

Sylwia Dębska, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Leczenie hormonalne chorych na raka piersi z nadekspresją receptora HER2

Hormonotherapy in patients with HER2-positive breast cancer

Adres do korespondencji:

Lek. Sylwia Dębska
Klinika Chemioterapii Nowotworów
Katedra Onkologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika
ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź
Tel.: +48 (42) 689 54 31
Faks: +48 (42) 689 54 32
e-mail: sylwia.debska@o2.pl

STRESZCZENIE

U około 75% chorych na raka piersi są obecne receptory hormonalne, a w przybliżeniu u 10% z nich występuje także nadekspresja HER2. Hormonoterapia uzupełniająca i paliatywna istotnie wydłużają czas życia chorych na hormonowrażliwego raka piersi. Nadekspresja HER2 poza niekorzystnym wpływem na rokowanie stanowi także czynnik warunkujący mniejsze korzyści z leczenia hormonalnego.

Przyczyną tego zjawiska jest zależność pomiędzy sygnałami pobudzenia płynącymi od receptorów hormonalnych i receptorów dla czynników wzrostu. Może to prowadzić do wytwarzania oporności na leczenie hormonalne.

Niniejsza praca stanowi przegląd najważniejszego piśmiennictwa dotyczącego skuteczności hormonoterapii u chorych na raka piersi wykazującego obecność receptorów hormonalnych i nadekspresję HER2 oraz badań klinicznych oceniających efekty skojarzonego leczenia hormonalnego i ukierunkowanego molekularnie anty-HER2 w tej grupie pacjentek.

Słowa kluczowe: rak piersi, receptor estrogenowy, HER2, hormonoterapia, trastuzumab, lapatinib

ABSTRACT

About 75% of breast cancers are estrogen receptor-positive. Approximately 10% of them is HER2-positive as well. Palliative and adjuvant hormone therapy is an effective treatment, which prolongs survival in women with hormonal receptor-positive breast cancer. HER2 overexpression despite of being a negative prognostic factor also predicts reduced benefit from hormone therapy.

The reason for that is that signaling of estrogen receptors crosstalks with signal pathways of growth factor receptors. This phenomenon may lead to the development of hormone resistance.

The present article is a review of the most important clinical trials of hormone therapy and combined hormonal and anti-HER2 treatment in patients with co-expression of steroid receptors and HER2.

Key words: breast cancer, estrogen receptor, HER2, hormone therapy, trastuzumab, lapatinib

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 6: 301-310

Wstęp

Obecność receptora estrogenowego (ER, *estrogen receptor*) w badaniu immunohistochemicznym stwierdza się w komórkach 70–75% raków piersi [1, 2]. Częściej (75%) dotyczy to chorych po menopauzie niż przed jej wystąpieniem (60%) [3]. Ponad 50% guzów ER-dodatnich wykazuje także ekspresję receptora progesteronowego (PR, *progesterone receptor*). W około 10% guzów z ekspresją ER występuje również nadekspresja HER2, a 50% guzów HER2-dodatnich wykazuje jednocześnie ekspresję ER [4].

Tamoksyfen zastosowany w leczeniu adiuwantowym chorych z hormonowrażliwym rakiem piersi zmniejsza względne ryzyko wznowy o 40–50%, a zgonu o 30–35% i od ponad 20 lat jego podawanie wpisuje się standardy leczenia tej choroby [1]. Około 30–50% chorych na rozlanego raka piersi odnosi obiektywną korzyść z zastosowania tamoksyfenu, ale wcześniej lub później w trakcie trwania leczenia u każdej z tych pacjentek wytwarza się oporność na lek. Jednocześnie aż u połowy kobiet z zaawansowaną chorobą pierwotnie nie uzyskuje się odpowiedzi na pierwszą linię hormonoterapii opartej na lekach z grupy selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych (SERM, *selective estrogen receptor modulator*) [5, 6]. Alternatywną opcję terapeutyczną dla chorych na raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych (HR, *hormone receptor*) po menopauzie stanowią inhibitory aromatazy (IA, *aromatase inhibitors*), ale podczas tego leczenia także obserwuje się pierwotną i wtórną oporność. Na podstawie badań eksperymentalnych szacuje się, że około 40–50% guzów traci ekspresję ER w trakcie hormonoterapii [7]. Do wytworzenia hormonooporności mogą prowadzić różne mechanizmy:

- epigenetyczne wyciszenie genu dla ER poprzez metylację regionów CpG promotora;
- pobudzenie szlaku przekaźników MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) aktywowanego przez receptory dla czynników wzrostu (proces może być odwracalny — po podaniu inhibitorów MAPK obserwuje się reekspresję ER [8]);
- selekcja zmutowanych form genu dla ER;
- zmiana wewnątrzkomórkowego wiązania i działania tamoksyfenu;
- uruchomienie transkrypcji niezależnie od obecności ligandu ER;
- zaburzenia interakcji genu dla ER z korepresorami transkrypcji.

Czynnikiem predykcyjnym dla leczenia hormonalnego jest ekspresja receptorów hormonalnych [9, 10]. Im większa jest ekspresja HR, tym lepsza odpowiedź na leczenie hormonalne [9, 11]. Wyniki badań laboratoryjnych oraz obserwacje kliniczne wskazują, że komórki nowotworowe z nadekspresją HER2 pomimo obecności

HR mogą być mniej wrażliwe na hormonoterapię [12–14]. W tej grupie obserwuje się mniejszą częstość odpowiedzi lub czas ich trwania jest krótszy. Analizy dokonane przy użyciu mikromacierzy cDNA pozwalają zaliczyć guzy z ekspresją HR i nadekspresją HER2 do podtypu luminalnego B charakteryzującego się gorszym rokowaniem niż podtyp luminalny A, który nie wykazuje nadekspresji HER2 [15].

