

Tomasz Kubiawski

Oddział Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie

Rola neratynibu w przedłużonej terapii uzupełniającej u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi

Neratinib in extended adjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

 Kubiawski T. Neratinib in extended adjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0013.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

 Dr hab. n. med. Tomasz Kubiawski
 Oddział Onkologii Klinicznej
 Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
 e-mail: tkubiawski@cozl.pl

STRESZCZENIE

Nadekspresja receptora HER2 stwierdzana jest u około 20% chorych na raka piersi i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Zastosowanie chemioterapii oraz terapii celowanych blokujących funkcję receptora HER2 u chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi doprowadziło do uzyskania istotnych korzyści klinicznych. Pomimo to około 25% chorych leczonych pierwotnie trastuzumabem doświadcza nawrotu choroby nowotworowej w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia uzupełniającego. Neratynib jest doustnym, nieodwracalnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej blokującym domenę wewnątrzkomórkową receptora HER1, HER2 i HER4, którego aktywność w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi została potwierdzona w badaniu ExteNET. Jak wykazano, zastosowanie terapii przedłużonej neratynibem po leczeniu uzupełniającym trastuzumabem u chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi prowadziło do 33-procentowej redukcji ryzyka nawrotu choroby inwazyjnej, przy czym większy efekt obserwowano u chorych ER/PgR-dodatnich oraz tych cechujących się zajęciem 4 i więcej węzłów chłonnych.

Słowa kluczowe: neratynib, przedłużona terapia uzupełniająca, wczesny HER2-dodatni rak piersi

ABSTRACT

HER2 overexpression is found in approximately 20% of patients with breast cancer and is associated with an unfavorable prognosis. The use of chemotherapy and targeted therapies blocking HER2 function in patients with early HER2 positive breast cancer has led to significant clinical benefits. Despite this, approximately 25% of patients initially treated with trastuzumab experience recurrence of invasive disease within 5 years of completion of adjuvant treatment. Neratinib is an oral, irreversible, small molecule tyrosine kinase inhibitor blocking the intracellular domain of the HER1, HER2 and HER4 receptor, whose activity in extended anti-HER2 adjuvant treatment in HER2-positive early breast cancer patients has been confirmed in ExteNET trial. It has been shown that the use of extended therapy with neratinib after adjuvant trastuzumab treatment in patients with early HER2-positive breast cancer led to a 33% reduction in the risk of invasive disease recurring, with a greater effect observed in ER/PgR positive patients and those with involvement 4 and more lymph nodes.

Key words: neratinib, extended adjuvant treatment, HER2-positive early breast cancer

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6, 4: 290-295

Wprowadzenie

Dotadni stan receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*) (nadekspresja receptora HER2 lub

amplifikacja genu *HER2*) stwierdzany jest u około 20% chorych na raka piersi i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem [1]. Wprowadzenie leczenia anty-HER2, które polegało początkowo wyłącznie na stosowaniu trastuzumabu i stanowiło uzupełnienie standardowej

chemioterapii lub hormonoterapii, doprowadziło do istotnej poprawy rokowania chorych. U chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego wykorzystanie standardowej chemioterapii adiuwantowej oraz leczenia anty-HER2 stosowanego przez rok prowadzi w obserwacjach 12-letnich do uzyskania bezwzględnych korzyści w zakresie czasu przeżycia wolnego od choroby oraz czasu całkowitego przeżycia wynoszących, odpowiednio, 12% i 9% [2].

