite karakteristike bolesti i duljinu preživljenja (73).

Unatoč relativno brzom razvoju novijih lijekova, problem ostaje njihova implementacija u pojedine zdravstvene sustave. S druge strane nedostaju kliničke studije koje će komparirati nove lijekove međusobno i pomoći da se u kliničkoj praksi definira optimalno sekvencioniranje liječenja. Isto tako, aktivno se ispituju i druge skupine lijekova do sada korištene u HER2 negativnom raku dojke u kombinaciji s anti HER 2 terapijom poput one s inhibitorima imunoloških kontrolnih točaka, CDK 4/6 inhibitorima, PI3K / AKT / mTOR inhibitorima (74).

## **1.9 Palijativna skrb i suportivna terapija**

Glavni cilj palijativne skrbi za osobe s metastatskom bolesti je kontrola simptoma bolesti s jedne i neželjenih posljedica liječenja s druge strane s ciljem održavanja kvalitete života. Važno je rano u tijeku liječenja metastatske bolesti prepoznati simptome bolesti i potencijalne probleme i na vrijeme uključiti palijativni tim paralelno uz specifično onkološko liječenje. U početku će palijativna komponenta biti manja od ove druge, a kako na žalost bude bolest progredirala, tako će zauzimati sve veću skrb. Važno je pristupiti bolesnici kao cjelovitoj osobi (75).

## **1.10 Prevencija raka dojke**

Dostupne metode prevencije su probir, kemoprevencija i biološka prevencija. Metastaze raka dojke uzrokuju preko 90% svih smrti od raka dojke, stoga je svrha metoda probira otkrivanje raka u ranoj fazi, dok još nije metastazirao, koji se može kirurškom i sistemskom terapijom izliječiti (76). Mamografija je radiološka metoda probira, žene u dobi od



50 do 70 godina imaju su značajno smanjenje smrtnosti od raka dojke nakon probira mamografijom, stoga su one ciljna skupina za provođenje probira (77).

Osnovna ideja kemoprevencije je korištenje lijekova u prevenciji pojave tumora. Za kemoprevenciju raka dojke najviše se istraživalo korištenje tamoksifena, selektivnog modulatora estrogenskih receptora, za koji je dokazano da smanjuje rizik od pojave invazivnog i neinvazivnog karcinoma dojke. Nekoliko istraživanja dokazalo je da se rizik pojave hormonski ovisnog raka dojke smanjuje za čak 30% nakon kemoprevencije tamoksifenom tijekom pet godina (78). Ipak, kemoprevencija tamoksifenom povećava rizik razvoja karcinoma endometrija, moždanog udara, plućne embolije i duboke venske tromboze (77). Žene koje redovito provode tjelesnu aktivnost imaju u prosjeku 25% manji rizik od raka dojke u usporedbi sa ženama koje su manje aktivne. Čimbenici okoliša poput egzogenog unosa estrogena, zlouporabe alkohola i prekomjerne konzumacije masti u prehrani mogu se izbjeći kako bi se rizik od raka dojke sveo na najmanju moguću mjeru (79).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Primarni cilj istraživanja je:

1. Prikazati preživljenje bez progresije bolesti u prvoj liniji liječenja metastatskog HER 2 pozitivnog raka dojke definirano kao vrijeme proteklo od početka liječenja prvom linijom za liječenje metastatskog HER 2 pozitivnog raka dojke do datuma prestanka liječenja prvolinijskim liječenjem bilo zbog progresije bolesti i/ili smrti.

Sekundarni ciljevi studije

1. Prikazati preživljenje bez progresije bolesti u drugoj liniji liječenja (vrijeme od datuma završetka prve linije liječenja do datuma prekida druge linije liječenja zbog progresije ili smrti).
2. Prikazati postprogresijsko preživljenje - vrijeme od datuma završetka druge linije liječenja do datuma smrti.
3. Prikazati ukupno preživljenje (vrijeme od datuma dijagnoze metastatske bolesti do datuma smrti zbog bilo kojeg razloga).

Hipoteze:

1. Preživljenje bez progresije bolesti najdulje je u prvoj liniji liječenja.
2. Duljina preživljenja bez progresije bolesti u prvoj i drugoj liniji liječenja slične su onima u registracijskim studijama.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. Organizacija studije**

Studija je retrospektivne prirode. Provedena je u Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split, a nakon odobrenja Etičkog povjerenstva navedene ustanove. Podaci su prikupljeni analizom povijesti bolesti te elektronske baze podataka te korištenjem podataka Zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju.

### **3.2. Ispitanici**

Prikupljeni su klinički podaci o zdravstvenom stanju 35 bolesnika s metastatskim HER 2 pozitivnim rakom dojke u kojih se u razdoblju od 1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2020. dijagnosticirala metastatska bolest, bilo kao inicijalno metastatska bolest ili nakon određenog intervala bez povrata bolesti, a nakon adjuvantnog liječenja. Kriteriji uključanja su dijagnosticiran metastatski rak dojke, dokazan slikovnom metodom dijagnostike i patohistološkim nalazom potvrđena HER 2 pozitivna bolest, bolesnici čije je liječenje u potpunosti provedeno u Klinici. Kriteriji isključenja su ako liječenje nije u potpunosti provedeno u Klinici, bolesnici koji su liječeni samo palijativnom radioterapijom.

### **3.3. Metode istraživanja**

Podaci su prikupljeni uvidom u medicinsku dokumentaciju bolesnika i elektroničke baze podataka Klinike za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split. U bazu podataka uvrštene su demografska i klinička obilježja bolesnica, sijela presadnica te patološke i molekularne karakteristike tumora. U analizu su uključene bolesnice koje imaju histološki potvrđenu HER 2 pozitivnu bolest i dokaz metastatske bolesti nekom od slikovnih dijagnostičkih metoda uz uvjet da su se liječile u Klinici. Bolesnice iz vanjskih ustanova koje su u Klinici bile samo prikazane na timu ili su se javile radi palijativne radioterapije, a liječe se u drugim onkološkim ustanovama, nisu uključene u analizu. Baza podataka zaključena je 15. svibnja 2021. godine.

### **3.4. Etička načela**

Plan ovog istraživanja je u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08), Zakonom o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964 – 2013 na koje upućuje Kodeks. Etičko povjerenstvo KBC-a Split je odobrilo istraživanje rješenjem broj 2181-147/01/06/M.S.-20-02.

### 3.5. Statistička analiza

U radu se koriste metode grafičkog i tabelarnog prikazivanja kojima se prezentira struktura promatranih bolesnika prema odabranim obilježjima. Upotrebom metoda deskriptivne statistike prezentiraju se srednje vrijednosti, i to aritmetička sredina i medijan, dok se kao pokazatelji odstupanja od srednjih vrijednosti koriste standardna devijacija i interkvartilni raspon. Statističku značajnost postavljena je na  $P < 0,05$ . Razlika u zastupljenosti se ispituje Hi-kvadrat testom, dok se ispitivanje razlika u trajanju ispituje T-testom. Utjecaj odabranih varijabli na preživljavanje se ispituje linearnom regresijom s F omjerom kao pokazateljem statističke značajnosti modela. Analiza se radi u statističkom softveru STATISTICA 12 (StatSoft, Hamburg, Germany).

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Obilježja bolesnika i bolesti

Analizom elektronske baze podataka i pisanih povijesti bolesti s Klinike za onkologiju i baze podataka Zavoda za patologiju pronađeno je 35 bolesnika dijagnosticiranih s metastatskim HER 2 pozitivnim rakom dojke u promatranom razdoblju.

