

Biologická léčba karcinomu prsu

Luboš Petruželka

Onkologická klinika VFN 1. LF UK a Ústav radiační onkologie FNB Praha

Současná éra cílené onkologické léčby tzv. „šité na míru“ byla ve své podstatě započata po objevu hormonálních receptorů a cíleného klinického použití tamoxifenu. První klinické použití trastuzumabu v kombinaci s chemoterapií u metastazujícího karcinomu prsu započalo éru bioregulační nehormonální léčby karcinomu prsu. Cílená molekulární léčba není již jen předmětem výzkumu, ale je již realitou v klinické praxi v léčbě karcinomu prsu.

Klíčová slova: karcinom prsu, cílená biologická léčba, trastuzumab, lapatinib, bevacizumab.

Biological therapy for breast cancer

The contemporary era of targeted, so-called "patient-tailored", oncological therapy essentially began upon the discovery of hormonal receptors and targeted clinical use of tamoxifen. Initial clinical use of trastuzumab in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer started the era of bioregulatory nonhormonal therapy for breast cancer (12). Targeted molecular therapy is no longer a mere subject of research but a reality in the clinical practice of breast cancer treatment.

Key words: breast cancer, targeted biological therapy, trastuzumab, lapatinib, bevacizumab.

Onkologie 2009; 3(1): 19–27

Principy molekulární bioregulační léčby

Hlubší poznání molekulárních principů celého procesu metastazování, principů buněčné komunikace a přenosu signálů přispělo k rozvoji cílené molekulární biologické léčby využívající přímého zásahu klíčových terčových struktur nádorové buňky na rozdíl od převážně na proliferující buňky působící konvenční chemoterapie. Předpokladem pro zavedení cílené protinádorové terapie bylo podrobné zmapování celé kaskády nitrobuněčného přenosu signálu, identifikace cílových struktur, identifikace všech možností terapeutické intervence (1, 2). Bioregulační léčba je ve srovnání s konvenční chemoterapií spojena s odlišným projevem nežádoucích účinků, které nelze podcenit a její aplikace patří výhradně do rukou klinického onkologa. Na rozdíl od konvenční chemoterapie není ve většině případů při této léčebné modalitě kvalita života výrazným způsobem negativně ovlivněna (3).

Molekulární léky narušují základní signální dráhy, přičemž protinádorového účinku může být dosaženo nejen cílením léčiva proti nádorové buňce, ale také proti buňkám nádorového stromatu. Základními nástroji biologické léčby jsou monoklonální protilátky a nízkomolekulové jednozásahové nebo vícezásahové tyrosinkinázové inhibitory (4).

Nejdůležitější signální dráhy karcinomu prsu je aktivována prostřednictvím rodiny receptorů pro epidermální růstové faktory (EGFR), do které patří transmembránové glykoproteinové

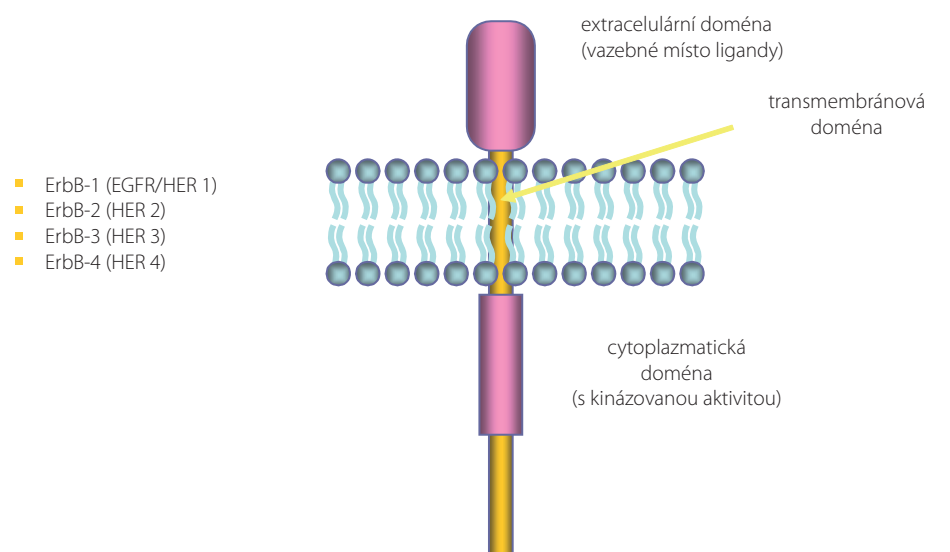
receptory označovaných HER-1 až HER-4. Prvním popsáním receptorem této skupiny byl receptor pro epidermální růstový faktor označovaný jako EGFR (HER-1, erbB-1). Dalšími receptory jsou HER-2/neu nebo erbB-2, HER-3 nebo erbB-3 a HER-4 nebo erbB-4 (obrázek 1). Pro přenos maligního signálu má pro nádorové buňky karcinomu prsu největší význam receptor HER-2, který hraje klíčovou úlohu na začátku signální dráhy. Receptor HER-2 je zvýšeně exprimován u cca 20% všech karcinomů prsu (5).