Okolo 25% chorych leczonych pierwotnie trastuzumabem doświadcza nawrotu choroby nowotworowej w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia uzupełniającego, co uzasadnia badania nowych koncepcji terapeutycznych, mających na celu zmniejszenie odsetka chorych z nawrotami choroby. Jedną z nich opierała się na przedłużonym stosowaniu trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym. Wyniki uzyskane podczas 11-letniej obserwacji w badaniu HERA wskazują, że 12-miesięczne stosowanie trastuzumabu u chorych na HER2-dodatniego raka piersi prowadzi do istotnego zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby lub zgonu w stosunku do chorych poddanych wyłącznej obserwacji (współczynniki ryzyka wyniosły, odpowiednio, 0,76 oraz 0,74). Wydłużenie adiuwantowego stosowania trastuzumabu do 24 miesięcy nie prowadziło do istotnej poprawy przeżycia wolnego od progresji choroby w odniesieniu do obserwowanego w grupie chorych otrzymujących lek przez 12 miesięcy [3]. Szacowany odsetek objętych badaniem chorych, które przeżywały 10 lat bez progresji choroby, wynosił 63% w grupie poddanej obserwacji po zakończeniu chemioterapii oraz 69% w grupie chorych otrzymujących trastuzumab przez okres 12 lub 24 miesięcy. Brak wpływu leczenia przedłużonego na czas przeżycia wolnego od choroby był niezależny od stanu receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PgR), aczkolwiek liczbowo był on nieznacznie wyższy w grupie chorych z ekspresją ER/PgR. Nie wykazano również wpływu skojarzenia trastuzumabu z lapatynibem (badanie ALTTO) [4] lub bewacyzumabem (badanie BETH) [5] na czas przeżycia wolnego od choroby. Istotnej poprawy w postaci zmniejszenia odsetka chorych doświadczających nawrotu choroby po zakończeniu leczenia adiuwantowego nie przyniosło również wprowadzenie terapii skojarzonej trastuzumabem i pertuzumabem — w badaniu APHINITY stosowanie skojarzenia pertuzumabu i trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym prowadziło do redukcji ryzyka nawrotu choroby o 19% (współczynnik ryzyka 0,81; $p = 0,045$), przy czym 3-letnie przeżycie wolne od nawrotu choroby było udziałem 94,1% chorych otrzymujących pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem oraz 93,2% chorych otrzymujących trastuzumab w skojarzeniu z placebo. Analiza w podgrupach wykazała nieco większą korzyść z zastosowania terapii skojarzonej u chorych z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych (współczynnik ryzyka 0,77) [6].

Zastosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią i hormonoterapią pozostaje wciąż standardem postępowania w leczeniu chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego.

Rola neratynibu w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi

Neratynib jest doustnym, nieodwracalnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej, blokującym domenę wewnątrzkomórkową receptorów HER1, HER2 i HER4, którego aktywność została potwierdzona u chorych na HER2-dodatniego raka piersi w stadium uogólnienia, przy czym korzyści były podobne u chorych wcześniej leczonych i nieleczonych trastuzumabem [7, 8].

Mechanizm działania leku opiera się na kilku wymienionych niżej zjawiskach. Hamowanie autofosforylacji domeny wewnątrzkomórkowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu prowadzi do zahamowania pobudzenia szlaków sygnałowych pośredniczonych przez białko rodziny ERK czy białko Akt [9]. Zahamowanie fosforylacji białka pRb zapobiega uwalnianiu czynnika transkrypcyjnego E2F z kompleksów z białkiem pRb (E2F-pRb). Interakcje białka E2F z promotorowymi sekwencjami regulatorowymi są kluczowe dla aktywacji transkrypcji genów kodujących produkty białkowe determinujące progresję cyklu podziałowego komórki z fazy G1 do fazy S. Wzrost ekspresji białka inhibitorowego p27 prowadzi do zmniejszenia ekspresji cykliny D1 oraz tworzenia kompleksów cykliny D1-cdk 4/6, mających podstawowe znaczenie dla fosforylacji białka pRb, czego wynikiem jest zahamowanie proliferacji komórkowej na granicy faz G1-S [10]. W wyniku działania neratynibu dochodzi również do zmniejszenia ekspresji białka receptorowego HER2 na drodze jego ubiquitynacji i następnej degradacji w proteosomach w przestrzeni cytoplazmatycznej komórki [11].

Zlokalizowanie punktu uchwytu leku w obrębie domeny wewnątrzkomórkowej HER2 jest szczególnie ważne u chorych wykazujących oporność na trastuzumab lub też cechujących się pierwotnym brakiem domeny zewnątrzkomórkowej receptora.

