

До Деканатот на Медицински факултет

Продекан за наука проф. Розалинда Попова Јовановска

Предмет:

Финален извештај за изработен научен проект од Катедрата по онкологија со радиотерапија со наслов “Ефикасност и безбедност на долготрајна терапија со трастузумаб кај пациенти со метастатски HER2 позитивен рак на дојка“

НАУЧНА ОБЛАСТ: Онкологија

ПОТЕСНО ПОДРАЧЈЕ: Рак на дојка

КАТЕДРА-НОСИТЕЛ НА ПРОЕКТОТ: Катедра по онкологија со радиотерапија

ГЛАВЕН ИСТРАЖУВАЧ: Снежана Смичкоска и Валентина Крстевска

Почитувани во прилог го доставувам финалниот извештај за горе наведениот проект финансиран и одобрен од Медицинскиот факултет. Истиот се доставува во пишана форма до архивата на деканатот и во електронска форма до продеканот за наука проф. Розалинда Попова Јовановска.

Во Скопје, јули 2021

Раководител на катедрата по онкологија и радиотерапија
проф. д-р Снежана Смичкоска

- 1. НАСЛОВ НА ПРОЕКТОТ: Ефикасност и безбедност на долготрајна терапија со трастузумаб кај пациенти со метастатски HER2 позитивен рак на дојка**
- 2. НАУЧНА ОБЛАСТ: Онкологија**
- 3. ПОТЕСНО ПОДРАЧЈЕ: Рак на дојка**
- 4. КАТЕДРА-НОСИТЕЛ НА ПРОЕКТОТ: Катедра по онкологија со радиотерапија**
- 5. ГЛАВЕН ИСТРАЖУВАЧ: Снежана Смичкоска и Валентина Крстевска**
- 6. ТРАЕЊЕ НА ПРОЕКТОТ (ВРЕМЕНСКА РАМКА): 3 години**
- 7. ЛИЦЕ ЗА КОНТАКТ: Снежана Смичкоска (адреса: УКРО, Водњанска 17,
телефон: 00389 70246943, Email: smicko@t.mk**
- 8. СОДРЖИНА НА ПРОЕКТОТ**
 - **Абстракт и резиме**
 - **Вовед**
 - **Мотив и цели**
 - **Материјал и методи**
 - **Резултати**
 - **Дискусија**
 - **Литература**
 - **Информациона согласност**

Табела на Истражувачи учесници во проектот

Истражувачи	Телефон	E-mail	Потпис
Главен истражувач: Снежана Смичкоска	070246943	smicko@t.mk	
Главен истражувач: Валентина Крстевска	078497929	krstevskav@gmail.com	
Истражувач: Емилија Лазарова	078445519	lazarova.emilija@gmail.com	
Истражувач: Виолета Клисарова	078497913	vikiklisarovska@yahoo.com	
Истражувач: Петар Чакалароски	077896172	chakalaroski@yahoo.com	
Истражувач: Ненад Митрески	078497559	mitreski_nenad@email.com	
Истражувач: Марина Иљоска	070283839	mmajstorceva@yahoo.com	

Efficacy and safety of long-term therapy with trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer

BRIEF CONTENT

The characteristics of 48 patients with HER2 (human epidermal growth factor receptor) positive metastatic breast cancer and long-term therapy with trastuzumab were analyzed retrospectively. The patients received anti-HER2 therapy with special consideration on cardiac toxicity by monitoring ejection fraction (EF). Analyzed parameters were: median time to first relapse of the disease (invasive disease-free survival - iDFS), median time to second progression (RFS), metastatic disease overall survival (mOS), the duration of trastuzumab application concomitant with other systemic therapies in metastatic disease and cardiotoxicity assessed by evaluation of the ejection fraction.

ABSTRACT

Objective

This longitudinal observational analysis aims to investigate the real live data safety profile and tolerability of long-term anti-HER2 therapy with trastuzumab and actual effectiveness of the treatment in patients with HER2 + metastatic breast cancer.

Material and methods

A total of 48 patients with metastatic HER2 positive breast cancer (HER+ MBC) were analyzed retrospectively. The patients received long-term anti-HER2 therapy with trastuzumab (time of application was longer than 20 months) in the same time with other systemic treatment modalities (chemotherapy, anti-hormonal therapy) regarding to characteristics of the disease at University Clinic for radiotherapy and oncology in Skopje, R.North Macedonia. In 10 patients the disease was initially diagnosed in stage IV, and in 38 patients disease relapse was registered after initial treatment for early breast cancer. HER2 status was determined by immunohistochemical analysis (IHC) or in situ hybridization (ISH) according to American College of Pathologists (CAP)

recommendations. The HER2 status was determined initially at primary diagnosis or by analysis of the tumor tissue obtained with biopsy of metastatic (secondary) lesions.

The analyzed characteristics of the patients were: age, initial stage of the disease, hormone receptor status of the cancer and the characteristics of the metastatic disease. The application of anti-HER2 therapy and therapy with anthracyclines in the adjuvant therapy setting, the number and type of applied systemic therapies concomitant with anti-HER2 therapy in the metastatic setting were also analyzed. Cardiac toxicity was assessed using ejection fraction (EF) values at three time points: at the beginning, in the middle, and at the end of treatment period for each patient separately during the anti-HER2 therapy application period regarding to the protocol. EF was evaluated every three months or more frequently as it was indicated.

Statistical analysis of the obtained data was performed in the statistical program SPSS 23.0. Kolmogorov-Smirnov test was used to test the normality of data distribution. The repeated-measures ANOVA analysis was used to compare the values of EF% in the three time points. The Kruskal-Wallis test was used for comparison of time to first and second relapse depending on the stage of the disease, while Mann-Whitney test was used to compare the time to the first and second relapse in relation to relapse type and hormonal status. Kaplan-Meier survival analysis was used to determine metastatic overall survival with (mOS), invasive disease-free survival (iDFS). Log-rank test was used to determine survival time depending on stage of disease, hormonal status and trastuzumab treatment discontinuation. Statistical significance was defined at the level of $p < 0.05$.

Results

The mean age was 47.2 years. Most of patients, 19(39.6%) had stage II breast cancer at the time of diagnosis. The median time to the first relapse (invasive disease-free survival- iDFS) was 85 months for 38 patient initially diagnosed with early breast cancer. 48 patients were included in the metastatic overall survival (mOS) analysis, 24 (50%) were deceased at the time of data cut-off (Apr

1,2021). mOS analysis showed that the median overall survival time was 144 months (half of patients were alive at 144 months follow-up).

The average time of trastuzumab therapy interval was 52.2 ± 23.5 months. In 15 (33.3%) patients pertuzumab therapy was prescribed in addition to trastuzumab therapy (dual anti-HER2 blockade).

A total of 17 (35.4%) patients temporarily discontinued the anti-HER2 treatment at some point, and for 11 (22.92%) of them the interruption was longer than 4 months. Three (6.25%) patients discontinued the treatment due to a drop of EF below 50%. The mean EF values were 66 ± 4.9 , 64.6 ± 5.7 , и, $63.4 \pm 6.1\%$, at the beginning of the treatment, in the middle and at the end of the treatment, respectively. The mean values differed significantly at the three time points ($F = 4.9$ $p = 0.009$). The post hoc comparison of pairs, using Bonferonni correction, confirmed significantly lower mean EF values at the end of treatment compared to the beginning of the treatment ($p = 0.019$). This decline in EF was within the reference range and expected according to previous studies for safety of anti-HER2 therapy.

These results support favorable safety profile of long-term anti-HER2 therapy with trastuzumab with average time of application of 52 months (4.3 years).

Key words: trastuzumab, HER2, cardiotoxicity, breast cancer, EF

Ефикасност и безбедност на долготрајна терапија со трастузумаб кај пациенти со метастатски HER2 позитивен рак на дојка

КУСА СОДРЖИНА

Ретроспективно беа анализирани карактеристиките на 48 пациенти со HER2 (хуман епидермален фактор на раст рецептор 2) позитивен метастатски канцер на дојка кои примале долготрајна анти-HER2 терапија со акцент на срцевата токсичност, преку следење на ежекционата срцева фракција (EF). Анализирано беше просечното време до појава на прв релапс на болеста (преживување без инвазивна болест- iDFS), средното време до втората прогресија на болеста (RFS), вкупното преживување со метастатска болест (mOS), времетраењето на апликација на трастузумаб конкурентно со останатите системски терапии кај метастатската болест, како и кардиотоксичноста проценета преку следење на ежекционата фракција.

АПСТРАКТ

Цел

Оваа лонгитудинална обсервациона анализа има за цел да го истражи безбедносниот профил и подносливоста на долготрајната анти HER2 терапија со трастузумаб како и реалната ефикасност на третманот кај пациенти со HER2 позитивен метастатски канцер на дојка во секојдневната клиничка практика.

Материјал и метод

Во студијата беа ретроспективно анализирани 48 пациентки со метастаски HER2 позитивен рак на дојка (mPD) кај кои била реализирана долготрајна анти-HER2 терапија (подолго од 20 месеци) конкурентно со останатите терапевски модалитети (хемотерапија, хормонотерапија) согласно карактеристиките на болеста. Сите пациенти биле третирани на УК за радиотерапија и онологија Скопје. Кај 10 пациенти болеста била иницијално

дијагностицирана во IV стадиум, а кај 38 релапс на болеста се јавил по лекување на ран рак на дојка. HER2 рецепторниот статус беше одреден со имунохистохемиска анализа (ИНС) или ин ситу хибридизација (ISH) согласно препораките од американскиот Колеџ на патолози (American College of Pathologists – CAP). Статусот на HER2 рецепторот беше одреден иницијано при поставување на примарната дијагноза или со дополнителна анализа на примерок од туморско ткиво добиено со биопсија на секундарна (метастатска) лезија.

Беше анализирани карактеристиките на пациентите и тоа: возраст, иницијален стадиум на болеста, хормонска зависност на туморот и карактеристиките на метастатската болест. Детално беше анализирана вклученоста на анти-HER2 и антрациклинската терапија во адјувантниот терапевски протокол, како и бројот и видот на аплицираните системски терапии кокурентно со анти-HER2 терапијата во тек на третманот на метастатската болеста. Срцевата токсичност беше проценета преку вредностите на ежекционата срцева фракција (EF) во три временски точки и тоа: на почетокот, на средината и на крајот од третманскиот период на секој пациент поединечно. Во тек на анти-HER2 терапијата согласно протоколот, EF кај пациентите била одредувана на секој три месеци или почесто доколку имало индикација.

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS 23,0. Kolmogorov-Smirnov тест беше користен за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците. Добиените податоци се прикажани табеларно и графички. За компарирање на вредноста на EF% во трите временски точки беше користена repeated-measures ANOVA анализата. Kruskal-Wallis тестот беше користен за споредување на времето до прв и втор релапс во зависност од стадиумот на болеста, додека за споредување на времето до прв и втор релапс во однос на типот на релапс и хормонскиот статус беше користен Mann-Whitney тестот. Kaplan-Meier-овата анализа на преживување беше користена за одредување на преживување без инвазивна болест и преживување со метастатска

болест. Log-rank тестот беше користен за одредување на времето на преживување во зависност од стадиумот на болеста, хормонскиот статус, прекилот на третман со херцептин. Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

Резултати

Просечната возраст на пациентите беше 47.2 години. Кај најголем број, 19 (39.6%) пациенти, туморот во моментот на поставување на дијагнозата беше во втор стадиум. Просечното време до појава на прв релапс на болеста (преживување без инвазивна болест iDFS) беше 85 месеци за 38 пациенти иницијално дијагностицирани со ран канцер на дојка. Вкупно 48 пациенти беа вклучени во анализата на вкупното преживување со метастатска болест (mOS), 24 (50%) беа починати во моментот на пресечната анализа на податоците (01.04.2021). Според анализата на вкупното преживување со метастатска болест (mOS), средното време на преживување изнесува 144 месеци (50% од пациентите биле живи после следење од 144 месеци). Должината на терапија со трастузумаб просечно изнесуваше 52.2 ± 23.5 месеци. Кај 15 (33.3%) пациентки беше ординирана терапија со пертузумаб како дополнување на терапијата со трастузумаб (двојна анти-HER2 блокада). Кај 17 (35.4%) пациенти третманот со трастузумаб беше времено прекинат, а кај 11 (22.92%) од нив прекилот траел повеќе од 4 месеци. Кај три (6.25%) пациенти прекилот на трастузумабот бил поради намалување на EF под 50%, а само кај 1 пациент истиот не бил повторно вклучен. Просечната вредност на EF изнесуваше $66.73 \pm 7.02\%$, $64.62 \pm 5.7\%$ и $63.44 \pm 6.1\%$, соодветно на почетокот средината и крајот од третманскиот период со трастузумаб. Средните вредности се разликуваа сигнификантно во трите временски точки ($F = 4.9$ $p = 0.009$). Пост-хок компарацијата на парови со употреба на корекција според Bonferroni потврди сигнификантно пониска средна вредност на EF на крајот на третманот соредено со вредностите на EF на почетокот на третманот ($p = 0.019$). Овој пад на EF е во граница на референтните вредности и е очекувана согласно претходните студии за безбедност на анти-HER2 терапијата.