Na extracelulární doménu EGFR se mohou vázat různé ligandy, včetně EGF, transformujícího faktoru beta (TGF- β), amphiregulin, beta cellulin,

heparin vázající EGF a epiregulin. Pro všechny receptory této skupiny kromě HER-2 byly identifikovány ligandy. Navázání ligandy je následováno dimerizací receptorů (pozn. spouštěcím mechanismem může být receptorová dimerizace i bez navázání ligandy), která aktivuje aktivaci intracelulární C-terminální tyrosinkinázové domény, která vede k autofosforylaci a posílení dostředivé intracelulární signalizace. Signální protein je uvnitř buňky aktivován navázáním fosforylové skupiny a inaktivován odstraněním fosforylu. Při přenosu signalizace fosforylací se fosforyl připojuje kovalentně proteinkinázou, která přenáší koncovou fosforylovou skupinu

Obrázek 1. EGFR rodina tyrosinkinázových receptorů

ErbB rodina tyrosin kinázových receptorů



z ATP na signální protein. Aktivované recepto-
rové tyrosinkinázy vytvářejí komplex intracelu-
lárních signálních proteinů. Každý fosforylovaný
tyrosin slouží jako specifické vazebné místo pro
příslušný intracelulární signální protein, který
přebírá signál a přenáší ho dále do nitra buňky.
Stimulace receptorů EGFR vede k iniciaci signální
kaskády cestou PI3-K, Akt a STAT nebo cestou
Ras/Raf MAPK, které pak cestou alterované ge-
nové exprese vedou ke stimulaci proliferačních
a anti-apoptotických dějů (obrázek 2).

Extracelulární doména receptoru HER-2 je
cílovou strukturou pro monoklonální protilátky,
jako je trastuzumab a pertuzumab, event. kon-
jugátu cytostatika a monoklonální protilátky
TDM1. Tyrosinkinázová intracelulární doména
HER-2 (HER-1) je terčem vícezásahových tyro-
sinkinázových inhibitorů, jako je lapatinibu nebo
neratinib.

Další možností jak ovlivnit nádorový pro-
ces je zásah procesu angiogeneze, který je
nezbytný pro nádorový růst a metastazování.
Novotvorba cév je komplexní proces, který je
podmínkou dalšího růstu nádoru již od velikosti
jednoho milimetru. Dynamický proces angio-
geneze je regulován množstvím pro- a anti-
angiogenních faktorů. Signální osa vaskulární
endotelový faktor (VEGF) → VEGF receptor
(VEGFR) má rozhodující úlohu v tomto pro-
cesu. Účinné blokady této osy lze dosáhnout
přímým zásahem na VEGF. Bevacizumab je hu-
manizovaná protilátka, která při vazbě na VEGF
blokuje možnost vazby na příslušné receptory
a přispívá k „normalizaci“ vaskulární perme-
ability a intratumorózního tlaku a umožňuje
zvýšenou dostupnost cytostatik k nádorovým
buňkám (6).

