

Piotr J. Wysocki¹, Maciej Krzakowski²

¹Katedra i Klinika Onkologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Miejsce trastuzumabu w chemioterapii neoadiuwantowej HER2-dodatniego raka piersi w kontekście aktualnie obowiązującego programu lekowego

Trastuzumab-based neoadjuvant chemotherapy in HER-positive breast cancer according to current reimbursement policy of Polish National Health Fund

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr J. Wysocki
Katedra i Klinika Onkologii,
Collegium Medicum Uniwersytetu
Jagiellońskiego w Krakowie

STRESZCZENIE

Od wielu lat, zgodnie z międzynarodowymi rekomendacjami, standardem leczenia przedoperacyjnego HER2-dodatniego raka piersi jest stosowanie chemioterapii skojarzonej z trastuzumabem. Wśród schematów chemioterapii przedoperacyjnej stosowanych w tej sytuacji klinicznej można wyróżnić dwie podstawowe grupy — schematy zawierające antracykliny oraz schematy bez antracyklin, charakteryzujące się podobną aktywnością i odmiennym profilem toksyczności. Jednoczesne stosowanie trastuzumabu z antracyklinami nie jest rekomendowane i trastuzumab powinien być zastosowany dopiero po zakończeniu etapu leczenia zawierającego antracykliny. W niniejszym artykule podsumowano dane dotyczące aktywności i bezpieczeństwa leczenia przedoperacyjnego HER2-dodatniego raka piersi, które zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami programu lekowego NFZ powinno być oparte na trastuzumabie.

Słowa kluczowe: HER2-dodatni rak piersi, trastuzumab, herceptyna, neoadiuwant, leczenie przedoperacyjne

ABSTRACT

For several years already, according to international guidelines, neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer have been based on combination of trastuzumab with cytotoxic agents. There are two groups of trastuzumab-based protocols — anthracycline-containing and non-anthracycline-based, with similar activity but different safety profiles. Simultaneous administration of trastuzumab and anthracyclines is not recommended, and trastuzumab should be given following completion of anthracycline-based stage of neoadjuvant treatment. The current article aims to summarize available data on activity and safety of trastuzumab-based neoadjuvant treatment in HER2-positive breast cancer patients, with respect to current reimbursement policy of the National Health Fund.

Key words: HER2-positive breast cancer, trastuzumab, herceptin, neoadjuvant treatment

Copyright © 2016 Via Medica
ISSN 2450-1646

Wstęp

W opublikowanym przez Ministerstwo Zdrowia 1 lipca br. obwieszczeniu w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych umieszczono zapisy zaktualizowanego programu lekowego „Leczenie raka piersi”. Najważniejsze zmiany dotyczą poszerzenia możliwości leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi zarówno na etapie choroby uogólnionej

(dostępność pertuzumabu w ramach chemioterapii skojarzonej), jak i wczesnego raka piersi (trastuzumab w formie iniekcji podskórnych w ramach chemioterapii przedoperacyjnej). Obie ww. modyfikacje programu lekowego stanowią długo oczekiwaną, jakościową zmianę w zakresie możliwości leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi. W odróżnieniu od pertuzumabu, który jest stosowany w ramach paliatywnego leczenia systemowego zgodnie ze zdefiniowanym na podstawie badania CLEOPATRA schematem chemioterapii [1],

optymalny schemat stosowania trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym jest nadal przedmiotem dyskusji. Pytania dotyczą przede wszystkim zasadności, możliwości i sposobu kojarzenia trastuzumabu z antracyklinami w leczeniu przedoperacyjnym pod względem efektywności i bezpieczeństwa terapii. Niniejszy artykuł stanowi podsumowanie dotychczasowej wiedzy dotyczącej stosowania trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym, ze szczególnym uwzględnieniem możliwości wykorzystania tego leku w praktyce klinicznej w Polsce.

