Leczenie przedoperacyjne HER2-dodatniego raka piersi.

Piotr J. Wysocki, Maciej Krzakowski

Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa

Wstęp

Po długim okresie oczekiwania, decyzją Ministerstwa Zdrowia z 1 września 2019 roku, refundacją objęto pertuzumab w leczeniu przedoperacyjnym chorych na miejscowo-zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego. Wprowadzone zmiany w programie lekowym pozwalają nie tylko zoptymalizować bezpieczeństwo leczenia neoadiuwantowego, ale również zwiększają jego skuteczność. W odróżnieniu od zapisów programu lekowego dotyczących leczenia paliatywnego chorych na HER2-dodatniego raka piersi, w którym – na podstawie wyników badania CLEOPATRA [1] – ściśle zdefiniowano schemat leczenia oparty o skojarzenie pertuzumabu i trastuzumabu, w postępowaniu przedoperacyjnym istnieje możliwość zastosowania różnych schematów leczenia opartych o te leki. Poszerzenie możliwości leczenia o nowe schematy zawsze, w pierwszym okresie, wiąże się z wieloma wątpliwościami dotyczącymi optymalnego kojarzenia leków z punktu widzenia ich bezpieczeństwa i skuteczności. Niniejszy artykuł stanowi podsumowanie dotychczasowej wiedzy dotyczącej stosowania skojarzenia trastuzumabu i pertuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym, ze szczególnym uwzględnieniem możliwości wykorzystania tego leku w praktyce klinicznej w Polsce.

Rola leczenia przeoperacyjnego

Leczenie przedoperacyjne stanowi jedną z opcji postępowania u chorych na wczesnego raka piersi. Pomimo przeprowadzenia szeregu badań, porównujących korzyści płynące z leczenia neoadiuwantowego wobec adiuwantowego, nie udało się wykazać przewagi leczenia przedoperacyjnego w odniesieniu do rokowania chorych. Głównym zadaniem leczenia neoadiuwantowego jest zwiększenie możliwości chirurgicznego leczenia w sytuacji braku możliwości przeprowadzenia resekcji u chorych na wyjściowo nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego guza nowotworowego (IIIA-C i „zapalnego” raka piersi) lub stworzenie możliwości przeprowadzenia oszczędzającego leczenia w przypadku nowotworu pierwotnie operacyjnego (T2 N0-1 M0) do wielkości pozwalającej na przeprowadzenie zabiegu oszczędzającego. Chociaż chemioterapia przedoperacyjna pozwala na zwiększenie odsetka zabiegów oszczędzających z kilku do kilkunastu procent u wielu chorych – niezależnie od odpowiedzi na leczenie systemowe – nie można zastosować takiego postępowania z powodu obecności obiektywnych przeciwwskazań. W przeprowadzonej ostatnio metaanalizie porównującej leczenie przedoperacyjne z pooperacyjnym nie wykazano różnic w zakresie podstawowych parametrów rokowniczych. W analizie tej wykazano natomiast znamienne zwiększenie odsetka nawrotów miejscowych u chorych poddawanych leczeniu przedoperacyjnemu, co wynikało ze znacznie wyższego odsetka zabiegów oszczędzających w porównaniu do chorych leczonych pierwotnie chirurgicznie [2].

Bbardzo istotne korzyści dodatkowe związane z chemioterapią przedoperacyjną polegają na wczesnym zastosowaniu systemowego postępowania oraz uzyskaniu informacji dotyczących efektu przeciwnowotworowego zastosowanego leczenia neoaduwantowego ocenianego w materiale pooperacyjnym. Potwierdzenie obecności resztkowej choroby po zastosowaniu leczenia przedoperacyjnego jest wskazaniem do rozważenia leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem innego leku cytotoksycznego (kapecytabina w rakach HER2-ujemnych lub T-DM1 w rakach HER2-dodatnich).

