



Dr Marijana Milović-Kovačević, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

PRAĆENJE I NAČIN DEFINISANJA EFEKTA LEČENJA METASTATSKOG KARCINOMA DOJKE

Rak dojke je globalni problem javnog zdravlja epidemioloških razmera, koji pogađa sve segmente društva. Karcinom dojke je najučestaliji maligni tumor u žena u skoro svim zemljama, sa 1.67 miliona novoobolelih žena 2012. godine u svetu (25% svih karcinoma u žena). Istovremeno, sa 522.000 umrlih žena godišnje, vodeći je uzrok smrtnosti usled malignih bolesti u žena (1). Od ranih 1990-ih incidenca karcinoma dojke u svetu raste za oko 1.5% godišnje. Sa druge strane, zahvaljujući napretku u lečenju, prvenstveno primeni savremene sistemske terapije (hemioterapije, hormonske terapije, bioloških lekova), kao i u oblasti ranog otkrivanja bolesti, stope smrtnosti usled karcinoma dojke u konstantnom su padu u većini zapadnih zemalja (2).

Uznappedovalni/metastatski karcinom dojke: Opis bolesti

Prilikom postavljanja dijagnoze raka dojke, prema stadijumu proširenosti bolesti, razlikuju se rani, lokalno uznappedovalni i metastatski karcinom dojke. Novija istraživanja su potvrdila sličnu prognozu i istu terapiju inoperabilnog lokalno uznappedovalog (locally advanced breast cancer, LABC) i metastatskog karcinoma dojke (metastatic breast cancer, MBC), te savremene smernice sugerisu da se navedena dva entiteta vode kao uznappedovalni karcinom dojke (ABC). Oko 6-10% pacijentkinja već u trenutku postavljanja dijagnoze ima metastatski stadijum karcinoma dojke (*de novo* MBC, stadijum četiri). S druge strane, u zavisnosti od više faktora prognoze, kod najmanje 30% pacijentkinja sa ranim karcinomom dojke, uprkos primeni adjuvantne terapije, bolest će se ponovo javiti, odnosno karcinom dojke će ući u metastatsku fazu bolesti (3).



Karcinom dojke je heterogena bolest, ne samo u odnosu na opseg proširenosti (stadijum) bolesti, već i u odnosu na biologiju raka dojke (stepen diferencijacije tumorskih ćelija, ekspresija receptora za estrogen (ER) i progesteron (PR), ekspresija HER2 receptora, marker proliferativnosti Ki67, ekspresija gena u testovima genskih potpisa).

Laboratorijskom analizom statusa navedenih bioloških markera definišemo osnovni podtip karcinoma dojke (hormon-receptor pozitivni (HR+), HER2-pozitivni (HER2+) i trostruko-negativni (HR-/HER2-), što je vrlo važno za određivanje prognoze bolesti i predikciju odgovora na određenu sistemsku terapiju (4). Bitan cilj lečenja metastatskog karcinoma dojke je očuvanje kvaliteta života, uz istovremeno produžavanje vremena do progresije i ukupnog preživljavanja. Okosnica lečenja metastatskog karcinoma dojke je primena sistemske terapije koja obuhvata citotostatske agense, hormonsku terapiju, lekove usmerene na metastatske promene u kostima, i biološke lekove koji ciljaju prepoznate određene molekularne mete u posebnim podtipovima karcinoma dojke. Ishod bolesti pacijentkinja obolelih od uznapredovalog/metastatskog karcinoma dojke poboljšan je poslednjih desetak godina primenom **novijih agenasa**, što je doprinelo dužem ukupnom preživljavanju bolesnica koji se leče savremenom sistemskom terapijom (5).

Najčešći podtip karcinoma dojke su tumori koji pokazuju ekspresiju za ER i/ili PR, odnosno HR+ karcinom dojke, koji se registruje se u oko 70-75% svih karcinoma dojke, dok je pokazano da oko 60% pacijentkinja sa metastatskim karcinomom dojke ima HR+/HER2- profil tumora (6).

