

ПРИМЕНА ТРАСТУЗУМАБА У МЕТАСТАТСКОМ КАРЦИНОМУ ДОЈКЕ

Снежана ШУШЊАР, Снежана БОШЊАК, Синиша РАДУЛОВИЋ

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: До данас је изолован низ антигена тумора у ћелији карцинома дојке, у које спадају и рецептори за различите факторе раста. Од њих су, с терапијског гледишта, најважнији протеини који се убрајају у фамилију рецептора за епидермне факторе раста, типа један. Они представљају тирозин-киназе мембрана ћелија, чијим активисањем почиње пренос сигнала за раст и деобу ћелије у једру ћелије. Испитивања су показала да протеински хумани рецептор за епидермни фактор раста-два (*HER-2*) игра најважнију улогу, како у малигној трансформацији нормалне ћелије, тако и у повећању пролиферативности и метастатског потенцијала малигне ћелије, што га чини фактором лоше прогнозе. У последње време придаје му се све већи значај и као предиктивном фактору, тј. фактору помоћу кога се предвиђа осетљивост тумора на хемиотерапију или хормонотерапију. Међутим, за сада је најважнија његова примена у предвиђању одговора на имунотерапију леком трастузумабом, моноклонским антителом анти-*HER2*, које се специфично везује и блокира *HER2* на површини ћелије карцинома дојке. Његова ефикасност као монотерапије или у комбинацији с хемиотерапијом показана је у преклиничким и клиничким студијама прве фазе, а потом и доказана даљим клиничким истраживањима друге и треће фазе код болесница с метастатским карциномом дојке, чији су тумори с високим садржајем протеина *HER-2*. Највећи значај ових резултата је у могућности примене више моноклонских антитела, која би била усмерена против различитих рецептора за факторе раста на површини малигне ћелије. На тај начин би се системска имунотерапија и/или хормонска терапија и/или хемиотерапија могле индивидуализовати према садржају различитих антигена тумора, уз могућност комбиновања с другим видовима онколошке терапије (хируршка терапија и радиотерапија).

Кључне речи: карцином дојке, хумани рецептор за епидермни фактор раста-два, трастузумаб. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Карцином дојке је водећи узрок смртности од малигних болести код жена у свету и у Србији. Иако су постигнута значајна открића у препознавању прогностичких и предиктивних фактора и синтетисању веома активних лекова, ове болеснице у великом проценту умиру због метастатског ширења основне болести. Ако се открије у раном стадијуму, карцином дојке је потенцијално излечив. Међутим, у оном тренутку када дође до ширења тумора у удаљене органе, свака терапија која се примени има палијативни значај, што значи да има циљ да ублажи симптоме и успори ток метастатског ширења болести, али не и да коначно доведе до излечења. У системској терапији карцинома дојке суверену улогу играју хемиотерапија и хормонска терапија. Како је још од раније уочено да се код особа оболелих од различитих малигнома активнише имунски систем, развојем технологије почео је период истраживања различитих видова специфичне имунотерапије усмерене против антигена тумора који се налазе на малигној ћелији.

Протеин HER-2, вишезначни антиген тумора у карциному дојке

Теорија имунског надзора претпоставља да имунски систем препознаје и уклања организму стране, малигно измењене ћелије пре него што оне формирају тумор [1], да успорава раст тумора и доводи до смањења масе тумора. По дефиницији, антиген ту-

мора је сваки онај молекул малигне ћелије који се налази на здравој ћелији истог ткива, а који изазива имунску реакцију домаћина [2]. Сви до данас откривени антигени тумора припадају групи тзв. тумору-придружених антигена, који се у малим количинама налазе и на нормалним ћелијама домаћина. У групу придружених антигена хуманог карцинома дојке убрајају се, између осталих, и: а) карцино-ембриони антиген (*CEA*) [3-5], који је нормално испољен на ћелијама фетуса; б) гликопротеин *MUC-1*, важан у процесу диференцијације епителних ћелија дојке; в) производи активисаних протоонкогена, као што је протеин *HER-2* (хумани рецептор за епидермни фактор раста-два), производ гена *c-erbB-2*; и г) производи мутираних тумор-супресорских гена, као што је протеин *p53* [6].

Протеин *HER-2*, заједно с рецептором за епидермни фактор раста-један (*EGFR* или *HER-1*), *HER-3* и *HER-4*, припада фамилији рецептора за факторе раста, типа-један. Сви они могу бити испољени на површини ћелије карцинома дојке [7]. Ген који кодира протеин *HER-2* локализован је на хромозому *17q21* и налази се у нормалним ћелијама многих ткива, укључујући и епител дојке. Рецептор за *HER-2* је трансмембрански гликопротеин, молекулске тежине *185 kDa*, који се од фактора *EGFR* разликује по делу ван ћелије, а у малој количини се налази и на површини нормалних епителних ћелија дојке [8]. Када се рецептор *HER-2* активише, наста-

је каскада ензимских реакција које преносе сигнал с површине ћелије у једро, где се побуђују гени који учествују у расту и деоби ћелије [9-11].

