

**Renata Duchnowska**

Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

# Leczenie celowane — nowe nadzieje w leczeniu raka piersi

Targeted therapy — the new hopes in breast cancer treatment

**Adres do korespondencji:**

dr med. Renata Duchnowska  
Klinika Onkologii  
Wojskowy Instytut Medyczny  
ul. Szaserów 128, 00–909 Warszawa  
tel.: (022) 681 71 10, faks: (022) 681 84 37  
e-mail: rdtt@wp.pl

**STRESZCZENIE**

Mechanizm działania leków celowanych polega na hamowaniu swoistych szlaków przekazywania sygnałów dla procesów związanych z rozwojem nowotworu: naciekania, proliferacji, angiogenezy i powstawania przerzutów. W raku piersi leki celowane hamują dwa główne szlaki sygnałowe: związane z receptorami dla naskórkowego i dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu. Wyróżnia się dwie grupy leków celowanych: przeciwciała monoklonalne blokujące zewnątrzkomórkowe receptory lub ich ligandy oraz drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI), działające w obrębie wewnątrzkomórkowej domeny receptora. Spośród tej grupy leków w standardowej terapii raka piersi dostępne jest obecnie jedynie przeciwciało monoklonalne trastuzumab (Hereptin® Genentech/Roche), stosowane w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią rozlanego nowotworu z cechą HER2. W krajach Unii Europejskiej i w Stanach Zjednoczonych lek ten jest również zarejestrowany w leczeniu pooperacyjnym. Aktywność przeciwnowotworową wykazują także bevacizumab (Avastin® Genentech/Roche) — przeciwciało monoklonalne hamujące angiogenezę oraz lapatinib (Tycerb® Glaxo Smith Kline) — drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej. Oba te leki są jednak nadal przedmiotem badań klinicznych. Terapie celowane stanowią obiecującą i szybko rozwijającą się metodę leczenia raka piersi, jednak ich upowszechnienie ograniczają bardzo wysokie koszty.

**Słowa kluczowe:** terapia celowana, receptory, EGF, VEGF, angiogeneza, trastuzumab, bevacizumab, lapatinib, drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej

**ABSTRACT**

Mechanisms of targeted therapies include inhibition of specific tumor-related cellular processes such as invasion, proliferation, angiogenesis and metastasis. In breast cancer these compounds block two major signal pathways: related to receptors for epidermal and vascular endothelial growth factors. Active targeted agents include either monoclonal antibodies blocking selected extracellular receptors or their ligands, or low-molecular kinase tyrosine inhibitors (TKI) blocking intracellular receptor domains. The only currently available targeted compound in breast cancer is a monoclonal antibody trastuzumab (Hereptin® Genentech/Roche), used in advanced HER2-positive breast cancer either as a single agent or in combination with chemotherapy. In the EU countries and in the USA trastuzumab is also approved in the adjuvant setting in HER2-positive patients. Anticancer activity has also been demonstrated for bevacizumab (Avastin® Genentech/Roche), a monoclonal antibody with antiangiogenic activity, and for lapatinib (Tycerb® Glaxo Smith Kline), a small-molecule kinase inhibitor. These drugs, however, are still the subject of clinical investigations. Targeted therapies are a promising and rapidly developing treatment option in breast cancer, however their availability is still limited by high costs.

**Key words:** targeted therapy, receptors, EGF, VEGF, angiogenesis, trastuzumab, bevacizumab, lapatinib, small-molecule tyrosine kinase inhibitors

## Wstęp

Leczenie celowane jest oprócz chemioterapii i hormonoterapii formą systemowego leczenia nowotworów. Postęp w zrozumieniu biologii guza: mechanizmów naciekania, proliferacji, angiogenezy i powstawania przerzutów pozwolił na powstanie leków wybiórczo hamujących komórkowe szlaki przekazywania sygnału. W raku piersi terapie celowane blokują dwa główne szlaki sygnałowe pobudzające rozwój nowotworu: związane z receptorami naskórkowego czynnika wzrostu (głównie HER2/neu — *human epidermal growth factor receptor 2*) i naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). W niniejszej pracy przedstawiono dotychczasowe doświadczenia dotyczące leków celowanych hamujących oba wymienione procesy.

## Szlak sygnałowy naskórkowego czynnika wzrostu

Gen ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu jest protoonkogenem, zlokalizowanym w chromosomie 17q11-q21 [1, 2]. W warunkach fizjologicznych gen ten koduje przezbłonową glikoproteinę o masie cząsteczkowej 185 kDa (p185), zwaną receptorem lub białkiem HER2, określanym również jako *neu* lub *c-erbB-2* [3, 4]. Receptor HER2 jest składnikiem rodziny receptorów dla czynników wzrostu, do której należą także receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR, *endothelial growth factor receptor*) (HER1, *erbB-1*), HER3 (*erbB-3*) i HER4 (*erbB-4*), będące przezbłonowymi receptorami o aktywności kinazy tyrozynowej typu I [3–6].