W ciągu ostatnich lat pojawiło się wiele publikacji dotyczących tego zagadnienia. W warunkach laboratoryjnych udało się zaobserwować wytwarzanie oporności komórek nowotworowych z ekspresją HR na różne formy hormonoterapii po transfekowaniu ich genami receptorów dla czynników wzrostu i odwracanie hormonooporności po zablokowaniu na różnych poziomach sygnałów płynących z receptorów HER [16–20].

Niniejsza praca stanowi przegląd dotychczasowych publikacji poświęconych skuteczności hormonoterapii u pacjentek z ekspresją HR i nadekspresją HER2 oraz poszukiwaniom optymalnych opcji terapeutycznych u tych chorych.

Teoretyczne podstawy korelacji pomiędzy działaniem receptorów hormonalnych i receptorów dla czynników wzrostu

Poznano dwa białka o właściwościach receptorów estrogenowych: ER α i ER β kodowane przez dwa różne geny (odpowiednio *ESR1* i *ESR2*). Receptory te są aktywowane przez 17- β -estradiol, należą do receptorów wewnątrzkomórkowych, a dokładnie do rodziny hormonalnych receptorów jądrowych [5]. W patogenezie raka piersi rolę odgrywają głównie ER α , natomiast znaczenie w onkogenezie ER β ulegających ekspresji w około 40–75% guzów piersi [9, 10, 21], wymaga dalszych wyjaśnień [22].

Receptor estrogenowy działa jako zależny od ligandu czynnik transkrypcyjny uruchamiający ekspresję określonych genów. Są one odpowiedzialne głównie za proliferację komórek, promowanie przeżycia i wzrost guza nowotworowego. Są nimi na przykład geny receptora dla insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF1R, *insulin-like growth factor 1 receptor*), cykliny D1, antyapoptotycznego białka Bcl-2, naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Jądrowe ER indukują także ekspresję receptorów dla ludzkich naskórkowych czynników wzrostu (HER, *human epidermal growth factor receptors*) oraz ich ligandów: transformującego czynnika wzrostu alfa i amfreguliny. Pobudzone ER mają zdolność hamowania niektórych genów kodujących białka hamujące transkrypcję albo antyproliferacyjne i antyangiogenne [5].

Połączenie z ligandem zmienia konformację ER i uwalnia receptor z kompleksu hamującego złożonego z kilku białek opiekuńczych, co umożliwia dimeryzację ER. Dimer ER łączy się następnie z koaktywatorami — utworzony kompleks białkowy ma zdolność przyłączania się w okolicy promotora wybranego genu, w jego regionie ERE (*estrogen response element*) i uruchamia transkrypcję. Antagoniści ER powodują przyłączenie białek korepresorowych i uniemożliwiają transkrypcję genów. Tamoksyfen i raloksyfen, leki należące do grupy SERM, w stosunku do ER mają złożone właściwości agonistyczno-antagonistyczne, a przewaga pobudzenia lub hamowania zależy od rodzaju tkanki, na którą działają, i genu, którego transkrypcja ma być uruchomiona [5, 23].

Taka regulacja ekspresji genów zawierających w obszarze promotorowym region ERE nazywana jest klasyczną. Receptory estrogenowe mogą także uczestniczyć w regulowaniu ekspresji genów, w których miejscach promotorowych działają inne czynniki transkrypcyjne, np. specyficzne białko 1 (SP-1, *specificity protein 1*) lub białka należące do kompleksu transkrypcyjnego białka 1 aktywującego Fos/Jun (AP-1, *activator protein 1*). Tę drogę działania ER nazwano nieklasyczną. Obie drogi umożliwiają przekazywanie sygnału płynącego od ER do jądra komórkowego (NISS, *nuclear-initiated steroid signaling*) [24].

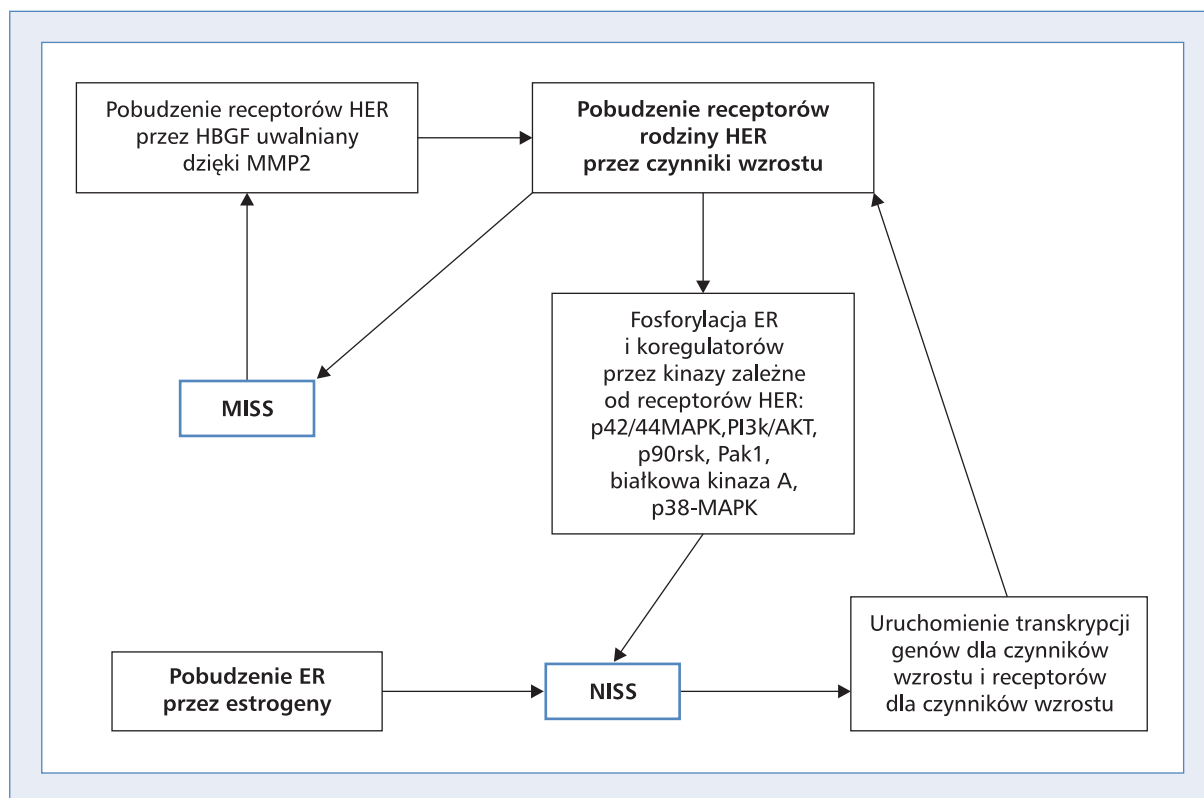
Receptor estrogenowy i jego ligandy mogą być zaangażowane w przekazywanie sygnału i uruchamianie transkrypcji w sposób niezależny od lokalizacji w jądrze komórkowym [25]. Ten proces nazywa się sygnalizacją steroidową inicjowaną przy błonie komórkowej (MISS, *membrane-initiated steroid signaling*). Mechanizm ten jest możliwy dzięki małej frakcji ER lub jego krótszym transkrypcyjnym wariantom zlokalizowanym przy błonie cytoplazmatycznej. Przybliżone ER mogą pośrednio lub bezpośrednio aktywować EGFR, IGFR i HER2. Natomiast aktywacja receptorów dla czynników wzrostu wpływa na jądrową pulę ER, prowadząc do aktywującej fosforylacji ER oraz ich koaktywatorów. Przybliżona pula ER uczestniczy także w tworzeniu kompleksów sygnałowych z kinazami receptorowymi i białkami G [5].