Код 60 посто болесница с карциномом дуктуса дојке *in situ* [3] и код 20-30 посто оних с инвазивним карциномом дојке [6, 12, 13] у примарном тумору налази се амплификација гена *c-erbB-2* и/или прекомерна експресија рецептора *HER-2*. Амплификација гена означава повећан број копија гена (више од две), а прекомерна експресија рецептора *HER-2* је показатељ повећане синтезе протеина, производа гена *c-erbB-2*. Обе ове појаве се истовремено јављају код више од 90 посто карцинома дојке позитивних *HER-2* [13]. Наиме, амплификација гена *c-erbB-2* повећава садржај протеина *HER-2* на површини малигне ћелије десет до сто пута у односу на околне здраве епителне ћелије дојке. Два основна метода којима се испитује количина протеина *HER-2* у тумору су: а) флуоресцентна хибридизација *in situ*; и б) имунохистохемијски поступци, на основу којих се тумори сврставају у групу позитивних или негативних тумора на протеин *HER-2*.

Протеин *HER-2* је једини члан ове фамилије рецептора за који специфични лиганд још није изолован. Међутим, у условима прекомерне експресије овог рецептора настаје процес самопобуђивања, односно активисања тирозин-киназе (део рецептора у ћелији) и преноса сигнала за раст и деобу ћелије у једро [14]. Осим тога, утврђено је да чланови фамилије *HER* често међусобно стварају тзв. хетеродимере на површини ћелије (нарочито су честе комбинације *HER-2* и *HER-3*). Они имају већи афинитет за специфичне лиганде, који се везују за другу компоненту мешовитог молекула и који дуже остају везани на површини ћелије, доводећи на тај начин до непрекидног преноса сигнала за раст и деобу ћелије [15]. Досадашња испитивања указују на то да је протеин *HER-2* укључен у процесе трансформације нормалне ћелије у малигну, односно у процес туморогенезе [16].

Већина објављених истраживања показује да је прекомерна експресија рецептора *HER-2* код болесница с раним карциномом дојке у корелацији с високим хистолошким степеном тумора, ниским садржајем стероидних рецептора у тумору, повећаном пролиферативношћу и појавом метастаза у регионалним лимфним чворовима. То указује да је повећан садржај протеина *HER-2* у карциному дојке фактор лоше прогнозе [17-21]. Показано је такође да су ове болеснице осетљивије на хемиотерапију која садржи антрациклинске лекове [22] и да, вероватно, испољавају резистенцију према неким лековима, као што је комбинација циклофосфамида, метотрексата и флуороурацила, и тамоксифен, иако је то питање још увек отворено [23-29]. Међутим, најважнија улога протеина *HER-2* је у примени имунотерапије коришћењем високоспецифичних моноклонских антитела, која се везују за рецептор *HER-2*.

У одговору имунског система домаћина на раст и ширење тумора укључени су и целулни [30-38] и ху-

морални [30] механизми. У хуморалном имунском одговору најважнија су два процеса: а) процес активисања комплемента; и б) процес цитотоксичности ћелије зависне од антитела, у којем се специфични имуноглобулини класе *G* везују за циљну ћелију, а својим се делом *Fc* тешког ланца везују за ефекторске имунске ћелије (ћелије природне убице односно ен-ка-ћелије, или макрофаги), које, с друге стране, поседују рецептор за фрагмент *Fc* тешког ланца имуноглобулина *G*, подстичући на тај начин њихову цитолитичку активност [30]. Још од раније је примећено да настају поремећаји неспецифичног имунског одговора у различитим малигнитетима [39-42], који се погоршава применом радиотерапије [43-46] и/или хемиотерапије [47-48].

Моноклонска антитела у терапији карцинома дојке

У лечењу малигних болести имунотерапија, као и хемиотерапија и радиотерапија, има циљ да постигне снажан антитуморски одговор, уз максималну поштеду здравог ткива. Неспецифична стимулација имунског система, примењена као једини вид имунотерапије, није довела до жељеног резултата [6]. Уочено је да, ако се жели постићи објективан антитуморски одговор, имунотерапија мора бити усмерена против специфичног антигена тумора. Пре четврт века су Колер и Милстеин први описали метод за стварање моноклонских антитела технологијом хибридизације [49]. Од тада је, захваљујући напретку технологије и идентификацији све већег броја антигена тумора, потенцијалних имунотерапијских циљева, синтетисано и испитивано више специфичних антитела у терапији карцинома дојке.

