

Piotr Tokajuk¹, Bogumiła Czartoryska-Arlukowicz¹, Marek Z. Wojtukiewicz^{1, 2}

¹Oddział Onkologii Klinicznej im. dr Ewy Pileckiej, Białostockie Centrum Onkologii

²Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Leczenie interferujące z funkcją EGFR u chorych na raka piersi

The therapy interfering EGFR activation in breast cancer patients

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Marek Z. Wojtukiewicz
Klinika Onkologii,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Białostockie Centrum Onkologii
ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok
Tel.: +48 (85) 664 67 34
Faks: +48 (85) 664 67 83
e-mail: onkologia@umwb.edu.pl
mzwojtukiewicz@gmail.com

STRESZCZENIE

Nadmierna ekspresja receptora HER2, stwierdzana u około 20% chorych na raka piersi, wiąże się z agresywnym przebiegiem choroby, skróceniem czasu przeżycia do nawrotu choroby po radykalnym leczeniu chirurgicznym oraz czasu całkowitego przeżycia chorych. Jednocześnie nadmierna ekspresja tego receptora lub amplifikacja genu *HER2* jest czynnikiem predykcyjnym, związanym z możliwością uzyskania odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem trastuzumabu. Trastuzumab jest przeciwciałem monoklonalnym, którego celem molekularnym jest zewnątrzkomórkowa domena receptora HER2. Połączenie się trastuzumabu z tym receptorem na powierzchni komórki nowotworowej powoduje zahamowanie szlaku przekazywania wewnątrzkomórkowego związanego z funkcją receptorów HER2. Stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią u chorych na HER2-dodatniego raka piersi w zaawansowanych stadiach klinicznych choroby wiąże się z istotną poprawą odsetka odpowiedzi na leczenie oraz znamienym wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia chorych. Dołączenie trastuzumabu do chemioterapii neoadiuwantowej doprowadza u znacznego odsetka chorych na HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego raka piersi do uzyskania całkowitej remisji patologicznej. Ponadto stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią uzupełniającą u chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby o około 50% oraz zmniejszeniem ryzyka zgonu o około 30%. Istotne jest, iż wprowadzenie trastuzumabu do praktyki klinicznej otworzyło nowe kierunki badań nad terapią ukierunkowaną na cele molekularne zlokalizowane w komórce nowotworowej. Szlak przekazywania sygnałów do wnętrza komórki nowotworowej związany z receptorami HER2 stał się przedmiotem tysięcy badań, zarówno eksperymentalnych, jak i klinicznych, których ostatecznym celem jest poprawa wyników leczenia chorych na tę agresywną, obciążoną niekorzystnym rokowaniem, postać raka piersi. W efekcie do praktyki klinicznej wprowadzane są nowe leki wykazujące aktywność w leczeniu chorych, u których stwierdzono niepowodzenie uprzedniej terapii z zastosowaniem trastuzumabu. Wiele nowych cząsteczek znajduje się aktualnie w końcowych fazach badań klinicznych. W niniejszej pracy dokonano przeglądu danych uzyskanych w ostatnich latach w ramach kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących najważniejszych aspektów terapii interferujących z receptorem HER2 u chorych na HER2-dodatniego raka piersi.

Słowa kluczowe: HER2, HER2-dodatni rak piersi, leczenie celowane, trastuzumab, lapatynib, pertuzumab, neratynib

ABSTRACT

HER2 receptor overexpression is present in about 20% of breast cancer patients and is associated with aggressive course of the disease and shortening of disease-free and overall survival. Simultaneously, overexpression of this receptor or *HER2* gene amplification is a predictive factor for treatment with trastuzumab. Trastuzumab is a monoclonal antibody directed against extracellular domain of HER2 receptor. Trastuzumab binding with this receptor on the cancer cell's surface results in an inhibition of intracellular signaling pathway associated with HER2 receptor. It has been shown that trastuzumab in combination

with chemotherapy significantly improved response rate and prolonged overall survival of advanced HER2-positive breast cancer patients, compared to patients treated exclusively with chemotherapy. Moreover, addition of trastuzumab to neoadjuvant chemotherapy leads to pathological complete remission in a significant proportion of HER2-positive locally advanced breast cancer patients. Furthermore, use of trastuzumab in combination with adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer patients was associated with about 50% reduction of risk of disease recurrence and about 30% decrease in the risk of death. Most importantly, introduction of trastuzumab into clinical practice has opened a new avenue of research focused on targeted therapy directed against molecular targets located in cancer cell. Since then, intracellular signaling pathway associated with HER2 receptor has been the subject of thousands of experimental and clinical studies. The ultimate aim of these studies is a steady improvement in treatment results and prolongation of survival of patients suffering from this aggressive form of breast cancer. As a result, introduction into clinical practice of new drugs that are active in the treatment of trastuzumab-refractory patients is anticipated in the near future. A plethora of new drugs are at various stages of clinical development at that moment. In this paper we present a review of data that were obtained in controlled clinical trials in recent years, regarding the most important aspects of therapies interfering with HER2 receptor in HER2-positive breast cancer patients.

Key words: HER2, HER2-positive breast cancer, targeted therapy, trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, neratinib

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 4: 159–176

Wstęp

Nadmierną ekspresję receptora HER2 stwierdza się u około 20–25% wszystkich chorych na raka piersi [1]. Amplifikacja (nadmiar liczby kopii genu *HER2*) lub nadmierna ekspresja (tj. zwiokrotniona ilość białka receptorowego HER2) nadają nowotworowi agresywne cechy biologiczne, w tym przyspieszenie proliferacji i wzrostu guza, pobudzenie angiogenezy, nasilenie inwazyjności i zdolności tworzenia odległych przerzutów. Pierwsze obserwacje dokumentujące zależność pomiędzy amplifikacją genu *HER2* a rokowaniem, określonym przez czas przeżycia do progresji choroby i czas przeżycia całkowitego chorych na raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych okolicy pachowej opublikowali Dennis Slamon i wsp. [2]. W kolejnych badaniach potwierdzono, iż nadmierna ekspresja receptora HER2 lub amplifikacja genu *HER2* wiążą się między innymi z: większym stopniem złośliwości nowotworu, wysokim indeksem proliferacyjnym i niskim zróżnicowaniem komórek nowotworowych, brakiem ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz zajęciem przez przerzuty węzłów chłonnych okolicy pachowej [2–4]. Nadmierna ekspresja receptora HER2 jest silnym i niezależnym czynnikiem rokowniczym związanym ze skróceniem czasu przeżycia do nawrotu choroby, a u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych — także z czasem całkowitego przeżycia. Ponadto wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia odległych przerzutów, w tym zwłaszcza do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [2–4]. Co więcej, nadmierna ekspresja receptora HER2 lub amplifikacja genu *HER2* jest czynnikiem

predykcijnym uzyskania odpowiedzi na leczenie trastuzumabem — przeciwciałem monoklonalnym przeciwko receptorowi HER2. Natomiast jej roli jako czynnika predykcijnego w stosunku do innych metod leczenia systemowego nadal w pełni nie wyjaśniono. Sugeruje się, że status HER2 może być przydatny w wyborze schematu leczenia chemicznego i hormonalnego. Chore z nadmierną ekspresją HER2 mogą odnosić korzyści kliniczne z leczenia z zastosowaniem programów chemioterapii zawierających antracykliny [5]. Nadmierna ekspresja receptorów z rodziny HER może wiązać się z opornością na leczenie hormonalne, w szczególności hormonoterapię z zastosowaniem tamoksyfenu [6].

Stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu I linii HER2-dodatniego raka piersi w zaawansowanych stadiach klinicznych choroby wiąże się z istotnym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i czasu całkowitego przeżycia chorych w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie chemioterapii. Dołączenie trastuzumabu do chemioterapii uzupełniającej wiąże się z istotną poprawą odsetka przeżyć wolnych od nawrotu choroby i czasu całkowitego przeżycia chorych. Do praktyki klinicznej wprowadzane są nowe preparaty, których celem molekularnym są receptory z rodziny HER. Trwają intensywne badania nad nowymi strategiami terapeutycznymi anty-HER2, których głównym celem jest dalsza poprawa wyników leczenia chorych na raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2. W niniejszej pracy przedstawiono przegląd danych uzyskanych z badań klinicznych nad terapiami interferującymi z receptorem HER2 u chorych na HER2-dodatniego raka piersi.

Stosowanie trastuzumabu w leczeniu I linii u chorych na uogólnionego HER2-dodatniego raka piersi

Trastuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko zewnątrzkomórkowej domenie receptora HER2. Mechanizm działania trastuzumabu jest złożony i do końca w pełni go nie poznano, jednak uznaje się, że połączenie tego leku z docelowym epitopem w obrębie zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2 doprowadza do nasilenia apoptozy i zahamowana przebiegu sygnałów wewnątrzkomórkowych. Efektem działania trastuzumabu jest zahamowanie wzrostu guza i prawdopodobnie zwiększenie wrażliwości komórek nowotworowych na działanie chemioterapii i hormonoterapii. W badaniach *in vitro* udokumentowano synergizm trastuzumabu z wieloma lekami cytotoksycznymi, takimi jak cisplatyna, karboplatyna, docetaksel i winorelbina oraz działanie addytywne z doksorubicyną, cyklofosfamidem, metotreksatem i paklitakselem [7–9].

W pierwszych badaniach poddano ocenie stosowanie trastuzumabu w monoterapii u chorych na uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2. Obserwowano 25% odpowiedzi obiektywnych (RR, *response rate*) w pierwszej linii leczenia i 10–15% odpowiedzi u chorych poddawanych uprzednio leczeniu systemowemu [10–12]. Do randomizowanego, wielośrodkowego, międzynarodowego badania klinicznego III fazy H0648g włączono 469 chorych na raka piersi w zaawansowanych stadiach klinicznych choroby, u których wykazano nadmierną ekspresję receptora HER2 w badaniu immunohistochemicznym (IHC, *immunohistochemistry*), ocenioną na „2+” lub „3+” [13]. W badaniu tym pacjentki z grupy kontrolnej mogły być leczone antracyklinami w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub paklitakselem w monoterapii, podczas gdy chore z grupy eksperymentalnej dodatkowo otrzymywały trastuzumab w dawce nasycającej 4 mg/kg d. 1. i podtrzymującej 2 mg/kg co 7 dni, przy czym trastuzumab mógł być stosowany do wystąpienia progresji choroby. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas przeżycia chorych do wystąpienia progresji choroby (TTP, *time to progression*), drugorzędowymi punktami końcowymi były między innymi odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (RR) i czas całkowitego przeżycia chorych (OS, *overall survival*) [13].

Dołączenie trastuzumabu do chemioterapii z udziałem antracyklin i cyklofosfamidu lub paklitakselu wiązało się z istotną poprawą odsetka odpowiedzi na leczenie w porównaniu z wyłączną chemioterapią (odsetek RR wyniósł odpowiednio ok. 50% vs. 32%, $p < 0,001$) [13]. W analizie przeprowadzonej w grupie chorych poddanych terapii zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intention-to-treat analysis*) wykaza-

no istotne wydłużenie mediany TTP (odpowiednio 7,4 vs. 4,6 miesiąca, $p < 0,001$) oraz mediany OS chorych [odpowiednio 25,1 vs. 20,3 miesiąca, współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*): 0,80; $p = 0,046$] [13]. Co ciekawe, wykazano istotne wydłużenie mediany OS, mimo że 66% chorych z grupy kontrolnej po wystąpieniu progresji choroby poddano leczeniu z zastosowaniem trastuzumabu [13]. Przeprowadzono również analizę efektów leczenia w zależności od obecności amplifikacji genu *HER2* ocenionej przy zastosowaniu metody fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*). W grupie chorych, u których nie wykazano obecności amplifikacji genu *HER2*, nie obserwowano wydłużenia całkowitego czasu przeżycia chorych związanego z dołączeniem trastuzumabu do chemioterapii. Natomiast u tych pacjentek, u których stwierdzono obecność amplifikacji genu *HER2* w badaniu FISH, wykazano zarówno istotne wydłużenie TTP (odpowiednio 7,3 vs. 4,6 miesiąca, HR: 0,45; $p < 0,0001$), jak i OS (odpowiednio 26,2 vs. 20,3 miesiąca, HR: 0,71; $p = 0,009$) [14].