Receptor progesteronowy także należy do rodziny jądrowych receptorów steroidowych. Transkrypcja genu kodującego PR w gruczole piersiowym i narządzie rodnym jest regulowana przez ER. Receptor progesteronowy występuje w postaci dwóch izoform kodowanych przez jeden gen położony w ramieniu długim chromosomu 11 (11q23) [2]. Guzy ER+/PR- są mniej wrażliwe na tamoksyfen niż ER+/PR+, częściej występują u starszych pacjentek (ze zmniejszonym pomenopauzalnym stężeniem estrogenów), diagnozuje się w bardziej zaawansowanym stadium, częściej wykazują ekspresję HER1 (25% vs. 8%) i nadekspresję HER2

(24% vs. 12%), charakteryzują się agresywniejszym przebiegiem klinicznym i krótszym przeżyciem wolnym od choroby [9, 26]. Kiedy zauważono, że guzy bez ekspresji PR gorzej odpowiadają na hormonoterapię (tylko w przypadku 40% takich guzów uzyskuje się odpowiedź na leczenie tamoksyfenem), powstały teorie sugerujące, że brak ekspresji PR świadczy o obniżonym stężeniu krążącego estradiolu lub niefunkcjonalnej ścieżce przekazywania sygnału zależnej od ER [9, 27]. Arpino i wsp. skłaniają się jednak ku twierdzeniu, że aktywność receptorów dla czynników wzrostu zmniejsza ekspresję PR niezależnie od działania ER. Wpływ receptorów HER na ER ujawnia się głównie przez zwiększanie przybliżonej puli ER i uruchamianie sygnalizacji steroidowej inicjowanej przy błonie komórkowej (MISS). Innymi słowy, brak ekspresji PR może wiązać się z nadekspresją lub nadaktywnością receptorów dla czynników wzrostu i wskazuje na dominującą rolę tej sygnalizacji w komórce nowotworowej [2, 26]. Istnieją jednak doniesienia zaprzeczające, że PR ma wartość predykcyjną dla hormonoterapii. U chorych z ekspresją PR rokowanie jest lepsze, ale względne korzyści z leczenia hormonalnego są podobne jak u pacjentek z guzami PR- [28–30].

Zależność między receptorami hormonalnymi i receptorami dla czynników wzrostu jest dwukierunkowa (ryc. 1). Elementy ścieżki przekazywania sygnału NISS (ER, białkowe koaktywatory) mogą ulegać fosforylacji dzięki aktywności kinaz zależnych od czynników wzrostu, przez co nasila się ich zdolność do uruchamiania transkrypcji wybranych genów. Dzieje się tak, ponieważ ufosforylowana forma ER może wykazywać aktywność transkrypcyjną niezależną od ligandu lub w obecności tamoksyfenu. Podobnie fosforylacja koaktywatorów może uruchamiać transkrypcję przy nieobecności ligandu lub w obecności tamoksyfenu. Fosforylacja korepresorów prowadzi do ich usunięcia z jądra komórkowego. Takie wzajemne oddziaływanie między ścieżkami pobudzenia ER i receptorów dla czynników wzrostu występuje w zdrowych komórkach. Istnieją hipotezy mówiące, że w komórkach nowotworowych ulegające nadekspresji receptory dla czynników wzrostu tak silnie oddziałują na ER i ich koregulatory, że antagonizują działanie leków hormonalnych i prowadzą do wytworzenia hormonooporności [5, 12, 24, 25, 31].

Powyższe obserwacje z badań laboratoryjnych wyjaśniających mechanizm powstawania hormonooporności zainspirowały badaczy do postawienia pytania o skuteczność różnych form hormonoterapii u pacjentek z rakiem piersi HR+ i HER2+. Wytyczyły przez to dwa ważne kierunki badań klinicznych: porównanie skuteczności hormonoterapii tamoksyfenem i IA w tej grupie chorych po menopauzie i poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych opartych na skojarzeniu hormonoterapii i leków anti-HER2.



