

## DUGOTRAJNE REMISIJE KOD METASTATSKOG RAKA DOJKE

Paula Podolski, Nera Šarić, Martina Bašić Koretić

Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

### Sažetak

Metastatski rak dojke (*metastatic breast cancer* – MBC) heterogena je bolest koju karakterizira širok raspon različitih kliničkih scenarija, od solitarnih metastatskih lezija do difuznog zahvaćanja većeg broja organa. Na temelju pregleda epidemioloških izvješća iz cijeloga svijeta razvidno je kako se preživljenje oboljelih od MBC-a sporo, ali tijekom godina ipak uporno, poboljšava, a rizik za umiranje od MBC-a snižava se svake godine za 1 – 2%. Za navedeni pomak u preživljenju u najvećoj mjeri odgovoran napredak u sustavnom liječenju. No treba napomenuti i kako suvremena dijagnostika omogućuje ranu detekciju metastatske bolesti za koju se pretpostavlja da je osjetljivija na liječenje od kasne, uznapredovale i široko proširene bolesti. U posljednjih deset godina postizanje dugogodišnjih preživljenja u bolesnica s metastatskim rakom dojke ipak je rezultat postizanja dugotrajnih remisija negoli trajnog izlječenja. Time se ta bolest može smatrati i jednim vidom kronične bolesti koja u konačnici ipak utječe na preživljenje.

*Ključne riječi:* rak dojke; metastatska bolest; izlječenje.

### Uvod

Oko 20 – 30% bolesnica s ranim rakom dojke razvit će tijekom života diseminaciju maligne bolesti, a oko 5% svih bolesnica u času postavljanja dijagnoze ima proširenu, metastatsku bolest. U radu *Malmgrem JA i sur.*, gledajući retrospektivno razdoblje 1990. – 2010. godine, ukazuje se na postojanje razlika u prezentaciji preživljenja *de novo* i recidivirajuće metastatske bolesti. Tijekom razdoblja 1990. – 1998., 1999. – 2004. i 2005. – 2010. godine incidencija *de novo* metastatske bolesti konstantna je (3%), a pojavnost metastatske bolesti nakon prethodnog liječenja zbog ranog raka dojke snizila se [18% – 7% ( $p < 0.001$ )] . U *de novo* metastatskoj bolesti nije došlo do promjene u pojavnosti podtipova prema HR i HER2 statusu. No, u *recidivirajućoj* bolesti bilježi se pad zastupljenosti HER2 pozitivne bolesti te porast učestalosti trostruko negativnog metastatskog raka dojke ( $p = 0.049$ ).

Petogodišnje preživljenje u oboljelih od metastatskog raka dojke doseže 20 – 25% (uz medijan preživljenja 16 – 29 mjeseci), pri čemu ih 2 – 5% ima dugogodišnje preživljenje. Usprkos velikom broju bolesnica s metastatskim rakom dojke diljem svijeta, ne postoje sistematični i prospektivni podaci o njihovu preživljenju, a izvor svih informacija uglavnom su retrospektivne institucijske serije, te se rezultati višegodišnjeg praćenja oboljelih od metastatske bolesti iznad 3 ili 5 godina rijetko nalaze u literaturi.

Prema izvješću *MBC Decade Report*, objavljenom ove godine, a koje se odnosi na razdoblje 2005. – 2015. godine, vidljiv je progres u poboljšanju ishoda liječenja, kvaliteti života, ali i općenito u informiranju i prepoznavanju ukupne problematike metastatskog raka dojke. Bolji rezultati preživljenja prisutni su u uvjetima dostupnosti najboljih mogućih terapijskih mogućnosti, a kao i u prethodno spomenutom radu *Malmgrem i sur.*, ističu se bolji rezultati kod *de novo* metastatske bolesti i HER2 pozitivne bolesti.

