

# Ciljana adjuvantna terapija karcinoma dojke

---

**Budija, Tea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:195130>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-21**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tea Budija**

**Ciljana adjuvantna terapija karcinoma dojke**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice pod vodstvom doc.dr.sc. Jasmine Marić Brozić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022/2023.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

DALY – *disability adjusted life years*, godine života prilagođene za nesposobnost  
BRCA1 i 2 – *breast cancer 1 i 2* (gene)  
T553 - *cellular tumor antigen p53*, Tumorski protein P53  
PTEN - *phosphatase and tensin homolog*, Homolog fosfataze i tenzina  
STK11 - *serine/threonine kinase 11*, Serin/threoninska kinaza 11  
BMI – *body mass index*, indeks tjelesne mase  
WHO - *World Health Organization*, Svjetska Zdravstvena Organizacija  
CT - *computed tomography*, kompjuterizirana tomografija  
PET - *positron emission tomography*, pozitronska emisijska tomografija  
MRI - *magnetic resonance imaging*, magnetska rezonancija  
CEA - *carcinoembryonic antigen*, karcinoembrionalni antigen  
CA 15-3 - *carcinoma Antigen 15-3*, karcinomski antigen 15-3  
IDC - *invasive ductal carcinoma*, invazivni duktalni karcinom  
ILC – *invasive lobular carcinoma*, invazivni lobularni karcinom  
IDC-NST - *invasive carcinoma of no special type*, invazivni karcinom bez specifičnog tipa  
HER - *human epidermal growth factor receptor*, receptor za humani epidermalni faktor rasta  
ER – *estrogen receptor*, receptor za estrogen  
PR – *progesterone receptor*, receptor za progesteron  
Ki-67 – marker proliferacije  
FEC/D – vrsta kemoterapije; fluorouracil, epirubicin i ciklofosfamid pa docetaxel  
EC/D – vrsta kemoterapije, epirubicin i ciklofosfamid pa docetaxel  
DFS - *Disease-Free Survival*, preživljenje bez bolesti  
OS – *Overall Survival*, ukupno preživljenje  
RFI - *relapse-free interval*, interval bez relapsa  
CI - *confidence interval*, interval pouzdanosti  
pCR - *pathologic complete response*, patološki kompletni odgovor  
EGFR – *epidermal growth factor receptor*, receptor za epidermalni faktor rasta  
ORR - *objective response rate*, objektivna stopa odgovora  
FDA - *Food and Drug Administration*, Agencija za hranu i lijekove  
FK506 – takrolimus; imunosupresiv, inhibitor kalcineurina  
CDK - *cyclin-dependent kinase*, ciklin ovisna kinaza  
QLQ - *Quality of Life Questionnaire*, upitnik o kvaliteti života  
HQoL - *Health-Related Quality of Life*, kvaliteta života povezana sa zdravljem  
PFS - *progression-free survival*, preživljenje bez progresije  
PARP - *Poly (ADP-ribose) polymerase*, poli ADP-riboza polimeraza  
SSB – *single-strand break*, jednostruki lom lanca DNA  
ADC - *antibody–drug conjugates*, konjugati protutijelo-lijek  
ADCC - *Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity*, citotoksičnost posredovana protutijelima  
CDC - *Complement-dependent Cytotoxicity*, citotoksičnost posredovana kompleментом  
CNS – *central nervous system*, središnji živčani sustav

## SADRŽAJ

SAŽETAK.....	II
SUMMARY .....	II
1. UVOD.....	1
2. EPIDEMIOLOGIJA .....	2
3. ETIOPATOGENEZA.....	4
3.1. Nepromjenjivi čimbenici.....	4
3.2. Promjenjivi čimbenici .....	5
4. DIJAGNOSTIKA .....	6
5. KLASIFIKACIJA.....	7
5.1. Histološka klasifikacija .....	7
5.2. Molekularna klasifikacija.....	7
5.3. TNM klasifikacija .....	8
6. LIJEČENJE.....	11
7. CILJANA ADJUVANTNA TERAPIJA .....	12
7.1. HER2 ciljana terapija .....	12
7.2. PI3K inhibitori .....	18
7.3. CDK4/6 inhibitori .....	20
7.4. PARP inhibitori.....	25
7.5. Konjugati protutijelo-lijek.....	29
8. ZAKLJUČAK.....	32
ZAHVALE .....	33
LITERATURA.....	34
ŽIVOTOPIS .....	42

## SAŽETAK

### Ciljana adjuvantna terapija karcinoma dojke

Tea Budija

Karcinom dojke je jedna od najčešće dijagnosticiranih malignih bolesti u svjetskoj populaciji. Incidencija se razlikuje ovisno o dobi osobe, geografskom položaju države, izloženosti rizičnim čimbenicima i dostupnim mjerama prevencije (1,2). Gotovo 70% slučajeva karcinoma dojke dijagnosticirano je u dobi od 50 i više godina. Na svjetskoj razini, stope incidencije i mortaliteta značajno su više u tranzicijskim, slabije razvijenim zemljama u odnosu na ostatak svijeta (2,3). Prema podacima Hrvatskog registra za rak, u 2020. godini zabilježeno je 2869 novih slučajeva karcinoma dojke, što ga čini najčešćim karcinomom kod žena u Hrvatskoj. (6) Među najznačajnijim čimbenicima rizika za razvoj karcinoma dojke nalaze se ženski spol, odstupanja od fizioloških razina spolnih hormona, dob starija od 50 godina, mutacije BRCA gena i pretilost (7-10). Osnovne metode postavljanja dijagnoze uključuju fizikalni pregled uz mamografiju ili ultrazvuk te patohistološku analizu uzorka dobivenog biopsijom (1, 17). Terapija karcinoma dojke ovisi o histološkom i molekularnom tipu karcinoma te TNM stadiju. Prvi korak u terapiji invazivnog karcinoma uključuje poštednu operaciju (lokalna ekscizija, lumpektomija) uz onkoplastične tehnike rekonstrukcije. Nakon provedene histološke i molekularne procjene može se primijeniti adjuvantna terapija (17,24). Jedna od opcija je ciljana adjuvantna terapija, usmjerena na karakteristične proteine stanice tumora i signalne puteve čime postiže inhibiciju proliferacije i rasta malignih stanica (25,26). Rezultati ispitivanja ciljane terapije pokazali su učinak na produljenje preživljenja i smanjenje učestalosti recidiva kod bolesnica s invazivnim karcinomom dojke. S tim ciljem, FDA je odobrila nekoliko skupina lijekova uključujući HER2 ciljanu terapiju, PI3K, CDK4/6 i PARP inhibitore (31,32). Ovaj rad prezentira rezultate dosadašnjih istraživanja učinkovitosti primjene navedenih skupina lijekova u adjuvantnom liječenju karcinoma dojke.

**Ključne riječi: invazivni karcinom dojke, adjuvantno liječenje, ciljana terapija**

## **SUMMARY**

### **Targeted adjuvant therapy for breast cancer**

**Tea Budija**

Breast cancer is one of the most frequently diagnosed malignant diseases in the world. The incidence varies depending on a person's age, geographic location of the country, exposure to risk factors, and available methods for prevention (1,2). More than 70% of breast cancer cases are diagnosed at the age of 50 and older. At the global level, incidence and mortality rates are significantly higher in transitional, less developed countries compared to the rest of the world (2,3). According to data from the Croatian Cancer Registry, 2,869 new cases of breast cancer were recorded in 2020, making it the most common cancer among women in Croatia (6). The most significant risk factors for the development of breast cancer include female sex, deviations from the physiological levels of sex hormones, age older than 50 years, BRCA gene mutations and obesity (7-10). The basic methods of diagnosis include physical examination with mammography or ultrasound and pathohistological analysis of the biopsy sample (1, 17). Breast cancer therapy depends on the histological and molecular type of cancer and the TNM stage. The first step in the treatment of invasive cancer includes a sparing operation (local excision, lumpectomy) with oncoplastic reconstruction techniques. After a histological and molecular assessment, adjuvant therapy can be applied (23,24). One of the options is targeted adjuvant therapy, aimed at the characteristic proteins of tumor cells and signaling pathways, which achieves the inhibition of the proliferation and growth of malignant cells (25,26). The results of research regarding targeted adjuvant therapy showed an effect on prolonging survival and reducing the frequency of recurrence in patients with invasive breast cancer. Because of that discovery, the FDA has approved several classes of drugs including HER2 targeted therapy, PI3K, CDK4/6 and PARP inhibitors (31,32). This paper presents the results of research on the efficiency of application of the above mentioned groups of drugs in the adjuvant treatment of breast cancer.

**Key words: invasive breast cancer, adjuvant treatment, targeted therapy**

## 1. UVOD

Karcinom dojke se razvija malignom alteracijom stanica epitelnog tkiva dojke. Pojava karcinoma češća je kod žena u dobi od 50 godina, ali može nastati i kod mlađih žena te muškaraca (1). Incidencija karcinoma dojke u značajnom je porastu u odnosu na druge maligne bolesti pa predstavlja važan javnozdravstveni problem (2,4,5). Etiopatogeneza nastanka karcinoma je složena i multifaktorijalna. Dokazan je niz nepromjenjivih čimbenika koje pojedinac ne može alterirati. Međutim, ulogu u razvoju karcinoma imaju i brojni okolišni čimbenici na koje su usmjerene najvažnije metode prevencije i redukcije rizika (1,7). Invazivni oblik karcinoma zahtjeva kirurško liječenje uz primjenu neke od metoda adjuvantne terapije. U obzir dolazi adjuvantna radioterapija te adjuvantna sustavna terapija (25,26). U posljednje vrijeme provodi se niz istraživanja s ciljem otkrivanja učinka ciljane adjuvantne terapije na smanjenje stope progresije i recidiva nakon kirurškog liječenja. FDA je odobrila trastuzumab 1998. godine čime je postao prvi odobreni lijek za ciljanu terapiju karcinoma dojke (31).



## 2. EPIDEMIOLOGIJA

Karcinom dojke prvi je po učestalosti i smrtnosti od svih zloćudnih bolesti kod žena. Također, od 2020. godine smatra se drugim najčešće dijagnosticiranim karcinomom i petim uzrokom smrti u svijetu (1,2). Stopa incidencije karcinoma dojke na svjetskoj razini je u porastu, ali je potrebno uzeti u obzir njezinu ovisnost o geografskom području, razvijenosti pojedinih država te dostupnosti metoda primarne i sekundarne prevencije (2,3).

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije za 2020. godinu, karcinom dojke dijagnosticiran je kod 2,3 milijuna žena, a zabilježeno je 685 000 smrtnih slučajeva diljem svijeta (3-5). Stope incidencije i mortaliteta značajno su više (>20 na 100 000) u tranzicijskim, slabije razvijenim zemljama ( Zapadna Afrika, Mikronezija/Polinezija i Karibi) u odnosu na ostatak svijeta. Osim toga, više od 70% svih novih slučajeva i 81% svih smrtnih slučajeva zabilježeno je u dobi od 50 i više godina. (2,4,5) Kako bi se kvantificiralo globalno opterećenje bolestima koristi se mjera koja se naziva DALY (disability-adjusted life year). DALY se temelji na godinama života koje su izgubljene zbog prijevremene smrti i godinama života koje ljudi žive s narušenim zdravljem. Iz navedenog je vidljivo da će DALY biti najveći za karcinom dojke u odnosu na ostala sijela, a taj utjecaj je najizraženiji upravo u navedenoj dobnoj skupini. Jedno od najnovijih istraživanja koje pokazuje ovaj snažni utjecaj karcinoma dojke na svjetsku populaciju objavljeno je 2022 godine. U navedenom istraživanju, iz baze podataka GLOBOCAN, uzeti su svi novootkriveni slučajevi u 2020. godini te su izračunate stope incidencije i mortaliteta. Nakon toga izračunate su i izrađene globalne demografske projekcije za 2040. godinu. Rezultati su pokazali da se predviđa porast za više od 3 milijuna novih slučajeva i 1 milijun smrtnih slučajeva godišnje do 2040. godine (5).

Podatci Hrvatskog registra za rak, objavljenog 2022. godine, u korelaciji su s podacima na svjetskoj razini. Ukupno gledajući, kod žena u Hrvatskoj, najčešće sijelo karcinoma je upravo dojka (26%) s 2869 novih slučajeva u 2020. godini. Nakon toga slijede kolon, rektum i rektosigma (13%), traheja, bronhi i pluća (10%), tijelo maternice (6%) i štitnjača (5%). Svega 0,5-1% slučajeva karcinoma dojke zabilježeno je kod muškaraca. Također, prema podacima registra, postoje razlike stope incidencije ovisno o dobi. Najviše stope zabilježene su kod žena u dobi od 45 do 50 te 65 do 70 godina (6).

Kao rezultat navedenih podataka za Hrvatsku i svijet, Svjetska zdravstvena organizacija i međunarodni partneri početkom 2021. pokrenuli su Globalnu inicijativu za rak dojke. Inicijativa ima za cilj smanjiti globalnu smrtnost od karcinoma dojke isticanjem značaja rane

dijagnostike i sveobuhvatnog liječenja karcinoma dojke koji bi trebali biti široko dostupni  
čitavoj populaciji (3,4).