Rycina 1. Zależność między działaniem receptorów estrogenowych (ER) i receptorów dla czynników wzrostu. HER (*human epidermal growth factor receptor*) — receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu; HBGF (*heparin-binding growth factor*) — czynnik wzrostu wiążący heparynę; MMP2 (*matrix metalloproteinase 2*) — metaloproteinaza cytoplazmatyczna 2; MISS (*membrane-initiated steroid signaling*) — sygnalizacja steroidowa inicjowana przy błonie komórkowej; NISS (*nuclear-initiated steroid signaling*) — sygnalizacja steroidowa inicjowana w jądrze komórkowym; ER (*estrogen receptor*) — receptor estrogenowy; p42/44MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) — kinaza białkowa aktywowana przez mitogeny; PI3K/AKT (*phosphatidylinositol 3-kinase*) — kinaza 3 fosfatydyloinozytolu; p90rsk (*ribosomal protein kinase*) — kinaza białka rybosomalnego; Pak1 (*p21-activated kinase 1*) — kinaza 1 aktywowana przez p21

Figure 1. Crosstalk between estrogen receptors and HER family receptors

Porównanie skuteczności hormonoterapii tamoksyfenem i IA w operacyjnym raku piersi HER1/2+ HR+

Przedoperacyjna hormonoterapia stanowi ważną opcję terapeutyczną dla pacjentek z ekspresją receptorów hormonalnych, u których istnieje duże ryzyko powikłań po chemioterapii, lub niezgadających się na leczenie cytostatykami, szczególnie u chorych w starszym wieku. W badaniach P024 i IMPACT porównano skuteczność hormonoterapii IA oraz tamoksyfenem u pacjentek po menopauzie z uwzględnieniem podgrup z nadekspresją receptorów dla czynników wzrostu [32–34]. Wyniki tych badań przedstawiono w tabeli 1.

W badaniu P024 częściej uzyskiwano odpowiedź u chorych HER2+ i HR+ w grupie leczonej IA w po-

równaniu z poddanymi terapii tamoksyfenem, natomiast w badaniu IMPACT zaobserwowano trend w kierunku większej skuteczności IA u pacjentek z nadekspresją HER2. Należy jednak zwrócić uwagę, że podgrupy chorych z nadekspresją HER2 były małe (14%), co ogranicza wartość analizy.

Wielu interesujących danych dostarczyło badanie będące kontynuacją projektu P024, w którym dokonano oceny amplifikacji HER2 w guzach metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) oraz skorelowano obecność amplifikacji z rezultatami leczenia. Jego wyniki opublikowali Ellis i wsp. w 2006 roku [36]. Odpowiedź na letrozol oceniona zarówno w badaniu fizykalnym, ultrasonograficznym, jak i w mammografii nie miała związku z amplifikacją HER2. Natomiast u chorych z amplifikacją HER2 letrozol nie umożliwił (podobnie jak tamoksyfen)

Tabela 1. Przykłady badań oceniających skuteczność neoadiuwantowej hormonoterapii u chorych na raka piersi HER2+ i ER/PR+**Table 1. Examples of trials evaluating effectiveness of neoadjuvant hormone therapy in patients with HER2+ and ER/PR+ breast cancer**

Badanie	Opis leczenia	Wyniki
Ellis i wsp. 2007, P024 [32, 33]	154 chore na raka piersi ER/PR+ otrzymywały letrozol przez 4 miesiące	W grupie leczonej letrozolem u 60% chorych uzyskano całkowitą lub częściową remisję, a u 48% wykonano zabieg oszczędzający
	170 chorych na raka piersi ER/PR+ otrzymywało tamoksyfen przez 4 miesiące	W grupie leczonej tamoksyfenem u 41% (p = 0,004) chorych uzyskano odpowiedź kliniczną (całkowita/częściowa remisja), a zabieg oszczędzający wykonano u 36% pacjentek (p = 0,036)
	15,2% chorych z nadekspresją HER1 lub HER2	Odsetek odpowiedzi klinicznych był większy w grupie leczonej letrozolem niż w grupie otrzymującej tamoksyfen (88% vs. 21%, p = 0,0004)
Smith i wsp. 2005, IMPACT [35]	Anastrozol + placebo (n = 113)	Brak różnicy w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi pomiędzy 3 grupami badania
	Tamoksyfen + placebo (n = 108)	
	Anastrozol + tamoksyfen (n = 109)	
	Chore z nadekspresją HER2 (14%)	Trend w kierunku większej skuteczności anastrozolu u chorych z nadekspresją HER2 (p = 0,18)

ER (*estrogen receptor*) — receptor estrogenowy; PR (*progesterone receptor*) — receptor progesteronowy; HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) — ludzki receptor naskórkowego czynnika wzrostu 2

zahamowania cyklu komórkowego w komórkach guzów piersi, zdefiniowanego jako uzyskanie po leczeniu ekspresji Ki67 mniejszej lub równej 1%. Kontynuacja proliferacji komórek nowotworowych pomimo stosowanego leczenia może w konsekwencji prowadzić do progresji choroby i hormonooporności, wpływając negatywnie na czas przeżycia chorych.

Badanie BIG 1–98 [37] jest jednym z dużych badań porównujących skuteczność leczenia uzupełniającego tamoksyfenem i IA u kobiet po menopauzie. W badaniu tym chore losowo przydzielano do 4 grup: otrzymujących tamoksyfen przez 5 lat, leczonych letrozolem przez 5 lat lub poddanych terapii sekwencyjnej tamoksyfenem lub letrozolem przez 2 lata, a następnie drugim lekiem przez 3 lata. Wobec pojawiających się doniesień o mniejszej skuteczności hormonoterapii u pacjentek z nadekspresją HER2 autorzy badania przeanalizowali wyniki zastosowanego leczenia w podgrupach osób z nadekspresją HER2 i bez niej. Spośród 3533 chorych wykazujących ekspresję ER u 239 stwierdzono także nadekspresję HER2 i u tych pacjentek zaobserwowano skrócony czas przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease free survival*), niezależnie od rodzaju hormonoterapii w porównaniu z podgrupą chorych z HER2–. Nie znaleziono istotnej zależności pomiędzy stanem HER2 a większą skutecznością któregoś z leków [13].