Cilj liječenja bolesnica s metastatskim rakom dojke jest produženje preživljenja uz postizanje najbolje moguće kvalitete života. Odluka o vrsti, početku i dužini liječenja donosi se individualno za svaku pojedinu bolesnicu. Čimbenici su pri odabiru liječenja: molekularni podtip tumora, dob i menopauzalni status, proširenost bolesti (broj i vrsta metastatskih sijela), dužina slobodnog intervala, pridružene bolesti (komorbiditet), prethodno liječenje (učinkovitost i nuspojave), želja bolesnice i dostupnost liječenja.

### **Je li metastatski rak dojke izlječiva bolest?**

Metastatski rak dojke, prema svojoj definiciji, neizlječiva je bolest, što uglavnom i vrijedi za većinu bolesnica, ali uz rijetke i važne iznimke oboljelih s dugogodišnjim preživljenjem bez znakova bolesti. Premda je riječ o malom broju oboljelih (kako je prethodno navedeno, 2 – 5% od ukupne populacije), postavlja se pitanje: je li moguće u tih bolesnica govoriti o izlječenju? Ako odgovorimo potvrdno, otvara se i sljedeće pitanje: je li moguće stoga i u većem broju oboljelih s diseminiranim rakom dojke postići dugotrajne remisije i izlječenje?

Reći kako je metastatski rak dojke potencijalno izlječiva bolest može zvučati pretenozno s obzirom na to da je riječ o bolesti koja je učestalo tvrdoglavo rezistentna na velik broj različitih terapijskih pokušaja. Prema *Sledgeu G.W.*, postoji nekoliko činjenica koje sugeriraju potencijalnu izlječivost raka dojke (tablica 1). Ako adjuvantno sustavno liječenje može izlječiti mikrometastatsku bolest, pitanje je zašto ista bolesnica koja se liječi istom terapijom za jasno metastatsku bolest nije izlječiva. Jesu li volumen bolesti ili/i njezina biologija granica izvan koje bolesnica postaje inkurabilna? Rezultati kliničke studije CALOR (*Chemotherapy as Adjuvant for locally Recurrent Breast Cancer*) pokazali su kako apliciranje kemoterapije nakon kirurškog zahvata zbog lokoregionalnog povrata bolesti snižava rizik od diseminacije i smrti

od metastatske bolesti, što sugerira kako je barem dio bolesnika izliječen tim pseudoadjuvantnim liječenjem. I ponovo, kao i kod adjuvantnog liječenja, opseg bolesti i biologija bolesti (ER negativne bolesnice imale su veću korist od ER pozitivnih) glavne su odrednice koristi i ishoda liječenja.

Postoji podskupina bolesnica koje su kroz niz godina liječene multiplim linijama liječenja, no podaci koji se osnivaju na kliničkom dokazu njihove učinkovitosti ograničeni su. Riječ je o ukupno malom broju bolesnica koje postižu višegodišnji odgovor na provedeno liječenje (standardno ili pak istraživačke, nove terapije). Terapijska korist koju postižu nedvosmisleno se objašnjava biologijom tumora. Pregledom literature nalazi se niz radova koji sugeriraju kako neke od bolesnica s malim volumenom bolesti (oligometastatska) mogu biti liječene s kurativnim ciljem. Tipičan primjer takve studije jest rad *Kobayashija i sur.* sa 75 bolesnica s oligometastatskom bolesti (definiranom zahvaćanjem 1 – 2 organa metastazama, do pet metastatskih lezija po organu i veličinom lezija do 5 cm) koje su liječene sustavnom terapijom do maksimalnog odgovora te potom i lokalnom terapijom (operacija ili radioterapija) ako je bila moguća i primjerena. Bolesnice s metastatskom bolesti u jednom organu imale su nakon 20 godina praćenja ukupno preživljenje 52%. Dugogodišnje su preživljenje očekivano imale bolesnice koje su postigle kompletan odgovor na kombinirano sustavno i lokalno liječenje. Ti literaturni podaci ipak su međutim manjkavi zbog nedostatka prospektivnog dogovora o kriterijima za lokalnu terapiju i učestalog izostanka dugogodišnjeg praćenja. Stoga ne znamo sa sigurnošću koji će postotak bolesnica liječen takvim pristupom imati dugogodišnje preživljenje. Ono što je u osnovi svim bolesnicama ipak bilo zajedničko jest mali volumen bolesti koji može predstavljati biologiju bolesti ili pak jednostavno samo njezinu „količinu“ – veliki tumori imaju veću šansu za veći broj letalnih mutacija (što znači konstantan broj mutacija po svakom staničnom ciklusu) i više vremena za stvaranje sekundarnih metastatskih mjesta.

