

Zdravljenje bolnic s HER2-pozitivnim rakom dojk

Treatment of HER2 positive breast cancer patients

Erika Matos

Onkološki inštitut
Ljubljana, Sektor za
internistično onkologijo,
Zaloška 2,
1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Erika Matos
Onkološki inštitut
Ljubljana, Sektor za
internistično onkologijo,
Zaloška 2, 1000 Ljubljana
ematos@onko-i.si
telefon.: 01 58 79 220 ali
01 58 79 971

Ključne besede:

rak dojk, trastuzumab,
lapatinib, HER2, tarčno
zdravljenje

Key words:

breast cancer,
trastuzumab, lapatinib,
HER2, target therapy

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012;
81: 236–45

Prispelo: 24. mar. 2011,
Sprejeto: 5. jul. 2011

Izvleček

Rak dojk (RD) je najpogostejša vrsta raka pri ženskah. Že dolgo je znano, da to ni ena sama bolezen, z razkritjem genskega zapisa RD pa je postalo jasno, da gre za heterogeno skupino bolezni, znotraj katere ločimo vsaj štiri različne podtipе. Približno 15 % bolnic z RD ima HER2-pozitivni tumor (*angl.* HER2 like). Zanj je značilna prekomerna izraženost receptorja HER2 na celični površini tumorskih celic in/ali pomnoženost gena za protein HER2, ki ima kot transmembranski receptor pomembno vlogo pri nadzoru rasti, razmnoževanja tumorskih celic, njihovi invaziji in tvorbi oddaljenih zasevkov. HER2- pozitivni tumorji so zato ob odkritju ponavadi večji, slabše diferencirani, bolnice pa imajo pogosto že zasevke v področnih bezgavkah in zato tudi slabšo napoved izida bolezni. S prihodom novih, tarčnih zdravil *antiHER2* se je napoved izida tem bolnicam pomembno izboljšala. V rutinski klinični uporabi sta trenutno zdravljenju RD namenjeni dve zdravili *antiHER2*. Trastuzumab je monoklonsko protitelo, usmerjeno proti zunajcelični domeni proteina HER2. Pokazalo se je, da je zdravilo učinkovito za zdravljenje RD z zasevki v monoterapiji in je še učinkovitejše v kombinaciji s citostatiki. Kombinirano zdravljenje podaljša čas do napredovanja bolezni in tudi celokupno preživetje. Dopolnilno enoletno zdravljenje s trastuzumabom za približno polovico zmanjša tveganje za ponovitev bolezni in tveganje za smrt zaradi RD se zmanjša za približno 30 %. Lapatinib je majhna molekula, ki deluje znotrajcelično. Zdravilo je registrirano za zdravljenje metastatskega HER2-pozitivnega RD, po napredovanju bolezni kljub zdravljenju s trastuzumabom. V kombinaciji s citostatiki ali hormonskim zdravljenjem pomembno podaljša čas do napredovanja bolezni. V razvoju so še številna nova zdravila *antiHER2*.

Abstract

Breast cancer (BC) is the most common cancer in women. It is known already for years that BC is a heterogeneous disease. This has now been confirmed by BC gene signature by which at least four types of BC subtypes can be distinguished. Approximately 15 % of patients with BC have a »HER2 like« tumor. A distinctive feature of this subtype is an overexpression of HER2 protein and/or amplification of the HER2 gene. HER2 protein is a transmembrane receptor protein, which promotes tumor growth, replication, invasion and dissemination. Consequently, when diagnosed, HER2 positive tumors are usually larger, less-differentiated, and are more often accompanied by metastatic involvement of the axillary lymph nodes, as compared to HER2 negative tumors. Women with HER2 positive tumors are therefore at higher risk of cancer recurrence and death. With the introduction of targeted *antiHER2* therapy, the prognosis of HER2 disease has significantly improved. There are currently two *antiHER2* drugs registered for use in general oncology practice. Trastuzumab is a monoclonal antibody directed toward the extracellular domain of HER2 protein. It is used for the treatment of metastatic BC and in adjuvant setting. It is more effective when combined with chemotherapy compared to monotherapy. Combined with chemotherapy, it prolongs time to progression and overall survival of patients with metastatic BC. A year of adjuvant treatment with trastuzumab reduces the risk of recurrence and death from BC by 50 % and 30 %, respectively. Lapatinib is a small molecule that binds to the intracellular domain of HER2 receptor. The drug is registered for the treatment of metastatic HER2 positive BC after failure to trastuzumab therapy. Combined with chemotherapy or hormonal therapy, lapatinib prolongs time to progression in patients with metastatic BC. Several other *antiHER2* drugs are currently under evaluation in clinical trials.