Моноклонска антитела могу изазвати смрт циљне ћелије на више начина [6]: а) изазивањем имунског одговора домаћина; б) изазивањем биолошког одговора; и в) довођењем цитотоксичних агенаса у тумор. Постоје два механизма дејства којим моноклонска антитела изазивају одговор имунског система домаћина: а) пасиван, везивањем комплемента или ефекторских имунских ћелија (цитотоксичност ћелије зависна од антитела); и б) активан, побуђивањем специфичног имунског одговора ћелија *T* или стварањем анти-моноклонских антитела од стране домаћина на моноклонска антитела која имитирају антигене малигне ћелије. Изазивање биолошког одговора се постиже: а) почињањем апоптозе (процеса програмисане смрти ћелија); б) диференцијацијом малигне ћелије; в) инхибицијом раста (умножавања); и г) моделисањем резистенције на системску терапију. Због своје високе специфичности, она могу да се примене као преносиоци различитих цитотоксичних производа, као што су (а) радиоактивни изотопи, (б) бактеријски или биљни токсини и (в) хемиотерапијски лекови и њихови претходници. На тај начин, постиже се максимално излагање малигних ћелија цитотоксичном средству, уз минимално оштећење околног или удаљеног здравог ткива [6, 49].

Испитивање ефикасности моноклонских антитела усмерених против рецептора за факторе раста (умножавања) (*EGFR*, рецептор *HER-2*, инсулину сличан фактор раста, трансферин) и рецептора неких цитокина (интерлеукини један и два) на ћелији тумора, као и против самих фактора раста (епидермни фактор раста, трансформишући фактор раста, бомбезин), односно цитокина (*IL-2*, *IL-6*), почето је раније [6, 50]. Први резултати ефикасности и подношљивости моноклонског антитела усмереног против *EGFR* у карциному дојке били су обећавајући [51]. Данас су у току клиничка испитивања с циљем процене ефикасности и токсичности моноклонских антитела усмерених против различитих антигена на ћелији карцинома дојке, али су она углавном у првој-другој фази испитивања [6].

До сада је најбоље испитано моноклонско антитело анти-*HER-2* (завршена је клиничка студија треће фазе) у карциному дојке позитивном на протеин *HER-2*. Протеин *HER-2* је одличан терапијски циљ у имунотерапији из више разлога: а) налази се на мембрани ћелије тумора; б) налази се на великом броју ћелија тумора позитивног на протеин *HER-2*; в) често је испољен, како на ћелијама примарног тумора, тако и на ћелијама метастаза истог тумора, што значи да се болеснице с повећаним садржајем протеина *HER-2* у примарном тумору могу лечити моноклонским антителима анти-*HER-2* и у метастатској фази основне болести.

Трастузумаб - хумано моноклонско антитело анти-HER-2

Основне одлике

Лек трастузумаб је хуманизовано моноклонско антитело које се селективно везује за ванћелијски део протеина *HER-2* на мембрани ћелије. Добијен је тако што је специфично место везивања анти-*HER-2*-антитела миша (око 5 посто секвенција) уметнуто у хумани имуноглобулин класе *G1* (око 95 посто секвенција). За разлику од свог мишијег претходника овако хуманизовано антитело има три пута већи афинитет везивања за рецептор *HER-2*, затим није имуноген, што значи да не доводи до стварања анти-моноклонских антитела после вишестратне примене и, најзад, с циркулишућим ефекторским имунским ћелијама изазива феномен цитотоксичности ћелије зависне од антитела.

Преклиничке студије

Студије „ин витро“, изведене на линијама ћелија *HER-2*-позитивног карцинома дојке, показују да моноклонска антитела анти-*HER-2* делују антипролиферационо (смањују проценат ћелија које улазе у фазу *с-цикла* ћелија, односно заустављају раст (умножавања) ових ћелија у фази *G0/G1*), који је зависан од дозе [16]. Лек трастузумаб смањује број молекула *HER-2* на површини ћелије, што се сматра основним механизмом који спречава пренос сигнала за деобу ћелије у систему лиганд - рецептор [16]. С обзиром на то да је већ саопштено да ан-

ти-*HER-2*-антитело може да узрокује аутофосфорилацију рецептора *HER-2* [16], изведени су огледи који су потврдили да ова аутофосфорилација на рецепторском нивоу не доводи до даљег преноса кроз ћелију сигнала за деобу. То значи да трастузумаб нема агонистичко дејство, односно да везивањем за протеин *HER-2*, не подстиче раст и деобу ћелије. Додатни механизам који доприноси антитуморском ефекту трастузумаба јесте имунски феномен цитотоксичности, зависне од антитела, који је у корелацији с количином протеина *HER-2* на површини малигне ћелије [16].