**Tablica 1.**

| <b>Potencijalna izlječivost metastatskog raka dojke (G.W. Sledge jr, 2016.)</b>  |
|--|
| Adjuvantno sustavno liječenje eliminira mikrometastatsku bolest  |
| Adjuvantno liječenje nakon izoliranog lokoregionalnog povrata bolesti poboljšava preživljenje  |
| Sustavnim liječenjem (kemoterapija, hormonska terapija i biološka terapija) u dijela bolesnika postiže se dugogodišnje preživljenje                      |
| Liječenjem oligometastatske bolesti kombinacijom sustavne terapije i lokalnog liječenja (kirurgija i radioterapija) postiže se dugogodišnje preživljenje |

## Mogući načini postizanja izlječenja u oboljelih s metastatskim rakom dojke

Postoji nekoliko mogućnosti za koje se pretpostavlja kako bi mogle biti načini postizanja dugogodišnjih remisija, te zajedno predstavljaju područja za buduća istraživanja u svrhu ostvarenja mogućeg izlječenja oboljelih s diseminiranim rakom dojke. Uzimajući u obzir sva dosadašnja znanja o biologiji karcinoma dojke, ne očekuje se da bi se samo izoliranim, pojedinačnim pristupom mogao postići uspjeh u više od jedino malog dijela bolesnica (tablica 2).

Ranije otkrivanje metastatske bolesti poboljšanjem dijagnostike ponovo se razmatra kao jedna od mogućnosti, nakon što su 90-ih godina prošlog stoljeća dvije randomizirane studije pokazale kako rana detekcija povrata bolesti nije pokazala korist za preživljenje (*Rosselli i sur. 1994., GIVIO Investigators 1994.*). Od tada nije provedena nijedna randomizirana studija s ciljem evaluacije učinka bliskog praćenja na preživljenje, a ASCO primjerice od 1997. godine nije promijenio preporuke za praćenje oboljelih s ranim rakom dojke. U osnovi su načini, tehnike i kvaliteta „tehnologije“ praćenja prije dvadeset godina neusporedive s današnjima, a posebice s onima koje će biti na raspolaganju u sljedećih desetak godina. Ovdje se ponovo mogu spomenuti rezultati *CALOR* studije (u kojoj je postojanje lokoregionalnog povrata bilo uzeto kao surogat postojanja metastatske bolesti), koji su pokazali kako primjena „pseudoadjuvantne – kasne adjuvantne“ ili „rane metastatske“ kemoterapije ima potencijalno kurativni učinak (*Aebi i sur. 2014.*). Dijagnostičke mogućnosti otkrivanja submilimetarske bolesti u budućnosti neće međutim biti od koristi ako se istodobno kliničkim studijama ne potvrdi utjecaj na preživljenje oboljelih s ranom metastatskom bolesti.

Rano otkrivanje ne samo mikrometastatske bolesti već i ranih mutacija koje vode rezistenciji na liječenje omogućit će razvoj novih lijekova koji će zaobilaziti mehanizme rezistencije. Mjerenje tumorske cirkulirajuće DNA (ctDNA) već je moguće, no izolirano samo njezino određivanje nije dostatno. *Garcia – Murillas i sur.* u svojem su radu prikazali kako je vrijeme od detekcije ctDNA u cirkulaciji i pojave jasno metastatske bolesti relativno kratko i iznosi oko 8 mjeseci, no ono ključno za ctDNA jest potencijal za određivanje učinkovite terapije metastatske bolesti, a ne vremensko određivanje jasne progresije bolesti. Za sada određivanje ctDNA nije dio standardne kliničke prakse i ne savjetuje se pri ocjeni progresije bolesti i odabira ciljanog liječenja kod uznapredovalog raka dojke.

