

Sylwia Dębska

Received: 14.10.2011

Accepted: 02.12.2011

Published: 30.04.2012

Leczenie systemowe chorych na raka piersi z nadekspresją HER2. Część II

Systemic treatment of HER2-positive breast cancer. Part II

Системное лечение больных раком груди со сверхэкспрессией HER2. Часть II

Klinika Chemioterapii Nowotworów Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Piotr Potemski, prof. UM

Correspondence to: Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi, ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź, tel.: 42 689 54 31, faks: 42 689 54 32

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

HER2-dodatni rak piersi charakteryzuje się bardziej agresywnym przebiegiem i gorszym rokowaniem. W chwili obecnej istnieje możliwość zastosowania u tych chorych terapii ukierunkowanych na cel molekularny, jakim jest receptor HER2. Standardowo stosowanymi lekami tej grupy są przeciwciała monoklonalne trastuzumab i drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej receptorów HER2 i HER1 – lapatynib. Szacuje się, że około 25% guzów piersi jest HER2-pozytywnych – u tych chorych należy rozważyć wdrożenie terapii trastuzumabem. Warunkiem koniecznym rozpoczęcia leczenia jest wykazanie nadekspresji białka HER2 lub amplifikacji genu *HER2* w komórkach nowotworowych. Trastuzumab stosowany w ramach leczenia uzupełniającego zwiększa przeżycie wolne od nawrotu o 7%, a przeżycie całkowite o 3%. Z kolei lek stosowany w skojarzeniu z chemioterapią u chorych z rozsiałym rakiem piersi zwiększa odsetek obiektywnych odpowiedzi, wydłuża czas przeżycia wolny od progresji oraz czas przeżycia całkowitego w porównaniu z samą chemioterapią. Szacuje się, że tylko połowa chorych HER2-pozytywnych odnosi korzyść kliniczną z terapii paliatywnej opartej na trastuzumabie. Istnieje kilka teorii tłumaczących zjawisko pierwotnej i wtórnej oporności na leczenie przeciwciałem. U chorych leczonych wcześniej chemioterapią opartą na antracyklinach i taksoidach, u których dochodzi do nawrotu lub progresji po leczeniu trastuzumabem, można zastosować drobnocząsteczkowy inhibitor kinaz tyrozynowych HER1/HER2 – lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną. Obecnie trwają badania nad nowymi strategiami terapeutycznymi u chorych z HER2-pozytywnym rakiem piersi. Są to zarówno nowe przeciwciała „anty-HER2” (T-DM1, pertuzumab), jak i kolejne drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych (neratynib).

Słowa kluczowe: nadekspresja HER2, trastuzumab, kardiotoxyczność, lapatynib, skutki uboczne leczenia lapatynibem, trastuzumab-DM1, pertuzumab, neratynib

Summary

HER2-positive breast cancer is associated with an aggressive clinical course and poor prognosis. At present, these patients may be offered targeted therapies directed against a specific molecular target, i.e. HER2 receptor. Standard agents of this class include trastuzumab (monoclonal antibody) and lapatinib (small-molecule inhibitor of HER2-receptor-associated tyrosine kinase). As estimated, about 25% of breast tumors are HER2-positive, and these patients are candidates for trastuzumab therapy. A precondition for initiation of the treatment is confirmation of overexpression of HER2 protein or amplification of *HER2* gene in tumor cells. Trastuzumab administered as adjuvant treatment improves recurrence-free survival by 7% and overall survival by 3%. On the other hand, the same drug combined with chemotherapy in patients with disseminated breast cancer increases objective response rate, improves progression-free survival and overall survival as compared with chemotherapy alone. As estimated,

only about 50% of HER2-positive patients obtained a clinical benefit following trastuzumab-based palliative treatment. There are several theories explaining the phenomenon of primary and secondary resistance to antibody-treatment. Patients previously undergoing with anthracycline- and taxoid-based chemotherapy, who experience recurrence or progression after trastuzumab, may benefit from administration of lapatinib, a HER1/HER2-associated small-molecule tyrosine kinase inhibitor, combined with capecitabine. Studies of novel therapeutic strategies in patients with HER2-positive breast cancer are underway, testing both new anti-HER2 antibodies (T-DM1, pertuzumab) and other small-molecule tyrosine kinase inhibitors (neratinib).

Key words: HER2 overexpression, trastuzumab, cardiotoxicity, lapatinib, lapatinib side effects, trastuzumab-DM1, pertuzumab, neratinib

Содержание

HER2-позитивный рак молочной железы характеризуется более агрессивным течением и сравнительно плохим прогнозом. В настоящее время у этих больных имеется возможность применять терапию, направленную на молекулярную цель, то есть рецептор HER2. В случае данной группы стандартно применяемым лекарственным средством является моноклональное антитело трастузумаб и мелкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы рецепторов HER2 и HER1 – лапатиниб. Оценивается, что около 25% опухолей молочной железы HER2-позитивны. В отношении этой группы больных желательнее рассмотреть внедрение курса лечения с применением трастузумаба. Условие, необходимое для применения лечения – доказать наличие сверхэкспрессии белка HER2 или амплификации гена *HER2* в опухолевых клетках. Трастузумаб, применяемый в рамках дополнительного лечения, увеличивает выживаемость без рецидива заболевания на 7%, а полную выживаемость на 3%. Данный лекарственный препарат, применяемый в комбинации с химиотерапией у больных с диссеминированным раком молочной железы, в сравнении с одной лишь химиотерапией увеличивает процент объективных ответов, удлиняет срок полной выживаемости без прогрессирования болезни. Оценивается, что лишь в отношении половины HER2-позитивных больных паллиативная терапия, основанная на трастузумабе, является клинически благоприятной. Существует несколько теорий, поясняющих явление первичной и вторичной резистентности к лечению антителом. У больных, подвергаемых раньше курсу лечения с сопутствующей химиотерапией, базирующей на антрациклинах и таксоидах, у которых наблюдается рецидив или прогрессирование болезни после лечения трастузумабом, можно применять мелкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ HER1/HER2 – лапатиниб в комбинации с капецитабином. В настоящее время проводятся исследования и разработки новых терапевтических стратегий у больных с HER2-позитивным РМЖ. Это не только новые антитела „анти-HER2” (T-DM1, пертузумаб), но также очередные мелкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ (нератиниб).

Ключевые слова: сверхэкспрессия HER2, трастузумаб, кардиотоксичность, лапатиниб, побочные эффекты лечения лапатинибом, трастузумаб-DM1, пертузумаб, нератиниб

WSTĘP

Nadekspresja HER2 w komórkach raka piersi stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy. Stwierdzana jest u co czwartej kobiety z rozpoznaniem tego nowotworu. Receptor ten wraz z HER1, HER3 i HER4 należy do rodziny ludzkich przez błonowych receptorów dla czynników wzrostu (*human epidermal growth factor receptors*, HER). Receptory mają podobną budowę, składają się z części wewnątrzkomórkowej, przez błonowej i zewnątrzkomórkowej. Po pobudzeniu tworzą homo- lub heterodimery. Dimeryzacja aktywuje domenę wewnątrzkomórkową, która ma właściwości kinazy tyrozynowej i odpowiada za przekazanie sygnału istotnego dla wzrostu komórki nowotworowej na wewnątrzkomórkowe szlaki przewodzenia pobudzenia. Poznanie biologii HER2 umożliwiło stworzenie leków ukierunkowanych na ten cel molekularny. Przeciwciała monoklonalne trastuzumab rozpoznaje domenę zewnątrzkomórkową HER2 i po połączeniu z receptorem

INTRODUCTION

HER2 overexpression in breast cancer cells is an ominous prognostic factor, present in one out of four women affected with this malignancy. HER receptors (HER1, HER2, HER3 and HER4) belong to the family of human transmembrane epidermal growth factor receptors. They share a similar molecular structure, featuring an intracellular, a transmembrane and an extracellular component. Upon stimulation, they form homo- and heterodimers. Dimerization activates an intracellular domain, expressing properties of tyrosine kinase and resulting in transmission of signal initiating growth of tumor cell on intracellular signaling pathways. Better understanding of HER2 biology resulted in the development of agents directed against this molecular target. Monoclonal antibody trastuzumab recognizes the extracellular domain of HER2. By binding with the receptor, it blocks further signal pathway and initiates an ADCC immune response

blokuje płynącą od niego sygnalizację i uruchamia odpowiedź immunologiczną przeciw komórkom nowotworowym w mechanizmie cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC). Z kolei drobnocząsteczkowy inhibitor kinaz tyrozynowych HER1 i HER2 – lapatinib hamuje sygnał płynący od receptorów na poziomie domeny wewnątrzkomórkowej.

Niniejsza praca stanowi podsumowanie dotychczasowej wiedzy o leczeniu chorych na raka piersi z nadekspresją HER2+ ze szczególnym uwzględnieniem leków ukierunkowanych na ten cel molekularny.

TRASTUZUMAB W LECZENIU PALIATYWNYM

Pierwszym lekiem anti-HER2, który wszedł do praktyki klinicznej, jest przeciwciało monoklonalne trastuzumab. Lek można zastosować u chorych z udowodnioną nadekspresją HER2 lub amplifikacją genu *HER2* w komórkach raka piersi. Algorytm oceny stanu HER2 przedstawiono w I części artykułu (Curr. Gynecol. Oncol. 2011; 9: 227-237).