Za razliku od ranog raka dojke, metastatski karcinom dojke nije izlečiva bolest. Medijana ukupnog preživljavanja bolesnica sa metastatskim karcinomom dojke je oko 2-3 godine (3-4 godine za pacijentkinje sa HR+/HER2- tumorima), a stopa 5-godišnjeg preživljavanja je 26% (1,6). Danas postoje jasne smernice da se učini **biopsija** metastatske lezije u trenutku relapsa ili progresije, ako je lako dostupna, da bi se potvrdila dijagnoza, i sproveda analiza histološke forme bolesti morfološki i imunohistohemijski, posebno kada se metastaze dijagnostikuju prvi put. Ako se rezultati biologije tumora u metastatskoj leziji razlikuju od primarnog tumora, trenutno nije precizirano koji rezultat treba koristiti za donošenje odluke o lečenju, ali se preporučuje da se razmotri upotreba ciljane terapije (terapija ET i/ili anti-HER2) kada su receptori pozitivni u najmanje jednoj biopsiji.

Preporuke za odmakli karcinom dojke sugerišu da **uklanjanje primarnog tumora** kod pacijenata sa de novo fazom raka dojke IV stadijuma nije bilo povezano sa produžavanjem preživljavanja, uz mogući izuzetak podgrupe pacijenata sa oligometastatskom bolešću, koja se prezentuje isključivo i kostima. Međutim, može se uzeti u obzir kod odabranih pacijenata sa kontrolisanom sistemskom bolešću, posebno radi poboljšanja kvaliteta života, uvek uzimajući u obzir preferencije pacijenta.

U odsustvu medicinskih kontraindikacija, **režimi** zasnovani na antraciklinima ili taksanima, poželjno kao pojedinačni agensi, obično bi se smatrali prvom linijom ChT za HER2-negativni ABC kod onih



pacijenata koji nisu primili ove režime kao (neo) adjuvantno lečenje i za koje je ChT odgovarajuća. Druge opcije su, međutim, dostupne i efikasne, poput kapecitabina i vinorelbina, posebno ako je izbegavanje alopecije prioritet za pacijenta.

Pri izboru terapije treba uzeti u obzir barem ove faktore: HR i HER2 status i BRCA status germinativne linije, PIK3CA u HR pozitivnom i PD-L1 u TNBC, ako su dostupne ciljane terapije. Takođe je važno biti upoznat sa prethodno ordiniranim terapijama i njihovim toksicitetima, DFI, opterećenjem tumora (definisano kao broj i mesto metastaza), biološkom starošću, PS (performans status), komorbiditetima (uključujući disfunkcije organa), status menopauze (za ET), kao i da li postoji potreba za brзом kontrolom bolesti u smislu preciziranja da li se bolest manifestuje kao visceralna kriza ili ne.

ER-pozitivan / HER2-negativan (luminal-like) ABC

ET (endokrina terapija) je poželjna opcija za HR pozitivnu bolest, čak i u prisustvu visceralne bolesti, osim ako ne postoji visceralna kriza. Poželjni agens prve linije zavisi od vrste i trajanja adjuvantne ET, kao i od vremena koje je proteklo od kraja adjuvantne ET; to može biti AI, tamoksifen ili fulvestrant za žene u postmenopauzi, dok za premenopauzne pacijentkinje potrebno je sprovesti uz ET OFS/OFA (ovarijalna supresija ili ablacija-(poželjno sa agonistom LHRH). Za muškarce je takođe indicirana endokrina terapija (poželjno sa LHRH agonistom).

Inhibitor CDK4/6 u kombinaciji sa ET standard je tretmana za pacijente sa ER-pozitivnim/HER2-negativnim ABC-om, budući da postiže značajnu korist od PFS-a, značajno povećava OS i održava ili poboljšava kvalitet života. Inhibitor CDK4/6 se može kombinovati sa AI ili sa fulvestrantom, u novom ili ponavljajućem ABC, u prvoj ili drugoj liniji i u slučajevima primarne ili sekundarne rezistencije (definisano prema ABC smernicama. Ova preporuka se odnosi na žene u postmenopauzi, na žene u premenopauzi u kombinaciji sa agonistom LHRH i na muškarce, po mogućnosti u kombinaciji sa agonistom LHRH.