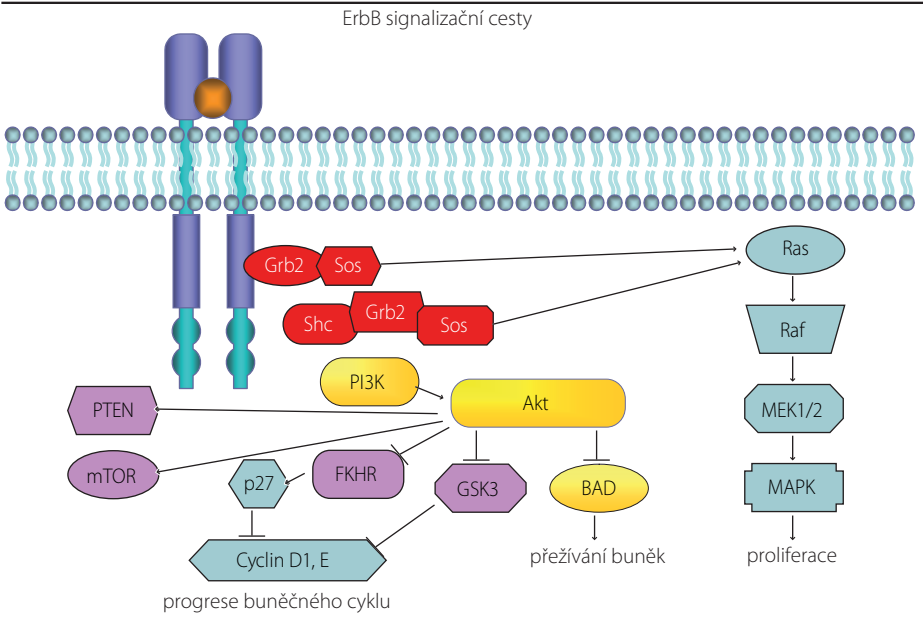
Cílená biologická léčba
karcinomu prsu v klinické praxi

Nová molekulární
klasifikace karcinomu prsu

Karcinom prsu je morfologicky a geneticky
velmi heterogenní onemocnění. Tradiční dělení na
podskupiny podle klinicko-patologických paramet-
rů jen částečně odráží klinickou diverzitu tohoto
onemocnění. Molekulární klasifikace umožňuje
rozlížit nádory stejného histologického obrazu,
které mohou mít odlišné biologické chování a roz-
dílné odpovídat na léčbu.

Charakteristika každého nádoru na molekulární
úrovni se postupně stává základem diagnosticko-
terapeutického procesu. V blízké budoucnosti lze
očekávat nové taxonomické molekulární dělení
karcinomů prsu, které bude základem pro před-

Obrázek 2. Signální transdukc



Tabulka 1. Budoucí léčebné možnosti u jednotlivých podskupin metastazujícího onemocnění prsu

Podtyp	Molekulární charakteristika	Léčebné možnosti	Bioterapie
hormonálně dependentní HER2 independentní	ER+/PgR+/HER2- ER+/PgR-/HER2- ER-/PgR+/HER2-	HT, CT, BIOCT BIOHT	bevacizumab
hormonálně dependentní HER2 dependentní	ER+/PgR+/HER2+ ER+/PgR-/HER2+ ER-/PgR+/HER2+	HT,BIOHT BIOCT	trastuzumab lapatinib bevacizumab
hormonálně independentní HER2 dependentní	ER-/PgR-/HER2+	BIOCT, BIO	trastuzumab lapatinib bevacizumab
hormonálně independentní HER2 independentní	ER-/PgR-/HER2- „triple negativní“	CT, BIOCT	bevacizumab

HT: hormonální léčba, CT: chemoterapie, BIOCT: biochemoterapie, BIOHT: biohormonoterapie

pověď biologického chování a cílený výběr léčby.
Nejslibnější se jeví nová molekulární subklasifika-
ce na luminální A a B, bazální, HER-2 a normální
tkáni prsu podobné podtypy. Současná v klinice
využívaná dělení vychází z imunohistochemicky
stanovitelných faktorů jako stupně exprese es-
trogenových receptorů (ER), progesteronových
receptorů (PR) a exprese onkoproteinu receptoru
skupiny epidermálních růstových faktorů HER-2
(ErbB-2) (7, 8).