Rola leczenia przedoperacyjnego

Leczenie przedoperacyjne stanowi jedną z opcji postępowania u chorych na wczesnego raka piersi. Pomimo przeprowadzenia wielu 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 leczenia chirurgicznego 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 leczenia oszczędzającego w przypadku nowotworu pierwotnie operacyjnego guza (T2 N0–1 M0) do wielkości pozwalającej na przeprowadzenie zabiegu oszczędzającego. Chociaż chemioterapia przedoperacyjna pozwala na zwiększenie odsetka zabiegów oszczędzających (z 7% do 12%), u wielu chorych niezależnie od odpowiedzi na leczenie systemowe nie można zastosować takiego postępowania z powodu obecności obiektywnych przeciwwskazań. Dodatkowe korzyści płynące z zastosowania chemioterapii przedoperacyjnej polegają na wczesnym zastosowaniu postępowania systemowego oraz uzyskaniu informacji dotyczących efektu przeciwnowotworowego zastosowanego leczenia systemowego ocenianego w materiale pooperacyjnym.

Całkowita odpowiedź patologiczna

We współczesnych badaniach klinicznych oceniających różne strategie chemioterapii przedoperacyjnej najczęstszym, pierwszorzędowym punktem końcowym jest odsetek całkowitych odpowiedzi patologicznych (pCR, *pathological complete response*). Niestety przez lata parametr pCR nie był wystandaryzowany i do tej pory różne grupy badawcze w różny sposób go definiowały — w niektórych badaniach oceniano tylko guz piersi, w innych również węzły chłonne, niekiedy pCR można było rozpoznać nawet w przypadku obecności

raka przedinwazyjnego lub pojedynczych ognisk raka inwazyjnego [2]. Różnice w definicji całkowitej odpowiedzi patologicznej 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 jest uzależniona przede wszystkim od podtypu 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 potrójnie ujemnego) [2]. Na podstawie m.in. zbiorczej analizy badań *German Breast Group* (GBG) wiadomo, że u chorych, u których pod wpływem chemioterapii przedoperacyjnej uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną (ypT0 ypN0), rokowanie jest bardzo dobre, zarówno w zakresie czasu przeżycia wolnego od choroby (HR = 4,04, $p < 0,001$) jak 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 podtypu 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 podtypu HER2-dodatniego [bez ekspresji receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR)] odsetki pCR wynosiły 28% i 33% dla, odpowiednio, chemioterapii i chemioterapii skojarzonej z trastuzumabem [2]. W metaanalizie obejmującej ponad 11 tys. chorych na raka piersi poddawanych leczeniu neoadiuwantowemu wykazano znamienny wzrost odsetka pCR w wyniku zastosowania chemioterapii z trastuzumabem (31–50%) w porównaniu z samą chemioterapią (18–30%) w przypadku raka piersi z nadekspresją HER2 [3]. W badaniu tym jednocześnie wykazano silny związek pomiędzy pCR a rokowaniem w przypadku stosowania trastuzumabu w leczeniu neoadiuwantowym HER2-dodatniego hormononiezależnego raka piersi (przeżycie wolne od zdarzeń HR = 0,15; 95% CI 0,09–0,27; całkowity czas przeżycia: 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 tego nowotworu, stanowiąc jednocześnie krytyczny cel te-

Tabela 1. Zestawienie badań klinicznych oceniających trastuzumab w leczeniu neoadiuwantowym

Nazwa	Liczba chorych	Leki	pCR	Kardiotoksyczność	Ref.
MDACC	23	4 × P + T → 4 × FEC + T	65%	↓ LVEF (mediana) 65% → 60%	20
NOAH	117	3 × AP + T → 3 × P + T → 3 × CMF + T	38%	↓ LVEF G3/4 = 2%	11
NeoALLTO	149	T → T + 12 × P	28%	↓ LVEF G2 = 1/149 (0,6%)	21
HannaH	299	4 × DXL75 + T → 4 × FEC + T	34%	Powikłania kardiologiczne ≥ G3 = 1,0% (i.v.) i 1,7% (s.c.)	13
GeparQuinto	309	4 × EC + T → 4 × D100 + T	30%	Niewydolność serca G1–4 = 0,3% ↓ LVEF ≥ G2 = 1,4%	22
ACOSOG Z1041	140	4 × FEC → 12 × P + T	48%	↓ LVEF G1–4 = 3,6%; G ≥ 3 = 0%	12
	142	12 × P + T → 4 × FEC + T	47%	↓ LVEF G1–4 = 8,4%; G ≥ 3 = 0,7%	
NSABP B-41	181	4 × AC → 4 × P + T	49%	↓ LVEF G1–4 = 14%; G ≥ 3 = 6%	7
REMACUS 2	62	4 × EC → 4 × D100 + T	26%	↓ LVEF G2 = 1,6%	23
GEICAM/2006-14	50	4 × EC → 4 × D100 + T	48%	↓ LVEF G1–4 = 4%; G ≥ 3 = 0%	24
CHER-LOB	36	12 × P + T → 4 × FEC + T	25%	↓ LVEF G1–4 = 2,5%; G ≥ 3 = 0%	14
PCH	29	12 × P + K + T	69%	Brak danych	17

