

LIJEČENJE TROSTRUKO NEGATIVNOG RAKA DOJKE – TRENUTNI STANDARD LIJEČENJA I NADOLAZEĆI LIJEKOVI

Eduard Vrdoljak*, Marija Ban*

*Klinika za onkologiju i radioterapiju, KBC Split
Katedra za kliničku onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Sažetak

Na trostruko negativni rak dojke otpada oko 15% raka dojke. Karakterizira ga agresivna biologija bolesti i posljedično lošija prognoza. S druge strane, jedini standardni modalitet sistemskog liječenja jest kemoterapija. Kao takav, trostruko negativni rak dojke izazov je u smislu trenutnog liječenja i daljnjih istraživanja. U ovom radu prikazani su standardi liječenja te rezultati kliničkih studija lijekova koji će se u budućnosti potencijalno primjenjivati u liječenju trostruko negativnog raka dojke.

Ključne riječi: trostruko negativni rak dojke; kemoterapija; biološki lijekovi.

UVOD

Rak dojke najčešći je rak u žena u svijetu. Posljednjih nekoliko desetljeća stopa smrtnosti od raka dojke općenito se smanjuje, a sve zbog različitih mjera poput probira, rane dijagnostike i, što je najvažnije, napretka u onkološkom liječenju, prije svega napretka u hormonskom i anti HER2 ciljnom liječenju [1].

Brojni patohistološki i klinički parametri utječu na prognozu i predikciju ishoda liječenja. To su primjerice dob bolesnice, veličina tumora, zahvaćenost limfnih čvorova pazuha, limfovaskularna invazija, histološki gradus, status hormonskih receptora (estrogenskih i progesteronskih) i HER 2 status tumora [2].

Skupina tumora u kojih nisu eksprimirani estrogenski i progesteronski receptori ni HER2 definiraju se kao tzv. trostruko negativni tumori dojke (engl. *triple negative breast cancer*, TNBC) [3]. Na TNBC tumore otpada oko 15% svih zloćudnih tumora dojke [4]. Uglavnom se radi o tumorima visokog gradusa, češće pojavnosti u mladih

bolesnica i u populaciji afroameričkih žena. Biološka agresivnost tih tumora očituje se u znatno češćoj pojavi udaljenih presadnica, poglavito visceralnih presadnica, te u znatno kraćem ukupnom preživljenju u odnosu na ostale bolesnice s rakom dojke [4]. Medijan preživljenja u metastatskom TNBC-u znatno je kraći u odnosu na ostale podskupine [5]. Osnova liječenja TNBC-a jest kemoterapija [6-9].

Zbog svega navedenog te zbog činjenice da još uvijek nedostaju prave biološke mete i ciljani biološki lijekovi u TNBC-u, liječenje navedene bolesti izazov je u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Isto tako, veoma je važno područje istraživanja.

U ovom radu prikazat će se standardi u liječenju TNBC-a s osvrtom na novija klinička ispitivanja i novije nadolazeće lijekove.

BIOLOGIJA TROSTRUKO NEGATIVNOG RAKA DOJKE

Kao što je navedeno, TNBC je imunohistokemijska dijagnoza: odsutnost estrogenskih (ER) i progesteronskih receptora (PR) te HER 2 receptora i izražena ekspresija gena koji se otkriju u bazalnim i mioepitelnim stanicama normalne dojke [3,9]. Tumori u BRCA1 nositelja imaju sličnosti s tim tumorima. Prema ekspresiji gena, na temelju genskog profiliranja mikrotehnologijom DNA, TNBC je jedan od pet intrinzičnih tipova, tzv. *basal-like tumor* (odsutnost ER, PR i HER2 receptora). Međutim, dokazano je da je TNBC heterogena skupina tumora, koja se samo djelomično preklapa s tzv. *basal-like* tumorima dojke. Može se reći da svi TNBC-ovi nisu tzv. *basal-like* tumori ni obrnuto. Za 80% TNBC-ova možemo reći da su tzv. *basal-like* tumori [9,10]. Daljnja analiza ekspresije gena dovela je do potklasifikacije TNBC-a, koja se sastoji od šest oblika TNBC-a, a to su: dva tzv. *basal-like* oblika (BL1 i BL2), imunomodulirajući tip, mezenhimalni tip i mezenhimalni tip nalik na tzv. *stem cell* (klaudin niski tumori, izraženi biljezi epitelno-mezenhimne diferencijacije) te luminalni androgen pozitivni [8,9].

Oblici tzv. *basal-like* tipa, kojemu je to i glavni fenotip, često se ponašaju sličnije ER pozitivnim tumorima u smislu sklonosti lokalnom recidivu (10). S druge strane, i TNBC i *basal-like*, za razliku od ostalih podskupina raka dojke, skloniji su metastaziranju u parenhimne organe, prije svega u pluća i mozak, ali su zato znatno manje skloni metastaziranju u kosti [9-11].

Ti tumori često se dijagnosticiraju kao veći u odnosu na ostale podskupine, češće su visokog gradusa i uglavnom pripadaju nespecificiranom invazivnom raku dojke. Veličina samog tumora manje je povezana s prognozom bolesti. Zbog svojeg brzog rasta, najučestaliji su oblik tzv. intervalnih karcinoma (tumori nastali između dva redovita mamografska pregleda) [9].