Студије *in vivo*, извођене на мишијем моделу (експерименталним животињама су пресађене ћелије хуманог карцинома дојке, позитивне на протеин *HER-2*), потврђују зависност антитуморског дејства од дозе моноклонских антитела анти-*HER-2* [16]. Трастузумаб и неки цитотоксични лекови, с којима је истовремено примењен, испољавају синергијско деловање, што се нарочито односи на цисплатин, доксорубицин и паклитаксел [16, 52].

Преклиничке фармаколошке студије показују да се трастузумаб споро елиминише из крвотока и да се може очекивати да ће се довољна концентрација лека одржати у дужем временском интервалу у крвотоку. Потврђено је такође да трастузумаб не ремети биорасположивост доксорубицина и паклитаксела. Надаље, токсиколошка истраживања указују на то да се трастузумаб везује за велики број нормалних ћелија различитих ткива, али да нити доводи до анатомског оштећења, нити до појаве клиничких знакова токсичности.

Клиничка испитивања трастузумаба у метастатском HER-2-позитивном карциному дојке

Прва фаза клиничких испитивања једнократне или вишестратних доза трастузумаба, примењених у растућим дозама, од 10 до 500 *mg*, у интравенској инфузији, показала су да се веома добро толерише, без појаве токсичног дејства степена 3/4 [53]. Најчешћа нежељена дејства су била умерена фебрилност и грозница.

Једна од првих студија која је потврдила ефикасност трастузумаба била је клиничка студија друге фазе [54] у коју је укључено 46 болесница претходно лечених различитим терапијским приступима за метастатску болест. Трастузумаб је примењен у почетној дози од 250 *mg*, а потом једном недељно, по 100 *mg*, у интравенској инфузији, током десет недеља. Објективни терапијски одговор (комплетна плус парцијална ремисија болести) постигнут је код 12 посто лечених жена, док је стабилизација болести постигнута код 37 посто жена. Нежељена дејства су настала код малог броја болесница (најчешће фебрилност до 40°C). Ни код једне лечене жене нису идентификована антитела на моноклонска антитела анти-*HER-2*.

Друга фаза клиничког испитивања трастузумаба, примењеног код 222 болеснице, потврдила је његову терапијску ефикасност, уз минималну токсич-

ност [55]. Иницијална доза износила је 4 mg/kg, а доза одржавања 2 mg/kg, једном недељно. Око 70 посто болесница је претходно примало адјувантну хемиотерапију, а више од две трећине је примило две линије хемиотерапије за метастатску болест. Укупни одговор је постигнут код 15 посто жена (укључујући осам комплетних ремисија болести), у трајању од девет месеци, с временом до прогресије болести од три месеца и медијаном укупног времена преживљавања од 13 месеци. Нежељена дејства су се сводила, као и у претходним студијама, на фебрилност и грозницу другог степена, обично само после прве инфузије. Код девет жена је уочен пад ејекционе фракције леве коморе срца, а код шест болесница клинички знаци застоја у раду срца. Све су оне или претходно биле лечене антрациклинским средствима, или су у анамнези наводиле значајно обољење срца. Недавно је објављено да је у овој групи болесница знатно побољшан квалитет живота и то у глобалном квалитету живота и социјалном аспекту [56].

Клиничка испитивања комбинације трастузумаба с хемиотерапијом у карциному дојке HER-2-позитивном

Пре две године су објављени резултати студије друге фазе у коју је укључено 39 претходно лечених болесница с метастатским карциномом дојке позитивним на протеин HER-2 [57]. Трастузумаб је примењен у почетној дози од 250 mg и дози одржавања од 100 mg недељно, уз цисплатин у дози од 75 mg/m² по циклусу, укупно три циклуса у размаку од четири недеље. Објективан одговор је постигнут код 25 посто болесница, а код наредних 25 посто постигнута је стабилизација болести. Одговор је у просеку трајао пет месеци (распон 2-18), а медијана укупног времена преживљавања износила је годину дана.

До сада најважнија студија која је показала бољу ефикасност трастузумаба у комбинацији с хемиотерапијом код ових болесница јесте клиничко испитивање треће фазе, у коме је учествовало 469 болесница претходно нелечених хемиотерапијом за метастатску болест [58]. Рандомизација је вршена у односу на примену имунотерапије, а стратификација према томе да ли су болеснице претходно примале адјувантну хемиотерапију која је садржавала антрациклинска средства. Тако су оне жене, које нису добијале адјувантну терапију, примале комбинацију доксорубицина (60 mg/m²) и циклофосфамида (600 mg/m²), док је она група, која је претходно примала адјувантну хемиотерапију антрациклинама, сада добијала паклитаксел, у дози од 175 mg/m² по циклусу. У обе групе је примењено укупно шест циклуса хемиотерапије у размаку од три недеље. Код свих болесница у имунотерапијској грани лек трастузумаб је примењен у почетној дози од 4 mg/kg, у 90-минутној инфузији, а потом у дози одржавања од 2 mg/kg, у 30-минутној инфузији, недељно.

