

Pregledni rad

## Neoadjuvantna terapija HER2 pozitivnog karcinoma dojke

**Nikolina Dukić<sup>1,2</sup>,  
Zdenka Gojković<sup>3</sup>,  
Nenad Lalović<sup>2,4</sup>,  
Jelena Vladičić-Mašić<sup>1,2</sup>,  
Dragana Jokanović<sup>1,2</sup>,  
Srđan Mašić<sup>2</sup>,  
Slađana Popović<sup>1,2</sup>,  
Olivera Čančar<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Univerzitetska bolnica Foča, Centar za Internu medicinu, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina.

<sup>3</sup>Univerzitetski klinički Centar Republike Srpske Banja Luka, Klinika za Onkologiju, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina.

<sup>4</sup>Univerzitetska bolnica Foča, Centar za hirurške grane, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina.

<sup>2</sup>Univerziteta u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Primljen – Received: 07/05/2019  
Prihvaćen – Accepted: 06/06/2019

Adresa autora:  
Dr Nikolina Dukić, Mr sc. med.  
Beogradska b.b, 73300 Foča  
nikolina.dukic1981@gmail.com

Copyright: ©2019 Dukić N, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

Receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 – HER2 (c-erb-B2) je prisutan kod 15-20% karcinoma dojke u trenutku postavljanja dijagnoze. Prekomjerna ekspresija HER2 receptora povezana je sa agresivnijom formom karcinoma dojke. Trastuzumab je humano monoklonsko antitijelo koje vezujući se za HER2 receptor blokira signalne puteve ćelijske proliferacije. S obzirom na moguću pojavu rezistencije na trastuzumab (vezuje se za poddomenu II HER2 receptora te ostvaruje ligand nezavisnu inhibiciju ćelijske proliferacije), tokom godina kreirano je drugo monoklonsko antitijelo pertuzumab (vezuje se poddomenu IV HER 2 receptora i ostvaruje ligand zavisnu inhibiciju ćelijske proliferacije) te zajedno čine temelj dualne blokade HER2 receptora. Brojne studije su pokazale korist od primjene trastuzumaba i pertuzumaba, prvobitno u metastatskom, a potom i u adjuvantnom i neoadjuvantnom režimu. Neoadjuvantna (preoperativna) terapija se ordinira kod inoperabilnih tumora, kod bolesnika sa visokim rizikom od lošeg ishoda (HER2 pozitivni tumori, nodus pozitivni tumori, inflamatorni karcinom dojke, veliki tumori), kao i kad postoje dodatni faktori rizika - HR negativni tumori kod kojih se ne očekuje korist od hormonalne terapije u adjuvantnom miljeu. Neoadjuvantna terapija, takođe, omogućava *in vivo* uvid u odgovor tumora na neoadjuvantnu terapiju. Kompletan patološki odgovor (pCR – pathological complete response) je rani parametar efikasnosti neoadjuvantnog tretmana koji takođe omogućava da se “na vrijeme” sazna senzitivost tumora i donese odluku o adjuvantnom tretmanu. pCR ima prediktivnu i prognostičku vrijednost. Naime, stopa pCR u korelaciji je sa vremenom do progresije bolesti i ukupnim preživljenjem. Brojne studije su na osnovu stope pCR pokazale da postoje podgrupe HER2 pozitivnih karcinoma dojke: podgrupa hormon negativnih tumora koji imaju dobar odgovor na postojeću antiHER2 terapiju i HER2 pozitivni karcinomi dojke, podgrupa hormon zavisnih tumora, kod kojih se postojećim terapijskim opcijama još uvijek ne postiže adekvatna stopa pCR što predstavlja područje za nova istraživanja i pronalaženje novih strategija liječenja.