Palbociklib i ribociklib su mali molekuli, visoko selektivni iz grupe CDK4/6 inhibitora, koji deluju putem inhibicije ciklin-zavisnih kinaza 4 i 6 (CDK4/6). Ciklin D1 i CDK4/6 su deo silaznog toka višestrukog signalnog puta koji dovodi do proliferacije ćelija i predstavljaju ključni regulator ćelijskog ciklusa koji podstiče ćelijsku proliferaciju iz faze G1 u S fazu. Delujući selektivno na CDK4/6, ciklibi zaustavljaju progresiju ćelijskog ciklusa i time sprečavaju proliferaciju ćelija (7).

Opšte smernice za procenu i tretman karcinoma dojke

Klinička vrednost **tumorskih markera** nije dobro utvrđena za dijagnozu ili praćenje nakon adjuvantne terapije, ali je njihova upotreba kao pomoć u proceni odgovora na lečenje, naročito kod pacijenata sa nemerljivom metastatskom bolešću, opravdana. Samo povećanje tumorskih markera ne bi trebalo koristiti za pokretanje promene u lečenju (8).



Procena odgovora na terapiju treba generalno da se vrši svaka 2-4 meseca za ET ili nakon 2-4 ciklusa za ChT, u zavisnosti od dinamike bolesti, lokalizacije i obima zahvaćenosti metastazama i vrste lečenja. Kod određenih pacijenata, poput onih sa indolentnom bolešću, prihvatljivo je ređe praćenje. Dodatna ispitivanja treba izvršiti blagovremeno, bez obzira na planirane intervale, ako postoji sumnja na progresiju bolesti ili se pojave novi simptomi. Uvek se mora izvršiti detaljna anamneza i fizikalni pregled.

ctDNA (cirkulišuća tumorska DNA) procena se ne preporučuje za demonstraciju progresije bolesti.

U početku, procena tumorskog opterećenja se sprovodi tako što su tumorske lezije i/ili limfni čvorovi kategoriju kao merljive ili nemerljive (9).

CT (kompjuterska tomografija) je trenutno najbolja dostupna i ponovljiva metoda za merenje lezija odabranih za procenu odgovora. Ova smernica je definisala merljivost lezija na CT skeniranju na osnovu pretpostavke da je debljina slajsa na CT-u 5 mm ili manje. Učestalost ponovne procene tumora tokom lečenja treba da bude specifičan i prilagođen vrsti i šemi lečenja. Međutim, u kontekstu studija II faze gde se detaljno ispituje efekat terapije, praćenje nakon 6-8 nedelja je opravdano. Manji ili veći vremenski intervali od ovih mogli bi biti opravdani u posebnim režimima ili okolnostima.

Evaluacija ciljnih lezija prema RECIST 1.1 (10)

Kriterijumi za ocenu odgovora kod solidnih tumora (RECIST) razvijeni su i objavljeni 2000. godine, na osnovu originalnih smernica Svetske zdravstvene organizacije (WHO) prvi put objavljenih 1981.

2009. godine, izvršene su revizije (RECIST 1.1) koje uključuju velike promene, uključujući smanjenje u broju lezija koje treba proceniti, novu metodu merenja za klasifikaciju limfnih čvorova kao patoloških ili normalnih, pojašnjenje zahteva za potvrđivanje potpunog odgovora (CR) ili delimičnog odgovora (PR) i nove metodologije za odgovarajuće merenje bolesti progresija.

Odgovori na osnovu RECIST 1.1 su definisani na sledeći način:

Kompletan odgovor (CR): Nestanak svih ciljnih lezija. Svi patološki limfni čvorovi (bilo da su ciljni ili neciljni) moraju imati smanjenje kratke ose na <10 mm.

Parcijalan odgovor (PR): Najmanje 30% smanjenje zbira prečnika ciljnih lezija, uzimajući kao referencu osnovne prečnike zbira.