### 3. ETIOPATOGENEZA

Ulogu u razvoju karcinoma dojke ima niz rizičnih čimbenika koji se mogu podijeliti u dvije osnovne skupine:

#### 3.1. Nepromjenjivi čimbenici

Budući da je 99% karcinoma dojke dijagnosticirano kod žena smatra se da je ženski spol jedan od najznačajnijih čimbenika rizika. Za razliku od muškaraca, koji pokazuju neznatnu razinu estrogena, žene imaju stanice dojke koje su vrlo osjetljive na hormone (osobito estrogen i progesteron) kao i na bilo kakve poremećaje u njihovoj ravnoteži. Iz navedenog proizlazi kako odstupanja od fizioloških razina spolnih hormona rezultiraju većim rizikom od karcinoma dojke. Učestalost je veća kod žena s ranom menarhom, kasnom menopauzom, kod žena koje nisu rodile ili su rodile nakon 30. godine te kod žena koje nisu dojile (1,7). Drugi rizični čimbenik od velikog značaja je dob starija od 50 godina. Utjecaj dobi na razvoj karcinoma dojke posljedica je hormonskih promjena u razdoblju postmenopauze (niske razine estrogena i progesterona), ali i porasta karcinogeneze u ovisnosti o vremenu. Naime, starenjem dolazi do kumulativnog učinka potencijalnih karcinogena kojima je osoba bila izložena tijekom života i koji dovode do nakupljanja velikog broja staničnih alteracija, što povećava rizik od razvoja malignih bolesti općenito (7).

Na razvoj karcinoma dojke, u 5% slučajeva, utjecaj će imati genske abnormalnosti. Pritom rizik značajno raste s povećanjem broja oboljelih srodnika u prvom koljenu, a rizik je još veći ako su pogođeni rođaci mlađi od 50 godina. (1) Dva glavna gena karakterizirana visokom penetrantnošću su BRCA1 (smješten na kromosomu 17) i BRCA2 (smješten na kromosomu 13). Mutacije navedenih gena, koji sudjeluju u popravku DNA i održavanju stabilnosti genoma, uglavnom se nasljeđuju autosomno dominantno, ali su mogući i sporadični slučajevi. Osim toga, važno je uzeti u obzir da navedene mutacije povećavaju rizik za razvoj karcinoma jajnika. Mutacija BRCA2 povećava rizik i za nastanak raka gušterače, testisa i prostate. Ostale genske mutacije koje mogu biti povezane s nastankom karcinoma dojke uključuju TP53 (Li-Fraumenijev sindrom), PTEN (Cowdenova bolest) i STK11 gen (Peutz-Jeghersov sindrom) (1,7,8).

Ostali rizični čimbenici iz ove skupine uključuju povećanu gustoću žljezdanog tkiva dojke te prethodno dijagnosticiran karcinom dojke, ali i druge nemaligne bolesti dojke (npr. atipična duktalna hiperplazija) (7,9).

### **3.2. Promjenjivi čimbenici**

Kao što je navedeno u prethodnom odjeljku, ženski spolni hormoni i promjene njihove koncentracije imaju značajan utjecaj na razvoj karcinoma dojke. Zbog toga, dugotrajna primjena kombinirane oralne kontracepcijske terapije, kao i hormonske nadomjesne terapije spadaju u čimbenike rizika (1,7).

Pretilost (BMI>30) pokreće imunološku reakciju obilježenu povećanom proizvodnjom proupalnih citokina, aktivacijom makrofaga i smanjenom funkcijom T stanica, što je najizraženije u masnom tkivu. Budući da je tkivo dojke velikim dijelom građeno upravo od masnog tkiva, vidljiva je povezanost između pretilosti i karcinoma dojke. Osim toga, karcinom dojke povezan s pretilošću ima još veću učestalost kod žena u postmenopauzi. Naime, u tom razdoblju masno tkivo postaje glavno mjesto izlučivanja estrogena što posljedično povećava incidenciju karcinoma dojke, posebice hormonski pozitivnog oblika (10).

Iz ove skupine rizičnih čimbenika još je važno istaknuti utjecaj dugotrajne konzumacije alkohola te aktivno i pasivno pušenje koji su povezani s razvojem velikog broja malignih bolesti, uključujući i karcinom dojke (11,12).

#### 4. DIJAGNOSTIKA

Osnovne metode postavljanja dijagnoze karcinoma dojke uključuju fizikalni pregled uz mamografiju ili ultrazvuk. Mamografija, kao radiografska metoda, omogućava prikaz u više projekcija primjenom rendgenskih zraka niske energije. Na taj način moguće je odrediti lokalizaciju i izgled suspektne tvorbe te prisustvo mikrokalifikata, što može ukazati na karcinom (1). Zbog toga se upravo mamografija koristi kao glavna metoda probira. WHO preporučuje organizirani mamografski probir svake 2 godine za žene s prosječnim rizikom od karcinoma dojke u dobi od 50 do 69 godina. Za žene s većim rizikom postoji konsenzus među većinom smjernica da se mamografija provodi jednom godišnje, a probir treba započeti ranije u odnosu na žene prosječnog rizika. (13,14) Ultrazvuk ima određene prednosti u odnosu na mamografiju. Metoda je jeftinija i jednostavnija za izvođenje, pogodna za prikaz promjena u tkivu dojke veće gustoće te olakšava izvođenje biopsije (1,15). Također, najnovija istraživanja pokazala su mogućnost primjene doppler ultrazvuka sa ili bez kontrasta, u dijagnostici karcinoma dojke. Navedena metoda omogućuje bolji prikaz perfuzije tkiva, neovaskularizacije i nepravilnosti u morfologiji krvnih žila što ukazuje na prisustvo angiogeneze kao obilježja zloćudnih tumora (16). Preoperativno snimanje magnetskom rezonancijom primjenjuje se u isključivanju multifokalne bolesti u mamografski gustim dojkama, posebice kod žena mlađih od 50 godina. Metoda je značajna u procjeni proširenosti bolesti i otkrivanju prisustva tumora u kontralateralnoj dojci. Osim toga, primjenjuje se kod dojki sa silikonskim implantatima te kao metoda evaluacije uspješnosti primijenjene terapije (1,17). Za konačnu potvrdu dijagnoze potrebna je patohistološka analiza uzorka uz određivanje stupnja diferencijacije tumora i statusa receptora. Uzorak za takvu analizu dobiva se citološkom aspiracijom tankom iglom ili biopsijom širokom iglom. Posljednji korak u dijagnostici podrazumijeva isključivanje metastatske bolesti primjenom metoda kao što su CT, PET-CT te scintigrafija kostiju, uz određivanje tumorskih biljega (CEA, CA15-3) (1).

## 5. KLASIFIKACIJA

### 5.1. Histološka klasifikacija

Histološka klasifikacija karcinoma dojke utemeljena je na analizi građe, vrste i broja stanica te karakteristike arhitekture suspektnog uzorka tkiva dojke. Otprilike 50% do 80% novodijagnosticiranih slučajeva karcinoma dojke naziva se invazivnim duktalnim karcinomom (IDC), a svi ostali slučajevi su klasificirani kao invazivni lobularni karcinom (ILC). IDC se zatim dijeli u nekoliko podtipova (1,18). Invazivni duktalni karcinom bez specifične vrste (IDC-NST) je najčešći i čini 40 do 75% svih invazivnih karcinoma dojke. Medularni karcinom odgovoran je za približno 5% svih slučajeva. Obično pogađa pacijente između 30 i 40 godina, a karakteristična je njegova povezanost s BRCA1 mutacijama. Metaplastični i apokrini karcinom predstavljaju približno 1% svih slučajeva. Ova skupina tumora pokazuje agresivno biološko ponašanje, a najčešće zahvaća žene u postmenopauzi. Mucinozni i tubularni karcinom čine oko 2 % slučajeva, a karakterizira ih pojava u dobi nakon 60. godina uz dobru prognozu. Posljednji histološki podtip je neuroendokrini karcinom koji čini oko 0,5% do 5% svih slučajeva karcinoma dojke i obično se javlja u starijoj dobi. Ova vrsta tumora ima karakteristike slične neuroendokrinim tumorima gastrointestinalnog trakta (18).

### 5.2. Molekularna klasifikacija

Molekularna klasifikacija karcinoma dojke posljedica je genske analize uzorka tumorskog tkiva. Osnovni tumorski markeri koji se analiziraju uključuju ekspresiju receptora za estrogen i progesteron te HER2 receptora. (19,20) Na temelju takvih sveobuhvatnih studija ekspresije gena, otkrivena su četiri osnovna molekularna podtipa (19,20):

#### 1. Luminalni A

Ovaj molekularni podtip je najčešći i obuhvaća približno polovicu novodijagnosticiranih karcinoma dojke. Imunohistokemijski profil ovog podtipa definiran je kao: ER+ ( $\geq 1\%$ ), visoka ekspresija PR-a ( $\geq 20\%$ ), HER2- ( $\leq 10\%$ ) i niske razine Ki-67 ( $< 14\%$ ). Navedeni karcinom karakterizira povoljna prognoza uz značajnu korist od endokrine terapije (20,21).

#### 2. Luminalni B

Ovaj molekularni podtip odgovoran je za otprilike 20% do 30% invazivnih karcinoma dojke. Prema imunohistokemijskom profilu može biti luminalni tip A (HER-): ER+ ( $\geq 1\%$ ), PR- ili  $< 20\%$ , HER2- ( $\leq 10\%$ ) i visoke razine Ki-67 ( $\geq 20\%$ ); ili luminalni tip B (HER2+): ER+ ( $\geq 1\%$ ), HER2+ ( $> 10\%$ ) i bilo koja razina PR-a i Ki-67. Luminalni B podtip se smatra najagresivnijim oblikom ER+ slučajeva karcinoma dojke i pacijenti često nemaju koristi od hormonske terapije zbog čega zahtijevaju dodatnu kemoterapiju (kada je HER2 +/-) ili ciljanu terapiju (kada je HER2 +) (20,21).

### 3. HER2+

Ovaj molekularni podtip predstavlja 15% do 20% novodijagnosticiranih slučajeva karcinoma dojke. Karakterizira ga visoka ekspresija HER2 ( $> 10\%$ ), negativnost za ER ( $< 1\%$ ) i PR ( $< 20\%$ ), te visoka ekspresija Ki-67 ( $> 20\%$ ). Visoka ekspresija Ki-67 ujedno znači i veći histološki gradus, visok proliferativni indeks te sklonosti metastaziranju, što dovodi do lošije prognoze u odnosu na prethodne podtipove. Međutim, sve opsežnijim istraživanjem i primjenom ciljane terapije usmjerene na HER2 receptore, kod većine pacijenata preživljenje je značajno poboljšano (20,21).

### 4. Trostruko negativni

Ovaj molekularni podtip čini od 10% do 20% svih karcinoma dojke, a najčešće se javlja kod mlađih žena s BRCA1 mutacijama. Karakterizira ga nedostatak ekspresije hormonskih receptora ER ( $< 1\%$ ) i PR ( $< 20\%$ ) te HER2 ( $\leq 10\%$ ). Zbog toga slabije reagira na sve oblike sustavne terapije te ima veći rizik od lokoregionalnih, sustavnih recidiva i pojave bolesti u kontralateralnoj dojci. (20,21)

## 5.3. TNM klasifikacija

Najnovije izdanje priručnika Američkog društva za rak (engl. American Joint Committee on Cancer - AJCC) iz 2018. godine definira TNM klasifikaciju karcinoma dojke. Glavni cilj klasifikacije je procijeniti invaziju primarnog tumora (T), zahvaćenost limfnih čvorova (N) i prisutnost distalnih metastaza (M) na temelju prethodno provedene dijagnostičke obrade. U tablicama 1-3 detaljno je prikazana navedena klasifikacija (22).

**Tablica 1. AJCC-8 klasifikacijski sustav za karcinom dojke**

T kategorija	T kriterij
Tx	Primarni tumor se ne može dokazati
T0	Nema nalaza primarnog tumora
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤20 mm u najvećem promjeru
T1mi	Tumor ≤1 mm u najvećem promjeru
T1a	Tumor >1mm, ali ≤5 mm u najvećem promjeru
T1b	Tumor >5mm, ali ≤10mm u najvećem promjeru
T1c	Tumor >10mm, ali ≤20mm u najvećem promjeru
T2	Tumor >20mm, ali ≤50mm u najvećem promjeru
T3	Tumor >50 mm u najvećem promjeru
T4	Tumor svih dimenzija koji zahvaća prsni koš i/ili kožu
T4a	Zahvaćenost prsnog koša
T4b	Ulceracije, makroskopski noduli i/ili edem kože
T4c	T3+T4
T4d	Inflamatorni karcinom

**Tablica 2. AJCC-8 klasifikacijski sustav za karcinom dojke**

N kategorija	N kriterij
Nx	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu procijeniti
N0	Nema metastaza regionalnih limfnih čvorova
N1	Pomične metastaze u ipsilateralne aksilarne limfne čvorove regije I i II
N1mi	Mikrometastaze (>0.2mm, ali <2mm)



N2	Metastaze u ipsilateralne aksilarne limfne čvorove regije I i II, koji su fiksirani ili povezani ili metastaze u ipsilateralne mamarne limfne čvorove
N2a	Metastaze u ipsilateralne aksilarne limfne čvorove regije I i II, koji su fiksirani ili povezani
N2b	Metastaze u ipsilateralne mamarne limfne čvorove
N3	Metastaze u ipsilateralne infraklavikularne limfne čvorove sa ili bez zahvaćenosti aksilarnih limfnih čvorova regije I i II ili Metastaze u ipsilateralne mamarne limfne čvorove uz zahvaćenost aksilarnih limfnih čvorova regije I i II ili Metastaze u ipsilateralne supraklavikularne limfne čvorove sa ili bez zahvaćenosti aksilarnih i marnih limfnih čvorova
N3a	Metastaze u ipsilateralne infraklavikularne limfne čvorove sa ili bez zahvaćenosti aksilarnih limfnih čvorova regije I i II
N3b	Metastaze u ipsilateralne mamarne limfne čvorove uz zahvaćenost aksilarnih limfnih čvorova regije I i II
N3c	Metastaze u ipsilateralne supraklavikularne limfne čvorove sa ili bez zahvaćenosti aksilarnih i marnih limfnih čvorova