**Ključne riječi:** karcinom dojke, HER2 receptor, neoadjuvantna terapija, pCR, trastuzumab, pertuzumab

### Uvod

Receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 – HER2 (c-erb-B2) je prisutan kod 15-20% karcinoma dojke u trenutku postavljanja dijagnoze. HER2 receptor je otkriven 1987. godine i povezan je sa agresivnijom formom karcinoma dojke [1]. HER-2/*neu* pripada tipu 1 familije receptora epitelijalnih faktora rasta na površini ćelije. On formira heterooligomere sa drugim članovima ove porodice receptora, kao što su HER-3 i HER-4, u cilju vezivanja specifičnih liganda zvanih neuregulatori/he-

regulatori. Aktivacija HER-2/*neu* rezultira povećanjem aktivnosti HER-2/*neu* kinaze, koja potom inicira signalni put transdukcije rezultirajući ćelijskom proliferacijom i diferencijacijom u zavisnosti od eksperimentalnih uslova [2].

U karcinomu dojke, *c-erb-B2* gen je amplifikovan u približno 15-20% slučajeva, tako da, umjesto dvije kopije gena po ćeliji (jedna na svakom hromozomu 17), može postojati i do 50 do 100 kopija gena *c-erb-B2* po ćeliji. Ovakva genska amplifikacija rezultira prekomjernom ekspresijom p185 HER-2/*neu* na transkripcijskom i proteinskom nivou, može postojati i do 2 000 000 HER-2/*neu* molekula po ćeliji u malignom tkivu, umjesto normalnih 20 000 do 50 000 molekula po ćeliji. Kada postoji abnormalno visoka ekspresija HER-2/*neu*, kinaza postaje aktivirana, moguće zbog autoaktivacije uzrokovane mnoštvom bliskih HER-2/*neu* molekula receptora u ćelijskoj membrani, dolazi do ligand nezavisne aktivacije p185 HER-2/*neu*, što rezultira povećanim mitogenim ćelijskim signalom i povećanjem ćelijske proliferacije [3].

Trastuzumab je humano monoklonsko antitijelo (prvi lijek iz porodice antiHER2 lijekova) koje vezujući se za HER2 receptor blokira signalne puteve ćelijske proliferacije [4].

Trastuzumab je otkriven 1990. godine, a 1998. godine FDA je odobrila trastuzumab za liječenje uznapredovalog HER2 pozitivnog karcinoma dojke. Godine 2005. prva pacijentkinja u Republici Srpskoj je dobila trastuzumab za metastatski HER2 pozitivni karcinom dojke.

### Adjuvantni antiHER2 pristup

Trastuzumab je prvobitno odobren u adjuvantnom pristupu. Ordinira se u početnoj dozi od 8 mg/kg, a potom 6 mg/kg intravenski na tri sedmice u trajanju od godinu dana. Najozbiljniji neželjeni efekat je srčana insuficijencija, te se stoga preporučuje kontrolni ultrazvuk srca sa praćenjem ejskione frakcije (EF) svaka tri mjeseca tokom primjene trastuzumaba [4]. Četiri velike randomizovane registracione studije, sada sa 10-godišnjim periodom praćenja, potvrdile su korist od primjene adjuvantnog trastuzumaba za HER2 pozitivni karcinom dojke stadijuma I-III konkomitantno sa hemioterapijom, a potom i kao

mono terapija. NSABP B-31, NCCCTG N9831, HERA and BCIRG 006 pokazale su korist od ordiniranja trastuzumaba kombinovano sa antracilin baziranom hemioterapijom, a BCIRG 006 sa platin-taksanskom hemioterapijom. U kombinovanoj analizi rezultata ovih studija nakon 10 godina potvrđena je korist u vremenu do progresije bolesti (engl. disease free survival time – DFS) od 73,7% i ukupnom preživljenju (engl. overall survival – OS) od 37% u grupama pacijentkinja koje su primale trastuzumab u odnosu na one koje nisu [5–8]. Neželjeni kardiovaskularni događaji su bili prisutni kod 1,9-3,8%, i bili su češći u grupi kojoj je primjenjen trastuzumab, osobito u kombinaciji sa antraciklinima, ali su ti neželjeni efekti uglavnom bili reverzibilnog karaktera ukoliko su prepoznati na vrijeme [8].