pCR (*pathological complete response*) — całkowite odpowiedzi patologiczne; P — paklitaksel; T — trastuzumab; A — dokсорubicyna; E — epirubicyna; C — cyklofosfamid; F — 5-fluorouracyl; M — metotreksat; K — karboplatyna; ↓ LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — spadek frakcji wyrzutowej lewej komory serca

rapeutyczny. W 1998 roku trastuzumab (przeciwciała monoklonalne wiążące i unieczynnijające receptor HER2) został zarejestrowany w leczeniu przerzutowego, a w 2006 roku w leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi na podstawie badań, w których wykazano znamienne poprawę rokowania chorych na ten typ nowotworu [4–7].

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 neoadiuwantowej 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 zarówno zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi, jak i poprawa bezpieczeństwa (przede wszystkim zmniejszenie ryzyka kardiotoksyczności) poprzez redukcję intensywności samej chemioterapii wchodzącej w skład leczenia przedoperacyjnego [8–11]. W Polsce zgodnie z aktualnymi założeniami refundacyjnymi trastuzumab jest jedynym lekiem ukierunkowanym molekularnie, który może być stosowany w leczeniu przedoperacyjnym HER2-dodatniego raka piersi. W tabeli 1 zestawiono badania oceniające schematy przedoperacyjne oparte na trastuzumabie.

Schematy neoadiuwantowe oparte na antracyklinach

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 ani w warunkach leczenia adiuwantowego ani paliatywnego. Pomimo tego w takich badaniach jak NOAH, GeparQuinto, ACOSOG Z1041, HannaH czy Cher-Lob, w których trastuzumab był kojarzony ze schematami zawierającymi antracykliny (łącznie > 1 tys. chorych), nie zaobserwowano klinicznie istotnego wzrostu ryzyka kardiotoksyczności [12–15]. Nie ulega jednak wątpliwości, że chorzy biorący udział w ww. 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 neoadiuwantowej standardowo opartych na antracyklinach i taksanach. Zgodnie z założeniami badaczy stosowanie trastuzumabu przy wszystkich kursach chemioterapii przedoperacyjnej powinno być bardziej skuteczne niż stosowanie tego leku tylko w okresie stosowania taksanów. Większość badań nad leczeniem przedoperacyjnym HER2-dodatniego raka

piersi nie pozwalała jednak na wyciągnięcie wniosków co do rzeczywistych korzyści płynących z jednoczesowego stosowania trastuzumabu i antracyklin, ponieważ nie porównywano w nich równoległe 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 $4 \times \text{FEC} \rightarrow 12 \times \text{PXL } 80 \text{ mg/m}^2 + \text{trastuzumab}$ lub do ramienia jednoczesowego ze schematem $12 \times \text{PXL} + \text{trastuzumab} \rightarrow 4 \times \text{FEC} + \text{trastuzumab}$. W badaniu nie zaobserwowano znamienych różnic w zakresie odsetków pCR (pierwszorzędowy punkt końcowy) pomiędzy ramionami badania — 56,5% w ramieniu sekwencyjnym i 54,2% w ramieniu jednoczesowym (OR = 0,90; 95% CI 0,55–1,49). Pogorszenie funkcji lewej komory w stopniu nasilenia G1–4 oraz G3–4 według *World Health Organization Common Toxicity Criteria* (WHO CTC) obserwowano odpowiednio u 3,6% i 0% chorych w ramieniu sekwencyjnym oraz 8,4% i 0,7% w ramieniu jednoczesowym [13]. Tym samym badanie ACOSOG Z1041 wskazuje na brak przewagi schematów, w których trastuzumab jest kojarzony jednocześnie z antracyklinami, nad potencjalnie bezpieczniejszymi, z punktu widzenia kardiologicznego, schematami, w których trastuzumab jest elementem drugiego etapu leczenia przedoperacyjnego w skojarzeniu z taksanami.