Većina bolesnika je bila ženskog spola (N=34, 97%) (Tablica 5). Prosječna dob bolesnica pri dijagnozi je bila 60 godina (IQR=52-68) (Tablica 6).

**Tablica 5.** Podjela bolesnika prema spolu

|        |   | Spol  | Hi-kvadrat test | P*     |
|--------|---|-------|-----------------|--------|
| ženski | N | 34    |                 |        |
|        | % | 97,14 |                 |        |
| muški  | N | 1     |                 |        |
|        | % | 2,86  | 31,11           | <0,001 |

\*Hi-kvadrat test

**Tablica 6.** Dob bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze metastatske bolesti

|                                   | Prosjek | SD*   | Medijan | IQR†    |
|-----------------------------------|---------|-------|---------|---------|
| Starost na dan dijagnoze (godine) | 59,60   | 11,05 | 60      | (52-68) |

\*standardna devijacija

†interkvartilni raspon

Učestalost *de novo* metastatske bolesti u odnosu na pojavnost metastatske bolesti nakon ranijeg liječenja nije se značajno razlikovala ( $P=0,063$ ). Učestalost HER 2 pozitivnih luminalnih tumora u odnosu na HER 2 pozitivne neluminalne tumore je 2,5 puta veća, uz statistički značajnu razliku ( $P=0,011$ ). Signifikantno najčešće zastupljen je gradus III tumora, opisan u 40% bolesnika, gradus II opisan je u 34% bolesnika, u čak 25,71% bolesnica gradus tumora je nepoznat. Nijedan bolesnik nema GI tumora (Tablica 7).



**Tablica 7.** Osnovne karakteristike bolesti

|  | N  | %     | Hi-kvadrat | P*    |
|--|----|-------|------------|-------|
| <b>Inicijalno metastatska bolest</b>   |    |       |            |       |
| Ne                                     | 12 | 34,29 |            |       |
| Da                                     | 23 | 65,71 | 3,46       | 0,063 |
| <b>Imunofenotip tumora</b>             |    |       |            |       |
| Luminalni HER <sup>†</sup> 2 pozitivni | 25 | 71,43 |            |       |
| Neluminalni HER 2 pozitivni            | 10 | 28,57 | 6,43       | 0,011 |
| <b>Gradus tumora</b>                   |    |       |            |       |
| Nepoznat                               | 9  | 25,71 |            |       |
| G <sup>‡</sup> I                       | 0  | 0,00  |            |       |
| GII                                    | 12 | 34,29 |            |       |
| GIII                                   | 14 | 40,00 | 8,40       | 0,038 |

\*Hi-kvadrat test

† engl. *Human epidermal growth factor receptor 2*

‡gradus tumora

Metastatska bolest je bila jedan od osnovnih kriterija uključenja, te je analizirana učestalost koštanih i parenhimskih presadnica pri dijagnozi metastatske bolesti. Parenhimne presadnice su 2,83 puta učestalije od neparenhimnih, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje statistički značajne razlike ( $P=0,028$ ) (Tablica 8).

**Tablica 8.** Podjela ispitanika s obzirom na lokalizaciju presadnica

| Sijelo presadnica            | Ne          | Da          | Hi-kvadrat test | P*     |
|------------------------------|-------------|-------------|-----------------|--------|
| Kosti                        | 12<br>34,29 | 23<br>65,71 | 3,46            | 0,063  |
| Jetra                        | 20<br>57,14 | 15<br>42,86 | 0,71            | 0,398  |
| Pluća                        | 22<br>62,86 | 13<br>37,14 | 2,31            | 0,129  |
| Mozak                        | 33<br>94,29 | 2<br>5,71   | 27,46           | <0,001 |
| Parenhimne presadnice ukupno | 11<br>31,43 | 24<br>68,57 | 4,83            | 0,028  |

\*Hi-kvadrat test

Pri postavljanju dijagnoze 54% bolesnica je imalo jedno sijelo presadnica, 22,86% dva sijela, a ostale (22,85%) 3 i više sijela presadnica (Tablica 9).

**Tablica 9.** Broj sijela presadnica

|                        | 1  | 2 | 3 | 4 | Hi-kvadrat test | P*     |
|------------------------|----|---|---|---|-----------------|--------|
| Broj sijela presadnica | 19 | 8 | 6 | 2 | 18,14           | <0,001 |

\*Hi-kvadrat test

Bolesnice su liječene s više linija specifičnog onkološkog liječenja. U trenutku analize podataka jednu liniju liječenja je primilo 57,14% bolesnica (N=20), dok je 60% promatranih bolesnica (N=21) primilo dvije linije specifičnog onkološkog liječenja (Tablica 10).

**Tablica 10.** Podjela ispitanika prema broju primljenih terapijskih linija

| Broj linija | N  | %     | F      |
|-------------|----|-------|--------|
| 0           | 1  | 2,86  | 2,86   |
| 1           | 20 | 57,14 | 60,00  |
| 2           | 4  | 11,43 | 71,43  |
| 3           | 4  | 11,43 | 82,86  |
| 4           | 2  | 5,71  | 88,57  |
| 5           | 4  | 11,43 | 100,00 |

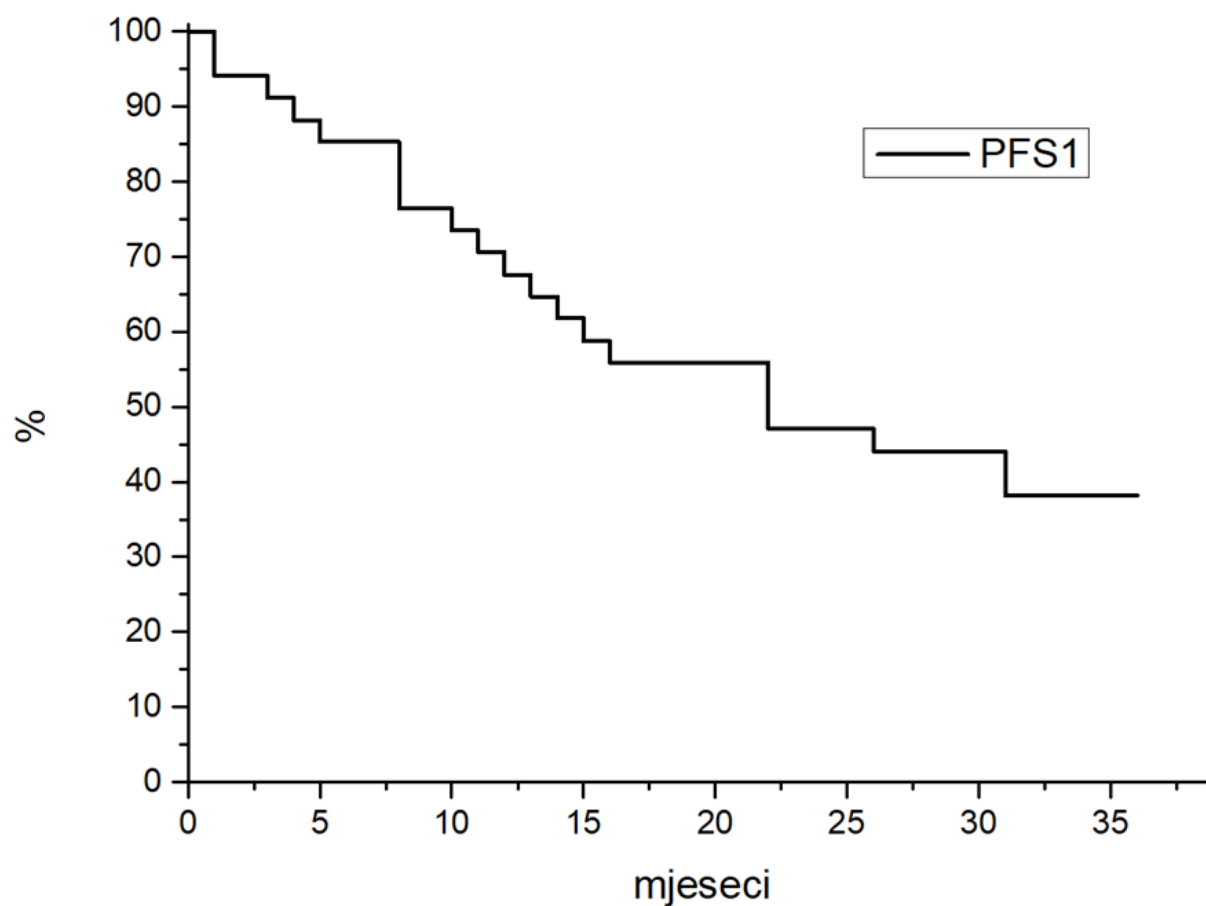
Razlozi za promjene terapijskih opcija tijekom specifičnog onkološkog liječenja su bili: biokemijska progresija, morfološka progresija, klinička progresija, smrt i ostali razlozi. Najčešći razlog prekida terapije u prvoj liniji je morfološka progresija bolesti (N=15) (Tablica 11).