Već na početku uvođenja trastuzumaba u terapiju HER2 pozitivnog karcinoma dojke registrovana je, kod određenog broja pacijentkinja, rezistencija na trastuzumab tokom ordiniranja monoklonskog antitijela ili se rezistencija manifestovala ranim relapsom bolesti nakon potpunog ordiniranja trastuzumaba. Objašnjenje razvoja rezistencije na trastuzumab može se naći u samoj strukturi HER2 receptora. Naime, trastuzumab se vezuje za poddomenu II HER2 receptora, te inhibiše ligand nezavisnu ćelijsku proliferaciju. Međutim, putem poddomene IV HER2 receptor se dimerizuje sa drugim HER2 receptorom, ili HER1 ili HER3 receptorom, te se ostvaruje ligand zavisna ćelijska proliferacija. Da bi se prevazišao ovaj put ćelijske proliferacije, pronađeno je monoklonsko antitijelo koje se vezuje za poddomenu IV HER2 receptora-pertuzumab. Pertuzumab se kombinuje sa trastuzumabom, te se ostvaruje dualna blokada HER2 receptora. Prva studija koja je potvrdila korist od dualne HER2 blokade je CLEOPATRA studija za metastatski HER2 pozitivni karcinom dojke u kojoj je upoređena grupa bolesnica koje su primale trastuzumab sa taksanima i grupa koja je primala trastuzumab, pertuzumab i taksane, te je ostvarena korist u DFS od 6,3 mjeseca i korist u OS od 15,7 mjeseci za grupu koja je primala dualnu HER2 blokadu [9,10]. APHINITY studija predstavila je dualnu HER2 blokadu (pertuzumab + trastuzumab) u adjuvantnom pristupu - dodavanje pertuzumaba smanjilo je rizik za povrat bolesti za

dodatnih 19% za sve grupe. Najveću korist od 23% smanjenja rizika su imale bolesnice sa više od tri limfna čvora u aksili i sa negativnim hormonskim receptorima, odnosno one sa najvećim rizikom za povrat bolesti [11].

### Neoadjuvantni antiHER2 pristup

Neoadjuvantna (preoperativna) sistemska terapija indikovana je kod lokalno uznapredovalog karcinoma (LABC) i inflamatornog karcinoma dojke, gdje je cilj neoadjuvantne terapije da se smanjivanjem tumora dojke i/ili istostranih pazušnih limfnih čvorova omogući operabilnost inicijalno neoperabilnih tumora (smanjivanje stadijuma bolesti, „downstaging“), a kod inicijalno velikih tumora da se povećava mogućnost poštjednog hirurškog zahvata (smanjivanje veličine tumora, „downsizing“), uz manju vjerojatnoću hirurških komplikacija.

Neoadjuvantna terapija, takođe, omogućava *in vivo* uvid u odgovor tumora na neoadjuvantnu terapiju. Kompletan patološki odgovor (pCR) je rani parameter efikasnosti neoadjuvantnog tretmana, a takođe, omogućava da se „na vrijeme“ sazna senzitivnost tumora i donese odluku o adjuvantnom tretmanu. Različite su definicije pCR – odsustvo invazivnog karcinoma u dojki i/ili limfnim čvorovima ili odsustvo invazivnog i *in situ* karcinoma u dojka i limfnim čvorovima, ali je danas konsenzusom prihvaćena definicija pCR koja se koristi u svim kliničkim istraživanjima i u postupku registracije lijeka u neoadjuvantnom pristupu: istovremeno odsustvo invazivnog karcinoma u dojci i limfnim čvorovima, bez obzira na *in situ* komponentu [12].

