

## KANCERI I GJIRIT HER2 POZITIV



**Adelina  
Ademi-Musliu**

*Specialiste Onkologe  
Klinika e Onkologjisë  
SHSKUK*

Kanceri i gjirit ishte dhe mbetet kanceri më i shpeshtë i diagnostikuar dhe shkaku i vdekjes nga kanceri për gratë në të gjithë botën, duke treguar nevojën për mundësi të efektshme të trajtimit për mijëra gra që diagnostikohen çdo ditë<sup>1</sup>. Një në pesë gra të diagnostikuara me kancer të gjirit do të jenë HER2 pozitiv<sup>2</sup>. Mbishprehja e HER2 është e lidhur me një formë veçanërisht agresive të kancerit të gjirit, e shoqëruar me mbijetese më të shkurtër si dhe kohë relapsi të sëmundjes më të reduktuar<sup>3</sup>. Zbulimet e terapive të caktuar (target) bënë ndryshimin epokal në trajtimin e kancerit të gjirit HER2 pozitiv.

### Historiku

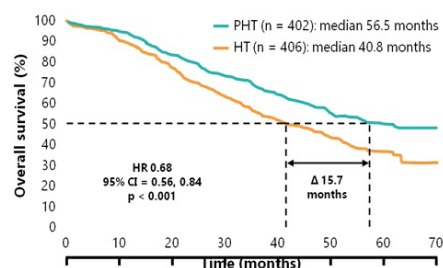
HER 2 gjeni për herë të parë u përshkrua në vitin 1984. Gjenerali HER2 në kushte normale luan rol në kontrollimin e një qelize normale të gjirit që të rritet, ndahet dhe riparohet vetë. Ndërsa, gjeni HER2 mutant mund të shkaktojë që shumë proteina të receptorëve HER2 të prodhohen (mbishprehje), në mënyrë që qelizat të rriten dhe të ndahen shumë shpejt dhe në mënyrë të pakontrolluar. Familja e receptorëve HER (Human Epidermal Growth Receptor)- HER1, HER2, HER3, HER4 - rregullojnë rritjen e qelizave dhe diferencimin, dhe përfundimisht janë të përfshirë në zhvillimin e shumë llojeve të kancerit tek njerëzit<sup>4</sup>. Në vitin 1990 u zhvilluan për herë të parë antitruapat monoklonale në targetimin e HER2 dhe ishin baza e së ardhmes së barërave për targetimin e HER2 receptoreve. Në vitin 1998 FDA (Food and Drug Administration) në SHBA, aprovon për herë të parë Trastuzumab në trajtimin e pacienteve me kancer të gjirit të avancuar në kombinim me kimioterapi. Në vitin 2000 EMA (European Medicines Association) aprovon Trastuzumab për trajtimin e pacienteve në Unionin Europian. Në vitin 2006 Trastuzumab mori aprovimin nga EMA dhe FDA si terapi agjuvante për gratë me HER2-pozitiv kanceri të gjirit në fazën e hershme. Në vitin 2007 aprovet Lapatinib si TKI (Tyrosine Kinase Inhibitor) në kombinim me kimioterapi për trajtimin e kancerit të gjirit të avancuar që ka progreduar në trajtimin e mëparshëm. Në vitin 2011 në Evropë vihet në dispozicion trajtimi neoagjuvant me Trastuzumab tek kanceri i gjirit stad i hershëm përcjellur pastaj me trajtim agjuvant. Në vitin 2012 në SHBA aprovet Pertuzumab si linjë e parë për kancerin e gjirit të avancuar HER2 pozitiv. Një vit më vonë aprovet edhe në Evropë. Pertuzumab parandalon HER2 receptorin që të lidhet me receptorët tjerë të grupit HER (Her1, HER3 dhe HER4) duke ndaluar rritjen e kancerit. Në vitin 2013 aprovet T-DM1 për kancerin e gjirit të avancuar HER2 pozitiv të trajtuar më parë. T-DM1 është një barë antitrop i konjuguar (ADC – antibody drug conjugate) i cilin përbëhet nga Trastuzumab dhe agjenti potent citotoksik DM1. Ai targeton dhe inhibon signalin e HER2 duke dërguar kemoterapi potente DM1 direkt brenda në qelizat kanceroze HER2 duke zvogëluar dëmtimet në indet e shëndosha dhe duke reduktuar efektet e rënda anësore që zakonisht i jep kimioterapia tradicionale. Europa aprovon në vitin 2013 aplikimin subkutan (SC) të Trastuzumab për stadet e hershme dhe të avancuara të kancerit të gjirit HER2 pozitiv.