Објективни одговор је био значајно бољи у групи која је примала трастузумаб у комбинацији с хемиотерапијом (62 посто) него у хемиотерапијској групи

(36,2 посто), без повећане учесталости нежељених догађаја. Такође, уочава се да је време до прогресије болести значајно дуже код болесница лечених комбинованом хемио-имунском терапијом него код оних лечених само хемиотерапијом (8,6 односно 5,5 месеци). Иако није било разлике у укупној појави нежељених дејстава између ове две групе болесница, ипак се запажа једна битна разлика, а то је повећана учесталост поремећаја у раду срца код жена лечених комбинацијом доксорубицина и циклофосфамида с моноклонским антителима против HER-2. Наиме, кардиотоксичност степена 3/4 дијагностикована је код 18 посто ових болесница у поређењу с три посто жена које су примале само доксорубицин и циклофосфамид. У групи леченој паклитакселом није било значајне разлике у појави поремећаја у раду срца између оних жена које су примале имунотерапију и оних које су лечене само хемиотерапијом (2 посто, односно 0 посто). Иако су испољени поремећаји у раду срца углавном добро реаговали на стандардну симптомску терапију, ипак су неопходна даља истраживања ове појаве пре него што се препоручи рутинска примена комбинације антрациклина и трастузумаба. Недавно је саопштено [59] да је после двогодишњег надгледања болесница први пут уочена предност трастузумаба и у укупном времену преживљавања, које се односи како на целу групу, тако и на обе подгрупе стратификоване према претходној хемиотерапији.

Како је лек трастузумаб, примењен у комбинацији с паклитакселом, показао бољи ефекат од монотерапије паклитакселом и, узимајући у обзир да се мање дозе паклитаксела ординирају у недељним интервалима боље подносе уз непромењен терапијски одговор у односу на стандардне дозе [60], почела је студија у којој се испитује тзв. „dose-dense“ хемио-имунотерапија [61]. Група аутора је објавила прве резултате друге фазе клиничког испитивања ефикасности комбинације паклитаксела, у дози од 90 mg/m² недељно, и трастузумаба, примењеног у иницијалној дози од 4 mg/kg, и дози одржавања од 2 mg/kg недељно у интравенској инфузији. Лечене су болеснице с метастатским карциномом дојке, без обзира на садржај протеина HER-2. Већина њих је претходно примала једну терапијску линију за метастатску болест, око 80 посто је претходно лечено антрациклинским средствима, од којих је 20 посто испољило резистенцију на примењену терапију. Скоро једна петина жена је претходно примала таксане (паклитаксел и доцетаксел), с тим да је прошло више од годину дана од завршетка терапије таксанима. Од 36 болесница објективан одговор је постигнут код 64 посто и то код 20 од 28 HER-2-позитивних, и код три од осам HER-2-негативних болесница.

Наша искуства с применом трастузумаба

У Институту за онкологију и радиологију Србије у Београду до сада је комбинацијом трастузумаба (Herceptin, F. Hoffman - La Roche) и паклитаксела (Taxol, Bristol-Myers Squibb) лечено укупно седам болес-

ница с карциномом дојке позитивних на протеин *HER-2*. Све су оне у метастатској фази основне болести и претходно су примале хемиотерапију која је садржавала антрациклинске лекове (доксорубицин или епирубицин). Експресија протеина *HER-2* у примарном тумору је код свих болесница испитана имунохистохемијским методом из парафинских блокова. Паклитаксел се примењује у дози од 175 mg/m^2 , по циклусу, у размаку од три недеље, укупно шест циклуса, а трастузумаб, у почетној дози од 4 mg/kg , у 90-минутној интравенској инфузији и дози одржавања од 2 mg/kg недељно, у 30-минутној интравенској инфузији, укупно шест месеци.

Код свих болесница је забележена фебрилност до 40°C (степен 1/2) и то само после прве инфузије, која је отклоњена таблетама парацетамола. Други нежељени догађаји су били у вези с применом таксола: а) неутропенија четвртог степена (гранулоцити мање од $0,5 \times 10^9/\text{L}$), уз фебрилну неутропенију (температура тела преко $38,5^\circ\text{C}$) код једне болеснице и то у првом циклусу, што је захтевало смањивање дозе паклитаксела за 15 посто (150 mg/m^2 по циклусу); б) сензорна неуропатија другог степена (осећај трњења руку и ногу, без знатног утицаја на функцију и дневне активности) код једне болеснице, која је две године раније примила шест циклуса паклитаксела по истој схеми; и в) сензорна неуропатија другог степена (поремећај дубоког сензибилитета у стопалима), после другог циклуса паклитаксела, код болеснице која претходно није примала паклитаксел. Само код једне болеснице је забележен пад ејекционе фракције леве коморе срца (процењивано радионуклидном вентрикулографијом) за 8 посто, пет месеци после почетка терапије. Она је претходно примила кумулациону дозу доксорубицина од 300 mg/m^2 и епирубицина од 540 mg/m^2 .