Rak dojk – najpogostejša vrsta raka pri ženskah

Rak dojk (RD) je najpogostejša vrsta raka pri ženskah. V Sloveniji je v letu 2007 za to boleznijo zbolelo 1113 žensk.¹ Medtem ko incidenca bolezni v razvitem svetu in tako tudi v Sloveniji narašča, pa se je smrtnost v razvitem svetu že začela zniževati. Prvi trend k zniževanju so začeli opazovati v 90. letih prejšnjega stoletja in ga pripisujejo odkrivanju zgodnejših stadijev bolezni in učinkovitejšemu sistemskemu zdravljenju.^{2,3} Na področju sistemskega zdravljenja RD, ki je danes osnovni pristop pri zdravljenju te bolezni, je v zadnjih desetih letih prišlo do pomembnega napredka. K temu je prispevalo tudi spoznanje, da smo pri zdravljenju bolj učinkoviti, če delujemo bolj usmerjeno ter če je zdravljenje prilagojeno posamezni bolnici in značilnostim njenega tumorja. Že dolgo je znano, da RD ni ena vrsta bolezni, da lahko poteka zelo različno in da se tudi zelo različno odziva na zdravljenje. Z razkritjem genskega zapisa tumorja pa je postalo jasno, da lahko govorimo o štirih različnih oblikah RD. To so oblika *Luminal A*, oblika *Luminal B* ter obliki *Basal-like* in *HER2-like*.⁴

V članku se osredotočamo na »HER2-like« RD ali HER2-pozitivni RD, katerega zdravljenje in posledično tudi napoved izida pri bolnicah s to obliko bolezni se je v zadnjih desetih letih verjetno najbolj spremenila.

Kaj je HER2-pozitivni rak dojk

HER2-pozitivni RD predstavlja približno 15 % vseh RD. Zanj je značilna prekomerna izraženost proteina HER2, ki je največkrat posledica pomnoženosti gena HER2 (ERBB2). Zapis za ta gen se nahaja na 17. kromosomu. Predklinične raziskave so pokazale, da je pomnoženost gena HER2 in/ali prekomerna izraženost proteina HER2 vključena v onkogenezo. Takšne maligne celice so bolj agresivne. Bolnice s HER2-pozitivnim tumorjem imajo običajno ob odkritju bolezni večje tumorje, ki so slabo diferencirani in kažejo visoko stopnjo proliferacije. Pogosto imajo že prizadete področ-

ne bezgavke in zato tudi večje tveganje za ponovitev bolezni in smrt zaradi raka.⁵

Protein HER2 je član družine EGFR (*angl.* Epidermal Growth Factor Receptor). V to družino uvrščamo štiri transmembranske proteine HER1 (bolje poznan kot EGFR), HER2 ali ERBB2, HER3 in HER4. Receptorji imajo oz. po aktiviranju sprožijo znotrajcelično tirozin kinazno aktivnost in so vključeni v uravnavanje esencialnih procesov v celici.⁶⁻¹⁰

Protein HER2 za svojo aktivnost potrebuje dimerizacijo (homo- ali heterodimerizacijo z drugim članom družine EGFR). Aktivirana znotrajcelična domena receptorja HER2 v celici sproži pomembne signalne poti, vključene v stimulacijo rasti, proliferacijo, diferenciacijo rakastih celic, njihovo migracijo, adhezijo, tudi v stimulacijo angiogeneze in apoptoze. Dogajanje v celici pa zapletejo še povezave med signalnimi potmi – t. i. cross talk, ki jih aktivirajo različni drugi receptorji na celični membrani. Najbolj proučevan je t. i. *cross talk* med signalno potjo, ki jo sprožijo hormonski receptorji, in HER2. Predmet proučevanj je tudi prepletanje signalne poti med VEGFR (*angl.* Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) in HER2.¹¹⁻¹³

Raziskovanje receptorjev družine EGFR sega v začetek 80. let, ko so odkrili HER2 in njegovo vlogo pri RD. To je vodilo k razvoju zdravil, ki zavirajo aktiviranje tega receptorja. Trastuzumab je bilo prvo tako zdravilo, ki je pri RD doseglo stopnjo klinične uporabe. Ameriška regulatorna organizacija *Food and Drug Administration* (FDA) je odobrila uporabo tega zdravila za zdravljenje metastatskega, HER2 pozitivnega RD v letu 1998. Dve leti za tem je zdravilo dobilo dovoljenje za uporabo tudi v Evropi. V Sloveniji smo prve bolnice z metastatskim HER2-pozitivnim RD pričeli zdraviti v letu 2001, v dopolnilnem zdravljenju pa leta 2005. Rezultati učinkovitosti zdravljenja s tem zdravilom so pokazali zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni v obsegu, ki ga v onkologiji redko srečamo, dobrobit pa je bila primerljiva s 5-letnim zdravljenjem hormonsko odvisnega RD s tamoksifenom.¹⁴

Trastuzumab je humanizirano monoklonsko protitelo, ki se specifično veže na

zunajcelično domeno receptorja HER2 in s tem zavre njegovo aktiviranje. Danes vemo, da blokada aktiviranja signalne poti HER2 ni edini mehanizem delovanja trastuzumaba. Razmnoževanje tumorskih celic preprečuje preko zunajceličnih in znotrajceličnih mehanizmov. Verjetno najpomembnejši zunajcelični učinek je aktiviranje lastnega imunskega odziva telesa. Po vezavi trastuzumaba na zunajcelično domeno receptorja HER2 sproži migracijo NK celic, ki so nosilke od protiteles odvisne celične citotoksičnosti (izločijo snovi, ki predrejo celične membrane), rezultat pa je apoptoza tumorskih celic. Vezava trastuzumaba tudi preprečuje cepitev (proteolitično razgradnjo) zunajcelične domene receptorja (nastanka t. i. »truncated« oblike receptorja p95HER2, ki je neobčutljiva za trastuzumab). Zdravilo ovira tvorbo homo- in heterodimerov med pripadniki družine EGFR. Preko zavore prenosa signala v celici inducira apoptozo, počasni celično proliferacijo, povzroča uravnavanje HER2 navzdol (*angl.* downregulation) in defosforilacijo, zavira tvorbo VEGF, modulira znotrajcelično signalno pot, vpliva na »cross talk« z drugimi signalnimi potmi in domnevno tudi poveča učinek kemoterapije (KT).¹⁵

