

Sylvia Dębska, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

# Kontynuowanie leczenia trastuzumabem po progresji u chorych na raka piersi — argumenty za i przeciw

Continuing trastuzumab beyond progression in breast cancer patients — pros and cons

#### Adres do korespondencji:

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

#### STRESZCZENIE

Przeciwciała monoklonalne anty-HER2, trastuzumab, obecnie standardowo podaje się pacjentkom chorym na raka piersi wykazującego nadekspresję receptora HER2. Lek stosuje się zarówno w terapii uzupełniającej, jak i w rozsiały nowotworze. W leczeniu paliatywnym udowodniono skuteczność trastuzumabu zarówno w skojarzeniu z chemioterapią, jak i w monoterapii. Jednak dotychczas nie udało się ustalić standardów postępowania po stwierdzeniu progresji choroby podczas stosowania przeciwciała. Istnieje silne przekonanie dotyczące zasadności kontynuowania podawania leku po progresji wynikające ze złożonego mechanizmu działania i niepoznanej dotychczas drogi powstawania oporności na trastuzumab. Niniejsza praca stanowi przegląd piśmiennictwa dotyczącego postępowania u chorych, u których dochodzi do progresji w trakcie stosowania trastuzumabu. Analizowane strategie postępowania to kontynuowanie leczenia trastuzumabem po progresji ze zmianą towarzyszącego cytostatyku, zakończenie podawania trastuzumabu i chemioterapia kolejnego rzutu oraz zastosowanie doustnego inhibitora receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu i receptora HER2 — lapatynibu.

**Słowa kluczowe:** trastuzumab, HER2, lapatynib

#### ABSTRACT

Anti-HER2 monoclonal antibody trastuzumab is currently regarded as a standard therapy for patients with HER2-positive breast cancer. This drug is used in adjuvant treatment as well as in metastatic breast cancer. In palliative treatment, trastuzumab is effective both in monotherapy and in combination with chemotherapy. However, there is no standard therapeutic strategy for patients who have progressed after therapy with trastuzumab. It is strongly believed that continuing trastuzumab beyond progression is beneficial for patients. This opinion results from complex mechanism of the drug action and unknown way of drug resistance emergence. This paper is a short review of current literature concerning treatment strategy for patients with progression during trastuzumab-based therapy. Analyzed strategies are: continuing trastuzumab beyond progression with replacement of combined cytotoxic drug, stopping trastuzumab and starting consecutive chemotherapy, and starting treatment with lapatinib — oral inhibitor of epidermal growth factor receptor and HER2.

**Key words:** trastuzumab, HER2, lapatinib

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 5: 189–197

## Wstęp

Racjonalne stosowanie terapii przeciwnowotworowych ukierunkowanych molekularnie jest wyzwaniem współczesnej onkologii. W raku piersi, najczęściej występującym nowotworze złośliwym wśród kobiet w Polsce, jednym z celów dla takiego leczenia jest ścieżka przekaźników informacji wewnątrzkomórkowej związanej z rodziną receptorów HER (*human epidermal growth factor receptor*). Zidentyfikowano dotychczas 4 takie receptory: HER1 (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), HER2, HER3, HER4 występujące na powierzchni różnych komórek, w tym także komórek nowotworowych.

Gen *HER2* odkryto w 1979 r., a jego produkt białkowy w 1984 r. opisali Weinberg i wsp. [1, 2]. W 1995 r. zastosowano po raz pierwszy przeciwciało monoklonalne anti-HER2 u pacjentek chorych na rozsiały raka piersi, a 3 lata później, po potwierdzeniu skuteczności leku, amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zaaprobowała trastuzumab w leczeniu paliatywnym. W 2006 r. zatwierdzono trastuzumab w leczeniu uzupełniającym raka piersi.

Stwierdzenie nadekspresji receptora HER2 na powierzchni komórek raka piersi jest warunkiem koniecznym do wdrożenia leczenia trastuzumabem. Rutynowym testem oceniającym ekspresję HER2 jest badanie immunohistochemiczne. Odczyn silnie dodatni (3+) upoważnia do stwierdzenia nadekspresji receptora, wyniki ze średnim nasileniem ekspresji (2+) wymagają weryfikacji w postaci oceny amplifikacji genu HER2 metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*), którą powszechnie uznaje się za metodę referencyjną [3, 4].

Po 10 latach stosowania trastuzumabu w praktyce klinicznej zgromadzono wiele doświadczeń związanych z tą terapią, ale zrodziło się także wiele nowych pytań wymagających odpowiedzi udzielanych na podstawie przesłanek naukowych, a nie intuicji lub indywidualnych doświadczeń klinicznych. Jedno z najważniejszych takich pytań dotyczy kontynuowania stosowania trastuzumabu pomimo progresji choroby nowotworowej.