Stosowanie trastuzumabu nie wiązało się z nasileniem hematologicznych działań niepożądanych chemioterapii. Stosowanie tego przeciwciała powoduje natomiast u niektórych chorych zwiększenie ryzyka upośledzenia funkcji mięśnia sercowego. W badaniu klinicznym H0648g dysfunkcję mięśnia sercowego w stopniu III/IV według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA) obserwowano u 16% chorych leczonych antracyklinami, cyklofosfamidem i trastuzumabem, w porównaniu z jedynie 3% u chorych leczonych antracyklinami z cyklofosfamidem [13]. W grupie chorych leczonych z zastosowaniem trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem wystąpienie zastoinowej niewydolności krążenia w stopniu NYHA III/IV obserwowano u 2% chorych, podczas gdy u chorych otrzymujących paklitaksel w monoterapii odsetek ten wynosił 1% [13]. Należy podkreślić, iż u większości chorych objawy niewydolności krążenia ustąpiły bądź zmniejszyły swoje nasilenie po zakończeniu terapii trastuzumabem i zastosowaniu odpowiedniego leczenia objawowego [13].

Korzyść z dołączenia trastuzumabu do chemioterapii obserwowano zarówno u chorych leczonych antracyklinami z cyklofosfamidem, jak i paklitakselem. Jednak z powodu wysokiego odsetka chorych z objawową kardiomiopatią stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z antracyklinami powinno być ograniczone do kontrolowanych badań klinicznych. Aktualnie trwają badania, których celem jest ocena bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z różnymi pochodnymi antracyklin, w tym między innymi ich postaciami liposomalnymi. Wstępne wyniki tych badań są optymistyczne [15–17].

Stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z docetakselem porównano ze stosowaniem docetakselu w mono-

terapii w I linii leczenia chorych na uogólnionego raka piersi w randomizowanym badaniu klinicznym II fazy M77001 [18]. Przy zastosowaniu leczenia skojarzonego uzyskano istotną poprawę odsetka odpowiedzi na leczenie w porównaniu z wyłączną chemioterapią (RR wyniósł odpowiednio ok. 61% vs. 34%, $p = 0,0002$). W analizie przeprowadzonej w grupie chorych poddanych terapii zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intention-to-treat analysis*) wykazano istotne wydłużenie mediany TTP (odpowiednio 11,7 vs. 6,1 miesiąca, $p = 0,0001$) oraz mediany OS chorych (odpowiednio 31,2 vs. 22,7 miesiąca, $p = 0,0325$) [18]. W tym badaniu neutropenię w stopniu G3 i G4 (32% vs. 22%) oraz gorączkę neutropeniczną (23% vs. 17%) obserwowano częściej u chorych leczonych trastuzumabem w skojarzeniu z docetaksem niż u pacjentów leczonych docetaksem w monoterapii [18].

Stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z różnymi cytostatykami w leczeniu I linii chorych na raka piersi w zaawansowanych stadiach klinicznych choroby poddano ocenie w wielu badaniach klinicznych II fazy. W badaniach tych udokumentowano wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie trastuzumabem w skojarzeniu z takimi lekami cytotoksycznymi, jak między innymi winorelbina (tab. 1), kapecytabina (tab. 2), pochodne platyny, gemcytabina i taksany (tab. 3). Odnotowano także wydłużenie TTP i/lub OS chorych w porównaniu z danymi historycznymi lub stosowaniem wyłącznie chemioterapii. W dwóch badaniach klinicznych III fazy porównano stosowanie trastuzumabu z docetaksem lub paklitaksem oraz trastuzumabu z winorelbina w I linii leczenia uogólnionego HER2-dodatniego raka piersi [19, 20]. Zasadniczo wyniki leczenia z zastosowaniem tych dwóch programów chemioterapii były porównywalne. Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie odsetków odpowiedzi na leczenie oraz median czasu przeżycia do progresji choroby i czasu całkowitego przeżycia chorych. Należy zatem uznać, iż oba powyższe programy leczenia są równoważne.

Stosowanie dwóch cytostatyków w skojarzeniu z trastuzumabem w schemacie trójlekowym nie wiązało się ze zwiększeniem skuteczności leczenia w badaniu klinicznym III fazy *Breast Cancer International Research Group 007* (BCIRG 007) [21]. W badaniu tym dołączenie trastuzumabu do karboplatyny i docetakselu istotnie nie wiązało się z poprawą odsetka odpowiedzi na leczenie w porównaniu z trastuzumabem i docetaksem (RR wyniósł ok. 72% w obu grupach chorych) [21]. Ponadto, terapia trójlekowa nie wpłynęła na istotne wydłużenie mediany TTP (ok. 11 miesięcy) oraz mediany OS (ok. 37 miesięcy w obu grupach chorych) w porównaniu ze stosowaniem trastuzumabu w skojarzeniu z docetaksem [21]. Należy zauważyć, że w schemacie trójlekowym użyto niższej dawki docetakselu (75 mg/m^2) niż w schemacie dwulekowym (100 mg/m^2), co może wpływać na

interpretację wyników tego badania. Robert i wsp. [22] poddali ocenie stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksem w porównaniu z leczeniem tymi dwoma lekami w połączeniu z karboplatyną w grupie 186 chorych na HER2-dodatniego uogólnionego raka piersi. W badaniu tym dołączenie karboplatyny do trastuzumabu z paklitaksem wiązało się z istotną poprawą RR (odpowiednio 52% vs. 36%, $p = 0,04$) i istotnym wydłużeniem PFS (odpowiednio 10,7 vs. 7,1 miesiąca, $p = 0,03$) [22]. Schematy leczenia, w których trastuzumab stosuje się w skojarzeniu z dwoma lekami cytotoksycznymi, charakteryzują się wysoką aktywnością, jednak wiążą się one również z większą toksycznością. W świetle sprzecznych wyników badań klinicznych poprawa wyników leczenia wynikająca z dołączenia do trastuzumabu dwóch leków cytotoksycznych jest kontrowersyjna. W związku z powyższym, należy uznać, iż w leczeniu I linii chorych na uogólnionego HER2-dodatniego raka piersi standardowym postępowaniem powinna być terapia trastuzumabem w skojarzeniu z jednym cytostatykiem, przy czym trastuzumab należy stosować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z klasycznymi lekami cytotoksycznymi, jednak w praktyce klinicznej zależy on od uprzedniego wykorzystania chemioterapeutyków w trakcie leczenia neo-/adiuwantowego oraz długości czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby po leczeniu uzupełniającym. Przy wyborze programu leczenia należy także uwzględnić profil toksyczności danych cytostatyków. Ogólnie uznaje się, iż odpowiedź na leczenie trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią obserwuje się częściej niż u chorych otrzymujących trastuzumab w monoterapii. Monoterapię trastuzumabem rezerwuje się zatem niemal wyłącznie dla tych pacjentek, u których przeciwwskazane jest zastosowanie chemioterapii.

Stosowanie terapii anty-HER2 w leczeniu I linii chorych na uogólnionego HER2-dodatniego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

Okolo 50% HER2-dodatnich raków piersi wykazuje jednoczesną ekspresję receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych, co tym samym może czynić je podatnymi na manipulację hormonalną. Jednak dane z badań klinicznych i eksperymentalnych sugerują, iż nadmierna ekspresja receptora HER2 może wiązać się z opornością na leczenie hormonalne [52–54]. Teoretycznie zastosowanie leczenia celowanego, ukierunkowanego na receptor HER2, mogłoby prowadzić

Tabela 1. Wyniki leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z winorelbina w opublikowanych prospektywnych badaniach klinicznych II i III fazy**Table 1. Results of published prospective phase II and phase III clinical trials assessing trastuzumab in combination with vinorelbine**

Badanie kliniczne	Schemat leczenia	Liczba chorych	RR (%)	Mediana TTP ^a lub PFS ^b , miesiące	Mediana OS, miesiące
Burstein H.J. i wsp. [23]	Winorelbina/trastuzumab	40	75	34 tyg. vs. 16 tyg. (p = 0,06) ^{a, c}	NO vs. 77,5 tyg., (p = 0,005) ^c
Jahanzeb M. i wsp. [24]	Winorelbina/trastuzumab	37	78	72 tyg. ^a	NO
Papaldo P. i wsp. [25] ^c	Winorelbina/trastuzumab	35	51,4	9,0 ^a	27
Chan A. i wsp. [26]	Winorelbina/trastuzumab	69	62,9	9,9 ^b	23,7
De Maio E. i wsp. [27]	Winorelbina/trastuzumab	50	50	9,6 ^b	22,7
Bayo-Calero J.L. i wsp. [28]	Winorelbina/trastuzumab	52	58	7,0 ^a	26
Schilling G. i wsp. [29]	Winorelbina/trastuzumab	41	43,9	235 dni	NR
Catania C. i wsp. [30]	Winorelbina/trastuzumab ^d	37	43	8,9 ^a	NR
Heinemann V. i wsp. [31]	Winorelbina/trastuzumab ^e	42	70,3	9,3 ^a	35,6
Infante J.R. i wsp. [32]	Winorelbina/docetaksel/ /trastuzumab	60	68	12,0 ^b	40,8
Burstein H.J. i wsp. [19]	Docetaksel/trastuzumab	40	40	6,0 ^a	NR
	Winorelbina/trastuzumab	41	51	8,5 ^a	NR
			(p = 0,37) ^f	(p = 0,09) ^f	
Andersson M. i wsp. [20]	Docetaksel/trastuzumab	143	59,3	12,4 ^a	35,7
	Winorelbina/trastuzumab	141	59,3	15,3 ^a	38,8
			(p = 1,00) ^g	(P = 0,67) ^g	(p = 0,98) ^g

^awyniki leczenia wyrażone jako mediana czasu przeżycia do progresji choroby; ^bwyniki leczenia wyrażone jako mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby; ^cpodano wyniki chorych leczonych winorelbina z trastuzumabem; ogólna liczba chorych n = 68, wyniki leczenia chorych winorelbina z trastuzumabem były istotnie lepsze od leczenia winorelbina w monoterapii; ^dw tym badaniu poddano ocenie stosowanie doustnej winorelbiny w skojarzeniu z trastuzumabem; ^ew tym badaniu poddano ocenie stosowanie winorelbiny dożylnie (*i.v.*) w dniu 1. i następnie kontynuacji leczenia winorelbina doustnie (*p.o.*) w dniu 8. i 15. co 21 dni, w skojarzeniu z trastuzumabem stosowanym *i.v.* co 3 tygodnie; ^fporównanie wyników leczenia chorych winorelbina z trastuzumabem vs. docetakselem z trastuzumabem; ^gporównanie wyników leczenia chorych winorelbina z trastuzumabem vs. docetakselem z trastuzumabem; NO (*not observed*) — nie obserwowano osiągnięcia mediany OS w założonym okresie obserwacji; NR (*not reported*) — nie raportowano; RR (*response rate*) — odsetek odpowiedzi na leczenie; mTTP (*median time to progression*) — mediana czasu przeżycia do progresji choroby; mPFS (*median progression-free survival*) — mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby; mOS (*median overall survival*) — mediana czasu całkowitego przeżycia chorych

do poprawy efektywności leczenia hormonalnego w tej grupie chorych [55]. W badaniu klinicznym *Trastuzumab and Anastrozole Directed Against Estrogen Receptor-Positive HER2-Positive Mammary Carcinoma* (TANDEM) poddano ocenie stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z anastrozolem w grupie 207 pomenopauzalnych chorych na raka piersi w zaawansowanych stadiach klinicznych choroby, w porównaniu z wyłączną terapią anastrozolem [56]. Dołączenie trastuzumabu do anastrozolu wiązało się z poprawą RR (odpowiednio 20,6% vs. 6,8%, p = 0,018) oraz wydłużeniem mediany PFS w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie anastrozolu (odpowiednio 4,8 vs. 2,4 miesiące, HR: 0,63; p = 0,0016) [56]. Obserwowano jedynie trend w kierunku wydłużenia całkowitego przeżycia chorych związany ze stosowaniem terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią (mediana OS

wyniosła odpowiednio 28,5 vs. 23,9 miesiące, p = 0,325) [56]. Brak istotnego wydłużenia OS prawdopodobnie był wynikiem konstrukcji badania (*cross-over*), bowiem aż 70% chorych z grupy kontrolnej po wystąpieniu progresji choroby dalej leczono z zastosowaniem trastuzumabu. W grupie chorych na HER2-dodatniego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych możliwe jest zatem efektywne zastosowanie skojarzonego leczenia celowanego, ukierunkowanego na receptor HER2 i receptory hormonalne.