Međutim, unutar TNBC-a postoje posebni oblici poput medularnog, metaplastičnog, sekretornog, adenoid cističnog, invazivnog lobularnog karcinoma, apokrinog/histiocitnog karcinoma i karcinoma koji izrasta iz mikroglandularne adeno-

ze [6]. Prepoznavanje tih posebnih oblika važno je jer su neki od njih povezani sa znatno boljom prognozom i indolentnim kliničkim tijekom. Takvi su indolentniji TNBC-ovi primjerice adenoid cistični i sekretorni karcinom. Za njih je karakteristično da imaju relativno jednostavan genom i specifične kromosomske translokacije koje rezultiraju nastajanjem kimeričkih fuzijskih gena [12]. Primjerice, u adenoid cističnih karcinoma opisani su fuzijski geni ETV6-NTRK3 i MYB-NFIB. Medularni TNBC, unatoč svojim histološkim obilježjima (visoka proliferativna aktivnost, slabo diferencirani tumori), često ima dobru prognozu. Primjerice metaplastični TNBC visokog gradusa rezistentan je na kemoterapiju i ima lošu prognozu, dok metaplastični TNBC niskog gradusa ima znatno bolju prognozu [12].

TNBC ima općenito lošiju prognozu u odnosu na ostale podtipove raka dojke. Krivulje preživljenja TNBC-a pokazuju znatan pad tijekom prvih 3 – 5 godina nakon dijagnoze, ali vjerojatnost povrata bolesti nakon tog vremena znatno je manja [10].

LIJEČENJE TROSTRUKO NEGATIVNOG RAKA DOJKE

Liječenje TNBC-a izazov je – s jedne strane zbog agresivnosti same bolesti i lošije prognoze, a s druge zbog manjka terapijskih opcija; neučinkovitosti hormonske i anti HER terapije te nedostataka novijih bioloških lijekova. Osim toga, danas većina bolesnica s TNBC-om adjuvantno dobije kemoterapiju koja uključuje kombinaciju antraciklina i taksana, što dodatno sužuje izbor citostatika u liječenju metastatske bolesti, poglavito ako se diseminacija bolesti dogodila unutar godine dana od završetka adjuvantnog liječenja. Kao što je već navedeno, osnova sustavnog liječenja TNBC-a jest kemoterapija. Nažalost, za sada ne postoje posebno definirani kemoterapijski protokoli za liječenje baš navedene podskupine nego se primjenjuju standardni protokoli.

Neoadjuvantno liječenje TNBC-a

U novije vrijeme sve se više pozornosti pridaje neoadjuvantnoj kemoterapiji raka dojke općenito, pa tako i u slučaju TNBC-a. Jedna od važnijih prednosti jest direktno ispitivanje osjetljivosti *in vivo* u svake bolesnice individualno. Potpun patološki odgovor (engl. *pathologic complete response* – pCR) izravno je povezan s ishodom bolesti, te bolesnice u kojih se postigne imaju znatno bolju prognozu u odnosu na one u kojih se ne postigne. Određeni udio TNBC-a jako je kemosenzitivnan. Stope pCR-a u TNBC-u u odnosu na ostale podskupine prikazane su u tablici 1. Stope pCR-a se, prema rezultatima različitih neoadjuvantnih studija, kreću od 12% pri primjeni monokemoterapije, a za polikemoterapiju kreću se 27 – 65% [13-19].

Tablica 1. Patološki potpuni odgovor (pCR) u TNBC-u u odnosu na ostale podtipove raka dojke

Referenca	Godina	N	Kemoterapijski protokol	pCR (%)	
				TNBC	Ne-TNBC
Liedetke i sur (13)	2008.	255	FAC-P	22	11
Chappuis i sur (14)	2002.	9	FEC q3 tj.x3-4	44	4
Skryptova i sur (16)	2011.	15	ACC*	29,4	0
Rouzier i sur (17)	2005.	82	P-FAC	45	6
Von Minkwitz (19)	2012.	542	Antraciklin/taksan	34	24
Silver R (20)	2011.	28	Cisplatina	21	/
Sikov (21)	2010.	12	Taksan/karboplatina	67	12
Chen (22)	2009.	24	Taksan/karboplatina	33	/
Kern (23)	2010.	13	Taksan/karboplatina	77	/
Roy (24)	2010.	9	Taksan/karboplatina	44	/
Chang (25)	2008.	11	Taksan/karboplatina	55	/
Von Minkwitz (26)	2014.	352	Antraciklin/taksan +/-bevacizumab +/- karboplatina	38 bez karbo vs 58 s karbo, Bevacizumab nije značajno	
Sikov VM (27)	2014.	433	Antraciklin/taksan +/-bevacizumab +/- karboplatina	41 bez karbo vs 54 s karbo, bevacizumab nije značajno	

* ACC (adriamicin, ciklofosamid, kapecitabin)

