

Trastuzumab w uzupełniającym leczeniu HER2-dodatniego raka piersi — 10 lat historii

Barbara Radecka

Nadekspresja receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2 — *human epidermal receptor growth factor*) lub amplifikacja genu dla tego receptora występuje u ok. 20–25% chorych na raka piersi i jest związana z bardziej agresywnym przebiegiem, większym ryzykiem nawrotu i krótszym czasem przeżycia. Trastuzumab, przeciwciało monoklonalne skierowane na domenę zewnątrzkomórkową receptora HER2, został wprowadzony do leczenia HER2-dodatniego raka piersi w 1998 roku, a jego zastosowanie spowodowało wyrównanie szans chorych na HER2-dodatniego raka piersi z chorymi na raka HER2-ujemnego. W uzupełniającym leczeniu wczesnych postaci zmniejsza on ryzyko nawrotu oraz wpływa na wydłużenie życia chorych. Opublikowanie ponad 10 lat temu wyników międzynarodowych badań z losowym doбором chorych, mimo pewnych ówczesnych kontrowersji co do optymalnego schematu i czasu trwania leczenia, niemal od razu stało się podstawą do zmiany standardu. Obecnie wiemy, że optymalne jest podawanie trastuzumabu jednocześnie z chemioterapią opartą o taksoidy, natomiast nie powinno się go kojarzyć jednocześnie z antracyklinami. Wieloletnia obserwacja populacji chorych leczonych w ramach wspomnianych badań klinicznych wykazała, że wprowadzenie trastuzumabu do praktyki klinicznej zmieniło naturalny przebieg HER2-dodatniego wczesnego raka piersi, a korzyść z zastosowanego leczenia utrzymuje się przez wiele lat.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2016; 1, 3: 261–269

Słowa kluczowe: HER2-dodatni rak piersi, leczenie uzupełniające, trastuzumab, odległe wyniki

Wstęp

Receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2 — *human epidermal receptor growth factor 2*) został zidentyfikowany w 1984 roku. Szybko stał się i przez ponad 30 lat pozostaje ważnym celem terapeutycznym w raku piersi. Jego nadekspresja lub amplifikacja genu dla tego receptora występuje u ok. 20–25% chorych na raka piersi i jest związana z bardziej agresywnym przebiegiem, większym ryzykiem nawrotu i krótszym czasem przeżycia [1–3].

Trastuzumab, przeciwciało monoklonalne skierowane na domenę zewnątrzkomórkową receptora HER2, było badane

od lat 90. XX w. [4, 5]. Początkowo jego wartość potwierdzono w leczeniu choroby zaawansowanej, co skutkowało dopuszczeniem leku do obrotu w Stanach Zjednoczonych w 1998 roku. W roku 2001 Slamon i wsp. opublikowali wyniki badania III fazy, w którym wykazali, że dodanie trastuzumabu do chemioterapii I linii pozwala na wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji (PFS — *progression-free survival*) z 4,6 mies. do 7,4 mies. [4]. Począwszy od roku 2000, oceniano trastuzumab w leczeniu wczesnych postaci raka piersi. W latach 2000–2001 zainicjowano 4 randomizowane, duże międzynarodowe badania (HERA, NSABP-B31, NCCTG-N9831

Oddział Onkologii Klinicznej z Odcinkiem Dziennym
Opolskie Centrum Onkologii

Artykuł w wersji pierwotnej:

Radecka B. Trastuzumab as adjuvant treatment for early stage HER2-positive breast cancer — a 10 year history. *NOWOTWORY J Oncol* 2016; 66, 6: 447–485. DOI: 10.5603/NJO.2016.0085.
Należy cytować wersję pierwotną.

Tabela I. Charakterystyka międzynarodowych badań oceniających trastuzumab w uzupełniającym leczeniu

Badanie	HERA	B31 i N9831	BCIRG 006
Liczba chorych			
planowana	5102	2043 i 2766	3222
włączona	3401	1736 i 1615	3222
Wiek chorych (mediana w latach)	51	51	52
Odsetek chorych bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych	32	5,7	29
Odsetek chorych otrzymujących taksoidy	26	100	100
Pierwszorzędowy punkt końcowy	DFS	OS/DFS	DFS

DFS (*disease-free survival*) — czas wolny od choroby; OS (*overall survival*) — całkowity czas przeżycia

i BCIRG 006) oraz 2 mniejsze — fińskie (FinHer) i francuskie (PACS-04) z losowym doбором, do których to badań włączono niemal 12 tys. chorych [6–12].

Mimo wielu różnic dotyczących konstrukcji badań, populacji chorych, zastosowanych schematów uzupełniającej chemioterapii, sposobów dawkowania i czasu trwania leczenia trastuzumabem, badania te zgodnie wykazały korzyść z zastosowania przeciwciała. Pierwsze analizy danych wykazały 30-procentowe zmniejszenie ryzyka zgonu oraz zmniejszenie ryzyka nawrotu na poziomie 39–52%. Wyniki te stanowią największy postęp od czasu wprowadzenia do leczenia raka piersi tamoksyfenu i stały się podstawą do zmiany standardu leczenia uzupełniającego [13]. Wszystkie wspomniane badania doczekały się już ponownych analiz, a odległe wyniki potwierdzają korzyść z zastosowania trastuzumabu w uzupełniającym leczeniu wczesnego HER2-dodatniego raka piersi. W badaniach oceniano różne sposoby kojarzenia trastuzumabu z chemioterapią.

Przegląd badań

Pierwszorzędowym punktem końcowym cytowanych międzynarodowych badań randomizowanych był czas wolny od choroby (DFS — *disease-free survival*), w badaniach NSABP-B31, NCCTG-N9831 dodatkowo całkowity czas przeżycia (OS — *overall survival*). W tabeli I zebrano najważniejsze dane dotyczące wspomnianych 4 badań.