Učinkovitost tarčnih zdravil

Prvi večji klinični raziskavi faze II sta pokazali korist zdravljenja s trastuzumabom, ki pa je bila razmeroma majhna. Kje je razlog za to?^{16,17}

V raziskavo Baselge in sodelovcev¹⁶ je bilo vključenih 46 predhodno obsežno zdravljenih bolnic. Celokupni odgovor (tj. popolni in delni odgovor) je bil dosežen le pri 11,6 % bolnic. Danes vemo, da je bil problem začetnih kliničnih raziskav s trastuzumabom v izbiri bolnic. Kot HER2-pozitivne bolnice so šteli vse tiste, kjer so z imunohistokemijskim (IHC) barvanjem opazili vsaj 25 % obarvanih celic, pozitivnih na HER2, pri čemer jakost in enakomernost obarvanja nista bili pomembni. Merila za določanje statusa HER2 so bila tedaj le okvirno opredeljena.

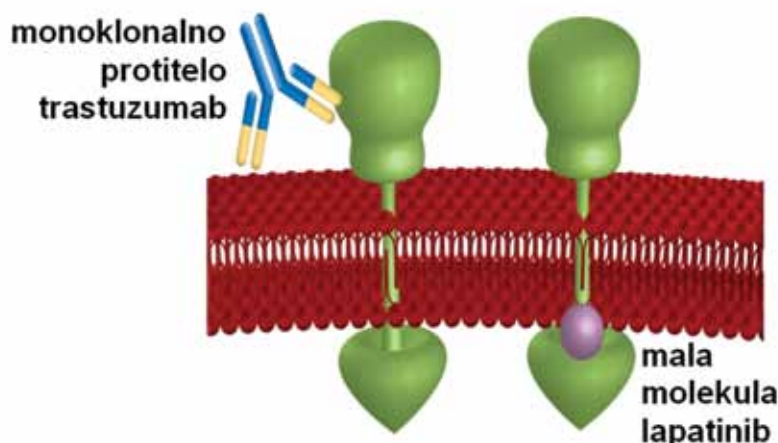
V raziskavi Cobleigha in sodelovcev¹⁷ je 222 bolnic prejelo trastuzumab kot 2. ali 3. linijo zdravljenja metastatske bolezni. Določanje statusa HER2 je potekalo samo IHC, vendar so bila merila za HER2-pozitivnost že bolje opredeljena. Pojavi se razvrščanje statusa HER2 na osnovi ocenjevanja: 0, 1+, 2+, 3+. Kot HER2-pozitivne so umestili tiste tumorje, ki so bili ocenjeni z oceno 2+ ali 3+, kar je pomenilo srednje do močno obarvanje celotne membrane več kot 10 % celic. V celotni skupini so celokupni odgovor dosegli pri 15 % bolnic. V podskupini bolnic s tumorji, opredeljenimi kot 3+, se je celokupni odgovor dvignil na 18 %, medtem ko je bil pri skupini 2+ samo 6 %.¹⁷

Ta razlika je pokazala, kako zelo pomembna je pravilna izbira bolnikov in točno določanje navzočnosti tarče v/na tumorskih celicah.

Če bi omenjeni raziskavi opravljali na neizbrani populaciji bolnic z RD in ne bi

Tabela 1: Učinkovitost kombinacije trastuzumaba in taksanov za zdravljenje metastatskega HER2-pozitivnega RD.

	H0648g ²¹ IHC 2+ ali IHC 3+		H0648g ²² podskupina IHC 3+		M77001 ²³ IHC 3+in/ali FISH+	
	paklitaksel+ trastuzumab n=92	paklitaksel n=96	paklitaksel+ trastuzumab n=68	paklitaksel n=77	docetaksel+ trastuzumab n=92	docetaksel n=94
Celokupni odgovor (%)	41,0	17,0	49,0	17,0	61	34
	p < 0,001		p < 0,05		p=0,0002	
Čas do napredovanja (meseci)	6,9	3,0	7,1	3,0	11,7	6,1
	p < 0,001		p < 0,05		p=0,0001	
Celokupno preživetje (meseci)	22,1	18,4	24,8	17,9	31,2	22,7
	p=0,17		p < 0,001		p=0,0325	



Slika 1: Vezava trastuzumaba in lapatiniba na receptor HER2

izbrali samo HER2-pozitivnih bolnic, bi na zdravljenje odgovorilo le 3 % bolnic in zdravilo verjetno ne bi doživelo klinične uporabe. Ker je bilo zdravilo uporabljeno pri izbrani populaciji HER2-pozitivnih bolnic, je na zdravljenje odgovorilo 15 % bolnic, kar je opogumljajoče, zlasti zato, ker so bile te bolnice že obsežno predhodno zdravljene.