Bolesnici s izvanredno dobrim odgovorom na liječenje, uglavnom kemoterapijom, koji se u literaturi susreću pod engleskim nazivom *exceptional responders*, a – kako ih definira *National Cancer Institute* (NCI) u SAD-u – iznimno su rijetki. Riječ je o bolesnicima s proširenom malignom bolesti koji imaju izvanredno dobar i dug odgovor na liječenje na koje većina sličnih bolesnika nije odgovorila. Vjeruje se kako bi se analizama tumorskoga tkiva moglo utvrditi postojanje genetičkih i molekularnih promjena koje su u podlozi postignutog terapijskog uspjeha. Odgovor na tu

pretpostavku pokušat će dati istraživačka studija NCI-a *Exceptional Responder Study* (NCT02243592), koja je aktivirana 2014., a uključivanje je završila u studenom 2017. Prikupljeno je više od 100 uzoraka tumorskoga tkiva s ciljem identifikacije novih ili poznatih molekularnih abnormalnosti koje imaju prediktivni značaj za liječenje. Studija ima i neobavezni dio prikupljanja podataka o bolesnicima s obzirom na istodobnu primjenu komplementarnog i alternativnog liječenja, promjene načina života i dodatnog komorbiditeta, što bi sve moglo pomoći u razjašnjavanju izvanrednog terapijskog uspjeha. Rak dojke pokazuje značajan stupanj genomičke heterogenosti. *Stephens PJ i sur.* u svojem su radu prikazali rezultate genomičke analize 100 primarnih tumora dojke te su pokazali kako je u samo 28% tumora bila prisutna pojedinačna mutacija, a u nekih tumora bila je riječ o šest ili više mutacija, pri čemu su dodatno i metastaze raka dojke genetički različite od primarnih tumora. U pokušajima rane detekcije genomičkih lezija i generiranju većeg broja *exceptional responders* među oboljelima od metastatskog raka dojke, otegotna je okolnost činjenica kako je metastatski rak dojke genomički „mudar tumor“ (engl. *smart tumor*) koji je tijekom razvoja akumulirao velik broj mutacija, što ga čini predodređenim za rezistenciju na lijekove (MDR).

Imunoterapija je moguć način liječenja i postizanja dugogodišnjeg preživljenja u genomički mudrih tumora kao što je rak dojke. Primjena inhibitora tzv. kontrolnih točaka imunološkog sustava (engl. *checkpoint inhibitors*), kao što su anti PD-1/PD-L1 (engl. *programmed cell death protein-1*) i anti CTLA4 (engl. *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*) antitijela u oboljelih s uznapredovalim trostruko negativnim rakom dojke koje imaju obilan kronični limfocitni infiltrat u stromi pokazuje obećavajuće rezultate. Prognostički značaj prisutnosti tumor-infiltrirajućih limfocita u patohistološkom nalazu ranog raka dojke snažan je pokazatelj ishoda, što sugerira kako se mi već oslanjamo na imunološki sustav u procjeni terapijskog učinka čak i u odsutnosti liječenja koje se temelji na imunoterapiji.