Podstawową zasadą obowiązującą w leczeniu systemowym nowotworów jest zakończenie terapii i ewentualna zmiana leków na inne przy stwierdzeniu progresji choroby. W leczeniu paliatywnym trastuzumabem utarł się zwyczaj kontynuowania terapii z zastosowaniem tego przeciwciała po progresji z jednoczesną zmianą skojarzonego z trastuzumabem cytostatyku. Niniejsza praca jest próbą przedstawienia argumentów mogących przemawiać za takim postępowaniem, faktów świadczących przeciwko niemu oraz omówienia alternatywnego podejścia terapeutycznego.

## Mechanizm działania trastuzumabu

Działanie trastuzumabu jest oparte na dwóch uzupełniających się mechanizmach. Jednym z nich jest indukowanie odpowiedzi immunologicznej pod postacią cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). Sugerowany jest także udział cytotoksyczności zależnej od dopełniacza. Po połączeniu z antygenem na komórce nowotworowej przeciwciało jest wiązane przez komórki efektorowe za pomocą receptorów dla immunoglobulin FcγR, które występują na komórkach NK, makrofagach, monocytach, neutrofilach [5].

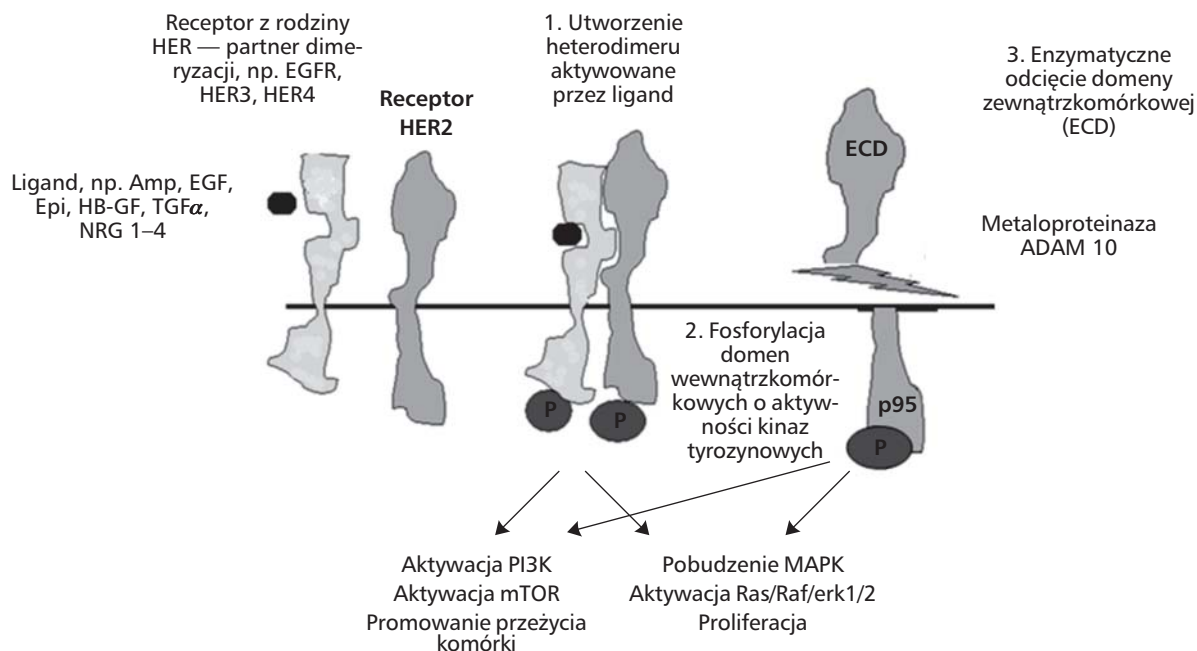
Drugi mechanizm działania leku wiąże się z zablokowaniem receptora HER2. Po połączeniu z ligandem receptor z rodziny HER ulega dimeryzacji (homo- lub heterodimeryzacji), czyli łączy się z innym receptorem z tej rodziny. Proces ten inicjuje fosforylację domeny wewnątrzkomórkowej receptora, a przez to jego aktywację i przekazanie sygnału pobudzenia do wnętrza komórki. Nie zidentyfikowano dotychczas ligandu HER2. Receptor ten jest jednak preferowanym partnerem heterodimeryzacji dla innych receptorów z rodziny HER, a dimery z jego udziałem wykazują większą stabilność [1]. Mechanizm pobudzenia receptora HER2 i przekazywania sygnału do wnętrza komórki przedstawiono na rycinie 1.

Połączenie receptora HER2 z trastuzumabem uniemożliwia dimeryzację, a przez to aktywację domen wewnątrzkomórkowych receptorów HER i przekazywanie pobudzenia do jądra komórkowego.

HER2 może także ulec pobudzeniu niezależnie od mechanizmu dimeryzacji dzięki enzymatycznemu odcięciu domeny zewnątrzkomórkowej (ECD, *extracellular domain*) przy udziale metaloproteinaz. Powstaje wtedy rozpuszczalna domena ECD i aktywowany fragment receptora o masie cząsteczkowej 95 kDa (p95) [6].