Przyczyną oporności na terapię hormonalną u chorych na HER2-dodatniego raka piersi może być między innymi zjawisko *cross-talk* pomiędzy szlakami przekazywania wewnątrzkomórkowego związanego z receptorami HER1/HER2 i receptorem estrogenowym [57–59]. Co ciekawe, zjawisko to może prawdopodobnie

Tabela 2. Wyniki leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z kapecytabiną w opublikowanych prospektywnych badaniach klinicznych II fazy

Table 2. Results of published prospective phase II clinical trials assessing trastuzumab in combination with capecitabine

Badanie kliniczne	Schemat leczenia	Liczba chorych	RR (%)	Mediana TTP ^a lub PFS ^b lub TTF ^c (miesiące)		Mediana OS (miesiące)
Schaller G. i wsp. [33]	Kapecytabina/trastuzumab	27	45	6,7 ^b		28
Bartsch R. i wsp. [34]	Kapecytabina/trastuzumab	40	20	8,0 ^a		24
Yamamoto D. i wsp. [35]	Kapecytabina/trastuzumab	56	50	280 vs. 130 dni ^{a, d}		780 vs. 480 dni ^{a, e}
Osako T. i wsp. [36]	Kapecytabina/trastuzumab	49	16	5,4 ^c		NR
Ishida T. i wsp. [37]	Kapecytabina/trastuzumab	38	18,4	4,1 ^b		22,3
Michalaki V. i wsp. [38]	Kapecytabina/docetaksel/ /trastuzumab	29	38	7,8 ^b		25,5
Wardley A.M. i wsp. [39] ^f	Docetaksel/trastuzumab	110	70,5	12,8 ^b		NR
	Kapecytabina/docetaksel/ /trastuzumab	112	72,7	17,9 ^b		NR
			(p = 0,717) ^g	(p = 0,045) ^h		

^awyniki leczenia wyrażone jako mediana czasu przeżycia do progresji choroby; ^bwyniki leczenia wyrażone jako mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby; ^cwyniki leczenia wyrażone jako mediana czasu przeżycia do niepowodzenia leczenia; ^dmTTP w I linii leczenia vs. II lub III linia leczenia, p < 0,05; ^emOS w I linii leczenia versus II lub III linia leczenia, p < 0,05; ^frandomizowane kontrolowane badanie kliniczne II fazy; ^gporównanie wyników leczenia chorych kapecytabiną z docetakselem z trastuzumabem vs. docetakselem z trastuzumabem; ^hporównanie wyników leczenia chorych kapecytabiną z docetakselem z trastuzumabem versus docetakselem z trastuzumabem; NR (*not reported*) — nie raportowano; RR (*response rate*) — odsetek odpowiedzi na leczenie; mTTP (*median time to progression*) — mediana czasu przeżycia do progresji choroby; mPFS (*median progression-free survival*) — mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby; mTTF (*median time to treatment failure*) — mediana czasu przeżycia do niepowodzenia leczenia

wiązać się z nabytą opornością na terapię hormonalną w komórkach raka piersi ER(+) bez nadmiernej ekspresji receptorów HER1 i HER2, w których dochodzi do nasilenia ekspresji HER1 i HER2 i przekąźnictwa związanego z tymi receptorami [52, 57–63].

W celu weryfikacji tej hipotezy w praktyce klinicznej podjęto próbę oceny skuteczności stosowania lapatynibu w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu z monoterapią letrozolem w grupie 1286 chorych na raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych (badanie kliniczne EGF3008) [64]. W grupie chorych na HER2-dodatniego raka piersi (17% chorych) dołączenie lapatynibu do letrozolu wiązało się z istotną poprawą RR (28% vs. 15%, p = 0,021) i istotnym wydłużeniem mediany PFS (odpowiednio 8,2 vs. 3,0 miesiące, HR: 0,71, P = 0,019), w porównaniu do monoterapii letrozolem [64]. Jednakże, w grupie chorych, u których nie stwierdzano nadmiernej ekspresji receptora HER2, nie obserwowano poprawy wyników leczenia związanej z leczeniem lapatynibem [64].

Należy uznać, że w grupie chorych na HER2-dodatniego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych wyniki leczenia z zastosowaniem wyłącznej hormonoterapii są wysoce niezadowolające (mediana PFS wynosiła 2,4 miesiąca w badaniu TAnDEM i 3,0 miesiąca w badaniu EGF3008). Przyczyną tego może być wspomniane wyżej zjawisko „cross-talk” pomiędzy szlakami przekąźnictwa wewnątrzkomórkowego związanego z receptorami HER1/HER2 i receptorem estrogeno-

wym. Wydaje się, że w tej grupie chorych terapia anty-HER2 skojarzona z leczeniem hormonalnym może opóźnić wystąpienie oporności na leczenie hormonalne. Ponadto, stosowanie leczenia hormonalnego w skojarzeniu z terapią anty-HER2 może umożliwić odroczenie decyzji o stosowaniu klasycznej chemioterapii jako metody leczenia obciążonej większym ryzykiem działań niepożądanych i gorzej tolerowanej przez chorych w porównaniu z hormonoterapią.

Stosowanie terapii anty-HER2 w leczeniu II/III linii chorych na uogólnionego HER2-dodatniego raka piersi

Klasyczne zasady prowadzenia systemowej terapii cytotoksycznej zakładają, iż w przypadku wystąpienia progresji choroby (ocenianej w badaniu klinicznym lub w kontrolnych badaniach obrazowych) należy odstąpić od prowadzonego dotychczas leczenia i wdrożyć nową formę terapii przeciwnowotworowej. W ubiegłej dekadzie wysunięto hipotezę zależności wzrostu i proliferacji niektórych nowotworów złośliwych, w tym HER2-dodatniego raka piersi, od specyficznych onkogenów (hipoteza uzależnienia od onkogenów, *oncogene addiction*) [65, 66]. Zgodnie z tym założeniem zahamowanie transdukcji sygnału inicjowanego przez receptor HER2 może prowadzić do zahamowania wzrostu raka piersi u chorych

Tabela 3. Wyniki leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z gemcytabiną, pochodnymi platyny i taksanami w wybranych opublikowanych prospektywnych badaniach klinicznych II fazy**Table 3. Results of published selected phase II clinical trials assessing trastuzumab in combination with gemcitabine, platinum salts and taxanes**

Badanie kliniczne	Schemat leczenia	Liczba chorych	RR (%)	Mediana TTP ^a lub PFS ^b lub TTF ^c , miesiące	Mediana OS, miesiące
O'Shaughnessy JA i wsp. [40]	Gemcytabina/trastuzumab	64	38	5,8 ^a	14,7
Yardley DA i wsp. [41]	Gemcytabina/trastuzumab	37	30	4,0 ^a	NR
Bartsch R i wsp. [42]	Gemcytabina/trastuzumab	29	19,2	3,0 ^a	17,0
Morabito A i wsp. [43]	Gemcytabina/winorelbina/trastuzumab	30	50	7,0 ^b	15,0
Fountzilias G i wsp. [44]	Gemcytabina/paklitaksel/trastuzumab	40	52,5	13,7 ^a	NO
Sledge GW i wsp. [45]	Gemcytabina/paklitaksel/trastuzumab	42	67	9 ^c	ok. 27
Loesch D i wsp. [46]	Gemcytabina/karboplatyna/trastuzumab	50	64	7,2 ^a	NR
Stemmler HJ i wsp. [47]	Gemcytabina/cisplatyna/trastuzumab	20	40	10,2 ^a	18,8
Moulder S i wsp. [48]	Karboplatyna/ikisabepilon/trastuzumab	59	44	8,2 ^a	34,7
Ruiz M i wsp. [49]	Karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab	41	56,1	12,3 ^a	NO
Perez EA i wsp. [50] ^d	Karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab ^e	43	65	9,9 ^a	27,6
	Karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab ^f	48	81	13,8 ^a	38,4
Pegram MD i wsp. [51] ^g	Cisplatyna/docetaksel/trastuzumab	62	79	9,9 ^a	NO
	Karboplatyna/docetaksel/trastuzumab	62	58	12,7 ^a	NO

^awyniki leczenia wyrażone jako mediana czasu przeżycia do progresji choroby; ^bwyniki leczenia wyrażone jako mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby; ^cwyniki leczenia wyrażone jako mediana czasu przeżycia do niepowodzenia leczenia; ^dbadanie kliniczne II fazy prowadzone w dwóch równoległych kohortach chorych; ^epaklitaksel stosowany co 3 tygodnie w skojarzeniu z karboplatyną i trastuzumabem; ^fpaklitaksel stosowany co tydzień w skojarzeniu z karboplatyną i trastuzumabem; ^gpodano wyniki leczenia z zastosowaniem pochodnych platyny w skojarzeniu z docetakselem i trastuzumabem pochodzące z dwóch odrębnych badań klinicznych II fazy; NO (*not observed*) — nie obserwowano osiągnięcia mediany OS w założonym okresie obserwacji; NR (*not reported*) — nie raportowano; RR (*response rate*) — odsetek odpowiedzi na leczenie; mOS (*median overall survival*) — mediana czasu całkowitego przeżycia chorych; mTTP (*median time to progression*) — mediana czasu przeżycia do progresji choroby; mPFS (*median progression-free survival*) — mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby; mTTF (*median time to treatment failure*) — mediana czasu przeżycia do niepowodzenia leczenia

z nadekspresją tego receptora. Hipotezę tę potwierdzono w badaniach klinicznych zarówno u chorych na przerzutowego, jak i wczesnego raka piersi. Jednak przyjmując, że to założenie jest prawdziwe, staje się oczywiste, iż po wystąpieniu progresji choroby celowe jest kontynuowanie terapii ukierunkowanej na receptor HER2. Teoretycznie możliwe jest to na kilka sposobów. Otóż można kontynuować terapię trastuzumabem, decydując się na zmianę partnera — leku cytotoksycznego. Można poszukiwać innego partnera do terapii trastuzumabem, można wreszcie poszukiwać nowych, ulepszonych terapii anti-HER2.

Stosowanie trastuzumabu po progresji choroby w II linii leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi

W kilkunastu retrospektywnych badaniach kohortowych obejmujących analizy przypadków oraz prospektywnych badaniach klinicznych II fazy i badaniach obserwacyjnych oceniono rolę kontynuacji trastuzumabu

po wystąpieniu progresji choroby w ramach drugiej i kolejnych linii leczenia skojarzonego z różnymi lekami cytotoksycznymi. Zasadniczo w badaniach tych odsetek odpowiedzi na leczenie drugiej linii wyniósł od około 11% do 50%, czas przeżycia do wystąpienia progresji choroby w przypadku leczenia drugiej linii z zastosowaniem schematów opartych na trastuzumabie wyniósł od 4 do 9 miesięcy [67–79].

W jednym z prospektywnych badań obserwacyjnych, prowadzonym w ośrodkach francuskich (*The French Hermine trial*), 221 chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi poddano leczeniu z zastosowaniem trastuzumabu w I linii w skojarzeniu z paklitakselem, docetakselem, winorelbina lub kapecytabiną [76]. Po wystąpieniu progresji choroby w grupie 107 chorych zastosowano terapię opartą na trastuzumabie w II linii leczenia. Mediana czasu obserwacji wyniosła 2 lata. Wykazano istotne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia chorych leczonych z zastosowaniem trastuzumabu po progresji choroby w porównaniu z chorymi, u których leczenie trastuzumabem zakończono w momencie pro-

gresji choroby [76]. Interesujące jest, iż mediana czasu przeżycia całkowitego, ocenianego od daty wystąpienia pierwszej progresji choroby wyniosła 21,3 miesiąca w grupie chorych, u których kontynuowano terapię trastuzumabem po progresji choroby, podczas gdy w grupie chorych, u których w momencie progresji choroby leczenie trastuzumabem zakończono, było to 4,6 miesiąca [76]. Należy podkreślić, iż leczenie trastuzumabem po progresji choroby było niezależnym czynnikiem rokowniczym. W analizie podgrup wykazano, iż korzyść z leczenia trastuzumabem po progresji choroby odnosiła chore, u których wystąpienie przerzutów odległych zdiagnozowano po upływie ≥ 24 miesięcy od rozpoznania pierwotnej zmiany w gruczole piersiowym, chore z potwierdzoną ekspresją receptorów hormonalnych oraz te, u których stwierdzano występowanie przerzutów odległych w mniej niż 3 okolicach [76].

