

Artykuły przeglądowe • Review articles

Trastuzumab – obecne miejsce w leczeniu i perspektywy zastosowania

Tadeusz Pieńkowski

U około 20% chorych na raka piersi stwierdza się nadmierną ekspresję receptora HER-2. Stwierdzenie takiej nadmiernej ekspresji jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Trastuzumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem przeciwko receptorowi HER-2. Wprowadzenie tego leku do praktyki klinicznej wywarło istotny wpływ na wyniki leczenia chorych, u których stwierdzono nadmierną ekspresję receptora HER-2. Wykazano aktywność programów, w których trastuzumab stosowano łącznie z docetakselem, solami platyny, paklitakselem, winorelbiną i kapecytabiną. W dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie trastuzumabu w połączeniu z chemioterapią u tych chorych przynosi lepsze wyniki niż stosowanie samej chemioterapii. Trastuzumab jest lekiem dobrze tolerowanym. Podawanie trastuzumabu łącznie z doksorubicyną związane jest z wystąpieniem kardiotoxyczności. Powikłanie to w większości przypadków jest odwracalne. Obecnie prowadzone są badania kliniczne zmierzające do oceny znaczenia różnych programów zawierających trastuzumab. Badana jest przydatność tego leku w postępowaniu uzupełniającym i przedoperacyjnym.

Trastuzumab – the present and the future in breast cancer treatment

In approximately 20% of breast cancer patients one may observe HER-2 gene overexpression – a negative prognostic factor. The drug trastuzumab is a humanized monoclonal antibody against the HER-2 receptor. Its clinical application has significantly altered the results of treatment in patients with excessive HER-2 expression. Promising results have been achieved in the course of trials, in which trastuzumab was administered together with docetaxel, platinum derivatives, paclitaxel, vinorelbin and capecytabin. Clinical studies have shown that in patients with excessive HER-2 expression trastuzumab combined with chemotherapy allows for better results than chemotherapy alone. Trastuzumab is well tolerated, however when administered with doxorubicin it causes cardiotoxicity. This last complication is transient. At present a number of trials are being conducted with the aim of evaluating trastuzumab – also in pre- and postoperative treatment regimes.

Słowa kluczowe: rak piersi receptor HER-2, trastuzumab

Key words: breast cancer, HER-2 receptor, trastuzumab

Leczenie uogólnionego raka piersi przynosi niezadowalające wyniki. Jedynie niewielka część chorych leczonych z powodu przerzutów przeżywa dłużej niż 3 lata [1, 2].

Trastuzumab jest lekiem, który w istotny sposób zmienił wyniki leczenia u chorych na uogólnionego raka piersi, u których w komórkach raka stwierdzono nadmierną ekspresję receptora HER-2 [3, 4].

Receptor HER-2/*neu* należy do rodziny receptorów przezbłonowych dla naskórkowego czynnika wzrostu. Tworzy on heterooligomery z innymi receptorami z tej rodziny. Pobudzenie receptora HER-2 powoduje wzrost aktywności kinazy. W efekcie rośnie zdolność komórek do proliferacji i różnicowania [5, 6].

U kobiet chorych na raka piersi nadmierną ekspresję receptora HER-2 stwierdza się w 20-25% przypadków. U tych chorych w komórkach raka występuje trzy lub więcej (nawet do 100) kopii genu *c-erb B2*. Wskutek tego

liczba receptorów HER-2 wynosi do 2 000 000 na komórkę. W warunkach fizjologicznych liczba receptorów wynosi 20 000 – 50 000 na komórkę. Nadmierna ilość receptora HER-2 wiąże się z gorszym rokowaniem. Wzrost liczby receptorów HER-2 koreluje pozytywnie z szeregiem innych czynników o niekorzystnym rokowaniu. Należy do nich wysoki odsetek komórek w fazie S, aneuploidia, występowanie przerzutów w węzłach chłonnych pachy, brak ekspresji receptora dla estrogenów, wysoki stopień złośliwości. Nadmierna ekspresja receptora HER-2 niezwykle rzadko występuje w przypadkach raka zrazikowego [6, 7].