Podobnej analizy dokonali autorzy badania ATAC (*Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination*) [38, 39],

w którym chore przydzielano losowo do 3 grup, w których stosowano uzupełniającą hormonoterapię: tamoksyfen przez 5 lat, anastrozol przez 5 lat lub leczenie skojarzone. W kontynuacji projektu pod nazwą TransATAC dokonano centralnej oceny ekspresji ER, PR i HER2 w celu prześledzenia ich korelacji z wynikami leczenia. Do badania TransATAC włączono tylko część chorych z badania ATAC, od których uzyskano materiał tkankowy guza do wykonania oznaczeń immunohistochemicznych, stąd różnice charakterystyki populacji. Wyniki TransATAC wskazują, że niska ekspresja ER i PR oraz nadekspresja HER2 wiążą się z krótszym czasem do nawrotu choroby niezależnie od rodzaju leczenia. Nie znaleziono istotnej statystycznie zależności między ilościową ekspresją ER i PR a odpowiedzią na stosowane leczenie. Po 5 latach wśród pacjentek z nadekspresją HER2 odsetek nawrotów wynosił 18,8% w grupie otrzymującej tamoksyfen i 19,8% w grupie leczonej anastrozolem. Podobnie jak w badaniu BIG 1–98 podgrupa chorych HR+ i HER2+ nie odniosła większych korzyści ze stosowania IA w porównaniu z kobietami otrzymującymi tamoksyfen [40].

W 2005 roku opublikowano pracę, której autorzy ocenili wpływ stanu receptorów dla czynników wzrostu na wyniki hormonalnego leczenia uzupełniającego [41]. Okazało się, że nadekspresja HER1–3 jest czynnikiem predyktoryjnym dla wczesnej wznovy (w ciągu 3 lat od początku leczenia) raka piersi u pacjentek otrzymujących uzupełniające leczenie tamoksyfenem (21,4%

chorych HER1–3+ vs. 10% chorych HER1–3–). Podobnie brak ekspresji PR wykazuje korelację z wczesną wznową podczas terapii tamoksyfenem (21,1% pacjentek PR– vs. 9,2% pacjentek PR+). Badanie to potwierdziło rolę receptora HER2 jako negatywnego czynnika prognostycznego.

W 2009 roku opublikowano retrospektywną analizę Onitilo i wsp. [15] przeprowadzoną w grupie 1134 chorych leczonych standardowo z powodu operacyjnego raka piersi (bez uwzględnienia leczenia trastuzumabem). Najdłuższe przeżycia stwierdzono w podgrupie chorych HR+ i HER2–, następnie HR– i HER2+, a najgorsze rokowanie cechuje podgrupę pacjentek z tzw. potrójnie ujemnym rakiem piersi (HR– i HER2–). Pomimo leczenia hormonalnego u chorych z nadekspresją HER2 stwierdzono większą częstość nawrotów i krótszy czas przeżycia. Nie wiadomo jednak, czy wynika to z bardziej agresywnego przebiegu raka piersi z nadekspresją HER2, czy z mniejszej skuteczności hormonoterapii uzupełniającej związanej z mechanizmami oporności omówionymi wyżej. Po zachęcających wstępnych wynikach badań neoadiuwantowych, które wskazywały na większą skuteczność IA u chorych po menopauzie z guzami HER2+, okazało się, że pomimo zastosowania „bardziej skutecznej” hormonoterapii utrzymuje się wysoki stopień proliferacji komórek

nowotworowych. Ponadto wyniki badań dotyczących leczenia uzupełniającego pozwalają uznać nadekspresję HER2 raczej za negatywny czynnik prognostyczny u pacjentek HR+, a nie za korzystny czynnik predykcyjny dla terapii IA (lub niekorzystny dla tamoksyfenu).

Podsumowując, dane z badań klinicznych nie dają podstaw do uznania, że nadekspresja HER2 jest czynnikiem mogącym wpływać na wybór rodzaju hormonoterapii u chorych z HR+.

Skuteczność skojarzonego leczenia hormonalnego i ukierunkowanego molekularnie anti-HER2 u chorych z rozsiałym rakiem piersi HER1/2+ i HR+

Wykazanie powiązania pomiędzy sygnałami pobudzenia płynącymi od receptorów hormonalnych i receptorów dla czynników wzrostu w komórkach raka piersi stało się podstawą do przeprowadzenia badań klinicznych oceniających skuteczność hormonoterapii skojarzonej z blokadą receptorów HER1/2 u pacjentek z rozsiałym rakiem piersi. Najważniejsze takie badania przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Przykłady badań oceniających skuteczność skojarzonego leczenia hormonalnego i anti-HER2 u chorych na rozsiały raka piersi HER2+ i ER/PR+

Table 2. Examples of trials evaluating effectiveness of combined hormonal and targeted anti-HER2 therapy in patients with HER2+ and ER/PR+ breast cancer

Badanie	Zastosowane leczenie	Wyniki
Marcom i wsp. 2007 [32]	Badanie bez randomizacji 31 chorych na rozsiały raka piersi HER2+, ER i/lub PR+ otrzymało trastuzumab i letrozol	ORR: 24% CBR: 44% TTP: 5,5 miesiąca
Kaufman i wsp. 2009, TANDEM [43]	Chore na rozsiały raka piersi HER2+, ER i/lub PR+ przydzielono losowo do 2 grup: trastuzumab + anastrozol (TA, n = 103) lub anastrozol (A, n = 104)	Większa skuteczność leczenia skojarzonego (TA) pod względem: PFS: 4,8 vs. 2,4 miesiąca (p = 0,0016) OS: 28,5 vs. 23,9 miesiąca (p = 0,325) CBR: 42,7% vs. 27,9% (p = 0,026) PR*: 20,3% vs. 6,8% (p = 0,018) SD: 37,8% vs. 38,4% TTP: 4,8 vs. 2,4 miesiąca (p = 0,0007)
Johnston i wsp. 2009 [47]	Pierwsza linia leczenia rozsiałego hormonowrażliwego raka piersi (n = 1286): lapatynib + letrozol vs. letrozol Podgrupa chorych HER2+ (n = 219)	Wyższosc leczenia skojarzonego wykazano tylko w podgrupie chorych HER2+ PFS: 8,2 vs. 3 miesiące (p = 0,019) CB: 48% vs. 29% (p = 0,003)