Danas većina bolesnica s TNBC-om neoadjuvantno primi kemoterapiju koja uključuje kombinaciju antraciklina i taksana. Preporučuje se da se cijela predviđena kemoterapija ordinira prije operacije. Zbog fenotipske i molekularne sličnosti TNBC-a s BRCA 1 povezanim karcinomima, za koje se zna da su osjetljivi na platinu, navedeni lijekovi najviše su istraživani [2,9]. Spojevi platine uzrokuju unutarlančane i međulančane lomove u lancima DNA, sprečavaju formiranje replikacijskih rašlji i uzrokuju dvostruke lomove DNA te onemogućuju replikaciju DNA. Poznato je da disfunkcija BRCA 1 gena i proteina koje taj gen kodira dovodi do poremećaja popravljanja DNA i na takav način, kombinacijom djelovanja platine i intrinzičnog poremećaja popravljanja DNA u BRCA 1 mutiranih tumora, dolazi do smrti tumorskih stanica [2,9]. Provedene su brojne studije koje ispituju neoadjuvantno djelovanje platine u TNBC-u s pCR-om 21 – 83% [9]. Osvrnut ćemo se na njemačku studiju faze II, GeparSixto (GBG 66), unutar koje je podskupina od 315 bolesnica s lokalno uznapredovalim TNBC-om primala neoadjuvantnu kemoterapiju [26]. Primale su paklitaksel, pegilirani liposomalni doksorubicin i bevacizumab te su u jednoj grani studije bolesnice primile i karboplatinu. Dodatak karboplatine povećao je stopu

pCR-a s 38% na 59% [26]. Nedavno su objavljeni i rezultati preživljenja bez pojave bolesti (engl. *disease free survival* – DFS) koji su pokazali da dodatak karboplatine u bolesnica s TNBC-om donosi značajnu dobit u trogodišnjem DFS-u (76,1% vs 85,8%, $P = 0,0350$, HR:0.56 (95%CI:0.33-0.56) [26].

U randomiziranoj studiji faze II, CALGB 40603, 443 bolesnice sa stadijem II i III TNBC-a primale su standardnu neoadjuvantnu kemoterapiju s antraciklinima i taksanima s bevacizumabom ili bez njega te s karboplatinom ili bez nje [27]. U usporedbi sa standardnom kemoterapijom, primjena karboplatine donijela je povećanje stope pCR-a (s 41% na 54%, OR:1.71, $P = 0,00029$). Dodatak bevacizumaba donio je numerički, ali ne i statistički značajno veću stopu pCR-a (44% vs 52%, $P = 0,057$) [27]. U toj studiji te u GeparSixto studiji dodatak karboplatine i/ili bevacizumaba donio je povećanu učestalost neželjenih posljedica. Neutropenija i trombocitopenija bile su učestalije u skupini koja je primila karboplatinu. Hipertenzija i postoperativne komplikacije bile su učestalije u skupini s bevacizumabom [26,27].

Iako su rezultati randomiziranih studija pokazali da dodatak karboplatine standardnoj neoadjuvantnoj kemoterapiji antraciklinima i taksanima znatno povećava stopu pCR-a, dobit u smislu dugotrajnijih mjera ishoda poput DFS-a i ukupnog preživljenja (engl. *overall survival* – OS) još nisu dovoljno poznate [6]. Stoga važeće stručne smjernice za sada još uvijek dodatak karboplatine neoadjuvantnoj kemoterapiji u TNBC-u ne preporučuju izvan kliničkih studija [6]. Sada se u neoadjuvantnom liječenju istražuje dodatak i PARP inhibitora (veliparib) kemoterapiji koja uključuje AC-T i karboplatinu. Očekuju se rezultati NSABP B56 studije.

Sve dublje poznavanje molekularne biologije TNBC-a omogućilo je i razvoj novih meta u liječenju. Tako je u studiji I-SPY2, među ostalim biološkim lijekovima, ispitivan i oralni inhibitor AKT, koji posljedično blokira PI3 kinazni put, koji je inače prekomjerno aktivan u TNBC-u. Radi se o molekuli MK-2206. TNBC bolesnice bile su randomizirane za primanje AC-T kemoterapije +/-MK-2206. Devedeset i tri bolesnice primile su MK-2206+paklitaksel/AC, a 59 samo paklitaksel/AC. Pokazalo se da dodatak MK-2206 povećava stopu pCR-a s 22% na 40% [28].

Adjuvantno liječenje TNBC-a

Kao što je već navedeno, ne postoje posebne smjernice ni za adjuvantno liječenje TNBC kemoterapijom [6,29]. Kao što je ranije u ovom radu navedeno, pCR je najvažnija prognostička mjera ishoda u neoadjuvantnom liječenju. Poznato je da je prognoza za bolesnice koje nisu dosegle pCR te koje nakon operacije imaju rezidualnu bolest bitno lošija. Radi poboljšanja ishoda takvih bolesnica, proučava se dodatak adjuvantne kemoterapije. U tom kontekstu vrijedno je spomenuti CREATE X studiju [30]. Radi se o studiji faze III kojoj je cilj bio utvrditi pridonosi li dodatak adjuvantno primijenjenog kapecitabina poboljšanju DFS-a i OS-a u HER2 negativnih tumora. Pacijentice ($n = 910$) bile su nakon operativnog zahvata randomizirane za primanje

kapecitabina ili za opservaciju. Ako su bile hormon ovisne, primale su hormonsku terapiju. Na ukupnoj studijskoj populaciji pokazalo se da dodatak kapecitabina donosi dobit u petogodišnjem DFS-u (67,7% vs 74,1%, $p = 0,0243$, HR:0,70, 95%CI(0,53 – 0,93)) i petogodišnjem OS-u (93,9% vs 89,2%, $p < 0,01$, HR:0,69, 95%CI(0,40 – 0,92)). Dodatak kapecitabina u podskupini bolesnica s TNBC-om rizik od povrata bolesti smanjuje za 42% (HR:0,58, 95%CI(0,39 – 0,87)) [30]. Jasno, da bi rezultati te kliničke studije našli svoju primjenu u svakodnevnom radu, potrebne su daljnje analize.