Badanie HERA miało za zadanie ocenić wartość rocznego i 2-letniego podawania trastuzumabu dodanego do chemioterapii wobec wyłącznej chemioterapii u chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi, poddanych leczeniu operacyjnemu oraz standardowej chemioterapii (indukcyjnej, uzupełniającej lub indukcyjnej i uzupełniającej). Do badania włączono chore z przerzutami (68%), jak i bez przerzutów (32%) do pachowych węzłów chłonnych, przy czym w tej drugiej grupie wielkość guza pierwotnego oceniana w materiale pooperacyjnym (pT) musiała przekraczać 1 cm. Dopuszczono zastosowanie różnych schematów chemioterapii, co pozwoliło na realizowanie badania w wielu krajach (tab. II). Pierwsze wyniki (przy medianie obserwacji 12 mies.) obejmowały porównanie skojarzenia chemioterapii

z trastuzumabem podawanym przez rok z wyłączną chemioterapią. Odnotowano poprawę w zakresie DFS — zmniejszenie o 46% ryzyka wystąpienia zdarzenia u chorych leczonych w sposób skojarzony (HR 0,54, 95% CI 0,43–0,67, $p < 0,0001$) [6]. Wyniki potwierdzono w kolejnej analizie po niemal 2 latach obserwacji; wskaźnik HR wyniósł wówczas 0,64 (tab. III) [7]. Wykazano również korzyść z leczenia skojarzonego w zakresie całkowitego przeżycia (HR 0,66, 95% CI 0,47–0,91, $p = 0,0115$). Wyniki pierwszej analizy skutkowały decyzją umożliwienia chorym leczonym w tym badaniu wyłączną chemioterapią podjęcie leczenia trastuzumabem (*cross-over*). Z takiej propozycji skorzystało 884 z 1698 chorych (52%) leczonych pierwotnie bez trastuzumabu. Leczenie trastuzumabem rozpoczynano w kohorcie *cross-over* w różnym czasie od randomizacji (mediana 22,8 mies., zakres 4,5–52,7 mies.) i mimo tego w tej grupie również obserwowano znaczne zmniejszenie ryzyka nawrotu w porównaniu do chorych nieotrzymujących trastuzumabu (HR 0,68, 95% CI 0,51–0,90; $p = 0,0077$). Wyniki badania HERA stały się podstawą do zarejestrowania trastuzumabu w uzupełniającym leczeniu.

Badania amerykańskie (NSABP-B31, NCCTG-N9831) miały nieco inną konstrukcję pod względem doboru uzupełniającej chemioterapii. U wszystkich chorych zastosowano chemioterapię sekwencyjną z antracyklinami (doksorubicyna + cyklofosfamid, AC) i taksoidami (paklitaksel). Schematy różniły się dawkowaniem i częstością podania paklitakselu i uwzględniały zarówno schemat co 3 tygodnie, jak i co tydzień. Natomiast konstrukcja badania dotycząca porównania skuteczności i bezpieczeństwa wyłącznej chemioterapii z leczeniem skojarzonym z trastuzumabem była zbliżona. Mimo że pierwsze z badań było dwu-, a drugie trójramienne, to ramiona 1. i 2. badania NSABP-B31 oraz ramiona A i C badania NCCTG-N9831 były podobne (tab. II). Z tego powodu Narodowy Instytut Raka w Stanach Zjednoczonych (NCI — National Cancer Institute) zaaprobował wspólną ocenę wyników tych badań, z wyłączeniem ramienia B [9]. Pierwsza analiza (po okresie obserwacji z medianą 2 lata) wykazała istotną poprawę DFS (HR 0,48; 95% CI 0,39–0,59, $p < 0,0001$) w grupie chorych leczonych trastuzumabem. W tej populacji odnotowano również 33-procentowe

Tabela II. Zastosowane schematy leczenia

Badanie	Ramię	Schemat
HERA	1	Standardowa chemioterapia → T co 3 tygodnie przez rok
	2	Standardowa chemioterapia → T co 3 tygodnie przez 2 lata
	3	Standardowa chemioterapia
NSABP B-31	1	4 × AC co 3 tyg. → 4 × Pct co 3 tygodnie
	2	4 × AC co 3 tyg. → 4 × Pct co 3 tygodnie + T co tydzień przez rok
NCCTG N9831	A	4 × AC co 3 tyg. → 12 × Pct co tydzień
	B	4 × AC co 3 tyg. → 12 × Pct co tydzień → T co tydzień przez rok
	C	4 × AC co 3 tyg. → 12 × pPct + T co tydzień → 40 × T co tydzień
BCIRG 006	1	4 × AC co 3 tyg. → 4 × Dct co 3 tygodnie
	2	4 × AC co 3 tyg. → 4 × Dct co 3 tygodnie + T przez rok (z Dct co tydzień, następnie co 3 tygodnie)
	3	6 × DCb co 3 tyg. + T przez rok (z DCb co tydzień, następnie co 3 tygodnie)

AC — dokсорубцына + cyclofosfamid; Dct — docetaxel; DCb — docetaxel + karboplatyna; Pct — paklitaxel; T — trastuzumab

zmniejszenie ryzyka zgonu (HR 0,67; 95% CI 0,48–0,93, $p = 0,015$) [8]. Po niemal kolejnym roku obserwacji korzyści utrzymywały się na podobnym poziomie (tab. III) [9]. Należy odnotować, iż nie opublikowano wyników ramienia B (leczenie sekwencyjne) badania NCCTG-N9831.