Будуће смернице у испитивању терапије моноклонским антителима

Даља истраживања лека трастузумаба треба усмерити ка испитивању његове ефикасности у комбинацији с тамоксифеном, јер код неких болесница с повећаним садржајем и стероидних рецептора и протеина *HER-2*, трастузумаб повећава осетљивост оваквих тумора на тамоксифен. За 5 до 10 година очекују се резултати студија у којима се трастузумаб испитује у оквиру неoadјувантне и адјувантне терапије карцинома дојке. Осим тога, могуће су и комбинације с другим видовима имунотерапије, као што је комбиновање с различитим цитокинима (нпр. *IL-2*). Међутим, најважнија последица ових истраживања је могућност примене у будућности више моноклонских антитела усмерених против различитих рецептора за факторе раста и других антигена на површини малигне ћелије. Осим тога, утврђивањем предиктивне функције ових антигена биће могуће да се одреди најефикаснија хемиотерапија и/или хормонотерапија за сваку болесницу посебно. На тај начин би се системска онколошка те-

рапија могла индивидуализовати према садржају различитих антигена тумора, уз могућност комбиновања с другим видовима онколошке терапије.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујемо се др Љиљани Вучковић-Декић на помоћи при изради овог прегледног чланка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beverly P. Immunology of cancer. In: Franks LM, Teich NM (eds). Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer (Sec. edit.). Imperial Cancer Research Fund, London 1990;406-33.
2. Allegretti N. Imunološka reakcija na tumor. U: Allegretti N, Andreis I, Culo F, Marušić M, Taradi M (eds). Imunologija. Školska knjiga, Zagreb 1982;156.
3. Nešković-Konstantinović Z, Vuletić L, Tasić S, Ogrizović N, Susnjarić S. The predictive significance of CA 15-3 for the first relapse in early breast cancer patients. Adv Radiol Oncol 1992;221-6.
4. Stamatović Lj, Sušnjarić S, Nešković-Konstantinović Z, Vasović S, Nikolić Lj. The importance of tamoxifen-induced tumor-flare phenomenon in metastatic breast cancer patients. J BUON 1999;4:39-43.
5. Nešković-Konstantinović Z, Tasić S, Vuletić L, Branković M, Ogrizović N, Nikolić Z et al. J CEA and CA 15-3 in pleural effusion of advanced breast cancer patients: clinical relevance and diagnostic value. Int J Biol Markers 1993;8:94-102.
6. Esteve F, Hayes D. Monoclonal antibody-based therapy of breast cancer. In: Grossbard ML (ed). Monoclonal Antibody-Based Therapy of Cancer. Marcel Dekker, New York 1998;309-38.
7. Rajkumar T, Gullick WJ. The type I growth factor receptors in human breast cancer. Br Cancer Res Treat 1994;29:3-9.
8. Coussens L, Yang-Febg TL, Yiao YC et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. Science 1985;230:1132-9.
9. Akiyama T, Sudo C, Ogawara H et al. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. Science 1986;232:1644-6.
10. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L et al. The neu oncogene: and erb-B-related gene encoding a 185,000-M, tumor antigen. Nature 1994;312:513-6.
11. Scott GK, Dodson JM, Montgomery PA et al. p 185^{HER2} signal transduction in breast cancer cells. J Biol Chem 1991;266:14300-5.
12. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the *HER-2/neu* oncogene. Science 1987;235:177-82.
13. Jacobs T, Gown A, Yaziji H, Barnes M, Schniff S. Comparison of Fluorescence In Situ Hybridization and Immunohistochemistry for the Evaluation of *HER-2/neu* in Breast Cancer. J Clin Oncol 1999;17(7):1974-82.
14. Leonardo F, Di Marco E, King CR et al. The normal *erbB-2* product is an atypical receptor-like tyrosine kinase with constitutive activity in the absence of ligand. New Biologist 1988;2:992-1003.
15. Mien-Chie Hung, Yiu-Keung Lau. Basic science of *HER-2/neu*: A review. Semin Oncol 1999;26(4, Suppl 12):51-9.
16. Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, Hotaling TE, Fendly BM, Fox JA. Nonclinical studies addressing the mechanism of action of Trastuzumab (Herceptin). Semin Oncol 1999;26(4, Suppl 12):60-70.
17. Press MF, Pike MC, Chazin VR et al. *HER-2/neu* expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantification by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease. Cancer Res 1993;53:4960-70.
18. Berger MS, Locher GW, Saurer S et al. Correlation of c-erbB-2 gene amplification and protein overexpression in human breast carcinoma with nodal status and nuclear grading. Cancer Res 1988;48:1238-43.
19. McCann AH, Dervan PA, O'Regan M, Codd MB, Gullick WJ, Tobin BMJ et al. Prognostic significance of c-erbB-2 and estrogen receptor status in human breast cancer. Cancer Res 1991;51:3296-303.
20. Wright C, Angus B, Nicholson S, Sainsbury JRC, Cairns J, Gullick WJ et al. Expression of c-erbB-2 oncoprotein: A prognostic indicator in human breast cancer. Cancer Res 1989;49:2087-90.
21. Potter CR, Schellhout. The neu-protein and breast cancer. Virchows Archiv 1995;426:107-15.
22. Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F et al. C-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. N Engl J Med 1994;330:1260-6.
23. Wright S, Nicholson S, Angus B, Sainsbury JRC, Farndon J, Cairns J et al. Relationship between c-erbB-2 protein product expression and response to endocrine therapy in advanced breast cancer. Br J Cancer 1992;65:118-21.
24. Carlomagno C, Perrone F, Gallo C, De Laurentis M, Lauria R, Morabito A et al. C-erbB-2 overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer without axillary lymph node metastases. J Clin Oncol 1996;14(10):2702-8.