Leczenie trastuzumabem przynosi korzyść chorym na rozsialego raka piersi zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z cytostatykami. Według różnych autorów monoterapia trastuzumabem umożliwia uzyskanie obiektywnych odpowiedzi u 19-35% chorych^(1,2). Bardziej efektywne jest leczenie skojarzone. Jednoczesne podanie trastuzumabu z doksorubicyną lub epirubicyną i cyklofosfamidem w 1. linii albo z paklitaksem u pacjentek leczonych wcześniej antracyklinami wydłużyło w porównaniu z samą chemioterapią czas do progresji (mediana 7,4 vs 4,6 miesiąca, $p < 0,001$), zwiększyło odsetek obiektywnych odpowiedzi (50 vs 32%, $p < 0,001$), wydłużyło czas trwania odpowiedzi (mediana 9,1 vs 6,1 miesiąca, $p < 0,001$) oraz czas przeżycia całkowitego (mediana 25,1 vs 20,3 miesiąca, $p = 0,046$)⁽³⁾. Podobnie skojarzenie trastuzumabu z docetaksem umożliwiło uzyskanie istotnego zwiększenia mediany czasu do progresji (11,7 vs 6,1 miesiąca, $p < 0,001$), czasu przeżycia całkowitego (31,2 vs 22,7 miesiąca, $p = 0,033$) i zwiększenia odsetka odpowiedzi obiektywnych (61 vs 34%, $p < 0,001$)⁽⁴⁾. Istotnym ograniczeniem dla terapii schematami zawierającymi antracykliny i trastuzumab jest kardiotoxyczność obserwowana nawet u 27% chorych otrzymujących takie leczenie^(3,5). Z tego względu skojarzenie to nie jest obecnie zalecane. Według wytycznych National Comprehensive Cancer Network wersja 2.2011 (NCCN) w skojarzeniu z trastuzumabem można podawać paklitaksel z lub bez karboplatyny, docetaksel, winorelbine lub kapecytabinę^(6,7). Wybór cytostatyku zależy od dotychczasowego przebiegu choroby, stosowanej wcześniej terapii oraz tolerancji leczenia. Przeciwciało podawane jest we wlewie dożylnym. Dawka nasycająca wynosi 4 mg/kg masy ciała, kolejne dawki podawane w odstępach tygodniowych wynoszą 2 mg/kg. Równoważny schemat podawania leku obejmuje dawkę nasycającą 8 mg/kg i kolejne dawki 6 mg/kg podawane co 3 tygodnie. Leczenie stosuje się do progresji

(antibody-dependent cellular cytotoxicity) against cancer cells. On the other hand, small-molecule tyrosine kinase inhibitor lapatinib blocks receptor-dependent signal transmission at the level of its intracellular domain.

This paper reviews current state-of-the-art concerning treatment of patients with HER2-overexpressing breast cancer, with particular emphasis on agents directed against this molecular target.

TRASTUZUMAB IN PALLIATIVE TREATMENT

Monoclonal antibody trastuzumab is the first anti-HER2 agent introduced to clinical practice. It may be used in cases with confirmed overexpression of HER2 protein or amplification of *HER2* gene in breast cancer cells. The algorithm of determination of HER2 status has been discussed in detail in part I of this paper (Curr. Gynecol. Oncol. 2011; 9: 227-237).

Trastuzumab treatment may benefit patients with disseminated breast cancer, administered either as monotherapy or combined with other cytostatics. In several authors' opinion, trastuzumab monotherapy may provide an objective response in 19-35% of patients^(1,2). Combined treatment is by far more effective. Concomitant administration of trastuzumab and doxorubicin or epirubicin and cyclophosphamide as 1st line treatment or with paclitaxel in anthracycline-treated patients significantly improves progression-free survival (median 7.4 vs. 4.6 months, $p < 0.001$), objective response rates (50 vs. 32%, $p < 0.001$), duration of clinical response (median 9.1 vs. 6.1 months, $p < 0.001$) and overall survival time (median 25.1 vs. 20.3 months, $p = 0.046$)⁽³⁾. Similarly, combination of trastuzumab with docetaxel provided a significant benefit in terms of longer time to progression (11.7 vs. 6.1 months, $p < 0.001$), overall survival (31.2 vs. 22.7 months; $p = 0.033$) and better objective response rate (61 vs. 34%, $p < 0.001$)⁽⁴⁾. A considerable limitation of anthracycline- and trastuzumab-based protocols is severe cardiotoxicity, seen in up to 27% of patients undergoing such treatment^(3,5). Therefore, at present, combined treatment is not recommended. According to the guidelines of National Comprehensive Cancer Network v. 2.2011 (NCCN), trastuzumab may be combined with paclitaxel with or without carboplatin, docetaxel, vinorelbine or capecitabine^(6,7). Selection of cytostatic depends on previous clinical course of the disease, past therapy or treatment tolerance. Antibody is administered in the form of intravenous infusion. Loading dose is 4 mg/kg body mass, subsequent doses administered at weekly intervals are 2 mg/kg. An equivalent protocol foresees a loading dose of 8 mg/kg and subsequent doses of 6 mg/kg administered Q3W. The treatment continues until documented disease progression or development of intolerance. Trastuzumab treatment is believed to be beneficial even after disease progression^(8,9), although there are no convincing data from controlled clinical trials showing that continuation of trastuzumab therapy in the setting of disease progression with modification of

choroby lub wystąpienia objawów nietolerancji. Uważa się, że kontynuowanie leczenia trastuzumabem może być korzystne także po wystąpieniu progresji choroby^(8,9), nie ma jednak jednoznacznych danych pochodzących z badań klinicznych z grupą kontrolną świadczących o tym, że kontynuowanie stosowania trastuzumabu po progresji ze zmianą skojarzonej chemioterapii jest wartościową opcją terapeutyczną, zwłaszcza że alternatywę stanowi zastosowanie lapatynibu skojarzonego z kapecytabiną⁽¹⁰⁾.

TRASTUZUMAB W LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM

Trastuzumab znajduje także zastosowanie w leczeniu uzupełniającym chorych na raka piersi po zabiegu operacyjnym. Najważniejsze badania kliniczne poświęcone temu zagadnieniu to HERA, NCCTG N9831, NSABP B-31, BCIRG, FinHER i PACS 04. Metaanaliza podsumowująca powyższe badania wskazuje, że immunoterapia uzupełniająca zmniejsza ryzyko nawrotu choroby o 7%, a ryzyko zgonu o 3%⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Na podstawie powyższych danych obecnie standardem w naszym kraju jest roczne leczenie uzupełniające trastuzumabem u chorych z HER2-pozytywnym naciekającym rakiem piersi, u których wymiar guza pierwotnego przekroczył 1 cm. Niemniej jednak wciąż nie znamy odpowiedzi na wiele pytań dotyczących roli i formy uzupełniającej immunoterapii. Badanie PACS 04 jako jedyne nie wykazało istotnej redukcji ryzyka nawrotu choroby u chorych otrzymujących trastuzumab. Do badania włączono tylko chore z zajętymi węzłami chłonnoymi pachowymi⁽¹⁶⁾. Z kolei badania HERA i FinHER stawiają pytanie, jak długo powinno trwać leczenie uzupełniające. Ciągłe oczekiwane są wyniki leczenia chorych, które w badaniu HERA otrzymywały trastuzumab przez 2 lata⁽¹⁴⁾. W badaniu FinHER immunoterapia skojarzona z chemioterapią trwająca zaledwie 9 tygodni pozwoliła na istotne zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby⁽¹²⁾. Na pytanie, czy skrócona immunoterapia (związana w oczywisty sposób ze zmniejszeniem ryzyka powikłań i ograniczeniem kosztów) ma szansę stać się nowym standardem, być może odpowiedzą toczące się badania PHARE czy SOLD⁽¹⁷⁾.

Trastuzumab w ramach leczenia uzupełniającego podawany jest co 3 tygodnie w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie 6 mg/kg. Leczenie może być włączone po zakończonej chemioterapii lub radioterapii albo rozpoczęte w skojarzeniu z cytostatykami czy radioterapią.

Trastuzumab może być stosowany razem z radioterapią – postuluje się, że obie metody leczenia wykazują działanie synergistyczne, poza tym przyspieszone jest włączenie leczenia systemowego anti-HER2 i skraca się całkowity czas leczenia uzupełniającego. Takie postępowanie nie jest obciążone istotnie zwiększoną ostrą toksycznością⁽¹⁸⁻²⁰⁾, jednakże ewentualne odległe powikłania takiego skojarzenia są w chwili obecnej trudne do przewidzenia.

Wskazuje się obecnie na większą skuteczność leczenia uzupełniającego, jeżeli immunoterapia zostanie

added cytostatics is really a valuable therapeutic option, especially if an alternative would be the use of lapatinib with capecitabine⁽¹⁰⁾.

TRASTUZUMAB IN ADJUVANT TREATMENT

Trastuzumab is also used in adjuvant treatment of breast cancer patients subjected to surgery. Pivotal clinical studies concerning this issue are HERA, NCCTG N9831, NSABP B-31, BCIRG, FinHER and PACS 04. A meta-analysis summarizing these studies indicates that adjuvant immune therapy reduced the risk of disease recurrence by 7% and the risk of death by 3%⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Based on these data, current standard in Poland is a year-long adjuvant trastuzumab treatment of HER2-positive infiltrating breast cancer, whose primary tumor diameter exceeded 1 cm. Nevertheless, several issues related to the role and form of adjuvant immune therapy still remain unresolved. The PACS 04 study was the only one to show lack of significant reduction of risk of disease recurrence in trastuzumab-treated patients. Only patients with invaded axillary lymph nodes have been included in the study⁽¹⁶⁾. On the other hand, HERA and FinHER studies pose the question on optimal duration of adjuvant treatment. We still await data on treatment outcomes of patients who received trastuzumab for 2 years⁽¹⁴⁾. In the FinHER study, immune therapy combined with chemotherapy lasting only 9 weeks resulted in a significant reduction of risk of disease recurrence⁽¹²⁾. The question, whether shorter immune therapy (obviously associated with a reduced complication rate and reduced costs) has a chance to become a new therapeutic standard, hopefully may be answered by PHARE and SOLD trials, which are still underway⁽¹⁷⁾.

Trastuzumab as adjuvant treatment is administered Q3W at a loading dose of 8 mg/kg and continued at doses of 6 mg/kg. Treatment may be initiated after completed chemotherapy or radiotherapy, or administered combined with cytostatics or radiotherapy.

Trastuzumab may be administered combined with radiotherapy; both therapeutic modalities presumably exert a synergistic effect, implementation of systemic anti-HER2 treatment is accelerated and overall duration of adjuvant treatment is reduced. Such an approach is not associated with a significantly increased acute toxicity⁽¹⁸⁻²⁰⁾, although possible delayed adverse effects of such a combination are difficult to foresee at present.

Authors emphasize enhanced effectiveness of adjuvant treatment, if immune therapy is initiated concomitantly with taxoid-based chemotherapy⁽²¹⁾, particularly in patients at high risk of disease recurrence.

TRASTUZUMAB IN NEOADJUVANT TREATMENT

Trastuzumab is also active when used in the neoadjuvant setting. When combined with chemotherapy, it may

rozpoczęta razem z chemioterapią taksoidami⁽²¹⁾, szczególnie u chorych z dużym ryzykiem nawrotu choroby.