Skuteczność neratynibu w grupie chorych na HER2-dodatniego raka piersi została dość dobrze udokumentowana w odniesieniu do chorych z chorobą miejscowo zaawansowaną lub uogólnioną. Jak wykazano w badaniach fazy I i II, zastosowanie neratynibu u leczonych wcześniej antracyklinami, taksoidami i trastuzumabem prowadziło do uzyskania odpowiedzi obiektywnych u 32% chorych, korzyść kliniczną wynikającą z zastosowanego leczenia odnotowano zaś u 44% chorych [8, 12]. W przypadku chorych leczonych uzupełniająco informacje pochodzą z wieloośrodkowego badania fazy III

z randomizacją, którego celem była ocena skuteczności przedłużonego stosowania uzupełniającego neratynibu po zakończonym leczeniu anty-HER2 u chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Badanie ExteNET w pierwotnym kształcie miało objąć chorych na HER2-dodatniego raka piersi w stopniu zaawansowania klinicznego I–III, u których leczenie okołoperacyjne zakończono przed upływem 2 lat poprzedzających randomizację. Opublikowane w trakcie prowadzonej rekrutacji wyniki innych analiz [13–16] — wskazujących na wysoki odsetek nawrotów choroby nowotworowej obserwowanych pod koniec adiuwantowego leczenia trastuzumabem lub w krótkim czasie po jego zakończeniu — stanowiły podstawę do ograniczenia badania ExteNET do chorych z pierwotnym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych oraz osób, które zakończyły leczenie adiuwantowe trastuzumabem w okresie nie dłuższym niż 12 miesięcy przed randomizacją. Cytowane powyżej prace, zawierające również wyniki analiz przeprowadzonych w grupie chorych bez zajętych węzłów chłonnych, dowiodły natomiast niższego niż pierwotnie zakładano ryzyka nawrotu choroby po zakończonym leczeniu uzupełniającym.

Wraz ze zmianami kryteriów włączenia i wyłączenia z badania zmianom ulegała również definicja zamierzonych punktów końcowych. Ostatecznie za pierwszorzędkowy punkt końcowy przyjęto czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej w populacji chorych objętych badaniem. Analizy statystyczne mające ocenić istotność wpływu 12-miesięcznej terapii neratynibem na pierwszorzędkowy punkt końcowy badania przeprowadzono po 2 latach od zakończenia stosowania badanego leku, nie zaś — jak pierwotnie planowano — po upływie 5 lat. Punktami drugorzędkowymi badania ExteNET były: przeżycie wolne od nawrotu raka przewodowego *in situ*, czas do wystąpienia nawrotu odległego, czas przeżycia wolnego od wystąpienia przerzutów odległych (w tym przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego), czas przeżycia całkowitego oraz bezpieczeństwo leczenia. Badaniem objęto 2840 chorych na HER2-dodatniego raka piersi, przy czym mediana czasu od zakończenia leczenia trastuzumabem do włączenia neratynibu lub placebo była porównywalna i wynosiła, odpowiednio, 4,4 miesiąca oraz 4,6 miesiąca. Również odsetek chorych przed- i pomenopauzalnych był porównywalny w obu ramionach. Leczenie neratynibem w dobowej dawce 240 mg lub stosowanie placebo trwało 12 miesięcy lub do wystąpienia nawrotu choroby, niemożliwych do opanowania objawów toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu. Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano 33-procentową redukcję ryzyka nawrotu choroby w grupie chorych otrzymujących przedłużone leczenie neratynibem w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka 0,67; $p = 0,0091$). Odsetek chorych przeżyjących 2 lata bez nawrotu choroby wynosił 93,9% w ramieniu z neratynibem oraz 91,6% w grupie chorych