Celem badania BCIRG 006 była ocena wartości trastuzumabu dołączonego do 2 rodzajów chemioterapii zawierającej taksoidy — z antracyklinami (AC, następnie docetaxel + trastuzumab) i bez antracyklin (docetaxel + karboplatyna + trastuzumab – DCbT, opisywany także jako TCH). Było to wynikiem poszukiwania sposobów zmniejszenia ryzyka kardiotoxyczności przy zachowaniu maksymalnej efektywności uzupełniającego leczenia. Wstępne wyniki badania (mediana czasu obserwacji 23 mies.) wykazały istotną poprawę czasu wolnego od choroby w obu ramionach zawierających trastuzumab (wskaźnik ryzyka dla DFS, HR — 0,49; 95% CI

0,37–0,65, $p < 0,0001$ dla ramienia z antracyklinami i HR 0,61; 95% CI 0,47–0,79, $p = 0,0002$ dla ramienia bez antracyklin), przy czym różnica pomiędzy ramionami z trastuzumabem, mimo iż widoczna, nie była znamienna ($p = 0,16$) [14]. Ponowna analiza, po kolejnym roku obserwacji, potwierdziła wcześniejsze obserwacje, aczkolwiek — podobnie jak w przypadku badania HERA — wskaźniki ryzyka były nieco wyższe (tab. III) [15]. Zgodnie z założeniem badania zaobserwowano istotne różnice w częstości występowania zdarzeń kardiologicznych (spadek frakcji wyrzutowej lewej komory serca o $\geq 10\%$ odnotowano u 17% chorych w ramieniu łączącym dokсорубцыnę i trastuzumab, 9% w ramieniu z wyłączną dokсорубцыną oraz 8% w ramieniu łączącym podawanie karboplatyny i trastuzumabu).

Badanie FinHer zostało pierwotnie zaplanowane w celu porównania 2 schematów uzupełniającej chemioterapii

Tabela III. Wyniki wstępne i odległe międzynarodowych badań oceniających trastuzumab w uzupełniającej terapii

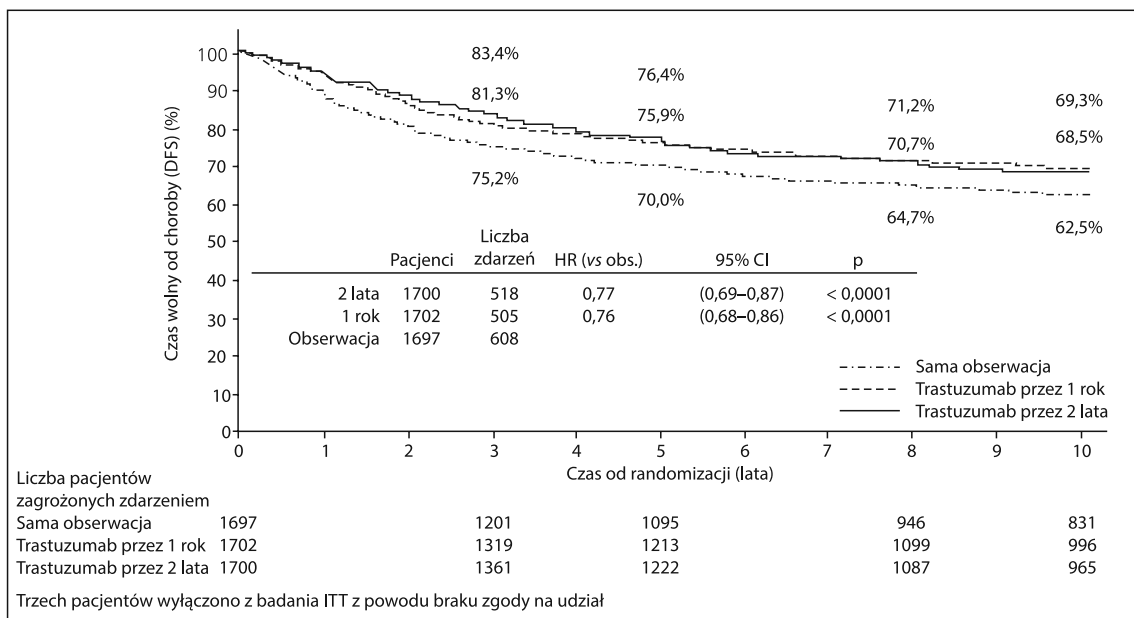
Badanie		HERA	B31 i N9831	BCIRG 006 AC→Dct+T	
Wstępne wyniki	DFS	HR	0,64	0,48	0,61
		(95% CI)	(0,54–0,76)	(0,39–0,59)	(0,48–0,76)
		wartość p	< 0,0001	< 0,00001	< 0,0001
	OS	HR	0,66	0,65	0,59
		(95% CI)	(0,47–0,91)	(0,51–0,84)	(0,42–0,85)
		wartość p	0,0115	0,0007	0,004
Mediana czasu obserwacji (mies.)		23,5	34,8	36	
Odległe wyniki	DFS	HR	0,76	0,60	0,70
		(95% CI)	(0,68–0,86)	(0,53–0,68)	(0,60–0,83)
		wartość p	< 0,0001	0,001	< 0,001
	OS	HR	0,74	0,63	0,64
		(95% CI)	(0,64–0,86)	(0,54–0,73)	(0,52–0,79)
		wartość p	< 0,0001	0,001	< 0,001
Mediana czasu obserwacji (lata)		11	8,4	10,3	

— 3 cykle docetakselu co 3 tygodnie i 9 cotygodniowych dawek winorelbiny z następowym podaniem 3 cykli FE₅₀C (5-fluorouracyl + epirubicyna 50 mg/m² + cyklofosfamid) co 3 tygodnie w obu ramionach. Spośród 1010 chorych włączonych do badania u 232 chorych rozpoznano raka HER2-dodatniego. Z uwagi na dostępną wówczas wiedzę odnośnie wartości trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym chore te poddano dodatkowej randomizacji, stosując u nich 9 cotygodniowych dawek trastuzumabu jednocześnie z docetaksem lub winorelbina lub wyłączną chemioterapię. Pod wpływem zastosowania trastuzumabu (mediana czasu obserwacji 3 lata) wykazano istotne zmniejszenie ryzyka nawrotu raka piersi (HR 0,46; p = 0,0078) [11].