Takođe, stepen pCR ima prediktivni i prognostički značaj i veća stopa postignutog pCR tokom neoadjuvantne terapije ukazuje na duže vrijeme do progresije bolesti (DFS) i ukupno preživljenje (OS). Osim toga, pCR daje podatke o senzitivnosti tumora na određenu vrstu hemioterapije i daje podatke o vrsti terapije koja će se primjenjivati postoperativno, odnosno, adjuvantno [12].

Godine 2014. FDA je napravila meta analizu (Collaborative trials in neoadjuvant breast cancer, CTNeoBC) koja je uključivala 11 955 pacijentkinja u 11 internacionalnih studija sa dužinom praćenja tri godine gdje se ispitivao pCR kao dugoročni

parameter ishoda karcinoma dojke. Rezultati meta analize pokazali su povezanost između pCR sa DFS, EFS i OS. Studije sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke koje su analizirane su NOAH, GeparQuattro i TECHNO. Najveća stopa pCR je postignuta kod HER2 pozitivnih karcinoma dojke i triple negativnih karcinoma dojke (TNBC). Kod HER2 pozitivnih karcinoma dojke stopa pCR od 30,9% registrovana je kod bolesnica sa HR (hormonski receptori) pozitivnim karcinomom kojima je aplikovan trastuzumab nasuprot 18,3% kod onih koji nisu dobile trastuzumab, dok je kod HR negativnih kojima hemioterapiji dodat trastuzumab stopa pCR iznosila je 50,3% nasuprot 30,2% bez neoadjuvantnog trastuzumaba. Sve je to pokazalo da je pCR značajno povezan sa EFS i OS [12].

Broglio i saradnici [13] su 2016. godine objavili meta analizu koja je obuhvatala 5 768 pacijentkinja sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke koja je još jedanput pokazala statistički značajnu povezanost između pCR i EFS i OS (hazard ratio od 0,63 za EFS i 0,29 za OS).

Prve studije o neoadjuvantnom antiHER2 tretmanu objavljene su još 2005. godine sa malim brojem pacijenata gdje je trastuzumab dodan antraciklin-taksanskoj terapiji i pokazale su pCR stopu znatno veću u korist trastuzumaba – 65,2% versus 26% [14]. Prva velika randomizovana studija faze 3 koja je dokazala korist od neoadjuvantne antiHER2 terapije kod lokalno uznapredovalog i inflamatornog karcinoma dojke bila je NOAH koja je dokazala dobit u dodavanju trastuzumaba hemioterapiji baziranoj na antraciklinima, taksanima, ciklofosfamid, fluorouracilu i metotrexatu. Rezultati NOAH studije su bili temelj kasnijim istraživanjima neoadjuvantne antiHER2 terapije [15].

U TECHNO studiji EC (epirubicin i ciklofosfamid) praćen je paclitaxelom sa trastuzumabom i postignuta je stopa pCR od 39% [16]. U GeparQuattro studiji nakon EC protokola ordiniran je docetaxel sa ili bez kapecitabina i sa ili bez trastuzumaba. Nivo kompletnog patološkog odgovora bio je 31,7% u grupi sa trastuzumabom i 15,7% u HER2 negativnoj grupi. Kapecitabin nije statistički značajno uticao na nivo pCR, ali je ova studija još jednom pokazala da je pCR značajan prognostički faktor za DFS i OS [17].

Tokom 2011. godine pet studija je pokazalo da dodavanje trastuzumaba hemioterapiji u neoadjuvantnom pristupu povećava nivo pCR u odnosu na hemioterapiju samu, te da dodavanje trastuzumaba ne povećava nivo toksičnosti (neutropenija, kardijalna toksičnost) u odnosu na samu hemioterapiju. Ove studije su, takođe, pokazale prognostički značaj pCR u smislu povećanja DFS i OS [18, 19].