otrzymujących placebo. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic między obiema grupami pod względem przeżycia wolnego od rozsiewu choroby oraz czasu od zakończenia leczenia do wystąpienia przerzutów odległych. Odsetek 2-letnich przeżyć wolnych od rozsiewu choroby wynosił 95,1% w grupie chorych otrzymujących neratynib i był nieznacznie większy od obserwowanego w grupie chorych otrzymujących placebo (93,7%). Jak wykazano w analizie podgrup, efekt ten związany był z ekspresją receptorów hormonalnych (współczynnik ryzyka 0,51; $p = 0,0013$). Leczenie uzupełniające neratynibem było również względnie dobrze tolerowane. Najczęstszym objawem związanym z toksycznością prowadzonego leczenia była biegunka, która w 2. lub 3. stopniu nasilenia stwierdzana była, odpowiednio, u 33% i 40% chorych (odsetki były istotnie wyższe od obserwowanych w ramieniu z placebo, odpowiednio, 7% i 2%). Powyższe dane dotyczą chorych, u których w trakcie leczenia nie zastosowano profilaktyki przeciwbiegunkowej. Częstość występowania zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory, śródmiąższowego zapalenia płuc i włóknienia płuc była porównywalna w obu grupach chorych. W grupie chorych otrzymujących neratynib 2-krotnie częściej obserwowano zaburzenie funkcji wątroby (14% wobec 7%), które polegało na zwiększeniu aktywności aminotransferazy alaninowej (odpowiednio, 9% wobec 3%), asparaginowej (odpowiednio, 7% wobec 3%) oraz fosfatazy zasadowej w surowicy krwi (odpowiednio, 2% wobec 1%) [17]. Analiza profilu toksyczności w zależności od czynników stratyfikacyjnych pozostawała w zgodzie z profilem ogólnym. W grupie chorych na HER2-dodatniego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych najczęstszymi powikłaniami w stopniu 3. i wyższym były biegunka (39% wobec 1% w ramieniu z placebo), nudności (1% wobec < 1%) oraz osłabienie (2% wobec < 1%). Wystąpienie tych objawów stanowiło podstawę redukcji dawki neratynibu u 31% chorych, wstrzymania leczenia u 42% chorych lub hospitalizacji u 6% chorych otrzymujących neratynib [18].

Przedstawione powyżej wyniki pochodzące ze wstępnych analiz zostały uzupełnione danymi z obserwacji 5-letnich. Jak przedstawili Martin i wsp. [19] zastosowanie przedłużonego leczenia uzupełniającego neratynibem prowadziło w populacji chorych objętych badaniem do 27-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu choroby ($p = 0,0083$); 5-letni czas przeżycia bez nawrotu choroby inwazyjnej był udziałem 90,2% chorych w ramieniu z neratynibem oraz 87,7% chorych otrzymujących placebo. Inną korzyścią wynikającą z zastosowania neratynibu było zmniejszenie odsetka chorych doświadczających nawrotów odległych (odpowiednio, 6,4% wobec 7,8%) oraz nawrotów miejscowych lub lokoregionalnych (odpowiednio, 0,8% wobec 2,5%). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic między obiema grupami chorych

w zakresie przeżycia wolnego od wystąpienia przerzutów i czasu do wystąpienia uogólnienia choroby. Wystąpienie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym jako pierwszej lokalizacji nawrotu choroby stwierdzono u 1% chorych otrzymujących neratynib oraz 2% chorych otrzymujących placebo. W badaniu wykazano również korzystny wpływ przedłużonego leczenia uzupełniającego neratynibem u chorych z ekspresją receptorów hormonalnych w porównaniu z placebo. Bezwzględna korzyść w zakresie czasu wolnego od choroby inwazyjnej wyniosła 4,5% w obserwacji 2-letniej i 5,1% w obserwacji 5-letniej. Podobną zależność zaobserwowano dla czasu przeżycia wolnego od wystąpienia przerzutów odległych (korzyść bezwzględna w ramieniu z neratynibem w stosunku do chorych otrzymujących placebo wyniosła w obserwacjach 2- i 5-letnich, odpowiednio, 3,2% i 4,7%) [18]. Podobnego efektu wynikającego z zastosowania neratynibu nie odnotowano u chorych bez ekspresji receptorów hormonalnych.