**Tablica 3. AJCC-8 klasifikacijski sustav za karcinom dojke**

M kategorija	M kriterij
M0	Bez klinički ili radiološki dokazanih udaljenih metastaza
cM1	Klinički i radiološki dokazane udaljene metastaze
pM1	Histološki dokazane udaljene metastaze

## 6. LIJEČENJE

Odabir odgovarajuće terapije se temelji na vrsti karcinoma dojke i njegovom stadiju. Osim toga, potrebno je uzeti u obzir dob, opće zdravstveno stanje te preferencije pacijentice (23,24). U liječenju lokalne bolesti, terapija izbora uključuje poštednu operaciju kojom se uklanja tumor s malim rubom nezahvaćenog okolnog tkiva (1,24). Kako bi se smanjila vjerojatnost pojave lokalnog recidiva ili progresije u invazivni karcinom, nakon operacije, primjenjuje se adjuvantna radioterapija. Ukoliko tumor ima pozitivne estrogenske receptore, ulogu u smanjivanju rizika od lokalnog recidiva imati će adjuvantna hormonska terapija (1,24,25). Invazivni karcinom dojke karakterizira mogućnost širenja na okolno zdravo tkivo i limfne čvorove te pojava udaljenih metastaza. Zbog toga, prvi korak u terapiji invazivnog karcinoma uključuje poštednu operaciju (lokalna ekscizija, lumpektomija) uz onkoplastične tehnike rekonstrukcije za postizanje zadovoljavajućih estetskih rezultata (1,25). Nakon kirurške resekcije, obavlja se pažljiva histološka procjena resekcijskih margina. Pacijentice s pozitivnim marginama općenito zahtijevaju daljnju operaciju, a opcije uključuju re-eksciziju i mastektomiju (25,26). Osim toga, u planiranju daljnje terapije od velikog je značaja detekcija prisutnosti metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima. Metoda izbora je biopsija sentinel čvora, kojom se, uz ubrizgavanje radiofarmaka tehnecija u područje aksile, detektira sentinel limfni čvor. Sentinel limfni čvor prvo je mjesto limfne drenaže karcinoma dojke. Nakon detekcije, kirurški se odstranjuje te se obavlja patohistološka analiza kako bi se utvrdilo postojanje malignih stanica. Ukoliko maligne stanice nisu dokazane, velika je vjerojatnost da ostali limfni čvorovi nisu zahvaćeni (1,25). Nakon kirurškog liječenja i navedene obrade, ovisno o histološkom i molekularnom tipu karcinoma, planira se adjuvantna (postoperacijska) terapija. Ulogu u smanjivanju rizika za pojavu recidiva i progresije bolesti imaju adjuvantna radioterapija i adjuvantna sustavna terapija. Opcije sustavnog liječenja uključuju kemoterapiju, hormonsku terapiju te ciljanu adjuvantnu terapiju (25,26). Potrebno je uzeti u obzir kako je u određenim slučajevima, operacija karcinoma dojke moguća tek nakon smanjenja tumora. U tom slučaju primjenjuje se tzv. neoadjuvantna, odnosno prijeoperacijska sustavna terapija; najčešće kemoterapija. Kod karcinoma dojke u IV stadiju, s udaljenim metastazama, provodi se primarno sustavna terapija i palijativno liječenje (1,25,26).

## 7. CILJANA ADJUVANTNA TERAPIJA

### 7.1. HER2 ciljana terapija

HER2 je transmembranski tirozin kinazni receptor iz skupine receptora ljudskog epidermalnog faktora rasta. Do HER2 aktivacije dolazi heterodimerizacijom s epidermalnim faktorom rasta što rezultira fosforilacijom tirozina koja stimulira mitogeni odgovor. HER2 posreduje proliferaciju, diferencijaciju i preživljenje stanice te potiče angiogenezu. Kao posljedica navedenog, amplifikacija ili prekomjerna ekspresija ovog onkogenog igra važnu ulogu u razvoju i napredovanju određenih agresivnih tipova karcinoma. Dokazana je prekomjerna ekspresija u približno 20% svih karcinoma dojke (27,28). U prošlosti, HER2 pozitivan karcinom dojke bio je povezan s lošom prognozom i nižim stopama preživljenja. Otkrićem HER2 ciljne terapije ostvareno je značajno smanjenje stope progresije i recidiva bolesti te porast stope preživljenja u svim stadijima bolesti (29,30). Navedena terapija uključuje HER2 ciljana monoklona protutijela, inhibitore tirozin kinaze te njihove konjugate (27,29).

### TRASTUZUMAB

Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je trastuzumab 1998. godine čime je postao prvi odobreni lijek za ciljanu terapiju HER2 pozitivnog karcinoma dojke (31). Trastuzumab se veže na HER2 receptor, blokirajući aktivaciju signalnog puta, a time i nekontroliranu proliferaciju malignih stanica pomoću nekoliko mehanizama. Ti mehanizmi uključuju inhibiciju heterodimerizacije (HER2/HER3), homodimerizaciju HER2 receptora i cijepanje vanstanične domene receptora. Osim toga, utvrđeno je kako trastuzumab ima antitumorsko djelovanje posredovano imunološkim sustavom, stimuliranjem prirodne stanične imunosti aktivacijom NK stanica i makrofaga (31,32). Primjena trastuzumaba u ciljanoj adjuvantnoj terapiji karcinoma dojke te njegov utjecaj na prognozu i petogodišnje preživljene pacijentica predmet je niza istraživanja. U daljnjem tekstu navesti ću rezultate najnovijih istraživanja na tu temu.

PANTHER je prospektivno, randomizirano i multicentrično istraživanje koje je provedeno između veljače 2007. i rujna 2011. u Švedskoj, Njemačkoj i Austriji, a objavljeno je 2019. godine. Žene u dobi od 65 godina ili mlađe, s dijagnozom karcinoma dojke i negativnim

limfnim čvorovima, randomizirane su u omjeru 1:1. Prva skupina pacijentica primala je standardnu terapiju s 3 ciklusa (5-fluorouracil, epirubicin i ciklofosfamid) svaka 3 tjedna nakon čega slijede 3 ciklusa docetaksela svaka 3 tjedna (FEC/D). Druga skupina pacijentica primala je epirubicin i ciklofosfamid svaka 2 tjedna tijekom 4 ciklusa nakon čega slijedi docetaksel svaka 2 tjedna tijekom 4 ciklusa (EC/D). Bolesnice s HER2 pozitivnom bolešću primale su dodatno trastuzumab kao adjuvantnu terapiju u trajanju od 1 godine. Medijan praćenja bio je 5,3 godine (interkvartilni raspon 4,4-6,3 godine). Rezultati istraživanja pokazali su da je bilo 16 relapsa karcinoma dojke među pacijenticama liječenima EC/D i trastuzumabom i 26 relapsa među pacijenticama liječenima FEC/D i trastuzumabom (HR, 0,68; 95% CI 0,37-1,27; P = 0.231). Odgovarajuće stope 5-godišnjeg preživljenja iznosile su 85,3% u skupini standardne terapije i 89,1% u drugoj skupini; apsolutna razlika u 5-godišnjem preživljenju bila je 3,8% (95% CI 3,7% do 11,0 %), u korist druge skupine. Navedeno istraživanje pokazalo je značajan pozitivni utjecaj trastuzumaba na učestalost relapsa i preživljenje pacijentica s HER2 pozitivnim karcinomom dojke. Zbog toga znanstvenici ističu kako bi njegova kombinacija s EC/D kemoterapijom mogla biti terapija izbora za većinu pacijentica (33).

APT studija je multicentrično istraživanje faze II provedeno između 9. listopada 2007. i 3. rujna 2010. godine. Kriteriji za sudjelovanje uključivali su HER2 pozitivan karcinom dojke koji je morao iznositi 3,0 cm ili manje u najvećoj dimenziji, a pacijentice su morale imati bolest s negativnim limfnim čvorovima. 410 pacijenata bilo je uključeno u istraživanje, a 406 je započelo protokol standardne terapije. Adjuvantno liječenje sastojalo se od tjedne primjene paklitaksela, uz trastuzumab svaki tjedan tijekom 12 tjedana, nakon čega slijedi jednokratno trastuzumab svaka 3 tjedna. Nakon razdoblja praćenja od 6,5 godina, 7-godišnji DFS bio je 93% (95% CI 90,4 do 96,2) s četiri (1,0%) udaljena recidiva, 7-godišnji OS iznosio je 95% (95% CI 92,4 do 97,7), a 7-godišnji RFI iznosio je 97,5% (95% CI 95,9 do 99,1). Ovi dugoročni podaci podržavaju primjenu adjuvante terapije koja sadrži paklitaksel i trastuzumab kao opciju liječenja pacijentica s HER2-pozitivnim karcinomom dojke. Ovaj režim predstavlja važan korak naprijed u deeskalirajućoj terapiji za očuvanje kvalitete života uz daljnje postizanje izvrsnih rezultata za sve stadije karcinoma dojke (34).

Zbog nedostatka čvrstih dokaza o utjecaju adjuvantne primjene trastuzumaba u bolesnika s HER2 pozitivnim karcinomom dojke stadija T1abN0, 2023. godine objavljen je sustavni pregled i meta-analiza kako bi se pronašli dokazi za tu teoriju. U analizu su bile uključene intervencijske i opservacijske studije koje ispituju učinak adjuvantne primjene trastuzumaba

+/- kemoterapije u bolesnika bilo koje dobi s HER2-pozitivnim tumorima stadija T1abN0 bez obzira na status hormonskih receptora, primanje radioterapije ili hormonsko liječenje. Učinak adjuvantne primjene trastuzumaba +/- kemoterapije uspoređen je ili s nikakvim liječenjem ili samo s kemoterapijom. Rezultati od interesa bili su učinak trastuzumaba +/- kemoterapije na specifično preživljenje (BCSS), DFS, preživljenje bez udaljenog recidiva (DRFS), OS ili preživljenje bez recidiva (RFS). Pronađeno je dvanaest studija koje ispituju učinak trastuzumaba i devet kontrolnih studija bez trastuzumaba (n = 6927). Značajno poboljšani DFS (HR 0,14, p < 0,0001) i OS (HR 0,17, p = 0,011) bio je dokazan kod pacijenata koji su primali trastuzumab i kemoterapiju u usporedbi s onima bez trastuzumaba. Iz navedenog je vidljivo kako adjuvantna primjena trastuzumaba ima pozitivan utjecaj na dugoročne ishode i kod najranijih stadija HER2 pozitivnog karcinoma dojke (35).

Trajanje adjuvantne terapije trastuzumabom nije do kraja razjašnjeno te je također predmet velikog broja istraživanja. Jedno od posljednjih istraživanja proveli su Helena M Earl i sur. između 4. listopada 2007. i 31. srpnja 2015. 2045 bolesnika primalo je 12-mjesečnu terapiju trastuzumabom, a 2044 terapiju u trajanju od 6 mjeseci. Medijan praćenja bio je 5,4 godine za obje liječene skupine, tijekom kojih je došlo do preživljenja bez bolesti u 265 (13%) od 2043 bolesnika u 6-mjesečnoj skupini i 247 (12%) od 2045 pacijenata u 12-mjesečnoj skupini. 4-godišnje preživljenje bez bolesti bilo je 89,4% (95% CI 87,9–90,7) u skupini od 6 mjeseci i 89,8% (88,3–91,1) u 12-mjesečnoj skupini. 6-mjesečno liječenje trastuzumabom rezultiralo je manjim brojem pacijenata koji su prijavili teške nuspojave (373 [19%] od 1939 bolesnika naspram 459 [24%] od 1894 bolesnika, p=0,0002) ili preranog prekida zbog kardiotsičnosti (61 [3%] od 1939 bolesnika naspram 146 [8%] od 1894 bolesnika, p<0,0001) (36). Nakon toga 2021. godine objavljeni su rezultati metaanalize koja je istraživala isto pitanje. Ovaj sustavni pregled i meta-analiza nisu pokazali da je 6-mjesečno liječenje bilo inferiorno u odnosu na 12-mjesečno liječenje u poboljšanju DFS-a. Iako je utvrđena neinferiornost 6-mjesečnog adjuvantnog liječenja trastuzumabom za OS, znanstvenici iz ovog istraživanja tvrde kako bi 12-mjesečno adjuvantno liječenje trastuzumabom trebalo ostati standardna terapijska strategija (37). Zbog navedenih razlika u mišljenjima i rezultatima, potrebna su buduća klinička ispitivanja koja bi bila usmjerena na pojedine skupine pacijentica te omogućila individualni pristup svakoj od njih.