**Tablica 2.**

| <b>Područja istraživanja postizanja <i>izlječivosti</i> metastatskog raka dojke</b>      |
|--|
| Ranije otkrivanje metastatske bolesti novim tehnologijama                                |
| Rano otkrivanje tumorske ctDNA   |
| Bolesnici s iznimno dobrim odgovorom na liječenje (engl. <i>exceptional responders</i> ) |
| Imunoterapijski pristup  |

### **Dužina liječenja oboljelih s metastatskim rakom dojke**

Ishodi liječenja oboljelih s metastatskim rakom dojke tijekom godina su se poboljšali, što je u najvećoj mjeri posljedica razvoja, dostupnosti i široke primjene mo-

dernog sustavnog liječenja. U oboljelih u kojih se postižu dobri odgovori na liječenje, kompletne remisije, zasada još uvijek nije poznato niti jasno definirano koliko je optimalno trajanje terapije „održavanja“. Liječenje se preporučuje dokle je god terapijski indeks pozitivan: do progresije bolesti ili postizanja najboljeg odgovora, a prekid liječenja kod razvoja neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti.

Odluka o dužini liječenja mora biti uravnotežena između postignutog učinka, razvoja toksičnosti, ev. logističkih problema i cijene koštanja. S druge strane, nakon razvoja progresije na liječenje tzv. prve, druge ili treće linije, odluka o nastavku liječenja postaje složenijom, individualizira se i prilikom odluke u obzir se uzima niz osobitosti bolesti i oboljele osobe. Za sada „optimalno“ liječenje metastatskog raka dojke, shvaćenog kao kronična bolest, označava primjenu svih mogućih učinkovitih terapijskih linija, ordiniranih sekvencijalno ili konkomitantno.

## **HER2 pozitivna bolest**

Uvođenjem ciljane anti HER2 terapije prognoza oboljelih s metastatskim HER2 pozitivnim rakom dojke radikalno se promijenila. Medijan preživljenja udvostručio se, od kraće od 2 godine u 2001. godini (prije uvođenja trastuzumaba) do duže od 4 godine u 2017. godini. Sadašnji konsenzus liječenja uključuje tzv. horizontalnu dualnu blokadu (trastuzumab + pertuzumab) uz taksane u prvoj liniji (postižu preživljenje od 56,5 mjeseci), primjenu T-DM1 u drugoj liniji (u usporedbi s lapatinibom i kapecitabinom postiže ukupno preživljenje od 30,9 mjeseci) i dodavanje lapatiniba u kasnijim linijama liječenja, moguće u kombinaciji s drugom anti HER2 terapijom (kombinacija trastuzumaba i lapatiniba poboljšava preživljenje za 4,5 mjeseci). Još uvijek ne postoji suglasje o optimalnom trajanju terapije održavanja trastuzumabom u prvoj liniji liječenja u odabranoj podskupini bolesnika nakon postizanja vremenski duge kompletne remisije. U dijela bolesnika može se razmotriti indikacija za prekid anti HER2 liječenja nakon održavanja višegodišnje remisije, pogotovo ako je moguće u slučaju progresije bolesti ponovno uključiti anti HER2 liječenje. Ne postoje rezultati randomiziranih kliničkih studija koji bi opravdali prekidanje terapije, a osim toga reindukcija lijeka nosi rizik za razvoj rezistencije, te reindukcija istog anti-HER2 liječenja u dijelu zemalja nije moguća. Što se tiče dužine primjene pertuzumaba uz trastuzumab, savjetuje se primjena također do progresije bolesti, što je duže moguće, do barem 3 godine ili do pojave toksičnosti (proljevi).

## **Hormonski ovisna bolest**

Hormonsko liječenje glavno je uporište učinkovitog i minimalno toksičnog liječenja bolesnica s hormon-receptor (HR) pozitivnim metastatskim rakom dojke, osim u slučajevima hormonske rezistencije ili izrazito progresivne bolesti. Ako bolest nije opsežna i/ili simptomatska na način da ugrožava život bolesnice te nije potreban brz