W ostatnim czasie opublikowano wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy, *German Breast Group 26* (GBG-26), do którego kwalifikowano chore na HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi z progresją choroby w trakcie leczenia I linii z zastosowaniem schematów opartych na trastuzumabie [80]. Pacjentki losowo przydzielano do dwóch grup. W grupie pierwszej stosowano leczenie trastuzumabem (dawka nasycająca 8 mg/kg i dawka podtrzymująca 6 mg/kg co 3 tygodnie) w skojarzeniu z kapecytabiną (w dawce 2500 mg/m² przez 14 dni co 21 dni), zaś w grupie drugiej chore otrzymywały wyłącznie kapecytabinę [80]. Do badania włączono 156 pacjentek z planowanej ogólnej liczby 482 chorych. W trakcie trwania badania w Stanach Zjednoczonych dokonano rejestracji lapatynibu do leczenia chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi, u których stwierdzano progresję choroby w trakcie leczenia trastuzumabem, co stało się przyczyną znaczącego spowolnienia rekrutacji chorych do badania GBG-26 i w rezultacie przedwczesnego zakończenia tego badania. Wykazano istotną poprawę odsetka odpowiedzi na leczenie oraz istotne wydłużenie TTP w grupie chorych leczonych trastuzumabem w skojarzeniu z kapecytabiną w porównaniu z chorymi otrzymującymi wyłącznie kapecytabinę (odpowiednio 48% vs. 27%; $p = 0,0115$ oraz 8,2 miesiąca vs. 5,6 miesiąca; HR: 0,69, $p = 0,0338$) [80]. Obserwowano także trend w kierunku wydłużenia OS u chorych leczonych trastuzumabem w skojarzeniu z kapecytabiną w porównaniu ze stosowaniem kapecytabiny w monoterapii (odpowiednio 25,5 miesiąca vs. 20,4 miesiąca), jednak obserwowana różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,257$) [80]. Toksyczność związana z leczeniem była akceptowalna. W grupie chorych leczonych trastuzumabem obserwowano pojedyncze przypadki wystąpienia zastoinowej niewydolności krążenia, tachyarytmii i obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca poniżej 40% lub o więcej niż 10% wartości wyjściowej [80].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że kontynuacja terapii trastuzumabem w skojarzeniu z cytostatykami po wystąpieniu progresji charakteryzuje się wysoką aktywnością także w leczeniu chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi poddanych uprzednio intensywnej chemioterapii. Skuteczność terapii trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej i drugiej linii leczenia wydaje się być zbliżona, ponadto u części chorych obserwuje się długotrwałą odpowiedź na leczenie [71].

Należy jednak podkreślić, iż obserwacje retrospektywne i obserwacje nierandomizowane obciążone są potencjalnym dużym błędem systematycznym wynikającym z selekcji chorych. Chore, u których rokowanie jest lepsze, w lepszym stanie ogólnym, otrzymują na ogół większą liczbę linii leczenia cytotoksycznego. Z kolei przebieg choroby w grupie chorych o gorszym rokowaniu lub w gorszym stanie ogólnym jest zwykle bardziej agresywny, co często uniemożliwia podjęcie skutecznego leczenia drugiej i kolejnych linii. Interpretację wyników badań utrudnia dodatkowo brak randomizacji i związane z tym różnice w wyjściowej charakterystyce pacjentek przyczyniające się do obserwowanych różnic w czasie przeżycia chorych. Mimo to bezspornym wydaje się fakt, iż stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu u chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi po wystąpieniu progresji choroby może u części pacjentek wiązać się z istotnymi korzyściami klinicznymi. Niestety, identyfikacja pacjentek, które mogą odnieść korzyść z takiego postępowania, na podstawie tradycyjnych kryteriów klinicznych jest niemal niemożliwa. Być może w przyszłości zastosowanie technik biologii molekularnej przyniesie przełom w tej dziedzinie.

Lapatynib

Lapatynib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej, hamującym funkcje zarówno HER1, jak i HER2, przeznaczonym do stosowania doustnego. Lapatynib działa bezpośrednio na wewnątrzkomórkową domenę o aktywności kinazy tyrozynowej, odwracalnie łącząc się z miejscem wiążącym ATP, co zapobiega fosforylacji receptora oraz jego aktywacji. W efekcie prowadzi to do zahamowania aktywności białek niezbędnych do przekazywania sygnału w komórce i białek efektorowych, takich jak fosforylowana postać Erk1/2, fosforylowana postać AKT i cyklina D [81]. Prowadzi to do zahamowania wzrostu nowotworu i/lub apoptozy w hodowlach komórkowych raka piersi zależnych od receptorów z rodziny HER [81]. Istotna może być zwłaszcza rola lapatynibu w hamowaniu AKT, ponieważ stała aktywacja AKT może wiązać się z opornością na leczenie cytostatykami [82]. Zastosowanie lapatynibu może więc mieć znaczenie w przełamywaniu oporności

zarówno na klasyczne leczenie cytotoksyczne, jak i oporności na standardową terapię anti-HER2 przy użyciu trastuzumabu [82].

W badaniach klinicznych I/II fazy oceniano skuteczność lapatynibu w leczeniu chorych na raka piersi w zaawansowanych stadiach klinicznych choroby z nadmierną ekspresją receptora HER2. Terapia lapatynibem w dawce 1250 lub 1500 mg na dobę była dość dobrze tolerowana przez pacjentki. Korzyść kliniczną związaną z leczeniem obserwowano u około 20% chorych [83]. W przypadku stosowania leku w monoterapii w I linii leczenia odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 24% [84], co jest porównywalne z odsetkiem odpowiedzi na monoterapię z zastosowaniem klasycznych leków cytotoksycznych. Podobnie jak w przypadku trastuzumabu terapia lapatynibem w skojarzeniu z cytostatykami wydaje się charakteryzować wyższą aktywnością niż monoterapia tym lekiem, nawet w grupie chorych poddawanych uprzednio intensywnemu leczeniu. W 2006 r. opublikowano wyniki badania klinicznego III fazy, w którym potwierdzono rolę lapatynibu w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi po niepowodzeniu terapii trastuzumabem [85]. W badaniu tym, którego wyniki stały się podstawą aktualnych zapisów rejestracyjnych tego leku, potwierdzono aktywność lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną u chorych na przerzutowego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszym leczeniu zawierającym antracykliny, taksany i trastuzumab. Pacjentki losowo przydzielono do dwóch grup. W grupie eksperymentalnej chore otrzymywały lapatynib w dawce 1250 mg/d. codziennie w skojarzeniu z kapecytabiną w dawce 2000 mg/m² w dniach od 1. do 14. co 21 dni. W grupie kontrolnej chore leczono kapecytabiną w monoterapii w dawce 2500 mg/m² przez 14 dni co 21 dni [85]. Dołączenie lapatynibu do kapecytabiny wiązało się z istotnym wydłużeniem mediany czasu przeżycia do progresji (odpowiednio 27,1 tygodnia vs. 18,6 tygodnia, HR: 0,57, p = 0,00013) oraz istotną poprawą odsetka odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 23,7% vs. 13,9%, p = 0,017) w porównaniu z monoterapią kapecytabiną [85]. Na podstawie wyników badania klinicznego III fazy (n = 399) lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną zarejestrowano do leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem trastuzumabu. Nie wykazano natomiast istotnego wydłużenia mediany OS, obserwowano jedynie trend w kierunku wydłużenia całkowitego przeżycia chorych przy zastosowaniu leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią [85]. Wpływ na to mogło mieć wiele czynników, między innymi stosunkowo krótki czas obserwacji oraz konstrukcja badania typu *cross-over*. Leczenie lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną było dość dobrze tolerowane przez chore. Interesujące jest, iż w badaniu tym w grupie chorych otrzymujących leczenie

skojarzone obserwowano mniejszą częstość przerzutów do OUN niż u pacjentek w z grupy kontrolnej, jakkolwiek różnica ta nie była znamieną statystycznie [85]. Uzyskane wyniki stanowiły podstawę do rozpoczęcia badań klinicznych, w których oceniano skuteczność lapatynibu zarówno w leczeniu istniejących przerzutów do OUN, jak i w zapobieganiu ich wystąpienia. Wstępne wyniki niektórych z tych badań są zachęcające [86]. W jednym z wielośrodkowych badań klinicznych II fazy wykazano aktywność lapatynibu stosowanego w dawce 1500 mg na dobę doustnie w dwóch dawkach podzielonych w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami do mózgu w grupie po niepowodzeniu uprzedniej terapii trastuzumabem. Do tego badania kwalifikowano chore z nowymi lub stopniowo powiększającymi się przerzutami do mózgu. Oceniano objętość przerzutów w badaniu rezonansu magnetycznego. Zmniejszenie objętości przerzutów obserwowano u około 40% chorych [87]. Wyniki tych badań sugerują, iż drobnocząsteczkowy lapatynib ma zdolność do przenikania bariery krew–mózg i osiagania terapeutycznego stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym, podczas gdy takiego efektu nie obserwuje się w przypadku wielocząsteczkowego białka — trastuzumabu. Skuteczność lapatynibu wydaje się być ograniczona jedynie do grupy chorych na HER2-dodatniego raka piersi, co potwierdzają wyniki badania klinicznego EGF30001, w którym nie wykazano wpływu tego leku stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem na poprawę wyników leczenia chorych na raka piersi niewykazującego nadmiernej ekspresji receptora HER2 [88].

W innym badaniu klinicznym poddano ocenie aktywność lapatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem w terapii chorych na HER2-dodatniego raka piersi, których uprzednio poddawano intensywnemu leczeniu, w tym z zastosowaniem trastuzumabu. W badaniu klinicznym III fazy EGF104900 wykazano istotne wydłużenie czasu przeżycia do progresji w grupie chorych poddanych leczeniu skojarzonemu niż w grupie pacjentek otrzymujących wyłącznie lapatynib (odpowiednio 12 tygodni vs. 8,1 tygodnia, p = 0,008; HR: 0,73) [89]. Program leczenia złożony z lapatynibu i trastuzumabu był chronologicznie pierwszym protokołem terapeutycznym złożonym wyłącznie z leków biologicznych, ukierunkowanych na molekularne cele w komórce nowotworowej o aktywności udokumentowanej w badaniu klinicznym III fazy. Stosowanie tego rodzaju terapii jest pozbawione niekorzystnych działań niepożądanych związanych z klasyczną chemioterapią, przy zachowaniu aktywności w grupie chorych na HER2-dodatniego uogólnionego raka piersi po niepowodzeniu uprzedniej terapii trastuzumabem.

Na podstawie dotychczasowych badań obejmujących ponad 3600 chorych można stwierdzić, iż terapia lapatynibem jest stosunkowo dobrze tolerowana. Obserwowa-

no jedynie 1,6% zdarzeń kardiologicznych (objawowa niewydolność serca w stopniu 3/4 lub bezobjawowe znaczne obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca). Większość z tych zdarzeń była bezobjawowa i/lub odwracalna po zakończeniu terapii lapatynibem [90]. Częstymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem lapatynibu są zaburzenia żołądkowo-jelitowe (głównie biegunka) oraz zmiany skórne w postaci wysypki. Najczęściej osiągają one łagodne lub umiarkowane nasilenie i dość łatwo poddają się leczeniu objawowemu, jednak niekiedy wiążą się z koniecznością redukcji dawki leku bądź zakończenia terapii.

Pertuzumab

Pertuzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się w sposób nieodwracalny z zewnątrzkomórkową domeną II receptora HER2 (w innym epitopie niż trastuzumab). Mechanizm działania pertuzumabu polega na zablokowaniu tworzenia heterodimerów receptorów HER2 z receptorami EGFR (HER1) lub HER3. W ten sposób dochodzi do zahamowania przekaźnictwa sygnału do wnętrza komórki [91]. Mechanizm działania pertuzumabu można uznać za komplementarny w stosunku do trastuzumabu. Z tego powodu w wielośrodowym, otwartym badaniu klinicznym II fazy poddano ocenie aktywność trastuzumabu w skojarzeniu z pertuzumabem w leczeniu 66 chorych na HER2-dodatniego uogólnionego raka piersi po niepowodzeniu uprzedniej terapii trastuzumabem. Odpowiedź na leczenie z zastosowaniem dwóch przeciwciał monoklonalnych obserwowano u około 24% [całkowitą remisję (CR, *complete remission*) odnotowano u ok. 7% chorych], zaś korzyść kliniczną u 50% chorych. Mediana PFS wyniosła 5,5 miesiąca. Leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez chorych, przy jedynie minimalnej kardiotoxyczności [92]. Obecnie w badaniu klinicznym III fazy CLEOPATRA trwa ocena skojarzonej terapii trastuzumabem i pertuzumabem z docetaksem w pierwszej linii leczenia rozsialego HER2-dodatniego raka piersi. W innym badaniu klinicznym III fazy — MARIANNE — poddawana jest ocenie aktywność trastuzumabu w skojarzeniu z docetaksem w porównaniu z pertuzumabem oraz dodatkowo z lub bez T-DM1.