Nadekspresja i/lub amplifikacja receptora HER2 dotyczy 20–30% ogółu chorych na inwazyjnego raka piersi. W tych guzach dochodzi do 10–100-krotnego zwiększenia liczby monomerów receptorów HER2 na powierzchni komórki [5–8]. Receptor HER2, podobnie jak wszystkie wymienione, odgrywa ważną rolę w transdukcji (przekazywaniu) sygnału podczas wzrostu i różnicowania się komórek. Obecność tych zaburzeń w inwazyjnym raku piersi wiąże się z jego agresywnym przebiegiem, przejawiającym się większym prawdopodobieństwem nawrotu i krótszym czasem przeżycia [5–8]. Z nadekspresją lub amplifikacją HER2 wiążą się między innymi: większy stopień złośliwości nowotworu, brak receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz zajęcie przerzutami pachowych węzłów chłonnych. Znanymi ligandami receptorów naskórkowego czynnika wzrostu EGFR, HER3 i HER4 są hereguliny: amfiregulina, epiregulina, neureguliny oraz betacelulina, naskórkowy czynnik wzrostu i transformujący czynnik wzrostu  $\alpha$ . Dotychczas nie poznano natomiast ligandu dla receptora HER2 [5–8].

## Szlak sygnałowy naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu

Angiogeneza, czyli tworzenie nowych naczyń krwionośnych, jest kluczowym procesem w progresji guzów litych. W wyniku zachwiania równowagi pomiędzy stężeniem czynników pro- i antyangiogennych w określonym momencie zwanym „przełomem angiogennym” dochodzi w guzie nowotworowym do rozwoju nowych naczyń. Są one niezbędnym warunkiem jego wzrostu i tworzenia przerzutów [9–12].

Kluczową rolę w procesie angiogenezy odgrywa naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF). Do rodziny VEGF należy przynajmniej 5 podtypów (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E). W wyniku alternatywnego składania transkryptu mRNA dla VEGF-A czynnik ten może występować w postaci kilku izoform zbudowanych z różnej liczby aminokwasów: VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>165</sub>, VEGF<sub>189</sub> i VEGF<sub>206</sub>.

Czynnikiem dominującym jest izoforma VEGF<sub>165</sub>. Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu jest ligandem dla receptorów naczyniowo-naskórkowego czynnika wzrostu: VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) i VEGFR-3 (Flt-4) [13, 14]. Receptory VEGFR-1 i 2 występują przede wszystkim na powierzchni komórek śródbłonka naczyń krwionośnych, a VEGFR-3 — naczyń limfatycznych. Głównym receptorem biorącym udział w tworzeniu nowych naczyń jest VEGFR-2, natomiast receptor VEGFR-1 pełni raczej funkcję tak zwanego „receptora wabikowego” (*decoy receptor*), modulującego czynność receptora VEGFR-2 i może również występować w formie rozpuszczalnej, czyli niezwiązanej z błoną komórkową [13–16]. Połączenie ligandu z receptorem powoduje proliferację i wzrost niedojrzałych komórek śródbłonka, ich migrację oraz zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych.

## Strategie hamowania receptorów

Receptory zarówno naskórkowego, jak i naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu zbudowane są z trzech części zwanych „domenami”: zewnątrzkomórkowej, łączącej się z ligandem (ECD, *extracellular domain*), śródbłonkowej, mocującej receptor w błonie komórkowej (TMD, *transmembrane domain*) i wewnątrzkomórkowej, o aktywności kinazy tyrozynowej (TKD, *tyrosine kinase domain*).

Pobudzenie receptora, do którego dochodzi w wyniku połączenia ligandu z domeną zewnątrzkomórkową, powoduje homodimeryzację lub heterodimeryzację receptorów (co oznacza ich połączenie się odpowiednio w homogenne lub heterogenne pary). Inicjuje to proces przekazywania sygnału do jądra komórkowego w dro-

Tabela 1. Leki celowane w raku piersi

Tabel 1. Targeted therapy in breast cancer

| Lek                           | Typ                                       | Cel         | Producent       | Wskazania                                   |
|-------------------------------|---|-------------|-----------------|---|
| Trastuzumab<br>Herceptin®     | Humanizowane przeciwciała<br>monoklonalne | ErbB2       | Genentech/Roche | Choroba rozsiana<br>Leczenie uzupełniające* |
| Bewacizumab<br>Avastin®       | Humanizowane przeciwciała<br>monoklonalne | VEGF        | Genentech/Roche | III faza badań klinicznych,<br>EAS          |
| Lapatinib GW572016<br>Tykerb® | Inhibitor<br>kinazy tyrozynowej           | ErbB1/ErbB2 | GlaxoSmithKline | III faza badań klinicznych,<br>EAS          |

\*Rejestracja w krajach Unii Europejskiej; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu; EAS (*extended access study*) — program rozszerzonego dostępu

dze aktywacji kinazy tyrozynowej i związanych z jej pobudzeniem procesów fosforylacji.

