

Piotr J. Wysocki¹, Maciej Krzakowski²

¹Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

²Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Leczenie przedoperacyjne HER2-dodatniego raka piersi

Preoperative treatment of HER2-positive breast cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Wysocki PJ, Krzakowski M. Preoperative treatment of HER2-positive breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0002.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki
 Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński
 — *Collegium Medicum*, Kraków
 e-mail: piotr.wysocki@uj.edu.pl

STRESZCZENIE

Chemioterapia przedoperacyjna jest coraz chętniej stosowana w leczeniu chorych na wczesnego i miejscowo zaawansowanego raka piersi. Takie postępowanie pozwala nie tylko poprawić warunki dla efektywnego i optymalnie ograniczonego leczenia miejscowego, ale również dostarcza istotnych informacji na temat biologii choroby i jej wrażliwości na leczenie systemowe. Informacje te z kolei mogą zostać wykorzystane w doborze optymalnego leczenia uzupełniającego. Możliwość stosowania w leczeniu przedoperacyjnym dwóch leków ukierunkowanych na receptor HER2 (pertuzumabu i trastuzumabu) zdecydowanie podnosi efektywność leczenia przedoperacyjnego. Wyraźnie zwiększony odsetek chorych uzyskujących całkowitą odpowiedź patomorfologiczną wskazuje na duży potencjał tej strategii w poprawie rokowania chorych. Niniejsze opracowanie stanowi podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej wykorzystania pertuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym HER2-dodatniego raka piersi oraz zawiera wskazówki optymalnego wykorzystania dostępnych, refundowanych opcji terapeutycznych w tym nowotworze.

Słowa kluczowe: leczenie neoadiuwantowe, chemioterapia przedoperacyjna, HER2-dodatni, pertuzumab, trastuzumab, rak piersi

ABSTRACT

Preoperative chemotherapy is more and more frequently used in the treatment of localized and locally-advanced breast cancer. This approach not only creates optimal conditions for organ-sparing surgery but also provides us with valuable information on the biology and chemosensitivity of cancer. This data is then crucial for the choice of systemic adjuvant therapy. The availability of two anti-HER2 targeted agents (pertuzumab and trastuzumab) for the neoadjuvant treatment of breast cancer significantly improves the efficacy of this approach. Significantly increased percentage of patients experiencing complete pathological response correlates with improved outcomes. This article is aimed at summarizing current knowledge regarding the role of pertuzumab in neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer and comprises essential guidelines for the optimal use of currently reimbursed therapies in this disease.

Key words: neoadjuvant treatment, preoperative chemotherapy, HER2-positive, pertuzumab, trastuzumab, breast cancer

Wprowadzenie

Po długim okresie oczekiwania, decyzją Ministerstwa Zdrowia z dnia 1 września 2019 roku, refundacją objęto pertuzumab w leczeniu przedoperacyjnym chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego. Wprowadzone zmiany w programie lekowym nie tylko pozwalają 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 na skojarzeniu pertuzumabu i trastuzumabu, w postępowaniu przedoperacyjnym istnieje możliwość zastosowania różnych schematów leczenia opartych na tych lekach. 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. Głównym zadaniem leczenia neoadiuwantowego jest zwiększenie możliwości postępowania 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 (T2 N0–1 M0) do wielkości pozwalającej na przeprowadzenie zabiegu oszczędzającego. Chociaż chemioterapia przedoperacyjna pozwala u wielu chorych na zwiększenie odsetka zabiegów oszczędzających z kilku do kilkunastu procent — 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 z chorymi pierwotnie leczonymi chirurgicznie [2].