TRASTUZUMAB W LECZENIU PRZEDOPERACYJNYM (NEOADIUWANTOWYM)

Trastuzumab jest lekiem aktywnym w leczeniu przedoperacyjnym. W skojarzeniu z chemioterapią istotnie zwiększa odsetek całkowitych remisji potwierdzonych badaniem mikroskopowym (pCR), co potwierdziły badania Gianniego i wsp. (badanie NOAH, 43 vs 23%, $p=0,002$)⁽²²⁾ oraz Buzdara i wsp. (66,7 vs 25%, $p=0,02$)⁽²³⁾. Taka odpowiedź na leczenie istotnie poprawia rokowanie u chorych leczonych przedoperacyjnie⁽²²⁾. Jednak w powyższym wskazaniu trastuzumab nie ma formalnej rejestracji.

POWIKŁANIA LECZENIA TRASTUZUMABEM

Kardiotoksyczność jest najpoważniejszym powikłaniem związanym z leczeniem trastuzumabem. Nawet u 27% chorych z rozsiałym rakiem piersi otrzymujących przeciwciało w skojarzeniu z antracyklinami obserwowano dysfunkcję mięśnia sercowego, z czego u 16% wystąpiła niewydolność krążenia w II/IV° wg NYHA. Skojarzenie trastuzumabu z paklitaksem skutkowało powikłaniami kardiologicznymi u 13% chorych, w tym ciężkimi u 2%. Istotne powikłania kardiologiczne obserwowane były u 0-4,1% chorych leczonych uzupełniająco trastuzumabem, a u większego odsetka chorych przedwcześnie kończono leczenie ze względu na zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca – w badaniu NSABP B-31 dotyczyło to 14% leczonych^(5,24). Ryzyko powikłań jest większe u chorych wcześniej otrzymujących antracykliny. Immunoterapia wiąże się z tzw. II typem (odwracalnym) kardiotoksyczności. Mechanizm tego zjawiska jest złożony. Trastuzumab, hamując HER2-zależny sygnał w kardiomiocytach, zaburza zachodzące w nich procesy odpowiedzi na stres. Prawdopodobnie uruchamia także immunologiczną odpowiedź komórkową przeciw komórkom mięśnia sercowego oraz przyczynia się do rozwoju stanu zapalnego naczyń⁽⁵⁾. Uszkodzenia wywołane trastuzumabem, jakie można uwidocznic w kardiomiocytach przy pomocy mikroskopu elektronowego, to ogniskowa wakuolizacja, pleomorfizm mitochondriów i zwłóknienie na pograniczu komórek⁽²⁵⁾.

W związku z tym zarówno przed włączeniem leku, jak i podczas terapii konieczne jest monitorowanie stanu układu krążenia, polegające na ocenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF). Badanie wykonuje się przy kwalifikacji, a następnie co 3 miesiące podczas leczenia i przez rok po zakończeniu. Trastuzumab można podać, gdy LVEF $\geq 55\%$, w wyjątkowych sytuacjach klinicznych akceptowalną jest LVEF 40-50%. W razie zmniejszenia LVEF w trakcie leczenia poniżej 50% lub o więcej niż 10% poniżej wartości wyjściowej lub wystąpienia objawów niewydolności serca

significantly increase complete remission rate documented by microscopic studies (pCR), as confirmed by the study by Gianni et al. (NOAH trial; 43 vs. 23%, $p=0.002$)⁽²²⁾, and Buzdar et al. (66.7 vs. 25%; $p=0.02$)⁽²³⁾. Such a therapeutic response significantly improves prognosis in patients treated prior to surgery⁽²²⁾. Unfortunately, currently trastuzumab is not formally registered for this indication.

COMPLICATIONS OF TRASTUZUMAB THERAPY

Cardiotoxicity is the most severe adverse effect of trastuzumab therapy. Even up to 27% of patients with disseminated breast cancer, receiving antibody combined with anthracyclines, showed signs of heart muscle dysfunction, thereof 16% developed NYHA II/IV° heart failure. Combination of trastuzumab and paclitaxel resulted in cardiologic complications in 13% of patients, thereof 2% were severe. Significant cardiologic complications have been documented in 0-4.1% of patients treated with trastuzumab as adjuvant therapy, while larger proportion of patients were forced to interrupt the treatment prematurely due to prohibitive reduction of left-ventricular ejection fraction: in the NSABP trial this was the case in 14% of patients^(5,24). The risk of complications is higher in patients previously treated with anthracyclines. Immune therapy is associated with type II (reversible) cardiotoxicity. The mechanism of this phenomenon is complex. By blocking HER2-dependent signal transmission in cardiomyocytes, trastuzumab disrupts their response to stress situations. It may also initiate a cellular immune response against cardiac muscle cells and contributes to the development of vasculitis⁽⁵⁾. Trastuzumab-resulting lesions, visualized in cardiomyocytes by electron microscopy, include focal vacuolization, mitochondrial pleomorphism and fibrosis at the cell-cell interface⁽²⁵⁾.

Therefore, both before starting and during the treatment, monitoring of the cardiovascular system is mandatory, including evaluation of left-ventricular ejection fraction (LVEF). This is performed at initial qualification and subsequently every 3 months during treatment and for one year after its completion. Trastuzumab may be administered when LVEF exceeds 55%, in exceptional clinical situations the acceptable level is 40-50%. If LVEF decreases below 50% or by over 10% in relation to baseline or when faced with signs of heart failure, the treatment must be interrupted and, depending on the patient's status, appropriate cardiologic treatment should be instituted. In the case of prompt improvement and normalization of LVEF, trastuzumab treatment may be resumed and continued combined with cardioprotective regimen⁽²⁵⁾.

Trastuzumab does not induce side effects typical for chemotherapy. A small proportion of patients may develop hypersensitivity reactions or influenza-like symptoms, which usually resolve after symptomatic treatment.

należy przerwać leczenie i w zależności od stanu pacjentki wdrożyć odpowiednie leczenie kardiologiczne. W przypadku szybkiej poprawy stanu chorej i normalizacji LVEF można wznowić leczenie trastuzumabem z kontynuowaniem leczenia kardiologicznego⁽²⁵⁾.

Trastuzumab nie powoduje skutków ubocznych charakterystycznych dla chemioterapii. U niewielkiej grupy chorych może powodować wystąpienie nadwrażliwości lub pojawienie się objawów rzekomogrypowych, ustępujących po leczeniu objawowym.

Wśród chorych leczonych trastuzumabem stosunkowo często obserwuje się przerzuty do mózgu. Musolino i wsp. opublikowali w 2010 roku badanie obserwacyjne, do którego włączono 1458 chorych na inwazyjnego raka piersi w stadium I-III⁽²⁶⁾. Przerzuty do mózgu wystąpiły u 1,3% chorych bez nadekspresji HER2 i u 5% chorych HER2-pozytywnych ($p < 0,0001$). W analizie wieloczynnikowej nadekspresja HER2, leczenie trastuzumabem, wysoki indeks Ki-67 i brak ekspresji receptorów hormonalnych były niezależnymi czynnikami ryzyka przerzutów do mózgu. Spostrzeżenie to jest zgodne z aktualnymi poglądami, że nadekspresja HER2 stanowi marker agresywnego przebiegu choroby. Z drugiej strony skuteczna terapia systemowa lekiem, który ze względu na swą masę słabo penetruje przez barierę krew-mózg, wydłuża życie chorych i umożliwia ujawnienie przerzutów do mózgu⁽²⁷⁾. Istnieją jednak obserwacje, że u chorych HER2-pozytywnych leczonych trastuzumabem przerzuty do mózgu ujawniają się później niż u takich chorych nieotrzymujących leku⁽²⁸⁾. Ponadto badania retrospektywne wskazują, że kontynuowanie stosowania trastuzumabu u chorych z ujawnionymi przerzutami do mózgu, u których lek umożliwił dobrą kontrolę choroby poza ośrodkowym układem nerwowym, przedłuża przeżycie całkowite^(28,29). Zjawisko to tłumaczy się lepszym stanem ogólnym takich chorych wynikającym z dobrej odpowiedzi na leczenie zmian przerzutowych innych niż w mózgu⁽²⁹⁾. Jednakże zaobserwowano, że po miejscowym leczeniu przerzutów w mózgu bariera krew-mózg traci swoje właściwości i umożliwia penetrację leków nawet o tak dużych cząstkach jak przeciwciała⁽²⁸⁾.

OPORNOŚĆ NA TRASTUZUMAB

Jak wspomniano wyżej, ocena nadekspresji HER2 ma ograniczoną wartość predykcyjną dla terapii trastuzumabem. Niezależnie od pierwotnej oporności pojawiającej się u ponad połowy chorych pacjentki leczone paliatywnie z czasem rozwijają wtórną oporność na immunoterapię. Istnieje kilka teorii tłumaczących mechanizm powstawania oporności na leczenie trastuzumabem⁽³⁰⁻³⁴⁾. Prawdopodobnie jest to złożony proces i kilka czynników może odgrywać w nim istotną rolę. Schematycznie przedstawiono to na rys. 1. W związku ze złożonym mechanizmem działania trastuzumabu oraz jego synergizmem z cytostatykami wielu klinicystów uważa, że nawet przy progresji nowotworu należy kontynuować leczenie przeciwciałem. Istnieje

Trastuzumab-treated patients relatively often develop brain metastases. In 2010 Musolino et al. published the results of an observational study involving 1458 patients with phase I-III invasive breast cancer⁽²⁶⁾. Brain metastases were present in 1.3% of patients without HER2 overexpression vs. 5% in HER2-positive patients ($p < 0.0001$). In a multifactorial analysis, HER2 overexpression, trastuzumab treatment, an elevated Ki-67 index and lack of hormonal receptors were independent risk factors for brain metastases. This observation is concordant with current views, that HER2 overexpression is a marker of a more aggressive course of the disease. On the other hand, effective systemic treatment with a drug poorly penetrating the blood-brain barrier due to its molecular mass, contributes to longer patients' survival, thus enabling manifestation of brain metastases⁽²⁷⁾. Nevertheless, according to some reports, trastuzumab-treated HER2-positive patients develop brain metastases much later than similar patients not receiving this drug⁽²⁸⁾. Furthermore, retrospective trials indicate that continued administration of trastuzumab in patients diagnosed with brain metastases, where the drug provided a satisfactory extracerebral disease control, results in an improved overall survival^(28,29). This phenomenon may be explained by a better overall condition of these patients due to a favorable therapeutic response of extracerebral lesions⁽²⁹⁾. It has been noticed, however, that after topical treatment of brain metastases, blood-brain barrier loses its properties and enables penetration of even such large molecules as antibodies⁽²⁸⁾.