Овие податоци се во прилог на поволен безбедносен профил на долготрајната анти- HER2 терапија со трастузумаб со средно време на апликација од 52 месеци (4.3 години).

Клучни зборови: трастузумаб, HER2 , срцева токсичност, рак на дојка, ЕФ

Ефикасност и безбедност на долготрајна терапија со трастузумаб кај пациенти со метастатски HER2 позитивен рак на дојка

Вовед

Ракот на дојката е клинички хетерогена болест и терапискиот пристап зависи од бројни индивидуални карактеристики на болеста. Тој може да се разликува по своите биолошки карактеристики како што се хормоналниот статус и HER2 (хуман епидермален фактор на раст рецептор 2) експресијата и во секојдневната практика дефинирањето на естрогенскиот, прогестеронскиот и HER2 статусот на секој поединечен пациент овозможува правилно индивидуално креирање на тераписката стратегија. Бројот на пациенти со HER 2 позитивитет се движи меѓу 15% и 25%. HER2 позитивитетот подразбира лоша клиничка прогноза, меѓутоа од друга страна укажува и на осетливоста кон одредени хемотераписки протоколи и одредени типови на целна терапија. Според тоа разбирањето и правилното проценување на HER2 статусот овозможува правилна комбинација на постоечките тераписки опции и оптимизирање на третманот на ракот на дојка.

Хуманите епидермални фактори на раст (HER), познати и како ERBB рецептори, се всушност семејство на протеини кои овозможуваат пренесување на сигнали во внатрешноста на клетката (семејство на сигнални трансдукциони протеини). Кај човекот HER семејството се состои од 4 члена, HER1, HER2, HER3 и HER4, и секој од нив се состои од: екстрацелуларен дел (лиганд врзувачки домен), трансмембрански дел (домен) и интрацелуларна тирозин киназа домен. Исклучок е HER3 кој го нема тирозин киназа доменот.[1,2]

Рецепторите од HER семејството се активираат по интерреакција со соодветен лиганд по што со фосфорилација следува димеризација и активација на низа од сигнални протеини. Кај човекот HER рецепторите стапуваат во интерреакција со бројни лиганди, меѓутоа за HER2 нема познат активирачки лиганд.[2] Имено, HER1 стапува во реакција со најмалку 6

лиганди и тоа: епидермалниот фактор на раст (EGF), трансформиращки фактор на раст алфа (EGF α), амфирегулин, хепарин врзувачки епидермален фактор на раст лајк, бетацелулин и епирегулин.[3] HER2 или уште познат како ERBB2, NEU или HER2/neu може да биде димеризационен партнер за другите HER рецепторски протеини. Бидејќи нема познат активирачки лиганд за HER2 тој се активира или преку димеризација со останатите рецептори од HER семејството или, пак со негова хомодимеризација.[3] HER2 е кодиран од HER2 генот сместен на хромозомот 17. Тој игра централна улога во бројни клеточни процеси како што се: пролиферација и подвижноста на клетките и нивната резистентноста кон апоптоза. Овие ефекти може да се потенцираат со прекумерна експресија на HER2 во туморските клетки што води до зголемена клеточна пролиферација, намалена клеточна смрт и промени во мотилитетот. Поврзаноста на HER2 протеинската прекумерна експресија или на HER2 генската амплификација со канцерот и особено со ракот на дојката е позната повеќе од 20 години.[4] Кај 10% до 25% од пациентите со рак на дојка е забележана прекумерна експресија на HER2 рецепторот и за овие пациенти се кажува дека се HER2 позитивни.[1] И покрај тоа што не е дефинитивно докажано се смета дека прекумерната експресија на HER2 протеините е поврзана со амплификација на HER2 генот и дека инциденцијата на прекумерната експресија е многу мала кај оние кои имаат единечна копија на генот.[5] Експресијата на HER2 битно се разликува во клетките со и без амплификација на генот и се движи од 25 000 до 185 000 рецептори по туморска клетка.[5] Статусот на HER2 дава прогностички и предиктивни информации за пациентите со рак на дојката и HER2 статусот ја дава основата за креирање на целната терапија која дефинитивно претставува пресврт во лекувањето на пациентите со рак на дојка и HER2 позитивитет.

Прекумерната експресија на HER2 рецепторот е поврзана со лоша прогноза кај ракот на дојка, агресивен туморски раст и висок потенцијал за метастазирање, висок градус на туморот, често иницијално метастазирање во регионалните лимфни јазли и висок митотски индекс.[1.6] Исто така овие тумори се поретко хормонозависни.[1] HER2 стаусот се поврзува

и со осетливост на туморот кон одредени тераписки агенци. Имено, овие тумори се порезистентни на хормонотерапијата и помалку се остетливи на не-антрациклинската и не-таксанската терапија, односно кај овие пациенти хемотерапијата со антрациклини и таксани би била покорисна.[7] Поновите податоци укажуваат и на фактот дека пациентите со високо ниво на амплификација на HER2 генот манифестираат полоши резултати доколку во адјувантната терапија се користи само антрациклинската хемотерапија.[8] Преку врската на HER2 генската амплификација или HER2 прекумерната експресија кај некои карциноми на дојката се создадоа агенци кои директно го атакуваат HER2 со што палетата на лекови кои се користат кај овие малигноми значително се наголеми. Трастузумабот кој беше одобрен за лекување на метстатскиот рак на дојката во 1998 година и за адјувантен третман на карциномот на дојката со позитивни лимфни јазли во 2008 година е хумано моноклонално антителио за HER2 протеинот. Лапатинибот е селективен инхибитор на активноста на тирозин киназата за HER2 и за EGFR. Нератиниб е потентен орален комплетен HER тирозин киназа инхибитор. Трите агенци се покажаа ефикасни во лекувањето на HER2 позитивните тумори.

HER2 статусот кај канцерот на дојка има и прогностичка и предиктивна вредност, односно дава информации за прогнозата на болеста и за видот на терапијата што би требало да се примени кај секој поединечен пациент. Токму заради тоа HER2 тестирањето се препорачува за сите новодијагностицирани инвазивни карциноми на дојката. Најчесто применувани методи за тестирање се имунохистохемиската анализа (ИНС) и ин ситу хибридизацијата. Овие испитувања најчесто се вршат на формалински, парафински препарати. Двете методи имаат свои предности и слабости. Имунохистохемиската метода е поефтина, додека FISH методата е пообјективна и полесно репродуцибилна. Неусогласеноста на резултатите меѓу двете методи се движи од 2% до 20%.[5] За да може да се реализира FISH методата потребен е флуоресцентен микроскоп и сигналот кој се мери со тек на време ослабува заради што подоцнежната анализа на податоците станува невозможна. Заради тоа се користат уште две слични методи за детекција на HER2 генот во ткивните примероци. Тоа

е хромогената ин ситу хибридизација (CISH) и сребрената ин ситу хибридизација (SISH) при што се користи светлосен микроскоп со кој се анализира сигналот кој со тек на време не слабеа. Анализите покажуваат висока усогласеност меѓу FISH и CISH од 98.6% [9] во една група на споредбени анализи и до 95% во друга [10, 11, 12].

Хуманото анти HER2 моноклонално антитело, наречено трастузумаб го инхибира растот на туморските клетки и има потенцијал во лекувањето на ракот на дојката. Во 1996 година спроведена е фаза 2 студија со цел да се утврди ефикасноста и безбедноста на лекот во третманот на HER2 позитивниот метстатски карцином на дојката. [14] Во оваа студија биле вклучени 46 пациенти кои претходно биле третирани со екстензивна терапија за метастатски карцином на дојка. Трастузумабот бил аплициран интравенски (почетна доза од 250 мг и 100 мг/неделно потоа) и забележан е вкупен одговор од 11.6% (5/43 пациенти) со комплетна ремисија кај еден пациент. Потоа следува поголема студија во која се вклучени 222 пациенти со HER2 позитивен метастатски карцином на дојката кај кои почетната доза била 4 мг/кг интравенски, проследена со 2мг/кг аплицирани неделно и повторно е забележан одговор од терапијата при што кај 8(4%) пациенти е постигната комплетна ремисија и кај 26 (12%) парцијална ремисија. [15] Следуваат бројни студии во кои дефинитивно е потврдена ефикасноста на трастузумабот како монотерапија кај HER2 позитивните пациенти со метастатски карцином на дојката и тоа аплициран неделно или на 3 недели во дози од 4мг/кг почетна доза и 2мг/кг потоа при неделната апликација или во дози од 8мг/кг почетна доза и 6мг/кг потоа при 3 неделната апликација. Следува студија во која трастузумабот е вклучен во првата линија на третман на метастатска болест при што е споредувана ефикасноста на хемотерапијата сама со или без трастузумаб. [16] Во оваа студија хемотерапискиот протокол се состоел од антрациклин и циклофосамид кај пациентите кои претходно не примале антрациклинска терапија или од паклитаксел кај оние со претходна антрациклинска терапија. Дефинитивната анализа покажала дека додавањето на трастузумабот на хемотерапијата резултира со продолжување на времето до прогрес на болеста и подолго вкупно

преживување, како и повисок процент на одговор (50% наспроти 32%, $p < 0.001$).[16] Во следната студија пациентите со метастатски рак на дојката биле рандомизирани во две групи при што едната е поставена само на доцетаксел (100мг/м² на 3 недели), а втората на доцетаксел со трастузумаб (4мг/кг почетна доза и 2мг/кг потоа неделно).[17] Комбинацијата на трастузумаб и доцетаксел дефинитивно се покажала како супериорна во рамките на одговорот од терапијата (61%, наспроти 34%, $p = 0.0002$), вкупното преживување ($p = 0.0325$), време траењето на одговорот (средно 11.7 наспроти 5.7 месеци, $p = 0.009$) и времето до прогрес на болеста (средно 11.7 наспроти 6.1 месеци, $p = 0.0001$). Во TAnDEM студијата постемнопаузалните жени со HER2 позитивитет, позитивни хормонски рецептори (ER и PGR) и метастатски карцином на дојката се рандомизирани во две групи при што едната е поставена само на анастрозол, а другата на анастрозол со трастузумаб.[18] Средното преживување без прогрес на болеста е поголемо во комбинираната група (4.8 наспроти 2.4 месеци, $p = 0.0016$), меѓутоа без разлики во вкупното време на преживување (23.9 наспроти 28.5, $p = 0.325$). Сите овие податоци дефинитивно ја потврдија ефикасноста и безбедноста на трастузумабот во комбинација со хемотерапијата и хормонотерапијата во лекувањето на HER2 позитивниот метастатски карцином на дојката.

Покрај евидентната ефикасност на трастузумабот кај пациентите со HER2 позитивен метастатски карцином на дојката скоро кај сите пациенти болеста ќе прогредира додека се на терапија со трастузумаб.

Правилното водење на третманот кај метастатскиот рак на дојка подразбира негово креирање според биолошките карактеристики на болеста и претходните тераписки процедури. Во таа смисла според упатствата за третман од National Comprehensive Cancer Network (NCCN) трастузумабот се препорачува со или без цитостатска терапија како прва линија на третман кај HER2 позитивниот метастатски рак на дојката независно од претходното користење на трастузумабот во лекувањето. Ефикасноста на трастузумабот во оваа ситуација е по малку изненадувачка, бидејќи прогрес на болеста генерално во третманот

на малигните болести бара промена на терапијата, меѓутоа резултатите од повеќе студии го кажуваат спротивното. Најчесто оптималниот третман е комбинираната терапија. Бројни цитостии се покажале ефикасни во комбинација со трастузумабот како што се: паклитаксел (со или без карбоплатин), доцетаксел, винорелбин и капецитабин. Комбинирана терапија на трастузумаб со антрациклин во основа не се препорачува заради зголемениот процент на кардиотоксичност, меѓутоа не е апсолутно исклучена. Емпириски терапијата со трастузумаб продолжува кај голем број пациенти по прогресијата на болеста, главно заради неговиот поволен безбедносен профил и заради сомнежот дека прогресијата на болеста се должи на резистенцијата кон коадминистрираната хемотерапија, а не на резистенцијата кон трастузумабот.[19] Ретроспективната анализа на податоците поврзани со оваа тема обезбедува одредена поддршка кон овој тераписки пристап со ниско ниво на евиденца.[20-23] Овие наоди неодамна беа потврдени и во German Breast Group 26/Breast International Group (BIG) 03-05 рандомизираната контролирана студија во која по прогресијата на болеста терапијата на пациентите продолжувала со капецитабин и трастузумаб.[24]

Во ретроспективната анализа направена на Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија во Скопје во 2016 година[25] кај 11 HER2 позитивни пациенти кај кои по прогресијата на болеста е продолжена терапијата со трастузумаб во комбинација со различни линии на хемо или хормонотерапија во зависност од текот на болеста и претскажувачките фактори, средното време на терапија со трастузумаб изнесуваше 44 месеци (15-93 месеци). Со средно време на следење од 37 месеци (15-93 месеци) сметано од моментот на повторното вклучување на трастузумабот по прогресијата на болеста, 1 пациент е починат, а 10 се суште беа на терапија со трастузумаб. Заклучокот од оваа наша студија беше дека трастузумабот во комбинација со стандардната хемо или хормонотерапија може да продолжи и по прогресијата на болеста и кај жените со висок ризик за релапс на болеста и без знаци за срцева слабост нуди повеќе добивка откулку штета.