Trastuzumab SC administrohet në vetëm dy deri në pesë minuta (krahasuar me 30–90 minuta për formën standarde IV), duke ofruar komoditet shumë më të madh për pacientët ashtu edhe për profesionistët shëndetësor. Në vitin 2013 në SHBA Pertuzumab merr aprovimin për aplikim si terapi neoagjuvante të kancerit i gjirit HER2 pozitiv stad i hershëm<sup>5</sup>. Në 2015 EMA aprovon Pertuzumab në kombinim me Trastuzumab dhe kimioterapi për trajtim neoagjuvant tek HER2 pozitiv, lokalisht të avancuar, inflamator ose stadi të hershme bazuar në përgjigjen komplete patologjike pCR (pathological complete response).

**Studimet e mëdha që shpjen në aprovimin e terapive kundër HER2 receptorit**

### Studimi CLEOPATRA

Rezultatet e para të hulumtimit klinik CLEOPATRA në vitin 2012, treguan se përfitimi dhe siguria e shtimit të Pertuzumab në Trastuzumab dhe Docetaxel u mirëmbajt me ndjekje afatgjatë. Mbijetesa mesatare e përgjithshme ishte 57.1 muaj (95% CI 50–72) në grupin me Pertuzumab dhe 40.8 muaj (36–48) në grupin placebo (raporti i rrezikut 0.69, 95% CI 0.58–0.82). Mbijetesa mesatare pa progres të sëmundjes ishte 18.7 muaj (95% CI 17–22) në grupin me pertuzumab dhe 12.4 muaj (10-14) në grupin placebo (raporti i rrezikut 0.69, 95% CI 0.59-0.81).



**End of study analysis  
(10-year follow-up)<sup>2†</sup>**

	PHT (n = 402)	HT (n = 406)
Median OS, months	57.1	40.8
Stratified HR (95% CI)	0.69 (0.58, 0.82)	
8-year landmark OS rates	37%	23%

\*Data cut-off: February 2014; Data cut-off: November 2018.

CI, confidence interval; H, Herceptin; HR, hazard ratio; OS, overall survival; P, PERJETA; T, docetaxel.

1. Swain SM, et al. *N Engl J Med* 2015; 372:724-734; 2. Swain SM, et al. *Lancet Oncol* 2020; 21:519-530.

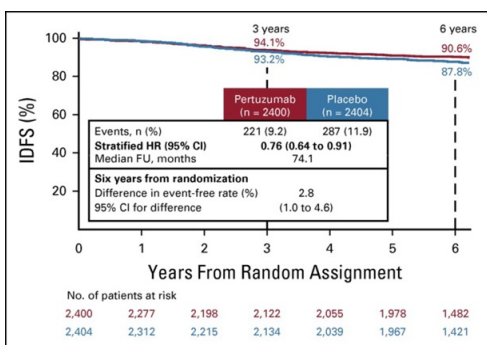
Përfitimi nga trajtimi ishte i qëndrueshëm në të gjitha nëngrupet. Në aspektin e sigurisë, vetëm dy ngjarje serioze anësore u raportuan në pacientët të cilët morën pertuzumab (një insuficiencë kongjестive e zemrës dhe një disfunkcion simptomatik ventrikular i majtë). Një hulumtim i tillë për stadi metastatikë

**Korrespondenca:**  
adelinaademi@hotmail.com

me një mesatare të ndjekjes që tejkalon 8 vjet është i jashtëzakonshëm dhe arritje e paparë. Me protokollin e bazuar në Pertuzumab, 8 vjet pas diagnozës së sëmundjes metastatike, më shumë se një e treta (37%) e pacientëve ishin gjallë dhe 16% ishin akoma të lirë nga progresi i sëmundjes.