terapijski učinak, potrebno je najprije iskoristiti mogućnosti hormonskog liječenja, a tek potom eventualno indicirati kemoterapijsko liječenje. Bolesnice se mogu liječiti u prvoj liniji nesteroidnim ili steroidnim aromataznim inhibitorima (AI) treće generacije ili fulvestrantom. Nakon progresije na prvu liniju liječenja, u drugoj i trećoj liniji mogu se sekvencijski primijeniti ostali lijekovi koji nisu prethodno primijenjeni. Do sada su rezultati medijana preživljenja HR poz. i HER2 neg. metastatskog raka dojke iznosili između 16 i 26 mjeseci. Uvođenje nove skupine lijekove, CDK4-6 inhibitora u kombinaciji s AI i fulvestrantom u prvoj (PFS = 25 mjeseci) i drugoj (PFS = 9 mjeseci) liniji liječenja, donijelo je statistički značajnu korist za poboljšanje preživljenja bez znakova progresije (u prvoj liniji za 10 mjeseci; u drugoj liniji za 6 – 7 mjeseci), dok rezultate ukupnog preživljenja još uvijek nemamo. Nakon što se primjenom hormonskog liječenja metastatskog raka dojke postigne remisija, odnosno stabilizacija bolesti, daljnja primjena hormonskog liječenja savjetuje se do progresije bolesti. Iako je riječ o ukupno niskotoksičnoj terapiji, s obzirom na moguć razvoj nuspojava, bolesnicama se mogu ponuditi (kao i u adjuvantnom liječenju) kraća razdoblja prekida liječenja (engl. *drug holidays*).

Kod dijela bolesnica s HR pozitivnom bolešću, nakon provedenog kemoterapijskog liječenja, liječenje se može nastaviti hormonskom terapijom kao terapijom „održavanja“, koja dodatno produžuje razdoblje bez znakova bolesti, a za što postoji osnova u rezultatima retrospektivnih studija *Bertelija i sur.* (2005.) i *Lim i sur.* (2013.). Medijan preživljenja do progresije iznosio je 14,4 – 18,5 mjeseci nakon prethodne kemoterapije (prve ili druge linije). *Chen i sur.* (2016.) objavili su rezultate svoje retrospektivne analize liječenja bolesnica s hormonski ovisnom metastatskom bolesti, koje su, nakon inicijalnog liječenja monokemoterapijom kapecitabinom i stabilizacije bolesti, nastavljale liječenje kapecitabinom ili hormonskom terapijom (jedan od AI ili fulvestrant). Nakon medijana praćenja od 43 mjeseca, podskupina koja je uzimala hormonsku terapiju imala je statistički značajno dulje razdoblje do progresije bolesti (13 vs. 8 mjeseci) neovisno o dobi, općem stanju, ekstenzivnosti diseminacije, uz održanu, bolju kvalitetu života.

Tek ćemo u budućnosti dobiti odgovore na pitanje optimalne sekvencije hormonskog liječenja, njezine kombinacije s kemoterapijom i liječenja nakon progresije na CDK4-6 inhibitore.

## Kemoterapijsko liječenje

Zbog kemosenzitivnosti raka dojke, većina bolesnica s diseminiranom bolesti bit će liječena kemoterapijom, inicijalno u slučaju hormonski neovisne bolesti ili nakon progresije bolesti na hormonsko liječenje u slučaju HR pozitivne bolesti. Sekvencijalna monokemoterapija i kombinacijska, konkomitantna polikemoterapija razumne su terapijske mogućnosti u liječenju oboljelih, ali – prema dosadašnjim iskustvima – prednost ipak treba dati monokemoterapijskom liječenju, dok kombinacijsku ke-