Badanie PACS-04, do którego włączono 528 chorych (wyłącznie z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych), jako jedyne nie wykazało istotnej redukcji ryzyka nawro-

bezpieczeństwa, co jest szczególnie ważne w przypadku leczenia radykalnego. Dane z badań nad skutecznością trastuzumabu w leczeniu wczesnego raka piersi potwierdzają, że trastuzumab spowodował wyrównanie szans chorych na HER2-dodatniego raka piersi z chorymi na raka HER2-ujemnego [16].

Długoletnia (mediana 11 lat) obserwacja chorych w badaniu HERA przedstawiona w grudniu 2015 roku na konferencji w San Antonio wskazuje na utrzymującą się po latach korzyść z leczenia trastuzumabem [17]. Mimo wspomnianego powyżej *cross-over*, które miało miejsce po pierwszej analizie w 2005 roku i dotyczyło 884 chorych z liczącego 1698 chorych ramienia z wyłączną chemioterapią, utrzymuje się zmniejszone ryzyko względne w odniesieniu do nawrotu (HR 0,76; 95% CI 0,68–0,86, p < 0,0001) i zgonu (HR 0,74; 95% CI 0,64–0,86, p < 0,0001),



Rycina 1a. Odległe wyniki badania HERA — DFS [17]

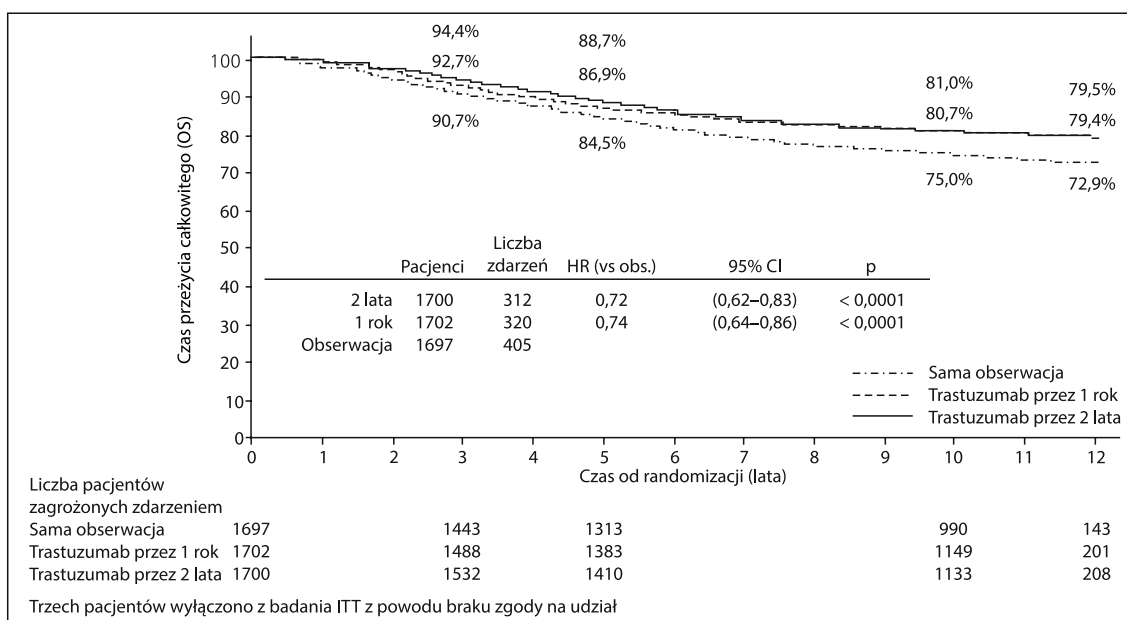
tu choroby u otrzymujących trastuzumab [12]. Niemniej jednak także w tym badaniu odnotowano 14-procentowe zmniejszenie ryzyka nawrotu (HR 0,66; p = 0,41) oraz poprawę odsetka 3-letnich przeżyć wolnych od choroby (78% w grupie chorych leczonych wyłączną chemioterapią w porównaniu do 81% w grupie chorych otrzymujących dodatkowo trastuzumab.

Odległe wyniki badań

Integralnym elementem badań związanych z uzupełniającym leczeniem jest wieloletnia obserwacja chorych, która dostarcza danych do oceny odległych wyników leczenia. Odległe wyniki dotyczą nie tylko skuteczności, ale także

choć wskaźniki liczbowe są nieznacznie niższe niż we wcześniejszych analizach (tab. III, ryc. 1a i 1b). Korzyść ta jest widoczna zarówno u chorych z ekspresją, jak i bez ekspresji receptorów steroidowych. Przedstawione po raz pierwszy wyniki wydłużonego do 2 lat leczenia trastuzumabem wskazują na brak dodatkowej korzyści z takiego postępowania (DFS — HR 0,77; 95% CI 0,69–0,87, p < 0,0001 i OS — HR 0,72; 95% CI 0,62–0,83, p < 0,0001). Potwierdza to, że optymalny czas uzupełniającego leczenia trastuzumabem wynosi 1 rok.