Zahamowanie receptorów można osiągnąć dwiema metodami: przy użyciu przeciwciał monoklonalnych wybiórczo łączących się z domeną zewnątrzkomórkową receptora lub neutralizujących ligand dla danego receptora lub stosując inhibitory kinazy tyrozynowej blokujące aktywność domeny wewnątrzkomórkowej. Mimo że mechanizmy te wydają się proste i zrozumiałe, ich opracowanie i wdrożenie do praktyki klinicznej trwało kilkanaście lat. Do leków celowanych o udowodnionej aktywności w raku piersi należą dwa rekombinowane, humanizowane przeciwciała monoklonalne klasy IgG1 — trastuzumab i bewacizumab — oraz drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej — lapatinib (tab. 1).

Punktem uchwytu dla trastuzumabu jest domena zewnątrzkomórkowa receptora (ECD), dla bewacizumabu — ligand, głównie izoforma VEGF-A<sub>165</sub>, natomiast dla lapatinibu — domena wewnątrzkomórkowa (ICD, *intracellular domain*) receptora o aktywności kinazy tyrozynowej, w której lek ten blokuje przyłączenie ATP (adenozyno-trifosforanu). Docelowymi zaburzeniami dla trastuzumabu jest receptor HER2, dla bewacizumabu — VEGF-R1 i VEGF-R2, a dla lapatinibu — HER1 i HER2.

## Trastuzumab w leczeniu raka piersi

Trastuzumab (herceptyna) jest pierwszym i obecnie jedynym lekiem celowanym, który zastosowano w standardowym leczeniu raka piersi. Dotychczas stosowano go wyłącznie w stadium rozsiewu nowotworu, indukując w monoterapii remisję u około 1/3 chorych [17–19]. Dołączenie trastuzumabu do pierwszego rzutu chemioterapii w zaawansowanym raku piersi pozwoliło znacząco zwiększyć udział częściowych i całkowitych remisji, a także wydłużyć czas do progresji i czas przeżycia całkowitego. W badaniu III fazy

połączenie trastuzumabu z paklitaksem w rozsianym raku piersi zwiększyło udział odpowiedzi na leczenie z 17% do 41%, a medianę czasu odpowiedzi z 4,5 do 10,5 miesiąca w porównaniu z wyłączną chemioterapią. W tym samym badaniu połączenie trastuzumabu ze standardowym schematem chemioterapii AC (doksorubicyna z cyklofosfamidem) zwiększyło udział odpowiedzi na leczenie z 42% do 56%, a medianę czasu trwania odpowiedzi z 6,7 do 9,1 miesiąca, jednak kosztem znacznego nasilenia kardiotoxyczości. Ogółem zastosowanie trastuzumabu wiązało się z wydłużeniem całkowitego czasu przeżycia o 25% (z 20,3 do 25,1 miesiąca;  $p < 0,05$ ) w porównaniu z wyłączną chemioterapią [7]. Podobną korzyść wykazano również w późniejszym badaniu, w którym trastuzumab kojarzono z docetaksem [8]. W badaniu tym odsetek obiektywnych odpowiedzi pod wpływem leczenia z udziałem i bez udziału trastuzumabu wyniósł odpowiednio 61% i 34% ( $p = 0,0002$ ), a mediana czasu do progresji — 11,7 i 6,1 miesiąca ( $p = 0,0001$ ). W grupie chorych otrzymujących docetaksel dłuższy był także czas przeżycia całkowitego (odpowiednio 31,2 i 22,7 miesiąca;  $p = 0,0325$ ). W kilku mniejszych badaniach wykazano również skuteczność leczenia trastuzumabem w połączeniu z innymi cytostatykami — winorelbina, kapecytabiną, gemcytabiną oraz liposomalną doksorubicyną [20–23]