moterapiju treba ordinirati u bolesnica s brzom kliničkom progresijom, visceralnom krizom ili u situacijama gdje treba postići brzu kontrolu simptoma i bolesti. Primjena metronomne kemoterapije može se razmotriti u bolesnica u kojih nije potreban brz klinički odgovor. Uobičajeno je apliciranje pojedinih kemoterapijskih režima do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Što definirati kao neprihvatljivo, može se samo uz dobru komunikaciju s bolesnicom. Ne postoje adekvatni podaci o optimalnom trajanju i broju kemoterapijskih ciklusa već odluku treba osnivati na individualnom odgovoru na liječenje, podnošljivosti i izboru liječnika. Zbog nepostojanja dokaza za razliku u ukupnom preživljenju, NCCN u svojim smjernicama navodi kako odluku o ordiniranju dužeg ili kraćeg kemoterapijskog liječenja treba uskladiti sa štetnim učincima kemoterapije na ukupnu kvalitetu života. *Gennari A. i sur.* (2011.) objavljuju sistematski pregled i metaanalizu postojećih randomiziranih kliničkih studija kako bi se evaluirao učinak trajanja kemoterapijskog liječenja prve linije na ukupno preživljenje (OS) i preživljenje bez znakova progresije bolesti (PFS). Duže kemoterapijsko liječenje povezano je sa statistički značajnim sniženjem šanse za umiranje za 9% i 36%-tnom redukcijom rizika za progresiju bolesti u usporedbi s kraćim kemoterapijskim protokolima (liječenje do progresije bolesti vs. liječenje do postizanja stabilizacije bolesti). Očekivano bolji učinak na PFS negoli na OS može se pripisati selekciji kemoterapijski rezistentnih klonova stanica dužom administracijom kemoterapije i sniženom osjetljivosti na drugolinijsko liječenje, s posljedično kraćim preživljenjem nakon progresije. Ti su rezultati potvrdili izvješće *Stocklera i sur.* (2003.) prema kojem duže kemoterapijsko liječenje dovodi do produženja medijana preživljenja za 23%.

Iz pregleda literature vidljivo je da za sada ne postoji usporedba rezultata ukupnog preživljenja u slučaju nastavka kemoterapijskog liječenja (drugom ili trećom linijom) s neliječenjem. Stoga ne postoji znanstveni dokaz da je kemoterapijsko liječenje u trećoj, četvrtoj ili petoj liniji poboljšalo preživljenje u usporedbi s palijativnim liječenjem. Odgovor na pitanje o broju linija liječenja traži daljnja istraživanja kroz prospektivne, visokokvalitetne kliničke studije, koje će iznjedrili nove prognostičke i prediktivne pokazatelje osjetljivosti na kemoterapijsko liječenje.

## Zaključak

Ukupni scenarij liječenja oboljelih s metastatskim rakom dojke mijenja se, od nastojanja za poboljšanje preživljenja prema stabilizaciji bolesti i potencijalnom izlječenju. Multidisciplinarnim pristupom u planiranju dijagnostičkih postupaka i liječenja bolesnici s proširenom bolesti dobivaju najvišu moguću razinu zbrinjavanja i postižu najbolje ishode liječenja. Takav pristup s kurativnom namjerom primjeren je za dio oboljelih s ograničenom metastatskom bolesti, a koji čine samo 1 – 3% od ukupne populacije oboljelih.



Usprkos postojanju nekoliko uspješnih linija liječenja u metastatskoj hormonski ovisnoj i HER2 pozitivnoj bolesti, neminovni su razvoj rezistencije i progresija. Želja za prevođenje hormonski ovisne i HER2 pozitivne metastatske bolesti u kroničnu bolest otvara i pitanja o podnošljivosti liječenja te spremnosti bolesnika na dugogodišnje liječenje uz, naravno, i cijenu koštanja. Preživljenje bolesnica s TNBC-om među najnižima je unutar svih podtipova, tako da je potreba za novim terapijskim mogućnostima i inicijativama za tu podskupinu bolesnica jedan od prioriteta u zbrinjavanju oboljelih od metastatskog raka dojke.

