

# Terapijske mogućnosti HER2 pozitivnog karcinoma dojke

---

Šimić, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:112558>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Lucija Šimić

**Terapijske mogućnosti HER 2 pozitivnog  
karcinoma dojke**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023. godina

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ive Mucalo.

*Zahvaljujem se svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ivi Mucalo na utrošenom vremenu, trudu i strpljenju pri pisanju ovog diplomskog rada.*

*Od srca hvala mojoj obitelji na pruženoj podršci i razumijevanju tijekom čitavog studija.*

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Definicija.....	1
1.2. Klasifikacija .....	1
1.3. Etiologija.....	6
1.4. Epidemiologija .....	6
1.4.1. Dob .....	7
1.4.2. Obiteljska anamneza .....	7
1.4.3. Rana menarha / kasna menopauza.....	7
1.4.4. Osobna anamneza raka dojke i svojstva dojke.....	7
1.5. HER-2 receptori .....	8
1.6. Imunologija tumora.....	10
1.7. Dijagnostika .....	10
1.7.1. Samopregled dojki .....	11
1.7.2. Klinički pregled .....	11
1.7.3. Ultrazvuk.....	11
1.7.4. Mamografija.....	11
1.7.5. Magnetska rezonancija .....	12
1.7.6. Biopsija .....	12
1.8. Liječenje.....	12
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	13
3. MATERIJALI I METODE .....	14
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	15
4.1. Neoadjuvantna terapija .....	15
4.2. Adjuvantna terapija .....	17
4.3. Liječenje ranog i uznapredovalog oblika raka dojke .....	19
4.3.1. Monoklonska protutijela .....	20
4.3.1.1. Trastuzumab .....	20

4.3.1.2. Pertuzumab .....	25
4.3.2. Inhibitori tirozin kinaze.....	26
4.3.2.1. Lapatinib .....	27
4.3.2.2. Neratinib .....	28
4.3.2.3. Tukatiniib.....	29
4.3.3. Konjugati protutijela i lijeka.....	29
4.3.3.1. Ado-trastuzumab emtanzin (T-DM1).....	30
4.3.3.2. Trastuzumab derukstekan (T-DXd).....	31
4.4. Liječenje metastatskog raka dojke.....	32
4.5. Aktivna imunoterapija .....	33
4.5.1. Cjepiva .....	34
4.5.1.1. Nelinepimut-S (E75).....	35
4.6. Radioterapija .....	36
4.7. Endokrino liječenje .....	36
4.8. Nove terapijske mogućnosti: terapija u fazama istraživanja.....	38
4.8.1. Zenokutuzumab .....	38
4.8.2. Trastuzumab duokarmazin (SYD985).....	38
4.8.3. ARX788.....	38
4.8.4. PI3K/mTOR inhibitori.....	38
4.8.5. Pirotinib .....	39
4.8.6. Poziotinib.....	40
4.8.7. CDK4/CDK6 inhibitori – palbociklib i amebaciklib.....	40
5. ZAKLJUČAK.....	41
6. LITERATURA .....	42
7. SAŽETAK/SUMMARY.....	51
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD	

# 1. UVOD

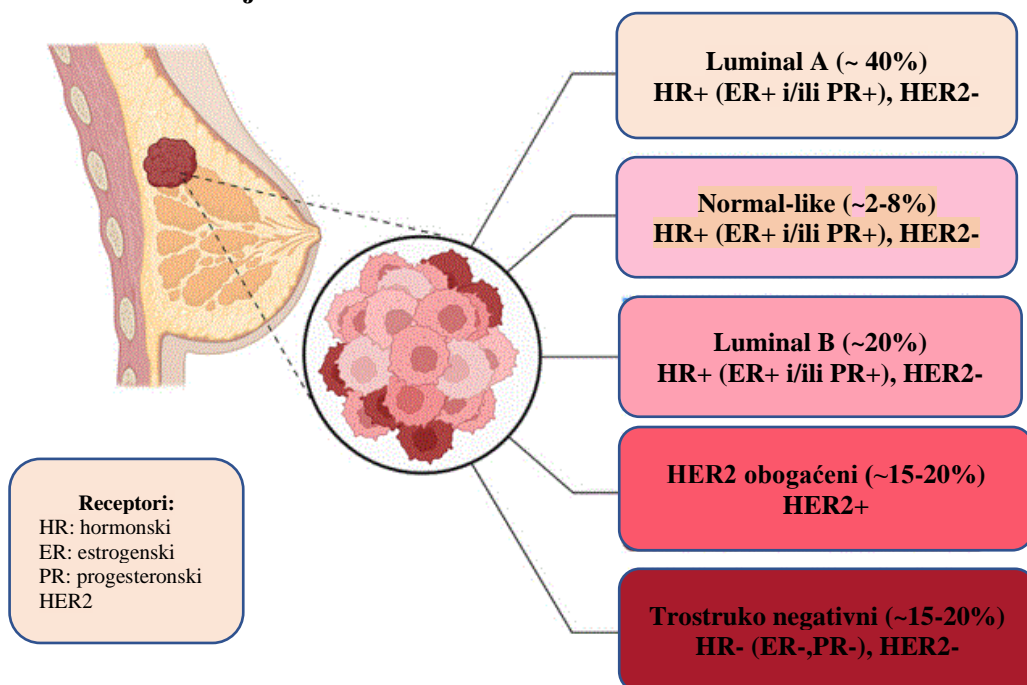
## 1.1 Definicija

Karcinom dojke najčešći je zloćudni tumor kod žena i trenutno drugi vodeći uzrok smrti u razvijenim zemljama. Zbog svoje heterogene prirode koja obuhvaća različite fenotipske i morfološke osobine, genetski profil i klinička obilježja u znatnoj mjeri variraju među različitim podtipovima raka dojke (Tang. Y. i sur.,2016).

Prekomjerna ekspresija epidermalnog faktora rasta 2 (engl. Human epidermal growth factor receptor 2, HER 2) uočena je kod 15-20 % karcinoma dojke te takav oblik može biti izrazito agresivan. Ima veliku incidenciju metastaza te pokazuje rezistenciju na konvencionalnu i hormonalnu kemoterapiju. Otprilike polovica HER-2 pozitivnih karcinoma dojke imat će povećanu ekspresiju i estrogenskih i/ili progesteronskih receptora (Y. Fan i sur., 2021).

Prognoze za njegovo liječenje poboljšale su se od razvoja ciljanih terapija, posebno s obzirom na HER 2 podtip no uznapredovali rak se i dalje smatra neizlječivom bolesti (Escriva-de-Romani i sur., 2018).

## 1.2. Klasifikacija



Slika 1: Shematska slika koja sažima sve podtipove raka dojke na temelju njihove ekspresije hormonskih receptora i receptora tirozin kinaza HER2 (Preuzeto iz Rizzo i sur.,2022)

Tablica 1. TNM klasifikacija karcinoma dojke (preuzeto i prilagođeno iz: AJCC, 8th edition 2017)

KATEGORIJA	KRITERIJ
Tx	Primarni tumor se ne može dokazati
T0	Nema dokaza o primarnom tumoru
Tis (DCIS)	Duktalni karcinom <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Pagetova bolest bradavice koja nije povezana s invazivnim karcinomom i/ili karcinomom <i>in situ</i> (DCIS-om)
T1	Tumor s najvećim promjerom $\leq 20$ mm
T1 mi	Tumor s najvećim promjerom $\leq 1$ mm
T1 a	Tumor s najvećim promjerom između 1 i 5 mm
T1 b	Tumor s najvećim promjerom između 5 i 10 mm
T1 c	Tumor s najvećim promjerom između 20 i 50 mm
T2	Tumor s najvećim promjerom između 20 i 50 mm
T3	Tumor s najvećim promjerom većim od 50 mm
T4	Tumor s izravnim proširenjem na zid prsnog koša i/ili na kožu (ulceracije ili makroskopski noduli)
T4 a	Tumor s invazijom zida prsnog koša
T4 b	Tumor dojke koji zahvaća kožu: edem kože/ulceracije/satelitski čvorići na koži
T4 c	Tumor koji obuhvaća T4a i T4b
T4 d	Karcinom dojke s upalnim promjenama
cN0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
cN1	Metastaze pomične do ipsilateralnog level I, II aksilarnih limfnih čvorova
cN1 mi	Mikrometastaze
cN2	Metastaze u ipsilateralnom level I, II aksilarnom limfnom čvoru koji su pridruženi jedni drugima
cN2 a	Metastaze u ipsilateralnom level I, II aksilarnom limfnom čvoru koji su pridruženi jedni drugima ili pridruženi na druge strukture
cN2 b	Metastaze u ipsilateralnom level I, II aksilarnom limfnom čvoru bez metastaza u aksilarnom limfnom čvoru

cN3	Metastaze u ipsilateralnom infraklavikularnom (level III aksilarnom) limfnom čvoru sa ili bez uključenja level I, II aksilarnog limfnog čvora
cN3 a	Metastaze u ipsilateralnom infraklavikularnom limfnom čvoru
cN3 b	Metastaze u ipsilateralnom unutrašnjem limfnom čvoru i aksilarnim limfnim čvorovima
cN3 c	Metastaze u ipsilateralnom supraklavikularnom limfnom čvoru
Mx	Metastaze se ne mogu odrediti
M0	Nema kliničkih ni radiografskih dokaza udaljenih metastaza
cM1	Udaljene metastaze na temelju kliničkog ili radiografskog nalaza
pM1	Histološki dokazane udaljene metastaze u udaljenim organima ili ako su u neregionalnim čvorovima metastaze veličine > 0,2 mm
pNx	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu odrediti
pN0	Nema identificiranih metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
pN1	Mikrometastaze ili metastaze u 1-3 aksilarna limfna čvora
pN1 mi	Mikrometastaze (oko 200 stanica između 0,2 i 2,0 mm)
pN1 a	Metastaze u najmanje 1-3 aksilarna limfna čvora, jedna metastaza veća od 2,0 mm
pN1 b	Metastaze u ipsilateralnom unutarnjem sentielnom čvoru
pN1 c	Kombinacija pN1 a i pN1 b
pN2	Metastaze u 4-9 aksilarnih limfnih čvorova ili metastaze u ipsilateralnom unutarnjem sentielnom čvoru
pN2 a	Metastaze u 4-9 aksilarna limfna čvora (najmanje jedna metastaza veća od 2,0 mm)
pN2 b	Metastaze u klinički otkrivenim unutarnjim limfnim čvorovima dojke s ili bez mikroskopske potvrde, s patološki negativnim aksilarnim čvorovima
pN3	Metastaze u 10 ili više aksilarnih limfnih čvorova
pN3 a	Metastaze u 10 ili više aksilarnih limfnih čvorova, barem jedna metastaza veća od 2,0 mm
pN3 b	pN1a ili pN2a u prisutnosti cN2b ili pN2a u prisutnosti pN1b
pN3 c	Metastaze u ipsilateralnim supraklavikularnim limfnim čvorovima



Tablica 2. Kriteriji za određivanje stadija tumora dojke (Preuzeto i prilagođeno prema AJCC, 8th edition 2017).

<b>STADIJ</b>	<b>PRIMARNI TUMOR (T)</b>	<b>STATUS REGIONALNIH LIMFNIH ČVOROVA (N)</b>	<b>UDALJENE METASTAZE (M)</b>
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1 mi	M0
	T1	N1 mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Bilo koji tip T	N3	M0
IV	Bilo koji tip T	Bilo koji tip N	M1

Histološki gradus tumora (stupanj diferenciranosti), veličina, stadiji, pogođenost limfnih čvorova, status receptora i ekspresija određenih gena jedni su od najčešćih parametara po kojima se kategorizira karcinom dojke. Ujedno ti parametri utječu i na prognozu te vjerojatnost odgovora na terapiju (Pusztai L., 2006).

Prema smjernicama međunarodne konferencije o raku dojke iz St. Gallena 2011. godine, karcinom dojke klasificiran je na temelju imunohistokemijske (IHC) izraženosti receptora za estrogen (ER) i progesteron (PR), HER2 receptora i proliferacijskog indeksa Ki-67.

Određivanje statusa estrogenskih i progesteronskih receptora, HER2 amplifikacija te ekspresija Ki-67 antigena vrlo su učinkoviti i vrijedni postupci za procjenu stanja bolesnika, prognoze i određivanje metode liječenja.

Ovaj sustav klasifikacije, karcinom dojke kategorizira u 4 podtipa: 1) Luminal A (LumA), 2) Luminal B (Lum B), 3) HER2 pozitivni i 4) Trostruko negativni ( Yanagawa i sur.,2012).

Luminalni karcinomi dojke hormonski su pozitivni i obilježeni su velikom ekspresijom ER skupine gena.

Luminalni podtip A je ER i/ili PR pozitivan, HER2 negativan, a Ki-67 indeks mu je manji od 14%. Čini oko 40% svih karcinoma dojke, povezan s niskim metastatskim potencijalom, a prognoze su mu najpovoljnije.

U usporedbi s podtipom A, luminalni podtip B često ima nižu razinu ekspresije ER, nižu vrijednost ili potpunu odsutnost ekspresije PR, a veću ekspresiju gena povezanih s proliferacijom i aktivacijom signalnih puteva receptora faktora rasta kao što su inzulinu sličan faktor rasta 1 (engl. Insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R) i fosfatidilinozitol 3-kinazni/protein kinaza B/meta za rapamicin (engl. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinaza B (AKT)/ Mammalian target of rapamycin (mTOR), PI35/AKT/mTOR) signalni putevi (Ignatiadis i Sotiriou, 2013).

Dijelimo ga u 2 podskupine: HER2 negativan, ER i/ili PR pozitivan, a Ki-67 indeks mu je veći od 14% te HER2 pozitivni karcinom koji ima pozitivne vrijednosti ER i/ili PR, a neovisan je o Ki proliferacijskom indeksu (Cheang i sur., 2009).

U HER 2 podskupinu svrstani su karcinomi s prekomjernom ekspresijom HER 2 gena povezanih sa signalizacijom. Takav oblik tumora vjerojatno će imati i visok stupanj ER i PR, a bit će agresivniji od prethodnih upravo zbog tendencije takvih stanica da prime velike količine faktora rasta koji se onda vežu za pojačano eksprimirane receptore za faktor rasta na površini stanice.

Zadnjoj podskupini pripadaju trostruko negativni karcinomi dojke koji imaju negativne ER,PR i HER 2 receptore te ih još nazivamo „Basal-like“ oblici (Tsang i Tse, 2019).

### 1.3. Etiologija

Etiologija raka dojke jedna je od najsloženijih s obzirom na inherentnu i cjeloživotnu izloženost višestrukim egzogenim i endogenim čimbenicima. Ionizirajuće zračenje najbolji je utvrđeni egzogeni uzrok raka dojke na temelju analiza preživjelih pacijenata prethodno izloženih atomskoj bombi. S druge strane, endokrini disruptori oponašaju djelovanje estrogena, a nalaze se u mnogim pesticidima, gorivu, plastici i lijekovima (Clapp i sur., 2017). Utvrđena je i povezanost pojavnosti karcinoma dojke s kvalitetom prehrane i obilnim unosom kalorija, posebno s masnoćama životinjskog podrijetla. Heterociklični amini nastali preradom i prženjem hrane također imaju karcinogena svojstva (Boranić, 2006).

### 1.4. Epidemiologija

U većini slučajeva kancerogena kvržica pojavljuje se u starijoj dobi. Više od 80% incidencija svih vrsta raka u razvijenim zemljama, javlja se kod osoba 50-55 godina starosti. No određeni faktori i navike mogu povećati mogućnost oboljenja od karcinoma dojke kao što su prekomjerna konzumacija duhana, tjelesna težina, zračenje, lijekovi koji uzrokuju slabljenje imuniteta, genetska predispozicija, višestruke trudnoće, konstantna hormonska kontracepcija i drugi (Dehuri i sur., 2020). Neki od najčešćih faktora razrađeni su u nastavku.