Całkowita odpowiedź patomorfologiczna

We współczesnych badaniach klinicznych oceniających różne strategie chemioterapii przedoperacyjnej najczęściej wykorzystywanym, pierwszorzędowym punktem końcowym jest odsetek całkowitych odpowiedzi patomorfologicznych (pCR – pathological complete response). Niestety, przez lata, parametr pCR nie był wystandaryzowany i w wielu badaniach, różne grupy badawcze odmiennie go definiowały – w niektórych badaniach oceniano tylko guz piersi, w innych uwzględniano również węzły chłonne, niekiedy pCR można było stwierdzić nawet w przypadku obecności raka przedinwazyjnego, lub pojedynczych ognisk raka inwazyjnego [2]. Różnice w definicji całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej pomiędzy różnymi badaniami bardzo utrudniają porównywanie poszczególnych strategii leczenia przedoperacyjnego i przeprowadzanie metaanaliz, które jednoznacznie mogłyby wskazać optymalny schemat chemioterapii neoadiuwantowej.

Nie ulega jednak wątpliwości, że skuteczność leczenia przedoperacyjnego uzależniona jest przede wszystkim od typu histologicznego raka piersi. Ekspresja receptorów steroidowych oraz niski indeks proliferacyjny korelują z mniejszym prawdopodobieństwem uzyskania pCR (6,4% vs 31%, odpowiednio dla podtypu luminalnego A i tzw. „potrójnie ujemnego”) [3]. Na podstawie – między innymi – zbiorczej analizy badań German Breast Group (GBG) wiadomo, że chore uzyskujące całkowitą odpowiedź patologiczną (ypT0 ypN0) pod wpływem przedoperacyjnej chemioterapii mają bardzo dobre rokowanie, co dotyczy czasu przeżycia wolnego od choroby (HR=4,04 p<0,001) i czasu przeżycia całkowitego (HR=7,39 p<0,001). W przypadku HER2-dodatniego raka piersi, prawdopodobieństwo uzyskania pCR jest uzależnione od zastosowania leczenia ukierunkowanego molekularnie. We wspomnianej analizie GBG – w przypadku typu Luminalnego B HER2-ujemnego oraz HER2-dodatniego – po zastosowaniu samej chemioterapii przedoperacyjnej pCR obserwowano u około 11% chorych, natomiast skojarzenie chemioterapii i trastuzumabu pozwalało zwiększyć ten odsetek dwukrotnie (do 22%). W przypadku HER2-dodatniego raka bez ekspresji receptorów estrogenowych (ER) i progestronowych (PR) odsetki pCR wynosiły 28% i 33% - odpowiednio – dla chemioterapii i chemioterapii skojarzonej z trastuzumabem [3]. W metaanalizie obejmującej ponad 11 tysięcy chorych na raka piersi poddawanych leczeniu neoadiuwantowemu wykazano znamienny wzrost odsetka pCR w wyniku zastosowania chemioterapii z trastuzumabem (31-50%) w porównaniu do samej chemioterapii (18-30%) w przypadku raka piersi z dodatnim stanem HER2 [4]. Badanie to jednocześnie wykazało silny związek między pCR i rokowaniem w przypadku stosowania trastuzumabu w leczeniu neoadiuwantowym u chorych na HER2-dodatniego hormononiezależnego raka piersi (EFS HR=0,15 95%CI 0,09-0,27; OS HR=0,08 95%CI 0,03-0,22).

Leczenie przedoperacyjne HER2-dodatniego raka piersi

Ulegający nadekspresji w komórkach raka piersi receptor HER2, jest jednym z kluczowych mechanizmów odpowiedzialnych za wysoką agresywność nowotworu, stanowiąc jednocześnie krytyczny cel terapeutyczny. W 1998 roku trastuzumab (przeciwciało monoklonalne wiążące i unieczynniające receptor HER2) został zarejestrowany w leczeniu chorych na przerzutowego raka piersi, a w 2006 w wskazania rejestracyjne poszerzono o uzupełniające leczenie na podstawie badań, które wykazały znamienną poprawę rokowania chorych [5-7].