## Mechanizmy oporności na trastuzumab

Oporność na trastuzumab stosowany w monoterapii rozsianego raka piersi występuje u 2/3 chorych z rozsianym guzem i u znaczącej części pacjentów otrzymujących leczenie uzupełniające. Prawdopodobne mechanizmy oporności na trastuzumab obejmują szybki klirens leku związany ze znacznym zaawansowaniem procesu, zbyt małą dawkę leku lub zmiany rozwijające się w ob-

rębie zewnątrzkomórkowej domeny receptora. Ponadto efekt tego przeciwciała jest ograniczony do przestrzeni okołonaczyniowej, ponieważ ze względu na dużą masę cząsteczkową (ok. 145 kDa) niedostatecznie przenika ono w głąb guza. Z tego samego powodu ograniczony jest jego dostęp do niektórych lokalizacji na przykład do ośrodkowego układu nerwowego — w tym przypadku wiąże się to z obecnością bariery krew–mózg. Innym prawdopodobnym mechanizmem oporności na trastuzumab są zmiany w czynności białek związanych z receptorem HER2. Na przykład utrata funkcji PTEN (*phosphatase with tensin homology on chromosome 10*) spowodowana jest pobudzeniem drogi przekazywania sygnału przez szlak mTOR (*mammalian target of rapamycin*) [24, 25], a brak koamplifikacji genu *cMyc* — z gorszą odpowiedzią na leczenie trastuzumabem [26]. Zaobserwowano również, że podczas leczenia może nastąpić aktywacja alternatywnych szlaków przekazywania sygnału, na przykład związanych z nasileniem ekspresji receptora dla insulinopochodnego czynnika wzrostu 1 (IGF1R, *insulin-like growth factor 1 receptor*). Zjawisko to wiąże się z utratą czynności białka p27, jednego z inhibitorów cyklin komórkowych (CDK2), i przejściem komórek z fazy G1 do S cyklu, co skutkuje wzrostem ich proliferacji [27, 28]. Przypuszcza się, że na ogół dochodzi do współdziałania kilku wymienionych mechanizmów oporności, jednak żadnego z nich w pełni nie poznano.

### Kontynuacja trastuzumabu po progresji

Mimo kilkuletniego doświadczenia w stosowaniu trastuzumabu u chorych na zaawansowanego raka piersi z cechą HER2 wiele zagadnień pozostaje nadal nierozwiązanych. Należą do nich między innymi optymalny czas leczenia oraz postępowanie w przypadku progresji choroby, zwłaszcza w formie przerzutów do mózgu przy całkowitej lub częściowej odpowiedzi w obrębie zmian pozaczaszkowych. W dostępnym piśmiennictwie, poza bezpieczeństwem przedłużonego leczenia trastuzumabem, nie ma dowodów naukowych przemawiających za celowością kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji choroby [29–32]. Postępowanie takie ma charakter typowo empiryczny, oparty na obawach o masywną progresję guza w chwili odstawienia leku. W momencie progresji guza mechanizmy związane z podawaniem trastuzumabu, czyli przede wszystkim stabilizacja komórki nowotworowej i mechanizmy cytotoksyczności komórkowej zostały już prawdopodobnie przełamane w wyniku rozwinięcia się alternatywnych dróg przekazywania sygnału, a odpowiedź na kolejną kurację z udziałem trastuzumabu wiąże się głównie z działaniem chemioterapii. Dotychczasowe

próby wyjaśnienia tej kwestii w ramach prospektywnych badań klinicznych z losowym doбором chorych nie powiodły się.

### Przerzuty do mózgu w trakcie leczenia trastuzumabem

Szczególnym zagadnieniem u chorych z cechą HER2 są przerzuty do mózgu. Zajęcie tego narządu w przebiegu raka piersi stwierdza się częściej u młodych pacjentek, przed menopauzą, bez ekspresji receptorów steroidowych, z agresywnym przebiegiem choroby i szybkim uogólnieniem nowotworu [33–40]. Są to cechy typowe dla względnie dużej części chorych z cechą HER2 [41–43]. Przerzuty do mózgu stwierdza się u 14–20% ogółu chorych na raka piersi, natomiast w badaniach autopsyjnych udział przerzutów do mózgu zwiększa się do 18–30%. W przeprowadzonych retrospektywnych analizach odsetek ten u chorych na raka piersi otrzymujących trastuzumab w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią zawarty był w granicach 24–48% [44–54].

Potencjalne czynniki zwiększonego ryzyka przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego u chorych z cechą HER2, obok bardziej agresywnego przebiegu choroby to swoista skłonność do tworzenia przerzutów w tej lokalizacji. Ponadto wprowadzenie do terapii trastuzumabu pozwoliło na kontrolę pozaczaszkowych ognisk nowotworowych i wydłużenie czasu całkowitego przeżycia chorych, co mogło paradoksalnie wpłynąć na ujawnianie się zmian w mózgu [55]. Trastuzumab ze względu na swoją dużą masę cząsteczkową nie przenika bariery krew–mózg.