**Tablica 11.** Razlozi prekida liječenja pojedinom linijom liječenja

| Razlog prekida pojedine linije liječenja | I linija | II linija | III linija | IV linija | V linija |
|--|----------|-----------|------------|-----------|----------|
| Morfološka progresija                    | 15       | 9         | 0          | 2         | 0        |
| Biokemijska progresija                   | 0        | 0         | 6          | 4         | 3        |
| Klinička progresija                      | 0        | 1         | 1          | 0         | 0        |
| Smrt                                     | 3        | 1         | 0          | 0         | 0        |
| Ostali razlozi                           | 0        | 0         | 0          | 0         | 0        |

## 4.2. Preživljenje bez progresije bolesti u prvoj liniji liječenja

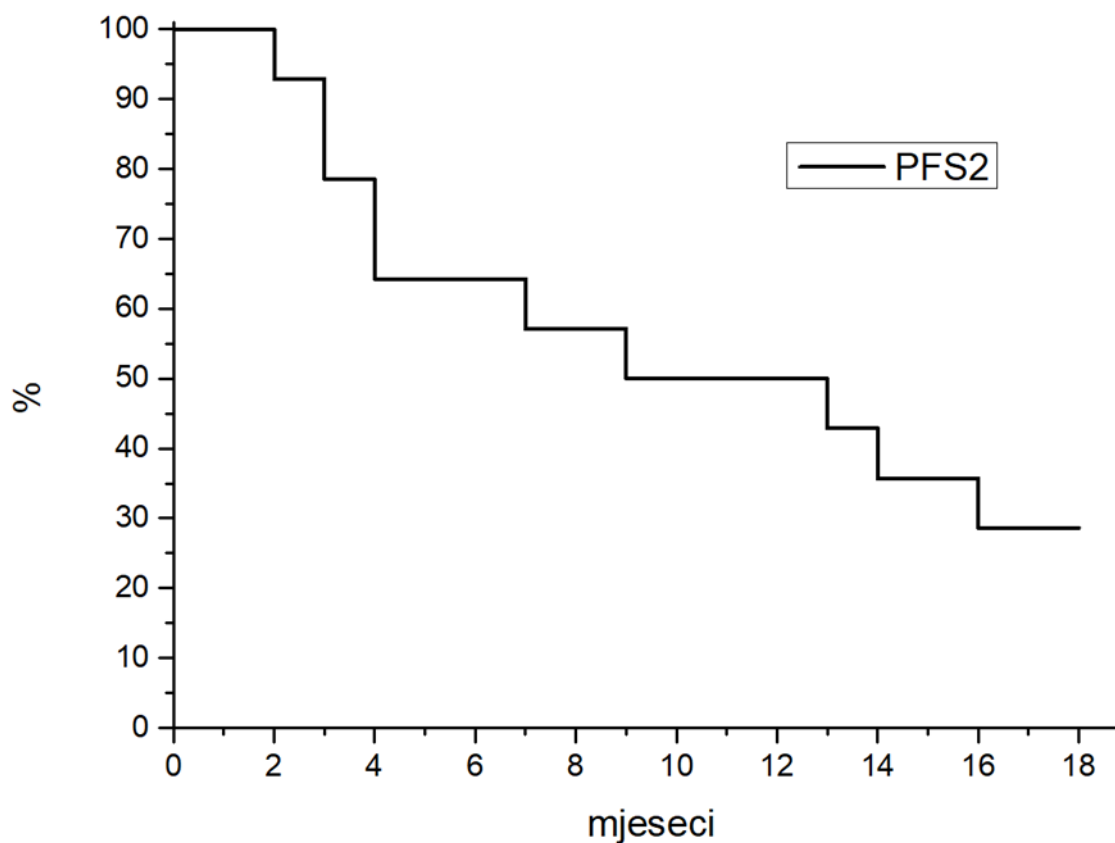
Primarni cilj ovog istraživanja je preživljenje bez progresije bolesti u prvoj liniji (engl. *Progression free survival 1*, PFS1) definirano od datuma početka liječenja prvom linijom za metastatsku bolest do datuma prekida liječenja zbog progresije bolesti, neprihvatljive toksičnosti ili smrti. Medijan preživljenja bez progresije bolesti u prvoj liniji je 21,5 mjeseci (N=34) (Slika 2).