Najpowszechniej stosowaną metodą oznaczania ekspresji receptora HER-2 jest badanie immunohistochemiczne. W badaniu tym oceniany jest stopień nasilenia reakcji barwnej, który świadczy o ilości receptorów w błonie komórkowej. W przypadku reakcji barwnej ocenianej na +3 (+++) istnieją podstawy do rozpoznania nadmiernej ekspresji receptora HER-2. Odczyn oceniany na 0; lub +1 (+) uznawany jest za negatywny. W przypadku reakcji barwnej +2 (++) istnieją wskazania do wykonania

kolejnego oznaczenia metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH). W badaniu tym oceniana jest liczba kopii genu *c-er B2*. W przypadku wyniku dodatniego rozpoznawana jest nadmierna ekspresja receptora HER-2 [8].

Leczenie trastuzumabem jest zalecane w przypadku chorych, u których stwierdzono w badaniu immunohistochemicznym reakcję barwną ocenioną na +3 (+++) lub chorych, u których stwierdzono dodatni wynik testu FISH [9, 13].

Trastuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko receptorowi HER-2. Połączenie tego leku z receptorem HER-2 powoduje blokadę przesyłania sygnału. Czas półtrwania leku jest długi i wynosi 3 tygodnie [7].

W badaniach klinicznych pierwszej fazy u chorych na uogólnionego raka piersi wykazano aktywność tego preparatu. W badaniu przeprowadzonym przez Cobleigh po zastosowaniu trastuzumabu uzyskano remisje u 22% chorych. Po przeanalizowaniu danych przez niezależny komitet odsetki remisji ustalono na 15%. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 9,1 miesiący, a mediana czasu przeżycia 13 miesięcy. Po uwzględnieniu tych chorych, u których wystąpiła trwająca ponad 6 miesięcy remisja, odsetek chorych, które odniosły korzyść kliniczną z leczenia trastuzumabem wzrósł do 23% [10].

Jak wynika z badań przedklinicznych i klinicznych, trastuzumab wykazuje działanie synergistyczne z solami platyny (cisplatyna, karboplatyna) i docetakselem. Efekt addytywny wykazano w przypadku stosowania tego leku z paklitakselem, doksorubicyną, metotreksatem, winorelbina i kapecytabiną. Efekt antagonistyczny został udokumentowany w przypadku połączenia trastuzumabu z 5-fluorouracylem [11-14].

W kolejnych badaniach klinicznych oceniano wyniki leczenia, w którym trastuzumab stosowany był jednocześnie z różnymi cytostatykami. W nierandomizowanym badaniu, do którego włączano chorych, u których leczenie chemiczne pierwszego rzutu zakończyło się niepowodzeniem, stosowano trastuzumab i cisplatynę. W tej grupie chorych remisję uzyskano w 26% przypadków, a mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 5,3 miesiąca [15]. Badaniem, które potwierdziło rolę trastuzumabu w leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER-2 i stanowiło podstawę do rejestracji, było wieloośrodkowe randomizowane badanie, przeprowadzone przez Slamona i współpracowników. Do badania włączono 469 chorych na uogólnionego raka piersi, które nie otrzymywały z tego powodu chemioterapii. Chore leczone w ramach tego badania miały wykonane oznaczenie ekspresji receptora HER-2 metodą immunohistochemiczną. Warunkiem włączenia do trialu było stwierdzenie ekspresji receptora HER-2, ocenianej na +2 lub +3. Chore, które jako leczenie uzupełniające nie otrzymywały antracyklin w ramach badania, były leczone programem AC (doksorubicyna + cyklofosfamid) lub EC (epirubicyna + cyklofosfamid). Chore, które otrzymywały w leczeniu uzupełniającym antracykliny były leczone

paklitakselem. Randomizacja polegała na losowym doborze do grupy otrzymującej jedynie chemioterapię lub chemioterapię z trastuzumabem. Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 29 miesięcy, wykazano, że skojarzenie chemioterapii z trastuzumabem powoduje zmniejszenie względnego ryzyka zgonu i wydłużenie mediany czasu przeżycia. U chorych otrzymujących trastuzumab i chemioterapię mediana czasu przeżycia wynosiła 25,1 miesiący, a u chorych leczonych jedynie chemioterapią 20,3 miesiący ($p=0,05$). Względne ryzyko zgonu u chorych leczonych chemicznie i trastuzumabem było niższe o 24% w porównaniu do chorych leczonych jedynie cytostatykami. Dodanie trastuzumabu do chemioterapii umożliwiło uzyskanie obiektywnej odpowiedzi u 50% chorych. W grupie chorych otrzymujących chemioterapię odsetek remisji wyniósł 32% ($p=0,001$) [3].