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

Całkowita odpowiedź patomorfologiczna

We współczesnych badaniach klinicznych oceniających różne strategie chemioterapii przedoperacyjnej najczęściej wykorzystywanym pierwszorzędnym 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 pCR 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 chemioterapii przedoperacyjnej cechują się bardzo dobrym rokowaniem, co dotyczy czasu przeżycia wolnego od choroby [hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 4,04; $p < 0,001$] i czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) (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 zaobserwowano 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 progesteronowych (PR) odsetki pCR wynosiły 28% i 33% — odpowiednio — dla chemioterapii i chemioterapii skojarzonej z trastuzumabem [3]. W metaanalizie obejmującej ponad 11 000 chorych na raka piersi poddawanych leczeniu neoadiuwantowemu wykazano znamienne wzrost odsetka pCR w wyniku zastosowania chemioterapii z trastuzumabem (31–50%) w porównaniu z samą chemioterapią (18–30%) w przypadku raka piersi z dodatnim stanem HER2 [4]. Badanie to wykazało jednocześnie 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-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 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 unieczynnijające receptor HER2) został zarejestrowany w leczeniu chorych na przerzutowego raka piersi, a w roku 2006 wskazania rejestracyjne poszerzono o leczenie uzupełniające na podstawie badań, które wykazały znamienne 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 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 skojarzeń tych leków w ramach leczenia neoadiuwantowego. Cele takiego kojarzenia leków anty-HER2 obejmowały zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi i poprawienie bezpieczeństwa (przede wszystkim zmniejszenie ryzyka kardiotoxyczności) 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, mimo że takie skojarzenie wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia niewydolności serca i ogólnie nie jest zalecane w leczeniu adiuwantowym oraz paliatywnym. Mimo to w kilku badaniach (np. NOAH, GeparQuinto, ACOSOG Z1041, HannaH lub Cher-Lob), w których trastuzumab był kojarzony ze schematami zawierającymi antracykliny (łącznie ponad 1000 chorych), nie zaobserwowano klinicznie istotnego wzrostu ryzyka kardiotoxyczności [14, 16, 19, 22]. Nie ulega jednak wątpliwości, że chorzy biorący udział w wymienionych badaniach byli objęci bardzo szczegółowym nadzorem kardiologicznym, który nie jest standardem postępowania w rutynowej praktyce klinicznej. W związku z tym 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 taksoidach. Zgodnie z założeniami badaczy stosowanie trastuzumabu przy wszystkich cyklach chemioterapii przedoperacyjnej powinno być bardziej skuteczne niż stosowanie tego leku tylko w okresie podawania taksoidów. Większość badań nad leczeniem przedoperacyjnym chorych na HER2-dodatniego raka piersi nie pozwalała jednak na wyciągnięcie wniosków odnośnie do rzeczywistych korzyści płynących z jednoczesnego stosowania trastuzumabu i antracyklin, nie porównywały one bowiem równoległe dwóch schematów administrowania trastuzumabu. W badaniu III fazy ACOSOG Z1041 282 chorych na wyjściowo operacyjnego HER2-dodatniego raka piersi przydzielano losowo w stosunku 1:1 do ramienia sekwencyjnego otrzymującego schemat 4 × FEC → 12 × PXL 80 mg/m² + trastuzumab lub do ramienia jednoczesowego ze schematem 12 × PXL + trastuzumab → 4 × FEC + trastuzumab. W badaniu tym nie zaobserwowano znamienych różnic w zakresie odsetków pCR (pierwszorządowy punkt końcowy) między ramionami badania — pCR odnotowano u 56,5% chorych w ramieniu sekwencyjnym i u 54,2% w ramieniu jednoczesowym [iloraz szans (OR, *odds ratio*) = 0,90; 95% CI 0,55–1,49]. Pogorszenie funkcji lewej komory w stopniu nasilenia G1–4, oraz G3–4 według WHO CTC zaobserwowano — odpowiednio — u 3,6% i 0% chorych w ramieniu sekwencyjnym oraz 8,4% i 0,7% w ramieniu jednoczesowym [14]. W trójramiennym badaniu II fazy TRYPHAENA w dwóch ramionach porównywano jednoczesowe lub sekwencyjne stosowanie schematu FEC ze skojarzeniem pertuzuma-

Tabela 1. Zestawienie badań klinicznych oceniających trastuzumab w leczeniu neoadiuwantowym. P — paklitaksel, T — trastuzumab, A — doksorubicyna, C — cyklofosfamid, D — docetaksel (D75 — 75 mg/m² co 3 tygodnie, D100 — 100 mg/m² co 3 tygodnie, D75/100 — możliwość eskalacji dawki), E — epirubicyna, F — 5-fluorouracyl, K — karboplatyna, M — metotreksat, PER — pertuzumab