## Zastosowanie trastuzumabu w miejscowo zaawansowanym raku piersi i w rozsianej chorobie nowotworowej

Trastuzumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności w paliatywnym leczeniu raka piersi zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lekami cytotoksycznymi. Leczenie skojarzone jest bardziej efektywne, pozwala uzyskać lepsze wyniki pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi i wydłużenia czasu do progresji [7]. Skojarzenie trastuzumabu z doksorubicyną lub epirubicyną i cyklofosfamidem, albo z paklitakselem u pacjentek leczonych wcześniej antracyklinami wydłuża czas do progresji, zwiększa odsetek obiektywnych odpowiedzi, wydłuża czas trwania odpowiedzi, wydłuża czas prze-



**Rycina 1.** Mechanizm pobudzenia receptorów rodziny HER i przekazywania sygnału do wnętrza komórki. Amp (*amphiregulin*) — amfiregulina; EGF (*epidermal growth factor*) — naskórkowy czynnik wzrostu, Epi (*epiregulin*) — epiregulina, HB-GF (*heparin binding growth factor*) — czynnik wzrostu wiążący heparynę; TGF $\alpha$  (*transforming growth factor alfa*) — transformujący czynnik wzrostu alfa; NRG1-4 (*neuregulin*) — neuregulina; PI3K (*phosphoinositide 3-kinase*) — kinaza 3 fosfatydyloinozytolu; MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) — kinaza białkowa aktywowana mitogenami; Raf (*serine/threonine-specific kinase*) — kinaza serynowo-treoninowa; Ras (*small GTPase*) — GTP-aza; erk1/2 (*extracellular signal-related kinase*) — kinaza 1. i 2. regulująca pozakomórkowe przekazywanie sygnału aktywowana czynnikiem wzrostu; mTOR (*mammalian target of rapamycin*) — ssaczy cel rapamycyny

**Figure 1.** Mechanism of HER receptors activation and intracellular signal transduction

życia [8, 9]. Wyniki badań oceniających skuteczność chemioterapii w skojarzeniu z trastuzumabem w rozsianym raku piersi przedstawiono w tabeli 1. Ze względu na częste, sięgające 27%, występowanie kardiotoxyczności w trakcie leczenia schematami zawierającymi antracyklinę i trastuzumab, takie skojarzenie nie jest zalecane. Rekomendowane w 2009 r. przez *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) leki cytotoksyczne, które można podawać w skojarzeniu z trastuzumabem, to paklitaksel, analogi platyny, docetaksel, winorelbina, kapecytabina [10, 11]. Wybór leku zależy od dotychczasowego przebiegu choroby, stosowanej wcześniej terapii oraz tolerancji leczenia.

### **Przyczyny przekonania o skuteczności leczenia trastuzumabem po progresji**

Przeświadczenie o skuteczności trastuzumabu także po progresji utarło się w ciągu 10 lat stosowania leku w praktyce klinicznej. Nie poznano dotychczas dokład-

nej drogi powstawania oporności na trastuzumab, a lek ma kilka mechanizmów działania. Stąd płynie przekonanie, że nawet przy wytworzeniu przez komórki nowotworowe alternatywnych ścieżek przekazywania sygnału do jądra komórkowego ciągle może utrzymywać się działanie cytostatyczne lub cytotoksyczne zależne od pozostałych mechanizmów. Trastuzumab ponadto wykazuje synergizm działania z wybranymi lekami cytotoksycznymi. Wielu klinicystów obawia się także, że odstawienie leku przy progresji niewielkiego stopnia może tę progresję gwałtownie przyspieszyć. Stąd utarł się zwyczaj nieodstawiania trastuzumabu pomimo stwierdzenia progresji z jednoczesną zmianą skojarzonego z przeciwciałem leku cytotoksycznego. Przekonanie o skuteczności takiego postępowania jest na tyle powszechne, że znalazło odzwierciedlenie w cytowanych wyżej wytycznych NCCN. Zgodnie z nimi po wystąpieniu progresji w trakcie leczenia trastuzumabem jako jedną z dopuszczalnych opcji postępowania wymienia się kontynuację podawania trastuzumabu ze zmianą leku cytotoksycznego na inny proponowany w schematach pierwszej linii leczenia trastuzumabem.

**Tabela 1. Przykłady prospektywnych badań oceniających skuteczność trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z wyłączną chemioterapią w pierwszej linii leczenia chorych na rozlanego raka piersi z nadekspresją receptora HER2**

Table 1. Examples of prospective trials comparing the efficacy of first-line trastuzumab plus chemotherapy with chemotherapy alone with patients with HER2-positive metastatic breast cancer