Przeprowadzono szereg badań klinicznych, w których oceniano programy złożone z trastuzumabu i różnych cytostatyków w leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi. Grupa BCIRG przeprowadziła dwa badania drugiej fazy. W jednym z nich u 62 chorych oceniono program złożony z docetakselu, cisplatyny i trastuzumabu, w drugim u 61 chorych badano program, w którym zamiast cisplatyny stosowano karboplatynę. Chore leczone programem zawierającym cisplatynę nie otrzymywały uprzednio chemioterapii z powodu uogólnionego raka piersi. U chorych leczonych programem zawierającym karboplatynę w nielicznych przypadkach stosowano chemioterapię. W badaniu, w którym stosowano cisplatynę obiektywną odpowiedź uzyskano u 79% leczonych, a w grupie leczonej programem z karboplatyną u 58%. Mediana czasu do progresji wynosiła odpowiednio 9,9 miesiąca i 12,7 miesiąca [4].

Przeprowadzono badania kliniczne, w których oceniono aktywność przeciwnowotworową programów złożonych z trastuzumabu w połączeniu z innymi cytostatykami. W grupie 95 chorych oceniono program złożony z trastuzumabu i podawanego co 7 dni paklitakselu. W ocenianej grupie znajdowały się chore, u których stwierdzono nadmierną ekspresję receptora HER-2, jak i chore, u których nie stwierdzano nadmiernej ekspresji tego receptora. W całej leczonej grupie remisję uzyskano u 56,8% leczonych. U chorych z dodatnim wynikiem testu FISH remisję uzyskano w 75% przypadków. U chorych, u których nie występowała nadmierna ekspresja receptora HER-2, odpowiedź uzyskano w 41-46% [16].

Przeprowadzono również badanie, w którym stosowano docetaksel w połączeniu z trastuzumabem. W jednym z badań lek ten stosowano w rytmie co 21 dni, w drugim – co 7 dni. W przypadku podawania docetakselu co 3 tygodnie, u chorych z ekspresją receptora HER-2, ocenioną na +3, remisję uzyskano w 53% [17]. W przypadku stosowania docetakselu w rytmie co 7 dni, w połączeniu z trastuzumabem, u chorych z dodatnim wynikiem testu FISH uzyskano 67% obiektywnych odpowiedzi, a mediana czasu do progresji wynosiła 9 miesięcy. U 73% chorych, które odpowiedziały na leczenie, poziom krążącego receptora HER-2, który był uprzednio podwyższony, uległ normalizacji [18]. Wskazuje to na możliwość wykorzysta-

nia tego parametru jako czynnika predykcyjnego w ocenie odpowiedzi na trastuzumab.

Wykazano aktywność winorelbiny podawanej co 7 dni łącznie z trastuzumabem. U chorych uprzednio nieleczonych chemicznie z powodu uogólnienia raka odsetek remisji wynosił 84%. W przypadku leczenia drugiego lub trzeciego rzutu odsetek remisji wynosił 60% [19].

W innym badaniu, przy stosowaniu winorelbiny i trastuzumabu, uzyskano remisję w 78% przypadków [20]. Inni badacze potwierdzają wysoką aktywność programu złożonego z winorelbiny i trastuzumabu u chorych na uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER-2 [21]. Na podstawie badań *in vitro* uznawano, że połączenie kapecytabiny i trastuzumabu powoduje efekt antagonistyczny. Rozpoczęto prowadzenie badań klinicznych, mających na celu ocenę tego programu. W jednym z badań w niewielkiej grupie chorych uprzednio leczonych antracyklinami i taksanami uzyskano obiektywną odpowiedź w 47% przypadków [22]. Prowadzone są prace zmierzające do oceny skuteczności leczenia trastuzumabu w połączeniu z innymi cytostatykami.