25. Newby JC, Johnson SRD, Smith IE, Dowsett M. Expression of epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 during the development of Tamoxifen resistance in human breast cancer. *Clinical Cancer Research* 1997;3:1643-51.
26. Muss H, Berry D, Thor A, Liu E, Edgerton S, Budman D et al. Lack of interaction of tamoxifen (T) use and erbB2/HER2/neu ~ (H) Expression in CALGB 8541: a randomized adjuvant trial of three different doses of cyclophosphamide, doxorubicin and fluorouracil (CAF) in node-positive primary breast cancer (BC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:(Abstr 256).
27. Nordenskjold B, Hatschek T, Kallstrom AC, Stal O and Southeast Sweden Breast Cancer Group. Results of prolonged adjuvant therapy of breast cancer correlated to steroid receptor, S-phase and erbB2 levels. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:(Abstr 263).
28. Menard S, Valagussa P, Pilotti S, Biganzoli E, Boracchi P, Casalini P et al. Benefit of CMF treatment in lymph node-positive breast cancer overexpressing HER2. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:(Abstr 257).
29. Vera R, Albanell J, Lirio JL, Bermejo B, Sole LA, Baselga J. HER2 overexpression as a predictor of survival in a trial comparing adjuvant FAC and CMF in breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:(Abstr 265).
30. Greenberg DP: Tumorska imunologija. U: Stites PD, Stobo DJ, Wells VJ (ured.). Osnovna i klinička imunologija (prevod VI izdanja Appleton & Lange). Savremena administracija, Beograd 1989;184-94.
31. Lotzova E. Analysis of effector mechanisms in cancer. *Curr Opin Immunol* 1989;1:904-9.
32. Ritz J. The role of natural killer cells in immune surveillance. *N Engl J Med* 1989;320:1748-9.
33. Doherty TM. T cell regulation of macrophage function. *Curr Opin Immunol* 1995;7:400-4.
34. Mantovani I. Tumor-associated macrophages. *Curr Opin Immunol* 1990;2:689-92.
35. Hildenbrand R, Dilger I, Horlin A, Stutte HJ. Urokinase and macrophages in tumour angiogenesis. *Br J Cancer* 1995;72:818-23.
36. Šušnjar S, Nešković-Konstantinović Z, Vučković-Dekić LJ, Stanojević-Bakić N, Vilić I, Prokić LJ et al. Macrophages in pleural effusions of breast cancer patients. In: G. Antypas (ed). First Balkan Congress of Oncology. Monduzzi Editore, Bologna 1996;527-31.
37. Prokić LJ, Vilić I, Vučković-Dekić LJ, Nešković-Konstantinović Z, Šušnjar S. Opposite effect of vitamin C on migration and procoagulant activity on mononuclear leukocytes from malignant pleural effusion. *J Exp Clin Cancer Res* 1996;15(4):375-80.
38. Prokić LJ, Vilić I, Vučković-Dekić LJ, Nešković-Konstantinović Z, Šušnjar S. Vitamin C inhibits random migration of malignant pleural effusion mononuclear cells. *Arch Immunol Ther Exp* 1997;45:87-91.
39. Stanojević-Bakić N, Vučković-Dekić LJ, Šušnjar S, Spuzić I. In vitro effect of indomethacin on mitogen-induced by morphoproliferative response in lung cancer patients. *Neoplasma* 1992;39(2):129-32.
40. Šušnjar S. Effects of chemo- and radiotherapy on the immune status of lung cancer patients. Master of Science Thesis, University of Belgrade 1997.
41. Hadden JW. Immunology of squamous cell carcinoma of the aerodigestive tract and the prospects for immunotherapy. *Int J Immunother* 1995;11(1):1-14.
42. Vučković-Dekić LJ, Spremo B, Stanojević-Bakić N et al. Immunosuppressive and cytogenetic effects of pelvic irradiation on the peripheral lymphocytes of patients with cervical cancer. One year follow-up. *Arch Immunol Ther Exp* 1994;42:25-8.
43. Vučković-Dekić LJ, Stanojević-Bakić N, Šušnjar S, Frim O. Radiotherapeutically -induced deterioration of immunological disturbances in lung cancer patients. *Radiol Jugosl* 1991;25:51-6.