Schematy neoadiuwantowe bez antracyklin

W badaniu III fazy BCIRG006, w ramach leczenia uzupełniającego chorych na HER2-dodatniego raka piersi, porównywano m.in. skuteczność trastuzumabu stosowanego w ramach schematu zawierającego antracykliny ($4 \times \text{AC} \rightarrow 4 \times \text{DXL } 100 \text{ mg/m}^2 + \text{trastuzumab}$) ze schematem niezawierającym antracyklin ($6 \times \text{TCH}$ — docetaksel + karboplatyna + trastuzumab). W badaniu tym wykazano porównywalną skuteczność obu schematów w odniesieniu do punktów końcowych, takich jak czas przeżycia całkowitego czy czas przeżycia wolny od choroby, przy znamienne większym ryzyku wystąpienia powikłań kardiologicznych u chorych leczonych schematami z antracyklinami [5]. Równoległe z badaniami nad leczeniem pooperacyjnym kilka grup analizowało skuteczność i bezpieczeństwo schematów niezawierających antracyklin w leczeniu neoadiuwantowym HER2-dodatniego raka piersi. Do badania przeprowadzonego przez Hurley i wsp. zakwalifikowano 48 chorych na miejscowo zaawansowanego lub zapalnego HER2-dodatniego raka piersi. Leczenie przedoperacyjne stosowane przez 12 tygodni (docetaksel 70 mg/m^2

d. 1. + cisplatyna 70 mg/m^2 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 AUC6 + paklitakselu $80 \text{ mg/m}^2 + \text{trastuzumab}$ 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%) pacjentek, 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: 1) PXL $175 \text{ mg/m}^2 + \text{karboplatyna AUC6} + \text{trastuzumab}$ w schemacie 3-tygodniowym — łącznie 4 kursy lub 2) PXL 80 mg/m^2 d. 1., 8., 15. + karboplatyna AUC2 d. 1., 8., 15. + trastuzumab w schemacie tygodniowym — łącznie 4 kursy. W ramieniu otrzymującym chemioterapię 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, 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.

Schematy chemioterapii przedoperacyjnej w HER2-dodatnim raku piersi

W większości badań klinicznych ugruntowujących miejsce trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym HER2-dodatniego raka piersi lek ten był podawany w formie dożylniej. Jedynie w ramach badania III fazy HannaH stosowano trastuzumab w formie podskórnej. W badaniu tym trastuzumab podawany w iniekcjach podskórnych okazał się porównywalny z trastuzumabem stosowanym w formie dożylniej w zakresie wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych, m.in. odsetka pCR, przeżycia wolnego od nawrotu i parametrów bezpieczeństwa [14]. W związku z ograniczeniami obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka piersi” w ramach leczenia neoadiuwantowego można stosować jedynie trastuzumab w formie podskórnej. Z tego też powodu w poniższych schematach chemioterapii przedoperacyjnej w HER2-dodatnim raku piersi uwzględniono tylko taką postać trastuzumabu.

AC → PXL + trastuzumab:

4 kursy: 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 600 mg *s.c.* co 3 tygodnie przez 12 tygodni. Po operacji należy kontynuować podawanie trastuzumabu łącznie do roku.

AC → DXL + trastuzumab:

4 kursy: doksorubicyna 60 mg/m² *i.v.* + cyklofosfamid 600 mg/m² *i.v.* d. 1. co 3 tygodnie, następnie 4 kursy: docetaksel 100* mg/m² *i.v.* d. 1. co 3 tygodnie + trastuzumab 600 mg *s.c.* d. 1. co 3 tygodnie. Po operacji należy kontynuować podawanie trastuzumabu łącznie do roku.

EC → DXL + trastuzumab:

4 kursy: epirubicyna 90 mg/m² *i.v.* + cyklofosfamid 600 mg/m² *i.v.* d. 1. co 3 tygodnie, następnie 4 kursy: docetaksel 100* mg/m² *i.v.* d. 1. co 3 tygodnie + trastuzumab 600 mg *s.c.* d. 1. co 3 tygodnie. Po operacji należy kontynuować podawanie trastuzumabu łącznie do roku.

FEC → PXL + trastuzumab:

4 kursy: 5-fluorouracyl 500 mg/m² *i.v.* + 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 600 mg *s.c.* d. 1. co 3 tygodnie przez 12 tygodni. Po operacji należy kontynuować podawanie trastuzumabu łącznie do roku.