Prilikom uvođenja trastuzumaba u terapiju potrebno je, osim histološkog i molekularnog tipa karcinoma, uzeti u obzir i nuspojave te kontraindikacije. 2022. godine objavljeni su rezultati

metaanalize koja je uključila 79 randomiziranih istraživanja te omogućila usporedbu 8669 pacijenata koji su primali trastuzumab naspram 9556 pacijenata koji nisu primali trastuzumab. Time je dobiven popis 25 statistički i klinički značajnih nuspojava povezanih s trastuzumabom: nespecificirana bol, astenija, nazofaringitis, kožni poremećaji (uglavnom osip), dispepsija, parestezije, infekcije (često respiratorne), pojačano suženje, proljev, mialgija, edem (udova/periferni), vrućica, krvarenje iz nosa, srčani poremećaji, nesаница, kašalj, bol u leđima, dispneja, zimica, vrtoglavica, hipertenzija, kongestivno zatajenje srca, povećane razine aspartat aminotransferaze, gastrointestinalni problemi i dehidracija. Analiza podataka na razini pojedinačnih pacijenata sugerirala je da je mučnina češća za žene koje uzimaju trastuzumab, a koje su ER+ tj. također uzimaju hormonsku terapiju, nego za one koje su ER- i ne uzimaju hormonsku terapiju, ali nisu otkrivene druge potencijalne razlike između podskupina (38).

## **PERTUZUMAB**

Pertuzumab je drugo monoklonalno protutijelo koje se veže na suprotnu stranu HER2 receptora u odnosu na trastuzumab, čime zaustavlja heterodimerizaciju HER2 sa HER3, odgovornu za daljnju aktivaciju signalnog puta i promociju proliferacije (32,38). Na temelju rezultata niza istraživanja, prihvaćen je od strane FDA 2017. za upotrebu u kao adjuvantna terapija kod bolesnica s HER2 + karcinomom dojke s pozitivnim limfnim čvorovima te visokim rizikom recidiva (28,39).

APHINITY je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično istraživanje koje je obuhvaćalo 545 bolnica u 42 zemlje svijeta u razdoblju između studenog 2011. i kolovoza 2013. Bolesnice su nasumično raspoređene u skupine koje su primale kemoterapiju uz 1 godinu trastuzumaba i placebo ili 1 godinu trastuzumaba i pertuzumaba. Ova privremena OS analiza koja uspoređuje pertuzumab s placebom nije dosegla razinu potrebnu za statističku značajnost. Šestogodišnji OS bio je 95% u prvoj skupini naspram 94% u drugoj skupini. Kohorta s pozitivnim limfnim čvorovima pokazuje jasnu IDFS korist od pertuzumaba (HR 0,72, 95% CI 0,59 do 0,87), 6-godišnji IDFS iznosi 88% odnosno 83%. Korist se nije vidjela u kohorti s negativnim čvorovima. Ova analiza potvrđuje IDFS korist od dodavanja pertuzumaba standardnoj adjuvantnoj terapiji za bolesnice s HER2 pozitivnim karcinomom dojke uz pozitivne limfne čvorove. Bez obzira na rezultate, istraživači preporučuju novije analize uz dugotrajnije praćenje pacijentica kako bi se navedeni nalazi dodatno potvrdili (40).

Posljednjih godina sve se veća pažnja posvećuje dualnim anti-HER2 terapijama s ciljem smanjenja incidencije toksičnih reakcija i razvoja rezistencije. Zbog toga je, 2019. godine, objavljen sustavni pregled koji ocjenjuje učinkovitost i sigurnost H (trastuzumab ili trastuzumab emtanzin ± kemoterapija) + P (pertuzumab) oblika terapije u usporedbi sa samo H terapijom kod pacijenata s HER2+ karcinomom dojke. Pretražene su baze podataka u potrazi za studijama objavljenim između 2005. i 2018. godine. Utvrđeno je dvadeset i šest studija (9872 bolesnika). U adjuvantnom okruženju, H + P je značajno poboljšao pCR (OR = 1,33; 95% CI 1,08–1,63; p = 0,006). U metastatskom okruženju, H + P je značajno poboljšao PFS (HR = 0,75; 95% CI 0,68–0,84; p < 0,001]. OS nije dosegao statističku značajnost (HR = 0,81; 95% CI 0,64–1,03; p = 0,082). Analiza podskupina otkrila je da su pacijenti s HER2+/HR- koji su primali H + P pokazali najveće povećanje pCR-a. Osip, proljev, epistaksa, upala sluznice i anemija značajno su češće primijećeni s H + P nego s H, dok je mijalgija bila rjeđa (OR = 0,91; 95% CI 0,82–1,01; p = 0,072) te nije bilo značajnih razlika u kardiotsičnosti između ovih terapija (OR = 1,26; 95% CI 0,81–1,95; P = 0,309). Ova studija potvrđuje da je H + P superiorniji od H u adjuvantnom liječenju HER2+ karcinoma dojke uz manje teških oblika toksičnosti (41).

Na temelju najnovijih studija, FDA ističe značaj P013 koji je biološki proizvod vrlo sličan postojećem odobrenom izvornom lijeku (pertuzumab), bez klinički značajnih razlika u pogledu sigurnosti i učinkovitosti. Navedeni spoj istraživali su Allahyari i sur. u multicentričnom, trostruko slijepom istraživanju treće faze. Pacijentice u dobi od 18 do 70 godina s operabilnim (T2–3, N0–1, M0), lokalno uznapredovalim (T2–3, N2–3, M0 ili T4a-c, bilo koji N, M0), ili inflamatornim (T4d, bilo koji N, M0) karcinomom dojke bile su podobne za istraživanje. Ispitivani lijekovi primijenjeni su intravenski u razdoblju od 3 tjedna. Primarni cilj bio je odrediti tzv. pCR dojke (bpCR), definiran kao odsutnost invazivnih neoplastičnih stanica na mikroskopskom pregledu primarnog tumora nakon operacije i prethodne sustavne terapije. Stopa bpCR u populaciji koje je primila P013 protokol bila je 67,62% i 71,57% u referentnim skupinama lijekova. Studija je pokazala jednaku učinkovitost i usporedivu podnošljivost kod P013 u usporedbi s referentnim lijekom (pertuzumab) u žena s lokalno uznapredovalim, upalnim ili ranim HER2 pozitivnim karcinomom dojke (42).

## **NERATINIB**

Neratinib je pan-HER inhibitor druge generacije koji se ireverzibilno veže za tirozin kinazne domene HER1, HER2 i HER4 receptora čime inhibira njihovu interakciju s ATP-om te time fosforilaciju i aktivaciju receptora. Odobren je od strane FDA 2017. godine za adjuvantno liječenje HER2 + karcinoma dojke kod bolesnica koje su prethodno primile jednogodišnju adjuvantnu terapiju trastuzumabom (28,31). Osim toga, najnovija istraživanja ukazuju na učinkovitost primjene neratiniba u kombinaciji s kapecitabinom u liječenju karcinoma dojke s udaljenim metastazama, prvenstveno u središnji živčani sustav.

ExteNET je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze III dizajnirano za istraživanje primjene adjuvantne terapije neratinibom u trajanju od 1 godine u odnosu na placebo. Navedena terapija uvedena je nakon standardnog lokoregionalnog liječenja i kemoterapije uz trastuzumab. Studija je bila pokrenuta u travnju 2009. i provodila se u 40 zemalja svijeta, a rezultati su objavljeni 2021. godine. Dizajn studije sastojao se od 3 dijela: dio A, analiza primarne učinkovitosti nakon 2 godine; dio B, analiza učinkovitosti nakon 5 godina; i dio C, konačna analiza OS-a nakon 248 smrtnih slučajeva. Randomizacija je bila provedena prema utvrđenom HR statusu, rasporedu primjene trastuzumaba i statusu limfnih čvorova. Bolesnici su randomizirani (omjer 1:1) na neratinib 240 mg oralno jednom dnevno ili placebo tijekom 1 godine ili do recidiva bolesti i pojave toksičnosti. Primarna profilaksa za proljev nije bila određena protokolom, ali je primjena loperamida bila opravdana u slučaju pojave simptoma. Osim toga, bile su dozvoljene redukcije doze neratiniba u slučaju evidentnih nuspojava. Primarni cilj bio je iDFS, definiran kao vrijeme od randomizacije do pojave lokalnih ili udaljenih recidiva te smrti iz bilo kojeg razloga. Deskriptivne analize provedene su u bolesnika s HR+ karcinomom dojke koji su započeli liječenje neratinibom u manje od 1 godinu (HR+/<1-godina) i kod bolesnika koji su započeli liječenje u razdoblju većem od 1 godine (HR+/>1-godina) nakon primjene trastuzumaba. Apsolutno poboljšanje iDFS-a nakon 5 godina iznosilo je 5,1% u HR+/<1 godina (omjer rizika, 0,58; 95% CI 0,41-0,82) i 1,3% u HR+/>1 godina (omjer rizika, 0,74; 95% CI 0,29-1,84). U skupini HR+/<1 godina, neratinib je bio povezan sa značajnim poboljšanjem ukupnog preživljenja (OS) nakon 8 godina (95% CI 0,55-1,13). Neratinib je značajno poboljšao iDFS u HER2+/HR+ 1-godišnjoj populaciji, a sličan trend primijećen je u bolesnika s rezidualnom bolesti nakon neoadjuvantnog liječenja. Primjena neratiniba pokazala se efikasnom uz minimalnu pojavu toksičnosti visokog stupnja (44).



Kao što je navedeno u prethodnom istraživanju, proljev je jedna od najčešćih nuspojava primjene neratiniba. Zbog toga je, nastavno na ExteNET studiju, provedena CONTROL studija koja istražuje učinak različitih antidijaroika na proljev povezan s neratinibom. U istraživanje je uključena profilaksa loperamidom samim ili s budezonidom (kortikosteroid lokalnog djelovanja koji se koristi za upalna gastrointestinalna stanja) ili kolestipolom (žučna kiselina). Modifikacije režima doziranja neratiniba, uključujući deeskalaciju doze (DE), naknadno su ispitane. Pacijenti su bili podijeljeni u pet kohorti: sam loperamid (L), budezonid uz obavezan loperamid (BL), kolestipol uz obavezni loperamid (CL), kolestipol i loperamid po potrebi (CL-PRN) i neratinib DE. Iz konačnih rezultata vidljivo je da u nijednoj skupini nisu zabilježeni slučajevi proljeva 4. stupnja. Stope proljeva 3. stupnja bile su niže nego u prethodnoj ExteNET studiji za sve kohorte, a posebice u DE kohorti (L 31%, BL 28%, CL 21%, CL-PRN 32%, DE 15%). CONTROL studija dokazala je poboljšanu podnošljivost neratiniba dodatkom preventivne profilakse ili DE, što je smanjilo stopu, težinu, i trajanje proljeva stupnja 3 povezanog s neratinibom u usporedbi s ExteNET-om. Takvi rezultati bili su najizraženiji primjenom deeskalacije doze što bi mogla biti najbolja metoda redukcije stopa nuspojava za terapiju neratinibom (45).

## **7.2. PI3K inhibitori:**

PI3K/Akt/mTOR signalni put uključen je u brojne fiziološke funkcije te ima značajnu ulogu u modulaciji proliferacije, preživljavanja i apoptoze stanica (48,49). Tri proteinske komponente—fosfoinozimid 3-kinaza (PI3K), protein kinaza B (Akt) i cilj kompleksa rapamicina (mTOR) primarni su regulatori tog signalnog puta. Zbog toga, mutacija gena za neku od komponenata ovog signalnog puta dovodi do nekontrolirane proliferacije stanica što za posljedicu ima onkogeno djelovanje, a u podlozi je razvoja karcinoma dojke kod određenih pacijentica (32). Trenutačno postoje četiri vrste PI3K inhibitora: pan-PI3K inhibitori, uključujući buparlisib, i inhibitori PI3K specifični za izoformu, uključujući alpelisib i taselisib (50). Prema posljednjim smjernicama, predlaže se primjena PI3K inhibitora u kombinaciji s endokrinom terapijom kod bolesnica u postmenopauzi s HR-pozitivnim i HER2-negativnim karcinomom dojke koji ekspirira PI3K mutaciju, ali pod uvjetom da je prethodno primijenjena endokrina terapija (51). U posljednjim istraživanjima pokazana je najveća korist od alpelisiba, u odnosu na ostale lijekove iz skupine PI3K inhibitora.

## **ALPELISIB**

Alpelisib (BYL719) je prvi oralni PI3K inhibitor koji je odobren od strane FDA 2019. godine za HR-pozitivan, HER2-negativan uznapredovali ili metastatski karcinom dojke kod žena u postmenopauzi (52,53). Primjenjuje se prvenstveno u kombinaciji s endokrinom terapijom. Najčešća je kombinacija alpelisiba s fulvestrantom, koji je selektivni antagonist estrogenskih receptora (28,32). Niz istraživanja iz posljednjih godina potvrđuje navedenu činjenicu.