RESISTANCE AGAINST TRASTUZUMAB

As already mentioned, assessment of HER2 status has a limited predictive value for trastuzumab treatment. Independent of primary resistance, appearing in about half of the patients, those undergoing palliative treatment with time develop secondary resistance against immune therapy.

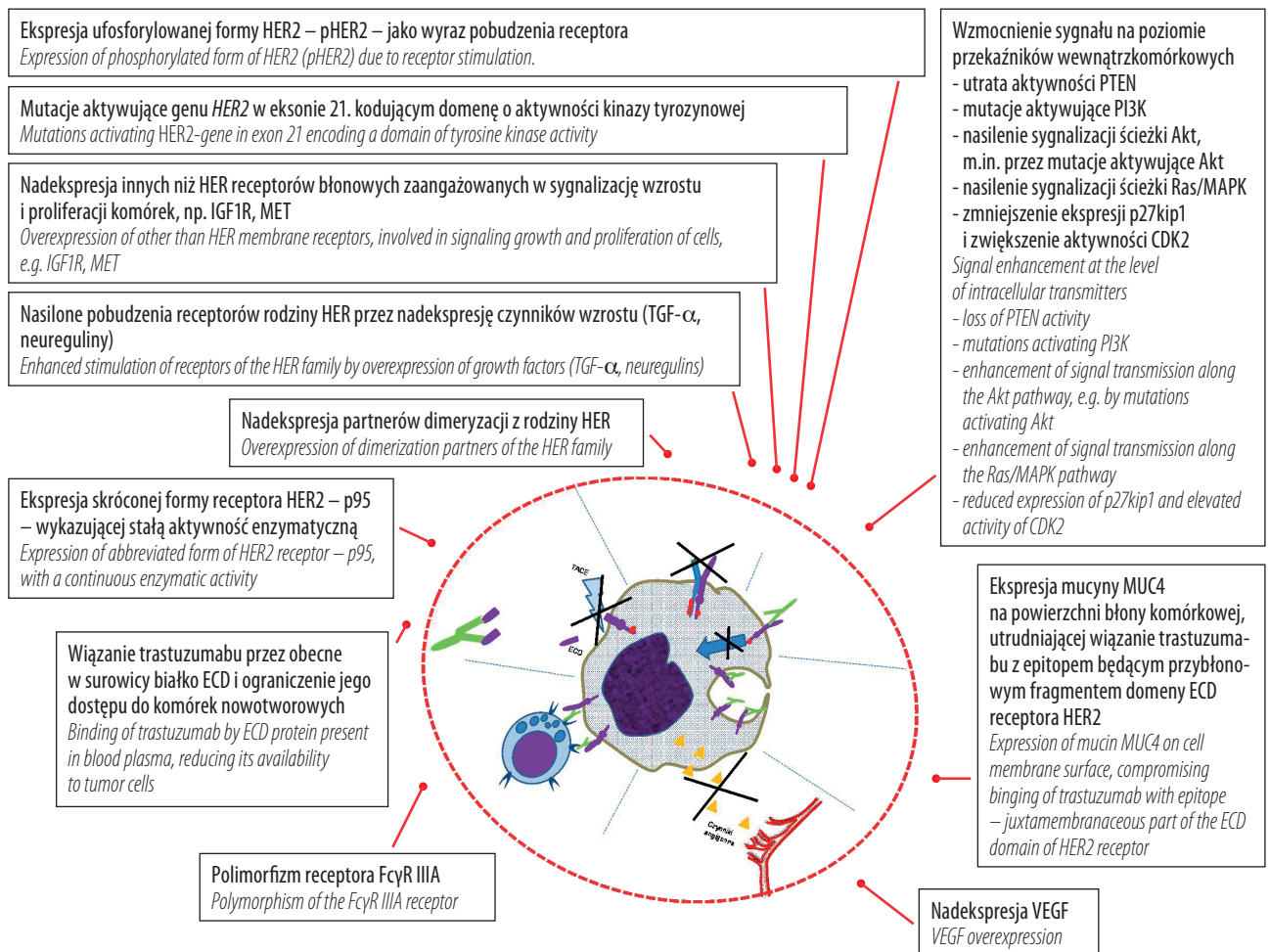
Several theories explain the mechanism of development of resistance against trastuzumab treatment⁽³⁰⁻³⁴⁾. It is probably a complex process and several factors may play a significant role. This is presented schematically in fig. 1. In view of complex mechanism of action of trastuzumab itself, as well as its synergism with cytostatics, many clinicians consider that antibody treatment should be continued even when faced with tumor progression. Some even believe that discontinuation of the drug in the setting of low-grade progression, may considerably accelerate this progression. Therefore, in clinical practice the drug is administered in spite of documented progression, while changing cytostatics used concomitantly. Such an approach is recommended by NCCN.

Minckwitz et al.⁽⁹⁾ published a prospective trial with randomized recruitment of patients concerning this issue. Patients who developed disease progression during

także przeświadczenie, że odstawienie leku przy progresji niewielkiego stopnia może tę progresję gwałtownie przyspieszyć. Dlatego też w praktyce często zdarza się, że pomimo stwierdzenia progresji podaje się lek dalej, jednocześnie zmieniając skojarzony cytostatyk. Postępowanie takie znajduje się wśród zaleceń NCCN.

Minckwitz i wsp.⁽⁹⁾ opublikowali prospektywne badanie z losowym doбором chorych dotyczące tego zagadnienia. Chore, u których doszło do progresji w trakcie leczenia trastuzumabem, otrzymywały kapecytabinę w monoterapii albo kontynuowały leczenie trastuzumabem w skojarzeniu z kapecytabiną. Kontynuowanie leczenia anti-HER2

trastuzumab treatment received capecitabine in monotherapy or continued trastuzumab combined with capecitabine. Continued anti-HER2 treatment enabled a longer progression-free survival (8.2 vs. 5.6 months, $p=0.03$) and higher objective response rate (48 vs. 27%, $p=0.01$), while not affecting overall survival. Noteworthy is that the study included patients in good general condition (one of inclusion criteria was Karnofsky Performance Score of no less than 60%, and in only 3% of the cases it was in the 60-70%). As these results have not been confirmed by other randomized trials and data derived from retrospective studies are contradicting, there are limitations



Rys. 1. Mechanizmy powstawania oporności na trastuzumab

Użyte skróty: receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF1R, insulin-like growth factor 1 receptor), receptor MET (HGFR, hepatocyte growth factor receptor), inhibitor kinaz zależny od cyklin p27kip1 (cyclin-dependent kinase inhibitor 1B), kinaza 2 zależna od cyklin (CDK2, cyclin-dependent kinase 2), mucyna 4 (MUC4), fosfataza PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten), kinaza 3 fosfatydylinozitolu – PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase), kinaza serynowo-treoninowa Akt, GTP-aza białkowa Ras (Rat sarcoma), kinaza białkowa aktywowana mitogenami – MAPK (mitogen-activated protein kinase), transformujący czynnik wzrostu – TGF- α (transforming growth factor α)

Fig. 1. Mechanisms of development of resistance against trastuzumab

Abbreviations used: IGF1R – insulin-like growth factor 1 receptor; MET receptor (HGFR – hepatocyte growth factor receptor); CDK2 – cyclin-dependent kinase inhibitor 1B; MUC4 – mucin 4; PTEN – phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten; PI3K – phosphatidylinositol 3-kinase; MAPK – miogen-activated protein kinase; TGF- α – transforming growth factor alpha

umożliwiło wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (8,2 vs 5,6 miesiąca, $p=0,03$) i zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi (48 vs 27%, $p=0,01$), nie wpłynęło natomiast na czas przeżycia całkowitego. Warto przypomnieć, że do badania włączono chore w dobrym stanie ogólnym (warunkiem był stan sprawności według Karnofsky'ego $\geq 60\%$, ale tylko dla 3% pacjentek wynosił on 60-70%). Ponieważ wyników tych nie potwierdziły inne badania z randomizacją, a dane płynące z badań retrospektywnych są sprzeczne, istnieją ograniczenia związane z zapisami rejestracyjnymi trastuzumabu i dostępne są leki anti-HER2 kolejnego rzutu, dokładne zalecenia co do takiego postępowania nie są dotychczas sformułowane.

LAPATYNIB

Alternatywą dla chorych, u których dochodzi do nawrotu po immunoterapii lub progresji w trakcie jej stosowania, jest leczenie anti-HER2 2. rzutu. Lapatinib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych HER1 i HER2. Podobnie jak trastuzumab działa na ścieżkę przekazywania sygnału związaną z receptorami rodziny HER. Podczas gdy przeciwciało blokuje domenę zewnątrzkomórkową receptora HER2, lapatinib działa na poziomie wewnątrzkomórkowym, uniemożliwiając przekazywanie pobudzenia do jądra komórkowego. Związek konkuruje z ATP o jego miejsce wiązania w części kinazowej domen wewnątrzkomórkowych⁽³⁵⁾. Tworzy niekowalencyjne odwracalne wiązania z HER1 i HER2⁽³⁵⁾. Lapatinib jest lekiem o znacznie mniejszej masie cząsteczkowej niż trastuzumab (943 Da vs 145 000 Da), teoretycznie może więc dobrze penetrować barierę krew-guz i działać na przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym⁽³⁶⁾.

Lek zarejestrowano na podstawie badania Geyera i wsp., opublikowanego w 2006 roku⁽³⁷⁾, do którego włączono chore z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi z progresją po leczeniu trastuzumabem, antracyklinami i taksoidami. Otrzymały one lapatinib w skojarzeniu z kapecytabiną lub tylko kapecytabinę. Leczenie skojarzone wydłużyło czas wolny od progresji (mediana 8,4 vs 4,1 miesiąca, $p<0,001$), ale nie wpłynęło na zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi (22% vs 14%, $p=0,09$). Dokonana po 2 latach powtórna analiza wyników wykazała zaledwie trend w kierunku wydłużenia przeżycia całkowitego ($p=0,177$)⁽³⁸⁾. Ciekawą obserwacją był mniejszy odsetek chorych z przerzutami do mózgu w momencie pierwszej progresji wśród tych otrzymujących lapatinib (4 vs 13%, $p=0,045$).