Ove je godine na kongresu Američkog društva za kliničku onkologiju (engl. *American Society of Clinical Oncology*, ASCO) prezentirana analiza ABC (engl. *adjuvant breast cancer*) studija u kojima se pokušalo odgovoriti na pitanje mogu li se kod HER 2 negativnih visokorizičnih bolesnica izostaviti antraciklini s obzirom na njihovu toksičnost. Analiza je obuhvatila 4.156 bolesnica, od kojih je 41% imalo negativne limfne čvorove aksile. Docetaksel/ciklofosfamid (TC) nije bio učinkovit kao AC/T, HR za DFS bio je 1,23 ($P = 0,04$ za superiornost). Dakle za 23% povećao se rizik povrata pri adjuvantnoj primjeni TC protokola. Kao što je i očekivano, najveću korist od antraciklina imale su TNBC bolesnice i one s više pozitivnih limfnih čvorova. Za sada se ne može reći da se antraciklini mogu zaobići u adjuvantnom liječenju TNBC-a [31].

Liječenje metastatskog TNBC-a

Poznato je da je metastatski TNBC sklon agresivnijem tijeku bolesti i pojavi visceralnih presadnica. Osnova sustavnog liječenja jest kemoterapija. Kao i kod ostalih oblika raka dojke, kemoterapija se može primijeniti kao polikemoterapija, osobito u bolesnica s agresivnim tijekom, visceralnom krizom ili ako to njihovo opće stanje dozvoljava. Inače preferencijalno se primjenjuje sekvencijska kemoterapija, vodeći računa o dobi, općem stanju bolesnice, komorbiditetima, količini i brzini progresije same bolesti, o tome je li se bolest inicijalno prezentirala kao metastatska; o vremenu proteklom od završetka adjuvantnog liječenja te o lijekovima koji su tada primijenjeni [6]. Primjenjuju se taksani (paklitaksel i docetaksel te albumin vezani paklitaksel), antraciklini (epirubicin, doksorubicin), kapecitabin, gemcitabin, vinorelbin te stariji protokoli poput 2M i 3M. U novije vrijeme tu su epotilon i eribulin [6]. Stope odgovora te vrijeme do progresije bolesti u principu su nešto veći kod polikemoterapije u odnosu na monokemoterapiju, ali se ti rezultati, nažalost, ne preslikavaju na OS [6]. Isto tako toksičnost je izraženija kod polikemoterapije [4,32,33].

Od novijih citostatika vrijedno je spomenuti epotilon, koji je ispitivan u bolesnica s metastatskim HER2 negativnim rakom dojke koje su razvile progresiju bolesti tijekom liječenja antraciklinima i taksanima [32]. Ukupno 1.221 bolesnica randomizirana je u omjeru 1 : 1 na kapecitabin ili kapecitabin u kombinaciji s epotilonom. Nije bilo razlike u OS-u (mOS 16,4 vs 15,6 mjeseci; HR:0,9; 95% CI (0,78 – 1,03); $P =$

0,1162). Dodatak epotilona donio je dva mjeseca dobiti u PFS-u (6,2 vs 4,2 mjeseca; HR:0,79; P = 0,0005). Analizom podskupine TNBC-a pokazana je dobit u PFS-u (HR:0,64, 95%CI (0,48 – 0,84) [32].

Isto tako eribulin je ispitivan u uznapredovalom raku dojke nakon progresije bolesti na antracikline i taksane u studiji faze III koja je randomizirala 1.002 bolesnice na primanje kapecitabina, odnosno eribulina [33]. Nije pokazana razlika u učinkovitosti na OS (15,9 vs 14,5 mjeseci, HR:0,88, 95%CI (0,77 – 1,00), P = 0,056) kao ni na PFS (4,1 vs 4,2 mjeseca, HR:1,07, 95%CI (0,93 – 1,25), P = 0,30). Međutim u podskupini TNBC bolesnica zabilježen je dodatak u OS-u od tri mjeseca (15,9 vs 13,5 mjeseci, HR:0.838; 95% CI:0,717 – 0,983, P = 0,03) [33].

U liječenju metastatskog TNBC-a spojevi platine pokazali su stope objektivnog odgovora (engl. *objective response rates* – ORR) u rasponu 20 – 40% [2]. U jednoj od studija koja je randomizirala pacijentice na primanje paklitaksela i epirubicina u odnosu na kombinaciju paklitaksela i karboplatina pokazano je da potonja kombinacija ima ORR 41%. Međutim, nije bilo razlike u OS-u [34]. Spojevi platine kombinirali su se i s gemcitabinom zbog sinergističkog učinka koji rezultira unutarlančanim i međulančanim lomovima DNA sa stopama odgovora 26 – 50% [2,35-37]. Slijedom navedenog preparati platine mogu se razmotriti u bolesnica u kojih su kontraindicirani drugi citostatici, poput antraciklina, ili ako su ih već ranije primile [2,4].