**Slika 2.** Preživljenje bez progresije bolesti u prvoj liniji liječenja (PFS1)

### 4.3. Preživljenje bez progresije bolesti u drugoj liniji liječenja

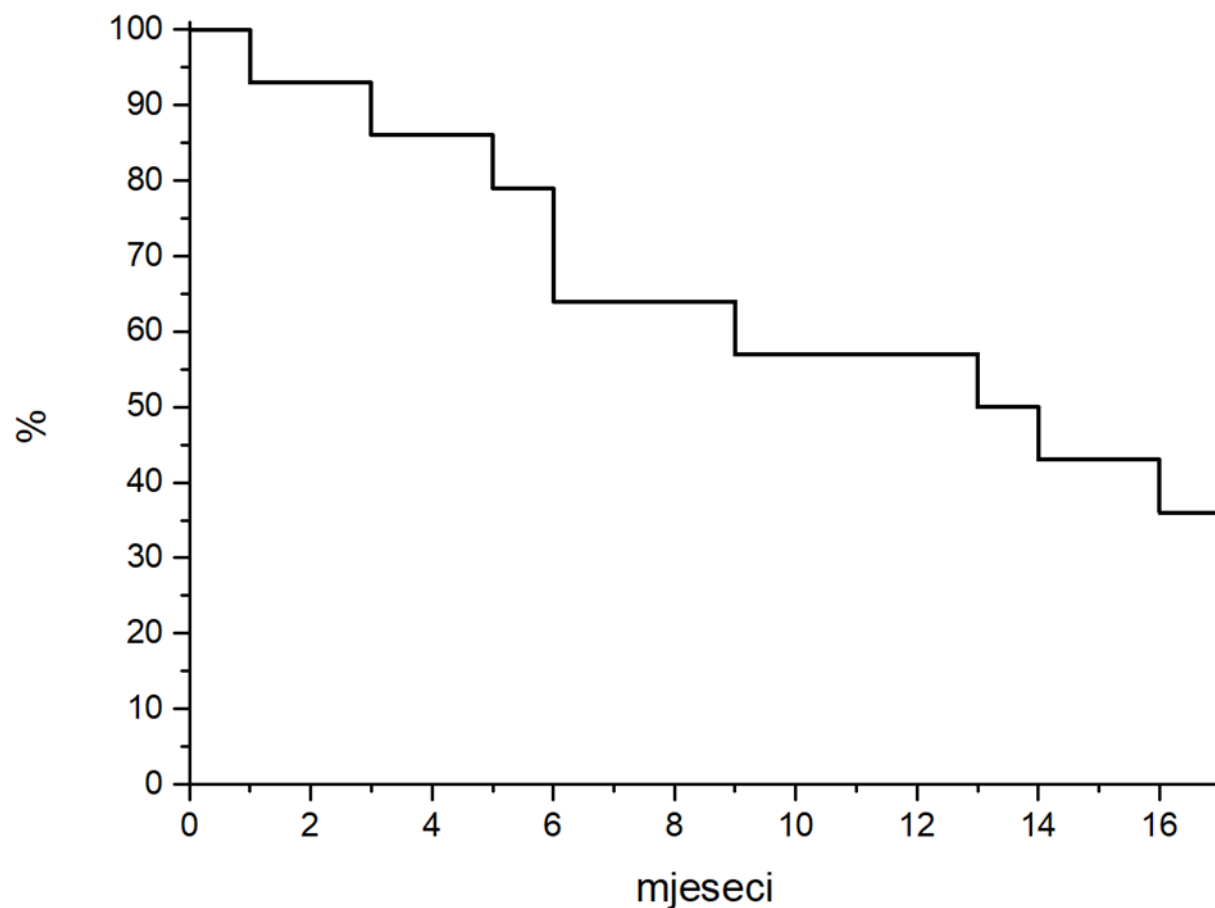
Preživljenje bez progresije bolesti u drugoj liniji (engl. *Progression free survival 2*, PFS 2) definirano od datuma početka liječenja drugom linijom za metastatsku bolest do datuma prekida liječenja navedenom linijom zbog progresije bolesti, neprihvatljive toksičnosti ili smrti. Medijan preživljenja bez progresije bolesti u drugoj liniji je 11,2 mjeseca. (U drugu liniju je ušlo 14 bolesnika dok su preostale u trenutku analize bile još u prvoj liniji liječenja). (Slika 3).



**Slika 3.** Preživljenje bez progresije bolesti u drugoj liniji liječenja (PFS2)

#### 4.4. Preživljenje nakon progresije na drugu liniju liječenja

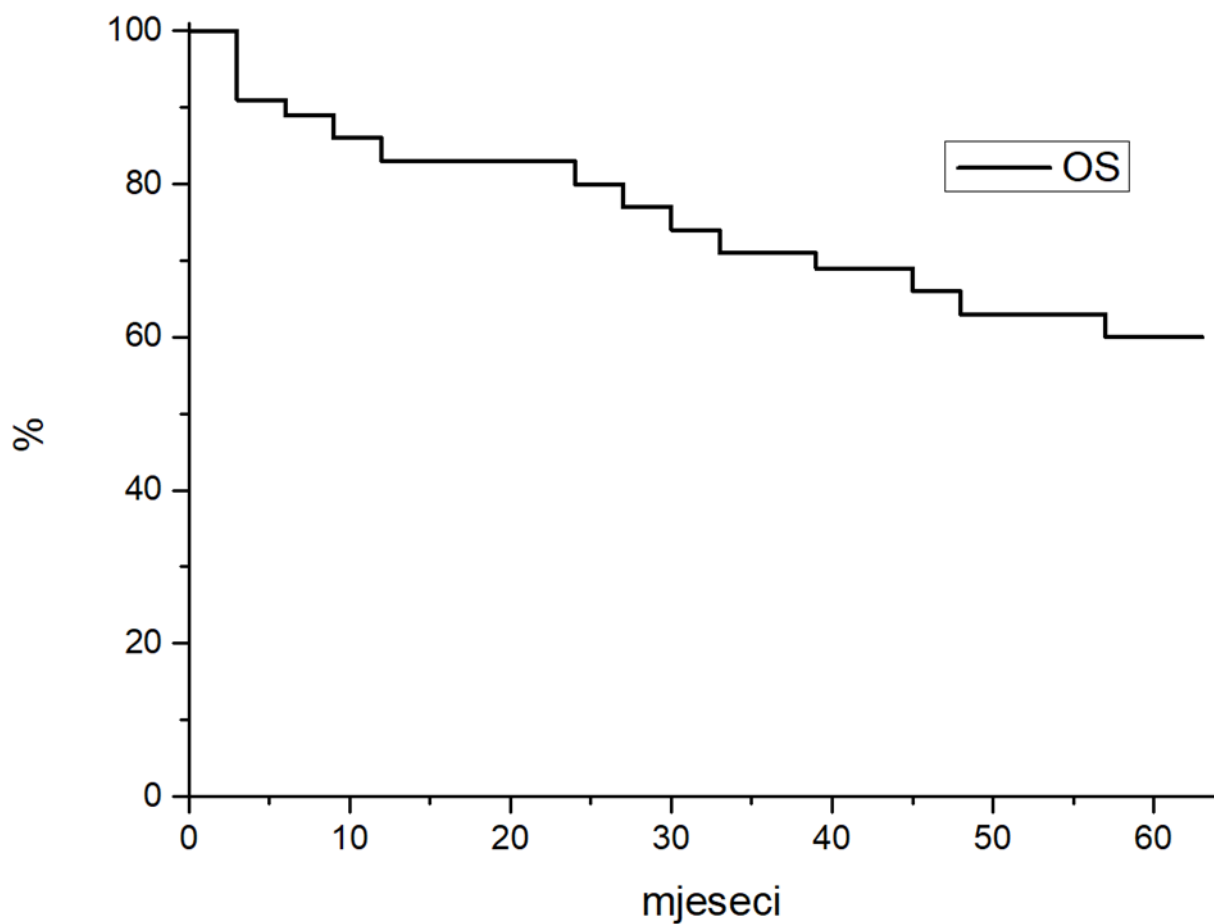
Medijan preživljenja nakon datuma progresije na drugu liniju do datuma smrti radi raka dojke ili bilo kojeg drugog uzroka. Od ukupnog broja bolesnica, njih 14 (40%) primilo je drugu liniju te je analiza ovog parametra urađena na navedenom broju bolesnica. Medijan postprogresijskog preživljenja iznosi 13 mjeseci (Slika 4).



**Slika 4.** Preživljenje nakon druge linije liječenja

#### 4.5. Ukupno preživljenje

Ukupno preživljenje je definirano od datuma dijagnoze metastatske bolesti do smrti od bilo kojeg razloga uključujući rak dojke. Na datum analize podataka, 60% bolesnica je živo te medijan ukupnog preživljenja nije dosegnut (Slika 5).