Najpoznatije i najopsežnije istraživanje vezano uz primjenu alpelisiba u terapiji karcinoma dojke je SOLAR-1 studija provedena u razdoblju između 26. srpnja 2015. i 21. srpnja 2017. godine. SOLAR-1 je randomizirano, dvostruko slijepo istraživanje faze III provedeno u 34 zemlje i 198 istraživačkih centara. U istraživanje su bili uključeni muškarci i žene u postmenopauzi koji su imali dijagnosticiran HR pozitivan, HER2-negativni karcinom dojke s dokazanom PI3K mutacijom, a prethodno su primali hormonsku terapiju. Pacijenti su stratificirani u dvije skupine na temelju statusa tumorske mutacije (PIK3CA-mutirani naspram onih bez PIK3CA-mutacije). Unutar svake skupine, pacijenti su nasumično raspoređeni u podskupinu koja je primala alpelisib s fulvestrantom te podskupinu koja je primala placebo i fulvestrant. Nakon primijenjene terapije provedene su redovite kontrole koje su uključivale imaging metode (CT,MRI) uz biokemijske i hematološke laboratorijske testove. Rezultati su pokazali da je u kohorti bolesnika s PI3K mutacijom, preživljenje bez progresije bolesti pri medijanu praćenja od 20 mjeseci iznosilo 11,0 mjeseci (95% CI 7,5 do 14,5) za skupinu koja je primala alpelisib-fulvestrant, u usporedbi s 5,7 mjeseci (95% CI 3,7 do 7,4) za skupinu koja je primala placebo-fulvestrant ( 95% CI 0,50 do 0,85;  $P < 0,001$ ). Sveukupni odgovor na terapiju među svim pacijentima u kohorti s PIK3 mutacijom bio je veći s alpelisibom i fulvestrantom nego s placebom uz fulvestrant (26,6% naspram 12,8%). Iz rezultata je vidljivo kako je ovo ispitivanje pokazalo značajno produljenje preživljenja bez progresije bolesti i veći ukupni odgovor na terapiju kombinacijom alpelisib i fulvestrant u odnosu na terapiju placebo i fulvestrant među pacijentima s PIK3CA-mutiranim, HR-pozitivnim, HER2-negativnim karcinomom dojke kod kojih je bila prisutna progresija bolesti ili su prethodno primali hormonsku terapiju (54).

Kao nadopuna ovih rezultata, 2020. godine objavljena je analiza sigurnosti primjene kombinacije alpelisiba i fulvestranta te su definirane najčešće nuspojave i njihova učestalost. Ova analiza pokazala je da su najčešće nuspojave povezane s primjenom alpelisiba

hiperglikemija, osip i proljev, a njihova pojava zabilježena je od samog početka primjene terapije. Također, utvrđeno je kako su navedene nuspojave niskog intenziteta i reverzibilne te kako ih je, pravilnom simptomatskom terapijom i prevencijom, moguće održati pod kontrolom (55).

Juric i sur. sa Massachusetts General Hospital Cancer Center objavili su studiju sa sličnim rezultatima. Provedeno je otvoreno ispitivanje faze 1b koje je istraživalo primjenu alpelisiba s fulvestrantom, a provedeno je u 10 centara u 5 zemalja. U studiju je bilo uključeno je 87 žena u postmenopauzi s PIK3CA-promijenjenim ili PIK3CA-divljim tipom ER+ karcinomom dojke koji je napredovao tijekom ili nakon antiestrogenske terapije. Studija je počela uključivati pacijente u listopadu 2010. godine, a trajala je do ožujka 2017. godine. Provedena je terapija alpelisibom jednom dnevno, uz eskalaciju doze, počevši od 300 mg, s fiksnom dozom fulvestranta od 500 mg. Primarni cilj bio je odrediti MTD (maksimalna tolerirana doza). Tijekom eskalacije doze, toksični učinci koji ograničavaju dozu prijavljeni su kod 1 pacijenta (alpelisib, 400 mg); a uključivali su proljev (stupanj 2), povraćanje, umor i smanjen apetit (stupanj 3). MTD alpelisiba u kombinaciji s fulvestrantom bio je 400 mg jednom dnevno. Ukupno gledajući, najčešće nuspojave u toj dozi bile su hiperglikemija (19 [22%]) i makulopapularni osip (11 [13%]). Medijan preživljenja bez progresije bolesti za MTD bio je 5,4 mjeseca (95% CI, 4,6-9,0 mjeseci). Navedene vrijednosti bile su bolje u bolesnika s PIK3CA-mutiranim u odnosu na nemutirani karcinom. Alpelisib plus fulvestrant pokazuje visoku efikasnost i sigurnosni profil koji se uspješno može kontrolirati kod pacijenata s ER+ uznapredovalim karcinomom dojke, a takva mogućnost je izraženija u pacijenata s PIK3CA-mutiranim karcinomima (56).

### **7.3. CDK4/6 inhibitori:**

Ciklini i CDK, kao serin/treonin kinaze, imaju ključnu ulogu u regulaciji različitih faza staničnog ciklusa te stoga imaju utjecaj na promociju proliferacije stanice. Osim toga, uključeni su i u druge stanične procese kao što su transkripcija gena, lučenje inzulina, sinteza glikogena i neuronske funkcije. U ljudskim stanicama postoji 20 CDK i 29 ciklina. CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6 i CDK7 izravno reguliraju stanični ciklus i staničnu diobu, dok CDK 7 do 11 posreduju u transkripciji gena povezanoj sa staničnim ciklusom (57,58). Aktivacija ciklina i CDK inducirana je mitogenim signalima i inhibirana aktivacijom kontrolnih točaka staničnog

ciklusa što nastaje kao odgovor na oštećenje DNA. Aktivnost CDK često je disregulirana u stanicama karcinoma, zbog čega dolazi do poremećaja staničnog ciklusa i nekontrolirane proliferacije stanica. Zloćudne tumore također karakterizira pojačana ekspresija ciklina D, putem aktivacije estrogenskog receptora koji se veže izravno na promotor CCND1, pojačavajući ekspresiju ciklina D1 i modulirajući proces mitoze (59,60). Upravo zbog takvog koordiniranog utjecaja ciklina D i CDK4/6 na regulaciju staničnog ciklusa, ti proteini postaju ciljno mjesto djelovanja niza terapijskih strategija, uključujući i CDK4/6 inhibitore (57,58). Zbog prethodno navedene povezanosti CDK signalnog puta i estrogenskih receptora, CDK4/6 inhibitori djeluju sinergistički s hormonskom, anti-estrogenskom terapijom te se primjenjuju kao opcija liječenja ER pozitivnog karcinoma dojke (61).

## **RIBOCICLIB**

Ribociclib je jedan od selektivnih inhibitora CDK4/6 dostupan za peroralnu primjenu koji je odobrila FDA 2017. godine. Odobren je kao prva linija liječenja u kombinaciji s inhibitorom aromataze kod žena u postmenopauzi s HR+ /HER2 – karcinomom dojke u ranom, ali i uznapređovalom stadiju (28,31,32).

MONALEESA-3 je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze III koje analizira učinak primjene ribocikliba uz fulvestrant u bolesnica s lokalno uznapređovalim karcinomom dojke koji primaju terapiju nakon prethodnog relapsa bolesti. Između lipnja 2015. i lipnja 2016. randomizirano je 726 pacijenata u omjeru 2:1, tako da je jedna podskupina u terapiji primila ribociclib plus fulvestrant (n = 484), a druga podskupina je primila placebo plus fulvestrant (n = 242). Evaluacija je provedena primjenom QLQ upitnika Europske organizacije za Istraživanje i liječenje raka (EORTC) kojim se procjenjuje kvaliteta života povezana sa zdravljem (HRQOL) i vrijeme do definitivnog pogoršanja bolesti od 10% (TTD). Pogoršanje od 10% u EORTC-QLQ-C30 GHS primijećeno je u 33% pacijenata u skupini koja je primila ribociclib u odnosu na 34% bolesnika u placebo (referentnoj) skupini (HR za TTD 10% = 0,81 95% CI 0,62). Slični rezultati primijećeni su za TTD 5% (HR = 0,79 95% CI 0,61) i TTD 15% (HR = 0,81 95% CI 0,60). Ovim istraživanjem znanstvenici su potvrdili kako, osim značajnog produljenja PFS-a i OS-a u usporedbi s placebom, primjena ribocikliba u kombinaciji s fulvestrantom održava visoku kvalitetu života povezanu sa zdravljem (62).

Kao nastavak prethodnog istraživanja, 2021. godine objavljena je MONALEESA-7 studija. MONALEESA-7 je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze III koje je provedeno u 188 centara u 30 zemalja. U ispitivanje su bile uključene žene u dobi od 18 do 59 godina s histološki ili citološki potvrđenim HR/HER2 karcinomom dojke koji je bio rezistentan na drugu terapiju ili uznapredovao. 672 pacijenta uključena su i randomizirana u omjeru 1:1, s 335 pacijenata raspoređenih u skupinu s ribociklibom i 337 pacijenata svrstanih u skupinu s placebom. Od toga je 87 pacijentica u skupini koja je primala ribociklib i 90 pacijentica u skupini koja je primala placebo primalo tamoksifen plus goserelin, a 248 pacijentica u skupini koja je primala ribociklib i 247 pacijentica u skupini koja je primala placebo primalo je inhibitor aromataze plus goserelin. Cilj je bio odrediti PFS i OS. Medijan OS bio je 58,7 mjeseci s ribociklibom naspram 48,0 mjeseci s placebom (omjer rizika = 0,76; 95% CI 0,61 do 0,96). Procijenjeni OS nakon 48 mjeseci bio je 60% s ribociklibom, odnosno 50% s placebom. Ribociklib u kombinaciji s hormonskom terapijom pokazivao je veći OS i PFS u odnosu na samu hormonsku terapiju za pacijentice s HR/HER2 karcinomom dojke, uključujući i one mlađe od 40 godina (63).

U skladu s rezultatima prethodnih istraživanja bili su i nalazi CompLEEment-1 studije, provedene u razdoblju od 30. studenog 2016. do 22. ožujka 2018. godine u Italiji. CompLEEment-1 je otvoreno, multicentrično ispitivanje faze 3b provedeno za procjenu ukupne sigurnosti, podnošljivosti i kliničke učinkovitosti ribocikliba u kombinaciji s letrozolom kod žena u menopauzi s HR+, HER2– karcinomom dojke, koje prethodno nisu primale hormonsku terapiju. Bolesnici su primali ribociklib u dozi od 600 mg peroralno jednom dnevno u razdoblju od 3 tjedna uz pauzu od 1 tjedan. Osim toga, bolesnici su primali letrozol jednom dnevno kontinuirano kroz ciklus od 28 dana. Od 554 bolesnika, 246 (44,4 %) je završilo liječenje. Razlozi za prekid liječenja uključivali su progresiju bolesti (PD; 36,6 %), nuspojave (AE; 11,9 %) i smrt (1,6 %). Najčešći neželjeni događaji povezani s liječenjem bili su neutropenija (73,6 %), zatim leukopenija (32,1 %), te mučnina (25,3 %). Ukupna stopa odgovora bila je 28,2 % (95 % CI 24,4 do 32,1); stopa kliničke koristi bila je 71,7 % (95 % CI 67,7 do 75,4); a medijan vremena do progresije bio je 26,7 mjeseci (95 % CI 24,8) (64).

## **PALBOCIKLIB**

Palbociklib je reverzibilni, selektivni inhibitor CDK4/6 dostupan za peroralnu primjenu (28,31). FDA je 2015. godine odobrila primjenu palbocikliba u kombinaciji s letrozolom,

inhibitorom aromataze, za bolesnice s progresijom bolesti nakon endokrine terapije. Osim toga, FDA je 2016. godine odobrila kombinaciju palbocikliba s fulvestrantom, antagonistom ER, za HR-pozitivni, HER2- negativni i uznapredovali karcinom dojke (31,32). Takva kombinirana terapija pokazala je povećano preživljenje bez progresije bolesti u usporedbi s endokrinom monoterapijom što je dokazano velikim brojem istraživanja.

PALOMA-2 je dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, multicentrično randomizirano ispitivanje faze III provedeno u periodu od veljače 2013. do srpnja 2014. godine te je obuhvatilo 666 pacijenata. Žene u postmenopauzi s dijagnozom ER/HER2 karcinoma dojke uz pojavu recidiva ili metastaza koje prethodno nisu primale sustavnu terapiju za uznapredovalu bolest ispunjavale su uvjete za sudjelovanje u ovom ispitivanju. Bolesnice (n = 666) su randomizirane u omjeru 2:1 tako da su primale 125 mg/d palbocikliba oralno u ciklusima od 4 tjedna (3 tjedna liječenja nakon kojih slijedi 1 tjedan pauze) ili odgovarajući placebo. Uz to, sve su bolesnice liječene peroralno s 2,5 mg/dan letrozola. Potrebno je uzeti u obzir kako je, na početku istraživanja, 276 (41,4 %) bolesnika imalo već postojeće gastrointestinalne poremećaje, 390 (58,6 %) mišićno-koštane poremećaje, 259 (38,9 %) metaboličke poremećaje, a 382 (57,4 %) vaskularne poremećaje. Bez obzira na takvo postojeće stanje, palbociklib plus letrozol produžili su PFS u usporedbi s placebom. Nuspojave nastale tijekom liječenja povezane s palbociklibom uz letrozol bile su umjereno izražene. PALOMA-2 studija pokazala je povoljan učinak palbocikliba na PFS i sigurnosni profil u skladu s prethodnim opažanjima, bez obzira na komorbiditete kod pacijenata (65).

Nastavno na PALOMA-2 studiju, provedena je kontrola stanja pacijenata 15 mjeseci nakon provedene terapije. Moglo se uočiti kako je kombinacija palbocikliba i letrozola nakon 15 mjeseci održala produljenje PFS u svim klinički relevantnim podskupinama i značajno odgodila potrebu za sljedećom linijom terapije. Nadalje, sigurnosni profil ostao je u skladu s prethodnim opažanjima. Također kvaliteta života je održana u cjelokupnoj populaciji i među podskupinama. Zajedno, ovi podaci potvrđuju da se palbociklib-letrozol treba smatrati važnom terapijom prve linije za bolesnike s HR+/HER2- uznapredovalim karcinomom dojke (66).