T-DM1

T-DM1 jest cząsteczką złożoną z przeciwciała monoklonalnego anty-HER2 (T — trastuzumab) skoniugowanego z lekiem cytotoksycznym (DM-1 — emtansyna) [93]. Emtansyna jest pochodną majtansyny 1 (DM1, *derivative of maytansine 1*) [94]. Majtansyna i jej pochodne wykazują około 20–100-krotnie silniejsze działanie hamujące polimeryzację mikrotubul w badaniach *in*

vitro niż winkrystyna [94, 95]. Badania nad majtansyną rozpoczęto w latach 70., jednak nie były one kontynuowane ze względu na jej znaczną toksyczność systemową [96]. Połączenie emtansyny z trastuzumabem umożliwia „celowane” dostarczenie leku cytotoksycznego do wnętrza komórki nowotworowej w wyniku połączenia cząsteczki T-DM1 z receptorem HER2 i internalizacji kompleksu lek–receptor. W badaniu klinicznym II fazy poddano ocenie aktywność T-DM1 w grupie 112 chorych na HER2-dodatniego raka piersi, które uprzednio poddawano terapii cytotoksycznej, leczeniu trastuzumabem (mediana 8 linii leczenia przed włączeniem terapii T-DM1), a także lapatynibem (60% chorych). W tej grupie chorych obserwowano około 26% odpowiedzi na leczenie, mediana PFS wyniosła 4,6 miesiąca [97]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3/4 były: hipokalemia (ok. 9% chorych), małopłytkowość (8% chorych) oraz osłabienie (4,5% chorych) [97]. Aktywność T-DM1 zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lekami cytotoksycznymi, jest aktualnie poddawana ocenie w badaniach klinicznych II i III fazy u chorych na wczesnego i uogólnionego HER2-dodatniego raka piersi w I linii leczenia i u chorych po niepowodzeniu uprzedniej terapii trastuzumabem.

Neratynib

Neratynib jest drobnocząsteczkowym, nieodwracalnym inhibitorem receptorów HER1, HER2 i HER4 (tzw. inhibitor pan-HER). Efektem jego działania jest zahamowanie dalszego przetwarzania sygnału przez MAPK i AKT oraz szlaki przekaźnikowe regulujące przebieg cyklu komórkowego. W badaniu klinicznym II fazy w grupie chorych na HER2-dodatniego raka piersi poddanych uprzednio leczeniu z zastosowaniem klasycznej chemioterapii, w tym antracyklin oraz taksanów, a także trastuzumabu, przy zastosowaniu neratynibu obserwowano częściową remisję choroby u 8 spośród 25 (32%) chorych, dodatkowo u jednej chorej obserwowano stabilizację choroby utrzymującą się ≥ 24 tygodnie [98]. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych I/II fazy można stwierdzić, że neratynib jest aktywny zarówno w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi w monoterapii w przypadkach niepowodzenia uprzedniej terapii trastuzumabem, w grupie chorych niepoddawanych uprzednio terapii trastuzumabem, jak i w skojarzeniu z trastuzumabem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią neratynibem były: biegunka, nudności, wymioty i osłabienie. Najczęstszym działaniem niepożądanym w stopniu 3./4., związanym z terapią neratynibem, była biegunka. Wydaje się, iż jest ona najczęstszą przyczyną redukcji dawki leku, lecz rzadko wiąże się z koniecznością zakończenia terapii neratynibem [99]. W badaniach klinicznych III fazy trwa ocena skuteczności neratynibu

w monoterapii, a także w skojarzeniu z paklitaksem — odpowiednio w porównaniu z terapią lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną w grupie chorych z opornością na trastuzumab i trastuzumabem w skojarzeniu z paklitaksem w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2. Stosowanie neratynibu jest również poddawane ocenie w ramach leczenia adiuwantowego w grupie chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi po zakończeniu leczenia uzupełniającego trastuzumabem.

Inne strategie terapeutyczne ukierunkowane na receptor HER2

Wśród innych strategii terapeutycznych ukierunkowanych na receptor HER2 u chorych na HER2-dodatniego raka piersi, poddawanych ocenie w ramach kontrolowanych badań klinicznych I/II/III fazy należy wymienić między innymi: stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem (przeciwciało monoklonalne przeciwko VEGF), ewerolimusem (inhibitor mTOR) i inhibitorami białek szoku termicznego (HSP-90, *heat-shock proteins 90*) [100–102]. Dodatkowo, w tej grupie chorych ocenia się aktywność wielu drobnocząsteczkowych inhibitorów receptorów z rodziny HER (m.in. BIBW-2992 — nieodwracalnego inhibitora receptorów EGFR/HER2, AZD8931 — odwracalnego inhibitora receptorów HER2 i HER3) [103–105].

Receptory z rodziny HER mogą także stanowić cel terapeutyczny różnych strategii immunoterapii, w tym między innymi szczepionek (których cel terapeutyczny stanowi najczęściej receptor HER2), przeciwciał monoklonalnych (m.in.: ertumaksomab — trójfunkcyjne, bi-specyficzne przeciwciało monoklonalne przeciwko receptorowi HER2 na komórkach nowotworowych i CD3 na powierzchni limfocytów T, bispecyficzne przeciwciało monoklonalne MDX-210 przeciwko receptorowi HER2 i receptorowi Fcγ w skojarzeniu z filgrastymem) [106–108].

Erlotynib i gefitynib

W badaniach eksperymentalnych w warunkach *in vivo* i *in vitro* obserwowano większą aktywność przeciwnowotworową przy wykorzystaniu podwójnej blokady receptorów z rodziny HER niż w przypadku zablokowania tylko jednego receptora [109–111]. W badaniach przedklinicznych poddano ocenie stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z erlotynibem i gefitynibem. Projektując powyższe badania, spodziewano się efektu związanego z możliwym działaniem synergistycznym lub addycyjnym podwójnej blokady. Co ciekawe, aktywność erlotynibu i gefitynibu w terapii przerzutowego raka piersi oceniono w kilku badaniach klinicznych, jednak w żadnym z nich nie wykazano istotnych korzyści z ich stosowania, ani

w monoterapii, ani w skojarzeniu z innymi lekami. Stosowanie erlotynibu i gefitynibu w skojarzeniu z innymi lekami celowanymi, chemioterapią bądź hormonoterapią było ograniczone w znacznym stopniu działaniami niepożądanymi [112, 113]. Również terapia trastuzumabem w skojarzeniu z erlotynibem lub gefitynibem poza badaniami przedklinicznymi nie wiązała się z poprawą aktywności terapii, natomiast cechowała ją nasiloną toksyczność [110, 114].

Stosowanie terapii anty-HER2 w leczeniu uzupełniającym chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi

Udokumentowanie skuteczności trastuzumabu w leczeniu chorych na HER2-dodatniego uogólnionego raka piersi stało się przesłanką do podjęcia badań nad oceną stosowania tego przeciwciała w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu chorych na wczesnego raka piersi w ramach terapii adiuwantowej. Przeprowadzono cztery duże, randomizowane, wielośrodkowe badania kliniczne III fazy z udziałem ponad 12 tysięcy chorych na wczesnego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 (tab. 4). W badaniach tych obejmujących około 4-letni okres obserwacji wykazano, iż dołączenie trastuzumabu do chemioterapii uzupełniającej wiąże się z istotnym zmniejszeniem względnego ryzyka nawrotu choroby o około 34–52% oraz istotnym zmniejszeniem ryzyka zgonu o około 33–41%. W połączonej analizie badań klinicznych NCCTG N9831 oraz NSABP B31 wykazano, że dołączenie trastuzumabu do chemioterapii wiąże się z istotnym zwiększeniem 4-letniego odsetka przeżyć bez nawrotu choroby o około 12% oraz zwiększeniem 4-letniego odsetka przeżycia chorych o około 4% w ciągu czterech lat obserwacji [115, 116]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu HERA, w którym po roku obserwacji stwierdzono, że niezależnie od cech klinicznych choroby oraz rodzaju stosowanej chemioterapii dołączenie trastuzumabu wiązało się ze zwiększeniem odsetka 2-letniego czasu przeżycia bez nawrotu choroby (odpowiednio 86% vs. 77%) oraz czasu przeżycia bez przerzutów odległych (91% vs. 83%) [117]. Po ujawnieniu wyników badań NCCTG N9831 oraz NSABP B31 chorym z grupy kontrolnej, których leczono w ramach badania HERA, zaproponowano poddanie się terapii uzupełniającej trastuzumabem przez okres 1 roku, niezależnie od czasu, jaki upłynął od zakończenia chemioterapii uzupełniającej. Ostatecznie, około 50% pacjentek z grupy kontrolnej poddano terapii trastuzumabem [118]. W efekcie stosowanie trastuzumabu w tej grupie chorych mogło wpłynąć na wydłużenie przeżycia pacjentek w grupie kontrolnej badania HERA. W związku z tym obserwowana początkowo w tym badaniu

Tabela 4. Schemat i wyniki leczenia uzyskane w ramach badań klinicznych, w których oceniano stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią uzupełniającą u chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi, poddanych uprzednio radykalnemu leczeniu chirurgicznemu

Table 4. Design and treatment results of clinical trials that assessed the use of trastuzumab in combination with adjuvant chemotherapy in early HER2-positive breast cancer patients that were previously treated with radical surgery

Badanie kliniczne	Połączona analiza badań NSABP B31 i NCCTG N9831 [123]	HERA [118]	BCIRG 006 [119]	FinHER [120]	PACS-04 [122]	
Schemat badania	AC → P (ramię 1 + ramię A) vs. AC → wP + T (ramię 2 + ramię C) vs. AC → wP → T (ramię B)	dowolna CT vs. dowolna CT → T przez 1 rok vs. dowolna CT → T przez 2 lata ^a	AC → D vs. AC → D + T	AC → D vs. Karbo + D + T	D + T → FEC vs. D → FEC	Pierwsza randomizacja: FEC (ramię A) vs. ED (ramię B) Druga randomizacja: ^b Obserwacja (ramię C) vs. T przez 1 rok (ramię D)
Liczba chorych	3968	5102	3222	112 ^c	528 ^d	
Mediana okresu obserwacji (miesiące)	48	48,4	65	62	47	
DFS	85,9% vs. 73,1%	78,6% vs. 72,2%	84% vs. 75%	81% vs. 75%	92,5% vs. 74,1% ^e	77,9% vs. 80,9% ^f
HR	0,48	0,76	0,64	0,75	0,32	0,86
P	< 0,00001	< 0,0001	< 0,001	0,04	p = 0,029	p = 0,41
OS	92,6% vs. 89,4%	89,3% vs. 87,7%	92% vs. 87%	91% vs. 87%	94,4% vs. 82,0%	96% vs. 95% ^g
HR	0,65	0,85	0,63	0,77	0,42	1,27
P	0,0007	0,11	< 0,001	0,038	0,14	NR

^adotychczas raportowano jedynie wyniki leczenia w grupie chorych leczonych trastuzumabem przez 1 rok, niedostępne są wyniki leczenia chorych trastuzumabem przez okres 2 lat; ^bdruga randomizacja dotyczyła jedynie chorych na HER2-dodatniego raka piersi; ^cwyniki leczenia w grupie chorych otrzymujących docetaksel z trastuzumabem i następnie programem FEC w porównaniu z chorymi leczonymi docetaksel i następnie programem FEC; ^dwyniki leczenia dotyczące chorych na HER2-dodatniego raka piersi; ^ewyniki leczenia wyrażone jako czas przeżycia do nawrotu w postaci przetrzotów odległych lub zgonu bez potwierdzonego nawrotu choroby (DDFS, *distant disease-free survival*); ^fwyniki leczenia wyrażone jako odsetek 3-letniego przeżycia wolnego od nawrotu choroby (DFS); ^gwyniki leczenia wyrażone jako odsetek 3-letniego całkowitego przeżycia chorych (OS); BCIRG 006 — badanie kliniczne *Breast Cancer International Research Group 006*; FinHER — badanie kliniczne *Finland Herceptin*; HERA — badanie kliniczne *Herceptin Adjuvant*; NCCTG N9831 — badanie kliniczne *North Central Cancer Treatment Group N9831*; NSABP B-31 — badanie kliniczne *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31*; PACS-04 — badanie kliniczne *Programmes d'Actions Concertées 04*; CT — chemioterapia; A — dokсорubicyna; C — cyklofosfamid; Karbo — karboplatyna; D — docetaksel; E — epirubicyna; F — fluorouracyl; T — trastuzumab; P — paklitaksel; wP — paklitaksel podawany co tydzień

istotna różnica w zakresie czasu całkowitego przeżycia chorych zanikła w dalszym okresie obserwacji.