**Slika 5.** Ukupno preživljenje (OS)

## **5. RASPRAVA**

Rak dojke svojom incidencijom, prevalencijom i mortalitetom predstavlja značajan medicinski i socio-ekonomski problem kako u bogatijim tako i u siromašnijim društvima. Sve boljim poznavanjem biologije raka dojke isti se danas dijeli u nekoliko surogatnih imunofenotipova koji su veoma heterogeni po svojoj biologiji, stupnju agresivnosti, načinima i ishodima liječenja. Među agresivnije imunofenotipove pripada i HER 2 pozitivni rak dojke bilo da je luminalni ili neluminalni podtip. Sama HER 2 pozitivnost je povezana s agresivnijom biologijom bolesti i lošijim ishodima liječenja. Učestalost HER 2 pozitivnosti u raku dojke iznosi oko 15% (13). Otkriće HER 2 receptora, a potom razvoj monoklalnog protutijela trastuzumaba usmjerenog na navedeni receptor iz temelja je promijenilo tijek HER 2 pozitivnog raka dojke, najprije metastatskog, a kasnije i ranog (42, 54, 80). Dodatak trastuzumaba kemoterapiji temeljenoj na taksanima doveo je do statistički i klinički značajnog produljenja preživljenja bez progresije bolesti, potom i ukupnog preživljenja (42). Ipak, većina bolesnica vremenom razvije rezistenciju na liječenje te posljedičnu progresiju bolesti, stoga je bilo potrebno pronaći nove, potencijalno učinkovitije načine blokiranja HER 2 receptora. Tako je razvijen tirozin-kinazni inhibitor lapatinib primjenjen u kombinaciji s kapecitabinom, a nakon progresije na prvu liniju liječenja (65). Daljnjim razvojem i širenjem palete anti HER2 terapije lapatinib polako postaje opsolentan lijek. Korak dalje u razvoju liječenja metastatskog HER 2 pozitivnog raka dojke jest introdukcija pertuzumaba, monoklalnog protutijela koje inhibira dimerizaciju HER 2 s ostalim HER receptorima i tako sprječava rast i proliferaciju tumorske stanice (68). Dodatak pertuzumaba dotadašnjem prvolinijskom liječenju koje je uključivalo taksan i trastuzumab, dovodi do produljenja medijana preživljenja bez progresije bolesti (12,4 naspram 18,5 mjeseci, HR:0,62; 95% CI (0,51-0,75%,  $P<0,001$ ) (81) i ukupnog preživljenja za klinički i statistički značajnih 15,7 mjeseci (40,8 naspram 56,6 mjeseci, HR:0,64,  $P=0,0002$ ) te se danas kombinacija taksan/trastuzumab/pertuzumab smatra optimalnim prvolinijskim protokolom (56, 68, 82). U drugolinijskom liječenju, preferira se kod većine bolesnica TDM1 koji je u usporedbi s dotadašnjom terapijom izbora (kombinacija lapatinib/kapecitabin) donio poboljšanje preživljenja bez progresije bolesti (9,6 mjeseci naspram 6,4 mjeseci; HR:0,65; 95% CI (0,55-0,77;  $P<0,001$ ) i ukupnog preživljenja (30,9 mjeseci naspram 25,1 mjesec, HR:0,68; 95% CI (0,55-0,85;  $P<0,001$ ) (83).

Temeljem gore navedenih rezultata razvidno je da je došlo do značajnog poboljšanja ishoda u liječenju metastatskog HER 2 pozitivnog raka dojke sa skromnih nekoliko mjeseci uz samu kemoterapiju pa sve do skoro 5 godina uvođenjem novijih terapijskih pristupa, prije svega anti HER 2 lijekova. Ipak, bolesnice nadalje umiru od navedene bolesti te i dalje postoji



potreba za uvođenjem novih lijekova, ali i optimalnog odabira bolesnica za pojedini način liječenja. Kliničke smjernice za liječenje raka dojke danas definiraju samo prve dvije linije liječenja, a daljnji tijek je nažalost prepušten ordinarijusu u ovisnosti o dostupnosti lijekova, općem stanju bolesnice i slično. Dolazak novih lijekova anti HER 2 lijekova poput trastuzumab-derukstekana, margetuksimaba i tukatiniba dodatno će poboljšati ishode u liječenju. Ipak, optimalna primjena nije još definirana i navedeni lijekovi u većini zemalja nisu još uvijek na pozitivnoj listi regulatornih tijela.

Suvremena klinička onkologija počiva na rezultatima kliničkih studija. Ipak, uspoređujući ishode u kliničkoj praksi s rezultatima studija možemo uočiti odstupanja. Ta odstupanja u rezultatima mogu imati više uzroka. Velike studije provode se na visoko selekcioniranoj populaciji bolesnika, imaju strogo određene kriterije uključenja i isključenja. Ispitanici moraju biti dobrog općeg stanja, određene dobne skupine, bez pratećih komorbiditeta, bez psihičkih smetnji te bilo kakvih drugih parametara koji bi mogli otežati interpretaciju učinka intervencije. Za razliku od njih stvarnu populaciju bolesnika često čine osobe starije životne dobi, lošijeg općeg stanja, slabo suradljivi bolesnici, osobe s brojnim komorbiditetima. Možemo zaključiti da se u svakodnevnoj kliničkoj praksi, na vrlo heterogenoj populaciji bolesnika primjenjuju rezultati studija dobiveni na vrlo usko definiranoj populaciji ispitanika. Štoviše, svakodnevna klinička praksa susreće se s izazovima poput dostupnosti lijekova, zakonskih regulativa, razini onkološke skrbi i organizacijskim problemima.

Stoga se danas u svijetu provjeravaju rezultati iz kliničkih studija na stvarnoj populaciji bilo kroz klinička istraživanja faze IV i retrospektivne analize (84, 85, 86). Tako, provjeravajući rezultate na vlastitoj populaciji bolesnika s jedne strane provjerimo stvarnu učinkovitost ordiniranog lijeka, a s druge strane evaluiramo i kvalitetu vlastitog rada.

Imajući na umu sve gore navedeno, u ovom radu odlučili smo prikazati ishode liječenja metastatskog HER 2 pozitivnog raka dojke u realnom vremenu i uvjetima. U studiju su uključeni svi oboljeli od metastatskog HER 2 pozitivnog raka dojke kojima je dijagnoza metastatske bolesti postavljena u razdoblju od 2016. do 2020. godine, a koji su liječeni u Klinici. Najveći broj ispitanika njih 97,14% su žene (N=34), dok je 2,86% (N=1) ispitanika muškog spola, što je u skladu s učestalosti pojave raka dojke u muškaraca. Naime, 1 do 2% svih tumora dojke javlja se u muškaraca (87). Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze je 60 godina. U sličnoj studiji američkih autora prosječna dob pri postavljanju dijagnoze je 56 godina

(73). Možemo zaključiti da su osnovne demografske karakteristike naših ispitanika vrlo slične onima u literaturi. Od 35 ispitanika uključenih u ovu studiju njih 65,71% (N=23) je imalo *de novo* dijagnosticiranu metastatsku bolest, dok je 34,29% (N=12) već ranije bilo liječeno od raka dojke. Pojavnost ova dva oblika raka se razlikuje ovisno o pojedinim studijama jer su naime i one ovisne o zemlji iz koje dolaze, socioekonomskom statusu, provedenom adjuvantnom liječenju i sl. (73, 88). Visok postotak *de novo* otkrivene metastatske bolesti u ovom istraživanju može se potencijalno povezati s time da je HER 2 agresivniji oblik raka dojke koji rano daje presadnice te se prezentira kao inicijalno metastatska bolest. S druge strane niži postotak bolesnica s povratom bolesti može govoriti i o kvaliteti adjuvantnog liječenja. Promatrajući imunofenotip tumora 71,43% ispitanika (N=25) ima luminalni B HER 2 pozitivni podtip, a 28,57% (N=10) čisti HER 2 pozitivni podtip. U 40% (N=14) bolesnica opisan je GIII tumora, a GI niti u jedne, što je u skladu s karakteristikama HER 2 pozitivnih tumora koji imaju agresivniju biologiju i manje su diferencirani. I zastupljenost pojedinih imunofenotipova i gradus tumora odgovara podacima iz literature (73).