Nakon uvođenja pertuzumaba (koji se vezuje za poddomenu IV HER2 receptora) u metastatski pristup (CLEOPATRA studija) dizajnirana je NeoSphere studija sa dualnom blokadom trastuzumab/pertuzumab u neoadjuvantnom pristupu. NeoSphere je randomizovana, multicentrična, dvostruko slijepa studija koja je uključivala 417 pacijentkinja sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke koje su podijeljene u četiri grupe - grupa A (docetaxel i trastuzumab), grupa B (docetaxel, trastuzumab i pertuzumab), C (trastuzumab i pertuzumab) i D (docetaxel i pertuzumab). Svim grupama ordiniran je FEC protokol nakon hirurškog zahvata [20]. Kombinacijom hemioterapije i dualne HER2 blokade postignut je pCR od 45,8% u poređenju sa 29% za grupu docetaxel i trastuzumab, 24% za grupu docetaxel i pertuzumab, i 16,8% za dualnu blokadu bez hemioterapije. Nakon petogodišnjeg praćenja DFS je iznosio 81% za grupu A, 84% za grupu B, 80% za C i 75% za grupu D. Sve grupe pacijentkinja kod kojih je postignut pCR imale su duži DFS - 85% kod onih kod kojih je postignut pCR u odnosu na 76% kod onih kod kojih nije postignut pCR [21].

Sljedeća studija koja se, takođe, bavila dualnom HER2 blokadom sa neoadjuvantnog aspekta, ali čiji je primarni cilj bila kardiološka pouzdanost i koja je jedina imala grupu koja nije primala antracikline je TRYPHAENA. U studiju je uključeno 225 pacijentkinja koje su podijeljene u tri grupe - grupa A (primale tri ciklusa FEC + trastuzumab + pertuzumab, potom tri ciklusa docetaxel + trastuzumab + pertuzumab), grupa B (tri ciklusa FEC potom tri ciklusa docetaxel + trastuzumab + pertuzumab) i grupa C (carboplatin + docetaxel + trastuzumab + pertuzumab šest ciklusa). Nakon neoadjuvantnog tretmana slijedio je hiruruški zahvat, a potom su pacijentkinje iz svih grupa adjuvantno dobile trastuzumab do ukupno godinu dana. Stopa pCR se kretala od

57,3% do 66,2% i to 50,7% za grupu A, 45,3% za grupu B, i 51,9% za grupu C. Studija je, takođe, pokazala da dodavanje pertuzumaba hemioterapiji i trastuzumabu ne povećava kardiološku toksičnost [22].

U svim gore navedenim studijama trastuzumab, a potom i pertuzumab se obično kombinuju sa docetaxelom bilo da se radi o neoadjuvantnom, adjuvantnom ili metastatskom pristupu. Nakon tih saznanja prvi put je kreiran konjugat citostatika i antitijela-TDM1 (KadcylaR) koji predstavlja konjugat lijeka emtansina iz grupe taksana i trastuzumaba. Nakon studija koje su pokazale korist od TDM1 u metastatskom režimu (EMILIA) i adjuvantnom režimu (KATHERINE), u okviru studije KRISTINE (randomizovana, dvostruko slijepa, multicentrična studija) aplikovan je TDM1 u neoadjuvantnom režimu. Uključeno je 444 pacijentkinja sa ranim HER2 pozitivnim karcinomom dojke od kojih je jedna grupa primala TDM1 + pertuzumab, a druga docetaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab. Stopa pCR u grupi sa TDM1 postignuta je u 44,4% dok u grupi sa "klasičnom" neoadjuvantnom terapijom u 55,7%. KRISTINE studija nije promijenila standardne preporuke neoadjuvantne terapije, ali je pokazala da postoji grupa pacijentkinja sa ranim HER2 pozitivnim karcinomom dojke koje mogu postići kompletan pCR bez hemioterapije što predstavlja područje za nova istraživanja [23].