### Bewacizumab w leczeniu raka piersi

Bewacizumab (Avastin®) jest, podobnie jak trastuzumab, humanizowanym, rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1. W badaniu III fazy u chorych z rozsianym rakiem piersi, w którym bewacizumab dołączono do kapecytabiny, stwierdzono zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi, ale bez wydłużenia czasu do progresji, który wyniósł w grupach leczonych z udziałem bewacizumabu i bez niego odpowiednio: 4,9 i 4,2 miesiąca ( $p = 0,857$ , HR = 0,98) [56]. W kolejnym badaniu (E2100) przeprowadzonym przez *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) u chorych na zaawansowanego raka piersi porównano skojarzone leczenie zawierające paklitaksel z udziałem bewacizumabu i bez niego [57]. Paklitaksel stosowano w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 15. dniu schematu podawanego, co 28 dni, a bewacizumab w dawce 10 mg/kg w dniach 1., 8., 15. Głównym wskaźnikiem oceny był czas do progresji nowotworu, a parametrami dodatkowymi — od-

powieź na leczenie, całkowity czas przeżycia oraz bezpieczeństwo związane ze stosowaniem leku. W odróżnieniu od wcześniej przeprowadzonego badania z zastosowaniem kapecytabiny, w którym 85% chorych otrzymało wcześniej co najmniej jeden schemat chemioterapii z powodu rozsiewu nowotworu, a wszystkie otrzymały antracykliny lub taksoidy, do badania E2100 włączono pacjentki, które wcześniej w okresie rozsiewu nie otrzymywały chemioterapii. Ponadto chore z nadekspresją i/lub amplifikacją receptora HER2, które w badaniu z kapecytabiną stanowiły około 25%, włączano do badania E2100 tylko w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań do zastosowania trastuzumabu. Badanie E2100 okazało się pierwszym badaniem III fazy, w którym w leczeniu pierwszego rzutu rozlanego raka piersi wykazano korzyść z dołączenia do standardowej chemioterapii leku hamującego proces angiogenezy. Wyniki te mają jednak charakter wstępny i wiele zagadnień, w tym dobór chorych do tej formy leczenia oraz czynniki umożliwiające jego monitorowanie, pozostają nadal przedmiotem badań. Podobnie jak w przypadku trastuzumabu nieznan jest optymalny czas leczenia oraz postępowanie w przypadku progresji. Niezależnie od tego pozytywne wyniki wspomnianego badania stanowią przesłankę do dalszych prób, w tym oceny skuteczności bewacizumabu w leczeniu uzupełniającym.

### Zalety i wady przeciwciał monoklonalnych

Kilkuletnie doświadczenia pozwoliły na ocenę korzyści i wad terapii za pomocą przeciwciał monoklonalnych. Do niewątpliwych zalet tych leków należą aktywacja układu immunologicznego gospodarza przeciwko komórkom guza poprzez cytotoksyczność zależną od przeciwciała (ADCC, *antibody dependent cellular cytotoxicity*) i cytotoksyczność zależną od komplementu (CMC, *complement-mediated cytotoxicity*) [58, 59], indukcja internalizacji i degradacji receptora, hamowanie jego dimeryzacji, a co się z tym wiąże — przekazywanie sygnału, a także długi czas półtrwania. Do niezaprzeczalnych wad należą dożylna droga podawania, brak efektu przy „złuszczeniu” domeny zewnątrzkomórkowej (ECD), obniżenie efektu przy saturacji receptorów i wysokim stężeniu ligandu, ograniczone przenikanie w przypadku dużej masy guza (efekt ograniczony do przestrzeni okołonaczyniowej), nieprzenikalnie przez barierę krew-mózg, wiązanie przeciwciał przez inne komórki zawierające docelowy antygen, nieswoiste wiązanie się z komórkami z receptorem dla Fc lub dla reszt cukrowych immunoglobulin, a także (występująca rzadko) immunogenność, czyli odpowiedź immunologiczna wobec idiotypów [60, 61]. Istotną barierę w upowszechnieniu tych leków stanowi także bardzo duży koszt terapii.

### Drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej

Nowymi obiecującymi lekami u chorych z cechą HER2 są drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej. Przedstawicielem tej grupy jest między innymi lapatinib (Tycerb®). W badaniu III fazy przedstawionym podczas kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) w 2006 roku skojarzenie tego leku z kapecytabiną (Xeloda®) u chorych z progresją podczas leczenia trastuzumabem wiązało się z wydłużeniem czasu do kolejnej progresji (odpowiednio 37 i 20 tygodni; HR: 0,51; 95-procentowy CI: 0,35–0,74; p = 0,00016) oraz nieznamienne wyższym odsetkiem odpowiedzi (odpowiednio 23% i 14%; p = 0,113) w porównaniu z monoterapią kapecytabiną [62]. U chorych leczonych lapatinibem odnotowano również mniejszą liczbę przerzutów do mózgu (odpowiednio 4% i 11%). Wydaje się, że lek ten może być zatem skuteczny w leczeniu i zapobieganiu przerzutów do mózgu u chorych z cechą HER2, jednak w dotychczasowych badaniach w jednoznaczny sposób tego nie udowodniono [63].

Drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych mają wiele zalet, do których należą doustna droga podawania, aktywność w stosunku do receptorów nieposiadających ECD z powodu mutacji lub procesów proteolitycznych, zdolność do blokowania licznych kinaz i szlaków sygnałowych oraz brak zależności od stężenia ligandu. Jednocześnie leki te nie mają zdolności degradacji receptora i nie pobudzają odporności komórkowej związanej z ADCC i odpornością komórkową (CMI, *cell mediated immunity*), a aktywność niektórych z nich jest blokowana przez mutacje w domenie kinazy tyrozynowej. Podobnie jak przeciwciała monoklonalne inhibitory kinaz tyrozynowych są bardzo drogie. Lapatinib i inne leki z tej grupy w różnych zastosowaniach są nadal przedmiotem badań klinicznych [64].

### Toksyczność leczenia

Profil toksyczności leków celowanych jest nieco inny niż w przypadku tradycyjnych leków przeciwnowotworowych. Stosowanie trastuzumabu wiąże się z kardiotoxycznością przejawiającą się obniżeniem frakcji wyrzutowej lewej komory serca oraz objawową niewydolnością krążenia. W monoterapii to ostatnie powikłanie występuje u około 1,4% chorych. W badaniu rejestracyjnym Slamona i wsp. [7] powikłania kardiologiczne wystąpiły u 13% chorych leczonych trastuzumabem w połączeniu z paklitakselem i aż u 27% — w skojarzeniu z antracyklinami. Kliniczne zaburzenia czynności mięśnia sercowego wystąpiły u 18 chorych (18%), z których 15 otrzymało wcześniej antracykliny. Kardiotox-

syczność związaną z podawaniem trastuzumabu obserwowano także w badaniach klinicznych dotyczących leczenia uzupełniającego. Niewydolność mięśnia sercowego według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA) w stopniu III–IV wystąpiła u 0,5–3,4% chorych [65–67]. Kojarzenie trastuzumabu z antracyklinami, poza ściśle nadzorowanymi badaniami klinicznymi, nie jest zatem wskazane. Ponadto u chorych otrzymujących trastuzumab należy zachować przerwę w stosunku do antracyklin oraz, niezależnie od rodzaju wcześniejszej chemioterapii, monitorować czynność serca. Do innych objawów związanych z leczeniem trastuzumabem należą odczyny rzekomogrypowe i nadwrażliwość, występujące zazwyczaj w trakcie podawania pierwszej dawki leku, zaburzenia mięśniowo-stawowe oraz zwiększona częstość zakażeń, zwłaszcza górnych dróg oddechowych. Do najczęściej występujących powikłań związanych ze stosowaniem bewacizumabu należy nadciśnienie tętnicze. Powikłanie to występuje u około 30% leczonych chorych, z których połowa wymaga podania leków obniżających wartość ciśnienia. Z tego powodu podczas terapii bewacizumabem zaleca się monitorowanie wartości ciśnienia tętniczego średnio co 2–3 tygodnie. U około 20% chorych otrzymujących ten lek występują ponadto zaburzenia czynności nerek i związany z tym białkomocz oraz — rzadziej — tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia gojenia ran, krwawienia, neuropatie i osłabienie [68–70]. Z kolei podczas leczenia lapatinibem mogą wystąpić biegunka, wymioty, odwodnienie, neutropenia, a także — rzadko obserwowane — śródmiąższowe zapalenie płuc i zaburzenia kardiologiczne, takie jak obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory i objawowej niewydolności krążenia (obniżenie LVEF u 1,2% chorych; objawowa niewydolność krążenia u 0,3% pacjentów) [64].

## Wnioski

Terapia celowana wykorzystująca wiedzę z zakresu biologii molekularnej stworzyła nową jakość w leczeniu raka piersi. Wczesna toksyczność związana ze stosowaniem leków celowanych jest umiarkowana, a większość objawów ma charakter krótkotrwały i poddaje się standardowemu leczeniu. Nieznane są natomiast odległe wyniki i toksyczność związana ze stosowaniem tych leków. Zagadnienia te nabierają szczególnego znaczenia w związku z wprowadzaniem tych preparatów do leczenia uzupełniającego.

Obok poszukiwania nowych celów molekularnych kolejnym etapem w rozwoju terapii celowanych najprawdopodobniej będzie kojarzenie poszczególnych leków i przełamywanie mechanizmów lekooporności. Tymczasem istotną barierą w powszechnym dostępie do tych leków stanowi wysoka cena terapii.