Ponad 9 lat temu pojawiły się pierwsze doniesienia na temat efektywności i bezpieczeństwa chemioterapii przedoperacyjnej skojarzonej z trastuzumabem u chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Od tego czasu przeprowadzono kilkanaście kolejnych badań klinicznych oceniających różne schematy chemioterapii neoadjuwantowej zawierającej trastuzumab. W kolejnych latach wraz z pojawianiem się nowych leków o działaniu anty-HER2 aktywnych w przypadku uogólnionego HER2-dodatniego raka piersi (pertuzumab i lapatynib), zaczęto oceniać również możliwość zastosowania kombinacji tych leków w ramach leczenia neoadiuwantowego. Celem takiego kojarzenia leków anty-HER2 było zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi i poprawienie bezpieczeństwa (przede wszystkim zmniejszenie ryzyka kardiotoksyczności) poprzez redukcję intensywności samej chemioterapii wchodzącej w skład leczenia przedoperacyjnego [8-11]. W tabeli 1 zestawiono badania oceniające schematy przedoperacyjne zawierające przeciwciała anty-HER2.

Kojarzenie leków anty-HER2 z antracyklinami

W części badań oceniających rolę trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym, lek ten był stosowany jednocześnie z antracyklinami, pomimo, że takie skojarzenie wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia niewydolności mięśnia sercowego i generalnie nie jest zalecane w leczeniu adiuwantowym oraz paliatywnym. Pomimo tego, w kilku badaniach (np. NOAH, GeparQuinto, ACOSOG Z1041, HannaH lub Cher-Lob) , w których trastuzumab był kojarzony ze schematami zawierającymi antracykliny (łącznie ponad 1 000 chorych) nie zaobserwowano klinicznie istotnego wzrostu ryzyka kardiotoksyczności [12-15]. Nie ulega jednak wątpliwości, że chorzy biorący udział w wymienionych badaniach klinicznych byli objęci bardzo szczegółowym nadzorem kardiologicznym, który nie jest standardem postępowania w rutynowej praktyce klinicznej. W związku z powyższym, równoczesne stosowanie schematów chemioterapii przedoperacyjnej kojarzącej trastuzumab z antracyklinami nie jest rekomendowane.

Jednym z powodów kojarzenia antracyklin z trastuzumabem w ramach leczenia przedoperacyjnego była próba zwiększenia efektywności klasycznych schematów chemioterapii neoadjuwantowej standardowo opartych na antracyklinach i taksoidach. Zgodnie z założeniami badaczy, stosowanie trastuzumabu przy wszystkich cyklach chemioterapii przedoperacyjnej powinno było być bardziej skuteczne niż stosowanie tego leku tylko w okresie stosowania taksoidów. Większość badań nad leczeniem przedoperacyjnym chorych na HER2-dodatniego raka piersi nie pozwalała jednak na wyciągnięcie wniosków odnośnie rzeczywistych korzyści płynących z jednoczasowego stosowania trastuzumabu i antarcyklin, bowiem nie porównywały one równolegle dwóch schematów administrowania trastuzumabu. W badaniu III fazy ACOSOG Z1041, 282 chorych na wyjściowo operacyjnego HER2-dodatniego raka piersi, losowo przydzielano w stosunku 1:1 do ramienia sekwencyjnego otrzymującego schemat 4xFEC 🡪 12xPXL 80 mg/m2 + trastuzumab lub do ramienia jednoczasowego ze schematem 12xPXL+trastuzumab 🡪 4xFEC+trastuzumab. W badaniu tym nie zaobserwowano znamiennych różnicy w zakresie odsetków pCR (pierwszorzędowy punkt końcowy) między ramionami badania – pCR odnotowano u 56,5% chorych w ramieniu sekwencyjnym i u 54,2% w ramieniu jednoczasowym (OR=0,90; 95%CI 0,55-1,49). Pogorszenie funkcji lewej komory w stopniu nasilenia G1-4, oraz G3-4 według WHO CTC obserwowano odpowiednio u 3,6% i 0% chorych w ramieniu sekwencyjnym oraz 8,4% i 0,7% w ramieniu jednoczasowym [13]. W 3-ramiennym badaniu II fazy TRYPHAENA w dwóch ramionach porównywano jednoczasowe lub sekwencyjne stosowanie schematu FEC ze skojarzeniem pertuzumabu i trastuzumabu (FEC+trastuzumab+pertuzumab —> docetaksel + trastuzumab+pertuzumab vs FEC —> docetaksel+trastuzumab+pertuzumab)[11]. W badaniu tym, odsetki pCR wynosiły odpowiednio 51% w ramieniu jednoczasowym i 45% w ramieniu sekwencyjnym, ale ryzyko gorączki neutropenicznej było wyraźnie wyższe w ramieniu jednoczasowym niż sekwencyjnym (18% vs 9%) przy porównywalnej kardiotoksyczności.