Autor i rok publikacji	Rodzaj zastosowanego leczenia	Liczba chorych	ORR (%)	DR mediana (mies.)	OS mediana (mies.)	TTP mediana (mies.)
Slamon D.J. i wsp. 2001 [8]	Antracyklina + + cyklofosfamid + + trastuzumab	143	56 p = 0,02	9,1 p = 0,005	26,8 p = 0,16	7,8 p < 0,001
		vs. antracyklina + cyklofosfamid	138	42	6,7	21,4
	Paklitaksel + trastuzumab vs. paklitaksel	92	41 p < 0,001	10,5 p < 0,01	22,1 p = 0,17	6,9 p < 0,001
		96	17	4,5	18,4	3,0
Marty M. i wsp. 2005 (9)	Docetaksel + trastuzumab vs. docetaksel	92	61 p = 0,002	11,7 p = 0,009	31,2 p = 0,0325	11,7 p = 0,0001
		94	34	5,7	22,7	6,1

ORR (overall response rate) — odsetek odpowiedzi obiektywnych; DR (duration of response) — czas trwania odpowiedzi; OS (overall survival) — czas przeżycia całkowitego; TTP (time to progression) — czas do progresji

Do niedawna postępowanie takie nie miało podstaw opartych na danych płynących z prospektywnych badań klinicznych z losowym doбором chorych i wynikało jedynie z obserwacji klinicystów.

W ciągu kilku ostatnich lat pojawiały się doniesienia o charakterze retrospektywnym oraz prospektywnym bez randomizacji dotyczące stosowania trastuzumabu po progresji. Przykłady takich badań przedstawiono w tabeli 2.

Autorzy tych publikacji po dokonaniu analizy zebranych danych podkreślają skuteczność stosowania trastuzumabu po progresji w monoterapii lub w skojarzeniu z kolejną linią chemioterapii. Na ogół nie dokonują jednak porównania z żadną grupą kontrolną obejmującą pacjentki, u których zaprzestano stosowania trastuzumabu po progresji i podano chemioterapię kolejnego rzutu. Dane pochodzące z tych doniesień nie mogą zatem stanowić racjonalnej podstawy do rekomendowania takiego sposobu postępowania.

Retrospektywnej analizy porównawczej dokonano w badaniach Montemurro i wsp. [12] oraz Canello i wsp. [13]. W pierwszym wymienionym projekcie podsumowano wyniki leczenia grupy 40 pacjentek, które kontynuowały leczenie trastuzumabem po progresji w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią i grupy liczącej 71 pacjentek, u których po progresji w trakcie leczenia trastuzumabem podano chemioterapię kolejnego rzutu. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie mediany czasu przeżycia. Autorzy badania dochodzą

zatem do wniosku, że kontynuowanie leczenia trastuzumabem po progresji nie przynosi korzyści chorym. Do przeciwnych wniosków dochodzi Canello i wsp. [13]. Do retrospektywnej analizy w tym badaniu włączono 59 pacjentek kontynuujących leczenie trastuzumabem po progresji z kolejną linią chemioterapii. Grupę kontrolną stanowiły 23 pacjentki, które po progresji w trakcie leczenia trastuzumabem otrzymały wyłącznie kolejną linię chemioterapii. Autorzy analizują w obu grupach medianę całkowitego przeżycia, całkowitego przeżycia po progresji w trakcie I linii leczenia trastuzumabem oraz całkowitego przeżycia od włączenia I linii trastuzumabu. Obserwują dla wszystkich tych punktów końcowych nieistotny statystycznie trend w kierunku wydłużenia czasu przeżycia wśród pacjentek kontynuujących leczenie trastuzumabem. Należy zwrócić jednak uwagę na różnice w grupach badanych. Średnia wieku pacjentek kontynuujących terapię trastuzumabem jest o 7 lat niższa. Grupy różnią się w zakresie liczebności oraz niektórych dodatkowych cech klinicznych. Powyższe różnice oraz retrospektywny charakter obu projektów obniżają ich wartość i stwarzają potrzebę przeprowadzenia badania prospektywnego z grupą kontrolną.

Porównania z grupą kontrolną brakuje w dwóch badaniach prospektywnych, w których pacjentki z progresją w trakcie leczenia trastuzumabem kwalifikowano do dalszego leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z kapecytabiną [14] lub gemcytabiną [15]. Autorzy obu badań po analizie zebranych wyników wskazują na sku-

**Tabela 2. Przykłady badań retrospektywnych i prospektywnych bez randomizacji oceniających wyniki leczenia trastuzumabem po progresji**

**Table 2. Examples of retrospective or prospective non-randomized trials describing clinical outcomes of continuing trastuzumab beyond progression**