Na pewną aktywność lapatinibu w leczeniu zmian przerzutowych w mózgu wskazuje badanie II fazy autorstwa Lin i wsp.⁽³⁹⁾ Objęło ono 242 chore na raka piersi HER2-pozytywnego, leczone uprzednio trastuzumabem, u których wystąpiły przerzuty do mózgu. Wszystkie chore przebyły radioterapię mózgu, którą zakończono przynajmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania. Wszystkie były w dobrym stanie ogólnym – ECOG PS 0-2. Monoterapia lapatinibem umożliwiła zmniejszenie zmian przerzutowych

associated with registration of trastuzumab and other anti-HER2 second-line agents are available, precise recommendations concerning management of such cases have not been defined yet.

LAPATINIB

An alternative option for patients with recurrence after immune therapy or progression during treatment, is the second-line anti-HER2 therapy. Lapatinib is a small-molecule inhibitor of HER1 and HER2 tyrosine kinase. Similar to trastuzumab it affects the HER-dependent signal pathway. While the antibody blocks the extracellular domain of HER2, lapatinib acts at the intracellular level, inhibiting transmission of stimuli to the cell nucleus. The agent competes with ATP for its binding locus on the kinase part of intracellular domain⁽³⁵⁾, forming covalent reversible bonds with HER1 and HER2⁽³⁵⁾. Lapatinib has a much smaller molecular mass than trastuzumab (943 Da vs. 145 000 Da), so in theory it may penetrate easily the blood-tumor barrier and act on metastases within the central nervous system⁽³⁶⁾.

The agent has been registered based on the study by Geyer et al., published in 2006⁽³⁷⁾, which included patients with locally advanced or disseminated breast cancer with progression after treatment with trastuzumab, anthracyclines and taxoids. They received lapatinib combined with capecitabine or capecitabine alone. Combined treatment prolonged progression-free survival (median 8.4 vs. 4.1 months, $p<0.001$) but did not affect the rate of objective responses (22 vs. 14%, $p=0.09$). A repeat analysis of data performed 2 years later revealed just a trend towards prolongation of overall survival ($p=0.177$)⁽³⁸⁾. However, an interesting observation was smaller proportion of patients with brain metastases at the time of first progression among those receiving lapatinib (4 vs. 13%, $p=0.045$).

A certain activity of lapatinib in the treatment of brain metastases has been confirmed by a phase II trial authored by Lin et al.⁽³⁹⁾ The study included 242 patients with HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab, who developed brain metastases. All patients underwent brain irradiation, completed at least 2 weeks prior to recruitment to this study. All patients were in a good general condition (ECOG PS 0-2). Lapatinib monotherapy enabled reduction of brain metastases by at least 50% in 6% of the patients and by at least 20% in 17%. In the case of progression of peripheral lesions and possibly also of cerebral lesions during the next phase of the study, the patients could receive additionally capecitabine combined with lapatinib. Upon analysis of such an extended study it turned out that reduction of volume of brain metastases by at least 50% has been achieved in 20% of patients and by at least 20% – in 37%. Therefore a question arose, whether the therapeutic benefit in patients included in this study results from an earlier institution of topical treatment or addition of capecitabine.

w mózgu o $\geq 50\%$ u 6% chorych, a o $\geq 20\%$ u 17%. W razie progresji zmian obwodowych, a w kolejnej fazie badania także zmian w OUN chore mogły dodatkowo otrzymać kapecytabinę w skojarzeniu z lapatynibem. Po analizie tak rozszerzonego badania okazało się, że redukcję objętości zmian przerzutowych w mózgu o $\geq 50\%$ uzyskano u 20% chorych, a o $\geq 20\%$ u 37%. W związku z tym pojawia się pytanie, czy korzyść u chorych objętych badaniem nie wynika raczej z wcześniej zastosowanego leczenia miejscowego lub dodania kapecytabiny.

Metro i wsp.⁽⁴⁰⁾ opublikowali badanie obejmujące chore leczone wcześniej trastuzumabem z powodu rozlanego raka piersi, u których wystąpiły przerzuty do mózgu. Wyniki badania wskazują, że chore, które otrzymały lapatynib z kapecytabiną po stwierdzeniu rozsiewu do mózgu, miały dłuższy czas przeżycia całkowitego niż chore, u których kontynuowano leczenie trastuzumabem. Retrospektywny charakter badania i bardzo małe grupy chorych stwarzają konieczność potwierdzenia tych wyników. Otwarta jest także kwestia dotycząca roli leczenia miejscowego i jego ewentualnego skojarzenia z terapią systemową. Wydaje się zatem, że formułowanie jednoznacznych zaleceń co do stosowania lapatynibu u chorych z izolowaną progresją w ośrodkowym układzie nerwowym jest obecnie przedwczesne.

Lapatynib przyjmowany jest w postaci tabletek w leczeniu ciągłym. Zalecana dobową dawkę leku wynosi 1250 mg, tzn. 5 tabletek przyjmowanych jednorazowo co najmniej godzinę przed jedzeniem lub godzinę po jedzeniu. Zalecana dawka kapecytabiny wynosi 2000 mg/m² powierzchni ciała/dobę. Tabletki przyjmowane są w 2 dawkach co 12 godzin, w dniach 1.-14. cyklu trwającego 21 dni. Kapecytabinę należy przyjmować z jedzeniem lub w ciągu 30 minut po jedzeniu.

LAPATYNIB – SKUTKI UBOCZNE

Leczenie lapatynibem jest z reguły dobrze tolerowane. Najczęściej obserwowane skutki uboczne to biegunka (60%), wysypka (27%), nudności (44%) i zmęczenie (18%)^(37,41). U 1,6% chorych leczonych lapatynibem obserwowano zmniejszenie wartości LVEF, spośród nich 0,2% chorych miało objawy dysfunkcji mięśnia sercowego⁽⁴¹⁾.

Wysypka pojawiająca się u chorych leczonych lapatynibem morfologicznie przypomina zmiany skórne obecne u chorych otrzymujących inne leki ukierunkowane na receptor HER1 (EGFR), np. erlotynib, gefitynib, cetuksymab. Są to zmiany grudkowe i krostkowe obecne na twarzy, klatce piersiowej, plecach, które mogą przypominać zmiany typu zapalenia mieszkła włosowego. Nie ustalono dotychczas wytycznych leczenia zmian skórnych wywołanych lapatynibem. Objawy ustępują po przerwie w leczeniu lub jego zakończeniu. W wielu przypadkach skuteczne jest leczenie miejscowe z użyciem klindamycyny (żel 1%) lub podanie antybiotyku tetracyklinowego doustnie. Preparaty emolientowe działają łagodząco na suche zmiany skórne. Leczenie zmian 3-4° wymaga przerwy w przyjmowaniu lapatynibu, np. 2-tygodniowej⁽⁴²⁾.

Metro et al.⁽⁴⁰⁾ published a study recruiting women previously treated with trastuzumab for a disseminated breast cancer, who developed brain metastases. Their results indicate that patients treated with lapatinib combined with capecitabine after detection of cerebral spread, had a longer overall survival time as compared with women who continued the treatment with trastuzumab alone. Retrospective design of the study and very small groups of patients necessitate confirmation of these results. Role of topical treatment and its possible combination with systemic therapy is still a matter of debate. It appears then that phrasing of clear-cut recommendations concerning the use of lapatinib in patients with isolated progression in the central nervous system would be premature at present. Lapatinib is administered in the form of pills in continuous treatment. Recommended daily dose is 1250 mg, i.e. 5 pills administered once daily at least one hour prior to or after a meal. The recommended dose of capecitabine is 2000 mg/m²/day. Pills are administered in 2 doses every 12 hours on days 1-14 of a 21-days' cycle. Capecitabine should be ingested with meals or within 30 minutes thereafter.

SIDE EFFECTS OF LAPATINIB

Lapatinib treatment is usually well tolerated. Most often seen adverse effects include diarrhea (60%), eczema (27%), nausea (44%) and fatigue (18%)^(37,41). Up to 1.6% of lapatinib-treated patients demonstrate reduction of LVEF, thereof 0.2% have symptoms of cardiac muscle dysfunction⁽⁴¹⁾.

Eczema developing in lapatinib-treated patients is similar to skin lesions present in patients receiving other agents directed against the HER1 receptor (EGFR), e.g. erlotinib, gefitinib, cetuximab. These are papular and pustular lesions present on the face, chest and back, similar to those associated with inflammation of hair follicle. To date, no recommendations for management of skin lesions resulting from lapatinib treatment have been defined. Symptoms resolve after interruption or termination of treatment. In many cases, effective is topical treatment using clindamycin (1% gel) or tetracycline administered orally. Emollients may soothe dry skin lesions. Treatment of 3-4° skin lesions requires an at least 2-weeks' interval in lapatinib treatment⁽⁴²⁾.

Diarrhea in lapatinib-treated patients usually ranges at level 1-2° in severity. Similar to skin lesions, there are no evidence-based recommendations concerning treatment of complications in the form of diarrhea. In such cases, an accepted approach is similar to that adopted in the management of diarrhea complicating capecitabine-based chemotherapy. In ailments at levels 1-2°, recommended are: diet modification (avoidance of lactose-rich meals), adequate hydration and standard doses of loperamid or other antidiarrheic drugs. Diarrhea at levels 3-4° or accompanying complications (acute abdominal pain, nausea,

Biegunka u chorych leczonych lapatynibem w większości przypadków ma nasilenie 1-2°. Podobnie jak w przypadku zmian skórnych nie istnieją oparte na faktach zalecenia dotyczące leczenia powikłań pod postacią biegunki. Przyjęto w tych wypadkach postępowanie podobne jak w leczeniu biegunki wywołanej chemioterapię kapecytabiną. W przypadku dolegliwości 1-2° zaleca się modyfikację diety (unikanie produktów zawierających laktozę), odpowiednie nawadnianie i standardowe dawki loperamidu lub innych leków przeciwbiegunkowych. Biegunka 3-4° lub towarzyszące jej powikłania (ostre bóle brzucha, nudności, wymioty, gorączka, odwodnienie) wymagają wstrzymania leczenia lapatynibem, należy także rozważyć hospitalizację i nawadnianie parenteralne. Powtórne włączenie lapatynibu możliwe jest po ustąpieniu powikłań i wiąże się z redukcją dawki leku^(41,42).