Wyniki odległej (mediana czasu obserwacji 8,4 roku) połączonej analizy badań amerykańskich (NSABP-B31, NCCTG-N9831) również potwierdziły stałą korzyść z dołączenia



Rycina 1b. Odległe wyniki badania HERA — OS [17]

trastuzumabu do uzupełniającej chemioterapii (jednocześnie stosowanie trastuzumabu z taksoidem po uprzednim leczeniu antracyklinami). Odnotowano względną poprawę całkowitego przeżycia o 37% (HR 0,63; 95% CI 0,54–0,73; $p = 0,001$) oraz zwiększenie odsetka 10-letnich całkowitych przeżyć z 75,2% przy zastosowaniu wyłącznej chemioterapii do 84% dla leczenia skojarzonego z trastuzumabem (tab. III, ryc. 2a i 2b). Podobną korzyść wykazano w odniesieniu do czasu wolnego od choroby (HR 0,60; 95% CI 0,53–0,68, $p = 0,001$, zwiększenie odsetka 10-letnich DFS odpowiednio z 62,2% do 73,7%). Trastuzumab poprawił wyniki leczenia we wszystkich analizowanych podgrupach, przy czym jednocześnie stosowanie trastuzumabu z taksoidami jest skuteczniejsze od sekwencyjnego leczenia [18].

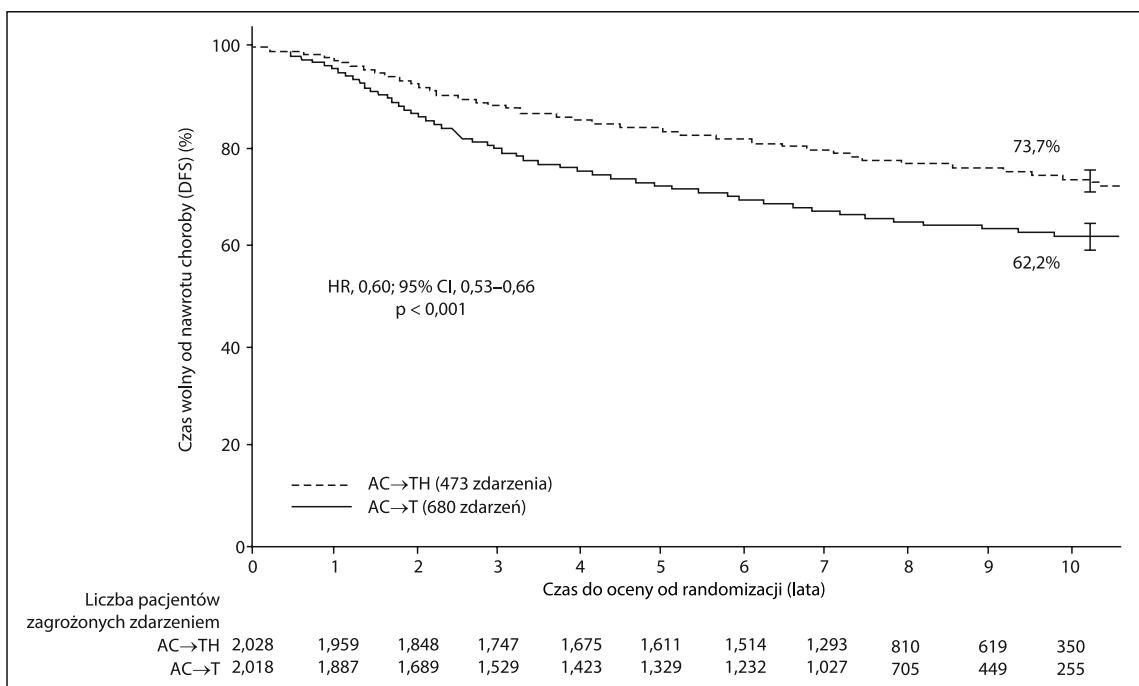
Podobne wyniki uzyskano w toku długoletniej (mediana 10,3 roku) obserwacji chorych z badania BCIRG 006. Odnotowano istotną poprawę przeżyć (DFS i OS) w obu ramionach z leczeniem skojarzonym w porównaniu do wyłącznej chemioterapii [19]. Dla czasu wolnego od choroby w ramieniu z antracyklinami (AC→Dct+T) uzyskano HR 0,70 (95% CI 0,60–0,83, $p < 0,001$), a w ramieniu bez antracyklin (DCbT) — HR 0,76 (95% CI 0,65–0,90, $p < 0,001$), przy czym wskaźniki były nieznacznie niższe niż we wcześniejszej analizie (wówczas odpowiednio 0,61 i 0,67, tab. III, ryc. 3a i 3b). Wykazano również zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 36% w ramieniu AC→Dct+T (HR 0,64; 95% CI 0,52–0,79, $p < 0,001$) i o 24% w ramieniu DCbT (HR 0,76; 95% CI 0,62–0,93, $p = 0,0081$). W odniesieniu do przeżycia nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy obu ramionami badanymi (z antracyklinami i bez antracyklin) i odnosi się to również do chorych z wysokim ryzykiem nawrotu (przerzuty do

więcej niż 3 pachowych węzłów chłonnych), co potwierdza wartość schematu DCbT u chorych z cechą pN+. W ramieniu z antracyklinami odnotowano natomiast pięć razy więcej przypadków zastoinowej niewydolności serca (21 przypadków — 2,0% w porównaniu do 4 przypadków — 0,4%; $p = 0,0005$) oraz 2-krotnie więcej przypadków spadku frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF — *left ventricular ejection fraction*) powyżej 10% (odpowiednio 206 w porównaniu do 97; $p < 0,0001$). W grupie chorych leczonych wyłączną chemioterapią wystąpiło 8 przypadków objawowej niewydolności serca (0,8%). Odległe wyniki badania BCIRG sugerują, że u chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi, leczonych uzupełniająco trastuzumabem, chemioterapia bez antracyklin nie jest gorsza od chemioterapii z antracyklinami, niesie natomiast znacznie mniejsze ryzyko powikłań kardiologicznych.