ER (estrogen receptor) — receptor estrogenowy; PR (progesterone receptor) — receptor progesteronowy; HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) — ludzki receptor naskórkowego czynnika wzrostu 2; ORR (overall response rate) — odsetek odpowiedzi obiektywnych; CBR (clinical benefit rate) — odsetek korzyści klinicznych; TTP (time to progression) — czas do progresji; PFS (progression free survival) — przeżycie wolne od progresji; PR* (partial response) — odpowiedź częściowa; OS (overall survival) — przeżycie całkowite; SD (stable disease) — stabilizacja choroby; CB (clinical benefit) — korzyść kliniczna

W 2007 roku opublikowano pracę Marcoma i wsp. [42] oceniającą skuteczność leczenia skojarzonego trastuzumabem i letrozolem u chorych na zaawansowanego raka piersi. Niestety, w tym prospektywnym badaniu nie uwzględniono grupy kontrolnej.

W badaniu TANDEM [43] chore po menopauzie z rozsiałym rakiem piersi HER2+ oraz ER i/lub PR+ przydzielono losowo do dwóch grup: terapii trastuzumabem z anastrozolem lub tylko anastrozolem. Zaobserwowano większą skuteczność leczenia skojarzonego w zakresie czasu wolnego od progresji choroby i korzyści klinicznej. Brak znamienych różnic pod względem czasu przeżycia mógł się wiązać z faktem, że 70% chorych pierwotnie leczonych tylko anastrozolem poddano po progresji terapii trastuzumabem.

Badanie TANDEM wskazuje, że dodanie trastuzumabu znacząco poprawia wyniki leczenia w porównaniu z samą hormonoterapią w wybranej grupie chorych. Pamiętając jednak, że HER2 stanowi negatywny czynnik prognostyczny i chore z nadekspresją tego receptora odnoszą mniejsze korzyści z hormonoterapii, warto się zastanowić, czy lepszy wynik leczenia skojarzonego nie zależy głównie od podania trastuzumabu, a sam anastrozol jest mniej istotny. Brak grupy leczonej trastuzumabem w monoterapii w badaniu TANDEM nie pozwala ocenić rzeczywistych korzyści wynikających z dodania anastrozolu do terapii anti-HER2.

Do badania TANDEM włączano pacjentki z rozsianą chorobą nowotworową, z przerzutami do kości, płuc, wątroby, tkanek miękkich. Takie chore zwykle leczą się trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią. Postępowanie to pozwala uzyskać odsetek obiektywnych odpowiedzi rzędu 50–61%, medianę czasu do progresji 7,4–11,7 miesiąca i medianę przeżycia całkowitego 25,1–31,2 miesiąca [44–46]. W badaniu TANDEM chore leczone trastuzumabem w skojarzeniu z anastrozolem odniosły korzyść kliniczną rzędu 42,7%, mediana czasu do progresji wyniosła 4,8 miesiąca, a mediana przeżycia całkowitego 28,5 miesiąca. Oczywiście populacje tych chorych nie są tożsame ze względu na obecność HR, wiek oraz fakt, że do badania TANDEM włączono tylko kobiety w dobrym stanie ogólnym (PS, *performance status*): 0 albo 1. Dane te jednak wskazują, że być może trastuzumab w skojarzeniu z IA nie jest u pacjentek HER2+ leczeniem optymalnym w porównaniu z terapią złożoną z tego przeciwciała i leku cytotoksycznego. Przewagą hormonoterapii jest jednak wyraźnie mniejsza częstość występowania działań niepożądanych.

Próbie skojarzenia leczenia anti-HER2 i hormonoterapii podjęto także w badaniu Johnston i wsp. [47]. Pacjentki po menopauzie losowo włączano do dwóch grup, w których stosowano pierwszą linię leczenia rozsianego hormonowrażliwego raka piersi: lapatynib z letrozolem lub wyłącznie letrozol. Przewagą leczenia

skojarzonego w zakresie mediany przeżycia wolnego od progresji i odsetka korzyści klinicznej wykazano tylko w podgrupie chorych z nadekspresją HER2.

Wobec tego badania także można postawić kilka zarzutów. Jeden z nich dotyczy zasadności stosowania lapatynibu w pierwszej linii leczenia rozsianego raka piersi. Wskazania rejestracyjne lapatynibu, oparte na wyniku badania z losowym doбором chorych, wskazują na skuteczność tego leku po niepowodzeniu terapii trastuzumabem. Trastuzumab stosuje się od 10 lat w leczeniu rozsianego raka piersi i postępowanie takie popierają dowody naukowe oraz dane z praktyki klinicznej. Brakuje danych na temat optymalnej kolejności stosowania terapii anti-HER2, jednak sekwencja trastuzumab–lapatynib jest uzasadniona wynikami badania z losowym doбором chorych [48]. Być może pewne nowe dane dotyczące tego zagadnienia przyniesie badanie ALTTO analizujące terapię uzupełniającą, w których założono porównanie 4 grup chorych, u których zastosowano leczenie ukierunkowane molekularnie: lapatynib w monoterapii, trastuzumab w monoterapii, trastuzumab, a następnie lapatynib oraz lapatynib łącznie z trastuzumabem.

U chorych na raka piersi HER2+ rokowanie jest gorsze, przebieg choroby bardziej agresywny, a wrażliwość na hormonoterapię mniejsza niż u pacjentek z rakiem piersi HER2–. Wprawdzie do badania z lapatynibem włączano tylko te chore, u których nie było wskazań do podjęcia chemioterapii, ale i tak pojawia się pytanie, czy w pierwszej linii leczenia rozsianego raka piersi z nadekspresją HER2, szczególnie z przerzutami do wątroby czy płuc, nie należałoby rozważyć bardziej agresywnego leczenia z zastosowaniem chemioterapii.

Wątpliwości budzi także brak wpływu lapatynibu na czas przeżycia całkowitego i to pomimo braku możliwości zmiany ramienia badania po stwierdzeniu progresji.