Progresivna bolest (PD): Povećanje sume prečnika ciljnih lezija za najmanje 20%, uzimajući kao referencu najmanji zbir u studiji (ovo uključuje osnovicu ako je ona najmanja u studiji). Pored relativnog povećanja od 20%, zbir takođe mora demonstrirati apsolutno povećanje od najmanje 5 mm. (Napomena: pojava jedne ili više novih lezija takođe se smatra progresijom).

Stabilna bolest (SD): Niti dovoljno smanjenja zbira prečnika da bi se kvalifikovali za PR, niti dovoljno povećanje da bi se kvalifikovali za PD, uzimajući u obzir najmanji prečnik zbira tokom studija.



Nekada se za orijentaciju efikasnosti pojedinih terapija sprovode jednostavnije metode poput radiografije kostiju, radiografije pluća i ultrazvuka abdomena, gde treba uzeti u obzir da su navedene metode bitno manje precizne u odnosu na CT ili MR pregled.



Literatura:

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2014. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Female Breast cancer. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017
2. Caroli G, Malvezzi M, Rodriguez T et al. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe. *The Breast* 2017; 36:89-95
3. O'Shaughnessy J. Extending survival in metastatic breast cancer. *The Oncologist* 2005; 10 (suppl 3):20–29
4. Kobayashi K, Ito Y, Matsuura M et al. Impact of immunohistological subtypes on the long-term prognosis of patients with metastatic breast cancer. *Surg Today* 2016; 46:821–826
5. Howlader N, Altekruse SF, Li CI et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(5): dju055
6. Global Status of Advanced/Metastatic Breast Cancer 2005–2015 Decade Report. www.breastcancervision.com and www.abc-lisbon.org (27 Oct 2016, date last accessed)
7. Fry D, Harvey P, Keller P et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human xenografts. *Mol Cancer Ther* 2004; 3:1427-1438
8. K L Cheung, C R Graves, J F Robertson et al. Tumour marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer. *Cancer Treat Rev* . 2000 Apr;26(2):91-102.
9. F. Cardoso, S. Paluch-Shimon, E. Senkus, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 23 September 2020
10. Lawrence H. Schwartz, Saskia Litière, Elisabeth de Vries, et al. RECIST 1.1 – Update and Clarification: From the RECIST Committee. *Eur J Cancer*. 2016 Jul; 62: 132–137.



Dr Gorana Matovina-Brko, Institut za onkologiju Vojvodine

HEMIOTERAPIJA ILI HORMONSKA TERAPIJA U PRVOJ LINIJI LEČENJA HR+/HER2- MBC

30.8.2021.

Metastatski karcinom dojke je globalni problem. Prema statističkim podacima 2015. godine u svetu je od karcinoma dojke preminulo oko pola miliona žena, a očekuje se da će 2030. godine taj broj biti veći za čak 43%.¹ Dve trećine bolesnica sa metastatskim karcinomom dojke ima hormon receptor pozitivni (HR+) karcinom pri čemu HER-2 negativni/HR pozitivni (HER2-/HR+) tumori čine 69,1% ukupne populacije obolelih.² Svega par godina u nazad u svetu su dostupne nove ciljane terapije, upravo namenjene ovoj grupi bolesnica, inhibitori ciklin D kinaze 4/6 (CDK4/6 inhibitori): palbociklib, ribociklib i abemaciclib. Oni su danas u kombinaciji sa hormonskom terapijom apsolutni i neprikosnoveni standard u prvoj ili drugoj liniji lečenja ove bolesti.^{3,4} Registracione studije pokazale su numerički i statistički značajno duže vreme do progresije bolesti u kombinaciji ove terapije u prvoj i drugoj liniji lečenja u odnosu na samo hormonsku terapiju kod svih bolesnica: premenopauzalnih i postmenopauzalnih, sa visceralnom bolešću i sa samo koštanim metastazama, a ubedljivi su i rezultati o značajno boljem ukupnom preživljavanju bolesnica.⁵⁻¹⁵

I dok su ove terapije dostupne u većini zemalja u okruženju, u Srbiji se one tek najavljene: u iščekivanju su bolesnice, dobro informisane o mogućnostima za svoje lečenje, u iščekivanju su i onkolozi, da konačno svoje znanje i evropske i svetske smernice pretoče u sopstvenu svakodnevnu praksu.