Zaključno možemo reći kako je u budućnosti cilj prevesti metastatski rak dojke u kroničnu bolest s kojom se umire, a ne od koje se umire. Buduća istraživanja metastatskog raka dojke imaju pred sobom niz izazova. Trebaju biti usmjerena na daljnje razumijevanje nastanka metastatske bolesti (genomika, molekularna testiranja, imunološko profiliranje), istraživanja specifičnih podtipova MBC populacije (kao što su oboljeli s oligometastatskom bolesti, starije žene, muškarci, TNBC), razvoj novih ciljanih terapija i načina optimalnog sekvencioniranja terapije te uvođenje inovacija u načine vođenja kliničkih studija.

## Literatura

- [1] CARDOSO F, SENKUS E, COSTA A, i sur. 4<sup>th</sup> ESO-ESMO International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4) *Ann Oncol* 2018;29:1634-57.
- [2] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer, Version 1.2018. Dostupno na: [http://www.nccn.org/professionls/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionls/physician_gls/PDF/breast.pdf). Datum pristupa podacima 18.8.2018.
- [3] PAGANI O, SENKUS E, WOOD W, i sur. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010;102(7):456-63.
- [4] LU J, STEEG PS, PRICE JE, i sur. Breast cancer metastasis: challenges and opportunities. *Cancer Res* 2009; 69:4951-3.
- [5] DOGAN S, DIECI MV, GOUBAR A, ARNEDOS M, DELALOGUE S, ANDRE F. Landscape and evolution of therapeutic research for breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138:319-24.
- [6] RAPHAEL J, VERMA S. Overall survival (OS) endpoint: an incomplete evaluation of metastatic breast cancer (MBC) treatment outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2015;150:473-8.
- [7] DI LASCIO S, PAGANI O. Oligometastatic breast cancer: a shift from palliative to potentially curative treatment? *Breast Care* 2014; 9:7-14.
- [8] DI LASCIO S, PAGANI O. Is it time to address survivorship in advanced breast cancer? A review article. *Breast* 2017;31:167-72.
- ww[9] AEBI S, GELBER S, ANDERSON SJ, i sur. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): A randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15:156 – 63.
- [10] TOBIN NP, HARRELL JC, LOVROT J, i sur. for the TEX Trialists Group. Molecular subtype and tumor characteristics of breast cancer metastases as assessed by gene expression significantly influence patient post-relapse survival. *Ann Oncol* 2015;26:81-8.

- 11) DOGAN S, ANDRE F, ARNELOS M. Issues in clinical research for metastatic breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2013;25:625-9.
- 12) LOBBEZOO DJA, VAN KAMPEN RJW, VOOGD AC, i sur. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2013;141:507-14.
- 13) SANTA-MARIA CA, GRADISHAR WJ. Changing treatment paradigms in metastatic breast cancer: Lessons learned. *JAMA Oncol* 2015;1:528- 34.
- 14) ZARDAVAS D, MAETENS M, IRRTHUM A, i sur. The AURORA initiative for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2014;111: 1881-7.
- 15) VERMA S, MCLEOD D, BATIST G, ROBIDOUX A, MARTINS IRS, MACKEY JR. In the end what matters most? A review of clinical endpoints in advanced breast cancer. *Oncologist* 2011;16:25-35.
- 16) MALMGREN JA, MAYER M, ATWOOD MK, KAPLAN HG. Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990-2010. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167:579-90.
- 17) WITZEL I, MULLER W, ABENHARDT W, i sur. Long-term tumor remission under trastuzumab treatment for HER2 positive metastatic breast cancer – results from the HER-OS patient registry. *BMC Cancer* 2014;14:806- 13.
- 18) CANTINI L, PISTELLI M, SAVINI A, i sur. Long-responders to anti-HER2 therapies: A case report and review of the literature. *Molecular and Clinical Oncology*. 2018;8:147-52.
- 19) GENNARI A, STOCKLER M, PUNTONI M, i sur. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29:2144–9.
- 20) PALUMBO R, SOTTOTETTI F, RICCARDI A, i sur. Wich patients with metastatic breast cancer benefit form subsequent lines of treatment? An update ofr clinicians. *Ther Adv Med Oncol* 2013;5:334 – 50.