Tablica 3. Promjenjivi i nepromjenjivi čimbenici rizika od raka dojke (preuzeto i prilagođeno iz: Lukasiewicz i sur., 2021)

NEPROMJENJIVI ČIMBENICI	PROMJENJIVI ČIMBENICI
Ženski spol	Hormonsko nadomjesno liječenje
Starija dob	Fizička aktivnost
Obiteljska anamneza (karcinoma dojke ili jajnika)	Prekomjerna težina/pretilost
Trudnoća/dojenje	Pušenje
Menstrualni ciklus i menopauza	Pretjerana konzumacija alkohola
Gustoća tkiva dojke	Nedovoljna suplementacija vitamina
Prethodno oboljenje od karcinoma dojke	Unos prerađene hrane
Prethodna terapija zračenjem	Izloženost kemikalijama

#### 1.4.1. Dob

Oko 80% pacijenata s rakom dojke starije je od 50 godina (Lukasiewicz i sur., 2021). Manje od 5% karcinoma dojke javlja se ispod 40-te godine života te kao kod većine zloćudnih bolesti, rizik se povećava s dobi. Međutim stopa kojom incidencija raste, smanjuje se nakon menopauze iz čega zaključujemo da faktori koji utječu na pojavu karcinoma dojke jesu izraženiji u predmenopauzi (Rojas i Stuckey, 2016).

#### 1.4.2. Obiteljska anamneza

Obiteljska anamneza karcinoma dojke jedan je od najznačajnijih čimbenika povezanih s povećanim rizikom od raka dojke. Otprilike 13-19% oboljelih tvrdi da im je srodnik u prvom koljenu pogođen istim stanjem. Osim toga, rizik se povećava za ženu kojoj kćer, sestra ili majka imaju ili su imale karcinom dojke osobito u mlađoj dobi (do 50-te godine života) (Winters i sur.,2017).

#### 1.4.3. Rana menarha / kasna menopauza

Neke starije studije pokazale su da žene s ranom menarhom imaju povećani rizik od razvoja raka dojke tijekom života. To se smatralo kao posljedica pojave ranije ovulacije i posljedično duljeg izlaganja estrogenu. Jedna takva studija iz 1998. godine pokazala je da žene koje su prvu mjesečnicu dobile prije 12-te godine života imaju oko 50% veći rizik od karcinoma dojke naspram onih koje su dobile menarhu nakon 15 godine. Međutim, u novijim studijama je utvrđeno kako menarha nema statistički značajnu povezanost s rizikom od razvoja ni jednog oblika karcinoma dojke (Winters i sur.,2017).

S druge strane, žene koje ranije ulaze u menopauzu imaju relativno manji rizik od raka dojke od onih koji ulaze u menopauzu kasnije. Jedno je ispitivanje pokazalo kako žene koje dožive menopauzu u 55. godini ili kasnije, imaju oko 12% veći rizik od pojave karcinoma u odnosu na one koje u menopauzu uđu između 50 i 54 godine života (Rojas i Stuckey, 2016).

#### 1.4.4. Osobna anamneza raka dojke i svojstva dojke

Žene s poviješću raka dojke imaju veći rizik od ponovnog razvoja bolesti, osobito ukoliko je dob kod uspostavljanja dijagnoze bila manja od 40 godina. Osim toga, žene s duktalnim ili lobularnim karcinomom in situ imaju 7-12 puta veću vjerojatnost da će razviti novi invazivni rak dojke u usporedbi sa ženama bez prethodne dijagnoze.

Gusto tkivo dojke također povećava rizik od razvoja raka dojke, a navedeno komplicira činjenica da gušće grudi ometaju mamografsko otkrivanje raka dojke što vodi do većeg rizika od nedostižne dijagnoze (Winters i sur.,2017).

### 1.5. HER-2 receptor

HER-2 (receptor za humani epidermalni faktora rasta 2) predstavlja jedan od članova HER/ErbB porodice receptora. Ostali transmembranski receptori su ErbB1/EGFR/HER1, ErbB3/HER3 i ErbB4/HER4 te su svi uključeni u puteve prijenosa signala koji reguliraju rast i diferencijaciju stanica. Svi se HER receptori nalaze na staničnoj membrani u različitim tkivima. HER 2 djeluje kao mreža receptora koji posreduju signaliziranju stanicama raka, uzrokujući njihovo razmnožavanje (Yarden, 2001).

Općenito, svi navedeni receptori sastoje se od 3 glavne domene:

- (1) Izvanstanične domene koja sadrži 4 poddomene koje posreduju dimerizaciju ovisnu ili neovisnu o ligandu HER receptora
- (2) Transmembranske domene koja povezuje izvanstaničnu i citoplazmatsku domenu
- (3) C-terminalne citoplazmatske domene koja sadrži tirozin kinazu i regulatornu poddomenu.

HER receptori postoje kao monomeri, međutim nakon vezanja liganda oni formiraju dimere receptora koji onda mogu biti ili homodimeri s istim tipom receptora (npr. HER1-HER1) ili heterodimeri s različitim tipovima receptora (npr. HER1-HER2).

Formiranje dimera uzrokuje povećanu stabilnost kompleksa u usporedbi s monomernim oblikom. Nakon toga, određeni ostatci tirozina u citoplazmatskoj domeni postaju autofosforilirani ili transfosforilirani kako bi posljedično aktivirali nekoliko unutarstaničnih signalnih puteva (Maadi i sur., 2021).

HER 2 je ko-receptor za različite ligande i često se transaktivira ligandima sličnim receptoru epidermalnog faktora rasta (engl. Epidermal Growth Factor, EGF), što rezultira stvaranjem heterodimera HER1-HER2.

Neuregulini s druge strane mogu inducirati stvaranje HER2-HER3 i HER2-HER4 heterodimera. Međutim, nijedan poznati ligand ne može promovirati HER2 homodimer, što sugerira da se nijedan postojeći ligand ne veže izravno i specifično na HER2.

Međureceptorske interakcije unutar HER obitelji nisu nasumične. Postoji jasna hijerarhija koja preferira HER2 kao partnera za interakciju.

Ispitivanje strukture jednog od liganada, pomaže nam objasniti ovu preferenciju. Već spomenuti neuregulin 1 (engl. Neu Differentiation Factor, NDF) dvovalentna je molekula s 2 vezna mjesta za HER receptore: mjesto visokog afiniteta i uske specifičnosti (N-terminalni kraj) i mjesto niskog afiniteta i široke specifičnosti (C-terminalni kraj). Mjesto visokog afiniteta prvo se veže za svoje specifično mjesto (HER 3 ili HER 4 receptor). Jednom kada je mjesto s niskim afinitetom učinkovito „imobilizirano“ na plazma membrani, njegov afinitet prema potencijalnim partnerima dimera se povećava. Receptor koji se preferencijalno veže na imobilizirani krak liganda s niskim afinitetom je HER2. Kao rezultat ove heterodimerizacije, HER2 receptor može sudjelovati u prijenosu signala i u odsutnosti specifičnog liganda. Ovakvo preferencijalno vezanje s HER2, također je pojačano prekomjernom ekspresijom HER2 u ljudskim stanicama raka.

Heterodimeri generiraju snažnije signale od homodimera, a oni koji sadrže HER2 imaju osobito veliku moć vezanja liganda i signaliziranja u usporedbi s hetero- i homodimerima bez HER2.

Povećana snaga heterodimera koja sadrže HER2, može se pripisati dvama razlozima. Prvo, heterodimere karakterizira relativno spora stopa disocijacije liganda i drugo, za razliku od HER1 čija je brzina endocitoze inducirane ligandom velika, HER2 je polako internalizirajući receptor. Tako je signalizacija uz kombinaciju receptora koji sadrže HER2 relativno produljena i rezultira pojačanom aktivacijom signalnih puteva kao što je signalni put mitogenom aktivirane protein kinaze (engl. Mitogen-activated protein kinase, MAPK). Najjači heterodimer je HER2-HER3 i upravo kod karcinoma, HER3 je dominantni partner HER2 (Rubin i Yarden, 2001).

Kada se nakon aktivacije HER proteini homo – ili heterodimeriziraju, naknadno aktiviraju stanične signalne kaskade, uključujući PI3K-AKT i RAS-MAPK puteve koji reguliraju staničnu proliferaciju i preživljavanje, kao i metastaze tumorskih stanica.

Prema tome, HER 2 je glavni onkogeni pokretač tumora dojke kod kojih je prekomjerno izražen ovaj protein (Goutsouliak i sur.,2019).

Stoga, inhibicija dimerizacije HER2 igra važnu ulogu u supresiji HER2- posredovane stanične signalizacije i rastu tumora (Maadi i sur., 2021).

## 1.6. Imunologija tumora

Imunološki sustav općenito može prepoznati i iskorijeniti tumorske stanice. Ključnu ulogu u obrani od tumora imaju citotoksični T limfociti (engl. Cytotoxic T cell, CTL) koji prepoznaju strani Ag-MHC I kompleks i ubijaju tumorske stanice.

Ponekad tumorske stanice smanjuju ekspresiju MHC I kako bi se izbjeglo spomenuto CTL prepoznavanje i posljedični odgovor. U tom slučaju, stanice prirodne ubojice (engl. Natural killer, NK) prepoznaju stanice s niskom ekspresijom MHC I i ciljaju ih (Barzaman i sur., 2020).

Stoga uspješna inhibicija tumorskog rasta uključuje definiranu staničnu smrt te mehanizam uklanjanja NK stanicama i citotoksičnim limfocitima (Prus i sur.,2015).

### Mikrookolina tumora

Mikrookolina tumora predstavlja okruženje oko tumora uključujući imunološke stanice, krvne žile, signalne molekule i ekstracelularni matriks. Tumorske stanice čine samo mali dio tumora, a >90% tumora čine stromalne stanice. Stanice raka regrutiraju potporne stanice iz strome obližnjeg endogenog tkiva kako bi promicale kritične korake u formiranju tumora. Jednom kada su došle u mikrokruženje tumora, stromalne stanice izlučuju mnoge čimbenike koji utječu na angiogenezu, proliferaciju i metastaze.

Tumor i njegovo okruženje su povezani i u stalnoj su interakciji. Tumorsko mikrokruženje je izuzetno kompleksno i ono nije samo tihi promatrač nego aktivan promotor progresije raka (Anderson i Simon.,2020).

## 1.7. Dijagnostika

Kako bi razlikovali dobroćudne promjene od zloćudnih, potrebno je izvršiti pretrage. Postoji više metoda za otkrivanje karcinoma dojke, a česte su samopregled dojki, klinički pregled i palpacija, ultrazvuk i mamografija, a u one rjeđe ubrajamo magnetnu rezonanciju (MR), kompjuteriziranu tomografiju, scintigrafiju i biopsiju.

2006. godine u Republici Hrvatskoj je usvojen nacionalni program ranog otkrivanja karcinoma dojke. Program je u skladu s odrednicama Nacionalne strategije prevencije i ranog otkrivanja raka kao i s Rezolucijom o prevenciji i kontroli karcinoma (Šiško, 2017).

### 1.7.1. Samopregled dojki

S redovitim samopregledom dojki važno je započeti već u dvadesetim godinama života i vrlo je značajan jer ga žena može napraviti sama bez ikakvih posljedica. Žene koje same redovito obavljaju samopregled u slučaju otkrivanja raka, pravovremeno se počnu liječiti i žive dulje (Šiško, 2017).

### 1.7.2. Klinički pregled

Klinički pregled dojke može se podijeliti u tri dijela: anamnezu, inspekciju i palpaciju. Anamneza uključuje obiteljsku i osobnu anamnezu gdje se iz obiteljske anamneze liječnik detaljno informira o bolestima i uzrocima smrti u članova obitelji posebno se fokusirajući na ženske osobe, a iz osobne anamneze dobiva podatke o dotadašnjim bolestima pacijentice. Inspekcija daje podatke o etiologiji bolesti i faktorima rizika, a palpacija pomaže određivanju oblika, veličine, konzistencije, pomičnosti i površine tumora u dojci. U pregled je uključen i pregled pazušnih udubina (Šiško, 2017).

### 1.7.3. Ultrazvuk

Ultrazvučna dijagnostika dojke prikladna metoda izbora za mlađe pacijentice, dojilje i trudnice te predstavlja „zlatni standard“ a ujedno je i najjeftinija, najpristupačnija i bezopasna metoda pregleda (Šiško, 2017).

Široko je dostupna za otkrivanje tumora odbijanjem zvučnih valova od tkiva dojke koji se zatim vraćaju natrag do sonde koja je povezana s kompjuterskim programom i pretvaraju u sliku. Ultrazvuk dojke ne uspijeva otkriti mnoge tumore zbog činjenice da su zvučna svojstva zdravih i karcinogenih tkiva vrlo slična. Štoviše, zahtjeva iskusne radiologe što uvelike utječe na osjetljivost i specifičnost (Wang, 2017).

### 1.7.4. Mamografija

Mamografija predstavlja metodu izbora kod simptomatskih pacijentica starijih od 35 godina, a koristi se i kao metoda probira na rak dojke (Grbanović i sur., 2020).

Radiološki je najznačajnija i najučinkovitija metoda snimanja dojki i metoda je izbora u dijagnostici klinički okultnog karcinoma dojke (Šiško, 2017).

Lažno pozitivne/negativne stope mamografije su relativno visoke posebno kod pacijentica s gustim grudima koje sadrže više vezivnog i žljezdanog tkiva nego masnog, a velike grudi i žene u predmenopauzi dodatno podliježu smanjenoj osjetljivosti (Wang, 2017).



### 1.7.5. Magnetska rezonancija

Uz primjenu kontrasta, magnetna rezonanca predstavlja najosjetljiviju slikovnu metodu za otkrivanje patoloških stanica u dojci. Vrlo je korisna u preoperativnoj obradi pacijentica s već potvrđenim karcinomom dojke biopsijom s ciljem detaljnije procjene opsega bolesti.

Najveće ograničenje ove metode je nedostatna specifičnost zbog koje je nerijetko potrebna dodatna analiza uzorka tkiva radi potvrde ili isključenja dijagnoze.

Kao i kod mamografije, na pregledu magnetskom rezonancijom postoji udio lažno pozitivnih rezultata (40%) što dodatno otežava donošenje odluke o daljnjim terapijskim postupcima (Grbanović i sur.,2020).

### 1.7.6. Biopsija

Kirurška biopsija je skupa i invazivna metoda koja može uzrokovati ožiljke i stres s potencijalom da u daljnjim postupcima oteža radiološko praćenje, no jedan je od najsigurnijih načina za dokazivanje dijagnoze. Od 1950. godine najčešća je u primjeni podvrsta biopsije – citološka punkcija (engl. Fine needle aspiration biopsy, FNAC) koja je jedna od najčešće korištenih metoda u većini centara u Hrvatskoj. Citološka punkcija je jednostavna i jeftina pretraga kojom se najbolje mogu razlikovati solidne i cistične lezije. Najveći nedostatak joj je činjenica da igla može promašiti tvorbu u kojoj su maligne stanice ili u uzetome uzroku ima premalo malignih stanica te nemogućnost procjene invazivnosti tumora. Posljedično, 90-ih se razvila nova metoda – biopsija širokom iglom, (eng. Needle core biopsy, NCB) kojoj je cilj bio poboljšati nedostatke prethodne metode (Prutki i sur., 2012). Prednosti su joj to što omogućava bolju osjetljivost i specifičnosti kod procjene asimetrije parenhima i mikrokalifikata u usporedbi s FNAC, prikladna je za (ne)palpabilne tvorbe te može razlikovati invazivni i in situ karcinom. Najnovija razvijena metoda je biopsija asistirana vakuumom (engl. Vacuum-assisted needle core biopsy, VANCB) kojom se nadomještaju nedostaci biopsije širokom iglom budući da omogućuje uzimanje veće količine tkiva te višekratno uzimanje uzoraka, a najveći nedostatak joj je cijena (Brkljačić, 2017).

## 1.8. Liječenje

Odluka o liječenju oboljelih od karcinoma dojke ovisi o brojnim čimbenicima kao što su veličina, položaj i patologija tumora, životna dob, opće zdravlje pacijentice itd.

Na sljedećim stranicama bit će pojašnjene trenutno aktualne metode liječenja kod pacijenata s HER2 pozitivnim karcinomom dojke.