Бројни студии и понатаму го евалуираат прашањето за продолжување на терапијата со трастузумаб со следните линии на хемо или хомонотерапијата по релапсот на болеста по првата линија на терапија. Систематскиот преглед на обсервационите студии покажува дека одговорот на втората линија на трастузумаб е помал но сепак е ветувачки (одговор од 33% наспроти 59% и клиничка добивка од 62% наспроти 83%).[26] Во друга ретроспективна студија пациентите кај кои терапијата со трастузумаб е продолжена по прогресијата на болеста (трастузумабот е администриран конкурентно со една или две дополнителни линии на терапија) манифестираат подобар одговор во споредба со оние кај кои трастузумабот бил прекинат (35% наспроти 16%). Разлика во вкупното преживување не е забележана.[27] Во студија во која трастузумабот бил продолжен по појавата на мозочни метастази времето на преживување било подолго во споредба со она постигнато кај пациентите кај кои истиот бил прекинат.[28]

Резултатите од проспективна, обсервациона германска студија[29] покажуваат дека преживувањето по прогресија на болеста е сигнификантно подолго за 261 пациент кај кои терапијата со трастузумаб е продолжена по прогресијата на болеста (средно време на преживување по прогресија=22.1 месец). Дополнително во студијата се идентифицирани и независни прогностички фактори како што се: позитивен хормоноски рецепторен статус, подолго време без релапс на болеста, без висцерални метастази, без конкомитантна хемотерапија во првата линија на терапија, а одговорот на првата линија на терапија се покажал како независен сигнификантен прогностички фактор за подолго преживување во рамките на мултиваријантната анализа. Позитивниот ефект од продолжената терапија со трастузумаб одржува статистичка сигнификантност и во мултиваријантниот модел.

Во обсервационата LHOVA студија спроведена во 57 центри во Франција[30] биле евалуирани 160 долготрајни преживувачи со HER2 позитивен метастаски карцином на дојка поставени на прва линија терапија со трастузумаб. Преживувањето до прогресија на болеста било подолго од 6 години со прифатлив токсичен профил, односно само 2% од пациентите

манифестирале срцев настан поврзан со терапијата. Смрт поврзана со трастузумабот немало, а должината на првата линија на трастузумаб изнесувала 4.5 години (0.8-12.1).

Бројот на HER2 целни терапии е во постојан пораст. Со лекот нератиниб кој е орален иреверзибилен целосен рецептор тирозин киназа инхибитор, објективен одговор е постигнат кај 24% од пациентите меѓутоа со висок процент на дијареа градус 3-4 (кај 30% од пациентите) како несакан ефект.[31]

Пертузумабот кој е моноклонално антителио усмерено кон димеразациониот домејн на HER2 рецепторот и кој ја инхибира хомо и хетеродимеризацијата на HER2, е испитуван во комбинација со трастузумабот. Пертузумабот е одобрена за третман во комбинација со трастузумаб и доцетаксел. Во CLEOPATRA студијата додавањето на пертузумабот кон трастузумабот и доцетакселот сигнификантно го наголеми преживувањето без болест (18.5 наспроти 12.4 месеци, $p < 0.001$).[32] Дополнителното следење и анализа на резултатите, прикажано подоцна, покажа разлика и во вкупното преживување меѓу двете групи во полза на групата со пертузумаб (абсолютна разлика од 5% за 1 година, 12% за 2 години и 16% за 3 години).[33] И покрај фактот што и двата лека (пертузумаб и трастузумаб) се моноклонални антителиа, тие се врзуваат на различни точки од HER2 рецепторот и имаат различен механизам на дејство, заедно правејќи блокадата на HER2 сигнализацијата да резултира со поголема антитуморна активност.

T-DM1 е антителио-лек конјугат кој се состои од антителото трастузумаб и цитостатикот мертансин. Во него е содржана антитуморната активност на трастузумабот и неговата можност за испорака на цитостатикот мертансин до HER2 позитивните туморски клетки. T-DM1 се разликува од останатите лекови кај HER2 позитивната болест бидејќи го има механизмот на дејство на трастузумабот како дел од целната терапија, меѓутоа испорачува и “многу потентен“ цитостатик емтансин директно во туморот. Со овој начин на испорака цитотоксичноста на лекот се манифестира само врз туморните клетки, заради што лекот се одликува со многу безбеден токсичен профил. Резултатите од фаза 3 студијата

EMILIA покажаа дека T-DM1 дава подобри резултати при третманот на HER2 позитивните пациенти. Студијата вклучуваше 991 пациенти од кои 495 беа рандомизирани да примаат T-DM1, а 496 лапатиниб со капецитабин. Преживувањето без болест е сигнификантно подобро во групата со T-DM1 (9.6 наспроти 6.4 месеци), како и вкупното преживување (30.9 наспроти 25.1 месеци, $p=0.0006$).[34] Дополнителната анализа на податоците од оваа студија, при што беше испитувана врската меѓу ефикасноста на третманот и бројните биомаркери, вклучително и PIK3CA мутацијата покажа дека HER2 позитивниот рак на дојка не е униформна болест, секој пациент е различен и анализата на биомаркерите е чекор повеќе за утврдување на најдобрата терапија за секој поединечен пациент. Имено, забележано е дека пациентите лекувани со T-DM1 имаат сличен исход од терапијата независно од PIK3CA статусот, за разлика од пациентите лекувани со лапатиниб и капецитабин кои имаат полош исход доколку се регистрира мутација на овој ген. Овие податоци укажуваат на фактот дека мутацијата на PIK3CA генот би можела да биде селективен фактор за соодветна HER2 терапија. Тоа би значело дека следна фаза во индивидуализација на третманот би било испитувањето на мутацијата на овој ген бидејќи присуството на мутацијата би можело да значи намалена осетливост на овие пациенти кон трастузумаб и лапатиниб. Според тоа ако тестирањето се стандардизира тогаш одлуката за соодветниот третман кај пациентите со HER2 позитивитет ќе се базира и врз PIK3CA статусот. Ова би можело да го трасира патот кон побрзо внесување на T-DM1 во третманот на HER2 позитивниот рак на дојката.

Во рамките на EMILIA студијата дополнително беше направена евалуација и на врската меѓу нивото на HER2 во туморот базирано на количеството на гласник-рибонуклеинската киселина (mRNA) и исходот од третманот. Пациентите со туморски примероци кои имале повисоко до средно ниво на HER2/гласник РНК се сметало дека имаат повисоко ниво на HER2 и за нив преживувањето по третманот со T-DM1 е поголемо во споредба со оние пациенти кои во туморот имаат пониско ниво на HER2 (34.1 наспроти 26.5 месеци).[35]

Кардиотоксичноста е важен сегмент во HER2 целната терапија со трастузумаб. Во клучната студија за ефикасност на трастузумабот од фаза 3, како и во следните студии забележан е значителен број на пациенти со срцева дисфункција, а кои биле поставени на терапија со трастузумаб, особено оние кај кои терапијата е спроведувана конкурентно со антрациклини. Понатамошните испитувања покажале дека во основа кардиотоксичноста е реверзибилна и дека трастузумабот може повторно да се аплицира по нормализирање на срцевата функција.[35] FDA ја анализирала кардиотоксичноста во четирите адјувантни трајали со трастузумаб (NCCTG N9831, NSABP B-31, HERA, BCIRG 006) и констатирала 4 до 6 пати зголемена симптоматска срцева дисфункција кај пациентите поставени на трастузумаб.[36] Препораките се дека пациентите кај кои се планира терапија со трастузумаб треба да направат базични анализи на срцевата функција вклучувајќи анамнеза, физикален преглед и утврдување на левата вентрикуларна ежекциона фракција со ехотографија на срцето или со MUGA скен. Ежекционата фракција треба да се мониторира во тек на терапијата со трастузумаб, односно да се повторува на секој три месеци и покрај податокот дека мониторирањето не може да ја превенира симптоматската кардијална дисфункција. Доколку ежекционата фракција се намали за повеќе од 15% во апсолутна вредност во споредба со базичната или доколку истата е пониска за повеќе од 10% во однос на нормалната вредност, терапијата треба да се одложи.

Препораките за пациентите кај кои станува збор за асимптоматско нарушување на срцевата функција, а кое се манифестира со намалување на ежекционата фракција за повеќе од 15% е терапијата со трастузумаб да се прекине во тек на 4 до 6 недели и да се отпочне терапија со ACE инхибитори или ангиотензин рецептор блокери и бета блокери. Оштетувањето на срцето предизвикано од трастузумабот се разликува од она кое е последица на антрациклинската кардиотоксичност, бидејќи ултраструктурните промени на срцето кои се забележуваат при антрациклинската кардиотоксичност овде ги нема и истата се класифицира како хемотераписки предизвикана кардијална дисфункција тип 2 (CRCD 2)

која е краткотрајна, реверзибилна, не е поврзана со кумулативната доза и пред се се должи на нарушена контрактилност на миоцитите. CRCD тип 1 е карактеристична за антрациклинската терапија и истата зависи од кумулативната доза, главно е иреверзибилна заради дефинитивна смрт на миоцитите и се манифестира со клинички видлива срцева слабост. Правилното водење на терапијата со трастузумаб резултира со зачувување на срцевата функција и повторно вклучување на лекот кај повеќето пациенти.

Мотив на истражувањето

Основната цел при третманот на метастатскиот рак на дојка е да се одржи квалитетот на живот, да се продолжи преживувањето и да се сведе на минимум токсичноста од терапијата. Согласно фактот дека нема општо прифатен стандард за третман, индивидуализирањето на третманот се базира врз бројни фактори што изборот на вистинската терапија го прави исклучителен предизвик. Прикажаните податоци вклучително и оние од нашата студија покажуваат дека HER2 останува значајна цел за третман по прогресијата со трастузумаб. Тоа ја потврдува вредноста на клиничката практика за продолжување на HER2 инхибицијата по прогресијата на болеста и укажува на фактот дека понатамошните манипулации со HER2 преку други терапевски можности можат да имаат дополнителен позитивен ефект за пациентите.

Цел на истражувањето

Целта на истражувањето беше да се направи обсервациона лонгитудална анализа на пациенти со HER2 позитивен метастатски/локално напреднат канцер на дојка лекувани со трастузумаб во комбинација со повеќе линии на хормонска или цитостатска терапија во обид да се идентификуваат фактори кои имаат влијание врз долготрајното преживување и кои би можеле да влијаат на изборот на терапијата кај HER2 позитивните пациенти кои прогредирале по иницијалниот адјувантен третман. При тоа основната цел беше да се истражи безбедносниот профил и подносливоста на долготрајната анти HER2 терапија со

трастузумаб и нејзината реална ефикасност во третманот на пациентите со HER2 позитивен метастатски канцер на дојка во секојдневната клиничка практика.

Материјал и методи

Во ретроспективната кохортна анализа беа вклучени пациенти со HER2 позитивен метастатски рак на дојка, кои се лекувани со трастузумаб, самостојно или во комбинација со цитостатска и хормонска терапија во периодот од јули 2004 година до крајот на 2015 година во Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија во Скопје вклучително и оние кои претходно примале трастузумаб како дел од адјувантната терапија. Пациентите вклучени во студијата имаа претходно потпишана информирана согласност за користење на нивните податоци за научни цели лично или од член од семејството. Базата на податоци со клинички и демографски карактеристики за пациентките се формираше со користење на медицинските досиеја и електронската база на податоци на клиниката.

Јули 2004 година беше почетната обсервациона точка бидејќи од тогаш трастузумабот е достапен за третман на метастатскиот HER2 позитивен рак на дојка. Оваа анализа претставува ретроспективна обсервација на стандардната тераписка практика на Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија во Скопје.

Почетната анализа подразбира евалуација на параметрите поврзани со карактеристиките на иницијалната дијагноза и тоа: примарниот клинички и/или патолошки стадиум на болест, степен на диференцијација на туморот, хормонска зависност на туморот, оперативен зафат, адјувантна хемотерапија, адјувантна хормонотерапија, адјувантна терапија со трастузумаб, адјувантна радиотерапија и се однесува на 38 пациенти од вкупно анализирани 48, кои иницијално биле дијагностицирани со ран канцер на дојка (стадиум 1 до 3) и кај кои метастаската болест се јавила по одредено слободен период оквалификуван како преживување без инвазивна болест (invasive disease free survival-iDFS).

Втората група на анализирани податоци за сите 48 пациенти и тоа 38 кај кои метастаската болест се јавила по почетен третман на ран канцер на дојка и 10 кои иницијално

биле дијагностицирани со метастаска болест, се однесува на карактеристиките на метастатската болест и видот на терапијата и тоа: постоење на висцерални метастази (бел дроб, црн дроб, плевра, перитонеум, плеврална ефузија, асцит), постоење на невисцерални метастази (коски, кожа, лимфни јазли, контралатерална дојка), постоење на мозочни метастази, вид на прва линија на терапија и видови на последователните линии на терапија аплицирани конкурентно со трастузумаб.