| Nazwa badania | Liczba chorych | Leki | pCR | Piśmiennictwo |
|----------------|----------------|---|-----|---------------|
| MDACC | 23 | 4 × P + T → 4 × FEC + T | 65% | [12] |
| NOAH | 117 | 3 × AP + T → 3 × P + T → 3 × CMF + T | 38% | [11] |
| NeoALLTO | 149 | T → T + 12 × P | 28% | [13] |
| HannaH | 299 | 4 × D75 + T → 4 × FEC + T | 34% | [14] |
| GeparQuinto | 309 | 4 × EC + T → 4 × D100 + T | 30% | [15] |
| ACOSOG Z1041 | 140 | 4 × FEC → 12 × P + T | 48% | [16] |
| | 142 | 12 × P + T → 4 × FEC + T | 47% | |
| NSABP B-41 | 181 | 4 × AC → 4 × P + T | 49% | [7] |
| RETAGUS 2 | 62 | 4 × EC → 4 × D100 + T | 26% | [17] |
| GEICAM/2006-14 | 50 | 4 × EC → 4 × D100 + T | 48% | [18] |
| CHER-LOB | 36 | 12 × P + T → 4 × FEC + T | 25% | [19] |
| PCH | 29 | 12 × P + K + T | 69% | [20] |
| NeoSphere | 107 | 4 × D(75/100) + T | 29% | [10] |
| | 107 | 4 × D(75/100) + PER + T | 46% | |
| | 107 | 4 × PER + T | 17% | |
| | 96 | 4 × D(75/100) + PER | 24% | |
| TRYPHAENA | 72 | 3 × FEC + PER + T → 3 × DXL(75/100) + PER + T | 61% | [11] |
| | 75 | 3 × FEC → 3 × DXL(75/100) + PER + T | 57% | |
| | 76 | 6 × D75 + K + T + PER (TCHP) | 66% | |
| KRISTINE | 221 | 6 × D75 + K + T + PER (TCHP) | 56% | [21] |
| | 223 | T-DM1 + PER | 44% | |

bu i trastuzumabu (FEC + trastuzumab + pertuzumab → docetaksel + trastuzumab + pertuzumab vs. FEC → docetaksel + trastuzumab + pertuzumab) [11]. W badaniu tym odsetki pCR wynosiły 51% w ramieniu jednoczasowym i 45% w ramieniu sekwencyjnym, ale ryzyko gorączki neutropenicznej było wyraźnie wyższe w ramieniu jednoczasowym niż w sekwencyjnym (18% vs. 9%) przy porównywalnej kardiotoxyczności.

Optymalne możliwości kojarzenia pertuzumabu z trastuzumabem z chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym

W porównaniu z liczbą 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 antrycyklin. Do badania,

które przeprowadzili Hurley 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 uzyskania pCR u 23% chorych [23]. W kolejnym badaniu oceniano aktywność skojarzenia karboplatyny w dawce dla AUC 6 + 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 zaobserwowano u zaskakująco wysokiego odsetka chorych (76%), co mogło być konsekwencją kwalifikacji do badania chorych z małymi guzami [20]. Do kolejnego badania II fazy nad chemioterapią neoadiuwantową niezawierającą antrycyklin 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 AUC 6 + trastuzumab

w schemacie 3-tygodniowym — łącznie 4 kursy lub PXL 80 mg/m² d. 1., 8., 15. + karboplatyna AUC 2 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) [24]. W obu ramionach odnotowano podobny odsetek działań niepożądanych.

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

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

W badaniu III fazy KRISTINE oceniającym w leczeniu przedoperacyjnym schemat eksperymentalny złożony z 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) [21].

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 — 840 mg *i.v.* (dawka nasycająca, a następnie 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 podawanie trastuzumabu 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 tygodnie + trastuzumab* + pertuzumab**
Po operacji należy kontynuować podawanie trastuzumabu 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 tygodnie + trastuzumab* + pertuzumab**
Po operacji należy kontynuować podawanie trastuzumabu 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 podawanie trastuzumabu łącznie do roku.

TCHP

6 cykli — docetaksel 75 mg/m² *i.v.* + karboplatyna AUC 6 *i.v.* + trastuzumab* + pertuzumab**
Po operacji należy kontynuować podawanie trastuzumabu łącznie do roku.

PCHP

4 cykle — paklitaksel 80 mg/m² *i.v.* d. 1., 8., 15. + karboplatyna AUC 2 *i.v.* d. 1., 8., 15., równolegle trastuzumab* + pertuzumab**
Po operacji należy kontynuować podawanie trastuzumabu łącznie do roku.

*Trastuzumab — [forma dożylna] 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca), następnie 6 mg/kg *i.v.* — co 3 tygodnie; [forma podskórna] — 600 mg *s.c.* — co 3 tygodnie

**Pertuzumab — 840 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca), następnie 420 mg/kg *i.v.* — co 3 tygodnie

Podsumowanie

Wprowadzenie leków anty-HER2 zdecydowanie poprawiło efektywność leczenia neoadiuwantowego u chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Bez istotnego zwiększenia toksyczności udało się uzyskać znamienne zwiększenie odsetka pCR oraz odsetka 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 ze względu 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 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 dawek leków cytotoksycznych (np. u chorych otyłych [12]) są postępowaniem niekorzystnym z punktu widzenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi oraz rokowania chorych i powinny być rozważane przede wszystkim w przypadku wystąpienia nieakceptowalnej tolerancji leczenia.