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Godine 2021. karcinom dojke prestigao je rak pluća i postao najčešće dijagnosticiran rak na svijetu što predstavlja veliko opterećenje na globalnoj razini, posebice među ženama (Ren i sur., 2022). Rak dojke bio je najčešći uzrok smrti od raka kod žena i peti najčešći uzrok smrti od raka sveukupno (IARC, 2021). Napredak u smanjenju smrtnosti od karcinoma dojke posljednjih se godina usporio, dok broj žena i muškaraca koji svake godine umiru raste (ACS, 2022). Očekuje se pogoršanje ove situacije, a Međunarodna agencija za istraživanje raka (International Agency for Research on Cancer, IARC) procjenjuje da će se do 2040. godine povećati broj oboljelih od raka dojke za više od jedne trećine, na više od 3 milijuna novih slučajeva godišnje (IARC, 2021).

Prema posljednjim objavljenim podacima Registra za rak u Republici Hrvatskoj evidentirano je 2999 slučajeva karcinoma dojke (143,2/100 000), a tijekom 2020. godine umrle su 722 žene (34,7/100 000). Prema podacima iz 2019. godine studije Globalnog opterećenja bolešću evidentirano je više od 2 milijuna novih slučajeva karcinoma dojke i više od 700 000 smrti. Redovitim mamografskim, ultrazvučnim i samopregledima karcinom dojke može se otkriti u početnom stadiju kad je vjerojatnost izlječenja i preživljavanja puno veća (<https://www.hzjz.hr/>).

Cilj ovog diplomskog rada je istražiti značajke HER-2 pozitivnog karcinoma dojke, osvrnuti se na dosadašnju terapiju i istražiti nove terapijske mogućnosti za liječenje ovog oblika karcinoma dojke.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Za izradu ovog teorijskog diplomskog rada istraživana je epidemiologija, etiologija i dijagnostika HER2 pozitivnog karcinoma dojke s naglaskom na terapijske mogućnosti liječenja. Ponajviše je proučavana dosadašnja terapija kao i najnovije terapijske metode. U tu svrhu, korištena je razna znanstvena literatura, brojni stručni i znanstveni članci, te znanstveni radovi objavljeni u bibliografskim bazama podataka kao što su: Web of science, Scopus, PubMed i Cochrane. Pretraga se vršila prema ključnim riječima: Breast cancer, Epidemiology of Breast cancer, HER-2 positive breast cancer, Treatment of breast cancer, contemporary treatment, Breast neoplasms, anti-HER2 treatments...

Za izradu diplomskog rada, koristio se program Microsoft Office Word 2007 (Microsoft, Seattle, WA, SAD).

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Neoadjuvantna terapija

Neoadjuvantna kemoterapija ili preoperativna sistemska terapija prvobitno je uvedena za pacijente s neoperabilnim rakom dojke. Nekoliko kliničkih ispitivanja pokazalo je kako neoadjuvantna terapija povećava udio pacijenata koji su prikladni kandidati za operaciju dojke te je ona danas indicirana kod lokalno uznapredovalog karcinoma i inflamatornog raka dojke kojoj je cilj da se smanjenjem tumora i/ili pazušnih limfnih čvorova omogući operabilnost inicijalno neoperabilnog karcinoma (Dukić i sur., 2019).

Većina pacijentica kod kojih se karcinom dojke klasificira kao stadij IIB-IIIa bit će izloženi neoadjuvantnom liječenju prije kirurškog zahvata (Takada i Toi, 2020).

Standard za neoadjuvantnu terapiju kod HER2 pozitivnih bolesnika je docetaksel (kemoterapeutik) kao jednosatna infuzija svaka tri tjedna ili paklitaksel jedan puta tjedno ([www.update.com](http://www.update.com)). Paklitaksel vezan na nanočestice albumina (nabpaklitaksel) opcija je za pacijente koji su imali reakciju preosjetljivosti na paklitaksel.

Nedavno provedeno kliničko ispitivanje uspoređivalo je tjednu primjenu paklitaksela s tjednom primjenom nabpaklitaksela iz čega je zaključeno da pacijenti liječeni nabpaklitakselom imaju veću stopu potpunog patološkog odgovora (engl. Pathological complete response, pCR) no kod istih pacijenata je uočena veća incidencija neutropenije, periferne neuropatije, umora, proljeva, osipa i mialgije, stoga je trenutna primjena nabpaklitaksela ograničena na pacijente koji ne mogu primiti standardnu terapiju paklitaksela ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)).

Drugo kliničko ispitivanje ispitivalo je utjecaj antraciklina (epirubicin) kao neoadjuvantne terapije na potpuni patološki odgovor u usporedbi s karboplatin-taksan režimom kada se daje u kombinaciji s ciljanom HE2 terapijom, trastuzumabom i pertuzumabom. Rezultati studije pokazali su slične i visoke udjele postizanja potpunog patološkog odgovora kako s antraciklinima tako i bez njih, no toksičnost se u ova dva režima razlikovala. U antraciklinskoj skupini febrilna neutropenija bila je češća. Neuropatija II. stupnja ili lošija primijećena je u značajnom udjelu pacijenata u obje skupine, a ona je vrlo važna i izazovna toksičnost taksana i soli platine, koja zahtjeva rano prepoznavanje i prilagodbu liječenja.

Dugotrajne kliničke posljedice kardiotoksičnosti nisu dobro poznate i zaslužuju daljnja istraživanja, iako je slično ispitivanje pokazalo znatno veću akutnu i dugotrajnu toksičnost s antraciklinskim režimom nego neantraciklinskim, uključujući sekundarnu leukemiju i kardiotoksičnost (Van Ramshorst i sur., 2018).

Već je poznato da iako su jedna od najdjelotvornijih terapija za liječenje raznih oblika raka, antraciklini oštećuju srce ovisno o dozi koja se uzima. Zato se koriste različiti rasporedi i trajanje infuzije antraciklinima kako bi se rizik od kliničkog i subkliničkog srčanog zatajenja sveo na minimum ([www. Cochrane.org](http://www.Cochrane.org)).

Postoji još različitih oblika neoadjuvantne kemoterapije, a 4 režima komparirala je studija kojoj je cilj bio usporediti kratkoročnu i dugoročnu učinkovitost neoadjuvantne kemoterapije. Uspoređivala je kombinacije (1) docetaksel/karboplatin/trastuzumab, (2) docetaksel/epirubicin/ciklofosamid, (3) kapecitabin/epirubicin/ciklofosamid, nakon čega slijedi kapecitabin/docetaksel i (4) 5-fluorouracil/epirubicin/ciklofosamid nakon čega slijedi docetaksel.

Prva skupina pokazala je dulje preživljavanje bez bolesti (engl. Disease-free survival, DFS) kao i 5-godišnje preživljavanje (engl. Overall survival, OS). Osim toga ista skupina značajno je poboljšala stopu potpune remisije sa sličnim nuspojavama u usporedbi s drugim skupinama. Što se tiče dugoročne učinkovitosti treća skupina pokazala je bolje rezultate od druge i četvrte, dok između njih dvije nije bilo značajne razlike (Li i sur., 2018).

Potpuni patološki odgovor predstavlja faktor efikasnosti neoadjuvantnog liječenja, a ujedno ima prediktivni i prognostički značaj. Veća stopa postignutog pCR tijekom ovakve terapije upućuje na dulje vrijeme do progresije bolesti i ukupno preživljavanje (Dukić i sur., 2019). Nekoliko je studija pokazalo učinkovitost trastuzumaba u povećanju stope preživljavanja bez događaja, potpuni patološki odgovor te ukupno preživljavanje (Patel i sur., 2020).

Zbog određenog broja pacijenata (oko 15%) kod kojih se javlja rezistencija na trastuzumab, opsežno su proučavani dodatni terapijski ciljevi s različitim mehanizmima djelovanja kako bi se procijenilo hoće li takva kombinirana terapija produljiti vrijeme do otpornosti na liječenje. Kao dodatak trastuzumabu i docetakselu proučavana je još jedno monoklonsko protutijelo, pertuzumab koje je pokazalo znatno veći postotak pacijenata koji su u takvoj kombinaciji postignuli pCR (Patel i sur., 2020).

Međutim, dodatak pertuzumaba doveo je do pojačanog proljeva i umjereno povećane učestalosti hematološke toksičnosti iako stope kardiotoksičnosti nisu bile ništa veće nego bez njega ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)).

Subkutane formulacije trastuzumaba kao i kombiniranog trastuzumaba i pertuzumaba odobrila je Američka agencija za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Agency, FDA) na temelju sličnih stopa pCR-a kao i intravenskih oblika kada se primjenjuju s kemoterapijom u neoadjuvantnom liječenju. Međutim, intravenozne formulacije korištene su u svim glavnim ispitivanjima zbog čega se obično i služimo takvim oblikom, iako su i s.c. formulacije koje se mogu primjenjivati u pacijentovom domu razumna alternativa ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)).

Ako pacijentovi komorbiditeti isključuju dodatak kemoterapije ciljanoj HER2 terapiji ili pacijent odbija primiti kemoterapiju, neoadjuvantna terapija može uključivati samo trastuzumab+pertuzumab ili u drugoj opciji trastuzumab+lapatinib (Patel i sur., 2020).

U tom slučaju kombinacija trastuzumaba i pertuzumaba preferirana je tijekom 24 tjedna s obzirom na to da je primjena lapatiniba povezana s povećanjem učestalosti nuspojava poput proljeva, osipa i hepatotoksičnosti ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)).

Međutim, istovremena primjena kemoterapije bazirane na taksanima i ciljane HER2 blokada predstavlja standard u neoadjuvantnoj terapiji i ostaje preporučeni pristup za pacijente s HER2 pozitivnim karcinomom dojke (Dukić i sur., 2019).

## **4.2. Adjuvantna terapija**

Adjuvantno liječenje je primjena dodatnih terapija nakon neoadjuvantnog liječenja i provedenog kirurškog zahvata s ciljem uništenja eventualno zaostalih tumorskih stanica. Cilj adjuvantne terapije je smanjiti rizik za povratak bolesti i produljiti život bolesnika (Šeparović i sur., 2014).

Adjuvantna terapija obično započinje unutar 4-6 tjedana nakon operativnog zahvata. Ranije liječenje nije nužno bolje, ali odgoda dulja od 12 tjedana može rezultirati štetnim posljedicama ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)).

Pacijenti koji su prethodno liječeni neoadjuvantnom kemoterapijom i trastuzumabom (s ili bez pertuzumaba) tijekom adjuvantnog liječenja primjenjivat će ciljanu HER2 terapiju ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)).

Monoklonsko protutijelo koje cilja HER2 receptor znatno smanjuje rizik od relapsa bolesti i smrti među pacijentima kada se doda adjuvantnoj kemoterapiji kod HER2 pozitivnih bolesnika (Chan i sur.,2020).

Za pacijente s rezidualnom bolešću nakon neoadjuvantne terapije temeljene na taksanu i trastuzumabu, predložen je trastuzumab emtanzin, konjugat protutijela trastuzumaba i lijeka maitanzinoida, inhibitora mikrotubula.

Kod onih pacijenata koji su ostvarili potpuni patološki odgovor nakon ciljane HER2 terapije, nastavlja se adjuvantno liječenje trastuzumabom, s ili bez pertuzumaba do završetka jednogodišnje anti- HER2 terapije.

Pacijentima koji nisu prethodno bili izloženi neoadjuvantnoj terapiji ili su imali potpuni patološki odgovor nakon neoadjuvantnog liječenja, adjuvantno se predlaže terapija kombinacijom paklitaksela i trastuzumaba tijekom 12 tjedana, nakon čega slijedi samo primjena trastuzumaba do kraja jednogodišnje terapije.

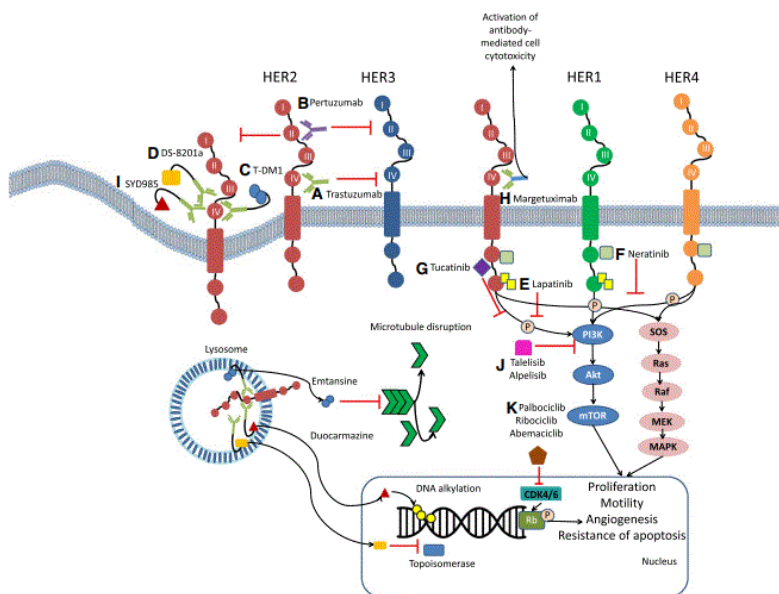
U bilo kojem od ovih slučajeva, postoji opcija za korištenje i drugih anti-HER2 terapija ako se inicijalna bolest smatrala visokorizičnom. Pacijentima se istovremeno s trastuzumabom može ponuditi i pertuzumab budući da postoje dokazi da takva kombinacija poboljšava preživljavanje bez progresije bolesti ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)).

Produžena adjuvantna terapija neratinibom nakon terapije temeljene na trastuzumabu, ispitana je tijekom jednog kliničkog ispitivanja u kojem se pokazalo da jednogodišnja primjena neratiniba značajno poboljšava preživljavanje bez progresije bolesti u usporedbi s placebom. Učinkovitost neratiniba bila je izraženija među bolesnicima s bolešću pozitivnom na hormonske receptore. FDA i Europska agencija za lijekove (engl. European Medicines Agency, EMA) odobrile su neratinib kao proširenu adjuvantnu terapiju kod HR+ i HR- karcinoma te bolesnika s ranijim stadijem raka dojke koji započinju liječenje unutar godine dana nakon završetka liječenja trastuzumabom (Chan i sur.,2020).

### 4.3. Liječenje ranog i uznapredovalog oblika raka dojke

Pacijenti s tumorima manjim od 2 cm, bez zahvaćenosti limfnih čvorova, prvo će biti podvrgnuti kirurškom zahvatu nakon čega slijedi kemoterapija uz primjenu trastuzumaba, ciljanog anti HER2 protutijela.

Ako je tumor veći od 2 cm i uz to se proširio na obližnje limfne čvorove, pacijenti će dobiti jedan ili dva oblika kemoterapije u kombinaciji s 2 protutijela (trastuzumab ili pertuzumab). Nakon kemoterapije, pacijenti će biti podvrgnuti operaciji uklanjanja preostalih stanica raka i također ponovno primati tretman protutijelima za „održavanje“ tijekom par mjeseci kako bi se spriječio ponovni rast stanica raka (<https://www.mdanderson.org/>).



Slika 2: Mehanizam djelovanja standardnih i novih terapijskih mogućnosti usmjerenih na HER 2 (Preuzeto iz Choong i sur., 2020)

Standardna terapija uključuje: (A) Trastuzumab (zeleno), koji se veže na izvanstaničnu subdomenu IV HER2 receptora što dovodi do inhibicije signalizacije HER2; (B) Pertuzumab (ljubičasti), koji se veže na poddomenu II HER2, sprječavajući homodimerizaciju i heterodimerizaciju HER2 i HER3; (C) T-DM1, konjugat lijeka i protutijela u kojem je trastuzumab povezan s emtanzinom, inhibitorom mikrotubula, a emtanzinska skupina (plavi kružić) se oslobada nakon fagocitoze konjugata iz lizosoma; (D) Trastuzumab deruksetan (narančasti pravokutnik), snažan inhibitor topoisomerase I; (E) Lapatinib koji je reverzibilni inhibitor tirozin kinaze (TKI) HER1 i HER2 i inhibira nizvodne signalne puteve uključujući PI3K/Akt i Ras/Raf/MEK/MAPK; (F) Neratinib (zeleni kvadrat), drugi tirozin kinazni inhibitor koji inhibira HER1, HER2 i HER4; i (G) Tucatinib (ljubičasti dijamant), specifični HER2 inhibitor tirozin kinaze.