U svim studijama koje su se bavile problematikom anti HER2 terapije uočena je razlika u odgovoru na terapiju u podgrupama HR pozitivnih i HR negativnih karcinoma doke. Prisutnost HER2 receptora i HR pozitivnost prisutna je u oko 50% HER2 pozitivnih karcinoma dojke. Naime, kod HR negativnih pacijentkinja prisutan je veći rizik od ranog relapsa i konzistentni rizik tokom godina kod HR pozitivnih pacijentkinja [24]. Iz gore navedenih studija se jasno vidi da je pCR kod HR pozitivnih tumora imao znatno nižu vrijednost u odnosu na HR negativne prilikom ordiniranja neoadjuvantne antiHER2 terapije (Neosphere studija - pCR u grupi sa trastuzumabom 63,2% kod HR negativnih versus 26% HR pozitivnih; TRYPHAENA studija - pCR u grupi koja je primala TCHP 84% kod HR negativnih versus 50% kod HR pozitivnih, a kod primjene FECHP zatim THP 79% kod HR nega-

tivnih versus 46% kod HR pozitivnih, i u grupi kojoj je ordiniran FEC potom THP stopa pCR je bila 79% za HR negativne versus 49% za HR pozitivne). Pretklinički podaci ukazuju na to da signalni putevi poput PI3K / Akt/ mTOR i p42/44 MAPK put, PAX2 faktor, membranski ER su odgovorni za rezistenciju na endokrinu terapiju, ali moguće i na antiHER2 terapiju. Ovo ukazuje da će u perspektivi HER2 pozitivni i HR pozitivni karcinomi imati drugačiju strategiju liječenja u neoadjuvantnom pristupu (moguće kombinacija antiHER2 terapije i hormonske terapije bez hemioterapije) [25].

### Postadjuvantni pristup

U svim studijama koje su se bavile neoadjuvantnom antiHER2 terapijom u adjuvantnom pristupu primjenjivan je trastuzumab do ukupno godinu dana bez obzira na različitu stopu pCR (uz endokrinu terapiju ukoliko se radilo o HR pozitivnim tumorima i, eventualno, radioterapiju ukoliko je bilo potrebno). Studija koja je uključila pacijente sa niskim nivoom pCR (dakle, prognostički lošija grupa pacijenata) je KATHARINE studija, dvostruko slijepa, randomizovana, placebo kontrolisana, multicentrična studija. Sprovedena je na 1 486 pacijentkinja koje su prethodno primile neoadjuvantnu antiHER2 terapiju, operisane, a bez potpunog pCR (jedna grupa je primala trastuzumab što predstavlja standardnu terapiju, a druga TDM1). Studija je pokazala korist od ordiniranja TDM1 u odnosu na trastuzumab kod bolesnica bez postignutog pCR bez obzira na vrstu neoadjuvantne terapije koje su primale. Korist je bila oko 50% u TDM1 grupi u smislu smanjenja rizika od povrata bolesti i smrti od karcinoma dojke u odnosu na grupu kojoj je aplikovan trastuzumab, mada bi bio potreban duži period praćenja, naime, nakon tri godine praćenja 88,3% u TDM1

grupi i 77% u trastuzumab grupi bolesnica nije imalo povrat bolesti [26].

### Zaključak

Prema važećim smjernicama kandidati za neoadjuvantnu terapiju su pacijentkinje sa karcinomom dojke sa inoperabilnom bolešću [27], i sa visokim rizikom od lošeg ishoda (HER2 pozitivni tumori, nodus pozitivni tumori, inflamatorni karcinom dojke, veliki tumori) [28], a dodatni faktori rizika jesu HR negativni tumori kod kojih se ne očekuje korist od hormonalne terapije u adjuvantnom miljeu [29-31]. Neoadjuvantna terapija se preporučuje već od stadijuma IIA (tumori veći od 2 cm ili nodus pozitivni tumori) do stadijuma IIIC, dok u 8. izdanju American Joint Committee on Cancer iz 2018. godine po prvi put (u prethodnim izdanjima je HER2 pozitivost smatrana faktorom loše prognoze kod karcinoma dojke) sada, na osnovu brojnih dokaza o značaju primjene HER2 blokade, HER pozitivnost karcinoma dojke se prepoznaje kao faktor dobre prognoze [32].