Noviji lijekovi u liječenju TNBC-a

Sve do sada navedene studije i u neoadjuvantnom i adjuvantnom liječenju te u liječenju metastatskog TNBC-a još jednom naglašavaju kemoterapiju kao jedini standard sistemskog liječenja te podskupine raka dojke. Rezultati tih studija te biologija i agresivnost same bolesti svakodnevni su izazov u daljnjem istraživanju. Za neke od njih, poput primjerice bevacizumaba kao anti VEGF lijeka, imamo i rezultate studija faze III koje su donijele samo dobit u DFS-u bez učinka na OS. Korak dalje otišlo se i s tzv. PARP inhibitorima. Potencijalna meta za liječenje može biti i antiandrogena terapija, jer dio TNBC-a ima pojačano eksprimirane androgene receptore. Istraživan je i učinak tirozinkinaznih inhibitora (sorafeniba i sunitiniba) te anti EGFR lijekova u liječenju metastatskog TNBC-a [7]. Uglavnom, većina je rezultata negativna. U studijama faza I i II istražuju se novije molekule koje djeluju na različite signalne putove:

- Noviji TKI: apatinib i cediranib u kombinaciji s olaparibom
- CDK inhibitori poput UCN-01, dinaciclib
- Inhibitori proteasoma: bortezomib
- Inhibitori histon-deacetilaze: panobinostat
- Inhibitori src kinaza: dasatinib
- Tzv. *check point* inhibitori [6,7]

Bevacizumab u liječenju TNBC-a

Bevacizumab je monoklonsko protutijelo koje se veže na VEGF u cirkulaciji, čime nastane kompleks bevacizumab-VEGF, koji se onda ne može vezati na VEGF receptor na površini endotelnih stanica te ne može doći do aktivacije signalnih puteva [6]. Lijekovi koji djeluju na VEGF hipotetski će smanjiti vaskularizaciju tumora i tako inhibirati tumorski rast i proces presađivanja tumora. Mogu smanjiti mikrovaskularnu permeabilnost, smanjiti intersticijski tlak tumora i pomoći u normaliziranju morfologije i funkcije tumorskih žila te tako omogućiti bolji učinak kemoterapije [6]. Danas je bevacizumab u upotrebi u kombinaciji s kemoterapijom u liječenju metastatskog HER 2 negativnog raka dojke [6]. Metaanaliza tri randomizirane studije faze III (E2100, AVADO i RIBBON-1) pokazala je da dodatak bevacizumaba kemoterapiji u prvoj liniji liječenja lokalno recidivirajućeg ili metastatskog TNBC-a smanjuje rizik za progresiju bolesti za 33% (HR:0.67 95%CI (0,57 – 0,78)) bez prednosti u OS-u [38].

Slični su rezultati postignuti u RIBBON-2 studiji, koja je pokazala da dodatak bevacizumaba kemoterapiji u drugoj liniji liječenja metastatskog raka dojke povećava ukupnu stopu odgovora (s 29% na 39% ($P = 0,019$)) u odnosu na samu kemoterapiju te povećava srednje vrijeme do progresije bolesti s 5,1 na 7,2 mjeseci ($P = 0,007$). U podgrupi TNBC-a vrijeme do progresije povećalo se s 2,8 na 6,5 mjeseci (HR:0.53, 95%CI (0,37 – 7,5)) [39]. Daljnji razvoj bevacizumaba u liječenju metastatskog HER2 negativnog raka dojke išao je u smjeru ispitivanja kao terapije održavanja nakon inicijalnog liječenja kombinacijom bevacizumab/docetaksel. Provedena je IMELDA studija faze III u kojoj je potonja grupa bolesnica randomizirana za primanje monoterapije bevacizumabom, odnosno kombinacijom bevacizumab/kapecitabin [40]. PFS je za kombinacijsku granu iznosio 9,9 mjeseci prema 4,3 mjeseca (HR:0.38, $p < 0,0001$), kao i ukupno preživljenje (39 prema 23,7 mjeseci u medijanu, HR:0.43, $p < 0,0003$). I u TANIA studiji, koja je uključila 494 bolesnice s metastatskim HER 2 negativnim rakom dojke, ispitivan je učinak bevacizumaba tako da su sve bolesnice u prvoj liniji primile i kemoterapiju i bevacizumab [41]. Nakon progresije randomizirane su na nastavak liječenja kemoterapijom, odnosno kombinacijom bevacizumab/kemoterapija. Bolesnice koje su u drugoj liniji primile bevacizumab nastavile su ga primati i u trećoj liniji. Cilj je bio ispitati učinak bevacizumaba kroz više linija liječenja. PFS je bio znatno dulji u skupini koja je primala bevacizumab (6,3 vs 4,2 mjeseca, HR:0,75, $P = 0,0068$). Bevacizumab je pridonio produljenju PFS-a u HER2 negativnih, ali i TNBC bolesnica s metastatskom bolešću, nažalost, bez utjecaja na OS [38-41].