Optymalne możliwości kojarzenia pertuzumabu z trastuzumabem z chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym.

W porównaniu do ilości badań klinicznych nad rolą trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym chorych na HER2-dodatniego raka piersi, liczba badań nad skojarzeniem trastuzumabu z pertuzumabem jest wielokrotnie mniejsza. Wiele wczesnych badań nad trastuzumabem dotyczyło możliwości redukcji intensywności chemioterapii poprzez rezygnację z antracyklin. Do badania przeprowadzonego przez Hurley J i wsp. zakwalifikowano 48 chorych na miejscowo zaawansowanego lub zapalnego HER2-dodatniego raka piersi. Leczenie przedoperacyjne stosowane przez 12 tygodni (docetaksel 70 mg/m2 d. 1 + cisplatyna 70 mg/m2 d. 1 + trastuzumab w dawce tygodniowej – łącznie 4 kursy) doprowadziło do całkowitej odpowiedzi patologicznej u 23% chorych [16]. W kolejnym badaniu oceniano aktywność skojarzenia karboplatyny w dawce dla AUC6+paklitakselu 80 mg/m2 i trastuzumabu w dawce tygodniowej w trakcie 12-tygodniowego leczenia przedoperacyjnego u chorych na operacyjnego (większość chorych) HER2-dodatniego raka piersi. Całkowite odpowiedzi patologiczne obserwowano u zaskakująco wysokiego odsetka chorych (76%) chorych, co mogło być konsekwencją kwalifikacji do badania chorych z małymi guzami [17]. Do kolejnego badania II fazy nad chemioterapią neoadiuwantową niezawierającą antracyklin włączono 56 chorych na HER2-dodatniego raka piersi (IIB-IIIC), które losowo przydzielono do dwóch schematów chemioterapii przedoperacyjnej opartych na skojarzeniu trastuzumabu, karboplatyny i paklitakselu (PXL 175 mg/m2 + karboplatyna AUC6 + trastuzumab w schemacie 3-tygodniowym – łącznie 4 kursy lub PXL 80 mg/m2 d 1,8,15 + karboplatyna AUC2 d 1,8,15 + trastuzumab w schemacie tygodniowym – łącznie 4 kursy). W ramieniu z chemioterapią w schemacie cotygodniowym zaobserwowano znamienne zwiększenie odsetka pCR z 40,7% do 69% (HR=0,3; 95%CI 0,1-0,9), które było szczególnie zaznaczone w przypadku chorych na hormonozależnego i HER2-dodatniego raka piersi - 67% vs 21% (71% vs 62% w przypadku braku ekspresji ER/PR) [18]. W obu ramionach obserwowano podobny odsetek działań niepożądanych.

Kluczowe badanie dotyczące roli pertuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym (badanie II fazy NeoSphere) [10] dopuszczało nawet całkowitą rezygnację z chemioterapii przed operacją. W badaniu tym 417 chorych na HER2-dodatniego raka piersi przydzielano losowo do leczenia przedoperacyjnego według schematów – (i) 4x docetaksel+trastuzumab, (ii) 4x docetaksel+trastuzumab+pertuzumab, (iii) 4x trastuzumab+pertuzumab, (iv) 4x docetaksel+pertuzumab. Po leczeniu operacyjnym, wszystkie chore otrzymywały leczenie uzupełniające oparte o antracykliny w skojarzeniu z trastuzumabem do 12 miesięcy, a chorzy w ramieniu bez chemioterapii otrzymywali po operacji także docetaksel. W badaniu NeoSphere wykazano najwyższy odsetek pCR w ramieniu otrzymującym schemat 3-lekowy (docetaksel+trastuzumab+pertuzumab) – 46%, w porównaniu do 29% (docetaksel+trastuzumab), 24% (docetaksel+pertuzumab) i 17% (pertuzumab+trastuzumab). W badaniu tym wykazano również brak dodatkowej toksyczności związanej z dodatkiem pertuzumabu.