Третата група на анализирани податоци се однесува на преживувањето на пациентите. Се анализираше преживувањето до прогресија на болеста (Invasive Disease-Free Survival/IDFS) за пациентите иницијално дијагностицирани со ран канцер на дојка (вкупно 38) како и преживувањето на сите пациенти (48) од дијагностицирањето на метастаската болест до појава на релапс на болеста (relaps free survival-RFS), односно средното време на траење на одговор на првата линија на терапија, како и вкупното преживување (overall survival-OS) и времетраењето на апликација на трастузумаб и токсичноста од истиот за целата група од 48 пациенти.

Почетни временски точки за горе наведените анализи беа: датумот на иницијалната дијагноза и датумот на отпочнување на терапија со трастузумаб заради релапс на болеста. Датумот на иницијалниот релапс на болеста и датумот на прогресија во тек на првата линија на терапија се користеа за одредување на RFS, додека датумот на смрт од која и да било причина за одредување на OS. Живите пациенти се цензорираа со датумот на крајната обсервациона точка (април 2021 година).

Срцевата токсичност се евалуираше преку следење на ежекционата срцева фракција (ЕФ) на секој 3 месеци во тек на терапијата со трастузумаб. Кај пациентите кај кои немаше прекин на терапијата со трастузумаб заради пореметување на ЕФ, вредностите на истата се прикажани во 3 временски точки и тоа како почетна ЕФ (моментот на вклучување на трастузумаб како прва линија на терапија), средна ЕФ (на средината на третманскиот период на секој поединечен пациент) и крајна ЕФ (последното мерење на секој поединечен пациент).

Во студијата беа ретроспективно анализирани 48 пациентки со метастаски HER2 позитивен рак на дојка (mPD) кај кои била реализирана долготрајна анти-HER2 терапија со трастузумаб (подолго од 20 месеци), конкурентно со останатите тераписки модалитети (хемотерапија, хормонотерапија) согласно карактеристиките на болеста во периодот од јули 2004 година до април 2021 година. Живите пациенти беа цензорирани со датумот на крајната обсервациона точка (април 2021 година).

Кај 10 пациенти болеста била иницијално дијагностицирана во IV стадиум, а кај 38 релапс на болеста се јавил по лекување на ран рак на дојка. Во анализата се вклучени и оние пациенти кои претходно примале трастузумаб како дел од адјувантната терапија. HER2 статусот е одредуван со имунохистохемиска анализа или со инситу хибридизација согласно препораките на Колеџот на американски патолози (CAP-College of American Pathologists) и тоа иницијално при поставување на примарната дијагноза или со анализа на туморско ткиво добиено со биопсија на секундарните (метастатски) лезии.

Кај 38 пациенти со почетен ран канцер на дојка кај кои метастатската болест се јавила подоцна беа анализирани параметрите поврзани со клиничко-патолошките карактеристики на примарниот тумор и спроведениот адјувантен онколошки третман и тоа: примарниот стадиум на болест, статусот на хормонските рецептори, адјувантна хемотерапија со антрациклин и трастузумаб.

Кај сите 48 пациенти беа анализирани карактеристиките на метастатската болест и видот на терапијата во тек на метастатската болест и тоа: присуство на висцерални метастази (бел дроб, црн дроб, плевра, перитонеум, плеврална ефузија, асцит), присуство на невисцерални метастази (коски, кожа, лимфни јазли, контралатерална дојка), присуство на мозочни метастази, број и вид на системски терапии за метастатска болест аплицирани конкурентно во тек на терапијата со трастузумаб. Беше анализирано времето до првата прогресија на болеста (RFS) т.е времето на траењето на одговорот на првата линија на

терапија. Кај сите 48 пациенти се анализираше должината на терапијата со трастузумаб и токсичноста од истиот преку анализа на вредностите на EF.

Статистичка анализа

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичката програма SPSS 23,0. Kolmogorov-Smirnov тест беше користен за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците. Добиените податоци се прикажани табеларно и графички. Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности, медијална вредност и интерквартилен ранк.

За компарирање на вредноста на EF% во трите временски точки беше користена repeated-measures ANOVA анализата. Kruskal-Wallis тестот беше користен за споредување на времето до прв и втор релапс во зависност од стадиумот на болеста, додека за споредување на времето до прв и втор релапс во однос на типот на релапс и хормонскиот статус беше користен Mann-Whitney тестот. Kaplan-Meier-овата анализа на преживување беше користена за одредување на вкупно преживување, преживување без инвазивна болест и преживување со метастатска болест. Log-rank тестот беше користен за одредување на времето на преживување во зависност од стадиумот на болеста, хормонскиот статус и прекилот на третман со херцептин.

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

Резултати

Во истражувањето беа вклучени вкупно 48 пациентки со метастатски патохистолошки верифициран HER2 позитивен канцер на дојка поставени на долготрајна анти-HER2 од кои кај 10 болеста беше во стадиум 4 во моментот на поставување на дијагнозата, а кај 38 пациенти станува збор за иницијално верифициран ран канцер на дојка кој метастазирал подоцна по одреден латентен период од иницијалниот адјувантен третман. Во моментот на затварање на студијата 24 пациенти беа живи, а 24 починати.

Пациентите беа на возраст од 27 до 69 години, со просечна возраст од 47.2 ± 9.9 години. Во моментот на дијагностицирање на болеста меѓу пациентите со ран канцер на дојка (вкупно 38), најголем дел имале карцином во втор стадиум, 19 (39.6%), кај 15 пациенти (31.25%) болеста била дијагностицирана во трет стадиум, а 4 (8.3%) пациентки биле со карцином во прв стадиум на болест. Кај 10 (20.8%) болеста иницијално била откриена во четврт стадиум. Дистрибуцијата на пациентите согласно стадиумот на болеста е прикажана во табела 1.

Анализа на клиничките параметри на пациентите со ран канцер на дојка до појава на метастатска болест и потоа

Клиничките параметри на пациентите со ран канцер на дојка до појава на метастатска болест се прикажани во табела 2. Анализата на адјувантната терапија кај пациентите со иницијално верифициран ран канцер на дојка покажа дека адјувантна хемотерапија со антрациклин примале 28 (73.7%) пациенти, а адјувантниот протокол вклучувал трастузумаб кај 18 (47.4%) пациенти. Кај сите пациенти кај кои бил вклучен трастузумаб во адјувантен протокол истиот бил реализиран по антрациклинската терапија, најчесто конкурентно со таксанската терапија до навршување на вкупно 18 циклуси. Кај 10 (26.32%) пациенти првиот релапс на болеста бил локорегионал (ЛРВ), додека кај 28 (73.68%) иницијалниот релапс биле далечни метастази (ДМВ).

Времето до појава на релапс на болеста кај овие 38 пациенти (преживување без инвазивна болест iDFS) и трансформација на пациентите со ран канцер на дојка во оние со метастатска болеста, од каде започнува анализата на времетраењето на долготрајниот трастузумаб се движеше од 13 до 216 месеци со просечно време од 79.2 ± 52.0 месеци. Кај половина од пациентките времето до појава на релапс беше пократко од 55.5 месеци. Втор релапс на болеста беше забележан кај 30 (64.6%) пациентки. Кај 8 пациентки втор релапс на болеста не беше регистриран и кај нив станува збор за продолжена прва линија на терапија. Просечното време до појава на втор релапс за групата од 30 пациент беше 42.6 ± 31.2 месеци,

најкраткото време беше 11 месеци, најдолгото 146 месеци. Кај половина од пациентките времето до појава на втор релапс беше пократко од 33 месеци (табела 3).

Резултатите од истражувањето покажаа дека времето до појава на релапс на болеста сигнификантно зависеше од стадиумот на болеста ($p=0.016$). Post-hoc анализата за меѓугрупните компарации презентираше дека оваа вкупна сигнификантност се должи на статистичка сигнификантна разлика меѓу првиот и третиот стадиум ($p=0.049$), и меѓу вториот и третиот стадиум ($p=0.038$), односно, времето до појава на релапс на болеста беше значајно подолго кај пациентките кај кои болеста беше дијагностицирана во прв стадиум, споредено со пациентките со втор стадиум (median 99.5 vs 72), и споредено со пациентките во трет стадиум на болест (median 99.5 vs 37) прикажано на табела табела 4,4а и слика 1.

Во табела 5 е прикажано времето до појава на вториот релапс кај истата група на пациенти по отпочнување на терапијата за метастаска болест како просечна, минимална, максимална и медијална вредност, а во зависност од почетниот стадиум на болеста. Согласно добиените резултати, времето до појава на втор релапс беше подолго во групата пациентки со болест во прв стадиум (median=22 месеци), а пократко во групите пациентки со болест во втор и трет стадиум на болеста (median=39 и 43 месеци, соодветно) меѓутоа не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во времето до појава на втор релапс, а во зависност од стадиумот во кој беше дијагностицирана болеста ($p=0.4$) прикажано во табела 5, 5а и на слика 2.

Времето до појава на прв и втор релапс кај 38 пациенти иницијално дијагностицирани со ран канцер на дојка не зависеше сигнификантно од хормонскиот статус на карциномот на дојка ($p=0.73$, $p=0.96$, соодветно). Имено хормон рецептор негативните пациентки и хормон рецептор позитивните пациентки не се разликуваа сигнификантно во однос на времето до појава на прв релапс (median 50 vs 55 месеци), и до појава на втор релапс (median 29.5 vs 39.5 месеци) прикажано во табелата 6 и на слика 3 и 3а.

Анализа на клиничките параметри на пациентите со метастатска болест

Понатамошната анализата ги опфаќа клиничките параметри за целата група од 48 пациенти при што во неа се вклучени 10 пациенти кои иницијално биле верифицирани со стадиум 4 метастатска болест и 38 пациенти со почетен ран канцер на дојка од моментот на појавување на метастаската болест (табела 7). Според типот, далечните метастази најчесто биле невисцерални и беа детектирани кај 17 (35.4%) пациенти, следено од висцерални кај 15 (31.25%), потоа следуваат мешани висцерални и невисцерални кај 11 (23.4%) пациенти, а кај три (6.25%) пациенти метастазите беа мешани висцерални и мозочно додека кај 2 (4.2%) пациентки далечните метастази беа локализирани во мозокот како единствена локација. Во табела 7 се прикажани и податоците за аплицираните системски терапии конкурентно со трастузумаб. Вкупно 30 (62.5%) пациенти примиле две или повеќе од две линии на специфичен онколошки третман. Повеќе од 50% пациентки, односно 26 (54.2%) примале секвенционално повеќе линии на хемотерапија и хормонотерапија. Кај 17 (35.4%) пациенти третманот со трастузумаб беше прекинат и тоа кај 11 (22.92%) пациенти прекилот траел повеќе од 4 месеци додека кај 6 (12.5%) прекилот бил пократок од 4 месеци. Причината за прекин на терапијата со трастузумаб во период подолг од 4 месеци била вклучување на нова линија хемотерапија со антрациклин или со T-DM1 (ado-trastuzumab emtansine). Кај 31 (64.58%) пациенти немало прекин на трастузумабот. Три (6.25%) пациенти имале прекин на трастузумаб поради пад на EF под 50%. Од овие три пациенти, кај две прекилот на третманот бил подолг од 4 месеци и кај нив анти-HER2 третманот е повторно вклучен по нормализирање на EF додека кај 1 пациент анти-HER2 третманот не бил продолжен поради ниска EF и прогресија на болеста (табела 7).

Должината на терапија со трастузумаб просечно изнесуваше 52.2 ± 23.5 месеци. Најкраткото време на примање трастузумаб беше 20 месеци, регистрирано кај една пациентка, најдолгото беше 113 месеци, исто така регистрирано кај една пациентка. Кај половина од пациентките времето на примање трастузумаб беше подолго од 48 месеци. Кај 15 (33.3%) пациентки беше ординирана терапија со пертузумаб како дополнување на

терапијата со трастузумаб (двојна анти-HER2 блокада). Просечното траење на оваа терапија изнесуваше 19 ± 11.4 месеци, 2 пациентки примаа пертузумаб 3 месеци, колку што изнесува најкраткото ординирање на овој медикамент, една пациентка примаше пертузумаб 38 месеци, и тоа беше максималното времетраење на терапијата. Пертузумабот како дел од двојната анти-HER2 блокада почнува да се применува од моментот кога станува редовно достапен за третман на пациентите (податоците за времетраење на терапија со трастузумаб и времетраење на терапија со пертузумаб се прикажани во табела 8).

Просечната вредност на EF изнесуваше $66.73 \pm 7.02\%$, $64.62 \pm 5.7\%$ и $63.44 \pm 6.1\%$, соодветно на почетокот средината и крајот на третманот (табела 9). Согласно резултатите во табела 10, просечните вредности на EF сигнификантно се разликуваа во трите временски точки ($F=4.9$ $p=0.009$). Post hoc споредбата во парови, користејќи ја корекцијата на Bonferroni, потврди значајно помала просечна вредност на EF во крајната точка (на крајот од третманот) споредено со просечната вредност на EF на почетокот на анти-HER2 третманот ($p=0.019$).

Анализа на преживувањето кај пациентите поставени на долготрајна терапија со трастузумаб

Во табела 11 и на слика 4 е прикажано средното преживување без инвазивна болест (iDFS) односно времето до појава на релапс на болеста и Kaplan-Meier-овата крива на преживувањето без инвазивна болест (iDFS) кај 38 пациенти со HER2 позитивна болест кај кои трастузумабот е вклучен по иницијалниот третман на ран канцер на дојка, односно по појава на релапс на болеста. Статистиката на времето на преживување покажа дека средното време на преживување без инвазивна болест изнесуваше 85 месеци односно 50% од пациентите без инвазивна болест беа живи 85 месеци.