Terapije koje se ispituju: (H) Margetuksimab, konjugat protutijela i lijeka koji kombinira trastuzumab s promijenjenom Fc-gama domenom što dovodi do aktivacije T stanica i stanične citotoksičnosti posredovane protutijelima; (I) SYD985, konjugat protutijela i lijeka koji kombinira trastuzumab i duokarmazin, sredstvo za alkiliranje DNA što rezultira smanjenom proliferacijom stanica; (J) PI3K inhibitori Talsisib i alpelisib; i (K) kinaza ovisna o ciklinu 4 (CDK4) i inhibitor CDK6 (palbociclib, ribociclib i abemaciclib).



### 4.3.1. Monoklonska protutijela

Pasivna imunoterapija s HER2 usmjerenim monoklonskim protutijelima kao što su trastuzumab i pertuzumab u kombinaciji s kemoterapijom, dovela je do poboljšanja kliničkih ishoda kod pacijenata s HER2 pozitivnim karcinomom dojke.

#### 4.3.1.1. Trastuzumab

Prekomjerna ekspresija HER 2 u približno 20-30 % pacijenata s karcinomom dojke, godinama je motivirala istraživače da pronađu lijek koji će specifično ciljati HER 2 proteine.

Početakom 1990.-ih, otkriveno je humanizirano monoklonsko protutijelo nazvano trastuzumab (Herceptin®) koje cilja izvanstaničnu domenu HER 2 molekule. Ono se specifično veže za poddomenu IV HER2 receptora i posljedično inhibira HER2 signalne puteve sprječavajući proteolitičko cijepanje njegove ekstracelularne domene koja karakterizira aktivacijski mehanizam HER2 (SmPc Herceptin).

U nastavku su obrađeni ostali različiti mehanizmi kroz koje trastuzumab djeluje.

#### Trastuzumab i dimerizacija HER 2

U početku se nagađalo da trastuzumab inhibira rast tumora blokiranjem dimerizacije HER 2 s drugim HER receptorima. Međutim, studije su pokazale 2 vrste učinaka trastuzumaba na dimerizaciju HER 2:

- (1) Učinak trastuzumaba na heterodimerizaciju HER 2 ovisnu o ligandu
- (2) Učinak trastuzumaba na homo- i heterodimerizaciju HER 2 neovisnu o ligandu

U prisutnosti liganada specifičnih za HER, trastuzumab nema značajni učinak na HER 2 heterodimerizaciju. S druge strane, saznanja o učinku trastuzumaba o heterodimerizaciji HER 2 neovisnoj o ligandu, ostali su kontroverzni.

Gaborit et al pokazali su da trastuzumab značajno blokira HER1-HER 2 heterodimerizaciju u SKOV-3 HER 2 pozitivnoj staničnoj liniji raka jajnika. Naprotiv Diermeier et al došli su do zaključka da trastuzumab ne može potisnuti heterodimerizaciju HER1-HER 2 u HER 2 pozitivnim staničnim linijama karcinoma dojke BT474 i SKBR3.

Svi rezultati studija uzeti zajedno, sugeriraju da trastuzumab ima ograničene učinke na homo- i heterodimerizaciju HER 2 (Maadi i sur.,2021).

### Trastuzumab i HER fosforilacija

Koristeći staničnu liniju ovarija kineskog hrčka (engl. Chinese hamster ovary cells, CHO) koja prekomjerno izražava HER1, HER 2 ili HER 3, Maadi i suradnici pokazali su da se trastuzumab specifično veže za HER 2, a ne HER1 (EGFR) i HER 3. Stoga, trastuzumab potencijalno izravno utječe na HER 2 posredovanu signalizaciju te neizravno na druge članove HER-posredovane signalizacije.

Nekoliko je studija pokazalo da trastuzumab inducira fosforilaciju HER 2 i do sada su predložena 3 mehanizma kojima se to događa:

- (1) Trastuzumab povećava dimerizaciju HER 2
- (2) Trastuzumab inducira tirozin kinaznu aktivnost HER 2, a time povećava i fosforilaciju HER 2 nakon homodimerizacije
- (3) Trastuzumab povećava proizvodnju HER specifičnog liganda za aktivaciju drugih HER receptora preko disintegrin i metaloproteaza 17 (engl. A disintegrin and metalloprotease 17, ADAM17) regulacije. ADAM proteaze igraju značajnu ulogu u stvaranju HER liganada iz pro-HER liganada. Povećana proizvodnja liganada specifičnih za HER, dovodi do heterodimerizacije HER 2 ovisne o ligandu, čime se inducira fosforilacija HER 2.

Međutim, kao što je ranije i rečeno, velikim brojem studija zaključeno je kako trastuzumab ima mali ili nikakav učinak na heterodimerizaciju i fosforilaciju HER 2 ovisnu o ligandu.

Zaključno, rezultati trenutačnih ispitivanja pokazuju da trastuzumab povećava HER 2 fosforilaciju, a ujedno potiskuje fosforilaciju HER 3 (Maadi i sur.,2021).

### Trastuzumab i endocitoza i razgradnja HER 2

Učinci trastuzumaba na indukciju endocitoze i razgradnju HER 2 također su kontroverzni. Neke studije pokazuju smanjenje ekspresije HER 2 nakon liječenja trastuzumabom, dok druge ne pokazuju nikakav učinak.

Generalno, nakon dugotrajnog liječenja trastuzumabom, pokazano je smanjenje HER 2, ali nije jasan mehanizam kojim dolazi do toga (Maadi i sur.,2021).

### Trastuzumab i MAPK signalni put

Signalni put mitogenom-aktivirane proteinske kinaze (engl. Mitogen-activated protein kinase, MAPK) predstavlja kaskadnu reakciju i jedan od dobro proučenih signalnih puteva koji ima važnu ulogu u staničnim procesima kao što su stanična proliferacija, diferencijacija i apoptoza. Osim toga, ovaj put je aktiviran u različitim vrstama raka. Različite studije sugeriraju i inhibitornu i aktivacijsku ulogu trastuzumaba na MAPK signalizaciju.

Fosforilacija izvanstaničnim signalima regulirane kinaze  $\frac{1}{2}$  (engl. Extracellular signal-regulated protein kinase 1/2, ERK1/2) povećana je kada su stanice izložene kratkotrajnom liječenju trastuzumabom, što su Bagnato i suradnici pokazali tretmanom SKBR3 HER 2 pozitivnih stanica karcinom dojke trastuzumabom.

Iako je nekoliko studija pokazalo kako trastuzumab inhibira MAPK signalni put, Watanabe i suradnici pokazuju da iako trastuzumab inhibira fosforilaciju ERK1/2, nema nikakav učinak na fosforilaciju ERK1/2 u BT474 HER 2 pozitivnih stanica raka dojke (Maadi i sur.,2021).

### Trastuzumab i PI3K/AKT signalni put

Fosfatidilinozitol 3-kinazni/protein kinaza B (engl. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT), PI3K/AKT) signalni put obično je visoko aktiviran u različitim vrstama raka. Među različitim članovima obitelji EGF receptora, HER 3 igra središnju ulogu u aktiviranju PI3K/AKT signalnog puta. Naime, HER 3 receptore fosforilira HER 2 te se na različitim mjestima fosforilacije osigurava nekoliko veznih mjesta za spajanje p85 regulatorne podjedinice fosfoinozitol 3-kinaze. Nakon vezanja p85 na HER 3, katalitička podjedinica fosfoinozitol 3-kinaze p110, veže se na p85 i formira kompleks PI35 koji zatim fosforilira fosfatidilinozitol bifosfat (engl. Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2) te proizvodi fosfatidilinozitol trifosfat (engl. Phosphatidylinositol 3,4,5 – trisphosphate, PIP3). Proteini kinaze B (serin/treonin kinaza) se na kraju vežu se za PIP3 preko njegove N-terminalne domene i kompleks se u potpunosti aktivira (Maadi i sur.,2021).

Kod HER 2 pozitivnih karcinoma dojke, zbog prekomjerne ekspresije HER 2, lako se formiraju heterodimeri HER2-HER3 te se posljedično aktivira PI3K/AKT signalizacija. Kao što je već naglašeno, HER2 – HER3 heterodimer ima veću onkogenu ulogu u usporedbi s drugim HER dimerima.

Glavni inhibitor PI3K/AKT signalnog puta je homolog fosfataze i tenzina (engl. Phosphatase and tensin homolog, PTEN) koji suprimira fosforilaciju AKT defosforilacijom PIP3 i tako sprječava povezivanje AKT i PIP3.

Nagata i suradnici pokazali su kako kratkotrajno liječenje trastuzumabom smanjuje fosforilaciju PTEN-a te stoga inducira aktivnost PTEN-fosfataze povećanjem lokalizacije ovoga proteina na staničnoj membrani.

Zaključno, sve studije sugeriraju da je inhibicija signalizacije PI3K/AKT puta, jedan od glavnih mehanizama djelovanja trastuzumaba bilo inhibicijom fosforilacije HER 3 ili aktivacijom PTEN-a (Maadi i sur., 2021).

#### Trastuzumab i prekid staničnog ciklusa

Stanični se ciklus sastoji od 4 faze, G0/G1, S, G2 i M te su zajedno strogo regulirane s nekoliko signalnih puteva. Prijelaz iz jedne faze u drugu, između ostalog je reguliran ciklinima i kinazama ovisnima o ciklinima. S patogenezom raka dojke povezano je nekoliko ciklina i kinaza ovisnih o ciklinima, a najbitnije od njih su kinaza ovisna o ciklinu 4 (engl. Cyclin dependent kinases 4, CDK4) i kinaza ovisna o ciklinu 6 (engl. Cyclin dependent kinases 6, CDK6) te ciklin D1.

Kinaze ovisne o ciklinima 4 i 6 potiču fosforilaciju retinoblastomskog proteina (engl. Retinoblastoma protein, Rb) i tako inhibiraju njegovu represivnu ulogu na stimuliranje staničnog ciklusa. Stoga inhibicija CDK4 i CDK6 kao terapija, dovodi stoga do „utišavanja stanice“ i prestanka njenog razmnožavanja i rasta (Ban i sur.,2019).

Ciklin D s druge strane posreduje prijelazu iz G0/G1 u S fazu inhibicijom funkcije p21KIP1 i p27KIP1 kao glavnih inhibitora CDK (Maadi i sur., 2021).

Nekoliko je studija pokazalo da trastuzumab zaustavlja ciklus stanica karcinoma dojke u G0/G1 fazi kroz aktivaciju p27KIP1. Naime, on inhibira fosforilaciju AKT-a koji posreduje fosforilaciji p27KIP1. Trastuzumab stoga ne samo da povećava ekspresiju p27KIP1 proteina nego i povećava nuklearnu lokalizaciju ovog proteina u stanicama karcinoma dojke.

Zaključno, inhibitorni učinci trastuzumaba na PI3K/AKT signalni put, igraju ključnu ulogu u zaustavljanju staničnog ciklusa (Maadi i sur., 2021).

### Trastuzumab i citotoksičnost posredovana stanicama ovisnim o antitijelima (ADCC)

Kao protutijelo jedan od glavnih mehanizama trastuzumaba je privlačenje imunoloških stanica na tumorska mjesta koja prekomjerno izražavaju HER 2 mehanizmom koji se naziva stanična citotoksičnost ovisna o antitijelima (eng. Antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) (Vu i Claret, 2012).

Vezanje gama receptora na Fc regiju trastuzumaba inicira ADCC proces koji na kraju završava lučenjem perforina i granzima iz imunoloških efektorskih stanica.

Perforin stvara pore u plazma membrani i olakšava difuziju granzima u citoplazmu tumorskih stanica, a granzimi pokreću apoptozu u tumorskim stanicama, inducirajući aktivnost kaspaze i fragmentaciju DNA (Maadi i sur., 2021).

### Mehanizam rezistencije na trastuzumab

Klinički rezultati pokazuju da dvije trećine bolesnika ne reagira na trastuzumab, a pacijenti koji su prvotno odgovorili na terapiju, kasnije razvijaju otpornost na nju.

Do sada je predloženo nekoliko mehanizama koji objašnjavaju kako su stanice karcinoma otporne ili na koji način razvijaju otpornost na liječenje trastuzumabom:

- (a) Prepreke u vezanju trastuzumaba na HER2
- (b) Nenormalna aktivacija nizvodnih signalnih puteva
- (c) Signaliziranje kroz alternativne puteve
- (d) Neuspješno pokretanje imunološki posredovanih mehanizama za uništenje tumorskih stanica (Pohlmann i sur., 2009)

Među najčešće prijavljene nuspojave trastuzumaba primjenjenog intravenozno ili subkutano ubrajamo hematotoksičnost (posebice neutropenija), disfunkcije srca, plućne nuspojave te infekcije. Kod ranog i metastatskog karcinoma dojke preporuča se doziranje u tjednim ili trodnevnim ciklusima ovisno o kemoterapeutcima koji se po potrebi istodobno primjenjuju (SmPc Herceptin).

#### 4.3.1.2. Pertuzumab

Iako je liječenje trastuzumabom u kombinaciji s kemoterapijom pokazivalo pozitivne rezultate i dalje je dolazilo do progresije bolesti i recidiva osobito kod uznapredovalog metastatskog raka dojke. To je dovelo do sljedećeg odobrenog humaniziranog protutijela 2012. godine – pertuzumaba (Tsao i sur.,2022).

Pertuzumab je monoklonsko protutijelo koje se veže na domenu II HER 2 receptora (različitoj od trastuzumaba) sprječavajući stvaranje homodimera i heterodimera (Eiger i sur., 2019).

Blokira heterodimerizaciju izazvanu ligandom heregulinom (engl. Heregulin, HGR) između HER2 i HER3, jednom od najjačih već spomenutih heterodimera i tako zaustavlja proizvodnju signala koji uzrokuje rast stanica raka (Nami i sur.,2018).

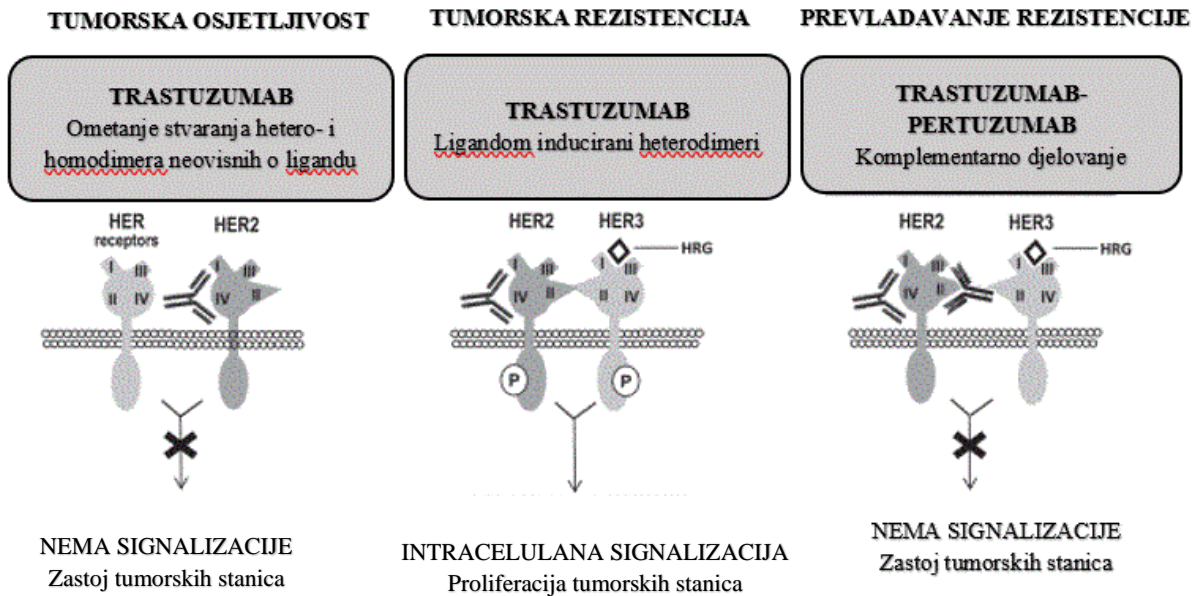
Naime, pertuzumab blokira aktivaciju fosfatidilinozitol-3-kinaznog puta preživljavanja stanica induciranu heregulinom nedostatkom fosforilacije ključnog enzima (Akt) u ovom putu, dok trastuzumab ne. Ova činjenica implicira da je pertuzumab učinkovitiji od trastuzumaba u blokiranju HER2 signalizacije aktivirane ligandom (Hubalek i sur.,2012).