We wspomnianym już wcześniej badaniu TRYPHAENA, poza schematami zawierającymi antracykliny, oceniano również skuteczność i bezpieczeństwo schematu złożonego z docetakselu, karboplatyny i trastuzumab oraz pertuzumabu (TCHP). W ramieniu tym osiągnięto bardzo wysoki odsetek pCR sięgający 64% kosztem działań niepożądanych takich jak gorączka neutropeniczna (17% chorych), biegunka G3 (12%), niedokrwistość G3 (17%), trombocytopenia (12%).

W badaniu III fazy KRISTINE porównującym w leczeniu przedoperacyjnym schemat eksperymentalny złożony z trastuzumabu emtazyna (T-DM1) i pertuzumabu wobec TCHP, w ramieniu otrzymującym schemat TCHP (221 chorych) potwierdzono wysoki odsetek pCR wynoszący 55,7% (44,4% w ramieniu eksperymentalnym) [26].

Schematy chemioterapii przedoperacyjnej w HER2-dodatnim raku piersi

Trastuzumab s.c. – 600 mg s.c. Dawkowanie co 3 tygodnie

Trastuzumab i.v. – 8 mg/kg (pierwsza dawka nasycająca) następnie 6 mg/kg i.v. Dawkowanie co 3 tygodnie

Pertuzumab – 420 mg i.v. Dawkowanie co 3 tygodnie.

AC 🡪 PTP:

4 cykle – Doksorubicyna 60 mg/m2 i.v. + Cyklofosfamid 600 mg/m2 i.v. d. 1 co 3 tygodnie, następnie Paklitaksel 80 mg/m2 i.v. d. 1 co tydzień przez 12 tygodni + Trastuzumab\*+Pertuzumab\*\*

Po operacji należy kontynuować Trastuzumab łącznie do roku.

AC 🡪 DTP:

4 cykle – Doksorubicyna 60 mg/m2 i.v. + Cyklofosfamid 600 mg/m2 i.v. d. 1 co 3 tygodnie, następnie

4 cykle – Docetaksel 100\* mg/m2 i.v. d. 1 co 3 tyg. + Trastuzumab\*+Pertuzumab\*\*.

Po operacji należy kontynuować Trastuzumab łącznie do roku.

EC 🡪 DTP:

4 cykle – Epirubicyna 90 mg/m2 i.v. + Cyklofosfamid 600 mg/m2 i.v. d. 1 co 3 tygodnie,

następnie

4 cykle – Docetaksel 100\* mg/m2 i.v. d. 1 co 3 tyg. + Trastuzumab\*+Pertuzumab\*\*.

Po operacji należy kontynuować Trastuzumab łącznie do roku.

EC 🡪 PTP:

Epirubicyna 75 mg/m2 i.v. + Cyklofosfamid 500 mg/m2 i.v. d. 1 co 3 tygodnie,

następnie

Paklitaksel 80 mg/m2 i.v. co tydzień przez 12 tygodni + Trastuzumab\*+Pertuzumab\*\*.

Po operacji należy kontynuować Trastuzumab łącznie do roku.

TCHP

6 cykli – Docetaksel 75 mg/m2 i.v. + Karboplatyna 6AUC i.v. + Trastuzumab\*+ Pertuzumab\*\*.

Po operacji należy kontynuować Trastuzumab łącznie do roku.

PCHP\*\*\*

4 cykle – Paklitaksel 80 mg/m2 i.v. d. 1,8,15 + Karboplatyna 2AUC i.v. d 1,8,15, równolegle Trastuzumab\*+Pertuzumab\*\*.

Po operacji należy kontynuować Trastuzumab łącznie do roku.

\* Rekomendowaną dawką docetakselu w skojarzeniu z trastuzumabem jest 100 mg/m2. W badaniach klinicznych nad leczeniem neoadiuwantowym w HER2-dodatnim raku piersi dopuszczano stosowanie docetakselu w dawkach 75-100 mg/m2 i.v. Należy jednak pamiętać, że, w oparciu o badanie E1199, w leczeniu uzupełniającym dawką równoważną dla 12 cykli paklitakselu 80 mg/m2 co tydzień są 4 cykle docetakselu w dawce 100 mg/m2 co 3 tygodnie [19].