PARP inhibitori

Poli-adenozin-difosfat-riboza-polimeraza (PARP) jest enzim ključan za popravljanje oštećenja DNA, baš kao i BRCA. Za razliku od BRCA, PARP prepoznaje lomove u lancu jednostruke DNA i popravlja ih metodom ekscizije baza [2]. PARP

inhibitori su učinkoviti u TNBC-u jer se lomovi jednostrukog lanca ne mogu popraviti pomoću homologne rekombinacije, a insuficijencija homologne rekombinacije izražena je kod trostruko negativnih tumora. PARP inhibitori potenciraju učinak spojeva platine te inhibitora topoizomerase i DNA metilirajućih spojeva [42]. Studija faze II, koja je uključila 122 bolesnice u prvoj liniji TNBC-a i randomizirala ih na primanje gemcitabin/karboplatin +/- iniparib, pokazala je da dodatak inipariba povećava ORR (32% vs 52%), PFS (3,6 vs 5,9 mj.) i OS (7,7 vs 12 mj.) [43]. Isti su autori kasnije proveli i studiju faze III čiji su rezultati bili negativni [44]. Drugi lijek, veliparib, PARP 1 i PARP 2 inhibitor pokazao je sinergistički učinak s temozolomidom u studiji faze II na 41 bolesnici. U nositeljica BRCA 1 i 2 mutacija ORR je bio 37,5%, PFS je 5,5 mjeseci [45]. Inicijalno obećavajući rezultati PARP inhibitora kroz studije se nisu nedvojbeno potvrdili te je potrebna bolja selekcija bolesnica i daljnje molekularne analize.

Inhibitori receptora epidermalnog činitelja rasta (EGFR)

Jedna od osobitosti TNBC-a jest pojačana ekspresija EGFR-a te je blokada EGFR-a jedan od ciljeva liječenja. U studiji faze II 125 bolesnica s metastatskim TNBC-om u prvoj liniji liječenja randomizirano je za primanje cetuximaba +/- karboplatine [46]. Dodatak karboplatine povećao je ORR. Nažalost, bolesnice su u obje skupine progredirale jako brzo, za oko dva mjeseca. U drugoj studiji faze II pretretirane bolesnice s metastatskim TNBC-om (n = 78) randomizirane su za primanje karboplatine/irinotekana +/- cetuximaba. Postignuta je samo nešto bolja stopa odgovora (30% vs 49%) bez razlike u PFS-u i OS-u [47]. Dakle, može se reći da ni EGFR inhibitori nisu pokazali značajan učinak u liječenju TNBC-a.

Antiandrogena terapija

Poznato je da su u gotovo 80% TNBC-ova izraženi androgeni receptori (AR), a da su jako izraženi čak u 30% takvih tumora. Androgena blokada stoga je logičan cilj liječenja. Tako je u studiji faze II, u pretretiranih žena s metastatskim TNBC-om u liječenju ispitivan enzalutamid. Primarni cilj bila je stopa kliničke koristi nakon 16 tjedana [48]. Čak 42% bolesnica imalo je kliničku korist. Medijan PFS-a dijela bolesnica s visokom ekspresijom AR-a bio je 40,4 tjedna [48].

Noviji imunoterapijski principi u TNBC-u

Imunoterapija je u fokusu kliničkih ispitivanja u gotovo svih tumora, pa tako i TNBC-a, gdje je važan cilj i potencijalni način liječenja. Opisan je Trop-2/EGP-1 panepitelni tumorski antigen, koji je ekspimiran u 90% TNBC-ova. On se biološki ponaša kao pravi onkogen, inicira signalne mehanizme koji rezultiraju povećanom tumorigenezom, agresivnošću i metastaziranjem. Razvijen je konjugat protutijela sacituzi-

mab-govitekan (IMMU-132), koji je pokazao impresivne početne rezultate. Princip je da protutijelo prepozna zloćudne stanice i „dopremi“ irinotekan do njih. Na 17 pretretiranih metastatskih TNBC-ova, koji su ranije primili minimalno 4 linije liječenja, postignuta je stopa odgovora od 29% i stabilizacija bolesti u 71% bolesnica. U studiji faze II u 60 pretretiranih bolesnica postignut je mOS od 14,3 mjeseca i mPFS od 5,6 mjeseci, što je, u usporedbi s povijesnim kontrolama, zaista značajno [49].

Drugo protutijelo konjugirano s drugim lijekom, glemabatumumab vedotin, koje se veže na glikoprotein NMB koji je eksprimiran u 40,7% TNBC-a, pokazalo je dvostruko produljenje OS-a s 5,5 na 10 mjeseci ($P = 0,003$) [50].

Check point inhibitori (inhibitori kontrolnih imunomodulacijskih točaka)

Atezolizumab je PD-L1 inhibitor koji sprečava tumor da se sakrije od imunološkog sustava organizma. T-stanice imaju PD1 receptore, koji, kad se aktiviraju, isključivo ubilačku aktivnost T-stanica. Atezolizumab blokira PD1 receptore da na sebe vežu PD-L1 i tako omogućuje T-stanicama da ubijaju tumorske stanice. Atezolizumab se ispitivao kao monoterapija u odnosu na kombinaciju s nab-paklitakselom u 1. liniji liječenja metastatskog TNBC-a. Stopa odgovora bila je 19%, a u kombinaciji nab-paklitaksel/atezolizumab 70% [51].

Drugi anti PD-1 inhibitor, pembrolizumab, u studiji faze II pokazao je stopu odgovora od 19% u pretretiranih bolesnica s metastatskim TNBC-om [52]. Inače, u tijeku su brojne kliničke studije s *check point* inhibitorima u TNBC-u.