Ovo je komplementarna funkcija trastuzumabu sa sinergističkim učinkom budući da su heterodimeri jednako ili možda i važniji od homodimera za održavanje PI3K i MAPK signalnih puteva. Štoviše, pertuzumab stimulira stanično posredovani imunološki odgovor izazvan protutijelima, čime se angažiraju efektorske stanice imunološkog sustava da liziraju ciljnu stanicu i oslobađaju citokine (Eiger i sur., 2019).

Dakle, kombinacija trastuzumaba i pertuzumaba s kemoterapijom odobrena je za liječenje pacijenata s metastatskim rakom dojke, a postala je standard liječenja za većinu novodijagnosticiranih HER2 pozitivnih karcinoma dojke (Tsao i sur.,2022).

Iz prethodno navedenih razloga, različiti načini djelovanja trastuzumaba i pertuzumaba su komplementarni i kada se blokiraju, pružaju potpuniju blokadu HER2 signaliziranja nego bilo koji od njih pojedinačno (Slika 3) (Richard i sur.,2016).

Preporučena početna doza lijeka iznosi 840 mg, primijenjenog kao intravenozna infuzija tijekom 60 minuta, nakon čega slijedi doza održavanja od 420 mg svaka 3 tjedna. Najčešće uočene nuspojave pertuzumaba jesu proljev, alopecija, mučnina, neutropenija, umor i povraćanje (SmPC Perjeta).



Slika 3. Komplementarni mehanizmi pertuzumaba i trastuzumaba (preuzeto iz Richard i sur.,2016)

(Lijevo) HER2 receptori na površini stanica dojke mogu se dimerizirati same sa sobom ili s drugim HER receptorima čime se aktiviraju nizvodni signali putevi koji potiču proliferaciju tumorskih stanica, preživljavanje i invaziju. Trastuzumab koji se veže na domenu IV HER2, sprječava konstitutivnu aktivaciju HER2 blokirajući njegovu dimerizaciju neovisnu o ligandu, potiče njegovu internalizaciju i degradaciju, te inducira imunološki sustav da prepozna i eliminiira HER2 prekomjerno izražene stanice.

(Sredina) Međutim, trastuzumab ne sprječava heterodimerizaciju receptora izazvanu s HER3. Nakon što se heregulin (HRG) veže na HER3, inducira se prebacivanje iz zatvorenog u otvoreno stanje, izlažući time domenu II dimerizacijskom kraku kako bi se omogućilo stvaranje HER2/HER3 heterodimera i unutarstanična signalizacija.

(Desno) Dodavanje pertuzumaba trastuzumabu potiče se vezanje pertuzumaba na domenu II HER2 receptora i time sprječava signalizacija i dimerizacija HER2/HER3 posredovanu HRG-om.

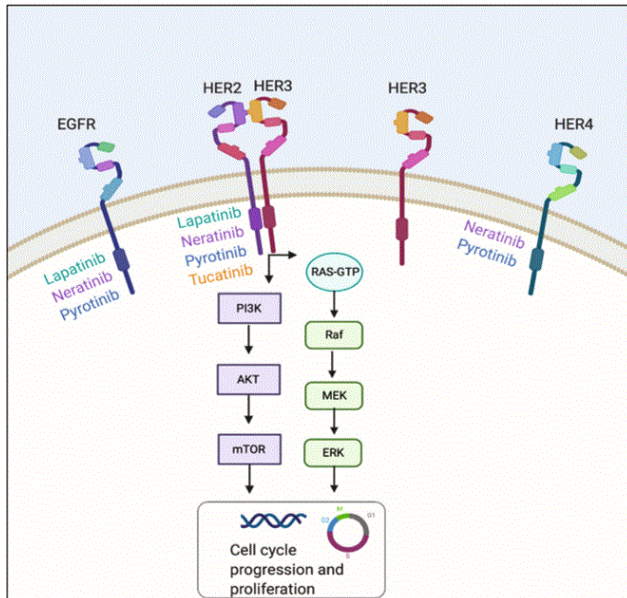
#### 4.3.2. Inhibitori tirozin kinaze

Tirozin kinaze su enzimi koji sudjeluju u prijenosu signala u stanici, reguliraju diferencijaciju, rast, apoptozu i brojne druge procese.

Osim ciljane anti HER2 terapije, inhibitori tirozin kinaze predstavljaju još jednu mogućnost za pacijente u ranom stadiju ili kod uznapredovalog HER2 raka dojke.

Lapatinib, neratinib i tucatinib male su molekule koje su pokazale dobre rezultate u ispitivanjima kod bolesnika s HER2 pozitivnim tumorskim stanicama. Pokazali su se učinkoviti kao monoterapija ili ako se kombiniraju s kemoterapijom ili drugim ciljanim anti HER2 terapijama (Schlam i Swain, 2021).

Inhibitori tirozin kinaze imaju prednost oralne primjene te manju kardiotoksičnost u usporedbi s intravenskim monoklonskim protutijelima. U slučaju metastaza na mozgu, učinkovitost monoklonskih protutijela može biti ograničena s obzirom na nemogućnost prolaska kroz krvnomoždanu barijeru, dok mali tirozin kinazni inhibitori imaju veću sposobnost prolaska barijere (Xuhong i sur.,2019).



Slika 4: Mehanizam djelovanja inhibitora HER2 tirozin kinaza (Schlam i Swain, 2021)

Postoje 4 člana obitelji HER2 receptora koji su mete lapatiniba,neratiniba, pirotiniba i tukatiniba.

Izvanstanična domena HER 2 nema poznatog liganda i aktivira se stvaranjem homo ili heterodimera (Na slici je prikazan heterodimer HER2-HER3).

Ovi dimeri, dovode do fosforilacije C- terminalnog kraja i aktivacije unutarstanične tirozin kinazne domene te se posljedično aktiviraju MAPK/Ras, PI3k/Akt i STAT putevi a rezultat ove kaskade je abnormalna stanična proliferacija.

#### 4.3.2.1. Lapatinib

Lapatinib je oralni inhibitor tirozin kinaze, mala molekula koja se reverzibilno veže i inhibira i HER 1 i HER 2. Blokira fosforilaciju HER1 i HER2 reverzibilnom kompetitivnom inhibicijom mjesta vezanja ATP-a i posljedično prekida nizvodne signale, Rag, AKT, ERK i PLC puteve čime inducira apoptozu i ograničava razvoj i migraciju stanica raka s prekomjernom ekspresijom HER2 (Schlam i Swain, 2021).

Bio je prvi inhibitor tirozin kinaze koji je pokazao aktivnost i bio odobren kod metastatskog HER2 pozitivnog raka dojke. U kombinaciji s kapecitabinom bio je zastupljen u standardnoj skrbi kao druga linija liječenja do odobrenja T-DM1, a i dalje se koristi kao lijek druge linije, ako HER2 pozitivan rak dojke napreduje nakon terapije trastuzumabom (Bredin i sur., 2020).



Lapatinib je prvenstveno ispitivan u kombinaciji s kapecitabinom, nakon toga s trastuzumabom i na kraju s letrozolom. Lijek je dobio potpuno odobrenje za stavljanje u promet 2015. godine (European medicines agency, Tyverb), a najčešće nuspojave lapatiniba su stupnja I/II i uključuju osip, proljev, mučninu, povraćanje, anoreksiju, bol u mišićno koštanom sustavu, smanjenje ejakcijske frakcije lijeve klijetke i povišenje ALT i AST (Xuhong i sur.,2019)

### Kapecitabin

Kapecitabin je prolijek koji se pretvara u fluorouracil uz enzim timidin fosforilazu. Fluorouracil se također koristi u terapiji raka i inhibira enzim timidilat sintazu, čime blokira replikaciju DNA i inhibira proliferaciju tumorskih stanica. Studije sugeriraju da kombinacija lapatiniba i kapecitabina može poboljšati preživljavanje bez progresije (engl. Progression free survival, PFS) kod bolesnika s uznapredovalim, metastatskim HER2 pozitivnim karcinomom dojke nakon neuspješnog liječenja trastuzumabom (Madden i sur., 2018).

#### 4.3.2.2. Neratinib

Neratinib je snažan, ireverzibilan inhibitor tirozin kinaze koji je pokazao učinkovitost u liječenju HER 2 pozitivnog karcinoma dojke kod prethodno liječenih trastuzumabom (Pernas i sur., 2018). Za razliku od lapatiniba koji reverzibilno inhibira HER1 i HER2, neratinib djeluje kao ireverzibilni inhibitor HER1,HER2 i HER4 izravno sa svojim enzimima koji se vežu za cistein koji se nalazi unutar katalitičkog džepa HER receptora. Vežanjem na cistein, nastaje kovalentni kompleks, sprječavajući vezanje staničnog ATP-a na receptor, a time i inhibira njegove kinazne aktivnosti i signalizaciju (Oliveira i sur.,2020).

Inhibicija prijenosa signala uzrokuje smanjenje fosforiliranog proteina retinoblastoma i ekspresiju ciklina D1, te prekid staničnog ciklusa u G1- S fazi što rezultira smanjenjem stanične proliferacije (Xuhong i sur.,2019).

Trenutno je jedini inhibitor tirozin kinaze odobren za rani stadiji karcinoma dojke. Odobren je 2017. godine kao adjuvans anti HER2 terapije nakon završetka liječenja trastuzumabom (Schlam i Swain, 2021), te se danas najčešće i upotrebljava kao adjuvantna terapija za smanjenje rizika od ponovne pojave bolesti kod pacijenata s ranim stadijem karcinoma dojke koji su prethodno izloženi kirurškom zahvatu (Xuhong i sur.,2019).

Često se koristi kod bolesnika s HR pozitivnim i HER 2 pozitivnim tumorima, međutim njegova je upotreba često ograničena zbog visoke učestalosti dijareja kao nuspojava (Schlam i Swain, 2021). Ostale nuspojave uključuju mučninu, povraćanje, umor, osip, smanjeni apetit, grčevi mišića (European medicines agency, Nerlynx).

#### 4.3.2.3. Tukatinib

2021. godine, EMA je odobrila upotrebu oralno biorasplošive male molekule inhibitora tirozin kinaze, tukatinib. Ovaj selektivni HER 2 ciljani lijek trenutno je indiciran u kombinaciji s trastuzumabom i kapecitabinom za liječenje pacijenata s uznapredovalim ili metastatskim HER 2 pozitivnim karcinomom dojke, kao i onih s metastazama u mozgu koji su prethodno primili jedan ili više anti HER 2 režima (Rizzo i sur.,2022).

Za razliku od drugih tirozin kinaznih inhibitora koji djeluju kao dvostruki inhibitori HER1 i HER2, tukatinib je specifičan reverzibilni inhibitor tirozin kinaze HER2, s minimalnom inhibicijom HER1. Ta selektivnosti smanjuje rizik od nuspojava vidljivih kod drugih tirozin kinaznih inhibitora (Sirhan i sur., 2022).

Dokazano je 1000 puta specifičniji za HER2 od HER1 receptora, a osim toga, tukatinib ima veću sposobnost prelaska u središnji živčani sustav od lapatiniba ili neratiniba, omogućujući njegovo djelovanje i kod pojave metastaza u CNS-u (Lau i sur.,2022).

S obzirom na to da se mehanizam djelovanja trastuzumaba odvija preko izvanstanične domene IV HER2 receptora, provedene su studije za utvrđivanje sinergizma između tukatiniba i trastuzumaba s posebnim naglaskom na potencijalno vezanje tukatiniba na unutarstaničnu domenu HER2 (Sirhan i sur., 2022).

Od nuspojava najčešće se pojavljuju proljev te povišene razine ALT, AST i bilirubina (European medicines agency, Tukysa).

#### 4.3.3. Konjugati protutijela i lijeka

Konjugat protutijela i lijeka sastoji se od monoklonskog protutijela povezanog s malom citotoksičnom molekulom. Razvojni proces ovih konjugata je relativno mukotrpan. Bilo je potrebno više od 100 godina od prijedloga koncepta dizajna konjugata do odobrenja prvog lijeka za stavljanje u promet (Lixi i sur., 2021).

#### 4.3.3.1. Ado-trastuzumab emtanzin (T-DM1)

T-DM1 je ciljani konjugat protutijela i lijeka koji sadrži humanizirani anti HER2 IgG1, trastuzumab koji je preko stabilne tioeterske povezanice MCC, kovalentno vezan za inhibitor mikrotubula DM1 (derivat maitanzina) (Wedam i sur., 2020). T-DM1 nosi prosječno 3,5 molekula DM1 po jednoj molekuli trastuzumaba (SmPc Kadcyła).

Prvi put je odobren 2013. za liječenje pacijenata s HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke koji su prethodno bili izloženi trastuzumabu i taksanu zasebno ili u kombinaciji (Wedam i sur., 2020).

Nakon vezanja T-DM1 na HER 2, trastuzumab emtanzin se internalizira posredstvom receptora nakon čega ga razgrađuju lizosomi što uzrokuje otpuštanje citotoksičnih katabolita koji sadrže DM1 (SmPc Kadcyła).

T-DM1 ima mehanizme djelovanja i trastuzumaba i DM1:

- (1) Poput trastuzumaba, trastuzumab emtanzin se također veže na domenu IV izvanstanične domene HER2 receptora, ali i za receptore Fcγ<sub>3</sub> i komplement C1q. Osim toga, kao i trastuzumab, T-DM1 inhibira otpuštanje HER2, posreduje u staničnoj citotoksičnosti ovisnoj o protutijelima (ADCC) u stanicama raka dojke s prekomjernom ekspresijom HER2 te inhibira signalizaciju preko PI3K puta
- (2) Citotoksični sastojak trastuzumab emtanzina DM1, veže se na tubulin. Inhibicijom polimerizacije tubulina, DM1 blokira stanični rast u G<sub>2</sub>/M fazi staničnog ciklusa što dovodi do apoptoze. In vitro rezultati ispitivanja citotoksičnosti pokazuju da je DM1 20-200 puta potentniji od vinka alkaloida i taksana
- (3) MCC (4[N-maleimidometil]cikloheksan-1-karboksilat) je poveznica oblikovana tako da onemogućava sistemsko otpuštanje i tako povećava ciljanu isporuku DM1 što je i dokazano identifikacijom vrlo niskih razina slobodnog DM1 u plazmi (SmPc Kadcyła)

Unatoč svim povoljnim učincima ovoga lijeka, neki pacijenti s HER2 pozitivnim karcinomom dojke ne reagiraju ili minimalno reagiraju na T-DM1 terapiju. Razumijevanje mehanizma rezistencije važno je za daljnji razvoj terapija usmjerenih na T-DM1.

Neki od mehanizama rezistencije jesu niska ekspresija HER2 kod karcinogenih stanica, maskiranje HER2 epitopa, visoka ekspresija p95HER2, loša internalizacija HER2-T-DM1 kompleksa, neučinkovita lizosomska razgradnja T-DM1, visoka stopa recikliranja HER2-T-DM1, djelovanje efluks pumpe koja izbacuje lijek itd (Barok i sur., 2014).

Lijek je indiciran za adjuvantno liječenje odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim karcinomom dojke koji imaju rezidualnu invazivnu bolest, nakon neoadjuvantne terapija utemeljene na taksanu i ciljane HER2 terapije. U monoterapiji, indiciran je za liječenje bolesnika s HER2 pozitivnim, neoperabilnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke prethodno tretiranog trastuzumabom i/ili taksanom ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Lijek se aplicira intravenozno pod nadzorom zdravstvenog radnika, a kod ranog oblika raka potrebno je primiti 14 ciklusa liječenja, dok je kod metastatskog oblika terapiju potrebno primjenjivati do progresije bolesti ili pojave toksičnosti koja nije prihvatljiva. Od čestih nuspojava uočene su trombocitopenija, krvarenja, hepato-, neuro- i plućna toksičnost, reakcije na mjestu primjene i preosjetljivost i dr (SmPc Kadcyła).