### Studimi APHINITY

APHINITY ishte një hulumtim multicentrik i randomizuar për pacientet HER2 pozitiv me kancer të gjirit në stadin e hershëm që u futën në trajtim me Pertuzumab, Trastuzumab dhe kimioterapi si dhe me një vit trajtim me Pertuzumab dhe Trastuzumab krahasuar me grupin tjetër me Trastuzumab dhe placebo. Tani së fundmi doli edhe analiza pas 6 vitesh përcjelljeje të pacienteve në hulumtimin APHINITY. Kjo analizë konfirmoi se u përmirësua në mënyrë sinjifikante mbijetesë e lirë e invazionit të sëmundjes IDFS (invasive disease free survival) me shtimin e Pertuzumab në terapinë agjuvante standarde për pacientet me kancer të gjirit HER2 pozitiv me një limfatike pozitive. Për rezultatet në lidhje me mbijetesën e përgjithshme nevojitet akoma përcjellje e pacienteve dhe pritet që në vitin 2022 të dalë analiza tjetër.



Kaplan-Meier plot of IDFS (intent-to-treat population). FU, follow-up; HR, hazard ratio; IDFS, invasive disease-free survival.

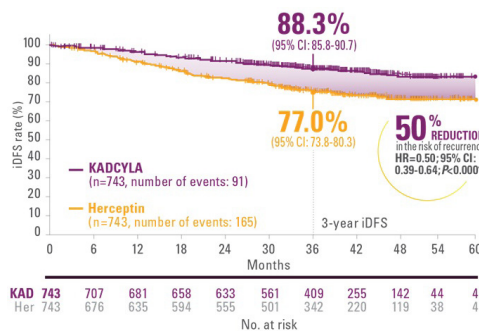
### Studimi KATHERINE

Pacientet të cilat kanë rezidu të kancerit të gjirit invaziv pas marrjes së kimioterapisë neoagjuvante kombinuar me Trastuzumab kanë prognozë më të keqe krahasuar me ato që nuk kanë kancer rezidual (mbetje). Trajtimi me T-DM1 ofron benefit të pacientet me kancer gjirit metastatik HER2 pozitiv të trajtuara me parë me kemioterapi dhe terapi HER2 të caktuar.

Hulumtimi KATHERINE, randomizoi pacientet me kancer të gjirit stad të hershëm HER2 pozitiv të cilat kishin sëmundje invazive reziduale në gjy ose aksille në kohën e kirurgjisë, pasi që kanë marrë terapi neoagjuvante me kemioterapi dhe Trastuzumab. Pacientet morën T-DM1 agjuvante dhe grupi tjetër Trastuzumab për 14 cikle. Qëllimi primar i studimit ishte mbijetesë e lirë invazive e sëmundjes. Në mesin e pacienteve me kancer të gjirit të hershëm HER2 pozitiv që kishin sëmundje invazive reziduale, pas përfundimit të kimioterapisë agjuvante, rreziku për rekurrenca të kancerit të gjirit invaziv ose vdekjes ishte 50% më i vogël me T-DM1 agjuvante krahasuar me vetëm Trastuzumab.

Futja e terapive që synojnë HER2 ka ndryshuar rrjedhën natyrale të sëmundjes, deri në atë masë që

pacientët HER2 pozitivë tani përjetojnë rezultate më të mira sesa ata me kancer gjiri HER2-negativ.



Mbijetesë e lirë invazive 3 vjeçare e sëmundjes ishte 88.3% për T-DM1 vs 77% për Trastuzumab.