Wytyczne co do profilaktyki i kontroli powikłań kardiologicznych u chorych otrzymujących lapatynib są podobne jak u chorych leczonych trastuzumabem⁽⁴¹⁾.

HORMONOTERAPIA U CHORYCH NA RAKA PIERSI Z NADEKSPRESJĄ HER2

U połowy chorych na raka piersi z nadekspresją HER2 występuje ekspresja receptorów hormonalnych (HR)⁽⁴³⁾. U chorych takich rzadziej uzyskuje się obiektywną odpowiedź na hormonoterapię lub trwa ona krócej. Guzy piersi HR+/HER2+ zaliczane są do podtypu luminalnego B i chore z takim rozpoznaniem charakteryzują się gorszym rokowaniem niż te z rakiem luminalnym A, który nie wykazuje nadekspresji HER2⁽⁴⁴⁾. Badania przedkliniczne i obserwacje kliniczne wskazują, że komórki nowotworowe z nadekspresją HER2 pomimo obecności HR mogą być mniej wrażliwe na hormonoterapię⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. W warunkach laboratoryjnych wyindukowano oporność komórek nowotworowych z obecnością HR na różne formy hormonoterapii po transfekowaniu ich genami receptorów dla czynników wzrostu, a odwrócono ją po zablokowaniu na różnych etapach sygnałów płynących z receptorów HER⁽⁴⁸⁻⁵²⁾. Dzieje się tak prawdopodobnie dlatego, że ścieżki przekazywania pobudzenia receptorów dla czynników wzrostu i receptorów hormonalnych są na wielu etapach powiązane. W razie zablokowania sygnału hormonalnego komórka nowotworowa uzależnia swoje przeżycie od sygnalizacji z receptorów dla czynników wzrostu.

W 2005 roku ukazała się praca oceniająca odpowiedź na adiuwantową hormonoterapię w zależności od ekspresji receptorów dla czynników wzrostu⁽⁵³⁾. Pokazała ona, że nadekspresja HER1-3 wiąże się z wcześniejszym nawrotem (w ciągu 3 lat od początku leczenia) raka piersi u pacjentek leczonych uzupełniająco tamoksyfenem (21,4% pacjentek HER1-3+ vs 10% pacjentek HER1-3-). Jednocześnie zaczęły pojawiać się głosy, że u chorych po menopauzie z koekspresją HR i HER2 skuteczniejsza jest hormonoterapia inhibitorami aromatazy (IA) niż tamoksyfenem. Danych takich dostarczyły między innymi badania obejmujące

vomiting, fever and dehydration) necessitate interruption of lapatinib treatment and hospitalization with parenteral hydration should be considered. A re-administration of lapatinib is possible after resolution of complications, while drug dosage should be reduced^(41,42).

Guidelines concerning prevention and control of cardiologic complications in patients treated with lapatinib are similar to those adopted in trastuzumab-treated persons⁽⁴¹⁾.

HORMONAL THERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS OVEREXPRESSING HER2

About 50% of breast cancer patients overexpressing HER2 concomitantly express hormonal receptors (HR)⁽⁴³⁾. Such patients rarely achieve objective response to hormonal therapy or it is rather short-lived. Breast tumors HR+/HER2+ are classified as luminal subtype B and patients with this diagnosis have much poorer prognosis as compared with those with luminal subtype A, which does not show HER2 overexpression⁽⁴⁴⁾. Preclinical studies and clinical observations indicate that cancer cells overexpressing HER2, in spite of HR presence may be less susceptible to hormonal therapy⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. In the laboratory setting, resistance of HR-positive cancer cells against various forms of hormonal therapy has been induced after transfecting them with genes encoding growth factor receptors and eliminated after blocking of HER-dependent signals at various levels⁽⁴⁸⁻⁵²⁾. This is probably due to the fact that signal transmission pathways from hormonal and growth factor receptors are inter-related on many levels. When faced with blockade of hormonal signals, survival of cancer cells depends on growth factor receptor-dependent signaling.

In 2005, a paper appeared assessing the response to adjuvant hormonal therapy depending on expression of growth factor receptors⁽⁵³⁾. It showed that HER1-3 overexpression is associated with earlier recurrence (within 3 years since start of treatment) of breast cancer in patients receiving tamoxifen as adjuvant therapy (21.4% vs. 10% in HER1-3 positive and HER1-3 negative persons, respectively). At the same time, an idea has been expressed that postmenopausal patients with HR and HER2 coexpression may benefit more from hormonal therapy using aromatase inhibitors (AI) than from tamoxifen. Such data have been provided by studies including patients receiving hormonal neoadjuvant therapy⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. The P024 trial confirmed superior efficacy of AI over tamoxifen in obtaining clinical response in patients with HER1/2 positive and HR positive breast cancer, while the IMPACT study showed a trend in this direction.

These data have not been confirmed by large clinical trials comparing the effectiveness of adjuvant tamoxifen and AI in postmenopausal women. Both BIG 1-98⁽⁵⁷⁾ and ATAC^(46,58) trials indicate that low expression of ER and

chore otrzymujące hormonoterapię neoadiuwantową⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Badanie P024 wskazało na terapię IA jako skuteczniejszą od tamoksyfenu w uzyskiwaniu odpowiedzi klinicznej u pacjentek z rakiem piersi HER1/2+ i HR+, z kolei badanie IMPACT ujawniło trend w tym kierunku.

Danych tych nie potwierdziły jednak duże badania kliniczne porównujące skuteczność leczenia uzupełniającego tamoksyfenu i IA u kobiet po menopauzie. Badania BIG 1-98⁽⁵⁷⁾ i ATAC^(46,58) wskazują, że niska ekspresja ER i PR oraz nadekspresja HER2 wiąże są z krótszym czasem do nawrotu choroby niezależnie od rodzaju hormonoterapii, a cecha HER2+ nie jest czynnikiem predykcyjnym dla większej skuteczności IA.

Odkrycie związku między ścieżkami sygnałowymi receptorów hormonalnych i receptorów dla czynników wzrostu zainspirowało do przeprowadzenia badań klinicznych oceniających skuteczność hormonoterapii skojarzonej z blokadą receptorów HER1/2 u pacjentek z rozsiałym rakiem piersi. Badanie TANDEM⁽⁵⁹⁾, w którym chore po menopauzie z rozsiałym rakiem piersi HER2+ oraz ER i/lub PR+ otrzymały trastuzumab z anastrozolem lub tylko anastrozol, wykazało większą skuteczność leczenia skojarzonego w zakresie czasu wolnego od progresji choroby i korzyści klinicznej. Także w badaniu Johnstona i wsp.⁽⁶⁰⁾ podobna grupa chorych otrzymująca w ramach 1. linii leczenia paliatywnego lapatinib z letrozolem lub sam letrozol odniosła większą korzyść z leczenia skojarzonego. W żadnym z tych badań nie wykazano jednak różnicy w czasie przeżycia całkowitego.

Badanie te nie mają niestety odniesienia do aktualnego standardu leczenia rozsianego raka piersi HER2-pozytywnego, jakim jest chemioterapia skojarzona z trastuzumabem, która była dotychczas najbardziej skuteczna u chorych z tak agresywnie przebiegającą chorobą nowotworową. Podanie lapatinibu w ramach 1. linii leczenia także budzi zastrzeżenia, gdyż aktualne dane wskazują na miejsce tego leku w terapii 2. rzutu w skojarzeniu z kapecytabiną po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem. Nie ma natomiast wątpliwości, że proponowane wyżej leczenie charakteryzuje się najbardziej akceptowalnym profilem toksyczności. Jednak wymienione wcześniej zastrzeżenia powodują, że w praktyce trudno jest zidentyfikować chore, które odniosłyby największą korzyść ze skojarzenia hormonoterapii z leczeniem anti-HER2.

PERSPEKTYWY LECZENIA ANTY-HER2

Jakkolwiek wprowadzenie nowych leków ukierunkowanych na cel molekularny zmieniło rokowanie u chorych na HER2-pozytywnego raka piersi, to jednak odsetek niepowodzeń terapii ciągle pozostaje wysoki. W związku z tym trwają intensywne badania nad identyfikacją czynników predykcyjnych, które umożliwiłyby wyodrębnienie chorych mających szansę na uzyskanie korzyści z leczenia. Jednocześnie opracowywane są nowe leki anti-HER2. Poniżej omówiono najważniejsze z nich.

PR with overexpression of HER2 is associated with shorter time to disease progression, independent of type of hormonal therapy used, while the HER2+ trait is not a predictive factor for higher efficacy of AI.

Discovery of correlation between signal pathways of hormonal receptors and growth factor receptors triggered was an inspiration for further clinical trials, assessing the effectiveness of hormonal therapy combined with blockade of HER1/2 receptors in patients with disseminated breast cancer.

The TANDEM study⁽⁵⁹⁾, where postmenopausal patients with disseminated HER2+, ER and/or PR+ breast cancer received trastuzumab with anastrozole or anastrozole alone, revealed a superior effectiveness of combined treatment concerning progression-free survival and clinical benefit. In the study by Johnston et al.⁽⁶⁰⁾, a similar group of patients treated with lapatinib with letrozole or letrozole alone as 1st line therapy, benefited more from combined treatment. However, none of these studies showed any significant difference in overall survival.

Unfortunately, these studies have no relevance to current standard of management of disseminated HER2+ breast cancer, i.e. chemotherapy combined with trastuzumab, hitherto the most effective therapeutic modality in patients affected with such an aggressive malignancy. Administration of lapatinib as 1st line treatment is also objectionable, because currently available data position this agent together with capecitabine as 2nd line treatment, after failure of trastuzumab. There is no doubt that the above-mentioned protocol is associated with the most acceptable toxicity profile. However, due to objections mentioned earlier, identification of patients who would benefit most from combined hormonal and anti-HER2 therapy appears difficult in the clinical practice.

PERSPECTIVES OF ANTI-HER2 THERAPY

Even though introduction of novel agents directed against a molecular target improved the outlook in patients with HER2-positive breast cancer, the failure rates still remain high. Therefore, intense research is underway, aiming at identification of predictive factors enabling selection of patients with the best chance of obtaining a therapeutic benefit. Concomitantly, novel anti-HER2 agents are being developed. Most important thereof are reviewed below.

Neratinib is a small-molecule irreversible inhibitor of HER1/HER2/HER4-associated tyrosine kinase⁽⁶¹⁾. It binds with conservative cysteine radical Cys 797 at its catalytic domain. In a phase II study, the drug provided objective response in 24% of patients previously treated with trastuzumab and in 56% of antibody-naive persons. Median progression-free survival was 22.3 vs. 39.6 weeks⁽⁶²⁾.