Podsumowanie

U chorych na raka piersi z ekspresją HR i nadekspresją HER2 rokowanie jest gorsze, a skuteczność hormonoterapii mniejsza, niezależnie od stosowanego leku. Brak danych z prób klinicznych uniemożliwia ustalenie wytycznych postępowania w tej grupie. Z jednej strony istnieją możliwości zastosowania u nich leków ukierunkowanych na specyficzny cel molekularny (HER2/HER1, ER/PR), z drugiej jednak ciągle nieznaną jest optymalne skojarzenie tych leków.

Przy braku rozstrzygających wyników dotychczasowych badań należy oprzeć się na możliwościach, jakie dają obecnie obowiązujące zasady leczenia raka piersi z nadekspresją HER2 i obecnością HR. Pacjentki po zabiegu operacyjnym z guzem wynoszącym ponad 1 cm

otrzymują w zależności od obecnych czynników ryzyka wznnowy uzupełniająca chemioterapię oraz zostają poddane rocznej kuracji trastuzumabem i uzupełniającej hormonoterapii. Warto także zauważyć, że według najnowszych zaleceń z St. Gallen u chorych HR+ HER2+, u których nie ma wskazań do chemioterapii, skojarzenie leczenia trastuzumabem z hormonoterapią wydaje się logiczne, ale brakuje dowodów naukowych na potwierdzenie wartości takiego postępowania.

Nadekspresja HER2 jest negatywnym czynnikiem prognostycznym. Chore z tą cechą odnoszą mniejsze korzyści z hormonoterapii niezależnie od jej rodzaju. Nie ma dowodów potwierdzających, że nadekspresja HER2 jest czynnikiem predyktoryjnym wskazującym na celowość wyboru leczenia uzupełniającego z zastosowaniem IA u pacjentek po menopauzie.

Wyniki dotychczasowych badań oceniających skuteczność skojarzenia leczenia anti-HER2/HER1 i hormonoterapii u chorych z rozsiałym rakiem piersi HER2+ i HR+ są obiecujące, chociaż proponowane leczenie wydaje się suboptymalne. Nie ma danych dotyczących bezpośredniego porównania chemioterapii i hormonoterapii skojarzonych z lekiem anti-HER2. Wydaje się, że przy obecnym stanie wiedzy podstawą wyboru leczenia powinien być przebieg choroby oraz planowana sekwencja terapii kolejnych linii. Przy dużej dynamice nowotworu i obecności przerzutów do narządów miękkich optymalnym postępowaniem jest zastosowanie chemioterapii i terapii anti-HER2 trastuzumabem niezależnie od wieku chorej. To samo dotyczy pacjentek przed menopauzą, u których nie można zastosować IA, ponieważ tylko leki z tej grupy oceniono w skojarzeniu z terapią anti-HER2.

Chore po menopauzie, u których przebieg zaawansowanej choroby jest powolny i w związku z tym nie wymagają one chemioterapii, można leczyć IA skojarzonym z lekiem anti-HER2. Wprawdzie w badaniach laboratoryjnych leczenie anti-HER1/2 skojarzone z hormonoterapią opóźnia powstanie hormonooporności, ale nie wiadomo, czy dołączenie hormonoterapii spowoduje późniejsze pojawienie się oporności na lek anti-HER2. Należy także pamiętać, że właściwą sekwencją stosowania leków anti-HER2, opartą na dowodach jest sekwencja trastuzumab–lapatynib, a nie odwrotnie. Zatem w terapii pierwszej linii wskazane jest skojarzenie anastrozolu z trastuzumabem, rezerwując leczenie letrozolem z lapatynibem dla chorych, u których doszło do nawrotu po wcześniejszej terapii uzupełniającej trastuzumabem. Należy jednak stwierdzić, że w badaniu Johnston i wsp. takich chorych prawie nie było, ponieważ trastuzumab w leczeniu uzupełniającym stosuje się rutynowo dopiero od kilku lat. Dodatkowo za wykorzystaniem trastuzumabu, a nie lapatynibu przemawia także duży odsetek chorych otrzymujących ten lek po stwierdzeniu progresji w badaniu Kaufmann

i wsp., co mogło zatrzeć różnice w zakresie czasu przeżycia całkowitego.

Jednocześnie rodzi się jednak pytanie, czy u takich chorych nie byłoby równie racjonalne stosowanie samej hormonoterapii, godząc się na niewątpliwie krótszy czas wolny od progresji, a w przypadku progresji podanie chemioterapii skojarzonej z lekiem anti-HER2.

Leczenie chorych po menopauzie z koekspresją HR i HER2 wiąże się z większą liczbą pytań niż odpowiedzi. Najważniejsze z nich dotyczą długoterminowej strategii terapii paliatywnej. Odpowiedź na część z tych pytań mogłoby przynieść dobrze zaplanowane badanie kliniczne, ale jego zorganizowanie jest trudne. Brak dowodów naukowych sprawia, że wybór leczenia w tej grupie chorych obecnie opiera się na dowodach pośrednich.

Pracę współfinansowano ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego i budżetu państwa w ramach Działania 2.6: Zintegrowanego Programu Operacyjnego Rozwoju Regionalnego, w związku z realizacją Projektu *Stypendia wspierające innowacyjne badania naukowe doktorantów* oraz z działalności statutowej nr 503-1034-2.