Nekatere bolnice s HER2-pozitivnim RD na trastuzumab ne odgovorijo in govorimo o t. i. primarni neodzivnosti. Lahko pa bolezen napreduje po določenem obdobju remisije; v tem primeru govorimo o sekundarni neodzivnosti. Za te bolnice iščejo nove možnosti zdravljenja; ena od njih, novo zdravilo lapatinib, je že v klinični uporabi.

Lapatinib je zdravilo, ki se po strukturi razlikuje od trastuzumaba. Za razliko od trastuzumaba je učinkovit v obliki tablet. Lapatinib je majhna molekula, ki prehaja preko celične membrane in se veže na znotrajcelično domeno receptorjev HER2 in HER1. Zaradi dvojne, širše blokade (HER1 in HER2) naj bi zdravilo delovalo tudi pri bolnicah, ki na trastuzumab ne odgovorijo oz. pri katerih je zdravljenje s trastuzumabom popustilo. Pomembna drugačnost lapatiniba je v tem, da za svoje delovanje ne potrebuje zunajcelične domene receptorja HER2. Zdravilo je zato učinkovito tudi pri bolnicah, katerih tumorji imajo t. i. truncated obliko p95HER2 receptorja HER2, ki je brez zunajceličnega vezavnega mesta za trastuzumab¹⁸⁻²⁰ (Slika 1).

Več prospektivnih, randomiziranih kliničnih raziskav je potrdilo učinkovitost blokade signalne poti HER2 s trastuzumabom

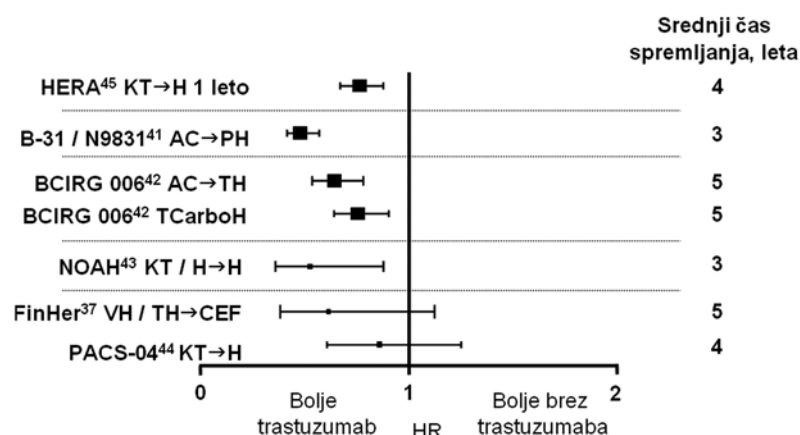
ali z lapatinibom. Zdravili sta učinkoviti v monoterapiji in še bolj v kombinaciji s kemoterapijo ali hormonskim zdravljenjem (HT). Na osnovi teh raziskav so oblikovali smernice zdravljenja, ki temeljijo na blokadi signalne poti HER2, kar je osnova zdravljenja pri operabilnem in metastatskem HER2-pozitivnem RD.

Zdravljenje metastatskega HER2-pozitivnega raka dojk

Dve večji klinični raziskavi faze III sta preverjali koristnost dodajanja trastuzumaba k taksanom v prvi liniji zdravljenja metastatskega HER2-pozitivnega RD. Rezultate prve, Ho648g, ki je preverjala kombinacijo trastuzumaba s paklitakselom, so objavili že leta 2001. V raziskavo so vključili bolnice z RD, po takratnih merilih HER2-pozitivnim, kar je pomenilo, da ima tumor IHC oceno 2+ ali 3+. Naknadno sprejeti amandma je vključitvena merila zožil na samo 3+. Po 30 mesecih so ugotavljali zanjilno več odgovorov (popolni odgovor in delni odgovor) v skupini, zdravljeni s kombinacijo KT in trastuzumaba, glede na skupino, ki je prejela samo KT.²¹ Razlika je bila še bolj očitna pri bolnicah s tumorji 3+.²² Tudi čas do napredovanja bolezni je bil statistično značilno daljši v skupini, zdravljeni s trastuzumabom in paklitakselom. Pri podskupini s tumorji 3+ je bilo boljše tudi celokupno preživetje.^{21,22}

Raziskava Martyja in sodelavcev je na podoben način primerjala učinkovitost kombinacije docetaksela s trastuzumabom. Tudi v tej raziskavi so dokazali statistično pomembno prednost kombinacije trastuzumaba s KT, in sicer za celokupni odgovor, za čas do napredovanja bolezni in za celokupno preživetje.²³

Martyjeva raziskava²³ je potekala časovno za Slamonovo.²¹ Rezultate so objavili leta 2005, kar je pomemben podatek, saj so se v vmesnem času že oblikovala merila FDA za določanje statusa HER2. Kot HER2-pozitivne v raziskavi Martyja²³ opredeljujejo tumorje, ocenjene kot IHC 3+ ali pozitivni po metodi FISH (fluorescentna *in situ* hibridizacija) (Tabela 1).