#### 4.3.3.2. Trastuzumab derukstekan (T-DXd)

Trastuzumab derukstekan je konjugat protutijela i lijeka koje sadrži anti-HER2 IgG1 monoklonsko protutijelo koje je kovalentno vezano za Dxd, derivat eksatekana i inhibitor topozimeraze I preko tetrapeptidne poveznice koja se cijepa. Približno 8 molekula derukstekana spojeno je za svaku molekulu protutijela.

Nakon vezanja protutijela na HER2 koji je izražen na površini tumorskih stanica, kompleks trastuzumab derukstekan se internalizira nakon čega lizosomski enzimi u stanici cijepaju povezanicu. Kada se DXd oslobodi, prolazi kroz membranu i oštećuje DNA te uzrokuje apoptozu stanice. In vitro ispitivanja pokazuju da se protutijelo u T-DXd, veže za Fcγ3RIIIa i komplement C1q, a osim toga posreduje u staničnoj citotoksičnosti ovisnoj o protutijelima i inhibira signale putem PI3K u stanicama karcinoma dojke s prekomjernom ekspresijom HER2 (SmPc Enhertu).

Trastuzumab derukstekan je danas odobren za liječenje pacijenata s metastatskim HER2 karcinomom dojke koji su prethodno bili izloženi dvjema ili više anti HER2 terapijama (Rizzo i sur., 2022).

Trastuzumab derukstekan primjenjuje se intravenozno svaka 3 tjedna (21-dnevni ciklus) do progresije bolesti ili pojave toksičnosti koja nije prihvatljiva.

Od najčešćih nuspojava uočene su mučnina, umor, povraćanje, neutropenija, anemija, alopecija, proljev, konstipacija, leuko-i trombocitopenija i infekcija gornjih dišnih puteva (SmPc Enhertu).

Kliničko ispitivanje koje uspoređuje učinkovitost i sigurnost ado-trastuzumab emtanzina i trastuzumab derukstekana još uvijek je u tijeku, a do sada je pokazalo kako je među pacijentima s HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom koji su prethodno liječeni trastuzumabom i taksanom, rizik od progresije bolesti ili smrti bio manji među onima koji su primali trastuzumab derukstekan nego kod onih koji su primali trastuzumab emtanzin (Cortes i sur., 2022).

#### **4.4. Liječenje metastatskog raka dojke**

Kombinacija pertuzumaba, trastuzumaba i kemoterapije (taksana) trenutno se smatra prvom linijom liječenja za većinu pacijenata s metastatskim HER2 pozitivnim rakom dojke na temelju ispitivanja CLEOPATRA (Lebert i Lilly, 2022). U navedenom ispitivanju uspoređivala se terapija pertuzumaba, trastuzumaba i docetaksela s placebom, a rezultati su pokazali značajno poboljšanje medijana ukupnog preživljavanja.

Docetaksel je poželjno davati tijekom najmanje 6 ciklusa, a druga dva agensa svaka 3 tjedna do progresije bolesti ili toksičnosti (Lebert i Lilly, 2022).

Za pacijente kod kojih je došlo do napretka bolesti na dualnoj HER2 terapiji trastuzumabom/pertuzumabom, konjugat trastuzumb emtanzin (T-DM1) pokazao se kao poželjna terapija druge linije na temelju studije EMILIA (Kunte i sur., 2020).

Nastavak blokade HER2 trastuzumabom nakon progresije bolesti uz kemoterapiju, utvrđen je kao učinkovit pristup za nastavak terapije, no u novije vrijeme kao treća linija primjenjuju se trastuzumab derukstekan, inhibitori tirozin kinaze tukatinib i neratinib te novo protutijelo margetuksimab (Bredin i sur., 2020).

## Margetuksimab

U prosincu 2020. godine, FDA odobrila je novo HER2 usmjereno protutijelo margetuksimab u kombinaciji s kemoterapijom za liječenje odraslih pacijenata s metastatskim HER 2 pozitivnim karcinomom dojke koji su prethodno izloženi dvjema ili više anti-HER2 terapijama. Margetuksimab je specifičan za istu regiju HER2 receptora kao i trastuzumab, a mehanizam djelovanja ovog protutijela je promjena afiniteta Fc receptora prema CD16 i indukcija citotoksičnosti posredovanu s CD16 (Schlam i Swain, 2021). Margetuksimab nije odobren od strane Europske agencije za lijekove.

### **4.5. Aktivna imunoterapija**

Iako je postignut značajan porast znanja u području imunoonkologije, uloga imunoterapije u području raka dojke jasno zaostaje za drugim tipovima tumora, a klinički razvoj još je u ranim danima.

Sve je više dokaza o važnoj ulozi imunološkog sustava u aktivnosti i učinkovitosti trastuzumaba i drugih HER2 usmjerenih terapija.

Kod HER2 pozitivnih karcinoma stanica, tzv. TIL terapija (engl. Tumor infiltrating lymphocytes) klinički je važna i predstavlja već postojeći imunitet za borbu protiv tumora. Podrazumijeva izolaciju imunskih stanica (limfocita) iz pacijenta, selekciju te in vitro povećanje broja tih stanica nakon čega se iste vraćaju u pacijenta (Holgado i sur.,2018).

Preklinički i klinički podatci pokazuju da su HER 2 pozitivni karcinomi imunogeni (Eiger i sur., 2021). Osim toga, dokazano sadrže veći broj limfocita koji infiltriraju tumore i pokazuju veću ekspresiju PD-L1 (engl. Programmed Death-Ligand 1) markera. PD-L1 predstavlja ligand programirane stanične smrti. Negativni je regulator imunosti koji ima mogućnost zaštite tumora od citotoksičnih T stanica na način da ometa ciklus imunološkog sustava unutar limfnih čvorova (Eiger i sur., 2021).

Imunoterapija raka blokiranjem inhibitornih imunoloških kontrolnih točaka već je proučavana metoda kod raznih tipova tumora. Dva glavna inhibitorna receptora na T limfocitima koji igraju glavnu ulogu u reguliranju imunološkog odgovora jesu CTLA-4 (antigen 4 povezan s aktivnošću citotoksičnih T limfocita) i PD-1 te imaju neovisne mehanizme djelovanja.

CTLA-4 inhibira aktivaciju T stanica dok PD-1 zaustavlja signal koji ograničava djelovanje B-limfocita, T-limfocita i makrofaga (Arab i sur., 2020).

Blokiranjem bilo kojeg od ova dva receptora potičemo antitumorski imunološki odgovor.

Postoje različita PD-L1 protutijela koja su već odobrena za druge histologije raka koji u kombinaciji s anti-HER2 terapijom može poboljšati sveukupni učinak (Romani i sur.,2018).

#### 4.5.1. Cjepiva

Aktivna imunoterapija temelji se na cijepljenju te sposobnosti imunološkog sustava da razlikuje auto-antigen koji se normalno eksprimira na površini stanica od onih prekomjerno izraženih na tumorskim stanicama (Arab i sur.,2020).

Aktiviranje pacijentovog vlastitog imunološkog sustava za eliminiranje tumorskih stanica, obećavajući je i relativno nov terapijski pristup, a prednost aktivne imunoterapije je zaštitni učinak protiv tumorskog tkiva. Peptidna cjepiva ciljaju individualne tumorske stanice s obzirom na to da su dizajnirana da potiču imunski odgovor protiv samo jednog tumorskog antigena. Upravo je to razlog zbog kojeg pružaju vrlo malu vjerojatnost oštećenja zdravih stanica. Nedostaci uključuju činjenicu da su peptidna cjepiva HLA (engl. Human leukocyte antigen) ograničena odnosno primjena takvog cjepiva prethodno zahtjeva prepoznavanje HLA tipa pacijenta. Osim toga nužno je poznavati imunogene proteine te njihovu ekspresiju. No unatoč ovim nedostacima, ovakva terapija ima vrlo povoljan toksikološki profil (Clifton i sur.,2021).

Trenutno se ispituju različite vrste cjepiva kod HER2 pozitivnih karcinoma dojke, uključujući proteinska, stanična, genetski utemeljena i virusno-vektorska cjepiva. Cjepiva na bazi proteina najčešće su istražena cjepiva, a ciljaju na imunogene peptide HER2 poput AE37 (iz intracelularne domene), GP2 (iz transmembranske domene) i E75 (iz izvanstanične domene).

AE37 (HER2/Neu 776-790) je cjepivo usmjereno na HER2, a bazirano je na proteinima koji ciljaju unutarstaničnu domenu HER2. Prekliničke studije pokazale su njegovu sposobnost da stimuliraju i CD4+ i CD8+ stanice in vitro i in vivo (Agostinetti i sur., 2022).

AE37 temeljen je na hibridu AE36 (aa776-790) koji je izveden iz intracelularnog dijela HER2 proteina i jezgre invarijantnog lanca MHC klase II (Ii-Key peptida) (McCarthy i sur., 2020).

Cjepiva koja se temelje na stanicama uglavnom su specifična za pacijenta, a stvorena su iz lizata tumora svakog određenog pacijenta kako bi se stimulirao personalizirani imunološki odgovor protiv stanica raka. Glavna ograničenja ovog pristupa uključuju rizik od imunološki posredovanih štetnih događaja prema vlastitim antigenima uključenim u lizatu te oskudnu imunogenost tumorskih stanica.

U cjepivima koja se temelje na genima, DNA koja kodira tumorske antigene (npr. HER2) nošena plazmidom ubrizgava se u domaćina. Ova vrsta cjepiva stimulira i antigen specifičnu i nespecifičnu urođenu imunološku reakciju. Nakon obećavajućih rezultata iz ranih faza kliničkih ispitivanja, trenutno su i dalje u tijeku studije ovakvih cjepiva.

Cjepiva temeljena na virusnom vektoru iskorištavaju prirodnu imunogenost virusa. Ovim pristupom genom virusa može biti konstruiran tako da nosi transgene od interesa. Nakon što virus inficira stanicu domaćina, geni koji kodiraju tumorske antigene mogu postati eksprimirani i kao takvi meta imunološkog odgovora. Studija koja je u tijeku, procjenjuje kombinaciju cjepiva VRP-HER2 baziranog na virusnom vektoru i pembrolizumabu u bolesnika s uznapredovalim HER2 pozitivnim rakom dojke.

Iako su početna ispitivanja terapijskih cjepiva usmjerena na rak dojke pokazivala razočaravajuće rezultate i ograničenu korist, današnja terapijska cjepiva predstavljaju strategiju koja obećava (Agostinetti i sur., 2022).

#### 4.5.1.1. Nelipepimut-S (E75)

E75 je peptid sastavljen od 9 aminokiselina izvanstanične domene HER2 i najviše je proučavano peptidno cjepivo. Jednostavan je za proizvodnju i sposoban stimulirati CD8+ T citotoksične limfocite za prepoznavanje i uklanjanje stanica raka koje eksprimiraju HER 2 (Eiger i sur.,2021).

Nelipepimut-S procijenjen je u fazi II kliničkog ispitivanja koja je pokazala da je cjepivo sigurno i sposobno za proizvodnju HER2 specifičnog imunološkog odgovora no značajno ne poboljšava DFS (Clifton i sur.,2021).

U kombinaciji s adjuvantnom terapijom (trastuzumab), pokazalo se da ovo ciljano cjepivo inducira ekspanziju CD8+ T stanica specifičnih za E75, a neke od studija su još u tijeku (Eiger i sur.,2021).



## 4.6. Radioterapija

U liječenju HER2 pozitivnih karcinoma pojavljuje se nova strategija usmjerena na ciljanu radioaktivnu imunoterapiju. Ovakav model se temelji na ciljanom isporuci citotoksične radioaktivne tvari korištenjem odgovarajućih monoklonskih protutijela stanicama tumora s minimalnim neželjenim učincima.

<sup>212</sup>Pb-TCMC-Trastuzumab koji se sastoji se od trastuzumaba konjugiranog s alfa emitirajućim izotopom bio je među prvom ciljanom radioimunoterapijom korištenom kod HER2 pozitivnih tumora.

Razvojem novijih ciljanih konjugata, zamijenjen je s torijevim konjugatom, HER2-TCC koji se sastoji od alfa emitera, Torij-227 i anti-HER2 monoklonskog protutijela. Protumorska aktivnosti HER2-TTC dokazana je prvo in vitro, a zatim i in vivo u ksenograft modelu raka dojke rezistentnom na trastuzumab i T-DM1 (Mezni i sur., 2020).

## 4.7. Endokrino liječenje

Otpriblike 50% HER2 pozitivnih karcinoma dojke ujedno i HR pozitivno odnosno uključuje i prekomjernu ekspresiju hormonskih receptora, estrogena i/ili progesterona (Hasson i sur.,2021).

HR-pozitivan (luminal B, HER2-pozitivan) i HR-negativan (neluminalni, HER2-pozitivni) predstavljaju dvije različite podskupine HER 2 pozitivnih karcinoma dojke.

Istodobna ekspresija HER2 i hormonskih receptora, može utjecati na stanje te odgovor na terapiju te onkološki ishod pacijenta.

Naime, HR-negativni/HER2-pozitivni bolesnici, imaju visok rizik od ranog recidiva, dok oni s HR-pozitivnom/HER2-pozitivnom bolešću, imaju bolji ishod ukupnog preživljavanja i pokazuju relativno konstantan godišnji rizik od recidiva tijekom vremena.

Bolesnici s HR-pozitivnim/HER2- pozitivnim tumorom, imaju nešto slabiji odgovor na adjuvant trastuzumab u usporedbi s HR-negativnim/HER2 pozitivnim karcinomom (Hasson i sur.,2021).

Povijesno gledano, HR+/HER2+ rak dojke liječen je endokrinom terapijom u kombinaciji s kemoterapijom kod nekih pacijenata. Nakon razvoja trastuzumaba, ovakvim se pacijentima daje kombinacija trastuzumaba i kemoterapije nakon čega slijedi endokrina terapija kako bi se smanjio rizik od recidiva.

Pacijenti s niskorizičnim HR+/HER2+ karcinomom dojke liječe se samo adjuvantnom hormonskom terapijom, dok se tumori u ranom stadiju i manjeg opsega hormonski uzrokovani, ponekad uopće ne moraju liječiti usmjerenom HER2 terapijom.

Što se tiče neoadjuvantnog liječenja, kemoterapija se pokazala vrlo korisnom kod hormonski ovisnih karcinoma dojke. Međutim neke pacijentice, osobito one starije dobi, borile su se s toksičnim nuspojavama. Stoga novija ispitivanja sugeriraju smanjenje ili odgodu upotrebe kemoterapije u korist korištenja ciljanih terapija kao što su letrozol ili trastuzumab. Studije su pokazale da neoadjuvantni letrozol može smanjiti opseg tumora i inducirati promjene ekspresije gena kod hormonski pozitivnih karcinoma, a dodatak trastuzumaba još može povećati potpuni patološki odgovor kod HER2 pozitivnih tumora.

U slučaju metastaza ovakvog oblika karcinoma jedna od mogućnosti terapije je pertuzumab no njegov dodatak može biti skup, a ujedno može i uzrokovati više nuspojava. Fulvestrant se također pokazao korisnim u liječenju HR+/HER2 + karcinoma s višestrukim metastazama koji su prethodno izloženi anti HER2 terapiji u kombinaciji s kemoterapijom (Kay i sur.,2020). Naime fulvestrant inhibira proliferaciju karcinogenih stanica dojke selektivnom blokadom estrogenskih receptora. Narušava dimerizaciju receptora, čime se blokira njegova nuklearna lokalizacija i tako veže, inhibira i razgrađuje estrogenu receptor. Pokazao se pokazao vrlo siguran, podnošljiv i učinkovit za liječenje bolesnika s hormon pozitivnim napredovalim karcinomom dojke (Nathan i sur., 2017). Primjenjuje se intravenozno i intramuskularno a preporučena doza iznosi 500 mg u razmacima od mjesec dana uz jednu dodatnu dozu od 500 mg koja se primjenjuje dva tjedna nakon inicijalne doze (SmPc, Fulvestrant).

Kliničko ispitivanje koje je još uvijek u tijeku ispituje kombinirano liječenje neratinibom i fulvestrantom kod metastatskog ili lokalno uznapredovalog HR+/HER2+ oblika. Za sada ova kombinacija pokazuje pozitivne rezultate kod pacijenata prethodno liječenim raznim sredstvima. Inhibitori CDK4/6 uključujući ribociklib i amebaciklib trenutno se također testiraju kod pacijenata s HR+/HER2+ tumorom dojke.