Вкупно преживување

Во анализата на вкупно преживување со метастатска болест беа вклучени сите 48 пациентки. Од нив 24 (50%) починаа во анализираниот период. Статистиката на времето на

преживување покажа дека средното време на вкупно преживување изнесуваше 144 месеци, и покажува дека 50% од пациентките беа живи 144 месеци (табела 12, слика 5).

Во групата од 38 пациентки со иницијална болест во прв, втор или трет стадиум егзистираа 22 (57.9%), а во групата од 10 пациентки со почетен четврт стадиум на болест починаа 2 (20%). Согласно добиените резултати, средното време, односно медијаната на преживување изнесуваше 144 и 134 месеци, консеквентно кај пациентките со карцином во I – III и IV стадиум. Пациентките кај кои болеста беше дијагностицирана во I, II или III стадиум имаа подолго време на преживување од пациентките со IV стадиум, но без статистичка потврдена сигнификантност ($p=0.83$) прикажано на табела 13 и слика 6.

Хормонрецептор позитивна болест беше потврдена кај 34 (70.3%) од анализираниите пациенти. Согласно добиените резултати, починаа 15 (44.1%) пациентки во групата од 34 хормон рецептор позитивни, и 8 (61.5%) во групата од 14 хормон рецептор негативни пациенти. Средното време, односно медијаната на преживување беше подолго кај хормон рецептор позитивните пациентките (159 наспроти 134 месеци), но без статистичка потврдена сигнификантна разлика ($p=0.33$) прикажано на табела 14 и слика 7.

Третманот со трастузумаб беше прекинат кај 17 пациентки, од кои 11 (4.7%) починаа во анализираниот период, додека во групата од 31 пациентки без прекин на третманот, починаа 13 (41.9%). Пациентките со и без прекин на херцептинската терапија имаа средно, односно медијално време на преживување од 127 и 192 месеци, консеквентно. Статистички несигнификантна беше разликата во времето на преживување меѓу пациентките со и без прекин на третманот со херцептин ($p=0.35$) прикажано во табела 15 и на слика 8.

Во групата од 17 пациентки кај кои третманот со трастузумаб бил прекинат, починати се 4 (66.7%) од 6 пациентки со прекин пократок од 4 месеци, и 7 (63.65) од 11 пациентки кај кои третманот бил прекинат подолго од 4 месеци. Пациентките кај кои прекилот на терапија со херцептин траел подолго од 4 месеци имаа статистички несигнификантно пократко време

на преживување од пациентките со прекин подолг од 4 месеци (104 наспроти 127 месеци, $p=0.42$) прикажано во табела 16 и на слика 9.

Дискусија

Во истражувањето беа вклучени вкупно 48 пациентки со метастатски патохистолошки верифициран HER2 позитивен канцер на дојка поставени на долготрајна анти-HER2 од кои кај 10 болеста беше во стадиум 4 во моментот на поставување на дијагнозата, а кај 38 пациенти станува збор за иницијално верифициран ран канцер на дојка кој метастазирал подоцна по одреден латентен период од иницијалниот адјувантен третман. Во моментот на затварање на студијата 24 пациенти беа живи, а 24 починати. Анализата на податоците поврзани со групата од 38 пациенти кај кои метастаската болест и долготрајната терапија со трастузумаб е отпочната по реализирана адјувантна терапија, покажа дека времето до појава на релапс на болеста сигнификантно зависеше од стадиумот на болеста ($p=0.016$). Post-hoc анализата за меѓугрупните компарации презентираше дека оваа вкупна сигнификантност се должи на статистичка сигнификантна разлика меѓу првиот и третиот стадиум ($p=0.049$), и меѓу вториот и третиот стадиум ($p=0.038$), односно, времето до појава на релапс на болеста беше значајно подолго кај пациентките кај кои болеста беше дијагностицирана во прв стадиум, споредено со пациентките со втор стадиум (median 99.5 vs 72), и споредено со пациентките во трет стадиум на болест. Ова оди во прилог на бројните податоци дека преживувањето и исходот од терапијата кај пациентите со рак на дојка значително зависи од иницијалниот стадиум на болеста. Кај 8 од овие пациенти втор релапс на болеста не беше регистриран и кај нив станува збор за продолжена прва линија на терапија. Просечното време до појава на втор релапс за групата од 30 пациент беше 42.6 ± 31.2 месеци, најкраткото време беше 11 месеци, најдолгото 146 месеци. Кај половина од пациентките времето до појава на втор релапс беше пократко од 33 месеци.

Анализата на клиничките параметри за сите 48 пациенти од моментот на отпочнување на терапијата за метастатска болест во која бил вклучен трастузумаб покажува дека вкупно 30 (62.5%) пациенти примиле две или повеќе од две линии на специфичен онколошки третман, а повеќе од 50% пациенти, односно 26 (54.2%) примале секвенционално повеќе линии на хемотерапија и хормонотерапија. Должината на терапија со трастузумаб просечно изнесуваше 52.2 ± 23.5 месеци. Кај 15 (33.3%) пациентки дополнително во тек на третманот беше вклучена терапија со пертузумаб како дополнување на терапијата со трастузумаб (двојна анти-HER2 блокада) од моментот на достапност на пертузумабот за третман. Просечното траење на оваа терапија изнесуваше 19 ± 11.4 месеци. Терапијата со пертузумаб е започната од 2019 г. кога истиот станува достапен на клиниката. Кај 17 (35.4%) пациенти третманот со трастузумаб беше времено прекинат и тоа кај 11 (22.92%) прекилот траел повеќе од 4 месеци додека кај 6 (12.5%) прекилот бил пократок од 4 месеци. Прекилот на терапијата со трастузумаб најчесто се должел на вклучување на антрациклинска терапија во фазите на релапс на болеста. Само кај три (6.25%) пациенти причина за прекин на третманот бил пад на EF под 50%. Од овие три пациенти, кај два пациенти прекилот на третманот бил подолг од 4 месеци и кај нив анти-HER2 третманот е повторно вклучен по нормализирање на EF додека кај 1 пациент анти-HER2 третманот не бил продолжен поради ниска EF и прогресија на болеста. Просечната вредност на EF изнесуваше $66.73 \pm 7.02\%$, $64.62 \pm 5.7\%$ и $63.44 \pm 6.1\%$, соодветно на почетокот на третманот, на средина и на крај на третманот. Post hoc споредбата на парови, согласно корекцијата на Bonferroni, покажа значајно помала просечна вредност на EF во третата анализирана точка (последната евалуација на EF на крајот на третманот) споредено со почетната точка ($p=0.019$) меѓутоа без отстапување кои ги надминува дозволените вредности. Овие резултати се во прилог на поволен безбедносен профил на долготрајната терапија со трастузумаб која просечно изнесуваше 52 месеци односно околу 4 години. Трастузумабот претставува пресвртница во третманот на HER2 позитивниот канцер на дојка. Податоците за безбедноста при долготрајна употреба на

трастузумаб во метастатски сетинг се доста оскудни. Студијата LHOA [30] регистрирала кардиотоксичност поврзана со трастузумаб од 2.2% кај пациентите кои имале преживување без прогресија на болест >3 години и кои примале прволиниски третман со трастузумаб без прекин. Ова може да биде особено значајно во рамки на новата клиничка реалност, а тоа е употребата на нови анти-HER2 насочени терапии кои овозможуваат значително зголемување на стапката на преживување без болест и вкупното преживување кај пациентите со мКД (пертузумаб, трастузумаб-емтансин, лапатиниб, нератиниб, трастузумаб-дерукстекан, маргетуксимаб, тукатиниб).

Податоците добиени во нашата студија, а кои се однесуваат на срцевата токсичност евидентирана кај 6.25% од вклучените пациенти се споредливи со оние податоци добиени во студијата CLEOPATRA [33]. Во оваа студија средното време на следење на пациентите било подолго од 50 месеци, при што евидентираната левовентрикуларна дисфункција била пониска во групата која примала пертузумаб отколку во контролната група (6.6% наспроти 8.6%). Податоците за токсичноста на долготрајната примена на трастузумабот во секојдневната практика се од голема важност при донесување на одлука за третман на пациенти со полош перформанс статус, коморбидитети, постара возраст, симптоматска болест или комбинација на гореспоменатите карактеристики. Популацијата на пациенти од секојдневната практика е генерално помалку селектирана или неселектирана во споредба со рандомизираните клинички студии и податоците од овие студии поврзани со секојдневната практика може да бидат од голема корист за реална процена на токсичноста кај неселектирана популација.

Во анализата на вкупно преживување беа вклучени сите 48 пациентки. Од нив 24 (50%) починаа во анализираниот период. Статистиката на времето на преживување покажа дека средното време на вкупно преживување изнесуваше 144 месеци, и покажува дека 50% од пациентките беа живи 144 месеци.

Во групата од 38 пациентки со иницијална болест во прв, втор или трет стадиум егзистираа 22 (57.9%), а во групата од 10 пациентки со почетен четврт стадиум на болест починаа 2 (20%). Согласно добиените резултати, средното време, односно медијаната на преживување изнесуваше 144 и 134 месеци, консеквентно кај пациентките со карцином во I – III и IV стадиум. Пациентките кај кои болеста беше дијагностицирана во I, II или III стадиум имаа подолго време на преживување од пациентките со IV стадиум, но без статистичка потврдена сигнификантност ($p=0.83$)

Податоците поврзани со долготрајната терапија со трастузумаб произлегуваат главно од обсервациони студии спроведени пред воведување на двојната анти-HER2 терапија со пертузумаб/трастузумаб и таксан како стандарден третман од прва линија кај пациенти со HER2 позитивен метастаски КД. Особено интересна тема за истражување претставува можното зголемување на кардиотоксичноста како резултат на двојната блокада. Покрај тоа, улогата на дополнителни нови агенси насочени кон HER2 треба да се евалуираат во идните испитувања со осврт на кардиотоксичноста, бидејќи тие претставуваат нов стандард во последователните третмански линии[37,38,39]. Нови студии кои би се однесувале на безбедноста на трастузумаб во ова ново сценарио се од голема важност.

Прикажаните податоци го поврдуваат добриот безбедносен профил и подносливост на трастузумаб со добар квалитетот на живот кај пациентите со мРД поставени на долготрајна терапија со трастузумаб. Ниската инциденца на евидентираните срцеви настани го потврдуваат поволниот безбедносен профил на долготрајна терапија. Периодичниот кардиолошки мониторинг прилагоден кон секој пациент во тек на третманот и по неговото завршување е неопходен, особено кај ризичните подгрупи на пациенти. Кај пациентите со стабилна срцева функција и низок кардиолошки ризик можно е прилагодување на периодот на кардиолошкиот мониторинг на подолги временски интервали. Податоците од секојдневната клиничка практика ја потврдуваат ефикасноста на трастузумабот кај неселектирана популација на пациенти.

Табели и графיקони

Табела 1. Дистрибуција на пациентите согласно стадиумот на болеста

варијабла	n (%)
стадиум	
1	3 (6.25)
1C	1 (2.08)
2A	6 (12.5)
2B	13 (27.08)
3A	5 (10.42)
3B	2 (4.17)
3C	8 (16.67)
4	10 (20.83)
Вкупно	48
живи	24 (50)
починати	24 (50)

Табела.2 Дистрибуција на пациентите согласно адјувантната терапија со антрациклин и трастузумаб и типот на релапс на болеста

варијабла	n (%)
Адј. Трастузумаб	
да	18 (47.37)
не	20 (52.67)
Адј. Антрациклин	
да	28 (73.68)
не	10 (26.32)
Тип на релапс n (%)	
ЛРВ	10 (26.32)
ДМВ	28 (73.68)

Табела 3. Време до појава на релапс (преживување без инвазивна болест iDFS) и време до појава на втор релапс на болеста (RFS)

варијабла	Дескриптивна статистика		
	mean±SD	median (IQR)	min - max
Релапс	79.2 ± 52.0	55.5 (29 – 100)	13 – 216
Втор релапс	42.6 ± 31.2	33 (22 – 48)	11 – 146

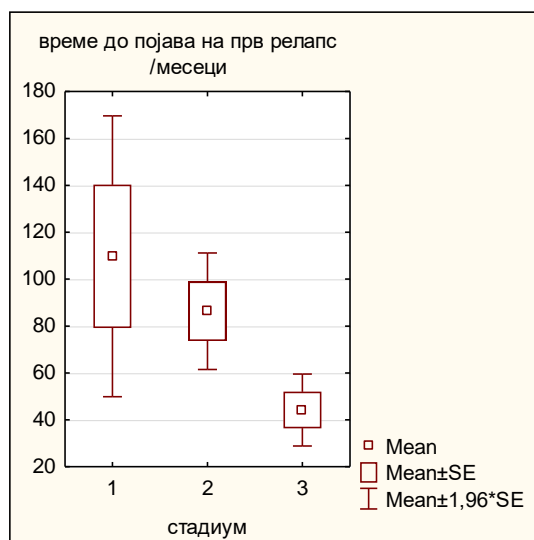
Табела 4. Време до појава на релапс (преживување без инвазивна болест iDFS) согласно иницијалниот стадиум на болеста