Trastuzumab należy do leków dobrze tolerowanych. Odczyny związane z podawaniem leku występują rzadko. W grupie 222 chorych otrzymujących monoterapię trastuzumabem najczęściej obserwowanym objawem niepożądanym były dreszcze i gorączka, występujące w czasie pierwszego podania leku. Dolegliwości te odnotowano u 40% leczonych. Nasilenie ich było niewielkie, ustępowały po lekach przeciwbólowych i nie nawracały w czasie kolejnych podań.

W czasie leczenia trastuzumabem nie obserwuje się istotnych odchyień w badaniach laboratoryjnych [10]. Poważne, zagrażające życiu, reakcje związane ze stosowaniem trastuzumabu występują niezwykle rzadko. Najczęściej pojawiają się one w ciągu dwóch godzin od pierwszego podania leku. Polegają na wystąpieniu duszności, objawów bronchospastycznych i niewydolności oddechowej. W rzadkich przypadkach może wystąpić reakcja anafilaktyczna ze spadkiem ciśnienia i wysypką. Leczenie jest objawowe, polega na podawaniu sterydów, leków przeciwhistaminowych, tlenu i betaantagonistów. Zgony związane z podaniem leku, czyli występujące w ciągu 24 godzin od infuzji trastuzumabu, są niezwykle rzadkie. Współczynnik ich wystąpienia został oceniony na 4 na 10 000 leczonych pacjentów. U większości z tych chorych przed leczeniem stwierdzano zaburzenia czynności płuc. Byli to chorzy w złym stanie ogólnym, uprzednio intensywnie leczeni z powodu uogólnienia procesu nowotworowego. Występowanie masywnych przerzutów do płuc, zły stan ogólny chorych, stosowanie tlenoterapii może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji zagrażających życiu [23].

Rozpoczęto prowadzenie badań klinicznych, oceniających skuteczność trastuzumabu w połączeniu z tamoksyfenem lub inhibitorami aromatazy. Prowadzone są również badania nad skojarzeniem go z lekami hamującymi neoangiogenezę i interleukiną 2 i 12.

Stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią nie powoduje zmiany profilu jego toksyczności. Wyjątkiem od tej reguły jest kardiotoxyczność. W bada-

niach drugiej fazy niewydolność krążenia stwierdzono w 6-8,8% chorych. Większość tych chorych otrzymywała uprzednio antracykliny. U większości chorych po zaprzestaniu stosowania tego leku i wdrożeniu leczenia objawy kliniczne ustępują. Ze względu na ryzyko wystąpienia niewydolności krążenia zalecane jest wykonanie badania echokardiograficznego przed leczeniem i monitorowanie czynności serca w trakcie leczenia [3, 10].

W badaniu przeprowadzonym przez Slamona i współpracowników, przy stosowaniu trastuzumabu w połączeniu z programem AC, niewydolność krążenia wystąpiła u 27% chorych, z czego w stopniu III lub IV NYHA w 16%. Przy stosowaniu trastuzumabu z paklitaksellem niewydolność krążenia wystąpiła w 2% przypadków. U większości tych chorych pod wpływem leczenia objawy niewydolności krążenia ustąpiły [3]. Mechanizm kardiotoxyczności jest nieznany. Być może trastuzumab powoduje nasilenie kardiotoxyczności antracyklin.

Trastuzumab w połączeniu z cytostatykami, takimi jak: sole platyny, docetaksel i paklitaksel wykazuje dużą skuteczność u chorych na uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER-2 [3, 4]. Wskazania do leczenia występują u chorych, u których stwierdzono w komórkach raka metodą immunohistochemiczną reakcję barwną, ocenianą na +3 lub wynik testu FISH był dodatni. W badaniach przedklinicznych wykazano, że odstawienie trastuzumabu powoduje odrost guza. W badaniach klinicznych stosowano trastuzumab do progresji nowotworu [24, 25].