Përkundër këtij përparimi të jashtëzakonshëm, mbetet e madhe nevoja për trajtime shtesë për këtë grup specifik të kancerit të gjirit, pasi që afërsisht gjysma e pacienteve nëstade të avancuara të trajtuar për HER2-pozitiv do të zhvillojnë progres të sëmundjes brenda 18 muajve të trajtimit standard dhe një e treta e pacienteve me fazë të hershme të kancerit të gjirit përfundimisht do të zhvillojnë sëmundje të avancuar<sup>10</sup>. Nevojiten trajtime të reja target HER2 që këta njerëz të jetojnë me gjatë dhe të kenë një jetë më të mirë. Zhvillimi i vazhdueshëm i strategjive efektive anti HER2 dhe disponueshmëria e teknologjive të reja që lejojnë kuptimin e shpejtë dhe në thellësi të problemit, njohjen e biologjisë së sëmundjes, do të ndihmojnë në përmirësimet e mëtejshme në rezultatet e pacienteve, përfshirë këtu edhe shanset e rritura për shërim qoftë edhe në prani të sëmundjes metastatike.

### Trajtimi i HER2 kancerit të gjirit në Kosovë

Në Kosovë diagnostikohen rreth 400 raste të reja me kancer të gjirit në vit. Rreth 80 prej tyre janë HER2 pozitiv. Trajtimi onkologjik specifik në Klinikën e Onkologjisë përveç me kimioterapi standarde bëhet edhe me terapi të caktuar për këtë nentip specifik të kancerit të gjirit. Në klinikën tonë pacientet kanë pasur mundësinë të marrin Trastuzumab që nga viti 2012. Revidimi i fundit i listës esenciale ka bërë që të shtohet edhe Pertuzumab tani së fundi. Këtë vit si rezultat i këtij revidimi pacientet tona me kancer të gjirit HER2 pozitiv kanë filluar të trajtohen edhe me Pertuzumab. Meqë ky nëngrup specifik karakterizohet më agresiv dhe me prognozë më të keqe, trajtimet e reja në botën e zhvilluar treguan që agresiviteti i kësaj sëmundjeje mund t'i takoj të shkuarës nëse ofrohen terapitë adekuate. Është më se i domosdoshëm aplikimi subkutan (SC) i Trastuzumab në klinikën tonë. Një aplikim i tillë do t'i bënte pacientet të ndjehen më mirë meqë do të shkurtrohej koha e qëndrimit në klinikë prej 60 minutave në 5 minuta. Në anën tjetër, duke e parë numrin e madh të shërbimeve në Klinikën e Onkologjisë, mbingarkesën e personelit shëndetësor, aplikimi subkutan do të lehtësonte shumë punën në klinikë të stafit shëndetësor. Përveç kësaj, Trastuzumab subkutan është dozë fikse për një aplikim dhe humbja e preparatit është e pamundur. Mbetemi me shpresë që në revidimet e ardhshme të listës esenciale të barërave të futën terapi tjera tani më të aprovuara për kancerin e gjirit HER2 pozitiv, të cilat kanë treguar mbijetesë më të mirë, ulje të rikthimit të sëmundjes por edhe kualitet më të mirë të jetës.

### Literatura:

1. GLOBOCAN facts and figures. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
2. Wolff AC, et al. ASCO/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007 vol 131 p18-43
3. Press MF, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997 vol 15 p2894-2904
4. Campbell MR, et al. HER3 Comes of Age: New Insights into Its Functions and Role in Signaling, Tumor Biology, and Cancer Therapy. *Clinical Cancer Research* 2010 vol 16 p1373-1383
5. Perjeta neoadjuvant Roche press release. Available online at [http://www.roche.com/media/media\\_releases/medcor-2013-10-01.htm](http://www.roche.com/media/media_releases/medcor-2013-10-01.htm)
6. Swain SM, Miles D, Kim S-B, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; published online March 12. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0)
7. Minckwitz von G, Huang Ch, Mano M, Loibl S et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:617-628, February 14, 2019
8. Dawood S, et al. Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. *J Clin Oncol* 2010 vol 28 p92-98
9. Baselga J, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012 vol 366 p109-119
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2005;365(9472):1687-717.