Ali da li ćemo i koliko poštovati vodiče kada nam konačno bude dostupna terapiju koju toliko očekujemo?

Od 2010. godine najpre ESMO a potom i ostali vodiči za lečenje karcinoma dojke, kao prvu opciju lečenja bolesnica sa HER2-/HR+ karcinomom dojke preporučuju hormonsku terapiju.¹⁶ Hormonska terapija se preporučuje čak i u slučaju visceralne bolesti, osim u slučajevima kada postoji osnovana sumnja da postoji endokrina rezistencija ili ukoliko postoji visceralna kriza i tada se u prvoj liniji lečenja preporučuje hemioterapija. Hormonska terapija podrazumeva primenu: tamoxifena, inhibitora aromataze, fulvestranta.



Sekvencijalnom primenom ovih lekova postignuto je značajno preživljavanje bolesnica, ali pre ili kasnije, neminovno dolazi do nastanka hormonske rezistencije i tek tada je jedina opcija lečenja hemioterapija.^{1,3,4} Istraživanja u realnoj kliničkoj praksi međutim pokazala su da se uprkos preporukama u Evropi i svetu značajan broj bolesnica sa HER2-/HR+ karcinomom dojke i dalje u prvoj liniji leči hemioterapijom.

Procenti variraju u odnosu na regije i zemlje, ali i vremenski period u kom je sprovedeno istraživanje i kreću se od 24-56% u korist hemioterapije u odnosu na hormonsku terapiju.¹⁷⁻²³ Istraživanje sprovedeno na Institutu za onkologiju Vojvodine za period od 2014-2017. godine i koje je obuhvatilo 425 bolesnica sa metastatskom HER+/HER2- karcinomom dojke, pokazalo je da je gotovo polovina njih: 48,6% u ovom periodu u prvoj liniji lečenja metastatske bolesti primilo hemioterapiju.²⁴ Retrospektivne studije pokazale su da značajan broj onkologa ne poštuje vodiče zbog pogrešno uvreženog mišljenja da agresivnija terapija produžava život, da je uvek treba primeniti kod mladih žena, da visceralna bolest i simptomatski bolesnici uvek zahtevaju brz odgovor, te da je započinjanje lečenja hormonskom terapijom „gubljenje dragocenog vremena“ tokom koga će neminovno doći do progresije bolesti, pogoršanja opšteg stanja bolesnika zbog čega se ni hemioterapija više neće moći primeniti.^{25,26} Praksa se srećom ipak menja, a to pokazuju i retrospektivne statistike iz realne kliničke prakse. Na Institutu za onkologiju Vojvodine 2014-2015. godine hemioterapiju u prvoj liniji lečenja primilo je 64% bolesnica, dok je taj broj 2018. godine iznosio 32%.²⁴ Očigledno je da se neke preporuke teže usvajaju od drugih bez obzira što su u vodičima: istraživanje sprovedeno u Sjedinjenim Američkim državama iz podataka o prvoj liniji lečenja 4112 pacijenata FLATIRON baze u periodu od 2015.do 2018.godine pokazuju porast broja bolesnica koje su u prvoj liniji lečenja primile hormonsku terapiju uz CDK4/6 inhibitore, ali da je broj onih koji su lečene hemioterapijom u prvoj liniji i pored dostupnih lekova i dalje veći od očekivanog: 2015. godine: 22%, a 2018. godine 16%.²⁷ Slično istraživanje sprovedeno u Evropi od oktobra 2019. do februara 2020. godine pokazalo je da i dalje značajan broj bolesnica u prvoj liniji lečenja dobija hemioterapiju: 32% u Nemačkoj, 26% u Francuskoj, a 16% u Španiji i Italiji.²⁸

Da li agresivnija terapija produžava život?