Slika 2: Dopolnilno zdravljenje s trastuzumabom. Preživetje brez ponovitve bolezni.

Dvojno pozitivni, HER2-pozitivni in hormonsko odvisni RD

Predklinične raziskave *in vitro* so pokazale, da v t.i. dvojno pozitivnih rakastih celicah, ki imajo estrogenske receptorje in receptorje HER-2, prihaja do prepletanja signalnih poti (*angl.* cross talk). Signalni poti druga drugo spodbujata, zato ju lahko učinkoviteje blokiramo, če ju obe blokiramo hkrati.²⁴ Kombinacijo zdravljenja antiHER2 in HT so preizkušali tudi v kliničnih raziskavah. V dveh raziskavah faze III so primerjali učinkovitost trastuzumaba ali lapatiniba z aromataznim inhibitorjem v prvem zdravljenju metastatskega, hormonsko odvisnega in HER2-pozitivnega RD.

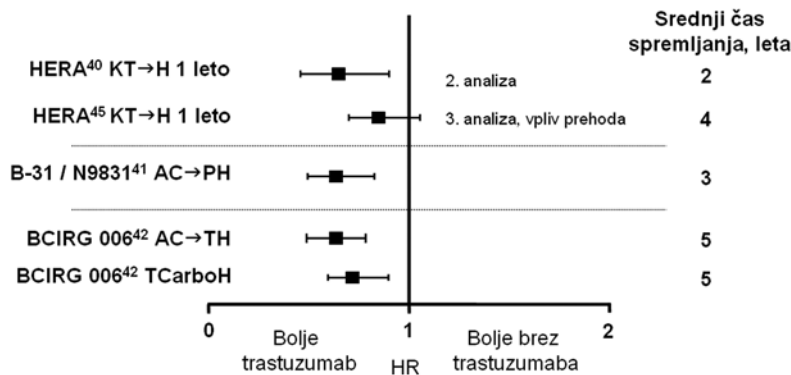
Raziskava TANDEM²⁵ je preverjala učinkovitost kombinacije trastuzumaba in anastrozola, raziskava EGF3008²⁶ pa učinkovitost lapatiniba v kombinaciji z letrozolom.

Pri obeh je bil celokupni odgovor in čas do napredovanja bolezni statistično značilno ugodnejši pri kombiniranem zdravljenju, in sicer ne glede na to, ali je bil v kombinaciji z aromataznim inhibitorjem lapatinib ali trastuzumab. V obeh raziskavah se je pokazal tudi trend daljšega preživetja s kombiniranim zdravljenjem (Tabela 2).

V omenjenih raziskavah in v vseh nadaljnjih so preverjali status HER2 v centralnem laboratoriju. Po pregledu starejših raziskav so namreč ugotovili, da so status HER2 pogosto določali napačno. Odstopanja so ugotavljali celo v 20 %.²⁷ Algoritme in standarde določanja statusa HER2 so dopolnjevali. Leta 2007 je ameriško združenje *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists* (ASCO/CAP) izdalo nova priporočila za določanje statusa HER2. Tudi po teh priporočilih velja, da so HER2-pozitivni tisti tumorji, ki so IHC opredeljeni kot 3+ ali FISH-pozitivni, in da je pri oceni 2+ potrebno opraviti potrditveni test z metodo FISH. Spremenilo pa se je merilo za 3+, ki zahteva ne samo 10-odstotno obarvanost membrane, ampak močno obarvanje cele membrane pri več kot 30 % celic invazivnega karcinoma. Spremenili so tudi merilo za FISH-pozitivnost: razmerje števila kopij gena HER2 proti številu centromernih področij kromosoma 17 ni več le več kot 2, ampak več kot 2,2.²⁷

Tabela 2: Učinkovitost kombinacije zdravila antiHER2 in aromataznega inhibitorja za zdravljenje metastatskega HER2-pozitivnega RD.

	TANDEM ²⁵		EGF3008 ²⁶	
	anastrozol n=104	anastrozol + trastuzumab n=103	letrozol n=108	letrozol + lapatinib n=111
Celokupni odgovor (%)	6,8	20,3	15,0	28,0
	p=0,018		p=0,021	
Čas do napredovanja (mesece)	2,4	4,8	3,0	8,2
	p=0,0016		p=0,019	
Celokupno preživetje (mesece)	23,9	28,5	32,3	33,3
	p=0,325		p=0,113	



Slika 3: Dopolnilno zdravljenje s trastuzumabom. Celokupno preživetje.