TCH:

6 kursów: docetaksel 75 mg/m² *i.v.* + karboplatyna 6AUC *i.v.* + trastuzumab 600 mg *s.c.* d. 1. co 3 tygodnie. Po operacji należy kontynuować podawanie trastuzumabu łącznie do roku.

PCH:

4 kursy: paklitaksel 80 mg/m² *i.v.* d. 1., 8., 15. + karboplatyna 2AUC *i.v.* d. 1., 8., 15., równolegle trastuzumab 600 mg *s.c.* od dnia 1. co 3 tygodnie. Po operacji należy kontynuować podawanie trastuzumabu łącznie do roku.

*Rekomendowaną dawką docetakselu w skojarzeniu z trastuzumabem jest 100 mg/m². W badaniach klinicznych nad leczeniem neoadiuwantowym u chorych na HER2-dodatniego raka piersi dopuszczano stosowanie docetakselu w dawkach 75–100 mg/m² *i.v.* Należy jednak pamiętać, że opierając się na badaniu E1199, w leczeniu uzupełniającym dawką równoważną dla 12 kursów paklitakselu 80 mg/m² co tydzień są 4 kursy docetakselu w dawce 100 mg/m² co 3 tygodnie [19].

Podsumowanie

Wprowadzenie trastuzumabu zdecydowanie poprawiło efektywność leczenia neoadiuwantowego chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Bez istotnego zwiększenia toksyczności udało się uzyskać znamienne zwiększenie odsetka całkowitych odpowiedzi patologicznych oraz zwiększyć odsetek chorych poddawanych zabiegom oszczędzającym. Niestety przez wiele lat lek ten nie był dostępny w ramach leczenia przedoperacyjnego dla polskich chorych. Obecne zmiany w zapisie programu lekowego „Leczenie raka piersi” pozwalają wreszcie zaoferować chorym na HER2-dodatniego raka piersi naprawdę efektywne i bezpieczne leczenie przedoperacyjne w przypadku miejscowego zaawansowania lub planowanego leczenia oszczędzającego przy średnicy guza powyżej 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 trastuzumabem oraz utrzymanie zaplanowanej wyjściowo intensywności dawkowania. W przypadku wątpliwości co do 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 dawki leków cytotoksycznych (np. u chorych otyłych [20]) jest postępowaniem niekorzystnym z punktu widzenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi i rokowania chorych i powinno być rozważane przede wszystkim w przypadku złej tolerancji leczenia.

Piśmiennictwo

- Swain S.M., Baselga J., Kim S.B. i wsp. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 724–734.
- von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U. 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: 1796–1804.
- Cortazar P., Zhang L., Untch M. i wsp. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164–172.
- 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.
- Slamon D., Eiermann W., Robert N. i wsp. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1273–1283.
- Piccari-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.
- Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. i wsp. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1673–1684.

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. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1183–1192.
9. Carey L.A., Berry D.A., Cirincione C.T. 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: 542–549.
10. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. 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. 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: 2278–2284.
12. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377–384.
13. Buzdar A.U., Suman V.J., Meric-Bernstam F. 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: 1317–1325.
14. Ismael G., Hegg R., Muehlbauer S. 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: 869–878.
15. Guarneri V., Frassoldati A., Bottini A. 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: 1989–1995.
16. Hurley J., Dolny P., Reis I. i wsp. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1831–1838.
17. Sikov W.M., Dizon D.S., Strenger R. 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: 4693–4700.
18. Yu K.D., Liu G.Y., Chen C.M. i wsp. 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: 511–517.
19. Sparano J.A., Zhao F., Martino S. 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: 2353–2360.
20. Wysocki P.J., Potemski P., Litwiniuk M. i wsp. Dawkowanie chemioterapii u otlych chorych. Aktualne stanowisko Komisji Inicjatyw Klinicznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. *Onkol. Prakt. Klin.* 2012; 6: 234–237.
21. Buzdar A.U., Singletary S.E., Valero V. 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: 1073–1079.
22. Baselga J., Bradbury I., Eidtmann H. i wsp. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 633–640.
23. Untch M., Loibl S., Bischoff J. 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: 135–144.
24. Pierga J.Y., Delaloge S., Espié M. 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: 429–437.
25. Alba E., Albanell J., de la Haba J. 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: 1139–1147.