Najveći broj ispitanika, njih 54,29% (N=19) ima samo jedno sijelo presadnica. Parenhimne presadnice su prisutne kod 2,83 puta više promatranih bolesnika u odnosu na neparenhimne ( $P=0,028$ ), što je jasna karakteristika HER 2 pozitivne diseminirane bolesti.

Primarni cilj ove retrospektivne studije je prikazati preživljenje bez progresije bolesti u prvoj liniji liječenja metastatskog HER 2 pozitivnog raka dojke. Naime, cilj liječenja svake metastatske bolesti je produljenje ukupnog preživljenja uz maksimalno moguće očuvanje kvalitete života s obzirom na to da je metastatski rak dojke i danas nažalost neizlječiva bolest. Ipak, evaluirajući učinak pojedinih terapijskih mjera, većina randomiziranih kliničkih studija u kojima se istražuje metastatski rak dojke kao primarnu mjeru ishoda ima preživljenje bez progresije bolesti. Naime, mjereći navedeni parametar lakše i brže je dokazati razliku dotadašnjeg zlatnog standarda u liječenju i ispitivanog protokola. Potreban je kraći vremenski period za vidjeti učinak lijeka. Kao što je navedeno, smisao liječenja metastatske bolesti produljiti ukupno preživljenje, međutim, mjereći navedeni parametar, potrebno je s druge strane dulje vrijeme praćenja, bolesnice nakon progresije primaju više linija liječenja te se dio tog produljenja ukupnog preživljenja može pripisati i ostalim lijekovima primijenjenima u kasnijem tijeku liječenja i tako zamagliti učinak ispitivanog lijeka. Tako ukupno preživljenje, za sada najčešće bude definirano kao sekundarna mjera ishoda u kliničkim studijama. Često se duljina preživljenja bez progresije bolesti može neizravno preslikati u duljinu ukupnog preživljenja. U ovom retrospektivnom istraživanju bolesnice su bile u prvoj liniji liječenja

metastatskog HER 2 pozitivnog raka dojke liječene kombinacijom pertuzumaba, trastuzumaba i taksana (bilo docetaksel ili paklitaksel), a temeljem rezultata CLEOPATRA studije (68). U ovoj retrospektivnoj analizi medijan preživljenja bez progresije bolesti je iznosio 21,5 mjeseci. U spomenutoj registracijskoj studiji iznosio je 18,5 mjeseci za skupinu koja je primala studijsko liječenje (68). S obzirom na to da se nakon inicijalne stabilizacije bolesti, ili regresivne dinamike, ipak, nažalost razvije rezistencija tumora na provedeno liječenje te bolest progredira, liječenje se nastavlja drugom linijom specifičnog onkološkog liječenja, jasno, ako to opće stanje i laboratorijski parametri u bolesnika dozvoljavaju. Tako je današnja standardna druga linija liječenja TDM1. Učinkovitost TDM1 u drugoj liniji je mjerena kao preživljenje bez progresije bolesti 2. U vrijeme zatvaranja baze podataka 14 bolesnika od ukupno 35 je primilo ili još prima drugu liniju liječenja, dok su ostali još uvijek u tijeku prve linije te je analiza navedenog parametra napravljena na 14 navedenih bolesnika i iznosi 11,2 mjeseca. U EMILIA studiji temeljem koje je navedeno liječenje ušlo u smjernice, preživljenje bez progresije bolesti iznosilo je 9,6 mjeseci u skupini koja je primala TDM1 (89).

Nakon progresije na drugu liniju liječenja preporuke za liječenje uključuju kontinuiranu anti HER 2 blokadu uz kemoterapiju ili endokrinu terapiju (90). Odabir liječenja ovisi, među ostalim i o dostupnosti anti HER 2 terapije u daljnjim linijama liječenja u pojedinim društvima. Tako se u Hrvatskoj od anti HER 2 terapije može primijeniti lapatinib u kombinaciji s kapecitabinom, sada nakon progresije na TDM1 iako je u registracijskoj studiji navedeno liječenje primjenjivano u drugoj liniji (65). Nakon progresije na kapecitabin i lapatinib se ordinira sekvencijska kemoterapija, a za HER 2 pozitivne luminalne tumore i endokrina terapija sa skromnom učinkovitošću. S obzirom na nejednoliku kliničku praksu i relativnu nejasnoću smjernica u ovoj heterogenoj skupini bolesnika, analizirano je i postprogresijsko preživljenje koje iznosi u medijanu 13 mjeseci. Medijan ukupnog preživljenja u ovom ispitivanju nije dosegnut, naime još je 60% bolesnika živo.

Zaključno, u ovoj retrospektivnoj analizi 35 konsekutivnih bolesnika s metastatskim HER 2 pozitivnim rakom pokazano je preživljenje bez progresije bolesti u prvoj liniji komparabilno s registracijskom studijom. Ostale mjere ishoda su isto tako komparabilne s rezultatima studija. Ograničenja ove studije su retrospektivna priroda istraživanja, malen broj ispitanika i relativno kratko vrijeme praćenja. Unatoč navedenim nedostacima treba naglasiti da vrijednost ove studije proizlazi iz činjenice da je provedena na stvarnoj populaciji bolesnika koji su liječeni u realnim kliničkim uvjetima, u realnom vremenu prema smjernicama koje su u promatranom vremenskom periodu bile na snazi. U cilju što bolje evaluacije liječenja

metastatskog HER 2 pozitivnog raka dojke u našoj zemlji bilo bi dobro prikupiti podatke o liječenju navedene populacije iz svih onkoloških institucija u Republici Hrvatskoj i imati jedinstvenu onkološku mrežu. S jedne strane bi bilo moguće evaluirati stvarne učinke pojedinih lijekova ili bilo koje druge metode liječenja, a s druge strane objektivizirati i ocijeniti kvalitetu vlastite kliničke prakse.

## **6. ZAKLJUČCI**

- Nema značajne razlike između učestalosti *de novo* metastatske bolesti u odnosu na pojavnost metastatske bolesti nakon ranijeg liječenja.
- Prema imunofenotipu za 2,5 puta je veći broj HER 2 pozitivnih luminalnih tumora u odnosu na HER 2 neluminalne tumore.
- Parenhimne presadnice su prisutne kod 2,83 puta više promatranih bolesnika u odnosu na zastupljenost promatranih bolesnika bez parenhimnih presadnica.
- Bolesnice imaju najčešće samo jedno sijelo presadnica.
- Medijan preživljenja bez progresije bolesti u prvoj liniji iznosi 21,5 mjeseci.
- Medijan preživljenja bez progresije bolesti u drugoj liniji iznosi 11,2 mjeseca.
- Medijan postprogresijskog preživljenja iznosi 13 mjeseci.
- Medijan ukupnog preživljenja nije dosegnut jer je na datum analize podataka 60% bolesnica je živo.
- Najčešći razlog prekida prve i druge linije liječenja je morfološka progresija bolesti.
- Rezultati liječenja metastatskog HER 2 pozitivnog raka dojke u Klinici za onkologiju KBC-a Split u razdoblju od 2016. do 2020. godine usporedivi su s rezultatima takvog liječenja zabilježenim u suvremenoj svjetskoj literaturi.