Zdravljenje po napredovanju bolezni na trastuzumab ali lapatinib

Sprememba zdravljenja po napredovanju bolezni je osnovno načelo zdravljenja v onkologiji. Vendar pa to ne drži za tarčna zdravila. Podatki iz predkliničnih in tudi kliničnih raziskav kažejo, da HER2-pozitivni tumorji potrebujejo stalno blokado signalne poti HER2, saj tako stalno zaviralno vplivamo na celično proliferacijo. Če zdravilo opustimo, se tumorske celice začnejo hitro razmnoževati (t. i. fenomen *flare up*).²⁸

Pomen trajne zavore signalne poti HER2 podpirajo tri klinične raziskave. Prva (GBG26) je proučevala nadaljevanje zdravljenja s trastuzumabom kljub napredovanju bolezni, in sicer v kombinaciji s kapecitabinom.^{29,30} Druga je preverjala učinkovitost prehoda na lapatinib ob napredovanju po antraciklinih, taksanih in trastuzumabu.^{31,32} Tretja je ugotavljala učinkovitost kombinacije obeh tarčnih zdravil pri bolnicah, ki so se že zdravile s trastuzumabom in z lapatinibom, torej pri že izdatno predhodno zdravljenih bolnicah.³³

Nadaljevanje zdravljenja s trastuzumabom po napredovanju bolezni, vendar v kombinaciji z drugim citostatikom (v raziskavi GBG26 s kapecitabinom) je pokazalo statistično značilno več celokupnih odgovorov, daljši čas do napredovanja bolezni ter trend k daljšemu celokupnemu preživetju.^{29,30} Tudi bolnice, ki so po napredovanju bolezni po trastuzumabu prejemale lapatinib v kombinaciji s kapecitabinom, so imele statistično značilno več celokupnih odgovorov v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale samo kapecitabin, statistično značilno dalj-

ši pa je bil tudi čas do napredovanja bolezni.^{31,32}

Pri že obsežno predhodno zdravljenih bolnicah, to je pri bolnicah, ki so za zdravljenje metastatske bolezni prejele že več linij sistemskega citostatskega zdravljenja (mediana je bila tri) in bile zdravljenje tudi že s trastuzumabom, se je učinkovito izkazala kombinacija trastuzumaba in lapatiniba. Rezultati te raziskave so zanimivi tudi zato, ker kažejo, da je morda učinkovita kombinacija dveh tarčnih zdravil brez pridruženega citostatika. Bolnice, ki so prejemale takšno kombinirano zdravljenje, so imele statistično značilno daljši čas do napredovanja bolezni in trend k boljšemu celokupnemu preživetju. Kombinacija teh dveh tarčnih zdravil se zdi smiselna, saj zdravili delujeta na dveh različnih prijemališčih: trastuzumab signalno pot HER2 zavira od zunaj, lapatinib od znotraj. Zato je blokada signalne poti morda lahko bolj učinkovita³³ (Tabela 3).

Dopolnilno zdravljenje HER2-pozitivnega RD

Ker je trastuzumab pri zdravljenju metastatskega, HER2-pozitivnega RD zelo učinkovit, so učinkovitost tega zdravila preverili tudi v dopolnilnem zdravljenju.

Opravili so 4 velike, mednarodne, prospektivne, randomizirane klinične raziskave faze III ter še dve manjši, prav tako prospektivni, ki so preučevale koristnost dodatka trastuzumaba v dopolnilno zdravljenje.³⁴⁻³⁸ Vanje je bilo vključenih skupaj več kot 13.000 bolnic. Opravili so tudi manjšo raziskavo, ki je preverjala učinkovitost trastuzumaba v neoadjuvantnem zdravljenju.³⁹

V raziskavah so uporabili različne sheme KT. Enoletno dopolnilno zdravljenje s trastuzumabom je potekalo po antraciklinih in sočasno s taksani ali pa po zaključenem zdravljenju s KT. V klinični raziskavi HERA proučujejo tudi dveletno dopolnilno zdravljenje s trastuzumabom. Rezultate pričakujemo v bližnji prihodnosti.³⁴

Preživetje brez ponovitve bolezni je bilo statistično značilno boljše v vseh štirih velikih raziskavah. Zadnji rezultati so odraz 3-do 5-letnega srednjega spremljanja bolnic.⁴⁰⁻⁴² Preživetje brez bolezni je statistič-

no značilno daljše tudi v skupini bolnic, ki je trastuzumab začela prejemati že v sklopu neoadjuvantnega zdravljenja.⁴³ Obe manjši raziskavi nista pokazali statistično daljšega preživetja brez ponovitve bolezni, čeprav se je nakazoval tovrstni trend^{37,44} (Slika 2).

Poleg izboljšanja preživetja brez ponovitve bolezni so vse štiri raziskave pokazale tudi izboljšanje celokupnega preživetja.^{40,41,42,45} Statistično neznačilno izboljšanje celokupnega preživetja v raziskavi HERA po 4-letnem srednjem spremljanju je posledica zdravljenja s trastuzumabom v skupini, ki naj trastuzumaba ne bi prejela.^{40,45} Po prvi objavi glede koristnosti dodajanja trastuzumaba v maju 2005 (srednji čas spremljanja 1 leto)³⁴ so bolnicam v opazovalni skupini omogočili prehod na zdravljenje s trastuzumabom. Za zdravljenje se je odločilo 65 % bolnic, ki so bile v izhodišču v opazovalni skupini. Posledica prehoda bolnic je izguba statistične značilnosti dodatka trastuzumaba za celokupno preživetje po 4-letnem spremljanju⁴⁵ (Slika 3).