стадиум	Дескриптивна статистика - прв релапс (месеци)			
	n	mean±SD	median (IQR)	min - max
1	4	109.7 ± 61.1	99.5 (66.5 – 153)	48 – 192
2	19	81.3 ± 55.2	72 (43 – 126)	14 - 216
3	15	44.2 ± 30.3	37 (19 – 59)	13 – 113

Табела 4а

Kruskal-Wallis test: $H=4.7$ $p=0.016$ sig; post-hoc Mann-Whitney test		
стадиум	2	3
1	0.65	0.049 sig
2		0.038

Слика 1. Време до појава на релапс на болеста согласно иницијалниот стадиум на болеста



Табела 5. Време до појава на втор релапс согласно иницијалниот стадиум на болеста

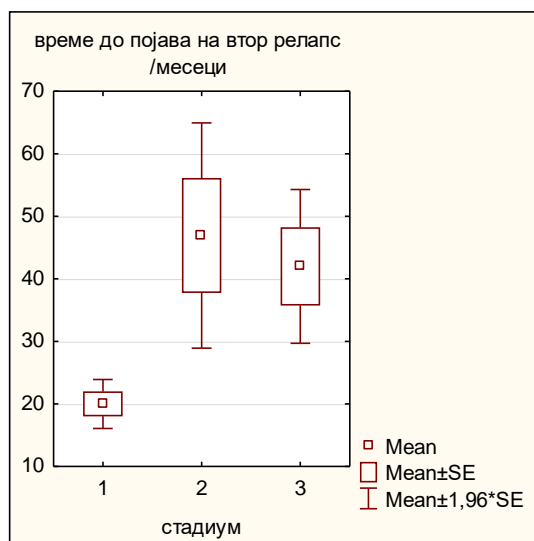
стадиум	Дескриптивна статистика - втор релапс (мес.)			
	n	mean±SD	median (IQR)	min - max
1	2	22.0 ± 0	22(22 – 22)	22 - 22
1C	1	16		
2A	5	63.0 ± 46.9	46 (45 – 48)	30 – 146
2B	12	40.25 ± 33.5	31 (20 – 43)	11 – 131
3A	4	38.50 ± 18.6	36 (23 – 54)	22 – 60
3B	2	54.50 ± 41.7	54.5 (25 – 84)	25 – 84
3C	5	39.80 ± 17.1	43 (30 – 47)	17 – 62

Табела5а

стадиум	Дескриптивна статистика - втор релапс (мес.)				p-level
	n	mean±SD	median (IQR)	min - max	
1	3	20.0 ± 3.5	22 (16 – 22)	16 – 22	H=0.95
2	17	46.94 ± 38.9	39 (27 – 46)	11 – 146	p=0.39 ns
3	11	42.0 ± 20.8	43 (24 – 60)	17 – 84	

H (Kruskal-Wallis test)

Слика 2. Време до појава на втор релапс на болеста согласно иницијалниот стадиум на болеста

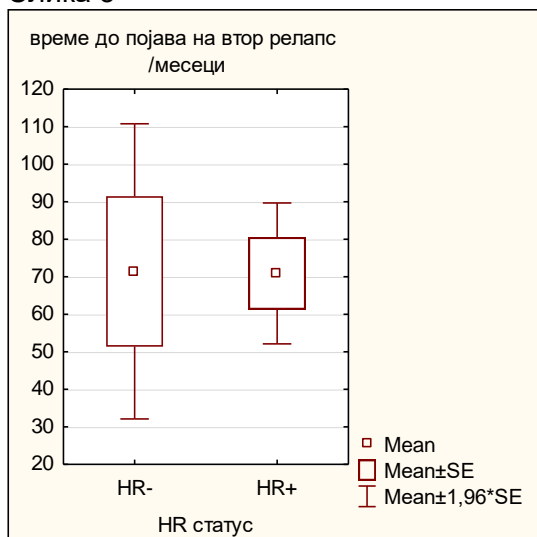


Табела 6. Време до појава на прв и втор релапс согласно хормоналниот статус

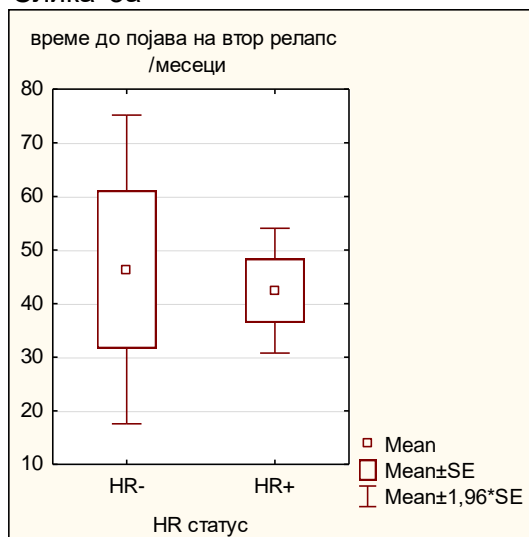
	Дескриптивна статистика				p-level
	n	mean±SD	median (IQR)	min - max	
прв релапс (мес.)					
HR-	10	71.44 ± 60.2	50 (23 – 99)	14 – 186	Z=0.34
HR+	28	70.89 ± 50.7	55.5 (37.5 – 99.5)	13 – 216	p=0.74 ns
втор релапс (мес.)					
HR-	8	46.37 ± 41.6	29.5 (24 – 48)	22 – 146	Z=0.047
HR+	22	42.41 ± 27.8	39.5 (22 – 47)	11 – 131	p=0.96 ns

Z(Mann-Whitney U test)

Слика 3



Слика 3а



Табела 7. Клинички карактеристики на пациентите со метастатска болест

Тип на ДМ	n (%)
висцерални	15 (31.25)
невисцерални	17 (35.4)
мозок	2 (4.17)
мешани висцерални+невисцерални	11 (23.4)
мешани висцерални+мозок	3 (6.25)
Аплицирани линии хемо+/-хормоно	
1	18 (37.5)
2	15 (31.25)
3	6 (12.5)
4	6 (12.5)
5	2 (4.17)
6	1 (2.08)
Тип на терапија	
хемо	17 (35.42)
хемо+хормонотерапија	26 (54.17)
хормонска терапија	5 (10.42)
Прекин на третман	
да	17 (35.42)
не	31 (64.58)
Причина за прекин на трастузумаб	
ЕФ	3
Антрациклин	8
друго	6
Времетраење на прекин	
<4месеци	6 (12.5)
>4месеци	11 (22.92)

Табела 8. Времетраење на анти HER2 терапија со трастузумаб и пертузумаб

варијабла	Дескриптивна статистика		
	mean±SD	median (IQR)	min - max
Време на примање на Трастузумаб / месеци	52.2 ± 23.5	48 (35 – 66)	20 – 113
Време траење на терапија со Пертузумаб/месеци	19 ± 11.4	17.5 (11.5 – 27.5)	3 – 38

Табела 9. Просечна вредност на EF (почеток, средина и крај на третманот)

варијабла	Дескриптивна статистика		
	mean±SD	median (IQR)	min - max
EF%(почеток на третман)	66.73 ± 7.02	66 (61.5 – 69)	58 – 101
EF%(средина на третман)	64.62 ± 5.7	64 (60 – 68)	55 – 83
EF%(крај на третман)	63.44 ± 6.1	64 (60 – 68)	46 – 75

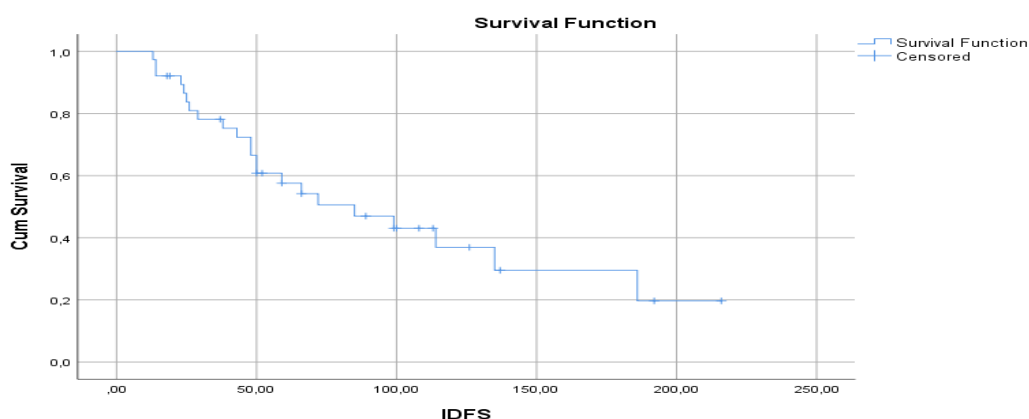
Табела 10. Post hoc споредба во парови (Bonferonni)

repeated-measures ANOVA F=4.9 p=0.009 sig		
стадиум	2	3
1	0.20ns	0.019 sig
2		0.459 ns

Табела 11. Средно преживување без инвазивна болест (iDFS)

Means and Medians for Survival Time											
Mean 95% Confidence Interval				Median 95% Confidence Interval				25 %		70 %	
Estimate	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	Estimate	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	Estimate	Std. Error	Estimate	Std. Error
104.11	13.846	76.97	131.25	85.0	24.23	37.507	132.49	186.0	43.78	43.0	11.423

Слика 4. Kaplan-Meier крива на преживување кај пациенти без инвазивна болест (iDFS)

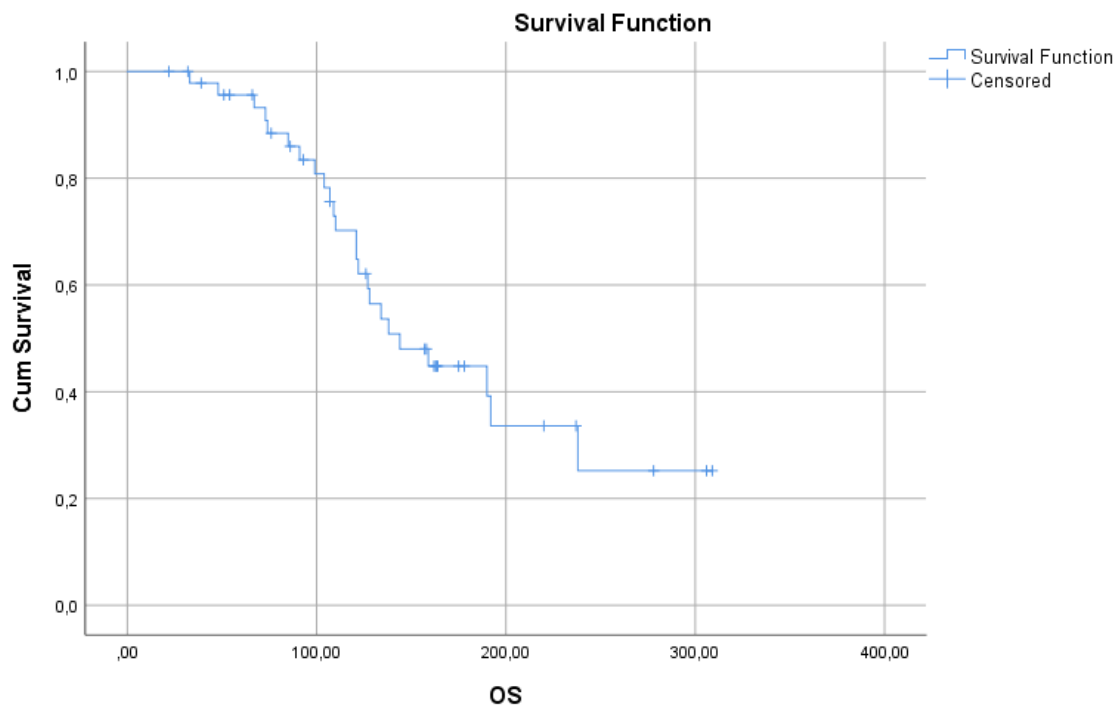


Табела 12. Вкупно преживување кај пациенти со метастаски канцер на дојка поставени на долготрајна терапија со трастузумаб

(OS)

Means and Medians for Survival Time									
Mean 95% Confidence Interval				Median 95% Confidence Interval				75 %	
Estimate	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	Estimate	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	Estimate	Std. Error
178.409	15.852	147.341	209.478	144.0	21.746	101.378	186.622	109.0	9.647