Prethodna istraživanja pokazuju značajnu učinkovitost i povoljan sigurnosni profil prilikom primjene palbocikliba s endokrinom terapijom u HR/HER2 uznapredovalom karcinomu dojke. Polazeći od takvih rezultata, provedeno je prospektivno jednokratno, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze II usmjereno na procjenu adjuvantne primjene kombinacije palbocikliba i endokrine terapije za HR+/HER2 karcinom dojke u ranom stadiju. Prihvatljivi pacijenti imali

su HR+/HER2 karcinom dojke, uključujući stadij II (T1-2N1 ili T3N0) ili stadij III. Dopušteno je primanje prethodne (neo)adjuvantne kemoterapije, uz najmanje 30 dana od završetka adjuvantne kemoterapije i/ili radioterapije s razrješenjem bilo koje povezane toksičnosti. Endokrina terapija nastavljena je standardnim doziranjem, a dodan je palbociclib u početnoj dozi od 125 mg dnevno, 3 tjedna s 1 tjednom pauze. Bolesnici su evaluirani svaka 4 tjedna tijekom prva 3 mjeseca, zatim svakih 8 tjedana kroz 1. godinu i svakih 12 tjedana kroz 2. godinu. Sveukupno, 162 bolesnika započelo je liječenje palbociklibom; više od polovice imalo je stadij III bolesti (52%) i većina je primala prethodnu kemoterapiju (80%). Ukupno 102 bolesnika (63%) završila su dvogodišnje liječenje palbociklibom. 50 pacijenata rano je prekinulo liječenje zbog razloga povezanih s protokolom (31%, 95% CI 24% do 39%,  $P = 0,001$ ), a 10 ih je prekinulo liječenje zbog razloga koji nisu povezani s protokolom. Stope toksičnosti povezane s palbociklibom bile su u skladu s metastatskim iskustvom i nije bilo slučajeva febrilne neutropenije. Devedeset i jednom bolesniku (56%) bilo je potrebno barem jedno smanjenje doze. Zaključno, adjuvantno liječenje palbociklibom izvedivo je u ranom stadiju karcinoma dojke, s visokim udjelom pacijenata koji mogu završiti dvogodišnju terapiju uz prihvatljiv sigurnosni profil (67).

### **ABEMACIKLIB**

Abemaciclib je selektivni inhibitor CDK4/6 koji inhibira komplekse CDK4/ciklin D1 i CDK6/ciklin D1. Abemaciclib specifično djeluje kao kompetitivni inhibitor na ATP-vezujućoj domeni CDK4 i CDK6. (31,32) Odobren je od strane FDA 2017.godine za liječenje žena u postmenopauzi s HR+, HER2- uznapredovalim karcinomom dojke, uz mogućnost primjene kao monoterapija ili uz hormonsku terapiju (28). Razlikuje se od drugih lijekova iz skupine CDK4/6 inhibitora prema najčešćim nuspojavama. Abemaciclib je povezan s višom stopom neutropenije bilo kojeg stupnja i proljevom 3-4 stupnja (68).

neoMONARCH je multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje faze II koje istražuje biološke učinke dvotjednog liječenja abemaciclibom u kombinaciji s anastrozomom za žene u postmenopauzi s ranim stadijem HR+/HER2- karcinoma dojke. Randomizacija je provedena prema statusu progesteronskih receptora (PR) i veličini tumora. Ukupno 224 žene bile su uključene i nasumično raspoređene da primaju dvotjednu uvodnu terapiju abemaciclibom uz anastrozol ( $n = 74$ ), monoterapiju abemaciclibom ( $n = 76$ ) ili monoterapiju anastrozomom ( $n = 74$ ). Klinički, radiološki i patološki odgovori, kao i sigurnosni profili procijenjeni su nakon 16

tjedana terapije. U skupinama koje su dobile abemaciclib, veći broj pacijenta postigao je potpunu inhibiciju staničnog ciklusa (58%/68% naspram 14%,  $P < 0,001$ ). Na kraju liječenja, nakon 2 tjedna uvodne terapije i 14 tjedana kombinirane terapije, 46% pacijenata postiglo je radiološki odgovor, s patološkim potpunim odgovorom uočenim u 4%. Najčešće nuspojave svih stupnjeva bile su proljev (62%), zatvor (44%) i mučnina (42%). neoMONARCH studija je pokazala pozitivan profil koristi i rizika za abemaciclib u kombinaciji s anastrozomom u bolesnika s HR+/HER2- karcinomom dojke, pokazujući biološku i kliničku aktivnost u različitim podtipovima karcinoma dojke, uključujući tumore visokog stadija (69).

nextMonarch studija je randomizirano, otvoreno ispitivanje faze 2 koje analizira učinak abemacicliba u kombinaciji s tamoksifenom za liječenje HR+, HER2- karcinoma dojke u žena u dobi od  $\geq 18$  godina. Svi uključeni pacijenti imali su progresiju bolesti tijekom ili nakon hormonske terapije i primili su  $\geq 2$  prethodna režima kemoterapije. Pacijenti koji ispunjavaju uvjete nasumično su raspoređeni u omjeru 1:1:1. Prva podskupina primala je kombiniranu terapiju abemacicliba s tamoksifenom (A + T), druga skupina primala je monoterapiju abemaciclibom 150 mg dnevno (A-150), a treća skupina primala je monoterapiju abemaciclibom 200 mg (A-200). Randomizacija je provedena na temelju prisutnosti jetrenih metastaza i prethodne terapije tamoksifenom. Tumori su procijenjeni primjenom CT-a ili MRI unutar 4 tjedna prije randomizacije i u svakom drugom ciklusu nakon toga. Procjena sigurnosti pri svim posjetima uključivala je vitalne znakove, fizikalni pregled, laboratorijske testove i procjenu nuspojava. Medijan praćenja bio je 27,2 mjeseca. Medijan OS bio je 24,2 mjeseca u skupini A + T, 20,8 mjeseci u skupini A-150 i 17,0 mjeseci u skupini A-200. Rezultati PFS-a i ORR-a nakon 24 mjeseca bili su u skladu s primarnom analizom. Sigurnosni profil odgovarao je prethodnim izvješćima. Dodavanje tamoksifena abemaciclibu rezultiralo je dužim OS-om u usporedbi s monoterapijom abemaciclibom. Iz ovih rezultata može se zaključiti kako, uz kombinaciju abemaciclib plus anastrozol, i kombinacija s tamoksifenom potencijalno može biti učinkovita opcija liječenja za pacijente koji prethodno nisu bili na terapiji inhibitorima CDK 4/6 ili ne podnose druge oblike endokrine terapije (70).

#### **7.4. PARP inhibitori:**

Pogreške u replikaciji i putevima popravka DNA često su obilježja patologije karcinoma. Zdrave stanice održavaju genomski integritet braneći se od oštećenja DNA pomoću nekoliko mehanizama. Jedan od njih je i popravak jednostrukih prekida lanca DNA (SSB) koji uključuje



aktivnost PARP enzima. (28,31) Aktivacija PARP, koja ima ključnu ulogu u popravljanju SSB-ova, jedan je od najranijih odgovora na oštećenje DNA u ljudskim stanicama. PARP se veže na oštećenu regiju DNA pomoću SSB-ova, a polimer ADP-riboze koji je ovdje sintetiziran posreduje u aktivaciji enzima za popravak DNA u oštećenoj regiji. Suzbijanje PARP katalitičke aktivnosti s PARP inhibitorima blokira stvaranje ADP-riboznih polimera u SSB regiji, što onemogućava stvaranje kompleksa za popravak oštećenja DNA. Nepopravljena oštećenja DNA na posljetku se akumuliraju i uzrokuju smrt stanice (71). Iz navedenog proizlazi kako su PARP inhibitori učinkoviti kod karcinoma s oslabljenom sposobnošću popravka prekida DNA, poput onih s nedostatkom popravka homologne rekombinacije (HRR). BRCA1 i BRCA2 proteini su kritično važni u HRR putu i popravku oštećenja DNA općenito. Nedostatak bilo kojeg od ova dva proteina rezultira neučinkovitom aktivacijom mehanizama popravka DNA (28,31). Zbog toga, tipovi karcinoma dojke koji su povezani s BRCA1/2 mutacijama imaju biološke značajke koje uzrokuju potencijalnu osjetljivost na agense koji oštećuju DNA, uključujući PARP inhibitore. Trenutno postoje četiri PARPi odobrena od strane FDA: olaparib, rucaparib, niraparib i talazoparib. Olaparib i talazoparib odobreni su za bolesnice s karcinomom dojke (72).

## **OLAPARIB**

Olaparib (AZD2281) je oralno aktivan, kompetitivni inhibitor NAD<sup>+</sup> na katalitičkom mjestu PARP1 i PARP2 (31,73). Prvotno je bio odobren od strane FDA 2014.godine, za liječenje pacijenata s uznapredovalim karcinomom jajnika s dokazanom BRCA1/2 mutacijom, koji su prethodno bili liječeni s tri ili više linija kemoterapije. Nakon toga, FDA je 2018. godine odobrila olaparib za liječenje bolesnica s karcinomom dojke s dokazanim BRCA mutacijama, koje su prethodno liječene neoadjuvantnom ili adjuvantnom kemoterapijom (28,32).

OlympiA je prospektivno, multicentrično, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje koje je imalo za cilj dokazati pretpostavku da je olaparib učinkovit kao adjuvantna terapija za pacijente s karcinomom dojke povezanim s BRCA1 ili BRCA2 mutacijama, a koji imaju visok rizik od recidiva unatoč standardnoj lokalnoj i sustavnoj terapiji. Ukupno je randomizirano 1836 pacijenata. Pacijenti su nasumično raspoređeni u omjeru 1:1, u skupinu koja je primala olaparib te skupinu koja je primala placebo oralno dva puta dnevno tijekom 52 tjedna. Bolesnici su

stratificirani prema statusu hormonskih receptora (pozitivan ili negativan) i datumu prethodne kemoterapije. Nakon randomizacije, provedeni su fizikalni pregledi svaka 4 tjedna tijekom 24 tjedna, a zatim svaka 3 mjeseca do 2. godine, svakih 6 mjeseci u 3. do 5. godini i nakon toga jednom godišnje. Pacijentice su također bile podvrgnute mamografiji i magnetskoj rezonanciji dojki na godišnjoj bazi. Rezultati dobiveni s medijanom praćenja od 2,5 godine pokazali su da je trogodišnje preživljenje bez invazivne bolesti iznosilo 85,9% u skupini koja je primala olaparib i 77,1% u skupini koja je primala placebo (95% CI 4,5 do 13,0,  $P < 0,001$ ). Trogodišnje preživljenje bez udaljene bolesti bilo je 87,5% u skupini koja je primala olaparib i 80,4% u skupini koja je primala placebo (95% CI 3,0 do 11,1;  $P < 0,001$ ). Olaparib je bio povezan s manjim brojem smrtnih slučajeva od placeba (59, odnosno 86). Podaci o sigurnosti bili su u skladu s ranije dokazanim nuspojavama olapariba, bez dodatnih ozbiljnih nuspojava ili nuspojava od posebnog interesa. Navedenim rezultatima, OlympiA studija pokazala je da adjuvantna primjena olapariba može, uz očuvan sigurnosni profil, značajno smanjiti rizik od recidiva i spriječiti napredovanje do metastatske bolesti kod bolesnica s visokorizičnim ranim karcinomom dojke i dokazanim BRCA1 ili BRCA2 mutacijama (73).

Osim monoterapije olaparibom, sve više se istražuje i mogućnost njegove kombinacije s drugim oblicima ciljane terapije. 2022. godine objavljena je studija koja izvješćuje o sigurnosti i preliminarnim dokazima o učinkovitosti olapariba u kombinaciji s alpelisibom u bolesnika s trostruko negativnim karcinomom dojke ili BRCA dokazanom mutacijom. Olaparib i alpelisib primjenjivani su oralno u obliku tableta u ciklusima od 28 dana. Planirane su četiri razine doze: početna razina doze alpelisiba 250 mg jednom dnevno plus olaparib 100 mg dva puta dnevno (razina doze 0); alpelisib 250 mg jednom dnevno plus olaparib 200 mg dva puta dnevno (razina doze 1); alpelisib 300 mg jednom dnevno plus olaparib 200 mg dva puta dnevno (razina doze 2); i alpelisib 200 mg jednom dnevno plus olaparib 200 mg dva puta dnevno (razina doze 3). Liječenje se nastavilo do progresije ili neprihvatljive toksičnosti. Nakon odgovarajućeg perioda praćenja i evaluacije dokazano je da su najčešći štetni događaji stupnja 3-4 povezani s liječenjem bili hiperglikemija (18%) i osip (12%). ORR je bio 18%, a 59% je imalo kontrolu bolesti. Medijan trajanja odgovora bio je 7,4 mjeseca. Iako su zaključci ograničeni malim brojem pacijenata, kombinacija je pokazala aktivnost u populaciji koja je prethodno intenzivno liječena, sa stopama odgovora i kliničke koristi od 18% odnosno 35%. Na temelju ovih preliminarnih kliničkih podataka o primjeni ove kombinacije i kod BRCA negativnog karcinoma, opravdana su daljnja istraživanja koja bi takvu hipotezu dodatno potvrdila (74).

## TALAZOPARIB

Talazoparib (BMN 673) je oralno aktivan, kompetitivni inhibitor na katalitičkim mjestima PARP1 i PARP2. Odobren je od strane FDA 2018. godine, za liječenje odraslih bolesnika s HER2 negativnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke sa suspektnim ili dokazanim BRCA mutacijama zametne linije (32).