Autor i rok publikacji	Liczba chorych i rodzaj badania	Wyniki
Montemurro F. i wsp. 2006 [12]	111 pacjentek z progresją w trakcie I linii leczenia z trastuzumabem, badanie retrospektywne	40 chorych otrzymujących trastuzumab w monoterapii lub z chemioterapią vs. 71 chorych, które otrzymały chemioterapię bez trastuzumabu ORR — 18% vs. 27% Mediana OS — 31 vs. 30 mies. Mediana TTSP — 6 vs. 7 mies. Mediana PPS — 21 vs. 19 mies.
Canello G. i wsp. 2008 [13]	82 pacjentki z progresją w trakcie I linii leczenia z trastuzumabem, badanie retrospektywne	59 chorych kontynuujących leczenie trastuzumabem z chemioterapią kolejnego rzutu vs. 23 chore, które otrzymały chemioterapię bez trastuzumabu CB u pacjentek kontynuujących leczenie trastuzumabem po progresji — 74% Nieistotny statystycznie trend w kierunku wydłużenia OS u pacjentek kontynuujących leczenie trastuzumabem ( $p = 0,52$ )
Bartsch R. i wsp. 2007 [14]	40 pacjentek z progresją w trakcie I linii leczenia z trastuzumabem, badanie prospektywne bez randomizacji	Trastuzumab + kapecytabina: mediana OS — 24 mies., CR — 2,5%, PR — 17,5%, SD $\geq$ 6 mies. — 50%, PD — 27,5%
Bartsch R. i wsp. 2008 [15]	29 pacjentek po wcześniejszym leczeniu antracyklinami, docetakselem albo winorelbina, z progresją w trakcie I linii leczenia z trastuzumabem, badanie prospektywne bez randomizacji	Trastuzumab + gemcytabina: PR — 19,2%, SD 6 mies. — 26,9%, CB — 46,2%, mediana TTSP — 3 mies., mediana OS po progresji — 17 mies.
Bartsch R. i wsp. 2006 [16]	54 pacjentki z progresją w trakcie I linii leczenia z trastuzumabem, badanie retrospektywne	Trastuzumab + chemioterapia: CR — 3,7%, PR — 22,2%, SD — 42,6%, PD — 31,5%, mediana TTP — 6 mies.
García-Sáenz J.A. i wsp. 2005 [17]	31 pacjentek z progresją w trakcie I linii leczenia z trastuzumabem, badanie retrospektywne	Trastuzumab + chemioterapia: RR — 25,8%; SD — 12,9%, CB — 38,7%, TTP — 3 mies.

CR (*complete response*) — odpowiedź całkowita; PR (*partial response*) — odpowiedź częściowa; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby; PD (*progressive disease*) — progresja choroby; CB (*clinical benefit*) — korzyść kliniczna; ORR (*overall response rate*) — odsetek odpowiedzi obiektywnych; TTP (*time to progression*) — czas do progresji; TTSP (*time to second progression*) — czas do drugiej progresji, PPS (*post-progression survival*) — czas przeżycia po progresji, OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego

teczność zastosowanej terapii, nie odnoszą jednak wyników do grup kontrolnych, w których pacjentki otrzymywałyby odpowiednio kapecytabinę albo gemcytabinę w monoterapii.

Retrospektywny charakter wymienionych w tabeli 2 badań oraz brak grup kontrolnych podważa wiarygodność ich wyników. W analizach retrospektywnych

nie uwzględniano pacjentek, u których zakończono leczenie trastuzumabem ze względu na jego toksyczność, na ogół nie włączano do nich także chorych, u których wystąpiła gwałtowna progresja. Warto zwrócić uwagę na fakt, że do niektórych z tych badań kwalifikowano wyselekcjonowane pacjentki, u których postęp choroby nowotworowej nie był zbyt gwałtowny. Na przykład,



do badania opublikowanego przez Bartscha i wsp., w którym stosowano trastuzumab po progresji w skojarzeniu z kapecytabiną, włączano chore z przewidywaną długością życia przekraczającą 3 miesiące [14].

Nie pojawiły się dotychczas także żadne publikacje oceniające rezultaty kontynuowania leczenia trastuzumabem w monoterapii po progresji w trakcie jego wcześniejszego stosowania. Nie ma danych dotyczących skuteczności takiego postępowania. Wskazuje się wprawdzie na efektywność kontynuowania terapii trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią, zapominając jednak o tym, że skuteczność takiego postępowania może przede wszystkim wynikać z zastosowania kolejnego leku cytotoksycznego, a nie kontynuowania leczenia trastuzumabem.

### Prospektywne randomizowane badania kliniczne a ocena skuteczności stosowania trastuzumabu po progresji

W związku z wątpliwymi i czasem sprzecznymi danymi płynącymi ze wspomnianych doniesień retrospektywnych konieczne stało się przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić skuteczność stosowania trastuzumabu po progresji. Potrzeba takich badań była tym większa, że leczenie trastuzumabem jest kosztowną procedurą obciążoną powikłaniami w postaci kardiotoxyczności. Kilka takich badań jest aktualnie w toku i oczekuje się na ich wyniki [18, 19]. Rekrutacja do badania Hiszpańskiej Grupy Raka Piersi (*Spanish Breast Cancer Research Group*), w którym chore losowo przydzielano do grupy leczonej z zastosowaniem winorelbiny i kapecytabiny z kontynuacją przyjmowania trastuzumabu lub bez niej, została zawieszona ze względu na zarejestrowanie al-

ternatywnego leczenia przeznaczonego dla badanej grupy pacjentek [20].