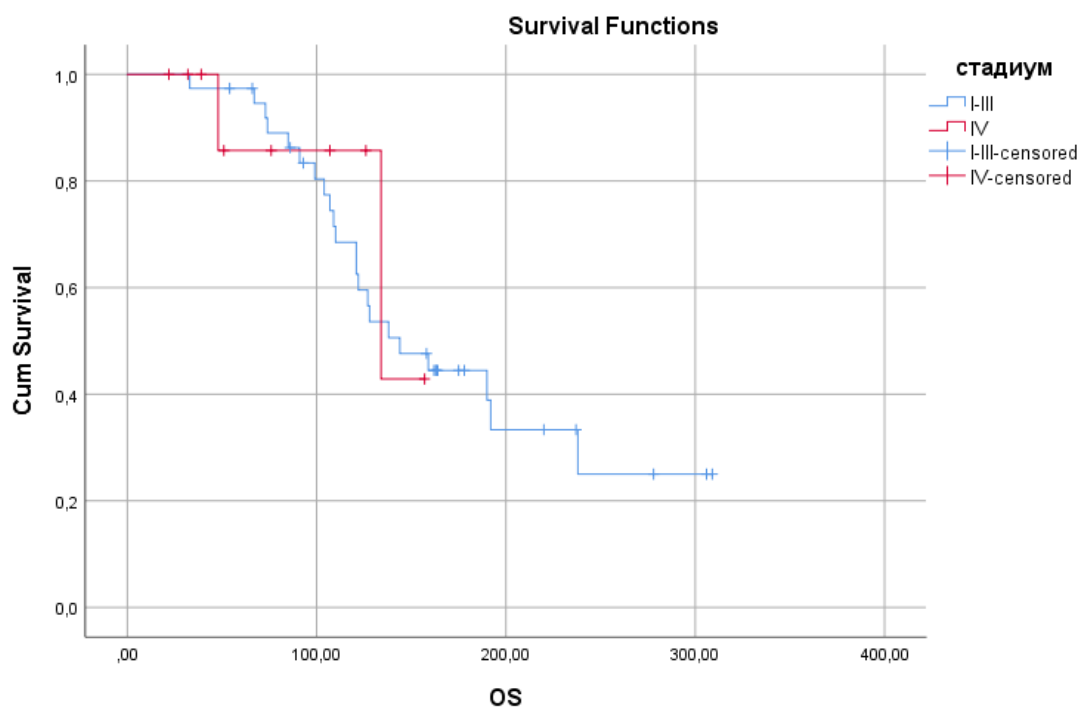
Слика 5. Карпан-Мејер крива на преживување кај пациенти со метастаски канцер на дојка поставени на долготрајна терапија со трастузумаб



Табела 13. Вкупно преживување по дијагностицирање на метастаска болест кај пациенти иницијално дијагностицирани со ран канцер на дојка (ст 1-3) и иницијално метастаски стадиум на болест (ст 4)

Means and Medians for Survival Time										
стадиум	Mean 95% Confidence Interval				Median 95% Confidence Interval				75 %	
	Estimate	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	Estimate	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	Estimate	Std. Error
I – III	177.78	16.395	145.646	209.914	144.0	22.639	99.628	188.372	107.0	6.817
IV	131.571	14.659	102.841	160.302	134.0	62.242	12.005	255.995	134.0	62.242
Log Rank (Mantel-Cox) Chi-Square=0.045 df=1 p=0.83 ns										

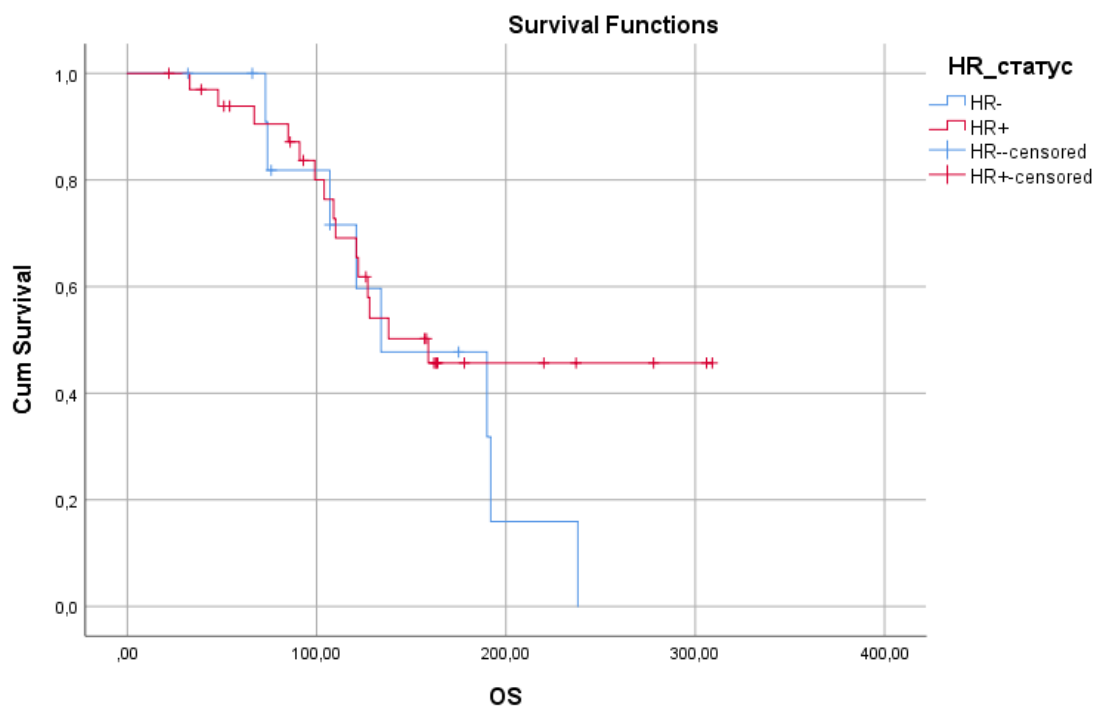
Слика 6 . Карпан-Мејер криви на преживување по дијагностицирање на метастаска болест кај пациенти почетно дијагностицирани со ран канцер на дојка (ст 1-3) и иницијално метастаски стадиум на болест (ст 4)



Табела 14. Вкупно преживување по дијагностицирање на метастаска болест кај пациенти со HR позитивна и негативна болест

Means and Medians for Survival Time												
HR статус	Mean 95% Confidence Interval				Median 95% Confidence Interval				25 %		70 %	
	Estimate	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	Estimate	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	Estimate	Std. Error	Estimate	Std. Error
HR-	153.37	19.58	114.99	191.75	134.0	41.21	53.22	214.78	192.0	1.775	107.0	29.623
HR+	198.52	19.86	159.59	237.45	159.0						109.0	8.348
Log Rank (Mantel-Cox) Chi-Square=0.95 df=1 p=0.33 ns												

Слика 7 . Карпан-Мејер криви на преживување по дијагностицирање на метастаска болест кај пациенти со HR позитивна и негативна болест

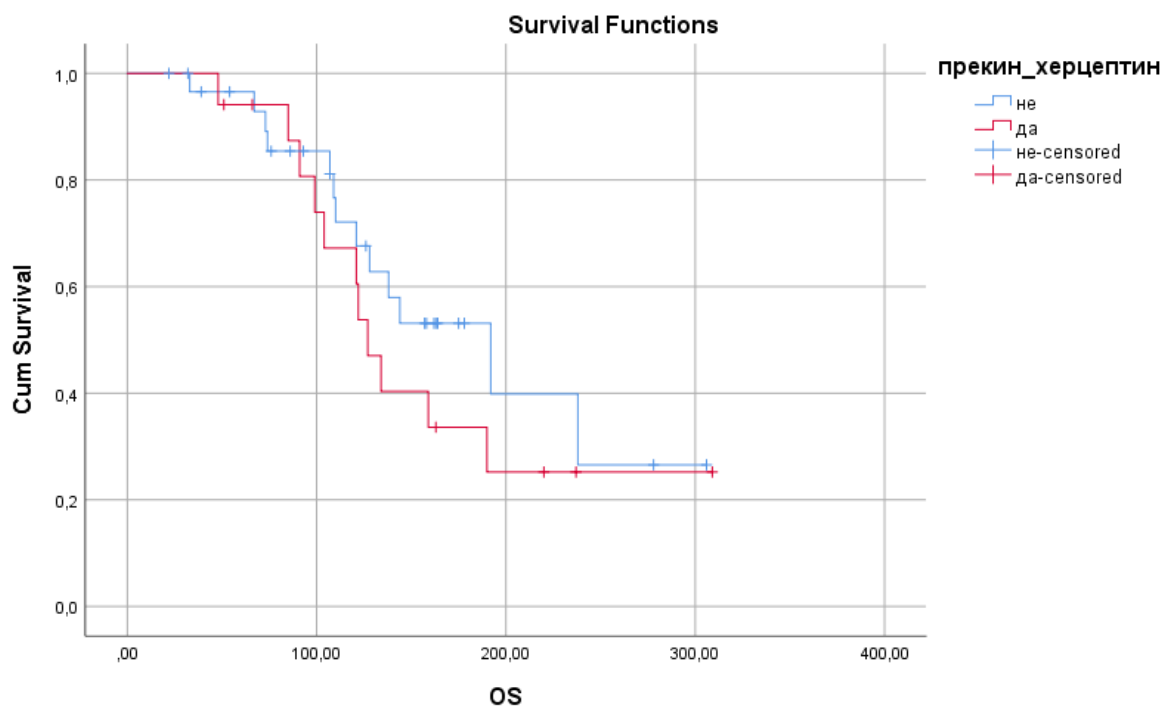


Табела 15. Вкупно преживување по дијагностицирање на метастатска болест согласно прекилот на терапијата со трастузумаб

Means and Medians for Survival Time												
Прекин херцеп тин	Mean 95% Confidence Interval				Median 95% Confidence Interval				50 %		75 %	
	Estimate	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	Estimate	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	Estimate	Std. Error	Estimate	Std. Error
не	187.18	21.01	146.0	228.36	192.0	41.63	110.40	273.59	192.0	41.63	110.0	9.39
да	166.74	23.13	121.41	212.07	127.0	8.31	110.71	143.29	127.0	8.31	99.0	10.88

Log Rank (Mantel-Cox) Chi-Square=0.867 df=1 p=0.352 ns

Слика 8 . Kaplan-Meier криви на преживување по дијагностицирање на метастаска болест согласно прекилот на терапијат со трастузумаб

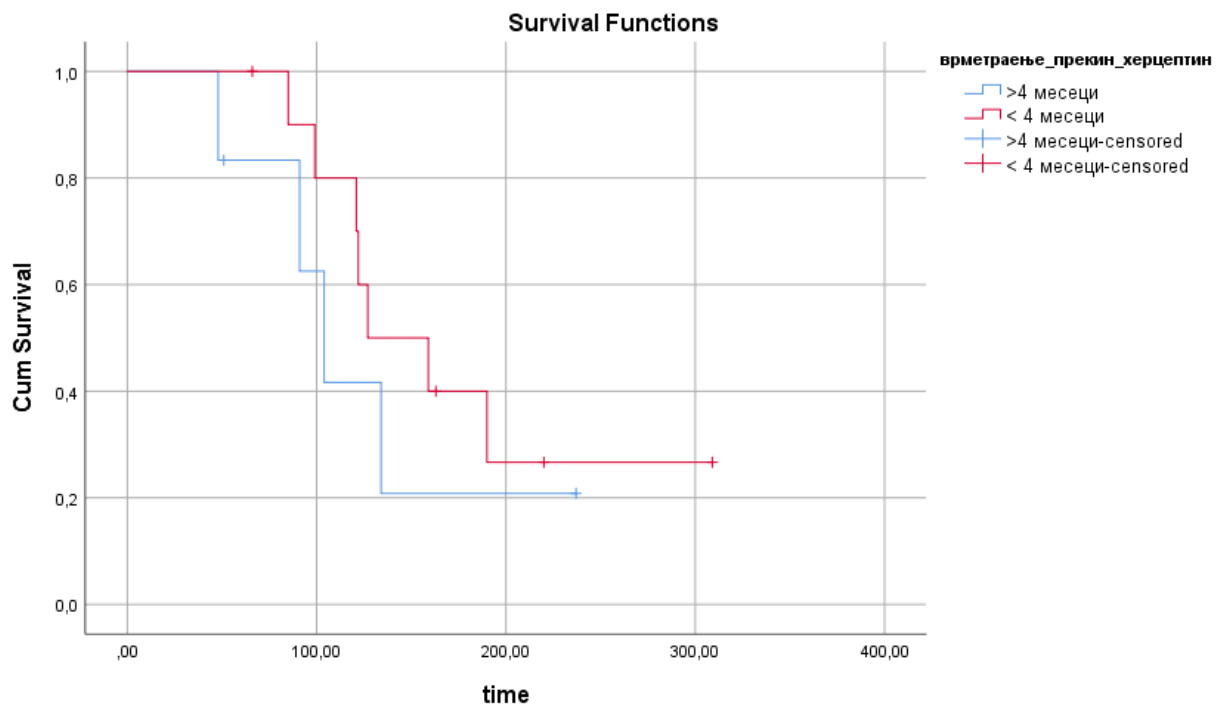


Табела 16. Вкупно преживување по дијагностицирање на метастаска болест согласно времетраењето на прекин на терапијата со трастузумаб

Means and Medians for Survival Time												
Времетраење прекин херцептин	Mean 95% Confidence Interval				Median 95% Confidence Interval				50 %		75 %	
	Estimate	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	Estimate	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	Estimate	Std. Error	Estimate	Std. Error
>4мес.	125.92	27.79	71.45	180.39	104.0	13.84	76.87	131.13	104.0	13.84	91.0	44.06
<4мес.	179.03	27.27	125.41	232.49	127.0	29.25	69.67	184.33	127.0	29.25	121.0	31.88

Log Rank (Mantel-Cox) Chi-Square=0.642 df=1 p=0.423 ns

Слика 9 . Kaplan-Meier криви на преживување кај пациентки со прекин на Херцептин пократко и подолго од 4 месеци



Литература

1. Ross JS, Slodkowska EA, Symmmans WF, Puzstal L, Ravdin PM, Hortoagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and pesonalized medicine. *Oncologist*. 2009; 14(4): 320-368.
2. Hudis CA. Trastuzumab-mechanism of action and use in clinical practice. *N. Engl J Med*. 2007; 357(1): 39-51
3. Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. *Ann Oncol*. 2001; 12 (suppl 1): 53-59
4. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Apmlification of a novel v-erb-B-related gene in a human mammary carcinoma. *Science*. 1985; 229(4717); 974-976
5. Sauter G, Lee J, Bartlett JM, Slamon DJ, Press MF. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations *J Clin Oncol*. 2009: 27(8); 1323-1333
6. Chibon F, de Mascarel I, Sierankowski G et al. Prediction of HER2 gene status in HER2 2+ invasive breast cancer: a study of 108 cases comparing ASCO/CAP and FDA recommendations. *Med Pathol*. 2009; 22(3): 403-409
7. Wolf AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology, College of American Pathologists, American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(1): 403-409
8. TubbsR, Barlow WS, Budd GT, et al. Outcome of patients with early-stage breast cancer treated with doxorubicin-based adjuvant chemotherapy as a function of HER2 and TOP2A status. *J Clin Oncol*. 2009;27(24):3881-3886
9. Pedersen M, Rasmussen BB. The correlation between dual-color chromogenic in situ hybridization and fluorescence in situ hybridization in assesing HER2 gene aplication in breast cancer. *Diagn Mol Pathol*.2009;18(2):96-102.