Piśmiennictwo

1. Creighton C.J., Massarweh S., Huang S. i wsp. Development of resistance to targeted therapies transforms the clinically-associated molecular profile subtype of breast tumor xenografts. *Cancer Res.* 2008; 68: 7493–7501.
2. Cui X., Schiff R., Arpino G., Osborne C.K., Lee A.V. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7721–7735.
3. Masri S., Phung S., Wang X. i wsp. Genome-wide analysis of aromatase inhibitor-resistant, tamoxifen-resistant, and long-term estrogen-deprived cells reveals a role for estrogen receptor. *Cancer Res.* 2008; 68: 4910–4918.
4. Ellis M.J., Tao Y., Young O. i wsp. Estrogen-independent proliferation is present in estrogen-receptor HER2-positive primary breast cancer after neoadjuvant letrozole. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3019–3025.
5. 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.
6. Kurokawa H., Lenferink A.E., Simpson J.F. i wsp. Inhibition of HER2/neu (erbB-2) and mitogen-activated protein kinases enhances tamoxifen action against HER2-overexpressing, tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Cancer Res.* 2000; 60: 5887–5894.
7. Johnston S.R., Leary A., Martin L.A., Smith I.E., Dowsett M. Enhancing endocrine response with novel targeted therapies. *Cancer* 2008; 112 (supl. 3): 710–717.
8. Munzone E., Curigliano G., Rocca A. i wsp. Reverting estrogen-receptor-negative phenotype in HER-2-overexpressing advanced breast cancer patients exposed to trastuzumab plus chemotherapy. *Breast Cancer Research* 2006, 8: R4.

9. Rakha E.A., El-Sayed M.E., Green A.R. i wsp. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor-positive phenotype. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4772–4778.
10. Holdaway I.M., Mountjoy K.G., Harvey V.J., Allen E.P., Stephens E.J. Clinical application of receptor measurements in breast cancer. *Br. J. Cancer* 1980; 41: 136–139.
11. Elledge R.M., Green S., Pugh R. i wsp. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay-compared with ER, PgR and pS2, by immune-histochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer. A Southwest Oncology Group Study. *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)* 2000; 89: 111–117.
12. 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.
13. Rasmussen B.B., Regan M.M., Lykkesfeldt A.E. i wsp. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 23–28.
14. Dowsett M., Allred C., Knox J. i wsp. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the arimidex, tamoxifen, alone or in combination trial. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1059–1065.
15. Onitilo A.A., Engel J.M., Greenlee R.T., Mukesh B.N. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin. Med. Res.* 2009; 7: 4–13.
16. 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.
17. Osipo C., Meeke K., Cheng D. i wsp. Role for HER2/neu and HER3 in fulvestrant-resistant breast cancer. *Int. J. Oncol.* 2007; 30: 509–520.
18. Konecny G., Pauletti G., Pegram M. i wsp. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 142–153.
19. Massarweh S., Osborne C.K., Creighton C.J. i wsp. Tamoxifen resistance in breast tumors is driven by growth factor receptor signaling with repression of classic estrogen receptor genomic function. *Cancer Res.* 2008; 68: 826–833.
20. Kurokawa H., Lenferink A.E., Simpson J.F. i wsp. Inhibition of HER2/neu (erbB-2) and mitogen-activated protein kinases enhances tamoxifen action against HER2-overexpressing, tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Cancer Res.* 2000; 60: 5887–5894.
21. 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.
22. Zhao C., Dahlman-Wright K., Gustafsson J.A. Estrogen receptor beta: an overview and update. *Nucl. Recept. Signal.* 2008; 6: e003.
23. Jordan V.C., O'Malley B.W. Selective estrogen-receptor modulators and antihormonal resistance in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5815–5824.
24. Massarweh S., Schiff R. Unraveling the mechanisms of endocrine resistance in breast cancer: new therapeutic opportunities. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 1950–1954.
25. Massarweh S., Schiff R. Resistance to endocrine therapy in breast cancer: exploiting estrogen receptor/growth factor signaling crosstalk. *Endocr. Relat. Cancer* 2006; 13: S15–S24.
26. Arpino G., Weiss H., Lee A.V. i wsp. Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 1254–1261.
27. Ravdin P.M., Green S., Dorr T.M. i wsp. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 1284–1291.
28. Dowsett M., Houghton J., Iden C. Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according to estrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 818–826.
29. Barnes D.M., Harris W.H., Smith P. i wsp. Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: Comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. *Br. J. Cancer* 1996; 74: 1445–1451.
30. Viale G., Regan M.M., Maiorano E. i wsp. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1–98. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3846–3852.
31. Massarweh S., Osborne C.K., Creighton C.J. i wsp. Tamoxifen resistance in breast tumors is driven by growth factor receptor signaling with repression of classic estrogen receptor genomic function. *Cancer Res.* 2008; 68: 826–833.
32. Ellis M.J., Coop A., Singh B. i wsp. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1 and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3808–3816.
33. Ellis M.J., Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; 105: 33–43.
34. Rugo H.S. The breast cancer continuum in hormone-receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: evolving management options focusing on aromatase inhibitors. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 16–27.
35. Smith I.E., Dowsett M., Ebbs S.R. i wsp. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, tamoxifen, or combined with tamoxifen (IMPACT). Multicenter double-blind randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5108–5116.
36. Ellis M.J., Tao Y., Young O. i wsp. Estrogen-independent proliferation is present in estrogen-receptor HER2-positive primary breast cancer after neoadjuvant letrozole. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3019–3025.
37. Thürlimann B., Keshaviah A., Coates A.S. i wsp. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2747–2757.
38. Gangadhara S., Bertelli G. Long-term efficacy and safety of anastrozole for adjuvant treatment of early breast cancer in postmenopausal women. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2009; 5: 291–300.
39. Dowsett M., Allred C., Knox J. i wsp. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the arimidex, tamoxifen, alone or in combination trial. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1059–1065.
40. Dixon J.M. Role of ErbB2 in selection for adjuvant tamoxifen or aromatase inhibitors. *Women's Health* 2008; 4: 229–231.
41. Tovey S., Dunne B., Witton C.J., Forsyth A., Cooke T.G., Bartlett J.M. Can molecular markers predict when to implement treatment with aromatase inhibitors in invasive breast cancer? *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 4835–4842.
42. Marcom P.K., Isaacs C., Harris L. The combination of letrozole and trastuzumab as first or second-line biological therapy produces durable responses in a subset of HER2 positive

- and ER positive advanced breast cancers. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; 102: 43–49.
43. 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.
 44. Ross J.F., Slodkowska E.A., Symmans W.F., Pusztai L., Ravdin P.M., Hortobagyi G.N. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *The Oncologist* 2009; 14: 320–368.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.