Kada su u pitanju HER2 pozitivni tumori dojke, na osnovu gore navedenih studija može se zaključiti da je dualna antiHER2 blokada kombinovana sa hemioterapijom baziranom na taksanima postala standardna u neoadjuvantnom režimu (svakako i u adjuvantnom i metastatskom režimu). Takođe, neoadjuvantna terapija omogućila je eksperiment *in vivo* na tumorima, kao i prepoznavanje grupe HER2 pozitivnih tumora koji imaju odličan odgovor na dosadašnje opcije liječenja (u situacijama gdje se postigne pCR i koji imaju dobru prognozu s obzirom da pCR korelira sa DFS i OS), kao i prepoznavanje grupe tumora kod kojih se još uvijek sa postojećim opcijama liječenja ne postiže adekvatan odgovor (nizak nivo pCR) što predstavlja terapijski izazov i neophodno polje istraživanja u narednim godinama.

**Izvor finansiranja.** Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

**Etičko odobrenje.** Članak ne sadrži nijednu studiju sa ljudima koju je izveo bilo ko od autora.

**Sukob interesa.** Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

**Funding source.** The authors received no specific funding for this work.

**Ethical approval.** This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors.

**Conflicts of interest.** The authors declare no conflict of interest

## Literatura

1. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/ neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
2. Gojković Z. Prognostički značaj markera neoangiogeneze kod bolesnica sa karcinomima dojke i uticaj na dužinu vremena do pojave recidiva i udaljenih metastaza. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu, 2009.
3. Dukić N. Primjena monoklonskih antitijela u adjuvantnoj terapiji HER 2 pozitivnog karcinoma dojke i uticaj na dužinu vremena do relapsa bolesti. Magistarski rad. Univerzitet u Istočnom Sarajevu, 2015.
4. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistori V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4: CD006243.
5. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
6. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, et al; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
7. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, et al; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-83.
8. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE Jr, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32:3744-52.
9. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 year versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2 positive breast cancer (HERA): an open label randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1021-28.
10. Nagata Y, Lan KH, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004;6(2):117-27.
11. Gunter von Minckwitz, Marion Procter, Evandro de Azambuja, Dimitrios Zardavas, Mark Benyunes, Giuseppe Viale, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer (the APHINITY trial). *N Engl J Med* 2017; 377:122-131.
12. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long term clinical benefit in breast cancer: the CTNEOBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384:164-72.
13. Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlathlin A, Berry SM, Boileau JF, Brezden-Masley C, Chia S, Dent S, Gelmon K, Paterson A, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol* 2016;2(6):751-60.
14. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2 positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16):367685.
15. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2 positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): A randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375:377-84.
16. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing breast cancer: Results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011; 29(25):33517.
17. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro Study. *J Clin Oncol* 2010;2024-31.

18. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Chlouverakis G, Mavroudis D, Georgoulas V. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast* 2011;20(6):485–90.
19. Zhang B, Hurvitz S. Long-term outcomes of neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *Clin Adv Haematol Oncol* 2016;14(7):520–30.
20. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25–32.
21. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):791–800.
22. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278–84.
23. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Hwang Ch-S, Thompson AM, et al. Pathologic complete response rates after neoadjuvant trastuzumab emtansine + pertuzumab vs docetaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab treatment in patients with HER2-positive early breast cancer (KRISTINE). *J Clin Oncol* 2014;34(15\_suppl):500.
24. Schettini F, Buono G, Cardalesi C, Desideri I, De Placido S, Del Mastro L, et al. Hormone Receptor/ Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Where we are now and where we are going. *Cancer Treat Rev*. 2016;46:20–6.
25. Harbeck N. Insights into biology of luminal HER2 vs. enriched HER2 subtypes: Therapeutic implications. *Breast* 2015;24:S44–8.
26. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:617–28.
27. Kaufmann M, von Minckwitz G, Eleftherios P, Cameron D, Carey L, Cristofanilli M, et al. Recommendations from the International Consensus Conference on the Current Status and Future of Neoadjuvant Systemic Therapy in Primary Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1508–16.
28. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnant M, Dubsky P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28:1700–12.
29. Martei YM, Matro JM. Identifying patients at high risk of breast cancer recurrence: strategies to improve patient outcomes. *Breast Cancer* 2015;7:337–43.
30. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:2005–14.
31. Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retèl VP, van Harten WH, van Tinteren H, Wesseling J, et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer* 2013;133:929936.
32. AJCC Breast Cancer Staging Manual, 8th Edition. Chicago, IL: American College of Surgeons (ACS); 2018

## Neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer

Nikolina Dukić<sup>1,2</sup>, Zdenka Gojković<sup>3</sup>, Nenad Lalović<sup>2,4</sup>, Jelena Vladičić-Mašić<sup>1,2</sup>,  
Dragana Jokanović<sup>1,2</sup>, Srdjan Mašić<sup>2</sup>, Sladjana Popović<sup>1,2</sup>, Olivera Čančar<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Foča, Center for Internal Medicine, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina.

<sup>3</sup>University Clinical Center of the Republic Srpska, Clinics in Oncology, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina.

<sup>4</sup>University Hospital Foča, Surgery Branch, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina.

<sup>2</sup>University of East Sarajevo, The Faculty of Medicine, Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

The human epidermal growth receptor 2 (HER2, c-erb-B2) is present in 15-20% of breast cancer at the time of diagnosis. Overexpression of HER2 receptor is associated with more aggressive form of breast cancer. Trastuzumab is a human monoclonal antibody that blocks the signaling pathways of cell proliferation by binding to the HER2 receptor. Due to the possible occurrence of resistance to trastuzumab (binds to the subdomain of II HER2 receptor and thus achieves the ligand-independent inhibition of cell proliferation), another monoclonal antibody pertuzumab was produced in the course of time (binds to the subdomain of IV HER2 receptor and thus achieves the ligand-dependent inhibition of cell proliferation), forming the basis of dual HER2 receptor blockade. Numerous studies have shown the benefits of administering trastuzumab and pertuzumab, initially in metastatic, and then in adjuvant and neoadjuvant regimens. Neoadjuvant (preoperative) therapy is given in inoperable tumors, in patients at high risk of poor outcomes (HER2-positive tumors, nodus positive tumors, inflammatory breast cancer, large tumors), as well as in additional risk factors - HR negative tumors where no beneficial effect is expected from the hormonal therapy in the adjuvant setting. Neoadjuvant therapy also provides an "in vivo" insight into the tumor response to neoadjuvant therapy. A pathological complete response (pCR) is an early parameter of the effectiveness of neoadjuvant therapy which also allows us to discover the sensitivity of the tumor in time and make a decision on adjuvant treatment. pCR has a predictive and prognostic value. Namely, the rate of pCR is associated with disease-free survival and overall survival. On the basis of the rate of pCR, numerous studies have shown that there are subgroups of HER2-positive breast cancer: subgroup of hormone receptor-negative tumors that have a higher response rate to the existing anti-HER2 therapy and HER2-positive breast cancer; the subgroup of hormone-dependent tumors in which an adequate pCR rate is not achieved by existing therapeutic options, which represents a new area of research and the possibility for finding new treatment strategies.

**Keywords:** breast cancer, HER2 receptor, neoadjuvant therapy, pCR, trastuzumab, pertuzumab