Trastuzumab wykazuje efekt synergistyczny bądź addytywny z wieloma cytostatykami. Pojawia się zatem pytanie o możliwości stosowania go sekwencyjnie z różnymi cytostatykami w przypadku progresji. Wyniki leczenia chorych uczestniczących w badaniu przeprowadzonym przez Slamona i współpracowników przemawiają za słusznością tego poglądu. Zgodnie z decyzją podjętą przez lekarza prowadzącego u 93 chorych z grupy 235, które otrzymywały chemioterapię z trastuzumabem, po wystąpieniu progresji utrzymano ten lek, dodając inną niż dotychczas chemioterapię. W tej grupie chorych nie zaobserwowano nasilenia objawów niepożądanych, związanych ze stosowaniem trastuzumabu. Obiektywną odpowiedź uzyskano u 11% chorych, mediana czasu jej trwania wynosiła 6,7 miesiąca [26]. Inne niewielkie badanie kliniczne wskazuje na aktywność trastuzumabu stosowanego po progresji nowotworu [27]. Zagadnienie to wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

Stosowanie trastuzumabu w połączeniu z cytostatykami nie wpływa na zmianę profilu toksyczności tego leku. Jedynym wyjątkiem od tej reguły jest zwiększenie kardiotoxyczności przy podawaniu trastuzumabu i dokso-rubicyny.

W leczeniu neoadiuwantowym przeprowadzono kilka niewielkich badań drugiej fazy, w których oceniano u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER-2 skuteczność programów zawierających trastuzumab. W niewielkiej grupie liczącej 16 chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi, po zastosowaniu programu złożonego z docetakse-

lu, cisplatyny i trastuzumabu uzyskano odpowiedź terapeutyczną w wszystkich chorych. Całkowitą patologiczną remisję uzyskano u 2 spośród 8 ocenianych chorych. Leczenie było dobrze tolerowane [28]. W innym badaniu, w którym w leczeniu neoadiuwantowym stosowano trastuzumab i paklitaksel, uzyskano w grupie 40 chorych. Do tego badania włączano chorych z ekspresją receptora HER-2, ocenianą na +2 i +3. U chorych z ekspresją receptora HER-2, ocenianą na +3, odpowiedź terapeutyczną uzyskano w 84%.

W całej grupie remisja wystąpiła w 73%. Całkowita patologiczna remisja wystąpiła u 7 chorych [29]. W czasie Konferencji ASCO w 2004 r. zaprezentowano wyniki randomizowanego doświadczenia, w którym chore jako leczenie przedoperacyjne otrzymywały sekwencyjną chemioterapię, złożoną z paklitakselu z następowym podawaniem programu FEC lub taką samą chemioterapię z trastuzumabem. U wszystkich chorych stwierdzano nadmierną ekspresję receptora HER-2 (badanie immunohistochemiczne +3 lub dodatni wynik testu FISH). Po zakończeniu leczenia przez pierwszych 34 chorych badanie zostało zatrzymane, gdyż stwierdzono dużą statystycznie istotną różnicę na korzyść grupy chorych leczonych chemioterapią i trastuzumabem. W grupie otrzymującej leczenie skojarzone odsetek chorych, u których stwierdzono całkowitą patologiczną remisję, wynosił 67%, a u chorych leczonych jedynie chemioterapią – 25% [30].

Dotychczasowe badania wykazały dużą aktywność programów zawierających trastuzumab w leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi, który wykazywał się nadmierną ekspresją receptora HER-2. Z tego powodu rozpoczęto prowadzenie randomizowanych badań klinicznych, mających na celu ustalenie wartości programów zawierających trastuzumab w leczeniu uzupełniającym, u chorych z nadmierną ekspresją receptora HER-2.

Doc. dr hab. med. Tadeusz Pieńkowski

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. W. K. Roentgena 5
02-781 Warszawa

Piśmiennictwo

- O'Shaughnessy JU, Miles D, Vukelja S i wsp. Superior survival with capecytidine plus docetaxel combination in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2812-23.
- Fossati R, Confalonieri C, Tori V i wsp. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systemic review of published randomized trial involving 31 510 women. *J Clin Oncol* 1988;16: 3439-60.
- Slamon DJ, Leyland-Jones P, Shok S i wsp. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *N Eng J Med* 2001; 344: 783-92.
- Pegram MD, Pieńkowski T, Northfelt DW i wsp. Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and Trastuzumab in HER-2 positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 759-69.
- Reese DM, Slamon DJ. HER-2/neu signal transduction in human breast and ovarian cancer. *Stem Cells* 1997; 15: 1- 8.