Retrospektivno prikupljeni podaci iz stvarne kliničke prakse skreću nam pažnju da hemioterapija primenjena u prvoj liniji lečenja ne dovodi do boljih ishoda u odnosu na hemioterapiju, to jest da je vreme do progresije bolesti (PFS) bolesnica lečenih hemioterapijom u odnosu na hormonsku terapiju bez statistički značajne razlike.¹⁸⁻²⁰ Prema pojedinim istraživačima ishodi bolesnica lečenih hemioterapijom u prvoj liniji su statistički značajno lošiji i u odnosu na vreme do progresije bolesti i u odnosu na ukupno preživljavanje.¹⁸ Naši rezultati su u skladu sa rezultatima studije iz Holandije: medijana PFS je 12 meseci za hormonsku u odnosu na 6 meseci za hemioterapiju ($p < 0,0001$), čak i u slučaju definisane primarne endokrine rezistencije (mPFS 12 vs 6 meseci; $p < 0,0032$).¹⁸



Jedina prospektivna studija faze III koja je poredila hemioterapiju i hormonsku terapiju je PEARL studija. Ona je poredila kapecitabin sa hormonskom terapijom u kombinaciji sa CDK4/6 inhibitorom palbociklibom kod postmenopauzalnih bolesnica koje su rezistentne na inhibitor aromataze. Rezultati su pokazali da je PFS hemioterapije u odnosu na fulvestrant+palbociklib bez statistički značajne razlike, uz značajne toksičnosti hemioterapije i statistički značajno brže pogoršanje kvaliteta života kod bolesnica tretiranih hemioterapijom.²⁹ Velika meta analiza objavljena u LANCET Oncology 2019.godine obuhvatila je 50029 bolesnica iz 140 različitih kliničkih studija o lečenju metastatskog HR+/HER2-karcinoma dojke i zaključuje da ni jedna hemioterapija nije efikasnija od kombinacije hormonske terapije sa CDK4/6 inhibitorom.³⁰

Da li visceralna bolest uvek zahteva brz odgovor na terapiju?

Prisustvo visceralne bolesti pa čak i prisustvo simptoma ne podrazumeva neophodnost primene hemioterapije. Procenjuje se da oko 70% bolesnica sa luminalnim karcinomom dojke razvije visceralne metastaze u prirodnom toku bolesti, ali samo prisustvo visceralnih metastaza ne definiše visceralnu krizu.³¹ Visceralna kriza je u vodičima definisana kao visceralna ugroženost koja dovodi do kliničke indikacije za brzu i efikasnu terapiju, posebno jer druga mogućnost lečenja verovatno neće biti moguća. Visceralna jetrena kriza: brzorastući bilirubin >1,5 put iznad gornje granice, bez odsustva Gilbertovog sindroma ili opstrukcije žučnih puteva Visceralna plućna kriza: brzo rastuća dispneja u mirovanju bez drenažom ublažavanja pleuralnog izliva.^{3,4} CDK4/6 inhibitori su gotovo jednako efikasni kod bolesnica sa visceralnom bolešću, čak i jetrenim metastazama: analiza svih MONALEESA studija pokazala je da je HR za ukupno preživljavanje bolesnica sa metastazama u jetri iznosio 0.629 u MONALEESA 3 i 0.531 u MONALEESA 7 studiji.³² Gotovo jedna četvrtina bolesnica tretiranih u PALOMA 2 i PALOMA 3 studiji imalo je do 3 puta povišene vrednosti ALT i/ili AST.³³

Da li mlađima treba agresivnija terapija?