Piśmiennictwo

- Swain S, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(8): 724–734, doi: [10.1056/nejmoa1413513](https://doi.org/10.1056/nejmoa1413513).
- 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(1): 27–39, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30777-5), indexed in Pubmed: 29242041.
- von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012; 30(15): 1796–1804, doi: [10.1200/JCO.2011.38.8595](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8595), indexed in Pubmed: 22508812.
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014; 384(9938): 164–172, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344(11): 783–792, doi: [10.1056/NEJM200103153441101](https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101), indexed in Pubmed: 11248153.
- Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353(16): 1659–1672, doi: [10.1056/nejmoa052306](https://doi.org/10.1056/nejmoa052306).
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353(16): 1673–1684, doi: [10.1056/NEJMoa052122](https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122), indexed in Pubmed: 16236738.
- Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(12): 1183–1192, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70411-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70411-X), indexed in Pubmed: 24095300.
- Carey LA, Berry DA, Cirincione CT, et al. 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(6): 542–549, doi: [10.1200/JCO.2015.62.1268](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1268), indexed in Pubmed: 26527775.
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 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(1): 25–32, doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9), indexed in Pubmed: 22153890.
- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. 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(9): 2278–2284, doi: [10.1093/annonc/mdt182](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182), indexed in Pubmed: 23704196.
- Wysocki PJ, Potemski P, Litwiniuk M, et al. Dawkowanie chemioterapii u otyłych chorych. Aktualne stanowisko Komisji Inicjatyw Klinicznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. *Onkol Prakt Klin.* 2012; 6: 234–237.
- Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res.* 2002; 8(5): 1073–1079, indexed in Pubmed: 12006521.
- Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, et al. American College of Surgeons Oncology Group investigators. 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(13): 1317–1325, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70502-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70502-3), indexed in Pubmed: 24239210.
- Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. NeoALTTO Study Team. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2012; 379(9816): 633–640, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)61847-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61847-3), indexed in Pubmed: 22257673.
- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. 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(9712): 377–384, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)61964-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61964-4), indexed in Pubmed: 20113825.
- Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. German Breast Group (GBG), Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie-Breast (AGO-B) Study Group. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(2): 135–144, doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70397-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70397-7), indexed in Pubmed: 22257523.
- Pierga JY, Delaloge S, Espié M, et al. 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(2): 429–437, doi: [10.1007/s10549-010-0939-3](https://doi.org/10.1007/s10549-010-0939-3).
19. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. 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(9): 869–878, doi: [10.1016/S1470-2045\(12\)70329-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70329-7), indexed in Pubmed: [22884505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22884505/).
 20. Sikov WM, Dizon DS, Strenger R, et al. 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(28): 4693–4700, doi: [10.1200/JCO.2008.21.4163](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4163), indexed in Pubmed: [19720916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19720916/).
 21. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. 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(1): 115–126, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30716-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30716-7), indexed in Pubmed: [29175149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29175149/).
 22. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, et al. 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(16): 1989–1995, doi: [10.1200/JCO.2011.39.0823](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.0823), indexed in Pubmed: [22493419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22493419/).
 23. Hurley J, Doliny P, Reis I, et al. 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(12): 1831–1838, doi: [10.1200/JCO.2005.02.8886](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.8886), indexed in Pubmed: [16549824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16549824/).
 24. Yu KD, Liu GY, Chen CM, et al. 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(5): 511–517, doi: [10.1634/theoncologist.2012-0057](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0057), indexed in Pubmed: [23635560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23635560/).
 25. Sparano JA, Zhao F, Martino S, et al. 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(21): 2353–2360, doi: [10.1200/JCO.2015.60.9271](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.9271), indexed in Pubmed: [26077235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26077235/).
 26. Alba E, Albanell J, Haba Jd, et al. Trastuzumab or lapatinib with standard chemotherapy for HER2-positive breast cancer: results from the GEICAM/2006-14 trial. *Br J Cancer.* 2014; 110(5): 1139–1147, doi: [10.1038/bjc.2013.831](https://doi.org/10.1038/bjc.2013.831).