Podsumowanie

Wprowadzenie leków anty-HER2 zdecydowanie poprawiło efektywność leczenia neoadiuwantowego u chorych HER2-dodatniego raka piersi. Bez istotnego zwiększenia toksyczności, udało się uzyskać znamienne zwiększenie odsetka pCR oraz zwiększyć odsetek chorych poddawanych zabiegom oszczędzającym. Obecne zmiany w zapisie programu lekowego „Leczenie raka piersi” pozwalają wreszcie zaoferować chorym na HER2-dodatniego raka piersi efektywne i bezpieczne leczenie przedoperacyjne zgodne z międzynarodowymi standardami w przypadku miejscowego zaawansowania (cecha N+) lub planowanego leczenia oszczędzającego u chorych z guzem o średnicy >2 cm. Stosując leczenie przedoperacyjne u chorych na HER2-dodatniego raka piersi, należy pamiętać, że zastosowanie trastuzumabu nie jest jedynym warunkiem uzyskania oczekiwanych korzyści klinicznych. Maksymalną efektywność leczenia neoadiuwantowego gwarantuje zastosowanie optymalnego skojarzenia chemioterapii z lekami anty-HER2 oraz utrzymanie zaplanowanej wyjściowo intensywności dawkowania. Należy również mieć świadomość, że skojarzenie trastuzumabu i pertuzumabu z monoterapią docetakselem (jak w badaniu NeoSphere) nie jest rekomendowanym postępowaniem w leczeniu przedoperacyjnym z uwagi na konieczność zastosowania chemioterapii uzupełniającej zawierającej antracykliny. Zastosowanie wyłącznie skojarzenia docetaksel+trastuzumab+pertuzumab nie tylko zmniejsza prawdopodobieństwo uzyskania pCR, ale również uniemożliwia lub znacznie opóźnia pooperacyjne zastosowanie trastuzumabu. W przypadku wątpliwości odnośnie tolerancji planowanego leczenia, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych schematów chemioterapii (np. o mniejszym potencjale kardiotoksycznym – schematy bez antracyklin) lub wiążących się z niższym ryzykiem mielosupresji (schematy cotygodniowe). Podobnie jak w przypadku leczenia uzupełniającego, nieuzasadnione redukcje dawek leków cytotoksycznych (np. u chorych otyłych [20]) są postępowaniem niekorzystnym z punktu widzenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi i rokowania chorych i powinny być rozważane przede wszystkim w przypadku wystąpienia nieakceptowalnej tolerancji leczenia.