Również w badaniu klinicznym BCIRG 006, w którym w jednej z grup stosowano trastuzumab w skojarzeniu z docetaksel i karboplatyną, obserwowano zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby odpowiednio o około 50% oraz zmniejszenie ryzyka zgonu o około 35% [119]. W badaniu BCIRG 006 w grupie, w której stosowano antracykliny, odnotowano większą częstość działań niepożądanych ze strony układu krążenia niż w grupie, w której antracyklin nie stosowano (wystąpienie zastoinowej niewydolności krążenia obserwowano odpowiednio u 2,3% i 1,2% chorych) [119]. Jednak,

co ciekawe, częstość nawrotów choroby była zbliżona w obu grupach chorych, co oznacza, że przynajmniej u części chorych pominięcie antracyklin w terapii adiuwantowej nie wiąże się z pogorszeniem wyników leczenia. Należy jednak podkreślić, że identyfikacja takiej grupy pacjentów nie jest obecnie możliwa w praktyce klinicznej. Ponadto, trastuzumab nie posiada aktualnie rejestracji w Polsce do leczenia uzupełniającego chorych na wczesnego raka piersi w skojarzeniu z docetaksel i karboplatyną, zatem stosowanie tego leku w tym schemacie terapeutycznym, jakkolwiek wiąże się z mniejszą kardiotoksycznością niż schematy zawierające antracykliny, nie jest możliwe w praktyce.

Zagadnieniem kontrowersyjnym pozostaje stosowanie trastuzumabu w ramach leczenia uzupełniającego u chorych z guzem o wielkości < 1 cm, a także stosowanie trastuzumabu bez poprzedzającej lub jednoczesowej chemioterapii uzupełniającej (z hormonoterapią lub bez niej). Korzyści związane ze stosowaniem terapii adiuwantowej trastuzumabem w tych grupach chorych dotychczas jednoznacznie nie udokumentowano. Obecnie przyjmuje się, iż standardowo leczenie uzupełniające trastuzumabem powinno być prowadzone przez okres 1 roku. Jednak zgodnie z sugestią z badania klinicznego FinHER, aktualnie ocenia się stosowanie skróconego protokołu leczenia uzupełniającego trastuzumabem przez okres 9 tygodni, w porównaniu ze standardowym leczeniem przez okres 1 roku [120]. Aktualnie nie są jeszcze dostępne pełne wyniki badania klinicznego HERA, w którym między innymi porównywano stosowanie trastuzumabu przez okres 1 roku i przez okres 2 lat.

W badaniu HERA terapię trastuzumabem można było rozpocząć po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej lub po zakończeniu radioterapii uzupełniającej. Z kolei w badaniach NCCTG N9831 oraz NSABP B31 leczenie trastuzumabem prowadzono po zakończeniu terapii antracyklinami, jednocześnie z chemioterapią paklitaksem lub sekwencyjnie, po zakończeniu terapii paklitaksem. Z połączonej analizy wyników tych dwóch badań wydaje się, iż leczenie jednoczesowe charakteryzuje się większą skutecznością niż terapia sekwencyjna [121]. Dotychczas jedynym badaniem klinicznym, w którym obserwowano tylko trend w kierunku poprawy wyników leczenia chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi, związanej z dołączeniem trastuzumabu do chemioterapii uzupełniającej, było badanie PACS04 [122]. W badaniu tym terapię trastuzumabem rozpoczynano, podobnie jak w badaniu HERA, po zakończeniu chemioterapii lub radioterapii uzupełniającej. Jednak znaczące różnice w liczebności grup badanych i w protokołach obu tych badań utrudniają interpretację wyników badania PACS04 na tle innych badań oceniających stosowanie trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym. Wydaje się, że wyniki badania PACS04 dostarczają dodatkowych argumentów za wczesnym rozpoczynaniem terapii uzupełniającej trastuzumabem, jednocześnie bądź sekwencyjnie z chemioterapią uzupełniającą.

Wyniki wymienionych wyżej badań klinicznych stały się podstawą do zmiany standardu postępowania w grupie chorych na wczesnego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, polegającego na wprowadzeniu trastuzumabu do leczenia adiuwantowego tych chorych. Obecnie w Polsce trastuzumab — zgodnie z założeniami terapeutycznego programu zdrowotnego — zaleca się w leczeniu uzupełniającym u chorych pierwotnie operacyjnych z wyjściowym stopniem zaawansowania klinicznego choroby od IC T1c N0 do

IIIa T3 N1 lub u chorych z zaawansowaniem choroby umożliwiającym leczenie chirurgiczne po zastosowaniu wstępnej chemioterapii (stopień IIIa T0–3 N2). Do leczenia trastuzumabem mogą być kwalifikowani chorzy z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych (cecha pN+) lub z największą średnicą guza powyżej 1,0 cm w przypadku braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha pN0). Leczenie uzupełniające trastuzumabem powinno być prowadzone przez okres 1 roku. Ponadto, terapia uzupełniająca tym lekiem powinna być ściśle monitorowana zgodnie z zapisami programu terapeutycznego.

Stosowanie nowych preparatów, ukierunkowanych na specyficzne zaburzenia molekularne w komórce nowotworowej, mogłoby prowadzić do poprawy wyników leczenia uzupełniającego w grupie chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Takimi preparatami, poddawany obecnie ocenie w ramach kontrolowanych badań klinicznych, są między innymi lapatynib i bewacyzumab. W badaniu klinicznym ALTO porównano stosowanie lapatynibu, trastuzumabu, a także obydwu tych leków w skojarzeniu, po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej u chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi, poddanych uprzednio radykalnemu leczeniu chirurgicznemu. W podobnej grupie chorych w ramach badania klinicznego BETH ocenia się skuteczność dołączenia bewacyzumabu do programu chemioterapii uzupełniającej z użyciem trastuzumabu. Wyniki tych i wielu innych prowadzonych aktualnie badań klinicznych, poświęconych stosowaniu leczenia uzupełniającego u chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi, będą dostępne w ciągu kilku najbliższych lat.

Stosowanie terapii anty-HER2 w leczeniu neoadiuwantowym chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi

Głównym celem leczenia neoadiuwantowego lub indukcyjnego u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi jest zmniejszenie wielkości i uresekcjonowanie guza nowotworowego, a także zwiększenie odsetka chorych, u których możliwe byłoby wykonanie resekcji guza z oszczędzeniem gruczołu piersiowego. W grupie chorych na HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego raka piersi przy zastosowaniu trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią uzyskuje się odpowiedź na leczenie niemal u wszystkich chorych (RR: 94–100%) oraz znaczny odsetek patologicznych całkowitych remisji (pCR, *pathological complete response*) w obrębie gruczołu piersiowego i węzłów chłonnych okolicy pachowej (pCR: 17–60%) [124–128].

W randomizowanym badaniu klinicznym *Neoadjuvant Herceptin* (NOAH) terapii poddano 235 chorych

na miejscowo zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi [129]. W skład programu chemioterapii wchodziła doksorubicyna, paklitaksel, cyklofosfamid, metotreksat i fluorouracyl oraz w grupie eksperymentalnej — trastuzumab jednocześnie z chemioterapią. Terapia trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią wiązała się z istotną poprawą odsetka RR (odpowiednio 87% vs. 74%, $p = 0,009$), pCR (38% vs. 19%, $p = 0,001$) oraz 3-letniego odsetka przeżyć wolnych od zdarzeń (zgon lub progresja choroby) w porównaniu z wyłączną chemioterapią (odpowiednio 71% vs. 56%, HR: 0,59, $p = 0,013$) [129]. Leczenie trastuzumabem było dobrze tolerowane przez chorych. Pomimo jednoczesnego stosowania tego leku z doksorubicyną jedynie u 2% chorych obserwowano wystąpienie objawowej niewydolności serca [129].

W innym badaniu klinicznym — GeparQuattro — 1509 chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi poddano chemioterapii neoadiuwantowej złożonej z epirubicyny, cyklofosfamidu oraz docetakselu stosowanego jednocześnie lub sekwencyjnie z kapecytabiną [15]. U 445 z nich stwierdzono nadmierną ekspresję receptora HER2. U tych chorych możliwe było dołączenie trastuzumabu do programu chemioterapii neoadiuwantowej, przy czym lek ten stosowano jednocześnie z wszystkimi cyklami chemioterapii [15]. Odsetek pCR (zdefiniowany jako brak obecności komórek nowotworowych) w grupie chorych na HER2-dodatniego raka piersi wyniósł 31,7%, natomiast brak obecności inwazyjnego raka piersi w guzie nowotworowym i węzłach chłonnych po zabiegu operacyjnym stwierdzono u 40% chorych [15]. Ponadto, u około 63% chorych na HER2-dodatniego raka piersi możliwe było wykonanie radykalnego zabiegu operacyjnego z zaoszczędzeniem gruczołu piersiowego. Co ciekawe, odsetek pCR był około 2-krotnie wyższy u chorych na HER2-dodatniego raka piersi niż u chorych na raka piersi, u których nie stwierdzono nadmiernej ekspresji receptora HER2 [15]. Podobnie jak w badaniu NOAH stosowanie trastuzumabu jednocześnie z chemioterapią neoadiuwantową nie wiązało się z nasileniem kardiotoxyczności wynikającej z prowadzonego leczenia [15].

W wymienionych wyżej badaniach oceniano stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z różnymi lekami cytotoksycznymi. Zazwyczaj w skład standardowych programów chemioterapii neoadiuwantowej wchodziły antracykliny i taksany. Trastuzumab włączano do programów chemioterapii neoadiuwantowej jednocześnie bądź sekwencyjnie w stosunku do chemioterapii. Ponadto, niekiedy do programu leczenia dołączano inne leki cytotoksyczne (np. pochodne platyny lub kapecytabinę). Po przeprowadzeniu resekcji chirurgicznej kontynuowano leczenie uzupełniające trastuzumabem (łącznie przez okres 1 roku).

Dołączenie trastuzumabu do programu chemioterapii neoadiuwantowej u chorych na miejscowo zaawanso-

wanego HER2-dodatniego raka piersi skutkowało istotną poprawą odsetka odpowiedzi na leczenie i poprawą odsetka całkowitych patologicznych remisji w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie chemioterapii. W tej grupie chorych przy zastosowaniu trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią neoadiuwantową u znaczącej większości pacjentek obserwuje się odpowiedź na leczenie w postaci zmniejszenia wielkości guza nowotworowego. Zmniejszenie rozmiarów guza umożliwia wykonanie radykalnego zabiegu chirurgicznego z oszczędzeniem gruczołu piersiowego u większości chorych. Ponadto, u części chorych (ok. 30%) możliwe jest uzyskanie patologicznej całkowitej remisji choroby w ocenie histopatologicznej po zabiegu operacyjnym. Wydaje się, iż uzyskanie pCR może wiązać się z lepszymi odległymi wynikami leczenia niż u chorych, u których nie uzyskano pCR. W badaniu klinicznym NOAH obserwowano istotną poprawę odsetka chorych bez wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu w grupie pacjentek, u których uzyskano pCR w porównaniu z chorymi, u których nie uzyskano pCR w obrębie gruczołu piersiowego i węzłów chłonnych okolicy pachowej (odpowiednio 70% vs. 53% w 3-letnim okresie obserwacji, $p = 0,0006$) [129]. Jednak obecnie wartości klinicznej uzyskania pCR przy zastosowaniu chemioterapii neoadiuwantowej u chorych na HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego raka piersi w aspekcie odległych wyników leczenia jednoznacznie nie określono. Należy także dodać, że trastuzumab nie posiada aktualnie zapisów rejestracyjnych umożliwiających jego stosowanie w ramach leczenia neoadiuwantowego chorych na miejscowo zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi. W prowadzonych obecnie badaniach klinicznych ocenia się skuteczność dołączenia do chemioterapii neoadiuwantowej z trastuzumabem takich leków, jak lapatynib, bewacyzumab, czy też ewerolimus (inhibitor mTOR). Wstępne wyniki tych badań świadczą o tym, iż poszerzenie programu leczenia neoadiuwantowego o wymienione wyżej preparaty może wiązać się ze zwiększeniem odsetka pCR i charakteryzuje się akceptowalną toksycznością.