Wspomniana wcześniej zmiana kryteriów włączenia do badania umożliwiła porównanie efektów leczenia w zależności od czasu między zakończeniem podtrzymującego leczenia trastuzumabem i rozpoczęciem terapii neratynibem. Rozpoczęcie terapii neratynibem w okresie krótszym niż 1 rok od zakończenia leczenia anty-HER2 wiąże się z istotnym wpływem na przeżycie wolne od choroby inwazyjnej w odniesieniu do leczenia odroczonego powyżej 1 roku (współczynnik ryzyka, odpowiednio, 0,70 wobec 1,0). Analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała w obserwacji 5-letniej istotnych różnic w porównaniu z tym znanym z wcześniejszych analiz.

Podsumowując, wyniki obserwacji 5-letnich w badaniu ExteNET pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

1. zastosowanie terapii przedłużonej neratynibem po leczeniu uzupełniającym trastuzumabem u chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego prowadzi do 27-procentowej redukcji ryzyka nawrotu choroby inwazyjnej ($p = 0,0083$);
2. korzyść terapeutyczna ze stosowania neratynibu wynika z redukcji częstości nawrotów miejscowych, lokoregionalnych oraz odległych;
3. wpływ na czas całkowitego przeżycia chorych otrzymujących terapię przedłużoną neratynibem pozostaje nieustalony i oczekiwane są wyniki końcowe;
4. efekt przedłużonego stosowania neratynibu jest obserwowany głównie u chorych wykazujących ekspresję receptorów hormonalnych oraz z przerzutami w 4 lub większej liczbie węzłów chłonnych (u chorych niewykazujących ekspresji receptorowej efekt zastosowania neratynibu jest marginalny);
5. głównym objawem toksyczności związanej z leczeniem jest biegunka, która przy wdrożeniu odpowiedniego postępowania profilaktycznego nie wymusza przedwczesnego zakończenia przedłużonej terapii uzupełniającej.

Występowanie efektu terapeutycznego neratynibu głównie u chorych z ekspresją receptorów hormonalnych wynika z wzajemnego powiązania szlaków sygnałowych inicjowanych w obrębie ER i receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu. Jak wykazano, hamowanie funkcji receptora HER2 w wyniku zastosowania leczenia anty-HER2 (trastuzumab, pertuzumab i inne) prowadzi do aktywacji szlaku sygnałowego inicjowanego w obrębie ER, czego następstwem jest rozwój oporności na stosowane terapie oparte na blokowaniu funkcji HER2 [17, 20]. Zastosowanie hormonoterapii mającej na celu blokowanie funkcji ER i pośrednio PgR w komórkach nowotworowych prowadzić będzie również do zwiększenia ekspresji receptora HER2 oraz aktywacji szlaków sygnałowych zależnych od jego pobudzenia [20].

Wyniki badania ExteNET znalazły swoje odzwierciedlenie w zaleceniach wiodących towarzystw onkologicznych. Zgodnie z opublikowanymi w 2019 roku wytycznymi *European Society of Medical Oncology*, dotyczącymi leczenia chorych na raka piersi, przedłużone stosowanie neratynibu można rozważyć u chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby nowotworowej, wykazujących ekspresję ER, u których w leczeniu uzupełniającym nie stosowano podwójnej blokady HER2. Stanowisko to jest efektem niezyskania pochodzących z badań z randomizacją dowodów na skuteczność przedłużonej terapii uzupełniającej neratynibem u chorych otrzymujących w leczeniu uzupełniającym inną niż trastuzumab blokadę HER2. Autorzy zaleceń podkreślają również, że obserwowany korzystny wpływ leczenia na czas wolny od nawrotu choroby ma miejsce niejednokrotnie kosztem wystąpienia nasilonych biegunek [21]. Podobne są brytyjskie wytyczne NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [22], które zalecają rozważenie przedłużonego leczenia uzupełniającego neratynibem w grupie chorych na HER2-dodatniego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, u których zakończono leczenie uzupełniające trastuzumabem lub pomimo zastosowanego leczenia przedoperacyjnego wciąż stwierdzana jest obecność inwazyjnej choroby resztkowej w ognisku pierwotnym bądź regionalnych węzłach chłonnych. Trudno jest jednak obecnie jednoznacznie określić grupę chorych, dla których przedłużone leczenie uzupełniające neratynibem będzie stanowić najlepszą opcję terapeutyczną. Wynika to z kilku przesłanek. Przede wszystkim znacząca grupa chorych na HER2-dodatniego raka piersi otrzymuje w leczeniu okołoperacyjnym trastuzumab i pertuzumab. Wobec braku wyników badań klinicznych z randomizacją niemożliwe jest jednoznaczne określenie wpływu podwójnej blokady HER2 na efekt neratynibu. Przymuszczalnie przedłużone stosowanie neratynibu może stanowić opcję dla chorych bez zajętych węzłów chłonnych, u których nie można zastosować skojarzenia trastuzumabu i pertuzu-