Raziskave dopolnilnega zdravljenja anti-HER2, ki še potekajo

Trenutno poteka več raziskav, ki ugotavljajo pomembnost blokade signalne poti HER2 pri dopolnilnem zdravljenju RD. Klinična raziskava ALTTO, ki je potekala tudi v Sloveniji, je vključevanje v Evropi zaključila v letu 2010. Z raziskavo so želeli ugotoviti prednosti enoletnega zdravljenja z lapatinibom,

kombinacije lapatiniba s trastuzumabom ali zaporedne uporabe trastuzumaba in lapatiniba proti enoletnemu zdravljenju s trastuzumabom, ki je danes standardno dopolnilno zdravljenje HER2-pozitivnega RD.⁴⁶ Klinična raziskava BETH ugotavlja, da blokada signalne poti HER2 s hkratno blokado VEGF z bevacizumabom prinaša številne prednosti.⁴⁷

V več raziskavah ugotavljajo tudi, kakšno je optimalno trajanje zdravljenja. Ugotavljajo, ali so režimi zdravljenja s trastuzumabom, ki so krajši od enega leta, enakovredni danes uveljavljenemu enoletnemu režimu (PHARE, PERSEPHONE, SOLD, Short-HER).⁴⁸

Nova zdravila anti-HER2

Zanimanje za blokado signalne poti HER2 pri RD se s trastuzumabom in lapatinibom ne končuje. Razvijajo namreč nova zdravila, ki so prav tako usmerjena v blokiranje HER2.

Pertuzumab je blokator dimerizacije receptorja HER2. Zdravilo je že v fazi III kliničnega preizkušanja. Enako velja tudi za trastuzumab-DM1 (T-DM1), ki je kombinacija trastuzumaba, na katerega je vezan citostatik maytansin. Zdravilo je v okviru multicentrične, mednarodne klinične raziskave EMILIA, ki poteka tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, dostopno tudi bolnicam v Sloveniji.⁴⁹ V raziskavi primerjajo učinkovitost T-DM1 proti učinkovitosti kombinacije lapatiniba in kapecitabina pri bolnicah s HER2-pozitivnim, metastatskim RD, pri ka-

Tabela 3: Zdravljenje po napredovanju bolezni na trastuzumab.

	GBG26 ^{29,30}		EGF100151 ^{31,32}		EGF104900 ³³	
	kapecitabin n=78	kapecitabin + trastuzumab n=78	kapecitabin n=198	kapecitabin + lapatinib n=201	lapatinib n=145	lapatinib + trastuzumab n=146
Celokupni odgovor (%)	27,0	48,1	13,9	23,7	6,9	10,3
	p=0,0115		p=0,017		p=0,46	
Čas do napredovanja (mesece)	5,6	8,2	4,3	6,2	1,8	2,7
	p=0,0338		p=0,00013		p=0,008	
Celokupno preživetje (mesece)	20,6	24,9	14,8	17,2	8,9	11,8
	p=0,73		p=0,21		p=0,106	

terih je bolezen napredovala po zdravljenju z antraciklini, taksani in trastuzumabom.

V fazi zgodnjih raziskav so še inhibitorji fosfatidil inozitol-3-kinaze (PI3K), inhibitorji mTOR in HSP90.⁴⁸

Zaključek

Pri zdravljenju HER2-pozitivnega RD še vedno ostajajo odprta številna vprašanja. Nedvomno pa je, da moramo pri vsaki bolnici z RD, preden se odločimo za vrsto zdravljenja, poznati status HER2. To velja tako za bolnice z operabilnim RD, kot za bolnice z metastatskim RD.

Status HER2 moramo določiti v laboratoriju, ki zagotavlja verodostojno določanje, kot ga svetujejo priporočila ASCO/CAP, in je vključen tudi v sistem rednega zunanega preverjanja.

V prihodnosti bo verjetno največji izziv predstavljala pravilna zaporedna ali hkratna uporaba zdravil antiHER2. Tako zasnovano zdravljenje bo nedvomno še izboljšalo napoved izida bolnic s HER2-pozitivnim RD.

Razlaga v tekstu uporabljenih kratic

RD: rak dojk, KT: kemoterapija, HT: hormonska terapija, IHC: imunohistokemijsko, FISH: fluorescentna hibridizacija *in situ*, ASCO/CAP: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists, FDA: Food and Drug Administration, EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor, VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, H: trastuzumab, AC: doksorubicin in ciklofosamid, P: paklitaksel, T: docetaksel, Carbo: karboplatin