Podsumowanie

Wprowadzenie trastuzumabu do praktyki klinicznej stanowi przełom zarówno w leczeniu chorych na raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, jak i w ogóle w stosowaniu terapii ukierunkowanych na cele molekularne w leczeniu nowotworów litych. W badaniach klinicznych udokumentowano skuteczność oraz korzyści kliniczne związane ze stosowaniem trastuzumabu w leczeniu uogólnionego HER2-dodatniego raka piersi. Wykazano aktywność trastuzumabu w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym z różnymi lekami cytotoksycznymi. Dołączenie trastuzumabu do chemioterapii paliatywnej wiązało się z istotnym

zwiększeniem odsetka odpowiedzi na leczenie oraz wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia chorych, co potwierdza istnienie synergizmu lub działania addytywnego pomiędzy trastuzumabem i wieloma klasycznymi lekami cytotoksycznymi. Praktyka kliniczna i badania naukowe dostarczyły dowodów na kontynuację terapii anty-HER2 po niepowodzeniu terapii trastuzumabem. Co więcej, udowodniono istotny wpływ dołączenia trastuzumabu do klasycznej chemioterapii na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby i czasu całkowitego przeżycia chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi, poddawanych terapii uzupełniającej po przebyciu radykalnego leczenia chirurgicznego. Istnieją przesłanki do twierdzenia, iż wpływ, jaki wywiera terapia anty-HER2 na zmianę naturalnego przebiegu tej agresywnej choroby, może przełożyć się na zwiększenie odsetka trwałych wyleczeń.

W pewnym sensie stosowanie trastuzumabu jest archetypem terapii ukierunkowanych na cele molekularne w terapii nowotworów litych, wyznaczając kierunek dalszych badań i stanowiąc niejako potwierdzenie słuszności hipotez wysuniętych przed wielu laty. Można zaryzykować twierdzenie, iż istotna poprawa wyników leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi jest dowodem na zasadność ogólnego kierunku, w jakim zmierza obecnie terapia systemowa nowotworów litych. Mianowicie, kierunek ten polega na terapeutycznym wykorzystaniu „pięty achillesowej” nowotworów, czyli specyficznych zaburzeń molekularnych w komórce nowotworowej, od których bezpośrednio zależy proliferacja i wzrost guza nowotworowego. Wprowadzenie trastuzumabu do praktyki klinicznej było niewątpliwie sukcesem. Jednak niezwykle istotne jest, iż otworzyło ono całkowicie nowy kierunek badań nad terapiami przeciwnowotworowymi, co zaowocowało znaczną liczbą badań nad terapiami anty-HER2 w leczeniu raka piersi. Obecnie trwają intensywne badania nad optymalizacją istniejących terapii, a także nad wieloma nowymi cząsteczkami, których celem terapeutycznym jest szlak przekąźnikowy związany z receptorami z rodziny HER.

Należy oczekiwać, iż badania te już w niedalekiej przyszłości przyniosą dalszą poprawę wyników leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi.

Piśmiennictwo

- Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A. i wsp. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707–712.
- Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. i wsp. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177–182.
- Borg A., Tandon A.K., Sigurdsson H. i wsp. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res.* 1990; 50: 4332–4337.
- Paik S., Hazan R., Fisher E.R. i wsp. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8: 103–112.
- Muss H.B., Thor A.D., Berry D.A. i wsp. C-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1260–1266.
- Wright C., Nicholson S., Angus B. i wsp. Relationship between c-erbB-2 protein product expression and response to endocrine therapy in advanced breast cancer. *Br. J. Cancer* 1992; 65: 118–121.
- Pietras R.J., Fendly B.M., Chazin V.R. i wsp. Antibody to HER-2/neu receptor blocks DNA repair after cisplatin in human breast and ovarian cancer cells. *Oncogene* 1994; 9: 1829–1838.
- Pegram M., Hsu S., Lewis G. i wsp. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene* 1999; 18: 2241–2251.
- Baselga J., Norton L., Albanell J. i wsp. 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: 2825–2831.
- Vogel C.L., Cobleigh M.A., Tripathy D. i wsp. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 719–726.
- Baselga J., Tripathy D., Mendelsohn J. i wsp. 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: 737–744.
- Cobleigh M.A., Vogel C.L., Tripathy D. i wsp. 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: 2639–2648.
- Slamon D.J., 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.
- Mass R.D., Press M.F., Anderson S. i wsp. Evaluation of clinical outcomes according to HER2 detection by fluorescence in situ hybridization in women with metastatic breast cancer treated with trastuzumab. *Clin. Breast Cancer* 2005; 6: 240–246.
- Untch M., Rezaei M., Loibl S. i wsp. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2024–2031.
- Anton A., Ruiz A., Plazaola A. i wsp. Phase II clinical trial of liposomal-encapsulated doxorubicin citrate and docetaxel, associated with trastuzumab, as neoadjuvant treatment in stages II and IIIA HER2-overexpressing breast cancer patients. *GEICAM 2003-03 study. Ann. Oncol.* 2011; 22: 74–79.
- Untch M., Muscholl M., Tjulandini S. i wsp. First-line trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: cardiac safety and efficacy data from the Herceptin, Cyclophosphamide, and Epirubicin (HERCULES) trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1473–1480.
- 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.
- Burstein H.J., Keshaviah A., Baron A.D. i wsp. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007; 110: 965–972.
- Andersson M., Lidbrink E., Bjerre K. i wsp. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 264–271.
- Valero V., Forbes J., Pegram M.D. i wsp. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 149–156.
- Robert N., Leyland-Jones B., Asmar L. i wsp. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2786–2792.

23. Burstein H.J., Kuter I., Campos S.M. i wsp. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2722–2730.
24. Jahanzeb M., Mortimer J.E., Yunus F. i wsp. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2(+) metastatic breast cancer. *Oncologist* 2002; 7: 410–417.
25. Papaldo P., Fabi A., Ferretti G. i wsp. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 630–636.
26. Chan A., Martin M., Untch M. i wsp. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *Br. J. Cancer* 2006; 95: 788–793.
27. De Maio E., Pacilio C., Gravina A. i wsp. Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. *BMC Cancer* 2007; 7: 50.
28. Bayo-Calero J.L., Mayordomo J.I., Sanchez-Rovira P. i wsp. A phase II study of weekly vinorelbine and trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 2008; 8: 264–268.
29. Schilling G., Bruweleit M., Harbeck N. i wsp. Phase II trial of vinorelbine and trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. A prospective, open label, non-controlled, multicenter phase II trial (to investigate efficacy and safety of this combination chemotherapy). *Invest. New Drugs* 2009; 27: 166–172.
30. Catania C., Medici M., Magni E. i wsp. Optimizing clinical care of patients with metastatic breast cancer: a new oral vinorelbine plus trastuzumab combination. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1969–1975.
31. Heinemann V., Di Gioia D., Vehling-Kaiser U. i wsp. A prospective multicenter phase II study of oral and i.v. vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 603–608.
32. Infante J.R., Yardley D.A., Burris H.A., 3rd i wsp. Phase II trial of weekly docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab in the first-line treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 2009; 9: 23–28.
33. Schaller G., Fuchs I., Gonsch T. i wsp. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3246–3250.
34. Bartsch R., Wenzel C., Altorjai G. i wsp. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3853–3858.
35. Yamamoto D., Iwase S., Kitamura K. i wsp. A phase II study of trastuzumab and capecitabine for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Japan Breast Cancer Res.earch Network (JBCRN) 00 Trial. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008; 61: 509–514.
36. Osako T., Ito Y., Takahashi S. i wsp. Efficacy and safety of trastuzumab plus capecitabine in heavily pretreated patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008; 62: 159–164.
37. Ishida T., Kiba T., Takeda M. i wsp. Phase II study of capecitabine and trastuzumab combination chemotherapy in patients with HER2 overexpressing metastatic breast cancers resistant to both anthracyclines and taxanes. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009; 64: 361–369.
38. Michalaki V., Fotiou S., Gennatas S., Gennatas C. Trastuzumab plus capecitabine and docetaxel as first-line therapy for HER2-positive metastatic breast cancer: phase II results. *Anticancer Res.* 2010; 30: 3051–3054.
39. Wardley A.M., Pivrot X., Morales-Vasquez F. i wsp. Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 976–983.
40. O'Shaughnessy J.A., Vukelja S., Marsland T. i wsp. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 2004; 5: 142–147.
41. Yardley D.A., Burris H.A., 3rd, Hanson S. i wsp. Weekly gemcitabine and trastuzumab in the treatment of patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 2009; 9: 178–183.
42. Bartsch R., Wenzel C., Gampenrieder S.P. i wsp. Trastuzumab and gemcitabine as salvage therapy in heavily pre-treated patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008; 62: 903–910.
43. Morabito A., Longo R., Gattuso D. i wsp. Trastuzumab in combination with gemcitabine and vinorelbine as second-line therapy for HER-2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *Oncol Rep.* 2006; 16: 393–398.
44. Fountzilas G., Christodoulou C., Tsavdaridis D. i wsp. Paclitaxel and gemcitabine, as first-line chemotherapy, combined with trastuzumab in patients with advanced breast cancer: a phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Cancer Invest.* 2004; 22: 655–662.
45. Sledge G.W. Gemcitabine, paclitaxel, and trastuzumab in metastatic breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2003; 17: 33–35.
46. Loesch D., Asmar L., McIntyre K. i wsp. Phase II trial of gemcitabine/carboplatin (plus trastuzumab in HER2-positive disease) in patients with metastatic breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 2008; 8: 178–186.
47. Stemmler H.J., Kahlert S., Brudler O. i wsp. High efficacy of gemcitabine and cisplatin plus trastuzumab in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: a phase II study. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 2005; 17: 630–635.
48. Moulder S., Li H., Wang M. i wsp. A phase II trial of trastuzumab plus weekly ixabepilone and carboplatin in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 119: 663–671.
49. Ruiz M., Salvador J., Bayo J. i wsp. Phase-II study of weekly schedule of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin followed by a week off every 28 days for HER2+ metastatic breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008; 62: 1085–1090.
50. Perez E.A. Gemcitabine and platinum combinations in patients with breast cancer previously treated with anthracyclines and/or taxanes. *Clin. Breast Cancer* 2004; 4 Suppl 3: S113–116.
51. Pegram M.D., Pienkowski T., Northfelt D.W. i wsp. Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96: 759–769.
52. Pietras R.J., Arboleda J., Reese D.M. i wsp. HER-2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormone-independent growth in human breast cancer cells. *Oncogene* 1995; 10: 2435–2446.
53. Shou J., Massarweh S., Osborne C.K. i wsp. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96: 926–935.
54. Shin I., Miller T., Arteaga C.L. ErbB receptor signaling and therapeutic resistance to aromatase inhibitors. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 1008s–1012s.
55. Prat A., Baselga J. The role of hormonal therapy in the management of hormonal-receptor-positive breast cancer with co-expression of HER2. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2008; 5: 531–542.
56. Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R. i wsp. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TANDEM study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5529–5537.
57. Arpino G., Wiechmann L., Osborne C.K., Schiff R. Crosstalk between the estrogen receptor and the HER tyrosine kinase receptor family: molecular mechanism and clinical implications for endocrine therapy resistance. *Endocr. Rev.* 2008; 29: 217–233.
58. Yang Z., Barnes C.J., Kumar R. Human epidermal growth factor receptor 2 status modulates subcellular localization of and interaction with estrogen receptor alpha in breast cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 3621–3628.
59. Benz C.C., Scott G.K., Sarup J.C. i wsp. Estrogen-dependent, tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cells transfected with HER2/neu. *Breast Cancer Res. Treat.* 1992; 24: 85–95.
60. Hurtado A., Holmes K.A., Geistlinger T.R. i wsp. Regulation of ERBB2 by oestrogen receptor-PAX2 determines response to tamoxifen. *Nature* 2008; 456: 663–666.
61. Knowlden J.M., Hutcheson I.R., Jones H.E. i wsp. Elevated levels of epidermal growth factor receptor/c-erbB2 heterodimers mediate an autocrine growth regulatory pathway in tamoxifen-resistant MCF-7 cells. *Endocrinology* 2003; 144: 1032–1044.
62. Martin L.A., Farmer I., Johnston S.R. i wsp. Enhanced estrogen receptor (ER) alpha, ERBB2, and MAPK signal transduction pathways operate during the adaptation of MCF-7 cells to long term estrogen deprivation. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 30458–30468.