EMBRACA, ispitivanje faze 3, uspoređivalo je učinkovitost i sigurnost talazopariba sa standardnom kemoterapijom po izboru liječnika za liječenje lokalno uznapredovalog karcinoma dojke u bolesnika s BRCA1/2 mutacijom. Pacijentice koje su zadovoljavale kriterije imale su najmanje 18 godina te, ili lokalno uznapredovali karcinom dojke koji nije bio u potpunosti odstranjen kurativnom terapijom, ili karcinom dojke uz dokazanu BRCA mutaciju. Pacijentice su bile podvrgnute randomizaciji sa stratifikacijom prema broju prethodnih režima citotoksične kemoterapije za uznapredovalu bolest (0 u odnosu na 1 do 3), statusu hormonskih receptora (trostruko negativan u odnosu na pozitivan na hormonski receptor) i postojanje metastaze u SŽS (da ili ne). Bolesnice koje su primale talazoparib primale su dozu od 1 mg peroralno jednom dnevno kontinuirano. Laboratorijske vrijednosti praćene su svaka 3 tjedna. Standardna terapijska skupina primala je kemoterapiju specificiranu protokolom (kapecitabin, eribulin, gemcitabin ili vinorelbin) u kontinuiranim ciklusima od 21 dan. Primarni cilj bilo je preživljenje bez radiološke progresije, a pacijenti su bili podvrgnuti radiološkom snimanju (CT, MRI i nuklearno-medicinsko snimanje kostiju) na početku, svakih 6 tjedana do 30. tjedna, a zatim svakih 9 tjedana. Medijan preživljenja bez progresije bio je značajno duži u skupini koja je primala talazoparib nego u skupini koja je primala standardnu terapiju (8,6 mjeseci naspram 5,6 mjeseci; omjer rizika za progresiju bolesti ili smrt, 0,54; 95% CI 0,41 do 0,71;  $P < 0,001$ ). Privremeni srednji omjer rizika za smrt bio je 0,76 (95% CI 0,55 do 1,06;  $P = 0,11$ ). Stopa objektivnog odgovora bila je veća u skupini koja je primala talazoparib nego u skupini koja je primala standardnu terapiju (62,6% naspram 27,2%; omjer izgleda, 5,0; 95% CI 2,9 do 8,8;  $P < 0,001$ ). Hematološki štetni događaji stupnja 3-4 (prvenstveno anemija) javili su se u 55% bolesnika koji su primali talazoparib i u 38% bolesnika koji su primali standardnu terapiju; nehematološke nuspojave stupnja 3 pojavile su se u 32% odnosno 38% bolesnika. Među pacijenticama s karcinomom dojke i mutacijom BRCA1/2 zametne linije, talazoparib je pokazao značajnu prednost u odnosu na

standardnu kemoterapiju u pogledu preživljenja bez progresije bolesti, a s time u skladu bili su i ishodi prijavljeni od strane samih pacijenata (75).

### **7.5. Konjugati protutijelo-lijek:**

Konjugati protutijela i lijeka (ADC) su molekule koje se sastoje od rekombinantnog monoklalnog protutijela kovalentno vezanog za citotoksični lijek preko sintetske poveznice. Takvom strukturom ADC kombiniraju prednost protutijela u sposobnosti vezivanja na specifične mete i citotoksičnu sposobnost kemoterapijskog lijeka. Stabilna poveznica između protutijela i citotoksičnog lijeka ključna je za integritet konjugata u cirkulaciji (76). Osnovni mehanizam aktivacije uključuje vezanje protutijela na tumorski antigen na površini stanice, nakon čega slijedi internalizacija ADC-a i lizosomska degradacija. Navedeni proces rezultira otpuštanjem aktivnog citotoksičnog agensa u citoplazmu što rezultira smrću tumorskih stanica. Neki konjugati također induciraju staničnu citotoksičnost ovisnu o antitijelima (ADCC) i citotoksičnost ovisnu o komplementu (CDC) što dodatno povećava antitumorsku učinkovitost ovih lijekova (77).

#### **T-DM1**

Trastuzumab emtanzin (T-DM1) je prvi anti-HER2 ADC koji je odobren od strane FDA. Prvotno je, 2013. godine, odobren kao samostalna terapija za liječenje HER2-pozitivnog ranog karcinoma dojke. Nedugo nakon toga, 2019. godine, FDA je dodatno odobrila primjenu trastuzumab emtanzina za liječenje pacijenata s HER2 pozitivnim karcinomom dojke s ostatnom invazivnom bolesti nakon neoadjuvantnog liječenja temeljenog na taksanima i trastuzumabu (78). T-DM1 se sastoji od monoklalnog protutijela trastuzumaba koje je povezano s mertanzinom (DM1), snažnim inhibitorom polimerizacije mikrotubula, preko maleimidometil cikloheksan-1-karboksilatnog (MCC) tioeterskog povezivača. Na taj način, struktura T-DM1 zadržava citotoksične funkcije trastuzumaba i antitumorsku aktivnost DM1 što zajednički dovodi do snažnog učinka te širokog spektra djelovanja (79).

KATHERINE je multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje faze 3 provedeno u razdoblju od travnja 2013. do prosinca 2015. godine. Cilj istraživanja bio je dokazati učinak adjuvantne primjene TDM-1 kod pacijenata s dokazanom rezidualnom HER2-pozitivnom invazivnom bolesti nakon primijenjene neoadjuvantne terapije trastuzumabom. Unutar 12

tjedana nakon operacije, ukupno 1486 pacijenata nasumično je raspoređeno u dvije skupine, tako da jedna skupina prima T-DM1, a druga trastuzumab (743 bolesnika u svakoj skupini). Provedena je evaluacija i detekcija nuspojava nakon svake doze i na redovitim kontrolama. Klinički pregled za procjenu recidiva provodio se svaka 3 mjeseca od datuma randomizacije do 2. godine, zatim svakih 6 mjeseci do 5. godine, a nakon toga jednom godišnje do 10. godine. Od 1486 nasumično raspoređenih pacijenata, invazivna bolest ili smrt zabilježena je kod 91 bolesnika u skupini T-DM1 (12,2%) i 165 bolesnika u skupini trastuzumaba (22,2%). Preživljenje bez bolesti bilo je značajno veće u skupini s T-DM1 nego u skupini s trastuzumabom (omjer rizika za invazivnu bolest ili smrt 0,50; 95% CI 0,39 do 0,64;  $P < 0,001$ ). Pojava udaljenih recidiva iznosila je 10,5% kod pacijenata u skupini T-DM1 i 15,9% kod onih u skupini trastuzumaba. Sigurnosni podaci bili su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom T-DM1. Zaključno, u KATHERINE studiji dokazano je da je, kod pacijenata s rezidualnom HER2-pozitivnom invazivnom bolesti nakon primijenjene neoadjuvantne terapije trastuzumabom, rizik od recidiva ili smrtnog ishoda bio gotovo 50% manji s adjuvantnim T-DM1 nego s trastuzumabom kao monoterapijom, čime su potvrdili početnu pretpostavku (80). U sklopu KATHERINE studije provedena je dodatna analiza o kvaliteti života kod pacijenata liječenih s TDM-1 primjenom Upitnika Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka o kvaliteti života–Core 30 (QLQ-C30). Upitnik je proveden 1. dana ciklusa, zatim 5. i 11. dana ciklusa, unutar 30 dana nakon završetka uzimanja ispitivanog lijeka i na kontrolnim posjetima nakon 6 i 12 mjeseci. Više pacijenata koji su primali T-DM1 prijavilo je klinički značajno pogoršanje u vidu svakodnevnog funkcioniranja (49% naspram 41%), gubitka apetita (38% naspram 28%), zatvora (47% naspram 38%), umora (66% naspram 60 %) te mučnine/povraćanja (39% prema 30%). Međutim, ove razlike više nisu bile vidljive nakon 6 mjeseci praćenja. Zbog toga, navedeni podaci upućuju na to da je kvaliteta života povezana sa zdravljem općenito održana u obje skupine uključene u ovu studiju (81).

KAMILLA (NCT01702571) je međunarodna, multicentrična, otvorena studija faze IIIb, objavljena 2022. godine, s ciljem ispitivanja sigurnosti primjene T-DM1 u azijskih pacijenata s HER2-pozitivnim uznapredovalim karcinomom dojke. Glavni kriterij uključivanja bio je dokazan HER2-pozitivan, lokalno uznapredovali ili metastatski karcinom dojke koji je uznapredovao nakon kemoterapije i anti-HER2 terapije ili 6 mjeseci nakon adjuvantne terapije. Na temelju ispunjenja kriterija, u ispitivanje je bilo uključeno 2185 pacijenata podijeljeno u dvije kohorte. Kohorta 1 uključivala je 2003 pacijenta iz 40 zemalja, a kohorta 2 uključivala je

182 pacijenta iz Azije. Svi pacijenti primali su T-DM1 (3,6 mg/kg svaka 3 tjedna intravenski) do progresije bolesti, neprihvatljive toksičnosti, povlačenja pacijenta ili smrti. Nakon uvedene terapije provedena je redovna klinička evaluacija za procjenu nuspojava i toksičnosti terapije. Medijan izloženosti T-DM1 bio je 5,6 i 5,0 mjeseci po kohorti; medijan praćenja bio je 20,6 i 15,1 mjeseci. Ukupna stopa nuspojava bila je viša u kohorti 2 (93/181; 51,4%), uglavnom zbog više stope trombocitopenije stupnja 3. Nuspojave stupnja 3 bile su 18,4% (kohorta 1) i 48,6% (kohorta 2). Stope pneumonitisa bilo kojeg stupnja bile su 1,0% i 2,2%. Medijan preživljenja bez progresije bio je 6,8 mjeseci (5,8-7,6 mjeseci) i 5,7 mjeseci (5,5-7,0 mjeseci) za skupinu 1, odnosno 2. Rezultati pokazuju kako su sigurnost i učinkovitost dobivene iz ove analize slične prethodnim promatranjima. Iako je azijska kohorta imala višu incidenciju trombocitopenije, ona je bila uspješno liječena i bez teških posljedica. Podaci iz obje skupine potvrđuju pozitivan odnos rizika i koristi primjene T-DM1 u terapiji HER2-pozitivnog lokalno uznapredovalog karcinoma dojke, dodatno podupirući otkrića drugih istraživanja koja preporučuju TDM-1 kao terapiju izbora kod bolesnika s prethodno liječenom invazivnom bolesti (82).

## 8. ZAKLJUČAK

Liječenje invazivnog karcinoma dojke je kompleksno i zahtjeva multidisciplinarni pristup. Prvi korak u terapiji uključuje poštednu operaciju uz onkoplastične tehnike rekonstrukcije za postizanje zadovoljavajućih estetskih rezultata (1,25). Nakon toga, obavlja se histološka procjena resekcijskih margina te biopsija sentinel čvora kako bi se odredio stadij i proširenost karcinoma. Daljnji postupak uključuje planiranje adjuvantne radioterapije ili nekog od modaliteta sustavne adjuvantne terapije (25,26). Ciljana adjuvantna terapija inhibira rast i sposobnost širenja karcinoma djelovanjem na specifične gene i proteine tumorskih stanica. Osnovni lijekovi odobreni od strane FDA su HER2 ciljana terapija te PI3K, CDK4/6 i PARP inhibitori. Trastuzumab i pertuzumab, kao najvažniji predstavnici HER2 ciljane terapije, pokazali su značajan pozitivan utjecaj na učestalost relapsa i preživljenje pacijentica s HER2 pozitivnim karcinomom dojke (38,40). PI3K i CDK4/6 inhibitori imaju dokazan učinak na produljenje preživljenja bez progresije bolesti i veći ukupni odgovor na terapiju ukoliko se primjene u kombinaciji s hormonskom terapijom, kod pacijentica s PIK3CA-mutiranim, HR-pozitivnim, HER2-negativnim uznapredovalim karcinomom dojke kod kojih je bila prisutna progresija bolesti ili su prethodno primali hormonsku terapiju (53,55,67). Niz studija pokazao je kako adjuvantna primjena PARP inhibitora može smanjiti rizik od recidiva i spriječiti napredovanje do metastatske bolesti kod bolesnica s visokorizičnim karcinomom dojke i dokazanim BRCA1 ili BRCA2 mutacijama (74-77). Daljnjim istraživanjem navedenih terapijskih opcija, otkrivena je skupina lijekova koji djeluju kao konjugati protutijelo-lijek. TDM-1 dokazano smanjuje rizik od recidiva ili smrtnog ishoda za gotovo 50% u odnosu na primjenu monoterapije trastuzumabom (79-82). Iz svega navedenog vidljivo je kako ciljana adjuvantna terapija predstavlja perspektivno otkriće koje će, uz daljnji razvoj i istraživanja, omogućiti pacijenticama s invazivnim karcinomom dojke značajno bolji ishod uz manji rizik od relapsa i progresije bolesti te evidentno produljenje dugoročnog preživljenja.

## **ZAHVALE**

Željela bih se zahvaliti obitelji i prijateljima na podršci koju su mi pružali tijekom studija. Posebno bih se htjela zahvaliti svojoj mentorici doc. dr. sc. Jasmini Marić Brozić na izdvojenom vremenu i pomoći prilikom pisanja ovog diplomskog rada.