## **7. LITERATURA**

1. Reißig D, Salvetter J. Koža i kožni derivati. U: Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A i sur. Duale Reihe Anatomija. 3. prerađeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 1273-77.
2. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Topografske regije prednje i lateralne strane prsnog koša. U: Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. str. 203-6.
3. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Female genital system and breast. U: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins basic pathology. 10. izdanje. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018. str. 736-47.
4. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Rak dojke. U: Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija. 3. obnovljeno i izmijenjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 203-13.
5. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN [Internet]. Francuska: International Agency for Research on Cancer; 2021 [citirano 29. siječnja 2021.]. Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/>
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2018. Bilten 43. Zagreb; 2020.
7. Dillon D, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. U: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the breast. 3. izdanje. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. str. 381-410.
8. da Costa Vieira RA, Biller G, Uemura G, Ruiz CA, Curado MP. Breast cancer screening in developing countries. Clinics (Sao Paulo). 2017;72:244-53.
9. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V i sur. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Breast Cancer Res. 2010;12:207.
10. Hortobagi G, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS i sur. Breast. U: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK i sur. AJCC cancer staging manual. 8. izdanje. New York: Springer; 2017. str. 589-636.



11. Jakić-Razumović J, Tomić S. Bolesti dojke. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4. preređeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 639-57.
12. Curtis C, Shah SP, Chin SF, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ i sur. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature*. 2012;486:346-52.
13. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L i sur. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015;24:26-35.
14. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63:181-7.
15. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19:403-10.
16. Truong PT, Yong CM, Abnoui F, Lee J, Kader HA, Olivotto I i sur. Lymphovascular invasion is associated with reduced locoregional control and survival in women with node-negative breast cancer treated with mastectomy and systemic therapy. *J Am Coll Surg*. 2005;200:912-21.
17. Mirza AN, Mirza NQ, Vlastos G, Singletary SE. Prognostic factors in node-negative breast cancer: a review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. *Ann Surg*. 2002;235:10-26.
18. Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Hayashi M, Arima N. Clinical significance of Ki-67 in neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer as a predictor for chemosensitivity and for prognosis. *Breast Cancer*. 2010;17:269-75.
19. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM i sur. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1183-92.
20. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M i sur. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:2817-26.

21. Fitzal F, Filipits M, Rudas M, Greil R, Dietze O, Samonigg H i sur. The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial. *Br J Cancer*. 2015;112:1405-10.
22. SgROI DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B i sur. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol*. 2013;14:1067-76.
23. Krijgsman O, Roepman P, Zwart W, Carroll JS, Tian S, de Snoo FA i sur. A diagnostic gene profile for molecular subtyping of breast cancer associated with treatment response. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133:37-47.
24. Bastien RR, Rodriguez-Lescure A, Ebbert MT, Prat A, Munárriz B, Rowe L i sur. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Med Genomics*. 2012;5:44.
25. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2016 [citirano 30. siječnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/>
26. Hortobagyi GN, Edge SB, Giuliano A. New and important changes in the TNM staging system for breast cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:457-67.
27. Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS. Treatment of breast cancer. *Am Fam Physician*. 2010;81:1339-46.
28. Arriagada R, Lê MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1996;14:1558-64.
29. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V i sur. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366:2087-106.
30. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M i sur. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer

death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378:1707-16.

31. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM i sur. National surgical adjuvant breast, bowel project. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol*. 2010;102:111-8.

32. Land SR, Kopec JA, Julian TB, Brown AM, Anderson SJ, Krag DN i sur. Patient-reported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National surgical adjuvant breast and bowel project phase III protocol B-32. *J Clin Oncol*. 2010;28:3929-36.

33. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM i sur. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:599-609.

34. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V i sur. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:546-53.

35. Hellman S. Stopping metastases at their source. *N Engl J Med*. 1997;337:996-7.

36. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;351:1451-67.

37. Smith IE, Dowsett M, Yap YS, Walsh G, Lønning PE, Santen RJ i sur. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol*. 2006;24:2444-7.

38. Yu B, Douglas N, Ferin MJ, Nakhuda GS, Crew K, Lobo RA i sur. Changes in markers of ovarian reserve and endocrine function in young women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2010;116:2099-105.

39. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, Eidtmann H, Gademann G, Zuna I i sur. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J Clin Oncol*. 2007;25:2664-70.

40. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:45-53.
41. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF i sur. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:2747-57.
42. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M i sur. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:1273-83.
43. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S i sur. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:976-83.
44. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B i sur. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol.* 2005;23:3686-96.
45. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K i sur. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1925-36.
46. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA i sur. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:514-24.
47. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, Dewar JA, Jasiówka M, Hewson N i sur. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: overall survival analysis from the phase II FIRST study. *J Clin Oncol.* 2015;33:3781-7.
48. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T i sur. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European organisation for research and treatment of cancer breast cancer cooperative group. *J Clin Oncol.* 2008;26:4883-90.
49. Miles D, Andre F, Gligorov J, Verma S, Xu B, Cameron D i sur. IMpassion131: a phase III study comparing 1L atezolizumab with paclitaxel vs placebo with paclitaxel in treatment-

naive patients with inoperable locally advanced or metastatic triple negative breast cancer (TNBC). *Cancer research*. 2018;78:4.

50. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A i sur. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:3611-9.

51. Vernieri C, Prisciandaro M, Milano M, Cona MS, Maggi C, Brambilla M i sur. Single-agent gemcitabine vs. carboplatin-gemcitabine in advanced breast cancer: a retrospective comparison of efficacy and safety profiles. *Clin Breast Cancer*. 2019;19:e306-e318.

52. Montagna E, Colleoni M. Hormonal treatment combined with targeted therapies in endocrine-responsive and HER2-positive metastatic breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919894105.

53. Brufsky A. Trastuzumab-based therapy for patients with HER2-positive breast cancer: from early scientific development to foundation of care. *Am J Clin Oncol*. 2010;33:186-95.

54. Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JH. Trastuzumab. *Oncologist*. 2011;16:800-10.

55. Maximiano S, Magalhães P, Guerreiro MP, Morgado M. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *BioDrugs*. 2016;30:75-86.

56. Sabatier R, Gonçalves A. Autorisation de mise sur le marché du pertuzumab (Perjeta®) dans les cancers du sein métastatiques HER2 positifs [Pertuzumab (Perjeta®) approval in HER2-positive metastatic breast cancers]. *Bull Cancer*. 2014;101:765-71.

57. Patel R, Bates JS. Pertuzumab in metastatic breast cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2012;3:391-4.

58. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, Cortés J, Curigliano G, Musolino A i sur.; SOPHIA study group. Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated erbb2-positive advanced breast cancer: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021;7:573-84.

59. Boyraz B, Sendur MA, Aksoy S, Babacan T, Roach EC, Kizilarlanoglu MC i sur. Trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive breast cancer. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:405-14.