Hormonska terapija (tamoxifen ili nesteroidni inhibitor aromataze) u kombinaciji sa ribociklibom i goserelinom kod premenopauzalnih bolesnica ispitivana je u studiji faze 3 MONALEESA 7.^{7,8} Rezultati su potvrdili efektivnost i superiornost CDK4/6 inhibitora u kombinaciji sa hormonskom terapijom u odnosu na samo hormonsku terapiju i kod ove populacije bolesnica čak i u odnosu na ukupno preživljavanje: HR za smrt 0.71; 95% CI, 0.54 to 0.95; $P = 0.00973$.^{7,8} U studijama PALOMA 2 i MONARCH 2 tretiran je takođe značajan broj premenopauzalnih žena koje su uz hormonsku terapiju (fulvestrant) i CDK4/6 inhibitor primale i goserelin. Rezultati podanaliza za mPFS za premenopauzalne bolesnice u ovim studijama takođe opravdavaju kombinovani terapijski pristup: PALOMA 2 HR: 0.50 (95% CI: 0.29-0.87; $P = 0.013$) i MONARCH 2 HR: 0.45 (95% CI: 0.264-0.751; $P = 0.002$).^{34,35}



Ali da li je hemioterapija ipak superiornija u prvoj liniji lečenja? Poređenje kombinovane hormonske terapije (exemestane+palbociklib+goserelin) sa hemioterapijom kapecitabin kod mladih žena ispitivano je u randomizovanoj studiji YOUNG PEARL. I još jednom, hemioterapija se nije pokazala niti superiornija niti efikasnija, noseći sa sobom samo veće toksičnosti: nakon 17,7 meseci praćenja mPFS iznosio je 14.4 meseci za hemioterapiju i 20 meseci za kombinaciju hormonske terapije i CDK4/6 inhibitora HR: 0.659 (95% CI: 0.437-0.994; $P = 0.0469$).³⁶

Podaci govore da se u Srbiji ali i u svetu čak i u eri CDK4/6 inhibitora i dalje značajan broj žena sa metastatskim HR+/HER2- karcinomom dojke u prvoj liniji ne leči prema preporukama i vodičima. Raspoložemo značajnim podacima iz kliničke prakse ali i randomizovanih i kontrolisanih studija koje nas uveravaju da zaista najveći broj ovih bolesnica treba da odloži lečenje hemioterijom koja ne samo da nije efiksanija, nego je i apsolutno toksičnija. Ako ćemo i ovaj put verovati statistikama, sigurno će proći neko vreme dok svi ne prihvatimo nove opcije lečenja. Sumnja je realna da među bolesnicama sa metastatskim HER2-/HR+ karcinomom dojke i bez visceralne krize postoje i one za koje je hemioterapija ipak bolja terapijska opcija. Ali, za sada još ih uvek ne prepoznajemo.

Koliko smo i u kojoj meri spremni da se odreknemo hemioterapije u prvoj liniji lečenja metastatskog HR+/HER2- karcinoma dojke? Ostaje da vidimo.



REFERENCE

1. Cardoso F, Spence D, Mertz S, Corneliussen-James D, Sabelko K, Gralow J et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005–2015). *Breast* 2018; 39: 131–138.
2. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, Cronin KA. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5).
3. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya GS, Biganzoli L, Boyle F, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, El et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020 Dec;31(12):1623-1649.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Breast Cancer, Version 5.2021 – June28, 2021.
5. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17;375(20):1925-1936.
6. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018 Jul 1;29(7):1541-1547.
7. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, Hurvitz SA, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):904-915.
8. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, Chow L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 25;381(4):307-316.
9. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, Park IH, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017 Nov 10;35(32):3638-3646.
10. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, Colleoni M, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016 Apr;17(4):425-439.
11. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, Colleoni M, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 15;379(20):1926-1936.
12. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, Frenzel M et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2019 Jan 17;5:5.
13. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):514-524
14. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018 Aug 20;36(24):2465-2472.



15. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 Jan 1;6(1):116-124.
16. Cardoso F, Senkus-Konefka E, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v15-9.
17. André F, Neven P, Marinsek N, Zhang J, Baladi JF, Degun R et al. Disease management patterns for postmenopausal women in Europe with hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer. *Current Medical Research and Opinion* Vol. 30, Iss. 6, 2014.
18. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Ann Oncol.* 2016 Feb;27(2):256-62.
19. Bighin C, Dozin B, Poggio F, Ceppi M, Bruzzi P, D'Alonzo A, et al. Hormonal therapy followed by chemotherapy or the reverse sequence as first-line treatment of hormone-responsive, human epidermal growth factor receptor-2 negative metastatic breast cancer patients: results of an observational study. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 27), pp: 44800-44810.
20. Bonotto M, Gerratana L, Di Maio M, De Angelis C, Cinausero M, Moroso S et al. Chemotherapy versus endocrine therapy as first-line treatment in patients with luminal-like HER2-negative metastatic breast cancer: A propensity score analysis. *Breast.* 2017 Feb;31:114-120.
21. Jacquet E, Lardy-Cléaud A, Pistilli B, Franck S, Cottu P, Delaloge S et al. Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer patients. *Eur J Cancer.* 2018 May;95:93-101.
22. Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Nabieva N, Taran FA, Schwitulla J et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast.* 2018 Feb;37:42-51.
23. Macalalad AR, Hao Y, Lin PL, Signorovitch JE, Wu EQ, Ohashi E, Zhou Z, Kelley C. Treatment patterns and duration in post-menopausal women with HR+/HER2- metastatic breast cancer in the US: a retrospective chart review in community oncology practices (2004-2010). *Curr Med Res Opin.* 2015 Feb;31(2):263-73.
24. Matovina Brko G. Lečenje metastatskog HR+/HER2- karcinoma dojke -podaci iz realne kliničke prakse. (završni rad uže specijalizacije). Univerzitet u Novom Sadu; 2020.
25. Cardoso F, Gennari A. Editorial: Why are guidelines not followed in clinical practice? *Breast.* 2017 Apr;32:245-246.
26. Brufsky AM. Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *Clin Med Insights Oncol.* 2015 Dec 30;9:137-47.
27. Brufsky A, Chen C, Mardekian J, Liu X, McRoy L, Torres MA. Characteristics of MBC patients receiving first-line treatments in the US real-word setting in the era of CDK4/6 inhibitors. Poster presented at: 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2019; San Antonio, TX. Poster P1-19-26.
28. Lewis K, Kurosky S, Last M, Mitra D, Lambert A, Mahtani R. First-line treatment patterns in HR+/HER2- locally advanced or metastatic breast cancer in Europe. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S348-S395. 10.1016/annonc/annonc268.
29. Martin M, Zielinski C, Ruiz-Borrego M, Carrasco E, Turner N, Ciruelos EM, Muñoz M, et al. Palbociclib in combination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal receptor-



positive, human epidermal growth factor 2-negative, aromatase inhibitor-resistant metastatic breast cancer: a phase III randomised controlled trial-PEARL. *Ann Oncol.* 2021 Apr;32(4):488-499.

30. Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, De Laurentiis M, Thomas G, De Placido P, Arpino G, De Placido S, Cristofanilli M, Giordano A, Puglisi F, Pistilli B, Prat A, Del Mastro L, Venturini S, Generali D. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019 Oct;20(10):1360-1369.
31. Savci-Heijink CD, Halfwerk H, Hooijer GK, Horlings HM, Wesseling J, van de Vijver MJ. Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Apr;150(3):547-57.
32. Yardley DA, Nusch A, Yap Y-S, et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) with visceral metastases (mets), including those with liver mets, treated with ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) -3 and -7 trials. Presented at: ASCO20 Virtual Scientific Program; May 29-31, 2020.
33. Turner NC, Finn RS, Martin M, Im SA, DeMichele A, Ettl J, Diéras V, et al. Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases. *Ann Oncol.* 2018 Mar 1;29(3):669-680.
34. Loibl S, Turner NC, Ro J, Cristofanilli M, Iwata H, Im SA, Masuda N, et al. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *Oncologist.* 2017 Sep;22(9):1028-1038.
35. Neven P, Rugo H, Tolaney S, Iwata H, Toi M, Goetz M, Kaufman P, Barriga S, Lin Y, Sledge G. Abemaciclib for pre/perimenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15_suppl, 1002-1002.
36. Park YH, Kim TY, Kim GM, Kang SY, Park IH, Kim JH, Lee KE, et al. Korean Cancer Study Group (KCSG). Palbociclib plus exemestane with gonadotropin-releasing hormone agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (KCSG-BR15-10): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Dec;20(12):1750-1759.