Jedynym prospektywnym badaniem z losowym doborem chorych dotyczącym tego zagadnienia, którego wyniki są już dostępne, jest projekt nr 03–05 Niemieckiej Grupy Raka Piersi (*A German Breast Group 26/Breast International Group*). Pracę opublikowali von Minckwitz i wsp. w 2009 r. [21]. Pacjentki, u których doszło do progresji choroby w trakcie leczenia trastuzumabem, losowo przydzielano do dwóch grup. Jedna grupa otrzymywała kapecytabinę w monoterapii, druga kontynuowała leczenie trastuzumabem w skojarzeniu z kapecytabiną. Do badania włączono chore z zaawansowanym rakiem piersi, po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem trwającym nie krócej niż 12 tygodni, zakończonym z powodu progresji nie wcześniej niż 6 tygodni przed randomizacją. Stan ogólny chorych był dobry (stan sprawności według Karnofsky'ego  $\geq 60\%$ , tylko dla 3% pacjentek 60–70%), a spodziewaną długość ich życia szacowano na więcej niż 3 miesiące. Po analizie wyników autorzy badania dochodzą do wniosku, że kontynuacja stosowania trastuzumabu po progresji w skojarzeniu z kapecytabiną znacząco poprawia odpowiedź całkowitą i wydłuża czas do progresji w porównaniu z leczeniem kapecytabiną w monoterapii. Należy jednak zauważyć, że nie było istotnych różnic w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Do badania zakwalifikowano niewielkie grupy — liczące po 78 pacjentek. Po analizie charakterystyki klinicznej losowo utworzonych grup okazało się, że istnieją pewne różnice dotyczące niektórych ich cech, na przykład średnia wieku pacjentek leczonych kapecytabiną w monoterapii była o 6,5 roku wyższa niż średnia wieku chorych leczonych trastuzumabem i kapecytabiną. Taka nierównowaga w zakresie cech klinicznych grup badanych mogła wpływać na uzyskany efekt leczenia. Wyniki tego badania przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Wyniki badania nr 03–05 przeprowadzonego przez Niemiecką Grupę Raka Piersi [21]

Table 3. Results of 03–05 trial conducted by A German Breast Group [21]

Parametr	Chore leczone trastuzumabem z kapecytabiną (n = 77)	Chore leczone kapecytabiną (n = 74)	p
ORR (%)	48,1	27,0	0,012
CB (%)	75,3	54,1	0,007
Mediana DR (mies.)	3,9	3,4	0,816
Mediana TTP (mies.)	8,2	5,6	0,034
Mediana OS (mies.)	25,5	20,4	0,257

ORR (*overall response rate*) — odsetek odpowiedzi obiektywnych; CB (*clinical benefit*) — korzyść kliniczna; DR (*duration of response*) — czas trwania odpowiedzi obiektywnej; TTP (*time to progression*) — czas do progresji; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego

## Czy jest inny sposób postępowania niż kontynuowanie leczenia trastuzumabem i zmiana cytostatyku?

Obecnie dla pacjentek, u których dochodzi do progresji w trakcie stosowania trastuzumabu, istnieje alternatywna terapia ukierunkowana molekularnie — drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej HER1 i HER2 — lapatynib. Lek ten podobnie jak trastuzumab działa na ścieżkę przekazywania sygnału związaną z receptorami rodziny HER. Podczas gdy przeciwciała blokuje domenę zewnątrzkomórkową receptora HER2, lapatynib działa na poziomie wewnątrzkomórkowym, uniemożliwiając przekazywanie pobudzenia do jądra komórkowego. Lapatynib jest lekiem o znacznie mniejszej masie cząsteczkowej niż trastuzumab (943 Da vs. 145 000 Da), teoretycznie może więc dobrze penetrować barierę krew–mózg i działać także na przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym.

Podstawą dla rejestracji lapatynibu było badanie NCT00078572 opublikowane przez Geyera i wsp. w 2006 r. [22]. Do badania włączono chore na miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka piersi z progresją po leczeniu trastuzumabem, antracyklinami i taksoidami. Kryterium wykluczającym było wcześniejsze leczenie kapecytabiną. Pacjentki przydzielano losowo do dwóch grup: jedna otrzymała lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną, druga wyłącznie kapecytabinę. Po analizie otrzymanych wyników stwierdzono, że lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną jest skuteczniejszy niż kapecytabina w monoterapii u chorych na HER2+ raka piersi z progresją po leczeniu antracyklinami, taksoidami i trastuzumabem. Wyniki tego badania przedstawiono w tabeli 4.

### Wybór postępowania

Wobec możliwości wyboru między dwiema dostępnymi metodami leczenia pojawia się pytanie o to, czy

któraś z nich jest bardziej skuteczna. Jakkolwiek nie można bezpośrednio porównać cytowanych badań, można spróbować dokonać porównania między ich grupami kontrolnymi, w których chore otrzymywały takie samo leczenie — kapecytabinę w monoterapii. Pierwszą ważną różnicą jest liczebność grup — znacznie większa w badaniu z zastosowaniem lapatynibu. Wyniki leczenia pacjentek z obu grup różnią się wyraźnie pod względem mediany czasu do progresji, odsetka obiektywnych odpowiedzi oraz odsetka pacjentek, które odniosły korzyść kliniczną (tab. 5).