mabu w leczeniu uzupełniającym. Kolejne wątpliwości odnośnie do przedłużonego stosowania neratynibu dotyczą chorych, u których po leczeniu neoadiuwantowym stwierdzono całkowitą remisję patomorfologiczną (nieobecność komórek inwazyjnego raka w materiale z pierwotnego guza i pachowych węzłów chłonnych oraz cech naciekania przez komórki nowotworowe naczyń krwionośnych i limfatycznych; pCR, *pathologic complete remission*). Wspomniana definicja dopuszcza obecność w tkankowym materiale pooperacyjnym resztkowej komponenty raka nieinwazyjnego (na podstawie zaleceń Międzynarodowej Unii Walki z Rakiem — UICC, *Union Internationale contre le cancer* oraz Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka — AJCC, *American Joint Committee on Cancer*). Zgodnie z kryteriami włączenia badanie ExteNET nie obejmowało chorych, u których po leczeniu przedoperacyjnym stwierdzono pCR, dlatego też rola neratynibu w tej grupie chorych jest nieznaną. Przedstawiono jedynie w formie doniesienia plakatoowego wyniki skuteczności neratynibu w grupie chorych HER2-dodatnich z ekspresją receptorów hormonalnych, u których po leczeniu przedoperacyjnym nie uzyskano pCR. Zastosowanie neratynibu w tej grupie chorych wiązało się ze zwiększeniem w obserwacjach 2- i 5-letnich odsetka przeżyć wolnych od choroby, odpowiednio o 5% i 7% [18].

Mniej radykalne w podejściu do przedłużonego leczenia uzupełniającego neratynibem są zalecenia NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), dopuszczające zastosowanie leku nie tylko u chorych na HER2-dodatniego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, którzy zakończyli leczenie uzupełniające trastuzumabem, lecz również w grupie chorych, u których w leczeniu okołoperacyjnym stosowano podwójną blokadę HER2 opartą na trastuzumabie i pertuzumabie. Autorzy tej rekomendacji podkreślają jednak brak dowodów dla wymienionego postępowania, które wynikałyby z wielośrodkowych badań klinicznych z randomizacją.

Jak się obecnie uważa, grupą chorych mogących odnieść największe korzyści z przedłużonego leczenia uzupełniającego neratynibem są chore na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego z ekspresją receptorów hormonalnych, u których uzupełniające stosowanie trastuzumabu zakończono nie później niż 12 miesięcy przed włączeniem neratynibu. Wartość omawianego postępowania jest wciąż nieustalona w grupie chorych otrzymujących w leczeniu okołoperacyjnym podwójną blokadę HER2 oraz u chorych, u których w wyniku zastosowanego leczenia przedoperacyjnego uzyskano pCR.

Piśmiennictwo

- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987; 235(4785): 177–182, doi: [10.1126/science.3798106](https://doi.org/10.1126/science.3798106), indexed in Pubmed: [3798106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3798106/).