Literatura

1. Rak v Sloveniji 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2010.
2. Pompe-Kirn V, Primic-Žakelj M, Japelj B, Šircelj M. Kaj je vplivalo na incidenco raka dojk v Sloveniji in kako bo z zboleznostjo v tem desetletju. Zdrav vestn 2001; 70: 341–5.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E, et al: Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60: 277–300.
4. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. N Engl J Med 2009; 360: 790–800.
5. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 1987; 235: 177–82.
6. Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. Oncogene 2000; 19: 6550–65.
7. Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE, et al. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. EMBO J 2000; 19: 3159–67.
8. Prigent SA, Lemoine NR. The type 1 (EGFR-related) family of growth factor receptors and their ligands. Prog Growth Factor Res 1992; 4: 1–24.
9. Harari D, Yarden Y. Molecular mechanisms underlying ErbB2/HER2 action in breast cancer. Oncogene 2000; 19: 6102–14.
10. Earp HS, Dawson TL, Li X, Yu H, et al. Heterodimerization and functional interaction between EGF receptor family members: a new signaling paradigm with implications for breast cancer research. Breast Cancer Res Treat 1995; 35: 115–32.
11. Tzahar E, Waterman H, Chen X, Levkowitz G, Karunakaran D, Lavi S, et al. A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neuregulin and epidermal growth factor. Mol Cell Biol 1996; 16: 5276–87.
12. Sergina NV, Rausch M, Wang D, Blair J, Hann B, Shokat KM, et al. Escape from HER-family tyrosine kinase inhibitor therapy by the kinase-inactive HER3. Nature 2007; 445: 437–41.
13. Cell Signaling Technology. Available at: http://www.cellsignal.com/reference/pathway/pdfs/ErbB_HER.pdf
14. Early Breast Cancer Trialists Collaborative group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365: 1687–1717.
15. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. N Engl J Med 2005; 353: 1652–4.
16. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996; 14: 737–44.
17. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer

- that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17:2639-48.
18. Rusnak DW, Lackey K, Affleck K, Wood ER, Alligood KJ, Rhodes N, et al. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2001; 1: 85-94.
 19. Hegde PS, Rusnak D, Bertiaux M, Alligood K, Strum J, Gagnon R, et al. Delineation of molecular mechanisms of sensitivity to lapatinib in breast cancer cell lines using global gene expression profiles. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 1629-40.
 20. Xia W, Mullin RJ, Keith BR, Liu LH, Ma H, Rusnak DW, et al. Anti-tumor activity of GW572016: a dual tyrosine kinase inhibitor blocks EGF activation of EGFR/erbB2 and downstream Erk1/2 and AKT pathways. *Oncogene* 2002; 21: 6255-63.
 21. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
 22. Smith IE. Efficacy and safety of Herceptin in women with metastatic breast cancer: results from pivotal clinical studies. *Anticancer Drugs* 2001; 12 Suppl 4: 3-10.
 23. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. 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: 4265-74.
 24. Johnston SR. Combinations of endocrine and biological agents: present status of therapeutic and presurgical investigations. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 889-99.
 25. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. 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: 5529-37.
 26. Johnston S, Pippen J, Jr., Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. 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: 5538-46.
 27. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118-45.
 28. Pietras RJ, Pegram MD, Finn RS, Maneval DA, Slamon DJ. Remission of human breast cancer xenografts on therapy with humanized monoclonal antibody to HER-2 receptor and DNA-reactive drugs. *Oncogene* 1998; 17: 2235-49.
 29. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. 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.
 30. Von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, Barinoff J, Mundhenke C, Cufer T et al. Final overall survival analysis of the TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05): capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment. *Cancer Res* 2010; 70 Suppl 24. Abstract P6-14-5.
 31. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. 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: 533-43.
 32. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE, et al. Lapatinib Plus Capecitabine in Women with HER-2-Positive Advanced Breast Cancer: Final Survival Analysis of a Phase III Randomized Trial. *The Oncologist* 2010; 15: 924-34.
 33. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1124-30.
 34. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-72.
 35. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-84.
 36. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel (AC→T) with Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel and Trastuzumab (AC→TH) with Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab (TCH) in Her2neu Positive Early Breast Cancer Patients: BCIRG 006 Study. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94 Suppl 1: 5.
 37. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. 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: 5685-92.
 38. Spielmann M, Roché H, Humblet Y, et al. 3-Year follow-up of trastuzumab following adjuvant chemotherapy in node positive HER2-positive breast cancer patients: results of the PACS-04 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 Suppl 1. Abstract 72.
 39. Gianni L, Semiglazov V, Manikhas GM, et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): antitumour and safety analysis. *J Clin Oncol* 2007; 25 Suppl: 10s. Abstract 532.
 40. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in

- HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29–36.
41. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 Suppl: 6S. Abstract 512.
 42. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. BCIRG 006 3rd Planned Efficacy Analysis: Phase III Trial Comparing AC→T with AC→TH and With TCH as Adjuvant Therapy for HER2+ Early Breast Cancer. *Cancer Res* 2009; 69 Suppl: 500s. Abstract 62.
 43. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377–84.
 44. Spielmann M, Roché H, Delozier T, Canon JL, Romieu G, Bourgeois H, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6129–34.
 45. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of randomised controlled trial. *The Lancet* 2011. Published February 25, 2011. DIO: 10.1016/S1470-2045(11)70033-X.
 46. ALTTO (Adjuvant Lapatinib And/Or Trastuzumab Treatment Optimisation) Study; BIG 2-06/No63D. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00490139?term=altto&rank=1>.
 47. BETH Study: Treatment of HER2 Positive Breast Cancer With Chemotherapy Plus Trastuzumab vs Chemotherapy Plus Trastuzumab Plus Bevacizumab. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00625898?term=beth&rank=1>.
 48. ClinicalTrials.gov. Available at: <http://clinicaltrials.gov>.
 49. An Open-Label Study of Trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) vs. Capecitabine + Lapatinib in Patients with HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (EMILIA). Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00829166?term=emilia&rank=1>.