Zaključak

U zaključku, sistemsko liječenje TNBC-a i dalje se oslanja na kemoterapiju, ali u novije vrijeme i na ciljanu biološku terapiju s različitim mehanizmima djelovanja uključujući indukciju sintetske letalnosti i inhibiciju angiogeneze, rasta i proliferacije stanica. TNBC je tumor osjetljiv na taksane i antracikline. Spojevi platine učinkoviti su u TNBC-u u bolesnica s BRCA 1 mutacijom, bilo kao monoterapija bilo u kombinaciji s PARP inhibitorima. Kombinacija ixabepilona i kapecitabina donijela je dobit u PFS-u, ali ne i u OS-u u liječenju metastatskog TNBC-a. Antiangiogeni lijekovi, tirozin kinazni inhibitori i druge novije molekule u kombinaciji s kemoterapijom donijeli su samo malu korist u PFS-u i gotovo nikakvu na OS-u. Podskupine TNBC-a odgovaraju različito na različite ciljane biološke lijekove. U budućnosti, liječenje bi trebalo biti prilagođeno pojedinoj bolesnici u ovisnosti o molekularnim karakteristikama njezina tumora.

Literatura

- [1] JEMAL A, SIEGEL R, XU J, WARD E. Cancer statistics 2010. *Ca Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
- [2] YADAV SB, SHARMA SC, PRIYANKA C, JHAMB S. Systemic treatment strategies for triple negative breast cancer. *WJCO* 2014;5(2):125-133.
- [3] PEROU CM, SORLIE T, EISEN MB i sur. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000;406:747-752.
- [4] DENT R, TRUDEAU M, PRITCHARD KI, HANNA WM i sur. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13:4429-4434.
- [5] KASSAM F, ENRIGHT K, DENT R i sur. Survival outcomes for patients with metastatic triple negative breast cancers: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer* 2009;9:29-33.
- [6] www.nccn.org: NCCN guidelines Version 1 2016. Breast cancer. (datum pristupa podacima 13.5.2016.)
- [7] TOMATO F, PAPA A, ZACCARELLI E i sur. Triple negative breast cancer: new perspectives for targeted therapies. *Dovepress* 2015;8:177-193.
- [8] MAYER IA, VANDANA GA, LEHMANN BD i PIETENPOL JA. New strategies for triple negative breast cancer – deciphering the heterogeneity. *Clin Cancer Res* 2014; 20(4):782-790.
- [9] FOULKES WD, SMITH IE, REIS-FILHO JS. Triple negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1938-1948.
- [10] WEIGELT B, BAEHER FL, REIS-FILHO JH. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *J Pathol* 2010;220:263-280.
- [11] DENT R, HANNA WM, TRUDEAU M i sur. Pattern of metastatic spread in triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:423-428.
- [12] BROUCKAERT O, WILDIERS H, FLORIS G, NEVEN P. Update on triple-negative breast cancer: prognosis and management strategies. *Int J Womens Health*. 2012;4:511–520.
- [13] LIEDTKE C, MAZOUNI C, HESS KR i sur. Response to neoadjuvant chemotherapy and long-term survival in patients with triple negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1275-1281.
- [14] CHAPPIUS PO, GOFFIN J, WONG N i sur. A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer. *J Med Genet* 2012; 39:608-610.
- [15] CAREY LA, DOES EC, SAWYER L i sur. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *J Clin Res* 2007;13:2329-2334.
- [16] SKRYPNIKOVA M, FROLOVA M, IGNATOVA E i sur. Primary systemic therapy with metronomic doxorubicin, cyclophosphamide and capecitabine in locally advanced and metastatic triple negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:1110.
- [17] ROUZIER R, PEROU CM, SYMMANS WF i sur. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678-5685.
- [18] MARTIN M, PIENKOWSKI T, MCKEY J i sur. Adjuvant docetaxel for node positive breast cancer *N Engl J Med* 2005;352:2302-2313.
- [19] VON MINCKWITZ G, UNTCH M, NUESCH E i sur. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neoadjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:145-156.