- Lambertini M, Pondé NF, Solinas C, et al. Adjuvant trastuzumab: a 10-year overview of its benefit. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017; 17(1): 61–74, doi: [10.1080/14737140.2017.1264876](https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1264876), indexed in Pubmed: [27883296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27883296/).
- Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017; 389(10075): 1195–1205, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32616-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32616-2), indexed in Pubmed: [28215665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28215665/).
- Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34(10): 1034–1042, doi: [10.1200/JCO.2015.62.1797](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1797), indexed in Pubmed: [26598744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598744/).
- Slamon DL, Swain SM, Buyse M, et al. Primary results from BETH, a phase 3 controlled study of adjuvant chemotherapy and trastuzumab ± bevacizumab in patients with HER2-positive, node-positive, or high-risk node-negative breast cancer. *Cancer Res* 2013; 73 (suppl 24): S1–03 (abstr).
- von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377(2): 122–131, doi: [10.1056/NEJMoa1703643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643), indexed in Pubmed: [28581356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28581356/).
- Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY, et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(8): 1301–1307, doi: [10.1200/JCO.2009.25.8707](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.8707), indexed in Pubmed: [20142587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20142587/).
- Wong KK, Fracasso PM, Bukowski RM, et al. A phase I study with neratinib (HKI-272), an irreversible pan ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(7): 2552–2558, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-08-1978](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1978), indexed in Pubmed: [19318484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19318484/).
- Wissner A, Mansour TS. The development of HKI-272 and related compounds for the treatment of cancer. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2008; 341(8): 465–477, doi: [10.1002/ardp.200800009](https://doi.org/10.1002/ardp.200800009), indexed in Pubmed: [18493974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18493974/).
- Rabindran SK, Discafani CM, Rosfjord EC, et al. Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. *Cancer Res*. 2004; 64(11): 3958–3965, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-03-2868](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-2868), indexed in Pubmed: [15173008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15173008/).
- Zhang Y, Zhang J, Liu C, et al. Neratinib induces ErbB2 ubiquitylation and endocytic degradation via HSP90 dissociation in breast cancer cells. *Cancer Lett*. 2016; 382(2): 176–185, doi: [10.1016/j.canlet.2016.08.026](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.08.026), indexed in Pubmed: [27597738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27597738/).
- Martin M, Bonnetterre J, Geyer CE, et al. A phase two randomised trial of neratinib monotherapy versus lapatinib plus capecitabine combination therapy in patients with HER2+ advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 2013; 49(18): 3763–3772, doi: [10.1016/j.ejca.2013.07.142](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.07.142), indexed in Pubmed: [23953056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23953056/).
- Chan A, Delaloge S, Holmes F, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016; 17(3): 367–377, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00551-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00551-3).
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014; 32(33): 3744–3752, doi: [10.1200/JCO.2014.55.5730](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.5730), indexed in Pubmed: [25332249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25332249/).
- Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29(34): 4491–4497, doi: [10.1200/JCO.2011.36.7045](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.7045), indexed in Pubmed: [22042958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22042958/).
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. BCIRG 006 Phase III trial comparing AC→T with AC→TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2-amplified early breast cancer patients: third planned efficacy analysis. 2009.
- Dhillon S, Dhillon S, Dhillon S. Neratinib in Early-Stage Breast Cancer: A Profile of Its Use in the EU. *Clin Drug Investig*. 2019; 39(2): 221–229, doi: [10.1007/s40261-018-0741-2](https://doi.org/10.1007/s40261-018-0741-2), indexed in Pubmed: [30607817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30607817/).
- Gnant M, Martin M, Holmes FA, et al. Efficacy of neratinib in hormone receptor-positive patients who initiated treatment within 1 year of completing trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2+ early stage breast cancer: subgroup analyses from the phase III ExteNET trial. Presented at the 41st San Antonio Breast Cancer Symposium, Dec 4–8, 2018, San Antonio, Tx, USA.

19. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al. ExteNET Study Group. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(12): 1688–1700, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30717-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30717-9), indexed in Pubmed: [29146401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29146401/).
20. Giuliano M, Trivedi MV, Schiff R. Bidirectional Crosstalk between the Estrogen Receptor and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Signaling Pathways in Breast Cancer: Molecular Basis and Clinical Implications. *Breast Care (Basel).* 2013; 8(4): 256–262, doi: [10.1159/000354253](https://doi.org/10.1159/000354253), indexed in Pubmed: [24415978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24415978/).
21. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2019; 30(8): 1194–1220, doi: [10.1093/annonc/mdz173](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173).
22. www.nice.org.uk/guidance/ta612.