Zastanawiająca jest tak znaczna rozbieżność wyników, zważywszy, że pacjentki w porównywanych grupach leczono tak samo, czyli otrzymywały kapecytabinę w monoterapii. Teoretycznie wyniki uzyskane w grupach kontrolnych obydwu badań powinny być podobne. Tak duże różnice mogą wskazywać na odmienną charakterystykę chorych włączanych do badania z zastosowaniem lapatynibu i do badania z zastosowaniem trastuzumabu. Najprawdopodobniej do badania z zastosowaniem lapatynibu włączono pacjentki z gorszym rokowaniem niż do badania, w którym chore leczono trastuzumabem, co ma znaczenie w interpretacji wyników. Nie jest więc możliwe ocenianie przewagi którejś z tych terapii przez bezpośrednie porównanie wyników leczenia skojarzonego zawierającego lapatynib lub trastuzumab.

Stwierdzenie przewagi którejś z metod jest możliwe wyłącznie na podstawie prospektywnego badania klinicznego, w którym w jednej grupie kontynuowano by leczenie trastuzumabem po progresji w skojarzeniu z jakimś lekiem cytotoksycznym (np. kapecytabiną), a w drugiej zastosowano by leczenie lapatynibem z tym samym lekiem. Niestety, takiego badania jeszcze nie przeprowadzono.

### Wybór postępowania na podstawie aktualnego stanu wiedzy

Pytanie o skuteczność leczenia trastuzumabem po progresji pozostaje ciągle nierozstrzygnięte wobec bra-

Tabela 4. Wyniki badania NCT00078572 [22]

Table 4. Results of NCT00078572 trial [22]

Parametr	Chore leczone lapatynibem z kapecytabiną (n = 163)	Chore leczone kapecytabiną (n = 161)	p
ORR (%)	22	14	0,09
CB (%)	27	18	–
Mediana TTP (mies.)	8,4	4,4	< 0,001

ORR (*overall response rate*) — odsetek odpowiedzi obiektywnych; CB (*clinical benefit*) — korzyść kliniczna, TTP (*time to progression*) — czas do progresji

Tabela 5. Porównanie wyników leczenia pacjentek z grup kontrolnych otrzymujących kapecytabinę w monoterapii w badaniach NCT00078572 i 03–05

Table 5. Comparison of treatment results of control groups receiving capecitabine alone in NCT00078572 and 03–05 trials

Parametr	Badanie	
	NCT00078572	03–05
Liczba chorych	161	74
Mediana TTP (mies.)	4,4	5,6
ORR (%)	14	27
CB (%)	29	54,1

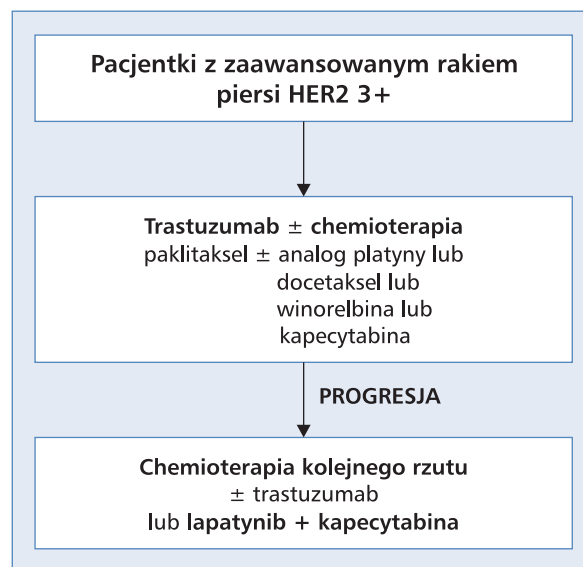
TTP (*time to progression*) — czas do progresji, ORR (*overall response rate*) — odsetek odpowiedzi obiektywnych, CB (*clinical benefit*) — korzyść kliniczna

ku przekonujących danych płynących z randomizowanych badań klinicznych. Jakkolwiek pewną wskazówką mogą być wyniki badania nr 03–05 przeprowadzonego przez Niemiecką Grupę Raka Piersi, warto się zastanowić, czy kontynuowanie leczenia trastuzumabem po progresji w skojarzeniu z kapecytabiną nie utrudni w przyszłości podania lapatynibu, który dotychczas jest zarejestrowany w skojarzeniu z tym właśnie cytostatykiem.

Jednocześnie pomimo wszelkich zastrzeżeń z pewnością istnieje jakaś grupa chorych, które mogłyby odnieść korzyść kliniczną z kontynuowania leczenia trastuzumabem mimo progresji. Grupa ta obecnie nie jest jednak na tyle dobrze scharakteryzowana, by ułatwić identyfikację tych pacjentek w codziennej praktyce klinicznej.