- [20] SILVER DP, RICHARDSON AL, EKLUND AC i sur. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J CLIN ONCOL* 2010;28:1145-1153.
- [21] SIKOV WM, DIZON DS, STRENGER R i sur. Frequent pathologic complete responses in aggressive stages II to III breast cancers with every-4-week carboplatin and weekly paclitaxel with or without trastuzumab: a Brown University Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009;27:4693-4700.
- [22] CHEN XS, NIE XQ, CHEN CM i sur. Weekly paclitaxel plus carboplatin is an effective nonanthracycline-containing regimen as neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21:961-967.
- [23] KERN P, KIMMIG R, KOLBERG HC i sur. Neoadjuvant carboplatin and docetaxel for triple-negative breast cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Symposium 2010*. Abstr 279.
- [24] ROY V, POCKAJ BA, NORTHFELT BW i sur. N0338 phase II trial of docetaxel and carboplatin administered every two weeks as induction therapy for stage II or III breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(suppl). Abstr 563
- [25] CHANG HR, GLASPY J, ALLISON MA i sur. Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-based neoadjuvant treatment. *Cancer* 2010;116:4227-4237.
- [26] VON MINKWICZ G, SCHNEEWEISS A, LOIBL S i sur. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2 positive early breast cancer (GeparSixto; GBG:66): a randomised phase II trial. *Lancet* 2014;15:747-756.
- [27] SIKOV WM, BERRY DA, PEROU CM i sur. Impact of addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rate in stage II and III triple negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2014;32:1-15.
- [28] TRIPATHY D, CHIEN AJ, HYLTON N i sur. Adaptively randomized trial of neoadjuvant chemotherapy with or without the Akt inhibitor MK-2206. 2015 ASCO Annual Meeting. Abstract 524. Presented May 30, 2015.
- [29] ANAMPA J, MAKOWER D, SPARANO AJ. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC Medicine* 2015;13(195):1-13.
- [30] TOI M, LEE SJ, LEE ES i sur. A phase III trial of adjuvant capecitabine in breast cancer patients with HER2-negative pathologic residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy (CREATE X, JBCRG-04). *SABCS 2015*: Abstract S1-07.
- [31] BLUM JL, FLYNN PJ, YOTHERS G i sur. Joint Analysis of the ABC (Anthracyclines in early Breast Cancer) Trials (USOR 06-090, NSABP B-46I/USOR 07132, NSABP B-49 [NRG Oncology]) Comparing Docetaxel plus Cyclophosphamide (TC) to Anthracycline/Taxane-based Chemotherapy Regimens (TaxAC) in Women with High-risk, HER2 Negative Breast Cancer. *ASCO annual meeting*, abstract 1000, lipanj 2016.
- [32] SPARANO JA, VRDOLJAK E, RIXE O i sur. Randomized Phase III Trial of Ixabepilone Plus Capecitabine Versus Capecitabine in Patients With Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3248-3266.
- [33] KAUFMAN PA, AWADA A, TWELVES C i sur. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or meta-

- static breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015;20(33):594-601.
- [34] FOUNTZILAS G, KALOFONOS HP, DAFNI U i sur. Paclitaxel and epirubicin versus paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer: a phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol*.2004;15:1517-1526.
- [35] HEINEMANN V. Gemcitabine plus cisplatin for the treatment of metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002;3:24-29.
- [36] MAISANO R, ZAVETTIERI M, AZZARELLO D i sur. Carboplatin and gemcitabine combination in metastatic triple-negative anthracycline- and taxane-pretreated breast cancer patients: a phase II study. *J Chemother* 2011;23:40-43.
- [37] KOSHY N, QUISPE D, SHI R, MANSOUR R, BURTON GV. Cisplatin - gemcitabine therapy in metastatic breast cancer: Improved outcome in triple negative breast cancer patients compared to non-triple negative patients *Breast* 2010;19:246-248.
- [38] ROSSARI JR METZGER-FILHO O, PAESMANS M i sur. Bevacizumab and Breast Cancer: A Meta-Analysis of First-Line Phase III Studies and a Critical Reappraisal of Available Evidence. *Journ Oncol* 2015; doi:10.1155/2012/417673
- [39] BRUFKY A, BONDARENKO IN, SMIRNOV V i sur. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. Program and abstracts of the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 9-13, 2009; San Antonio, Texas. Abstract 42.
- [40] GLIGOROV J, DOVAL D, BINES J i sur. Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (IMELDA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15:1351-1360.
- [41] VON MINCKWITZ G, PUGLISI F, VRDOLJAK E i sur. Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as second-line treatment for patients with HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer after first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy (TANIA): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1269-1278.
- [42] HASTAK K, ALLI E, FORD JM. Synergistic chemosensitivity of triple-negative breast cancer cell lines to poly(ADP-Ribose) polymerase inhibition, gemcitabine, and cisplatin. *Cancer Res*. 2010;70:7970-7980.
- [43] O'SHAUGHNESSY J, OSBORNE C, PIPPEN JE i sur. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:205-214.
- [44] O'SHAUGHNESSY J, SCHWARTZBERG LS, DANSO MA i sur. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) *J Clin Oncol*. 2011;29:81.
- [45] ISAKOFF SJ, OVERMOYER B, TUNG NM i sur. A phase II trial of the PARP inhibitor veliparib (ABT888) and temozolamide for metastatic breast cancer [abstract 1019] *J Clin Oncol*. 2010;28:1019.
- [46] CAREY LA, RUGO HS, MARCOM PK i sur. TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:2615-2623.

- [47] O'SHAUGHNESSY J, WECKSTEIN DJ, VUKELJA SJ i sur. Preliminary results of a randomized phase II study of weekly irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;106:S32–S33.
- [48] TRAINA AT, MILLER K, YARDLEY DA i sur. Results from a phase 2 study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC) *J Clin Oncol* 2015; 33(May 20 Supplement):1003.
- [49] BARDIA A, DIAMOND JR, MAYER IA i sur. Safety and efficacy of anti-Trop-2 antibody drug conjugate, sacituzumab govitecan in heavily pretreated patients with TNBC. 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract PD3-06. Presented December 10, 2015.
- [50] YARDLEY DA, WEAVER R, MELISKO ME i sur. EMERGE. *J Clin Oncol* 2015;33:1609-1619.
- [51] ADAMS S, DIAMOND J, HAMILTON E i sur. Safety and clinical activity of atezolizumab (anti-PD-L1) in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer. 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract P2-11-06. Presented December 11, 2015.
- [52] RUGO HS, DELORD J-P, IM SA i sur. Preliminary efficacy and safety of pembrolizumab in patients with PD-L1–positive, estrogen receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer enrolled in KEYNOTE-028. 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S5-07. Presented December 11, 2015.