Ostateczne wyniki badania FinHer opublikowano już w 2009 roku, po obserwacji o medianie 5,2 roku [20]. W podgrupie chorych na HER2-dodatniego raka piersi wykazano, że dodatnie trastuzumabu (9 cotygodniowych dawek) do chemioterapii zmniejszyło względne ryzyko rozsiewu o 35% w porównaniu z wyłączną chemioterapią, aczkolwiek różnica ta okazała się nieznamienna (DDFS — *distant disease-free survival*; HR 0,65, 95% CI 0,38–1,12, $p = 0,12$). W analizie podgrup wykazano jednakże istotną przewagę leczenia Dct+T→FEC nad pozostałymi ramionami, bez zwiększenia kardiotoxyczności.

Kontrowersje

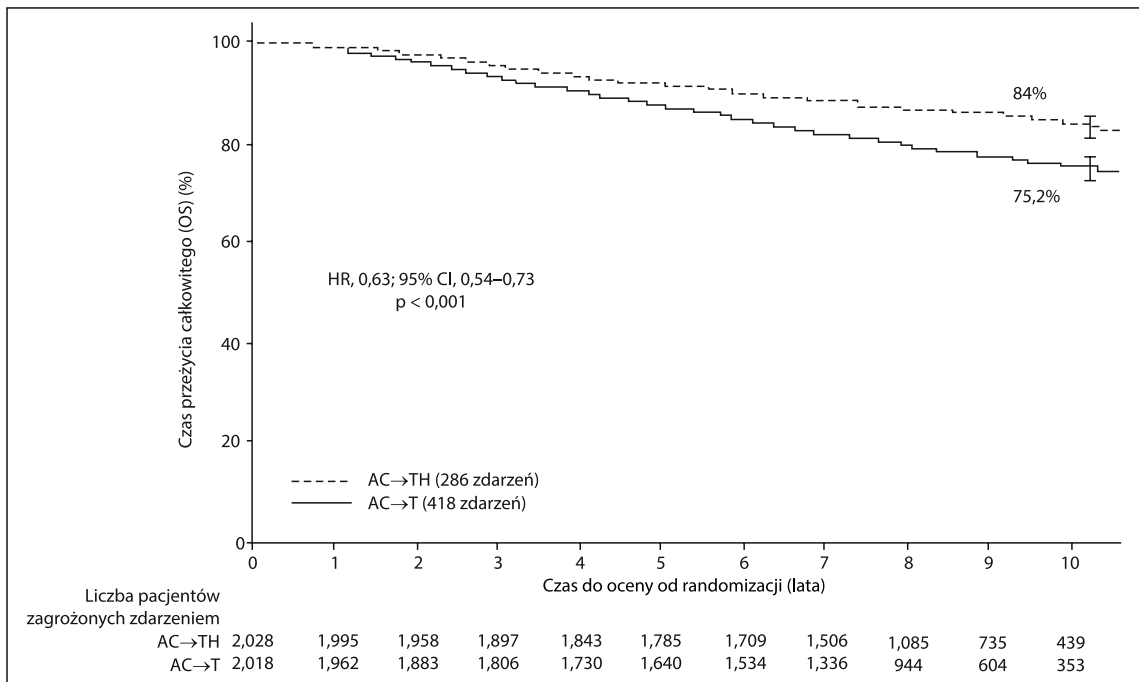
Różnice w sposobie leczenia w prezentowanych badaniach (czas trwania leczenia trastuzumabem, jednocześnie



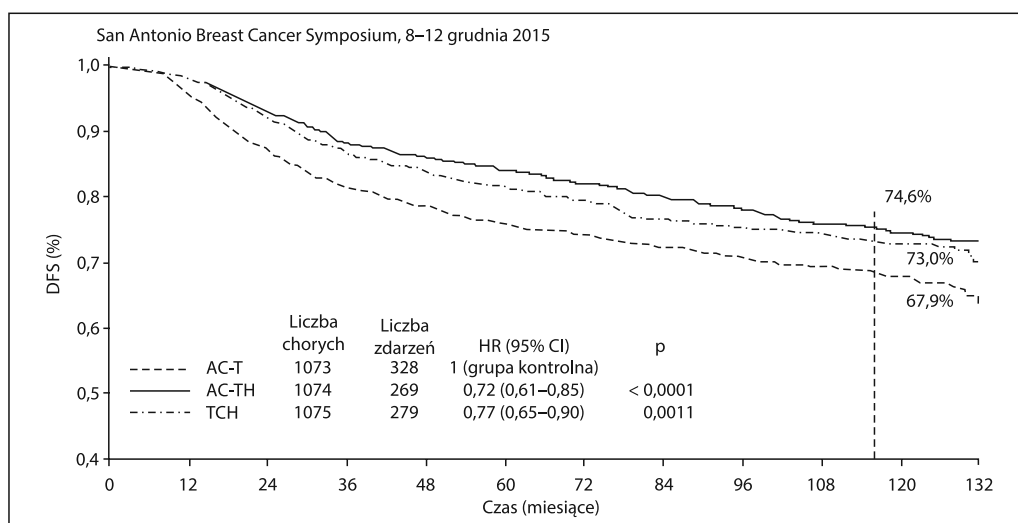
Rycina 2a. Odległe wyniki badania NSABP-B31, NCCTG-N9831 — DFS [18]

we lub sekwencyjne kojarzenie trastuzumabu z taksoidami) skutkowało powstaniem pewnych kontrowersji, które w większości zostały wyjaśnione w toku dalszych obserwacji lub na podstawie wyników dodatkowych badań.