Podsumowując, zgodnie z dostępnymi danymi można zaproponować dwie strategie postępowania u chorych, u których dochodzi do progresji w trakcie leczenia trastuzumabem. Pierwsza strategia postępowania znajdująca mocne uzasadnienie naukowe zakłada odstawienie przeciwciała i podanie lapatynibu z kapecytabiną u pacjentek leczonych wcześniej antracyklinami i taksoidami. Druga, tradycyjna, polega na zmianie leczenia na chemioterapię kolejnego rzutu i ewentualne kontynuowanie podawania przeciwciała. Należy jednak zauważyć, że nawet przy założeniu skuteczności trastuzumabu po progresji kontynuowanie leczenia przeciwciałem w Polsce wiąże się poważnymi trudnościami organizacyjnymi związanymi z istnieniem programu terapeutycznego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia dotyczącego leczenia trastuzumabem. Zgodnie z wytycznymi tego programu progresja w trakcie leczenia jest powodem do jego zakończenia. Zakładając z kolei, że kontynuowanie leczenia przeciwciałem po progresji nie jest skuteczne, pacjentki narażane są w sposób nieuzasadniony na toksyczność tej, skądinąd bardzo kosztownej, terapii. Najpoważniej-

sze działanie niepożądane leczenia trastuzumabem to kardiotoxycznosc. Powikłanie to w trzecim i czwartym stopniu nasilenia pojawia się u 2% pacjentek leczonych paliatywnie i u 3,8% pacjentek otrzymujących przeciwciało w leczeniu uzupełniającym [1]. Kardiotoxycznosc dotyczy nawet 13% pacjentek kontynuujących leczenie trastuzumabem po progresji i większość doniesień wskazuje na związek pomiędzy jej wystąpieniem a długością okresu, w którym stosowano przeciwciało [23]. Przy istniejących problemach dotyczących finansowania służby zdrowia w Polsce obciążenie kosztowym i prawdopodobnie niepotrzebnym leczeniem ma niezwykle istotne znaczenie. Uwzględniając wyceny



Rycina 2. Propozycja postępowania u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi i nadekspresją receptora HER2

Figure 2. Suggested treatment for patients with metastatic breast cancer and HER2 overexpression



procedur i leków stosowanych u chorych na raka piersi pochodzące z pierwszej połowy 2008 r., koszt rocznej kuracji trastuzumabem można oszacować na około 130 tysięcy zł.

Propozycję schematu postępowania u chorych na zaawansowanego raka piersi z nadekspresją receptora HER2 przedstawiono na rycinie 2.

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 pod nazwą *Stypendia wspierające innowacyjne badania naukowe doktorantów* oraz z działalności statutowej nr 503-1034-2.

## Piśmiennictwo

- Rososs J.S., 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. *Oncologist* 2009; 14: 320–368.
- Schechter A.L., Stern D.F., Vaidyanathan L. i wsp. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumor antigen. *Nature* 1984; 312: 513–536.
- Dendukuri N., Khetani K., Mclsaac M., Brophy J. Testing for HER2-positive breast cancer: a systemic review and cost-effectiveness analysis. *CMAJ* 2007; 176: 1429–1434.
- Ridolfi R.L., Jamehdor M.R., Arber J.M. HER-2/neu testing in breast carcinoma: a combined immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization approach. *Mod. Pathol.* 2000; 13: 866–873.
- Musolino A., Naldi N., Bortesi B. i wsp. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab-based therapy in patients with HER-2/neu-positive metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:1789–1796.
- Singer C. F., Köstler W.J., Hudelist G. Predicting the efficacy of trastuzumab-based therapy in breast cancer: current standards and future strategies. *Biochem. Biophys. Acta* 2008; 1786: 105–113.
- Nishimura R., Okumura Y., Arima N. Trastuzumab monotherapy versus combination therapy for treating recurrent breast cancer: time to progression and survival. *Breast Cancer* 2008; 15: 57–64.
- 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.
- 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.
- Gori S., Colozza M., Mosconi A.M. i wsp. Phase II study of weekly paclitaxel and trastuzumab in anthracycline- and taxane-pretreated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Br. J. Cancer* 2004; 90: 36–40.
- 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.
- Cancello G., Montagna E., D'Agostino D. i wsp. Continuing trastuzumab beyond disease progression: outcomes analysis in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 10: R60.
- Bartsch R., Wenzel C., Altorjai G. i wsp. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3853–3858.
- 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.
- 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.
- García-Sáenz J.A., Martín 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.
- THOR Study: A study of continued herceptin (Trastuzumab) in combination with second line chemotherapy in patients with HER2 positive metastatic breast cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00448279>.
- A study of herceptin (Trastuzumab) in combination with 2nd-line chemotherapy in patients with HER2 positive metastatic breast cancer. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00444587>.
- Benefit of adding trastuzumab to second line chemotherapy in breast cancer patients previously treated with trastuzumab. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00130507>.
- 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.
- 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.
- Morabito A., Piccirillo M. C., De Maio E., Di Maio M., Perrone F. Trastuzumab beyond progression: is the risk of cardiac toxicity really not increased? *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: e123.