## Piśmiennictwo

1. Popescu N.C., King C.R., Kraus M.H. Localization of the human erbB-2 gene on normal and rearranged chromosomes 17 to bands q12-21.32. *Genomics* 1989; 4: 362–366.
2. Bargmann C.I., Hung M.C., Weinberg R.A. The neu oncogene encodes on epidermal growth factor receptor-related protein. *Nature* 1986; 319: 226–230.
3. Van der Geer P., Hunter T., Lindberg R.A. Receptor protein-tyrosine kinase and their signal transduction pathways. *Ann. Rev. Cell. Biol.* 1994; 10: 251–337.
4. Dowsett M., Cooke T., Ellis I. i wsp. Assessment of HER2 status in breast cancer: why, when and how? *Eur. J. Cancer* 2000; 36: 170–176.
5. Hynes N.E., Stern D.F. The biology of erbB-2/neu/HER 2 and its role in cancer. *Biochim. Biophys. Acta* 1994; 1198: 165–184.
6. Revillion F., Bonnetterre J., Peyrat J.P. ERBB2 oncogene in human breast cancer and its clinical significance. *Eur. J. Cancer* 1998; 34: 791–808.
7. 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.
8. 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.
9. Carmeliet P., Jain R.K. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407: 249–257.
10. Jain R.K. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat. Med.* 2003; 9: 685–693.
11. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat. Med.* 2003; 9: 653–660.
12. Bergers G., Benjamin L.E. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat. Rev. Cancer* 2003; 3: 401–410.
13. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med.* 2003; 9: 669–676.
14. Yancopoulos G.D., Davis S., Gale N.W., Rudge J.S., Wiegand S.J., Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000; 407: 242–248.
15. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2001; 280: 1358–1366.
16. Ferrara N., Hillan K.J., Gerber H.P., Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004; 3: 391–400.
17. Cobleigh M.A., Vogel C.L., Tripathy D. i wsp. Multinational study of the efficiency 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.
18. Vogel C.L., Cobleigh M.A., Tripathy D. i wsp. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 719–726.
19. Baselga J., Carbonell X., Castaneda-Soto N.J. i wsp. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2162–2171.
20. 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.
21. O'Shaughnessy J.A., Vukelja S., Marsland T., Kimmel G., Ratnam S., Pippen J.E. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 2004; 5: 142–147.
22. Chia S., Clemons M., Martin L.A. i wsp. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2773–2778.
23. Longo F., Mansueto G. Breast Cancer Conference. Trastuzumab and capecitabine in the treatment of advanced breast cancer. *Tumori* 2002; 88: A1–A10.
24. Vidal L., Attard G., Kaye S., De Bono J. Reversing resistance to targeted therapy. *J. Chemother.* 2004; 16: 7–12.