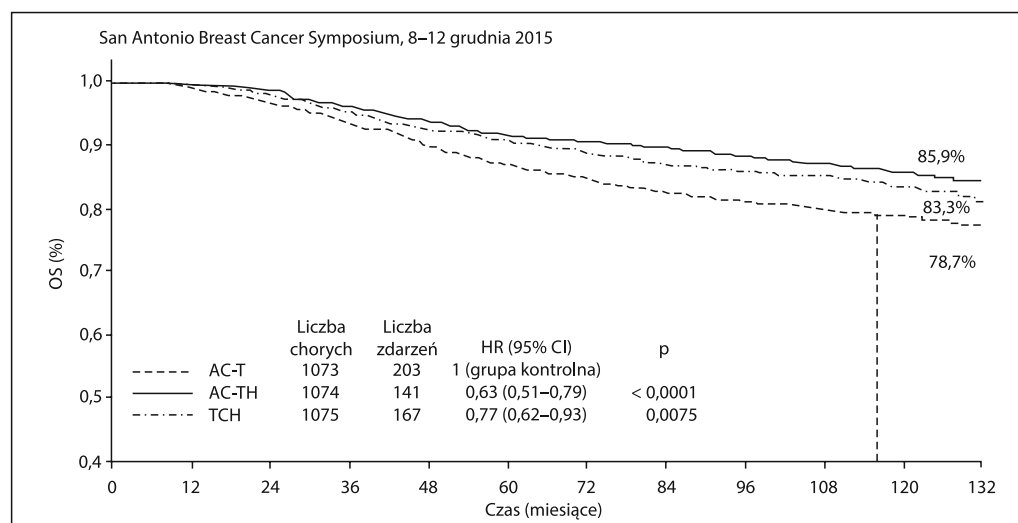
W czterech dużych badaniach czas leczenia określono empirycznie na 1 rok. W badaniu HERA dołączenie ramienia z 2-letnim leczeniem miało wykazać, czy wydłużenie leczenia trastuzumabem zwiększy korzyść ze stosowania tego



Rycina 2b. Odległe wyniki badania NSABP-B31, NCCTG-N9831 — OS [18]



Rycina 3a. Odległe wyniki badania BCIRG 006 — DFS [19]



Rycina 3b. Odległe wyniki badania BCIRG 006 — OS [19]

leku. Przedmiotem badań było także krótsze niż rok leczenie trastuzumabem. Pierwszym takim badaniem było fińskie badanie FinHer. Korzyść z 9-tygodniowego leczenia, którą zaobserwowano we wstępnych wynikach (w podgrupie otrzymującej docetaksel z trastuzumabem odsetek chorych bez przerzutów odległych był znamienne wyższy niż w grupie otrzymującej wyłącznie chemioterapię, $p = 0,029$), przez kilka lat była powodem kontrowersji co do optymalnego czasu leczenia trastuzumabem. Kolejne badania porównujące krótsze i dłuższe stosowanie leku (PHARE, PERSEPHONE, Short-HER), jak również odległe wyniki 2-letniego leczenia w badaniu HERA pozwoliły na ostateczne zdefiniowanie standardu 1-rocznego leczenia [21–24].

Trastuzumab był włączany do leczenia jednocześnie z taksoidami (po 4 cyklach antracyklin) lub w chwili rozpoczęcia uzupełniającej chemioterapii w ramieniu bez antracyklin (badania BCIRG 006), po 3 cyklach chemioterapii AC (badania amerykańskie) lub po zakończeniu chemio- i ewentualnie radioterapii (badanie HERA). Nie oceniano we wspomnianych badaniach jednoczesnego kojarzenia trastuzumabu z antracyklinami, takie połączenia były badane w leczeniu neoadiuwantowym. Obecnie w przypadku stosowania chemioterapii z antracyklinami zaleca się włączenie trastuzumabu dopiero po ich zakończeniu. Kojarzenie sekwencyjne jest bowiem bezpieczniejsze pod względem kardiotoxyczności niż kojarzenie jednoczesne. Trastu-

zumab powinien być natomiast podawany jednocześnie z taksoidami, bowiem odległe wyniki badań wskazują, że takie połączenie jest korzystniejsze niż podanie trastuzumabu sekwencyjnie po taksoidach [8, 25, 26]. Przykładowe zalecane schematy to np. $4 \times AC \rightarrow Pct + T$ lub $Dct + T$; $3 \times FEC \rightarrow 3 \times Dct$ oraz, oceniany w badaniu BCIRG 006, schemat DCbT (TCH).

Kardiotoksyczność związana z podawaniem trastuzumabu obejmuje głównie niewydolność mięśnia sercowego oraz spadek LVEF. Te działania niepożądane są przedmiotem szczegółowych analiz w każdym badaniu z zastosowaniem trastuzumabu. Metaanaliza *The Cochrane Collaboration* wykazała zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności serca (RR — *relative risk* 5,11; $p < 0,00001$) oraz spadku LVEF (RR 1,83; $p = 0,0008$), przy czym należy podkreślić, że do tej metaanalizy nie włączono ramienia 3. badania BCIRG 006 [27]. Wielokrotnie potwierdzono, że kardiotoksyczność wywołana trastuzumabem ma charakter odwracalny, jeśli tylko zostanie wstrzymane podawanie leku. Niemniej jednak należy starannie dobierać chorych do takiego leczenia, uwzględniając wywiad w kierunku chorób układu krążenia oraz oceniając frakcję wyrzutową lewej komory serca. Warto podkreślić, że uzupełniające leczenie chorych na HER2-dodatniego raka piersi chemioterapią bez antracyklin ma udokumentowaną wartość [14].

Autorzy metaanalizy z 2011 odnotowali częstsze występowanie nawrotu raka piersi w obszarze ośrodkowego układu nerwowego u chorych leczonych trastuzumabem, co prawdopodobnie ma związek z wydłużeniem życia tych chorych [28].