Piśmiennictwo

1. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M i wsp. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015;372:724-34
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. Lancet Oncol 2018;19:27-39
3. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W i wsp. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2012;30:1796-804
4. Cortazar P, Zhang L2, Untch M3, Mehta K4, Costantino JP i wsp. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014;384:164-72
5. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T i wsp. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001;344:783-92.
6. Piccart-Gebhart MJ1, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L i wsp. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353:1659-72.
7. Romond EH1, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE i wsp. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353:1673-84.
8. Robidoux A, Tang G, Rastogi P i wsp. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): and open-label, randomised phase 3 trial. Lance Oncol 2013;14:1183-92
9. Carey LA, Berry DA, Cirrincione CT, Barry WT, Pitcher BN, Harris LN i wsp. Molecular Heterogeneity and Response to Neoadjuvant Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Targeting in CALGB 40601, a Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Trastuzumab With or Without Lapatinib. J Clin Oncol. 2016;34:542-9.
10. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC i wsp. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13:25-32
11. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R i wsp. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol. 2013;24:2278-84
12. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A i wsp. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet. 2010;375:377-84
13. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM i wsp. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14:1317-25
14. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, Pienkowski T i wsp. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol. 2012;13:869-78.
15. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, Cagossi K, Bisagni G, Sarti S i wsp. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. J Clin Oncol. 2012;30:1989-95
16. Hurley J, Doliny P, Reis I, Silva O, Gomez-Fernandez C i wsp. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2006;24:1831-8.
17. Sikov WM, Dizon DS, Strenger R, Legare RD, Theall KP i wsp. Frequent pathologic complete responses in aggressive stages II to III breast cancers with every-4-week carboplatin and weekly paclitaxel with or without trastuzumab: a Brown University Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2009;27:4693-700
18. Yu KD, Liu GY, Chen CM, Li JW, Wu J, Lu JS, Shen ZZ, Shao ZM. Weekly paclitaxel/carboplatin/trastuzumab therapy improves pathologic complete remission in aggressive HER2-positive breast cancers, especially in luminal-B subtype, compared with a once-every-3-weeks schedule. Oncologist. 2013;18:511-7
19. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA i wsp. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. J Clin Oncol. 2015;33:2353-60
20. Wysocki PJ, Potemski P, Litwiniuk M, Wełnicka-Jaśkiewicz M i wsp. Dawkowanie chemioterapii u otyłych chorych. Aktualne stanowisko Komisji Inicjatyw Klinicznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Onkol Prakt Klin 2012;6:234-237
21. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, Booser DJ, Ibrahim NK i wsp. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. Clin Cancer Res. 2002;8:1073-9
22. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E i wsp. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2012;379:633-40
23. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M i wsp. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13:135-44.
24. Pierga JY, Delaloge S, Espié M, Brain E, Sigal-Zafrani B i wsp. A multicenter randomized phase II study of sequential epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status, as primary chemotherapy for localized invasive breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2010;122:429-37
25. Alba E, Albanell J, de la Haba J, Barnadas A, Calvo L, Sánchez-Rovira P i wsp. Trastuzumab or lapatinib with standard chemotherapy for HER2-positive breast cancer: results from the GEICAM/2006-14 trial. Br J Cancer. 2014;110:1139-47.
26. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS i wsp. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19:115-126

Tabela 1. Zestawienie badań klinicznych oceniających trastuzumab w leczeniu neoadjuwantowym. P-Paklitaksel, T-Trastuzumab, A-Doksorubicyna, C-Cyklofosfamid, D-Docetaksel (D75 – 75 mg/m2 q3w, D100 – 100 mg/m2 q3w, D75/100 – możliwość eskalacji dawki), E-Epirubicyna, F-5-Fluorouracyl, K-Karboplatyna, M-Metotreksat, PER-Pertuzumab

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Nazwa badania | Liczba  chorych | Leki | pCR | Ref. |
| MDACC | 23 | 4xP+T 🡪 4xFEC+T | 65% | 20 |
| NOAH | 117 | 3xAP+T 🡪 3xP+T 🡪 3xCMF+T | 38% | 11 |
| NeoALLTO | 149 | T 🡪 T+12xP | 28% | 21 |
| HannaH | 299 | 4xD75+T 🡪 4xFEC+T | 34% | 13 |
| GeparQuinto | 309 | 4xEC+T 🡪 4xD100+T | 30% | 22 |
| ACOSOG Z1041 | 140 | 4xFEC 🡪 12xP+T | 48% | 12 |
|  | 142 | 12xP+T 🡪 4xFEC+T | 47% |
| NSABP B-41 | 181 | 4xAC 🡪 4xP+T | 49% | 7 |
| REMAGUS 2 | 62 | 4xEC 🡪 4xD100+T | 26% | 23 |
| GEICAM/2006-14 | 50 | 4xEC 🡪 4xD100+T | 48% | 24 |
| CHER-LOB | 36 | 12xP+T 🡪 4xFEC+T | 25% | 14 |
| PCH | 29 | 12xP+K+T | 69% | 17 |
| NeoSphere | 107 | 4x D(75/100)+T | 29% | 10 |
|  | 107 | 4x D(75/100)+PER+T | 46% |  |
|  | 107 | 4x PER+T | 17% |  |
|  | 96 | 4x D(75/100)+PER | 24% |  |
| TRYPHAENA | 72 | 3xFEC+PER+T —> 3xDXL(75/100)+PER+T | 61% | 11 |
|  | 75 | 3xFEC —> 3xDXL(75/100)+PER+T | 57% |  |
|  | 76 | 6xD75+K+T+PER (TCHP) | 66% |  |
| KRISTINE | 221 | 6xD75+K+T+PER (TCHP) | 56% | 26 |
|  | 223 | T-DM1+PER | 44% |  |