- Seshardi R., Firgaina FA., Horstall DJ., i wsp. Clinical significance of HER-2/neu overamplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group *J Clin Oncol* 1993; 11: 1936 – 1942
- Gelmon K, Arnold A, Verma S i wsp. Pharmacokinetics and safety of trastuzumab when administered every three weeks to women with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 69A (Abs 271).
- Bast RC, Ravdin P, Hayes DE i wsp. 200 update recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1865-78.
- Mass RD, Press M, Anderson S i wsp. Improved survival benefit from Herceptin (trastuzumab) in patients selected by fluorescence in situ hybridization (FISH) *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 22A (Abs 85).
- Cobleigh MA, Vogl CI, Tripathy D i wsp. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti HER-2 monoclonal antibody in women who have HER-2 overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2639 – 2648
- Pegram MD, Lopez A, Konecny G, i wsp. Trastuzumab and chemotherapeutic drug interaction and synergies. *Semin Oncol* 2000; 27 (6 Suppl 11); 21-25, 92-100.
- Pegram M, Hsu S, Lewis G i wsp. Inhibitory effects of combination of HER-2/neu antibody and chemotherapy agents used for treatment of human breast cancer. *Oncogene* 1999; 18: 2241-51.
- Burstein HJ, Kuter I, Campas S i wsp. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2728 – 30.
- Konecny G, Pegram MD, Beryt M i wsp Therapeutic advantage of chemotherapy drugs in combination with Herceptin against human breast cancer cells with HER-2/neu overexpression. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57: 114 (Abs 467).
- Pegram MD, Lipton A, Hayes DF i wsp. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2659-571.
- Seidman AD, Fornier M, Esteve F i wsp Weekly Herceptin and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER-2 immunophenotype and gene amplification *J Clin Oncol* 2001; 19: 2587-95.
- Kuzur ME, Albain KS, Huntington MO i wsp. A phase II trial of docetaxel and Herceptin in metastatic breast cancer patients overexpressing HER-2. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 131a (Abs 512).
- Esteve FJ, Vacero V, Boose D i wsp. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2722-30.
- Burstein HJ, Kuter I, Campos SM i wsp. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with Her-2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2722-30.
- Jahanzeb M, Mortimer J, Yunus F i wsp. Multicenter phase II trial of weekly Navalbine plus Herceptine in chemo-naive patients with HER-2 positive metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 1986.
- Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK i wsp. Trastuzumab and vinorelbine as first line therapy for HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: multicenter Phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2889-95.
- Bangemann N, Kuhle A, Ebert A i wsp. Capecytidine combined with trastuzumab in the therapy of intensively pretreated HER-2 overexpressing metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2000; 11: 143 (Abs 653).
- Cook-Burns N. Retrospective analysis of the safety of Herceptin immunotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 61: supl. 2, 58-66.
- PietrasRJ, Pegram MD, Finn RS i wsp. Remission of human breast cancer xenografts therapy with humanized monoclonal antibody to HER-2 receptor and DNA reactive drugs. *Oncogene* 1998; 17: 2235-49.
- Bell R. Duration of therapy in metastatic breast cancer management using Herceptin Anti-Cancer. *Drugs* 2001; 12: 561-8.
- Tripathy D, Slamon D, Cobleigh M i wsp. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1063-70.
- Glogowska I, Bauer-Kosińska B, Lemańska I i wsp. Efficacy of combination of trastuzumab (Herceptin) and consecutive chemotherapy regimens in overexpressed Her-2/neu metastatic breast cancer. *Proceedings Book – V Madrid Breast Cancer Conference*. Change in the treatment of breast cancer. Madrid 2003, Abst 161.

28. Hurley J, Franco S, Velez P i wsp. Primary therapy with Herceptin, Taxotere and cisplatin in locally advanced and inflammatory breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 31b (Abs 1871).
29. Burstein HJ, Harris LN, Kaelin CM i wsp. Preoperative Herceptin and paclitaxel (Taxol) for HER-2 overexpressing (HER2+) stage II/III breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 26a (ABS 100).
30. Buzdar AU, Hunt T, Smith D i wsp. Significantly higher pathological complete remission (PCR) rate following neoadjuvant therapy with trastuzumab (H), paclitaxel (P), and anthracycline-containing chemotherapy (CT): Initial results of a randomized trial in operable breast cancer (BC) with HER/2 positive disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 7 (Abs 520).

Otrzymano: 4 października 2004 r.

Przyjęto do druku: 7 lutego 2005 r.