Posebno je bitno istaknuti liječenje uznapredovalog hormonski ovisnog oblika s abemaciklibom, fulvestrantom i trastuzumabom. Ova kombinacija se ne samo pokazala vrlo podnošljivom već je poboljšala razdoblje bez progresije bolesti u usporedbi s trastuzumabom i kemoterapijom (Kay i sur.,2020).

## 4.8. Nove terapijske mogućnosti: terapija u fazama istraživanja

### 4.8.1. Zenokutuzumab

Ovo bi-specifično humanizirano IgG1 protutijelo trenutno prolazi kroz klinički razvoj, a dostupni su rezultati ispitivanja iz faze II. Protutijelo se spaja na domenu I HER2 blokirajući domenu III HER3 receptora što posljedično sprječava vezanje bilo kojeg aktivirajućeg liganda (npr. heuregulina). Na taj je način heterodimerizacija HER2/HER3 potpuno inhibirana i to snažnije nego pertuzumabom (Eiger i sur., 2021).

### 4.8.2. Trastuzumab duokarmazin (SYD985)

U srpnju 2022. FDA je prihvatila Zahtjev za licencu za biološke lijekove za SYD985 koji će se primjenjivati kod pacijenata s HER2 pozitivnim neoperabilnim lokalno uznapredovalim karcinomom dojke. Dio protutijela veže se na HER2 na površini stanice raka, dok konjugat protutijela i lijeka internalizira stanica. Nakon proteolitičkog cijepanja poveznice, aktivira se neaktivni citotoksin i inducira oštećenje DNA. Rezultat je smrt tumorskih stanica ([www.pharmacytimes.com](http://www.pharmacytimes.com)).

### 4.8.3. ARX788

Novi anti-HER2 konjugat protutijela i lijeka trenutno je u fazi ispitivanja kod pacijenata s metastatskim karcinomom dojke koji su prethodno pokazali rezistenciju na terapiju T-DM1/T-DXd ili kombinacijama s tucatinibom.

Sadrži monoklonsko protutijelo konjugirano s Amberstatinom 269 vezom koja se ne može cijepati. ARX788 imao je izražene antikancerogene učinke na in vitro i in vivo modele HER2 pozitivnog raka dojke s rezistencijom na T-DM1, a za sada pokazuje jači inhibitorni učinak od T-DM1 na stanice karcinoma dojke (Barok i sur., 2019).

### 4.8.4. PI3K/mTOR inhibitori

U otprilike 39% HER2-pozitivnih karcinoma dojke pojavljuju se mutacije u PI3/AKT/mTOR putu što može izazvati otpornost na HER2 usmjerenu terapiju.

Ova činjenica insinuira razlog za kombiniranje terapija koje ciljaju put PI3K s anti HER2 terapijom kako bi se prevladala otpornost i ovakav pristup je središte trenutnih studija kojima je cilj smanjiti rizik od razvoja rezistencije na anti HER2 terapiju (Escriva de Romani, 2018).

Štoviše, aktivacija puta PI3K može smanjiti aktivnosti HER2 putem negativne povratne sprege koja potencijalno povećava otpornost na anti-HER2 terapiju.

Kod HER2 pozitivnih kanceroznih stanica, aktivirani tirozin kinazni receptor stimulira fosfoinozitol 3-kinazu PI3K, koji posljedično katalizira fosforilaciju fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfata PIP2, u fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat PIP3 čime se stimulira kaskada unutarstaničnih signala koji pojačavaju proliferaciju, preživljavanje, metabolizam i rast tumorskih stanica (Zouein i sur.,2021).

Alternativno, PTEN lipidna fosfataza djeluje u suprotnom smjeru i defosforilira PIP3. U tumorskim stanicama, citoplazmatski PTEN dovodi do nakupljanja PIP3 i aktivacije signalnih puteva koji dovode do rasta, preživljavanja, proliferacije, angiogeneze stanica, a s druge strane, stanicu uvodi u apoptozu putem aktivacije proapoptoskih gena. Smatra se da PTEN blokira stanični ciklus u G1 fazi na način da smanjuje aktivnost ciklina D1 i inhibira fosforilaciju MAPK puta (Agostinetti i sur.,2021).

Inhibicija PI3K puta intenzivno je proučavana u liječenju karcinogenih stanica, a najznačajniji rezultati dobiveni su u bolesnika s HR+/HER2- karcinomima (Agostinetti i sur.,2021).

Alpelisib je oralni selektivni inhibitor fosfoinozitol-3-kinaze (engl. Phosphatidylinositol 3-kinase, PIK3), odobren za upotrebu u kod HR+/HER2- karcinoma dojke s mutacijom u PI3KCA putu. Nakon što je dokazana njegova djelotvornost u kombinaciji s fulvestrantom, počeo je biti ispitivan i kod HER2 pozitivnih karcinoma, a studija ALPHABET je ove godine ušla u III. fazu ispitivanja (Perez – Fidalgo i sur., 2022).

#### 4.8.5. Pirotinib

Pirotinib je kinazolinski ireverzibilni inhibitor tirozin kinaze 2. generacije koji je usmjeren na HER1, HER2 i HER4 (Xu i sur.,2021).

2018. godine je uvjetno odobren u Kini za liječenje uznapredovalih metastatskih bolesti u kombinaciji s kapecitabinom u bolesnika s HER2 pozitivnim metastatskim rakom dojke koji su prethodno intenzivno liječeni.

Pirotinib se kovalentno veže na unutarstanični receptorske ATP-azne domene kako bi inhibirao fosforilaciju i aktivaciju signalnih puteva (Lau i sur.,2022). Kliničke studije za utvrđivanje sigurnosti i učinkovitosti pirotiniba još uvijek su u tijeku, (Lau i sur.,2022), a lijek za sada nije odobren od strane Europske Agencije za lijekove.

#### 4.8.6. Poziotinib

Poziotinib je oralni inhibitor tirozin kinaze koji snažno ireverzibilno inhibira HER1, HER2 i HER4 receptore (Mezni i sur., 2020).

Za sada je pokazao učinkovitiju inhibiciju aktivacije mTOR od neratiniba te uzrokovao smanjenje tumorskog rasta i višeorganskih metastaza. Navedeni rezultati opravdavaju potrebu za daljnjom kliničkom procjenom poziotiniba u liječenju HER2 mutiranog metastatskog karcinoma dojke (Kaira i sur.,2022).

#### 4.8.7. CDK4/CDK6 inhibitori – palbociklib i amebaciklib

Ovi inhibitori zaustavljaju djelovanje enzima CDK4 i CDK6 koji igraju ključnu ulogu u kontroli stanične diobe te uzrokuju zaustavljanje staničnog ciklusa u fazi G1, a ujedno i smanjeno preživljavanje tumorskih stanica.

Glavni mehanizam djelovanja ovih lijekova je inhibicija fosforilacije retinoblastomskog (Rb) proteina koji blokira napredovanje ciklusa stanične diobe iz G1 u S fazu te smanjuje proliferaciju tumorskih stanica (Agostinetti i sur., 2021).

Ovi inhibitori odobreni su kao prva linija HR+/HER2- karcinoma dojke ili kao druga linija u kombinaciji s endokrinom terapijom.

No s obzirom na pretkliničke studije provedene na HER2 pozitivnim staničnim linijama i ohrabrujuće rezultate istih, od velikog je interesa procijeniti učinak inhibicije CDK enzima u kombinaciji s anti-HER2 terapijom.

Naime, provedene studije pokazale su kako abemaciklib u kombinaciji s HER2 ciljanom terapijom, značajno poboljšava antitumorsko djelovanje na HER2+/HR+ karcinozne stanične linije.

S druge strane palbociklib pokazao je sinergistički učinak kada se primjenjuje s trastuzumabom kod HER2+ staničnih linija (Agostinetti i sur.,2021).

Štoviše, za HER2 pozitivni karcinom dojke postoje pretklinički dokazi da disregulacija staničnog ciklusa može izazvati otpornost na anti-HER2 terapiju, koja se može prevladati dodatkom CDK4/6 inhibitora. Stoga kombinacija CKD4/6 inhibitora s anti HER2 terapijom predstavlja strategiju za prevladavanje rezistencije na terapiju.

Dodatak trastuzumaba inhibitorima CDK4/6 istražuje se u raznim kliničkim ispitivanjima za HR negativne i HR pozitivne pacijente (Escriva de Romani i sur.,2018).

## 5. ZAKLJUČAK

Amplifikacija gena HER2 i/ili prekomjerna ekspresija njegovog proteinskog produkta uočena je u 15% do 20% karcinoma dojke. U takvim oblicima, povećana količina HER2 receptora može dovesti do nekontroliranog rasta i dijeljenja stanica. Takvi su karcinomi agresivniji s tendencijom bržeg rasta i povećane vjerojatnosti povrata bolesti u usporedbi s HER2 negativnim oblicima.

Značajan napredak u liječenju ovog progresivnog oblika ostvaren je ciljanim terapijama kojima se blokiraju signali koji potiču tumorski rast te su prognoze kod ovih pacijenata znatno poboljšane. Liječenje HER2 pozitivnog raka dojke ovisi o veličini i stadiju tumora. Uz kirurško odstranjivanje, zlatni standard u liječenju ranog ali i uznapređovalog oblika je trastuzumab, najčešće uz primjenu kemoterapije. Osim navedenog, u primjeni je i novije monoklonsko protutijelo pertuzumab, inhibitori tirozin kinaze te konjugati protutijela i lijeka.

Unatoč ogromnom napretku i implementaciji novih terapija, svaki treći pacijent s dijagnosticiranim ranim stadijem karcinoma razvit će metastatski oblik, a istraživanja novih terapijskih mogućnosti kojima bi se poboljšali ishodi kod ovih pacijenata još uvijek su u tijeku.

## 6. LITERATURA

Agostinetto, E., Debien, V., Marta, G. N., Lambertini, M., Piccart-Gebhart, M., & de Azambuja, E., CDK4/6 and PI3K inhibitors: A new promise for patients with HER2-positive breast cancer. *European Journal of Clinical Investigation*, (2021), 9-10

Agostinetto E., Montemurro F., Puglisi F., Criscitiello C., Bianchini G., Del Mastro L., Introna M., Tondini C., Santoro A., Zambelli A. Immunotherapy for HER2-positive breast cancer: Clinical Evidence and Future perspectives :review, *Cancers*, (2022), 14, 2136, 13-14

Adjuvant systemic therapy for HER2-positive breast cancer, 2022.,  
<https://www.uptodate.com/home>, pristupljeno 16. 09. 2022.

Anderson, N. M., & Simon, M. C. The tumor microenvironment. *Current Biology*, (2020), 30(16), R921–R925,

Arab A., Yazdian-Robati R., Behravan J., HER2-positive breast cancer immunotherapy: A focus on Vaccine Development- review, *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, (2020), 1-2

Ban M., Strikić A., Petrić M.B., Vrdoljak E. ,Uloga inhibitora CDK4/6 u liječenju hormonski ovisnoga metastatskog raka dojke negativnog na HER-2, *Liječ. Vjesnik*, (2019), 33-34

Barzaman, K., Karami, J., Zarei, Z., Hosseinzadeh, A., Kazemi, M. H., Moradi-Kalbolandi, S., Farahmand, L., Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *International Immunopharmacology*, (2020), 84, 106535., 3-5

Barok M., Le Joncour V., Martins A., Isola J., Salmikangas M., Laakkonen P., Joensuu H. ARX788, a novel anti HER2 antibody-drug conjugate, shows anti-tumor effect in preclinical models of trastuzumab emtansine-resistant HER2-positive breast cancer and gastric cancer, *Cancer letters* , (2019), 473 (2020) 157

Barok, M., Joensuu, H., & Isola, J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance-review. *Breast Cancer Research*, (2014), 16(2). 2,5-7

Bredin, P., Walshe, J., & Denduluri, N. Systemic therapy for metastatic HER2-positive breast cancer. *Seminars in Oncology*, (2020), 3,7

Breast Cancer Awareness Month 2021, <https://www.iarc.who.int/>, pristupljeno 20.12.2022.

Brkljačić B., Brnić Z., Grgurević-Dujmić E., Jurković S., Kovačević J., Martić K., Šupe Parun A., Tomasović-Lončarić Č., Vlajčić Z., Žic R., Hrvatske smjernice za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke. Zagreb, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, (2017), 106-108

Boranić M., Etiologija i patogeneza tumora dojke, *Med. Vjesn* 2006. 38(1-4): 33

Cheang, M. C. U., Chia, S. K., Voduc, D., Gao, D., Leung, S., Snider, J., Nielsen, T. O., Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer, (2009), 740

Chan, A., Moy, B., Mansi, J., Ejlertsen, B., Holmes, F. A., Chia, S., Martin, M., Final efficacy results of neratinib in HER2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase III ExteNET trial. *Clinical Breast Cancer*. (2020), 7-8

Choong, G. M., Cullen, G. D., & O'Sullivan, C. C. Evolving standards of care and new challenges in the management of HER2-positive breast cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, (2020), 4

Clifton, G. T., & Peoples, and G. E. Immunotherapy as a partner for HER2-directed therapies. *Expert Review of Anticancer Therapy*, -review, (2021), 21(7), 3-5

Clapp R.W., Jacobs M.M., Howe G.K. Carcinogens, *Environmental , International Encyclopedia of Public Health (Second Edition)*, (2017), 1

Cortés J., Kim S.-B, Chung W.P., Im S, A Park Y.H., Hegg R, Kim M.H., Tseng L.M., Petry V., Chung C.F., Iwata H., Hamilton E., Curigliano G., Xu B., Huang C.S., Kim J.H., Chiu J.W.Y., Pedrini J.L., Lee C, Liu Y., Cathcart J., Bako E., Verma S., Hurvitz S.A., Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer; *The new England Journal of medicine*, (2022), 1143,1145,1153



Dehuri, S., Mishra, B. S. P., Mallick, P. K., Cho, S.-B., & Favorskaya, M. N. (Eds.), *Biologically Inspired Techniques in Many-Criteria Decision Making. Learning and Analytics in Intelligent Systems*, (2020), 110

Dukić N., Gojković Z., Lalović N., Vladičić-Mašić J., Jokanović D., Mašić S., Popović S., Čančar O., Neoadjuvantna terapija HER2 pozitivnog karcinoma dojke, Pregledni rad, Biomedicinska istraživanja (2019), 10(1) 83,85

Eiger, D., Pondé, N. F., & Azambuja, E. de. Pertuzumab in HER2-positive early breast cancer: current use and perspectives. *Future Oncology*, (2019)

Eiger, D., Agostinetti, E., Saúde-Conde, R., & de Azambuja, E. The Exciting New Field of HER2-Low Breast Cancer Treatment. *Cancers*, (2021), 5-10

Escrivá-de-Romaní S., Arumí, M., Bellet, M., & Saura, C. HER2-positive breast cancer: Current and new therapeutic strategies, *The Breast* (2018), 1-5

Fan Y., Wang Y., He L., Imani, S., & Wen Q. Clinical features of patients with HER-2 positive breast cancer and development of a nomogram for predicting survival, (2021)

Grbanović L., Petrovečki M., Baršić Ostojić S., Duspara V., Prutki M., Vrijednosti dodatnog ultrazvučnog pregleda nakon magnetskom rezonancijom otkrivene sumnjive promjene u dojci, *Liječ Vjesn*, (2020.), 200,202

Goutsouliak, K., Veeraraghavan, J., Sethunath, V., De Angelis, C., Osborne, C. K., Rimawi, M. F., & Schiff, R, Towards personalized treatment for early stage HER2-positive breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, . (2019), 17(4), 233

HER2 positive breast cancer: What it is, diagnosis and treatment, 2022., <https://www.mdanderson.org/>, pristupljeno 20.09.2022.