Trastuzumab-DM1 (T-DM1) is a conjugate of anti-HER2 antibody with cytostatic maytansine, precluding formation of karyokinetic spindle⁽⁶³⁾. Both molecules are bound covalently by a thioether link MCC ([N-maleimidomethyl]

Neratinib jest drobnocząsteczkowym nieodwracalnym inhibitorem kinaz tyrozynowych receptorów HER1, HER2 i HER4⁽⁶¹⁾. Łączy się z konserwatywną resztą cysteinową Cys 797 w ich części katalitycznej. W badaniu II fazy lek umożliwił uzyskanie obiektywnych odpowiedzi u 24% chorych leczonych uprzednio trastuzumabem i u 56% chorych, które nie otrzymały wcześniej przeciwciała. Mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła odpowiednio 22,3 i 39,6 tygodnia⁽⁶²⁾.

Trastuzumab-DM1 (T-DM1) jest koniugatem przeciwciała anti-HER2 i cytostatyku majtansyny, który uniemożliwia formowanie wrzeciona kariokinetycznego⁽⁶³⁾. Obie cząstki są połączone kowalencyjnie łącznikiem tioeterowym MCC (*[N-maleimidomethyl]cyclohexane-1-carboxylate*). Trastuzumab umożliwia dostarczenie chemioterapeutyku bezpośrednio do komórek nowotworowych z nadekspresją HER2 z ograniczeniem ekspozycji zdrowych tkanek. Po przyłączeniu do receptora kompleks ulega endocytozie i degradacji w lizosomach, z których uwalniany jest aktywny metabolit Lys-MCC-DM1. Jednocześnie trastuzumab działa przeciwnowotworowo w mechanizmie omówionym wcześniej⁽⁶⁴⁾. W badaniu II fazy, którym objęto chore poddane wcześniej leczeniu anti-HER2 i chemioterapii, uzyskano obiektywne odpowiedzi u 26% z nich, a mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 4,6 miesiąca⁽⁶³⁾.

Pertuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw domenie HER2 odpowiedzialnej za dimeryzację receptora – po przyłączeniu do niej lek uniemożliwia homo- i heterodimeryzację receptora⁽⁶⁴⁾ i dalsze przekazywanie sygnału. Ponieważ pertuzumab wiąże inny epitop niż trastuzumab, sugeruje się, że leki te mogą działać synergistycznie⁽⁶⁵⁾. Ponadto badania przedkliniczne wykazały aktywność pertuzumabu w hamowaniu wzrostu komórek bez nadekspresji HER2, prawdopodobnie dzięki hamowaniu heterodimeryzacji wywołanej aktywacją przez ligand pozostałych receptorów HER będących partnerami dimeryzacji HER2. Jednakże badanie kliniczne II fazy nie potwierdziło aktywności leku u chorych z HER2-negatywnym rakiem piersi⁽⁶⁴⁾. Z kolei u chorych z nadekspresją HER2, które doświadczyły progresji w trakcie leczenia trastuzumabem, kontynuacja stosowania tego ostatniego w skojarzeniu z pertuzumabem umożliwiła uzyskanie obiektywnych odpowiedzi rzędu 24% i mediany przeżycia wolnego od progresji równej 5,5 miesiąca⁽⁶⁵⁾.

Trwają także badania nad skutecznością tzn. podwójnej blokady HER2, polegającej na kojarzeniu 2 leków ukierunkowanych na ten cel molekularny. Jedno z ważniejszych to ALTTO i NeoALTTO porównujące skuteczność trastuzumabu, lapatynibu i skojarzenia obu w leczeniu uzupełniającym i przedoperacyjnym chorych na HER2-pozytywnego raka piersi⁽⁶⁶⁾.

Równoległy nurt badań obejmuje próby odwracania oporności na leki anti-HER2 poprzez kojarzenie ich z inhibitorami białek zaangażowanych w kolejne etapy przekazywania sygnału pobudzenia płynącego od receptora, np. PI3K czy mTOR. Wymienione badania dają nadzieję chorym na znalezienie

cyclohexane-1-carboxylate). Trastuzumab enables delivery of the cytostatic directly to cancer cells overexpressing HER2, while reducing exposition of healthy tissue. Upon binding with receptor, the complex undergoes endocytosis and degradation in lysosomes, releasing an active metabolite Lys-MCC-DM1. Trastuzumab exerts also its own anticancer activity by mechanisms discussed earlier⁽⁶⁴⁾. In a phase II clinical trial recruiting patients previously undergoing anti-HER2 treatment combined with chemotherapy, objective response rate was 26% and median progression-free survival was 4.6 months⁽⁶³⁾.

Pertuzumab is a recombinant humanized monoclonal antibody directed against HER2 domain responsible for receptor dimerization: by binding, the agent blocks homo- and heterodimerization of receptor⁽⁶⁴⁾ and further signal transmission. As pertuzumab bind with an epitope other than trastuzumab, it is postulated that these drugs may act synergistically⁽⁶⁵⁾. Furthermore, preclinical studies revealed a potential of pertuzumab to block growth of cell not overexpressing HER2, probably by inhibiting heterodimerization activated by ligands of other HER receptors – partners of HER2 dimerization. However, a phase II clinical trial did not reveal any activity of this drug in patients with HER2-negative breast cancer⁽⁶⁴⁾. On the other hand, in patients with HER2 overexpression experiencing progression while on trastuzumab treatment, continued administration of the latter combined with pertuzumab provided objective clinical response in 24% of them and a median progression-free survival of 5.5 months⁽⁶⁵⁾.

Research focuses also on effectiveness of the so-called double HER2 blockade, consisting in combination of two agents directed against the same molecular target. Some of the most important studies in this area are ALTTO and NeoALTTO, comparing the effectiveness of trastuzumab, lapatinib and combination of both in adjuvant and neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive breast cancer⁽⁶⁶⁾.

A parallel stream of research encompasses attempts at reversal of resistance against anti-HER drugs by combining them with inhibitors of proteins involved in consecutive phases of signal transmission from such receptors as PI3K or mTOR.

These studies provide hope for discovering a novel and effective therapy or better use of already existing drugs. On the other hand, their multitude and lack of relevance to accumulated knowledge may complicate determination of their true place and role in the clinical practice.

SUMMATION

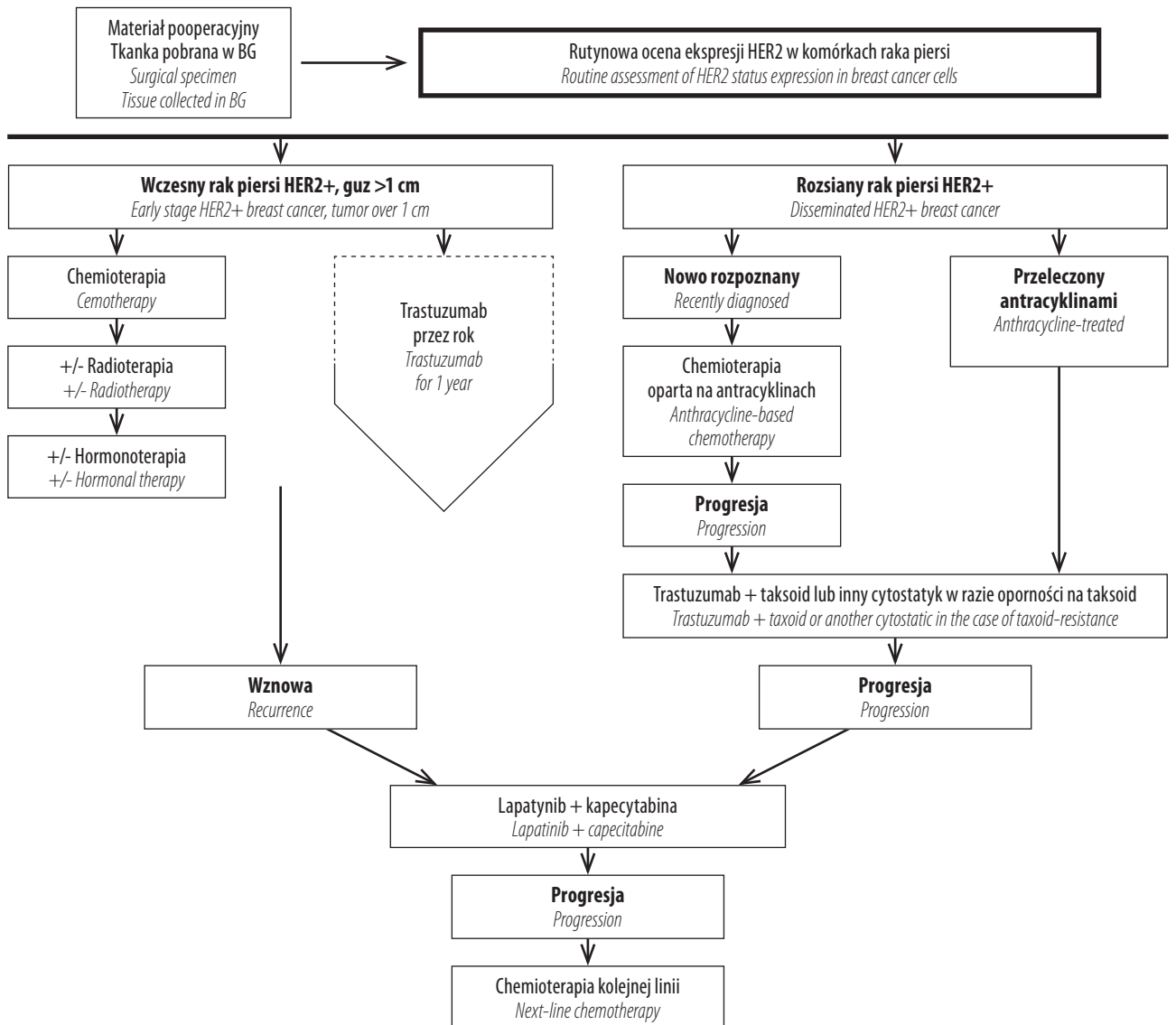
HER2 overexpression in breast cancer patients is associated with a poor prognosis. However, in the era of molecular targeted therapies, this receptor became a target for agents from this group. Currently in Poland, registered are two such preparations – antibody trastuzumab and small-molecule tyrosine kinase inhibitor lapatinib. Their role in

nowej skutecznej terapii czy lepsze zastosowanie istniejących już leków. Z drugiej strony ich mnogość i często brak odniesienia do zdobytej już wiedzy może owocować trudnością w ustaleniu ich miejsca w praktyce klinicznej.