44. Stanojević-Bakić N, Vučković-Dekić LJ, Frim O, Šušnjar S, Spuzić I. Effect of radio- and chemotherapy on indomethacin modulation of lymphoproliferative response in vitro of lung cancer patients. *Lung Cancer* 1993;8:309-18.
45. LJ. Vučković-Dekić, N. Stanojević-Bakić, S. Šušnjar, M. Dekić. The monocytes/T cells ratio is variably affected by different treatment modalities for lung cancer. I Effects of radiotherapy. In: G. Antypas (ed). Lung Cancer. Monduzzi Editore, Bologna 1999;161-4.
46. Vučković-Dekić LJ, Šušnjar S, Stanojević-Bakić N, Rajner L, Frim O. The protective activity of Thymex L against radiotherapeutically-induced cellular immunodepression in lung cancer patients. *Neoplasma* 1992;39(3):171-6.
47. N. Stanojević-Bakić, L. Vučković-Dekić, S. Šušnjar, D. Radosavljević. The monocytes/T cells ratio is variably affected by different treatment modalities for lung cancer. I Effects of chemotherapy. In: G. Antypas (ed). Lung Cancer. Monduzzi Editore, Bologna 1999;259-62.
48. L. Vučković-Dekić, S. Šušnjar, N. Stanojević-Bakić, D. Radosavljević. Radio- and chemotherapy variably affect the general immunocompetence of lung cancer patients. *Panminerva Med* 1999;41:129-33.
49. Wawrzynczak JE, Thorpe EP. Monoclonal antibodies and therapy. In: Franks LM, Teich NM (eds). Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer (sec. ed.). Imperial Cancer Research Fund, London 1990;406-33.
50. Baselga J, Mendelsohn J. Receptor blockade with monoclonal antibodies as anti-cancer therapy. *Pharmacol Ther* 1994;64(1):127-54.
51. Baselga J, Mendelsohn J. The epidermal growth factor receptor as a target for therapy in breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1994;29(1):127-38.
52. Baselga J, Norton L, Albanell J et al. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res* 1998;58:2825-31.
53. Shak S. Overview of the Trastuzumab (Herceptin) anti-HER2 monoclonal antibody clinical program in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1999;26(4, Suppl 12):71-7.
54. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(3):737-44.
55. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2639-48.
56. Lieberman G, Burchmore MJ, Ferhenbacher L, Cobleigh M. Health related quality of life (HRQL) of patients with HER2 overexpressing, metastatic breast cancer (MBC) treated with Herceptin (trastuzumab) as a single agent. ASCO Meeting, Atlanta, Georgia, 15-18 May, 1999, Abstr 1613.
57. Pegram MD, Lipton A, Hayes D et al. Phase II study of receptor enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti p185 HER2 neu monoclonal antibody (rhuMAB) plus cisplatin in patients with HER2/neu overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998;16:2659-71.
58. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, Paton V, Bajamonde A, Fleming T et al. Addition of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increases anticancer activity: a randomized, multinational controlled phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:98a (Abstr 377).
59. Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B, Wolter J, Fleming T, Eirmann W et al. Overall survival (OS) advantage to simultaneous chemotherapy (CRx) plus the humanized anti-HER2 monoclonal antibody Herceptin (H) in HER2-overexpressing (HER2+) metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:(Abstr 483).
60. Seidman AD, Hudis CA, Albanell J et al. Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusion in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:1-10.
61. Fornier M, Seidman AD, Esteve FJ, Theodoulou M, Moynahan M, Currie V et al. Weekly (W) Herceptin (H) + 1 hour taxol (T): phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:(Abstr. 482).

SNEŽANA ŠUŠNJAR

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

11 000 Beograd, Pasterova 14

Tel.: 685-755/264; faks: 685-300

e-mail: suska@Eunet.yu