## LITERATURA

1. Vrdoljak E, Belac-Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija. 3rd ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
2. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast cancer—epidemiology, classification, pathogenesis and treatment (review of literature). *Cancers*. 2022; 14(10):2569.
3. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol*. 2022;95(1130):20211033.
4. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International variation in female breast cancer incidence and mortality rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(10):1495-1506.
5. Arnold M, Morgan E, Rungay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, i sur. Current and future burden of breast cancer: global statistics for 2020 and 2040. *Breast*. 2022;66:15-23.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2020., Bilten 45, Zagreb, 2022.
7. Łukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast cancer-epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies-an updated review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4287.
8. Lee A, Moon BI, Kim TH. BRCA1/BRCA2 pathogenic variant breast cancer: treatment and prevention strategies. *Ann Lab Med*. 2020;40(2):114-121.
9. Bodewes FTH, van Asselt AA, Dorrius MD, Greuter MJW, de Bock GH. Mammographic breast density and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2022;66:62-68.
10. Devericks EN, Carson MS, McCullough LE, Coleman MF, Hursting SD. The obesity-breast cancer link: a multidisciplinary perspective. *Cancer Metastasis Rev*. 2022;41(3):607-625.

11. Zhou X, Yu L, Wang L, Xiao J, Sun J, Zhou Y, i sur. Alcohol consumption, blood DNA methylation and breast cancer: a Mendelian randomisation study. *Eur J Epidemiol.* 2022;37(7):701-712.
12. Poorolajal J, Heidaramoghis F, Karami M, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F, Shahbazi F, i sur. Factors for the primary prevention of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Res Health Sci.* 2021;21(3):e00520.
13. Ren W, Chen M, Qiao Y, Zhao F. Global guidelines for breast cancer screening: a systematic review. *Breast.* 2022;64:85-99.
14. Canelo-Aybar C, Ferreira DS, Ballesteros M, Posso M, Montero N, Solà I, i sur. Benefits and harms of breast cancer mammography screening for women at average risk of breast cancer: a systematic review for the European Commission initiative on breast cancer. *J Med Screen.* 2021;28(4):389-404.
15. Sood R, Rositch AF, Shakoob D, Ambinder E, Pool KL, Pollack E, i sur. Ultrasound for breast cancer detection globally: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Oncol.* 2019;5:1-17.
16. Park AY, Seo BK, Han MR. Breast ultrasound microvascular imaging and radiogenomics. *Korean J Radiol.* 2021;22(5):677-687.
17. Scaranelo AM. What's hot in breast MRI. *Can Assoc Radiol J.* 2022;73(1):125-140.
18. Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: a retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond).* 2019;49:44-48.
19. Huang S, Murphy L, Xu W. Genes and functions from breast cancer signatures. *BMC Cancer.* 2018;18(1):473.
20. Miricescu D, Totan A, Stanescu-Spinu II, Badoiu SC, Stefani C, Greabu M. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):173.
21. Cho N. Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography.* 2016;35(4):281-288.
22. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, i sur. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a

- population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-99.
23. Hong R, Xu B. Breast cancer: an up-to-date review and future perspectives. *Cancer Commun (Lond).* 2022;42(10):913-936.
  24. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, i sur. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194-1220.
  25. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, i sur. Breast cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(6):691-722.
  26. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *JAMA.* 2019;321(3):288–300.
  27. Kunte S, Abraham J, Montero AJ. Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer.* 2020;126(19):4278-4288.
  28. Demir Cetinkaya B, Biray Avci C. Molecular perspective on targeted therapy in breast cancer: a review of current status. *Med Oncol.* 2022;39(10):149.
  29. Choong GM, Cullen GD, O'Sullivan CC. Evolving standards of care and new challenges in the management of HER2-positive breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(5):355-374.
  30. Lopez-Tarruella S, Echavarria I, Jerez Y, Herrero B, Gamez S, Martin M. How we treat HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol.* 2022;18(8):1003-1022.
  31. Jacobs AT, Martinez Castaneda-Cruz D, Rose MM, Connelly L. Targeted therapy for breast cancer: an overview of drug classes and outcomes. *Biochem Pharmacol.* 2022;204:115209.
  32. Lau KH, Tan AM, Shi Y. New and emerging targeted therapies for advanced breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(4):2288.
  33. Papakonstantinou A, Matikas A, Bengtsson NO, Malmström P, Hedayati E, Steger G, i sur. Efficacy and safety of tailored and dose-dense adjuvant chemotherapy and trastuzumab for resected HER2-positive breast cancer: results from the phase 3 PANTHER trial. *Cancer.* 2020;126(6):1175-1182.

34. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, Barry WT, Dillon DA, Ritterhouse L, et al. Seven-year follow-up analysis of adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial for node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1868-1875.
35. Hassing CMS, Nielsen DL, Knoop AS, Holst Filtenborg Tvedskov T, Kroman N, Lænkholm AV, et al. Adjuvant treatment with trastuzumab of patients with HER2-positive, T1a-bN0M0 breast tumors: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;184:103952.
36. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393(10191):2599-2612.
37. Wang BC, Xiao BY, Fan JQ, Lin GH, Wang C, Liu Q, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab in HER2+ early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(10):e24995.
38. Jackson C, Finikarides L, Freeman ALJ. The adverse effects of trastuzumab-containing regimens as a therapy in breast cancer: a piggy-back systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(12):e0275321.
39. Lopez-Tarruella S, Echavarria I, Jerez Y, Herrero B, Gamez S, Martin M. How we treat HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol*. 2022;18(8):1003-1022.
40. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 years' follow-up. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1448-1457.
41. Chen S, Liang Y, Feng Z, Wang M. Efficacy and safety of HER2 inhibitors in combination with or without pertuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):973.
42. Allahyari A, Ehsanpour A, Najafi B, Ansarinejad N, Mehrzad N, Kalantari B, et al. Comparing efficacy and safety of P013, a proposed pertuzumab biosimilar, with the reference product in HER2-positive breast cancer patients: a randomized, phase III, equivalency clinical trial. *BMC Cancer*. 2022;22(1):960.
43. Morikawa A, de Stanchina E, Pentsova E, Kemeny MM, Li BT, Tang K, et al. Phase I study of intermittent high-dose lapatinib alternating with capecitabine for HER2-

- positive breast cancer patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res.* 2019;25(13):3784-3792.
44. Chan A, Moy B, Mansi J, Ejlersen B, Holmes FA, Chia S, et al. Final efficacy results of neratinib in HER2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase III ExteNET trial. *Clin Breast Cancer.* 2021;21(1):80-91.e7.
  45. Barcenas CH, Hurvitz SA, Di Palma JA, Bose R, Chien AJ, Ianotti N, et al. Improved tolerability of neratinib in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: the CONTROL trial. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1223-1230.
  46. Hurvitz SA, Saura C, Oliveira M, Trudeau ME, Moy B, Delaloge S, et al. Efficacy of neratinib plus capecitabine in the subgroup of patients with central nervous system involvement from the NALA trial. *Oncologist.* 2021;26(8):e1327-e1338.
  47. Freedman RA, Gelman RS, Anders CK, Melisko ME, Parsons HA, Cropp AM, et al. TBCRC 022: a phase II trial of neratinib and capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *J Clin Oncol.* 2019;37(13):1081-1089.
  48. Miricescu D, Totan A, Stanescu-Spinu II, Badoiu SC, Stefani C, Greabu M. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):173.
  49. Vasan N, Toska E, Scaltriti M. Overview of the relevance of PI3K pathway in HR-positive breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl\_10):x3-x11.
  50. Wang S, Liu M, Lian S, Liu N, Zhang G, Zhao Q, et al. Which is the most appropriate PI3K inhibitor for breast cancer patients with or without PIK3CA status mutant? A systematic review and network meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2020;2020:7451576.
  51. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, et al. Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2021;39(35):3959-3977.
  52. Li H, Prever L, Hirsch E, Gulluni F. Targeting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(14):3517.
  53. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugoet HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929-1940.

54. Rugo HS, André F, Yamashita T, Cerda H, Toledano I, Stemmer SM, i sur. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1001-1010.
55. Potential for long-term disease control with alpelisib plus fulvestrant spans patient subgroups in HR+ PIK3CA-mutated advanced breast cancer. *Oncologist.* 2021;26:S11-S12.
56. Juric D, Janku F, Rodón J, Burris HA, Mayer IA, Schuler M, i sur. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-altered and PIK3CA-wild-type estrogen receptor-positive advanced breast cancer: a phase 1b clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):e184475.
57. George MA, Qureshi S, Omene C, Toppmeyer DL, Ganesan S. Clinical and pharmacologic differences of CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *Front Oncol.* 2021;11:693104.
58. Piezzo M, Cocco S, Caputo R, Cianniello D, Di Gioia G, Di Lauro V, i sur. Targeting cell cycle in breast cancer: CDK4/6 inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6479.
59. Ding L, Cao J, Lin W, Chen H, Xiong X, Ao A, i sur. The roles of cyclin-dependent kinases in cell-cycle progression and therapeutic strategies in human breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):1960.
60. Zhang M, Zhang L, Hei R, Li X, Cai H, Wu X, i sur. CDK inhibitors in cancer therapy, an overview of recent development. *Am J Cancer Res.* 2021;11(5):1913-1935.
61. Agostinetti E, Vian L, Caparica R, Bruzzone M, Ceppi M, Lambertini M, i sur. CDK4/6 inhibitors as adjuvant treatment for hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open.* 2021;6(2):100091.
62. Fasching PA, Beck JT, Chan A, De Laurentiis M, Esteva FJ, Jerusalem G, i sur. Ribociclib plus fulvestrant for advanced breast cancer: health-related quality-of-life analyses from the MONALEESA-3 study. *Breast.* 2020;54:148-154.
63. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, i sur. Updated overall survival of ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in pre- and perimenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer in MONALEESA-7: a phase III randomized clinical trial. *Clin Cancer Res.* 2022;28(5):851-859.

64. De Laurentis M, Caputo R, Mazza M, Mansutti M, Masetti R, Ballatore Z, i sur. Safety and efficacy of ribociclib in combination with letrozole in patients with HR+, HER2-advanced breast cancer: results from the Italian subpopulation of phase 3b CompLEEment-1 study. *Target Oncol.* 2022;17(6):615-625.
65. Gelmon K, Walshe JM, Mahtani R, Joy AA, Karuturi M, Neven P, i sur. Efficacy and safety of palbociclib in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with preexisting conditions: a post hoc analysis of PALOMA-2. *Breast.* 2021;59:321-326.
66. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, i sur. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(3):719-729.
67. Mayer EL, DeMichele A, Rugo HS, Miller K, Waks AG, Come ES, i sur. A phase II feasibility study of palbociclib in combination with adjuvant endocrine therapy for hormone receptor-positive invasive breast carcinoma. *Ann Oncol.* 2019;30(9):1514-1520.
68. Onesti CE, Jerusalem G. CDK4/6 inhibitors in breast cancer: differences in toxicity profiles and impact on agent choice. A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2021;21(3):283-298.
69. Hurvitz SA, Martin M, Press MF, Chan D, Fernandez-Abad M, Petru E, i sur. Potent cell-cycle inhibition and upregulation of immune response with abemaciclib and anastrozole in neoMONARCH, phase II neoadjuvant study in HR+/HER2- breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(3):566-580.
70. Hamilton E, Cortes J, Ozyilkan O, Chen S, Petrakova K, Manikhas A, i sur. nextMONARCH Phase 2 randomized clinical trial: overall survival analysis of abemaciclib monotherapy or in combination with tamoxifen in patients with endocrine-refractory HR + , HER2- metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;195(1):55-64.
71. Yan F, Jiang Q, He M, Shen P. PARP inhibitor treatment of advanced breast cancer beyond the BRCA-mutated type: a meta-analysis. *Future Oncol.* 2021;17(18):2381-2393.
72. Menezes MCS, Raheem F, Mina L, Ernst B, Batalini F. PARP inhibitors for breast cancer: germline BRCA1/2 and beyond. *Cancers (Basel).* 2022;14(17):4332.

73. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol*. 2022;33(12):1250-1268.
74. Batalini F, Xiong N, Tayob N, Polak M, Eismann J, Cantley LC, et al. Phase 1b clinical trial with alpelisib plus olaparib for patients with advanced triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2022;28(8):1493-1499.
75. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753-763.
76. Rinnerthaler G, Gampenrieder SP, Greil R. HER2 directed antibody-drug-conjugates beyond T-DM1 in breast cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1115.
77. Najjar MK, Manore SG, Regua AT, Lo HW. Antibody-drug conjugates for the treatment of HER2-positive breast cancer. *Genes (Basel)*. 2022;13(11):2065.
78. Ferraro E, Drago JZ, Modi S. Implementing antibody-drug conjugates (ADCs) in HER2-positive breast cancer: state of the art and future directions. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1):84.
79. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-628.
80. Wuerstlein R, Ellis P, Montemurro F, Torres AA, Delaloge S, Zhang Q, et al. Final results of the global and Asia cohorts of KAMILLA, a phase IIIB safety trial of trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive advanced breast cancer. *ESMO Open*. 2022;7(5):100561.
81. Conte P, Schneeweiss A, Loibl S, Mamounas EP, von Minckwitz G, Mano MS, et al. Patient-reported outcomes from KATHERINE: a phase 3 study of adjuvant trastuzumab emtansine versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Cancer*. 2020;126: 3132-3139.
82. Montemurro F, Delaloge S, Barrios CH, Wuerstlein R, Anton A, Brain E, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIb clinical trial. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1350-1358.



## **ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 22.12.1998. u Zadru. Završila sam Osnovnu školu Petar Zoranić u Ninu i Gimnaziju Franje Petrića u Zadru. 2017. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Dobila sam Dekanovu nagradu za uspjeh u akademskoj godini 2021./2022.