PODSUMOWANIE

Nadekspresja HER2 jest związana ze złą prognozą u chorych na raka piersi. Jednakże w dobie terapii ukierunkowanych molekularnie receptor stał się celem dla leków z tej grupy. W Polsce w chwili obecnej zarejestrowane są 2 preparaty – przeciwciało trastuzumab i drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej – lapatynib. Ich rola w terapii chorych na raka piersi jest jak dotychczas zdefiniowana, a wytyczne dotyczące leczenia zostały ujęte w ramy

the treatment of breast cancer has been defined at present and guidelines concerning management of these patients have been incorporated in a therapeutic program, financed from public funds. Noteworthy is, however, that the effectiveness of these therapies is limited and current translation research may hopefully elucidate mechanisms responsible for primary and secondary resistance seen in these patients. Such data might change current standards of management. At present, patients with HER2-positive breast cancer may be offered the algorithm of treatment presented in fig. 2.



Rys. 2. Algorytm postępowania u chorych z HER2-pozytywnym rakiem piersi

Fig. 2. Algorithm of management of patients with HER2-positive breast cancer

programu terapeutycznego finansowanego z publicznych środków. Pamiętać jednak należy, że skuteczność wymienionych terapii jest ograniczona, a toczące się badania translacyjne być może wyjaśnią mechanizmy odpowiedzialne za pierwotną i wtórną oporność obserwowaną u chorych. Dane takie mogą zmienić aktualne standardy postępowania. Obecnie w leczeniu chorych z HER2-pozytywnym rakiem piersi można zaproponować algorytm postępowania przedstawiony na rys. 2.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Vogel C.L., Cobleigh M.A., Tripathy D. i wsp.: Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 719-726.
- Baselga J., Carbonell X., Castañeda-Soto N.J. i wsp.: Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2162-2171.
- Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. i wsp.: Use of chemotherapy plus monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 783-792.
- Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. i wsp.: Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4265-4274.
- Wysocki P.J., Wysocki H.: Cardiovascular complications associated with biological therapies for breast cancer. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2008; 8: 1551-1559.
- Burstein H.J., Keshaviah A., Baron A.D. i wsp.: Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: The Trastuzumab and Vinorelbine or Taxane Study. *Cancer* 2007; 110: 965-972.
- Adres: <http://www.nccn.org/index.asp>.
- Bartsch R., Wenzel C., Hussian D. i wsp.: Analysis of trastuzumab and chemotherapy in advanced breast cancer after the failure of at least one earlier combination: An observational study. *BMC Cancer* 2006; 6: 63.
- von Minckwitz G., du Bois A., Schmidt M. i wsp.: Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 Study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1999-2006.
- Dębska S., Potemski P.: Kontynuowanie leczenia trastuzumabem po progresji u chorych na raka piersi – argumenty za i przeciw. *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5: 189-197.
- Viani G.A., Afonso S.L., Stefano E.J. i wsp.: Adjuvant trastuzumab in the treatment of HER2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 2007; 7: 153.
- Joensuu H., Bono P., Kataja V. i wsp.: Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5685-5692.
- 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.
- Piccant-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.
- Dahabreh I.J., Linardou H., Siannis F. i wsp.: Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2008; 13: 620-630.
- Spielmann M., Roché H., Delozier T. i wsp.: Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6129-6134.
- Adres: www.clinicaltrials.gov.
- Shaffer R., Tyldesley S., Rolles M. i wsp.: Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and radiotherapy including internal mammary chain nodes: a retrospective single-institution study. *Radiother. Oncol.* 2009; 90: 122-126.
- Belkacémi Y., Gligorov J., Ozsahin M. i wsp.: Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the French multicentric study. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1110-1116.
- Halyard M.Y., Pisansky T.M., Dueck A.C. i wsp.: Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2638-2644.
- Verma S., Lavasani S., Mackey J. i wsp.: Optimizing the management of HER2-positive early breast cancer: the clinical reality. *Curr. Oncol.* 2010; 17: 20-33.
- 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.
- Buzdar A.U., Ibrahim N.K., Francis D. i wsp.: Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3676-3685.
- Rayson D., Richel D., Chia S. i wsp.: Anthracycline-trastuzumab regimens for HER2/neu-overexpressing breast cancer: current experience and future strategies. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1530-1539.
- Opolski G., Krzakowski M. (red.): Postępowanie w powikłaniach sercowo-naczyniowych w raku piersi. Medical Education, Warszawa 2010.
- Musolino A., Ciccolallo L., Panebianco M. i wsp.: Multifactorial central nervous system recurrence susceptibility in patients with HER2-positive breast cancer: epidemiological and clinical data from a population-based cancer registry study. *Cancer* 2011; 117: 1837-1846.
- Lampson L.A.: Monoclonal antibodies in neuro-oncology: getting past the blood-brain barrier. *MAbs.* 2011; 3: 153-160.
- Park I.H., Ro J., Lee K.S. i wsp.: Trastuzumab treatment beyond brain progression in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 56-62.
- Kirsch D.G., Ledezma C.J., Mathews C.S. i wsp.: Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2114-2116.
- Rososs J.S., Słodkowska E.A., Symmans W.F. i wsp.: The HER2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER2 therapy and personalized medicine. *Oncologist* 2009; 14: 320-368.
- Mukohara T.: Mechanisms of resistance to anti-human epidermal growth factor receptor 2 agents in breast cancer. *Cancer Sci.* 2011; 102: 1-8.
- Valabrega G., Montemurro F., Aglietta M.: Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 977-984.

33. Valabrega G., Montemurro F., Sarotto I. i wsp.: TGF α expression impairs trastuzumab-induced HER2 downregulation. *Oncogene* 2005; 24: 3002-3010.
34. Huang X., Gao L., Wang S. i wsp.: Heterotrimerization of the growth factor receptors erbB2, erbB3, and insulin-like growth factor-I receptor in breast cancer cells resistant to Herceptin. *Cancer Res.* 2010; 70: 1204-1214.
35. Konecny G.E., Pegram M.D., Venkatesan N. i wsp.: Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res.* 2006; 66: 1630-1639.
36. Wood E.R., Truesdale A.T., McDonald O.B. i wsp.: A unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (Lapatinib): relationships among protein conformation, inhibitor off-rate, and receptor activity in tumor cells. *Cancer Res.* 2004; 64: 6652-6659.
37. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. i wsp.: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2733-2743.
38. Cameron D., Casey M., Press M. i wsp.: A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 112: 533-543.
39. Lin N.U., Diéras V., Paul D. i wsp.: Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 1452-1459.
40. Metro G., Foglietta J., Russillo M. i wsp.: Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 625-630.
41. Moy B., Goss P.E.: Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist* 2007; 12: 756-765.
42. Frankel C., Palmieri F.M.: Lapatinib side-effect management. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2010; 14: 223-233.
43. Ellis M.J., Tao Y., Young O. i wsp.: Estrogen-independent proliferation is present in estrogen-receptor HER2-positive primary breast cancer after neoadjuvant letrozole. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3019-3025.
44. Onitilo A.A., Engel J.M., Greenlee R.T., Mukesh B.N.: Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin. Med. Res.* 2009; 7: 4-13.
45. Shou J., Massarweh S., Osborne C.K. i wsp.: Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2 positive breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96: 926-935.
46. Rasmussen B.B., Regan M.M., Lykkesfeldt A.E. i wsp.: Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 23-28.
47. Dowsett M., Allred C., Knox J. i wsp.: Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the arimidex, tamoxifen, alone or in combination trial. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1059-1065.
48. Massarweh S., Osborne C.K., Jiang S. i wsp.: Mechanisms of tumor regression and resistance to estrogen deprivation and fulvestrant in a model of estrogen receptor-positive, HER-2/neu-positive breast cancer. *Cancer Res.* 2006; 66: 8266-8273.
49. Osipo C., Meeke K., Cheng D. i wsp.: Role for HER2/neu and HER3 in fulvestrant-resistant breast cancer. *Int. J. Oncol.* 2007; 30: 509-520.
50. Konecny G., Pauletti G., Pegram M. i wsp.: Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 142-153.
51. Massarweh S., Osborne C.K., Creighton C.J. i wsp.: Tamoxifen resistance in breast tumors is driven by growth factor receptor signaling with repression of classic estrogen receptor genomic function. *Cancer Res.* 2008; 68: 826-833.
52. Kurokawa H., Lenferink A. E., Simpson J.F. i wsp.: Inhibition of HER2/neu (erbB-2) and mitogen-activated protein kinases enhances tamoxifen action against HER2-overexpressing, tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Cancer Res.* 2000; 60: 5887-5894.
53. Tovey S., Dunne B., Witton C.J. i wsp.: Can molecular markers predict when to implement treatment with aromatase inhibitors in invasive breast cancer? *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 4835-4842.
54. Ellis M.J., Coop A., Singh B. i wsp.: Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3808-3816.
55. Ellis M.J., Ma C.: Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; 105: 33-43.
56. Rugo H.S.: The breast cancer continuum in hormone-receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: evolving management options focusing on aromatase inhibitors. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 16-27.
57. Thürlimann B., Keshaviah A., Coates A.S. i wsp.: A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2747-2757.
58. Gangadhara S., Bertelli G.: Long-term efficacy and safety of anastrozole for adjuvant treatment of early breast cancer in postmenopausal women. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2009; 5: 291-300.
59. Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R. i wsp.: Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5529-5537.
60. Johnston S., Pippin S. Jr, Pivov X. i wsp.: Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5538-5546.
61. Wong K.K., Fracasso P.M., Bukowski R.M. i wsp.: 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: 2552-2558.
62. Burstein H.J., Sun Y., Dirix L.Y. i wsp.: Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1301-1307.
63. Burris H.A. 3rd, Rugo H.S., Vukelja S.J. i wsp.: Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 398-405.
64. Gianni L., Lladó A., Bianchi G. i wsp.: Open-label, phase II, multicenter, randomized study of the efficacy and safety of two dose levels of Pertuzumab, a human epidermal growth factor receptor 2 dimerization inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1131-1137.
65. Baselga J., Gelmon K.A., Verma S. i wsp.: Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1138-1144.
66. Adres: www.clinicaltrials.gov.