10. Francis GD, Jones MA, Beadle GF, Stein SR. Bright field in situ hybridisation for HER2 gene amplification in breast cancer using tissue microarray: correlation between chromogenic (CISH) and automated silver-enhanced (SISH) methods with patient outcome. *Diagn Mol Pathol*.2009;18(2):88-95
11. Vance GH, Barry TS, Bloom KJ, et al. College of American Pathologists. Genetic heterogeneity in HER2 testing in breast cancer: panel summary and guidelines. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(4):611-612
12. Meng S, Tripathy D, Shete S, et al. HER2 gene amplification can be acquired as breast cancer progresses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(25):9393-9398.
13. Wulfing P, Borchard J, Buerger H, et al. HER2 positive circulating tumor cells indicate poor clinical outcome in stage I to III breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2006;12(6):1751-1760
14. Baslega I, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-r185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14(3):737-744
15. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol*.1999;17(9):2639-2648.
16. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-792
17. Marty M, Cognetti F, Marninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4265-4274

18. Mackey JR, Kaufman B, Clemens M et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer. December 2006;San Antonio.TX, Abstract 3.
19. Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, et al. (2004) Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 22: 1063–1070.
20. Gelmon KA, Mackey J, Verma S et al. (2004) Use of trastuzumab beyond disease progression: observations from a retrospective review of case histories. *Clin Breast Cancer* 5: 52–58.
21. Garcia-Saenz JA, Martin M, Puente J et al. (2005) Trastuzumab associated with successive cytotoxic therapies beyond disease progression in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 6: 325–329.
22. Bartsch R, Wenzel C, Hussian D et al. (2006) Analysis of trastuzumab and chemotherapy in advanced breast cancer after the failure of at least one earlier combination: an observational study. *BMC Cancer* 6: 63-68.
23. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G et al. (2007) Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 3853–3858.
24. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M et al. (2009) Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 Study. *J Clin Oncol* 27: 1999–2006.
25. Smichkoska S, Lazarova E (2016) Long Term Trastuzumab in Metastatic Setting of the Patients with HER2 Positive Breast Cancer. *Breast Can Curr Res* 2016;1(1):103. doi:10.4172/bccr.1000103
26. Fabi A, Metro G, Ferretti G et al. (2008) Do HER-2 positive metastatic breast cancer patients benefit from the use of trastuzumab beyond disease progression? A mono-institutional experience and systematic review of observational studies. *Breast* 17(5): 499–505.

27. Canello G, Montagna E, D'Agostino D et al. (2008) Continuing trastuzumab beyond disease progression: outcomes analysis in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res* 10 (4): R60.
28. Park IH, Ro J, Lee KS et al. (2009) Trastuzumab treatment beyond brain progression in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 20(1): 56–6
29. Jackisch C, Welslau M, Schoenegg W, Selbasch J, Harich H-D et al. (2014) Impact of trastuzumab treatment beyond disease progression for advanced/metastatic breast cancer on survival – Results from a prospective, observational study in Germany. *The Breast* Vol. 23, Issue 5, 203-208.
30. Spano J.-P, Beuzeboc P, Coeffic D, Arnould L, Lortholary A, Andre F, Ferrero J.-M. (2015) Long term HER2+ metastatic breast cancer survivors treated by trastuzumab: Results from the French cohort study LHOA. *The Breast* Vol. 24, Issue 4, 376–383.
31. Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY, et al. (2010) Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 28:1301-1307.
32. Baselga J, Cortes J, Kim S-B et al. (2012) Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 366:109-119
33. Swain SM, Kim S-B, Cortés J, et al. (2012) Confirmatory overall survival analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with HER2-positive first-line MBC. *Cancer Res* 72 (24 suppl). Abstract nr P5-18-26.
34. Verma S, Miles D, Gianni L et al. (2012) Updated overall survival results from EMILIA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). *ESMO Congress*. Abstract LBA12. Presented October 1, 2012.

35. Chien AJ, Rugo HS. (2010) The cardiac safety of trastuzumab in the treatment of breast cancer. *Exp Opin Drug Saf* 9:335-346.
36. Fedenko K, Cortazar P, Keegan P, Pazdur R. (2009) Trastuzumab cardiotoxicity. FDA review of four adjuvant breast cancer clinical trials leading to trastuzumab marketing approval. *J Clin Oncol* 27(15s):115-20.
37. Modi S et al; DESTINY-Breast01 Investigators. *N Engl J Med*. 2020;382:610-621
38. Jerusalem G et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) Breast Cancer Virtual Meeting 2020. Abstract 138O.
39. Montemurro F et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial *Ann Oncol*. 2020;31:1350-1358

ОВЛАСТУВАЊЕ ЗА ПРИСТАП ДО ЗДРАВСТВЕНИ БЕЛЕШКИ

Наслов на истражувањето: Анализа на прогностички и предиктивни фактори кај пациенти со HER2 позитивен метастатски канцер на дојка поставени на долготрајна терапија со трастузумаб

Име на главниот истражувач: Проф. д-р Снежана Смичкоска

Позиција/Специјалност: онкологија и радиотерапија

Име и адреса на истражувачкиот центар: ЈЗУ Универзитетска Клиника за Радиотерапија и Онкологија, Водњанска 17, 1000 Скопје, Република Македонија

Име на пациентот:

Датум на раѓање на пациентот:

Овој документ е наменет за луѓето кои имаат HER2 позитивен метастатски рак на дојка и се лекуваат на ЈЗУ Универзитетска Клиника за Радиотерапија и Онкологија, со понуда да бидат вклучени во клиничко истражување за следење на ефективност на лекот Trastuzumab и неговата улога во постигнување на долготраен одговор кај пациенти со HER2 позитивен метастатски рак на дојка. За таа цел ќе се направи споредба на пациентите кај кои севкупното преживување е ≥ 3 години и пациентите кај кои севкупното преживување е < 3 години, а добиените дополнителни здравствени податоци ќе им помогнат на луѓето кои имаат рак на дојка на долг рок.

Кај вас (именуван погоре) е сè уште во тек спроведувањето на анти-HER2 терапија со Trastuzumab, самостојно или во комбинација со хемотерапија и хормонотерапија.

Докторот кој е задолжен за ова истражување е Проф. д-р Снежана Смичкоска.

Доколку ја дадете вашата согласност, докторот од истражувањето или другиот персонал кој работи за докторот од истражувањето ќе ги прегледаат вашите здравствени белешки за да соберат податоци во врска со лекувањето и текот на болеста. Вашиот идентитет ќе се чува колку што е можно во согласност со применливиот закон. Освен ако не се бара според применливите закони, нема да бидете идентификувани на кој било формулар со име, адреса, телефонски број или со кој било директен личен показател на идентитетот.

Резултатите од ова истражување можат да бидат претставени на научни или медицински средби или објавени во научни списанија. Во овој случај, идентитетот на пациентот нема да биде откриен.

Други групи може ќе треба да ги погледнат здравствените белешки за да потврдат дека податоците се точни. Тие ги сочинуваат следните:

1. Етичка Комисија за истражување на луѓе, при УКИМ-Медицински Факултет во Скопје
2. Домашни и странски регулаторни тела

До вас е да одлучите дали сакате да дадете согласност за употреба на информациите од здравствените белешки. Вие не треба да чувствувате дека постои каков било притисок за да ставите потпис и дата на овој формулар за авторизација. Ако се согласите да ја дозволите употребата на информациите, ве молиме ставете потпис и дата на овој формулар за авторизација на определеното место подолу.

Доколку имате какви било прашања, грижи или поплаки за ова истражување, ве молиме јавете се на:

Име на главен истражувач: Проф. д-р Снежана Смичкоска

Име и адреса на истражувачкиот центар: ЈЗУ Универзитетска Клиника за Радиотерапија и Онкологија, Мајка Тереза 17, 1000 Скопје, Република Македонија

Телефонски број: 023147878

Име и презиме со печатени букви на пациентот

Потпис на пациентот

Дата

ОВЛАСТУВАЊЕ ЗА ПРИСТАП ДО ЗДРАВСТВЕНИ БЕЛЕШКИ

Наслов на истражувањето: Анализа на прогностички и предиктивни фактори кај пациенти со HER2 позитивен метастатски канцер на дојка поставени на долготрајна терапија со трастузумаб

Име на главниот истражувач: Проф. д-р Снежана Смичкоска

Позиција/Специјалност: онкологија и радиотерапија

Име и адреса на истражувачкиот центар: ЈЗУ Универзитетска Клиника за Радиотерапија и Онкологија, Водњанска 17, 1000 Скопје, Република Македонија

Име на покојниот пациент:

Датум на раѓање на пациентот:

Овој документ е наменет за луѓето кои имаат HER2 позитивен метастатски рак на дојка и се лекуваат на ЈЗУ Универзитетска Клиника за Радиотерапија и Онкологија, со понуда да бидат вклучени во клиничко истражување за следење на ефективноста на лекот Trastuzumab и неговата улога во постигнување на долготраен одговор кај пациенти со HER2 позитивен метастатски рак на дојка. За таа цел ќе се направи споредба на пациентите кај кои севкупното преживување е ≥ 3 години и пациентите кај кои севкупното преживување е < 3 години, а добиените дополнителни здравствени податоци ќе им помогнат на луѓето кои имаат рак на дојка на долг рок.

Кај пациентот именуван погоре беше спроведена анти-HER2 терапија со Trastuzumab, самостојно или во комбинација со хемотерапија и хормонотерапија.

Докторот кој е задолжен за ова истражување е Проф. д-р Снежана Смичкоска.

Доколку ја дадете вашата согласност, докторот од истражувањето или другиот персонал кој работи за докторот од истражувањето ќе ги прегледаат здравствени белешки на пациентот за да соберат податоци во врска со лекувањето и текот на болеста. Идентитетот на пациентот ќе се чува колку што е можно во согласност со применливиот закон. Освен ако не се бара според применливите закони, пациентот нема да биде идентификуван на кој било формулар со име, адреса, телефонски број или со кој било директен личен показател на идентитетот.

Резултатите од ова истражување можат да бидат претставени на научни или медицински средби или објавени во научни списанија. Во овој случај, идентитетот на пациентот нема да биде откриен.

Други групи може ќе треба да ги погледнат здравствените белешки за да потврдат дека податоците се точни. Тие ги сочинуваат следните:

1. Етичка Комисија за истражување на луѓе, при УКИМ-Медицински Факултет во Скопје
2. Домашни и странски регулаторни тела

До вас е да одлучите дали сакате да дадете согласност за употреба на информациите од здравствените белешки на пациентот. Вие не треба да чувствувате дека постои каков било притисок за да ставите потпис и дата на овој формулар за авторизација. Ако се согласите да ја дозволите употребата на информациите, ве молиме ставете потпис и дата на овој формулар за авторизација на определеното место подолу.

Доколку имате какви било прашања, грижи или поплаки за ова истражување, ве молиме јавете се на:

Име на главен истражувач: Проф. д-р Снежана Смичкоска

Име и адреса на истражувачкиот центар: ЈЗУ Универзитетска Клиника за Радиотерапија и Онкологија, Водњанска 17, 1000 Скопје, Република Македонија

Телефонски број: 023147878

Име и презиме со печатени букви на
покојниот пациент

Име и презиме со печатени букви на лицето кое е
овластено да даде согласност за употреба на
податоците на покојниот пациент

Дата*

Потпис на лицето кое е овластено да даде согласност за употреба на податоците на покојниот пациент

*(датата да биде запишана од лицето кое е овластено да даде согласност за употреба на податоците на покојниот пациент)