63. Massarweh S., Osborne C.K., Jiang S. i wsp. Mechanisms of tumor regression and resistance to estrogen deprivation and fulvestrant in a model of estrogen receptor-positive, HER-2/neu-positive breast cancer. *Cancer Res.* 2006; 66: 8266–8273.
64. Johnston S., Pippen J., Pivot X. i wsp. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5538–5546.
65. Weinstein I.B. Cancer. Addiction to oncogenes — the Achilles heel of cancer. *Science* 2002; 297: 63–64.
66. Weinstein I.B., Joe A.K. Mechanisms of disease: Oncogene addiction — a rationale for molecular targeting in cancer therapy. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2006; 3: 448–457.
67. Adamo V., Franchina T., Adamo B. i wsp. Safety and activity of trastuzumab-containing therapies for the treatment of metastatic breast cancer: our long-term clinical experience (GOIM study). *Ann. Oncol.* 2007; 18 (supl. 6): vi11–vi15.
68. Bartsch R., Wenzel C., Hussian D. i wsp. Analysis of trastuzumab and chemotherapy in advanced breast cancer after the failure of at least one earlier combination: an observational study. *BMC Cancer* 2006; 6: 63.
69. Metro G., Sperduti I., Russillo M. i wsp. Clinical utility of continuing trastuzumab beyond brain progression in HER-2 positive metastatic breast cancer. *Oncologist* 2007; 12: 1467–1469; author reply: 1469–1471.
70. Fountzilas G., Razis E., Tsvardaris D. i wsp. Continuation of trastuzumab beyond disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer: a retrospective analysis of 80 cases by the hellenic cooperative oncology group. *Clin. Breast Cancer* 2003; 4: 120–125.
71. Tokajuk P., Czartoryska-Arlukowicz B., Wojtkiewicz M.Z. Activity of trastuzumab-based therapy beyond disease progression in heavily pretreated metastatic breast cancer patients — single institution experience. *J. Clin. Oncol. Suppl. (ASCO Annual Meeting Proceedings)* 2006; 24: abstr. 13159.
72. Garcia-Saenz J.A., Martin M., Puente J. i wsp. Trastuzumab associated with successive cytotoxic therapies beyond disease progression in metastatic breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 2005; 6: 325–329.
73. Stemmler H.J., Kahler S., Siekiera W. i wsp. Prolonged survival of patients receiving trastuzumab beyond disease progression for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (MBC). *Onkologie* 2005; 28: 582–586.
74. Gelmon K.A., Mackey J., Verma S. i wsp. Use of trastuzumab beyond disease progression: observations from a retrospective review of case histories. *Clin. Breast Cancer* 2004; 5: 52–58; discussion 59–62.
75. Montemurro F., Donadio M., Clavarezza M. i wsp. Outcome of patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing during trastuzumab-based therapy. *Oncologist* 2006; 11: 318–324.
76. Extra J.M., Antoine E.C., Vincent-Salomon A. i wsp. Efficacy of trastuzumab in routine clinical practice and after progression for metastatic breast cancer patients: the observational Hermine study. *Oncologist* 15: 799–809.
77. Pirvulescu C., Uhlig M., von Minckwitz G. Trastuzumab improves the efficacy of chemotherapy in breast cancer treatment beyond progression. *Breast Care (Basel)* 2008; 3: 364–365.
78. Orlando L., Cardillo A., Ghisini R. i wsp. Trastuzumab in combination with metronomic cyclophosphamide and methotrexate in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2006; 6: 225.
79. Tripathy D., Slamon D.J., Cobleigh M. i wsp. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1063–1070.
80. von Minckwitz G., du Bois A., Schmidt M. i wsp. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03–05 study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1999–2006.
81. Spector N.L., Xia W., Burris H. i wsp. Study of the biologic effects of lapatinib, a reversible inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, on tumor growth and survival pathways in patients with advanced malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2502–2512.
82. Xia W., Mullin R.J., Keith B.R. i wsp. Anti-tumor activity of GW572016: a dual tyrosine kinase inhibitor blocks EGF activation of EGFR/erbB2 and downstream Erk1/2 and AKT pathways. *Oncogene* 2002; 21: 6255–6263.
83. Burris H.A., Hurwitz H.I., Dees E.C. i wsp. Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5305–5313.
84. Gomez H.L., Doval D.C., Chavez M.A. i wsp. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2999–3005.
85. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. i wsp. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2733–2743.
86. Bachelot T.D., Romieu G., Campone M. i wsp. LANDSCAPE: An FNCLCC phase II study with lapatinib (L) and capecitabine (C) in patients with brain metastases (BM) from HER2-positive (+) metastatic breast cancer (MBC) before whole-brain radiotherapy (WBR). *J. Clin. Oncol. Suppl. (ASCO Annual Meeting Proceedings)* 2011; 29: abstr. 509.
87. Lin N.U., Dieras V., Paul D. i wsp. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 1452–1459.
88. Di Leo A., Gomez H.L., Aziz Z. i wsp. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5544–5552.
89. Blackwell K.L., Burstein H.J., Storniolo A.M. i wsp. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 28: 1124–1130.
90. Perez E.A., Koehler M., Byrne J. i wsp. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83: 679–686.
91. Franklin M.C., Carey K.D., Vajdos F.F. i wsp. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell* 2004; 5: 317–328.
92. Baselga J., Gelmon K.A., Verma S. i wsp. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J. Clin. Oncol.* 28: 1138–1144.
93. Lewis Phillips G.D., Li G., Dugger D.L. i wsp. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res.* 2008; 68: 9280–9290.
94. Widdison W.C., Wilhelm S.D., Cavanagh E.E. i wsp. Semisynthetic maytansine analogues for the targeted treatment of cancer. *J. Med. Chem.* 2006; 49: 4392–4408.
95. Remillard S., Rebhun L.L., Howie G.A., Kupchan S.M. Antimitotic activity of the potent tumor inhibitor maytansine. *Science* 1975; 189: 1002–1005.
96. Niculescu-Duvaz I. Trastuzumab emtansine, an antibody-drug conjugate for the treatment of HER2+ metastatic breast cancer. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 2010; 12: 350–360.
97. Burris H.A., Rugo H.S., Vukelja S.J. i wsp. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 398–405.
98. Wong K.K., Fracasso P.M., Bukowski R.M. i wsp. A phase I study with neratinib (HKI-272), an irreversible pan ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 2552–2558.
99. Burstein H.J., Sun Y., Dirix L.Y. i wsp. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1301–1307.
100. Yardley D., Burris H.A., Peacock N. i wsp. A pilot study of adjuvant nanoparticle albumin-bound (nab) paclitaxel and cyclophosphamide, with trastuzumab in HER2-positive patients, in the treatment of early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 123: 471–475.
101. Andre F., Campone M., O'Regan R. i wsp. Phase I study of everolimus plus weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with metastatic breast cancer pretreated with trastuzumab. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 5110–5115.
102. Modi S., Stopeck A.T., Gordon M.S. i wsp. Combination of trastuzumab and tanespimycin (17-AAG, KOS-953) is safe and active in trastuzumab-refractory HER-2 overexpressing breast cancer: a phase I dose-escalation study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5410–5417.

103. Minkovsky N., Berezov A. BIBW-2992, a dual receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of solid tumors. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2008; 9: 1336–1346.
104. Hickinson D.M., Klinowska T., Speake G. i wsp. AZD8931, an equipotent, reversible inhibitor of signaling by epidermal growth factor receptor, ERBB2 (HER2), and ERBB3: a unique agent for simultaneous ERBB receptor blockade in cancer. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16: 1159–1169.
105. Arkin M., Moasser M.M. HER-2-directed, small-molecule antagonists. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2008; 9: 1264–1276.
106. Baxevasis C.N., Voutsas I.F., Gritzapis A.D. i wsp. HER-2/neu as a target for cancer vaccines. *Immunotherapy* 2010; 2: 213–226.
107. Baxevasis C.N., Sotiropoulou P.A., Sotiriadou N.N., Papamichail M. Immunobiology of HER-2/neu oncoprotein and its potential application in cancer immunotherapy. *Cancer Immunol. Immunother.* 2004; 53: 166–175.
108. Peoples G.E., Holmes J.P., Hueman M.T. i wsp. Combined clinical trial results of a HER2/neu (E75) vaccine for the prevention of recurrence in high-risk breast cancer patients: U.S. Military Cancer Institute Clinical Trials Group Study I-01 and I-02. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 797–803.
109. Moasser M.M., Basso A., Averbuch S.D., Rosen N. The tyrosine kinase inhibitor ZD1839 ("Iressa") inhibits HER2-driven signaling and suppresses the growth of HER2-overexpressing tumor cells. *Cancer Res.* 2001; 61: 7184–7188.
110. Normanno N., Campiglio M., De L.A. i wsp. Cooperative inhibitory effect of ZD1839 (Iressa) in combination with trastuzumab (Herceptin) on human breast cancer cell growth. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 65–72.
111. Moulder S.L., Yakes F.M., Muthuswamy S.K. i wsp. Epidermal growth factor receptor (HER1) tyrosine kinase inhibitor ZD1839 (Iressa) inhibits HER2/neu (erbB2)-overexpressing breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 2001; 61: 8887–8895.
112. von Minckwitz G., Jonat W., Fasching P. i wsp. A multicentre phase II study on gefitinib in taxane- and anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2005; 89: 165–172.
113. Britten C.D., Finn R.S., Bosserman L.D. i wsp. A phase I/II trial of trastuzumab plus erlotinib in metastatic HER2-positive breast cancer: a dual ErbB targeted approach. *Clin. Breast Cancer* 2009; 9: 16–22.
114. Arteaga C.L., O'Neill A., Moulder S.L. i wsp. A phase I-II study of combined blockade of the ErbB receptor network with trastuzumab and gefitinib in patients with HER2 (ErbB2)-overexpressing metastatic breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 6277–6283.
115. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. i wsp. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1673–1684.
116. Dinh P., de Azambuja E., Cardoso F., Piccart-Gebhart M.J. Facts and controversies in the use of trastuzumab in the adjuvant setting. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2008; 5: 645–654.
117. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. i wsp. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1659–1672.
118. Gianni L., Dafni U., Gelber R.D. i wsp. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 236–244.
119. Slamon D.J., Eiermann W., Robert N., i wsp. BCIRG 006: Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC/T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC/TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients: BCIRG 006 Study. *Breast Cancer Res. Treat.* (32nd San Antonio Breast Cancer Symposium) 2009; abstr. 62.
120. 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.
121. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E., i wsp. Results of chemotherapy alone, with sequential or concurrent addition of 52 weeks of trastuzumab in the NCCTG N9831 HER2-positive adjuvant breast cancer trial. *Breast Cancer Res. Treat.* (32nd San Antonio Breast Cancer Symposium) 2009; abstr. 80.
122. Spielmann M., Roche 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.
123. Perez E.A., Romond H.E., Suman V.J., 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. Suppl.* (ASCO Annual Meeting Proceedings) 2007; 25: abstr. 512.
124. Buzdar A.U., Valero V., Ibrahim N.K. i wsp. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 228–233.
125. Dawood S., Gonzalez-Angulo A.M., Peintinger F. i wsp. Efficacy and safety of neoadjuvant trastuzumab combined with paclitaxel and epirubicin: a retrospective review of the M. D. Anderson experience. *Cancer* 2007; 110: 1195–1200.
126. Couderc B.P., Largillier R., Arnould L. i wsp. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GETN(A)-1 trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2678–2684.
127. Limentani S.A., Brufsky A.M., Erban J.K. i wsp. Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1232–1238.
128. Hurley J., Doliny P., Reis I. i wsp. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1831–1838.
129. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377–384.