60. Krop I, Winer EP. Trastuzumab emtansine: a novel antibody-drug conjugate for HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;20:15-20.

61. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P i sur. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab with taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: final results from MARIANNE. *Cancer*. 2019;125:3974-84.
62. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K i sur.; DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:610-21.
63. Nolting M, Schneider-Merck T, Trepel M. Lapatinib. *Recent Results Cancer Res*. 2014;201:125-43.
64. Duchnowska R, Loibl S, Jassem J. Tyrosine kinase inhibitors for brain metastases in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2018;67:71-7.
65. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T i sur. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2733-43.
66. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA i sur. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:597-609.
67. Saura C, Oliveira M, Feng YH, Dai MS, Chen SW, Hurvitz SA i sur.; NALA Investigators. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-Positive metastatic breast cancer previously treated with  $\geq 2$  HER2-directed regimens: phase III NALA Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:3138-49.
68. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V i sur.; CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:519-30.
69. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P i sur. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive, advanced breast cancer: primary results from the phase III MARIANNE Study. *J Clin Oncol*. 2017;35:141-8.

70. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE i sur. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol.* 2009;27:1999-2006.
71. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE i sur.; American society of clinical oncology. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32:2078-99.
72. Kolarova I, Dusek L, Ryska A, Odrazka K, Dolezel M, Vanasek J i sur. Impact of hormone receptor status on the behaviour of HER2+ breast cancer. *In Vivo.* 2020;34:3441-9.
73. Tripathy D, Brufsky A, Cobleigh M, Jahanzeb M, Kaufman PA, Mason G i sur. De novo versus recurrent HER2-Positive metastatic breast cancer: patient characteristics, treatment, and survival from the SystHERs registry. *Oncologist.* 2020;25:e214-e222.
74. Pernas S, Tolaney SM. HER2-positive breast cancer: new therapeutic frontiers and overcoming resistance. *Ther Adv Med Oncol.* 2019;11:1758835919833519.
75. Irvin W Jr, Muss HB, Mayer DK. Symptom management in metastatic breast cancer. *Oncologist.* 2011;16:1203-14.
76. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell.* 2011;147:275–92.
77. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY i sur. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13:1387-97.
78. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A i sur.; SERM Chemoprevention of breast cancer overview group. selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2013;381:1827-34.
79. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res.* 2011;186:13–42.
80. Figueroa-Magalhães MC, Jelovac D, Connolly R, Wolff AC. Treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast.* 2014;23:128-36.

81. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH i sur. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:109-19.
82. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M i sur. CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2- positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:724-34.
83. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J i sur. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367:1783-91.
84. Templeton AJ, Vera-Badillo FE, Wang L, Attalla M, De Gouveia P, Leibowitz-Amit R i sur. Translating clinical trials to clinical practice: outcomes of men with metastatic castration resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials. *Ann Oncol.* 2013;24:2972-7.
85. Sargent D. What constitutes reasonable evidence of efficacy and effectiveness to guide oncology treatment decisions? *Oncologist* 2010;15:19-23.
86. George SL. Reducing patient eligibility criteria in cancer clinical trials. *J Clin Oncol.* 1996;14:1364-70.
87. Methamem M, Ghadhab I, Hidar S, Briki R. Breast cancer in men: a serie of 45 cases and literature review. *Pan Afr Med J.* 2020;36:183.
88. Yardley DA, Kaufman PA, Brufsky A, Yood MU, Rugo H, Mayer M i sur. Treatment patterns and clinical outcomes for patients with de novo versus recurrent HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145:725-34.
89. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J i sur. 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;18:732-42.
90. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F i sur. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31:1623-49.



## **8. SAŽETAK**

**Ciljevi:** Primarni cilj je prikazati preživljenje bez progresije bolesti u prvoj liniji liječenja. Sekundarni ciljevi su: preživljenje bez progresije bolesti u drugoj liniji liječenja, postprogresijsko preživljenje te ukupno preživljenje u bolesnika s metastatskim HER 2 pozitivnim rakom dojke liječenih u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split u razdoblju od 2016. do 2020. godine, te dobivene rezultate usporediti s podacima iz dostupne svjetske literature.

**Ispitanici i postupci:** Retrospektivnom analizom iz baza podataka prikupljeni su podaci o 35 bolesnika kojima je u razdoblju od početka 2016. do kraja 2020. godine dijagnosticiran metastatski HER 2 pozitivni rak dojke, bilo kao inicijalno metastatska bolest ili nakon ranijeg liječenja raka dojke. U bazu podataka uvrštene su demografske karakteristike bolesnika te patohistološke i kliničke karakteristike tumora. Baza podataka zaključena je 15. svibnja 2021.

**Rezultati:** Nije pronađena značajna razlika između učestalosti pojavnosti *de novo* metastatske bolesti i metastatske bolesti nakon ranijeg liječenja raka dojke. Najčešći imunofenotip je HER 2 luminalni tip. Bolesnice najčešće imaju samo jedno sjelo presadnica. Značajno češće bolesnice imaju parenhimne presadnice. Medijan preživljenja bez progresije bolesti u prvoj liniji iznosi 21,5 mjeseci. Medijan preživljenja bez progresije bolesti u drugoj liniji iznosi 11,2 mjeseca. Medijan postprogresijskog preživljenja iznosi 13 mjeseci. Medijan ukupnog preživljenja nije dosegnut.

**Zaključak:** Ishodi liječenja bolesnika s metastatskim HER 2 pozitivnim rakom dojke liječenih u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split usporedivi su s rezultatima registracijskih kliničkih studija.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Treatment of metastatic HER 2 positive breast cancer at the Clinic for Oncology and Radiotherapy University Hospital of Split - retrospective analysis

**Objectives:** The primary goal is to show progression-free survival in the first line of treatment. Secondary goals are: progression-free survival in the second line of treatment, post-progressive survival and overall survival in patients with metastatic HER 2 positive breast cancer treated at the Clinic for Oncology and Radiotherapy University Hospital of Split in the period from 2016 to 2020, and obtained compare the results with data from the available world literature.

**Subjects and methods:** A retrospective analysis was done from the database collected data on 35 patients who were diagnosed with metastatic HER 2 positive breast cancer in the period from the beginning of 2016 to the end of 2020, either as an initial metastatic disease or after previous treatment for breast cancer. The database includes demographic characteristics of patients and pathohistological and clinical characteristics of tumors. The database was closed on May 15, 2021.

**Results:** No significant difference was found between the incidence of new metastatic diseases and metastatic diseases after previous breast cancer treatment. The most common immunophenotype is the HER 2 luminal type. Patients usually have only one site of metastasis. Significantly more often patients have parenchymal metastasis. The median progression-free survival in the first line is 21.5 months. The median progression-free survival in the second line is 11.2 months. The median postprogestion survival is 13 months. The median overall survival was not reached.

**Conclusion:** The treatment outcomes of patients with metastatic HER 2 positive breast cancer treated at the Clinic for Oncology and Radiotherapy, University Hospital of Split are comparable to the results of registration clinical studies.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podaci**

**Ime i prezime:** Mirela Kekić

**Datum i mjesto rođenja:** 10. srpnja 1996., Karlovac, Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa:** Zagraj 17, 47 000 Karlovac

**Mobitel:** 099 2805 334

**e-mail:** mirela.kekic10@gmail.com

**Obrazovanje:**

2011. – 2015. Gimnazija Karlovac, smjer opća gimnazija

2015. – 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program Medicina