Większość randomizowanych badań klinicznych nie obejmuje chorych z bardzo wczesnym rakiem piersi, szczególnie z tzw. „małymi guzkami”, których wielkość w badaniu patomorfologicznym nie przekracza 1 cm (pT1a/bN0). Chociaż dane retrospektywne wskazują, że chore w stopniu pT1a/bN0 odnoszą korzyść z uzupełniającego leczenia trastuzumabem, to jednak dane są niedostateczne [29]. We wspomnianych badaniach takie chore stanowiły niewielki odsetek, a wyniki badań dla takiej subpopulacji zazwyczaj nie były raportowane. Chore na HER2-dodatniego raka piersi w stopniu pT1a/bN0M0 mają jednak większe ryzyko nawrotu i krótsze przeżycie niż chore na raka HER2-ujemnego w tym samym stopniu, co może sugerować, że biologia nowotworu może mieć w tym przypadku większe znaczenie niż wielkość guza i to ona powinna być czynnikiem decydującym o wyborze leczenia [30, 31].

Podsumowanie

Zastosowanie trastuzumabu w uzupełniającym leczeniu chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi zmniejsza ryzyko nawrotu oraz wpływa na wydłużenie życia. Opublikowanie ponad 10 lat temu wyników omawianych badań, mimo ówczesnych pewnych kontrowersji co do optymalnego schematu i czasu trwania leczenia, niemal

od razu stało się podstawą do zmiany standardu. Lata badań z zastosowaniem trastuzumabu pomogły zmniejszyć wątpliwości związane z długością trwania leczenia i optymalnym sposobem kojarzenia trastuzumabu z chemioterapią oraz dostarczyły rzetelnej wiedzy na temat bezpieczeństwa leku. Zgodnie z obecną wiedzą uzupełniające leczenie trastuzumabem powinno trwać rok (lub do momentu nawrotu choroby, gdyby nastąpiło to wcześniej). Trastuzumab powinien być podawany jednocześnie z taksoidami, ponieważ takie skojarzenie jest skuteczniejsze niż podawanie trastuzumabu po taksoidach, nie ma natomiast medycznych przeciwwskazań do jednoczesnego kojarzenia trastuzumabu z kooperacyjną radioterapią. W celu zmniejszenia ryzyka kardiotoksyczności warto rozważyć zastosowanie chemioterapii z wyłączeniem antracyklin (DCbT) również u chorych z cechą pN+.

Wieloletnia obserwacja chorych na HER2-dodatniego raka piersi wykazała, że wprowadzenie trastuzumabu do praktyki klinicznej zmieniło naturalny przebieg HER2-dodatniego wczesnego raka piersi, a korzyść z zastosowanego leczenia utrzymuje się przez wiele lat.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Dr n. med. Barbara Radecka

Opolskie Centrum Onkologii

ul. Katowicka 66a

45-061 Opole

tel. 77 441 6088

e-mail: brad@onkologia.opole.pl

Otrzymano: 24 sierpnia 2016 r.

Przyjęto do druku: 30 października 2016 r.

Piśmiennictwo

1. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG i wsp. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177–182.
2. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 63–69.
3. Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS i wsp. HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. *JAMA* 2004; 291: 1972–1977.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S i wsp. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–792.
5. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D i wsp. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265–4274.
6. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B i wsp. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–1672.
7. Smith I, Procter M, Gelber RD i wsp. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29–36.
8. Romond EH, Perez EA, Bryant J i wsp. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673–1684.
9. Perez EA, Romond EH, Suman VJ i wsp. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy

- with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl): LBA 512.
10. Slamon D, Eiermann W, Robert N i wsp. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:1273–1283.
 11. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P i wsp. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809–820.
 12. Spielmann M, Roché H, Delozier T i wsp. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6129–6134.
 13. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD i wsp. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319–1329.
 14. Slamon D i wsp. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin an cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94 (Suppl 1): S5.
 15. Slamon D i wsp. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin an cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: S2.
 16. Piccart-Gebhart MJ. Anthracyclines and the tailoring of treatment for early breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 2177–2179.
 17. Jackisch Ch, Piccart M, Gelber RD i wsp. HERA Trial: 10-year follow up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive early breast cancer — final analysis. *Cancer Res* 2016; 78 (Suppl): PD5–01.
 18. Perez EA, Romond EH, Suman VJ i wsp. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3744–3752.
 19. Slamon D, Eiermann W, Robert N i wsp. Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8–12, 2015; S5–04.
 20. Joensuu H, Bono P, Kataja V i wsp. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5685–5692.
 21. Pivrot X, Romieu G, Debled M. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 741–748.
 22. Earl H, Cameron D, Miles D i wsp. PERSEPHONE is a randomised phase iii controlled trial comparing six months of trastuzumab to the standard 12 months in patients with her2 positive early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 619 [P033].
 23. Guarneri V, Frassoldati A, Bruzzi P i wsp. Multicentric, randomized phase III trial of two different adjuvant chemotherapy regimens plus three versus twelve months of trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (Short-HER Trial; NCT00629278). *Clin Breast Cancer* 2008; 8: 453–456.
 24. Goldhirsch A, Piccart M, Procter M i wsp. HERA trial: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. *Ann Oncol* 2012; [LBA6].
 25. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE i wsp. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4491–4497.
 26. Perez EA, Romond EH, Suman VJ i wsp. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3366–3373.
 27. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S i wsp. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 (4): CD006243.
 28. Yin W, Jiang Y, Shen Z i wsp. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One* 2011; 6:e21030.
 29. O’Sullivan CC, Bradbury I, Campbell C i wsp.: Efficacy of adjuvant trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2–positive early breast cancer and tumors ≤ 2 cm: A meta-analysis of the randomized trastuzumab trials. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2600–2608.
 30. Petrelli F, Barni S. Should adjuvant trastuzumab be offered in very early-stage (pT1a/bN0M0) HER2-neu-positive breast cancer? A current debate. *Med Oncol* 2011; 28: 401–408.
 31. Musolino A, Boggiani D, Sikokis A i wsp. Prognostic risk factors for treatment decision in pT1a,b N0M0 HER2-positive breast cancers. *Cancer Treat Rev* 2016; 43: 1–7.