25. Nagata Y., Lan K.H., Zhou X. i wsp. PTEN activation contributes to tumor inhibition and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004; 6: 117–127.
26. Kim C., Bryant J., Horne Z. i wsp. Trastuzumab sensitivity of breast cancer with co-amplification of HER2 and cMyc suggests proapoptotic function of dysregulated cMyc in vivo. *Breast Cancer Res. Treat.* 2005; 94: S6.
27. Lu Y., Zi X., Zhao Y., Mascarenhas D., Pollak M. Insulin-like growth factor-1 receptor signaling and resistance to trastuzumab (Herceptin). *J. Natl. Cancer Inst.* 2001; 93: 1852–1857.
28. Nahta R., Takahashi T., Ueno N.T., Hung M.C., Esteva F.J. P27kip1 down regulation is associated with trastuzumab resistance in breast cancer cells. *Cancer Res.* 2004; 64: 3981–3986.
29. Fountzilias G., Razis E., Tsavdaridis 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Flowers A., Levin V.A. Management of brain metastases from breast carcinoma. *Oncology* 1993; 7: 21–26.
34. Lin N., Bellon J., Winer E.P. CNS metastases in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3608–3617.
35. Tsukada Y., Fouad A., Pickren J.W., Lane W.W. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983; 52: 2349–2354.
36. Amer M. Chemotherapy and pattern of metastases in breast cancer patients. *J. Surg. Oncol.* 1982; 19: 101–105.
37. Sparrow G.E., Rubens R.D. Brain metastases from breast cancer: clinical course, prognosis and influence of treatment. *Clin. Oncol.* 1981; 7: 291–301.
38. DiStefano A., Yong Yap Y., Hortobagyi G.N., Blumenschein G.R. The natural history of breast cancer patients with brain metastases. *Cancer* 1979; 44: 1913–1918.
39. Chang E., Lo S. Management of central nervous system metastases from breast cancer. *Oncologist* 2003; 8: 398–410.
40. Delattre J.Y., Krol G., Thaler H.T., Posner J.B. Distribution of brain metastases. *Arch. Neurol.* 1988; 45: 741–747.
41. Kallioniemi O.P., Holli K., Visakorpi T., Koivula T., Helin H.H., Isola J.J. Association of c-erbB-2 protein over-expression with high rate of cell proliferation, increased risk of visceral metastasis and poor long-term survival in breast cancer. *Int. J. Cancer* 1991; 49: 650–655.
42. Altaha R., Crowell E., Hobbs G., Higa G., Abraham J. Increased risk of brain metastases in patients with HER-2/neu-positive breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 442–443.
43. Lai R.K., Dang C., Thaler H. i wsp. The incidence of brain metastases in HER 2/neu + stage IV breast cancer patients. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001; 20: 66b (abstrakt).
44. Weitzen R., Zach L., Kaufman B. i wsp. High incidence of brain metastases in patients on trastuzumab for advanced breast cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002; 21: 31b (abstrakt).
45. Wardley A.M., Danson S., Clayton A.J. i wsp. High incidence of brain metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer AT a large cancer center. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002; 21: 61a (abstrakt).
46. Heinrich B., Brudler O., Siekiera W. i wsp. Development of brain metastasis in metastatic breast cancer responding to treatment with trastuzumab. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003; 22: 37 (abstrakt).
47. Bendell J.C., Domchek S.M., Burstein H.J. i wsp. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 2972–2977.
48. Clayton A.J., Danson S., Jolly S. i wsp. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab with trastuzumab for metastatic breast cancer. *Br. J. Cancer* 2004; 16: 639–643.
49. Shmueli E., Wigler N., Inbar M. Central nervous system progression among patients with metastatic breast cancer responding to trastuzumab treatment. *Eur. J. Cancer* 2004; 40: 379–382.
50. Lower E.E., Drosick R.D., Blau R. i wsp. Increased rate of brain metastases with trastuzumab therapy not associated with impaired survival. *Clin. Breast Cancer* 2003; 4: 114–119.
51. Lai R., Dang C.T., Malkin M.G. i wsp. The risk of central nervous system metastases after trastuzumab therapy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2004; 15: 810–816.
52. Stemmler H.J., Kahlert S., Siekiera W. i wsp. Characteristics of patients with brain metastases receiving trastuzumab for HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Breast* 2006; 15: 219–225.
53. Duchnowska R., Czartoryska-Arlukowicz B., Radecka B. i wsp. Brain metastases in HER-2 positive metastatic breast cancer (MBC) patients. *Eur. J. Cancer. Suppl.* 2006; 4: 165.
54. Yau T., Swanton C., Chua S. i wsp. Incidence, pattern and timing of brain metastases among patients with advanced breast cancer treated with trastuzumab. *Acta Oncol.* 2006; 45: 196–201.
55. Duchnowska R., Szczylik C. Central nervous system metastases in breast cancer patients administered trastuzumab. *Cancer Treat. Rev.* 2005; 31: 312–318.
56. Miller K.D., Chap L.I., Holmes F.A. i wsp. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 792–799.
57. Miller K.D., Wang M., Gralow J. i wsp. E2100: a randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel/bevacizumab as first line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 2005; 6: 105–107.
58. Pegram M.D., Baly D., Wirth C. i wsp. Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity in breast cancer patients in phase III clinical trials of a humanized anti-HER-2 antibody. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1997; 38: 602 (abstrakt).
59. Hotaling T.E., Reitz B., Wolfgang-Kimball D., Bauer K. i wsp. The humanized anti-HER 2 antibody rhuMab HER2 mediates antibody dependent cell-mediated cytotoxicity via FcγR III. *Proc. Ann. Meet. Am. Assoc. Cancer Res.* 1996; 37: 471 (abstrakt).
60. Mendelsohn J., Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2787–2799.
61. Jain R.K. Transpost of molecules, particles, and cells in solid tumors. *Ann. Rev. Biomed. Eng.* 1999; 1: 241–263.
62. Geyer C.E., Cameron D., Lindquist D. i wsp. A phase III randomized, open-label international study comparing comparing lapatinib and capecitabine versus capecitabine in women with refractory advanced or metastatic breast cancer (EGF 100151). *ASCO 2006 Scientific Special Session.*
63. Lin N.U., Carey L.A., Liu M.C. i wsp. Phase 2 trial of lapatinib for brain metastases in patients with HER2-positive breast cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3s (abstrakt 503).
64. Burris H.A., Hurwitz H.I., Dees E.C. i wsp. Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity of lapatinib (GW572016) a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases in heavily pretreated patients with metastatic carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5305–5313.
65. 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.
66. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1673–1684.
67. Slamon D., Eiermann W., Robert N. i wsp. 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 HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2005; 94: S5.
68. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. i wsp. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2335–2342.
69. Kabbinavar F., Hurwitz H., Fehrenbacher L. i wsp. Phase II randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 60–65.
70. Kabbinavar F., Schulz J., McCleod M. i wsp. Addition of bevacizumab to bolus 5-FU/leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of randomized phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3697–3705.