Hortobagyi G.N., Connolly J.L., DOrsi C.J., Edge S.B., Mittendorf E.A., Rugo H.S., Solin L.J., Weaver D.L., Winchester D.J., Giuliano A., *AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition* (2017)

Holgado E.,Perez-Garcia J.,Gion M.,Cortes J., Is there a role for immunotherapy in HER2-positive breast cancer ? *npj Breast cancer* (2018), 1-2

Hubalek M., Brantner C.,Marth C., Role of pertuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer – review, *Breast cancer:Targets and Therapy*, Dovepress, (2012), 66

Ignatiadis, M., & Sotiriou, C. Luminal breast cancer: from biology to treatment. *Nature Reviews Clinical Oncology*, (2013), 10(9), 494–496

Kaira R., Hui Chen C., Wang J., Bin Salam A., E. Dobrolecki L., Lewis A., Sallas C., Yates C., Gutierrez C., Karanam B., Anurag M., Lim B., Ellis M., Kavuri S., Poziotinib inhibits HER2-Mutant-Driven Therapeutic Resistance and Multiorgan Metastasis in Breast cancer, *Cancer research*; (2022), 82(16), 2928

Kay C., Martinez-Perez C., Meehan J., Gray M., Weeber V., Dixon J.M., K Turnbull A. Current trend sin the treatment of HR+/HER2+ breast cancer – review, *Future oncology* (2020), 17(13), 1665, 1667-1674

Kunte, S., Abraham, J., & Montero, A. J. Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer*, (2020), 1-3

Lau K.H.,Tan A.M.,Shi Y., New and emerging targeted therapies for advanced breast cancer – review , *International Journal of Molecular Sciences*, (2022), 23 (2288), 8-9

Li, S., Wei, W., Jiang, Y., Li, Q., Huang, Q., Yang, H., & Liu, J., Comparison of the efficacy and survival analysis of neoadjuvant chemotherapy for Her-2-positive breast cancer. *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 12 (2018), 3085.

Lebert J., J.Lilly EDevelopments in the Management of Metastatic HER2-positive Breast Cancer: A review, *Curr. Oncol.* (2022), 29, 2539, 2541-2544

Lixi L., Di Z., Binliang L., Dan L., Jingtong Z., Xiuwen G., Zongbi Y., Fei M. Antibody-drug conjugates in HER2-positive breast cancer – review article, *Chinese Medical Journal* (2021);135(3), 26

Lukasiewicz S., Czeczulewski M., Forma A., Sitarz R., Stanislawek A. Breast cancer – epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers and current treatment strategies – an updated review, *Cancers* (2021) 13,4287, 3

McCarthy, P. M., Clifton, G. T., Vreeland, T. J., Adams, A. M., O’Shea, A. E., & Peoples, G. E. AE37: a HER2-targeted vaccine for the prevention of breast cancer recurrence. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, (2020), 2

Maadi, H., Soheilifar, M. H., Choi, W.S., Moshtaghian, A., Wang, Z., Trastuzumab Mechanism of Action; 20 Years of Research to Unravel a Dilemma. *Cancers*, (2021), 13(14), 3540

Madden R., Kosari S., Peterson G.M., Bagheri N., Thomas J., Lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer : A systematic review, *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* (2018) , Vol 56-No 2/2018 73

Mezni, E., Vicier, C., Guerin, M., Sabatier, R., Bertucci, F., & Gonçalves, A., New Therapeutics in HER2-Positive Advanced Breast Cancer: Towards a Change in Clinical Practices. *Cancers*, (2020),12(6), 1573, 12-13

Nami, B., Maadi, H., & Wang, Z. Mechanisms Underlying the Action and Synergism of Trastuzumab and Pertuzumab in Targeting HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers*, (2018), 10(10), 342., 7

Nathan, M. R., & Schmid, P A Review of Fulvestrant in Breast Cancer. *Oncology and Therapy*, 5(1), (2017), 26

Neoadjuvant therapy for patients with HER2-positive breast cancer, 2022., <https://www.uptodate.com/home>, pristupljeno 16. 09. 2022.

Odjel za programe probira raka dojke, <https://www.hzjz.hr/>, pristupljeno 04.09.2022.

Oliveira, M., Garrigós, L., Assaf, J. D., Escrivá-de-Romaní, S., & Saura, C. Neratinib plus capecitabine for the treatment of advanced HER2-positive breast cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, (2020), 2-4

Patel, A., Unni, N., & Peng, Y. The Changing Paradigm for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers*, (2020), 2-3,5-6

Peleg H., S., Brezis, M. R., Shachar, E., Shachar, S. S., Wolf, I., & Sonnenblick, A. Adjuvant endocrine therapy in HER2-positive breast cancer patients: systematic review and meta-analysis. (2021), 1-2

Perez-Fidalgo J.A., Criscitiello C., Carrasco E., Regan M.M., Di Leo A., Ribi K, Adam V, Bedard F., A phase III trial of alpelisib+trastuzumab+-fulvestrant versus trastuzumab + chemotherapy in HER2+ PI3KCA-mutated breast cancer, *Future oncology* (2022), 1-3

Pernas, S., Barroso-Sousa, R., & Tolaney, S. M. Optimal treatment of early stage HER2-positive breast cancer. *Cancer*. (2018), 2-8

Pohlmann, P. R., Mayer, I. A., & Mernaugh, R. Resistance to Trastuzumab in Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, (2009), 15(24), 7482

Prus V., Milas-Ahić J., Kardum Ž., Kovačević I., Rheumatic diseases and malignancy – Where is the association,-Review paper, (2015), 67

Prutki M., Štern-Padovan R., Jakić-Razumović J., Potočki K., Badovinac-Črnjević T., Golubić A.T., Biopsija dojke pod kontrolom ultrazvuka – Retrospektivna studija i pregled literature (2012) *Liječ Vjesnik*, 271

Pusztai L, Molecular Classification of Breast Cancer: Limitations and Potential. *The Oncologist*, (2006), 11(8), 868-869

Richard, S., Selle, F., Lotz, J.-P., Khalil, A., Gligorov, J., & Soares, D. G. Pertuzumab and trastuzumab: the rationale way to synergy. *Anais Da Academia Brasileira de Ciências*, 88(suppl 1), (2016), 569

Različiti rasporedi doziranja za smanjenje štetnog djelovanja na srce u oboljenih od raka na kemoterapiji antraciklinima, 2016., [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org), pristupljeno 29.12.2022.

Ren W., Chen M., Qiao Y., Zhao F., Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review, *The Breast* (2022), 86

Rizzo A., Cusmai A., Massafra R., Bove S., Colomba Comes M., Fanizzi A., Gadaleta-Caldarola G., Oreste D., Zito A., Giotta, F., Lorusso V., Palmiotti, G., Systematic Treatments for metastatic human epidermal growth factor receptor 2- positive breast cancer: Old Certainties and new frontiers, (2022), 2-4

Rojas, K., & Stuckey, A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, (2016), 651–654

Rubin, I., & Yarden, Y. The Basic Biology of HER2. *Annals of Oncology*, (2001), 12(suppl 1), 3–5

Schlam I., Swain S.M., HER2-positive breast cancer and tyrosine kinase inhibitors: the time is now, *Breast cancer*, (2021)

Simões, L. M. F. R., Tavares, N. A. R., & Ferreira-Pêgo, C. Plant-Based Diet and IGF-1 Modulation on HER2-Positive Breast Cancer: A Lifestyle Medicine Nutrition Approach in Oncology. *American Journal of Lifestyle Medicine*, (2021), 2

Sirhan Z., Thyagarajan A., Sahu R. The efficacy of tucatinib-based therapeutic approaches for HER2-positive breast cancer – review, Sirhan et al. *Military Medical Research*, (2022), 9:39, 3,4

Šeparović R., Silovski T., Zorica R., Pavlović M., Vazdar Lj., Pavlica V., Systemic therapy of early breast cancer – review, *Libri Oncology*, (2014), 41

Takada, M., & Toi, M., Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chinese Clinical Oncology*, (2020), 1-2,6

Tainsky, M. A., Genomic and proteomic biomarkers for cancer: A multitude of opportunities. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, (2009), 1796(2), 180

Tsao L., Crosby E., Trotter T., Wei J., Wang T., Yang X., Summers A., Lei G., Rabiola C., Chodosh L., Muller W., Lyerly H., Hartman Z., Trastuzumab/pertuzumab combination therapy stimulates antitumor responses through complement-dependent cytotoxicity and phagocytosis – research article, *JCL Insight* (2022), 7(6), 1-2

Tsang, J. Y. S., & Tse, G. M. ,Molecular Classification of Breast Cancer. *Advances In Anatomic Pathology*, (2019), 28

Xuhong J., Qi X., Zhang Y., Jiang J., Mechanism, safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors lapatinib, neratinib and pyrotinib in HER2-positive breast cancer – review article, *Am J Cancer Res* (2019), 9(10) 2104-2106, 2108

Xu, B., Yan, M., Ma, F., Hu, X., Feng, J., Ouyang, Q., Zou, J. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, (2021), 22(3), 351–352

Vodič za edukaciju zdravstvenog djelatnika s ciljem sprječavanja medikacijskih pogrešaka tijekom postupka propisivanja, pripreme i primjenu lijeka Kadcyla (Trastuzumab emtanzin), [https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/lijekovi\\_docs/Vodic-za-zdravstvene-radnike-verzija-4-3939.pdf](https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/lijekovi_docs/Vodic-za-zdravstvene-radnike-verzija-4-3939.pdf) , pristupljeno 29.9.2022.

Van Ramshorst, M. S., van der Voort, A., van Werkhoven, E. D., Mandjes, I. A., Kemper, I., Dezentjé, V. O., Sonke, G. S. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.*, (2018), 1630-1632, 1637-1638

Wang, L. Early Diagnosis of Breast Cancer -review. *Sensors*, (2017), 17(7), 1-4

Wedam, S., Fashoyin-Aje, L., Gao, X., Bloomquist, E., Tang, S., Sridhara, R., Beaver, J. A. FDA Approval Summary: Ado-trastuzumab emtansine for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer. *Clinical Cancer Research*, (2020), clincanres.3980.2019. ,3

Winters, S., Martin, C., Murphy, D., & Shokar, N. K. , Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. Approaches to Understanding Breast Cancer, (2017), 6-8

Yanagawa, M., Ikemot, K., Kawauchi, S., Furuya, T., Yamamoto, S., Oka, M., ... Sasaki, K. Luminal A and luminal B (HER2 negative) subtypes of breast cancer consist of a mixture of tumors with different genotype. BMC Research Notes, (2012), 5(1), 376, 1-2

Yuan T., Ph.D., Yue W., M.D., Mohammad F. Kiani, Ph.D., Bin Wang, Ph.D, Classification, treatment strategy and associated drug resistance in breast cancer, 335-343

Yarden, Y. Biology of HER2 and Its Importance in Breast Cancer. Oncology, (2001), 1–4.

Zaenker P, Ziman M. R Serologic autoantibodies as diagnostic cancer biomarkers—a review. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, (2013), 22(12): 2161

## 7. SAŽETAK/SUMMARY

### SAŽETAK

HER2 pozitivni karcinoma dojke posebno je agresivan oblik povezan s bržom progresijom bolesti i kraćim preživljavanjem ukoliko se bolest ne liječi. Ovaj je tip karcinoma karakteriziran prekomjernom proizvodnjom HER2 proteina koji potiče brži rast i diobu stanica raka.

Odluka o liječenju donosi se na temelju karakteristika tumora, stadija bolesti i obilježja bolesnika te njegovim željama i potrebama.

U ovom radu nalazi se pregled odobrenih terapijskih opcija liječenja HER2 pozitivnog tumora, kao i novih terapijskih mogućnosti koje se trenutno nalaze u fazama istraživanja.

Za većinu pacijenata kemoterapija u kombinaciji s trastuzumabom i pertuzumabom predstavlja prvu liniju liječenja nakon čega slijedi trastuzumab emtanzin kao druga linija. Međutim, kod odabranih pacijenata se anti HER2 terapija bez kemoterapije također može razmotriti kao izbor.

Kao treća linija i dalje je dostupno nekoliko novih anti-HER2 terapija, uključujući tucatinib, neratinib, trastuzumab-deruksetan i margetuksimab.

Osim toga, novi lijekovi i kombinacije koji su trenutno u fazi ispitivanja pokazuju obećavajuće rezultate, iako je ljestvica za poboljšanje ukupnog preživljavanja (eng. Overall survival, OS) novim agensima vrlo visoka i izazovna.



## **SUMMARY**

HER2- positive breast cancer is a particularly aggressive form associated with faster disease progression and shorter survival rate if the disease is not treated. This type of cancer is characterized by excessive production of the HER2 protein, which promotes faster growth and division of cancer cells.

The decision on treatment is made based on the characteristics of the tumor, the stage of the disease and the characteristics of the patient, as well as on their wishes and needs.

This thesis contains an overview of approved therapeutic options for the treatment of HER2-positive tumors, as well as new therapeutical options that are currently in research phases.

For most patients, chemotherapy in combination with trastuzumab and pertuzumab is the first-line treatment followed by trastuzumab emtansine as the second-line treatment.

However, in selected patients, anti-HER2 therapy without chemotherapy can also be considered as an option.

Several new anti-HER2 therapies remain available as the third-line, including tucatinib, neratinib, trastuzumab-deruxetan and margetuximab.

In addition, new drugs and combinations currently under investigation show promising results, although the bar for improving overall survival (OS) with new agents is very high and challenging.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Centar za primijenjenu farmaciju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## Terapijske mogućnosti HER 2 pozitivnog karcinoma dojke

Lucija Šimić

### SAŽETAK

HER2 pozitivni karcinoma dojke posebno je agresivan oblik povezan s bržom progresijom bolesti i kraćim preživljavanjem ukoliko se bolest ne liječi. Ovaj je tip karcinoma karakteriziran prekomjernom proizvodnjom HER2 proteina koji potiče brži rast i diobu stanica raka.

Odluka o liječenju donosi se na temelju karakteristika tumora, stadija bolesti i obilježja bolesnika te njegovim željama i potrebama.

U ovom radu nalazi se pregled odobrenih terapijskih opcija liječenja HER2 pozitivnog tumora, kao i novih terapijskih mogućnosti koje se trenutno nalaze u fazama istraživanja.

Za većinu pacijenata kemoterapija u kombinaciji s trastuzumabom i pertuzumabom predstavlja prvu liniju liječenja nakon čega slijedi trastuzumab emtanzin kao druga linija. Međutim, kod odabranih pacijenata se anti HER2 terapija bez kemoterapije također može razmotriti kao izbor.

Kao treća linija i dalje je dostupno nekoliko novih anti-HER2 terapija, uključujući tukatinib, neratinib, trastuzumab-deruksetan i margetuksimab.

Osim toga, novi lijekovi i kombinacije koji su trenutno u fazi ispitivanja pokazuju obećavajuće rezultate, iako je ljestvica za poboljšanje ukupnog preživljavanja (eng. Overall survival, OS) novim agensima vrlo visoka i izazovna.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 52 stranice, 4 grafička prikaza, 3 tablice i 82 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: HER2 pozitivni karcinom dojke, liječenje HER2 pozitivnog karcinoma dojke, suvremeno liječenje, anti HER2 terapija

Mentor: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Jasna Jablan**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: Veljača 2023.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Centre for Applied Pharmacy  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### Therapeutic options in HER2 positive breast cancer

Lucija Šimić

#### SUMMARY

HER2- positive breast cancer is a particularly aggressive form associated with faster disease progression and shorter survival rate if the disease is not treated. This type of cancer is characterized by excessive production of the HER2 protein, which promotes faster growth and division of cancer cells.

The decision on treatment is made based on the characteristics of the tumor, the stage of the disease and the characteristics of the patient, as well as on their wishes and needs.

This thesis contains an overview of approved therapeutic options for the treatment of HER2- positive tumors, as well as new therapeutical options that are currently in research phases.

For most patients, chemotherapy in combination with trastuzumab and pertuzumab is the first-line treatment followed by trastuzumab emtansine as the second-line treatment.

However, in selected patients, anti-HER2 therapy without chemotherapy can also be considered as an option.

Several new anti-HER2 therapies remain available as the third-line, including tucatinib, neratinib, trastuzumab-deruxetan and margetuximab.

In addition, new drugs and combinations currently under investigation show promising results, although the bar for improving overall survival (OS) with new agents is very high and challenging.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 52 pages, 4 figures, 3 tables and 82 references. Original is in Croatian language.

Keywords: HER-2 positive breast cancer, Treatment of HER2+ breast cancer, contemporary treatment, anti-HER2 treatments

Mentor: **Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Jasna Jablan, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: February 2023.