Nejedná se o nové biomarkery. Identifikace
prognostického významu HER-2 je známá z druhé
poloviny osmdesátých let minulého století a objev
hormonálních receptorů (HR) je z doby ještě starší.
Pomocí tří základních molekulárních markerů (ER,
PR, HER-2) je možné zjednodušeně definovat čtyři
skupiny s rozdílnými terapeutickými přístupy:

1. hormonálně dependentní HER-2 indepen-
dentní (HR+/HER2-),
2. hormonálně dependentní HER-2 depen-
dentní (HR+/HER2+),

3. hormonálně independentní HER-2 depen-
dentní (ER-/PgR-/HER2+),
4. hormonálně independentní HER-2 indepen-
dentní (ER-/PgR-/HER2- „triple negativní“).

V tabulce 1 jsou uvedeny léčebné mož-
nosti u jednotlivých podskupin u metastazu-
jícího onemocnění, které budou využitelné
v blízké budoucnosti (9).

Současná éra cílené onkologické léčby tzv.
„šité na míru“ byla ve své podstatě započata po
objevu hormonálních receptorů a cíleného kli-
nického použití tamoxifenu (10, 11). První klinické
použití trastuzumabu (rekombinantní humani-
zovaná monoklonální protilátka proti extrace-
lulární doméně HER-2 receptoru) v kombinaci
s chemoterapií u metastazujícího karcinomu prsu
započalo éru bioregulační nehoronální léčby
karcinomu prsu (12). Cílená molekulární léčba
není již jen předmětem výzkumu, ale je již realitou
v klinické praxi v léčbě karcinomu prsu (13).

HERCEPTIN® 150 mg

Základní informace o přípravku

- **Účinná látka:** trastuzumabum
- **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, Velká Británie
- **Registrační číslo:** EU/1/00/145/001
- **Indikace:** Léčba metastazujícího karcinomu prsu u pacientek, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují HER2 (human epidermal receptor 2): **a)** v monoterapii u pacientek, které byly pro své metastazující nádorové onemocnění již léčeny nejméně 2 chemoterapeutickými režimy; **b)** v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pacientek, které nedostávaly předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění a pro něž léčba antracyklinem není vhodná; **c)** v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientek, které nedostávaly předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění; **d)** v kombinaci s inhibítorem aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastatickým karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, dosud neléčených trastuzumabem. Léčba pacientek s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní)
- **Kontraindikace:** Pacienti se známou přecitlivělostí na trastuzumab, myši proteiny nebo na některou z pomocných látek. Pacienti, kteří z důvodu komplikací spojených s pokročilým onkologickým onemocněním trpí klidovou dušností nebo vyžadují podpůrnou kyslíkovou terapii.
- **Upozornění:** Stanovení HER2 musí být provedeno ve specializované laboratoři při zajištění dostatečné validace testovacích postupů. Užití samotného Herceptinu je spojeno s určitým rizikem kardiotoxicity, současné podávání přípravku v kombinaci s antracykliny toto riziko zvyšuje. U pacientek, kterým byly antracykliny podávány v minulosti, je riziko kardiotoxicity nižší než při současném podávání. Bezpečnost pokračování léčby nebo opětovného zahájení léčby přípravkem u pacientů s projevy kardiotoxicity nebyla prospektivně hodnocena. Nicméně u většiny pacientů, u kterých došlo v pilotních studiích s přípravkem k rozvoji srdečního selhání, se klinický stav zlepšil po podání standardní léčby. U většiny pacientů se srdečními příznaky a prokázaným prospěchem z léčby se pokračovalo v týdenní terapii přípravkem Herceptin bez dalších klinických srdečních příhod.
- **Klinicky významné interakce:** Studie lékových interakcí u lidí nebyly s přípravkem Herceptin prováděny. Riziko vzniku interakcí se současně užívanými přípravky proto nemůže být vyloučeno.
- **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** při léčbě Herceptinem v monoterapii nebo v kombinaci s paklitaxelem byly příznaky spojené s podáním infuzí (obvykle po první infuzi přípravku) - hlavně horečka a/nebo třesavka, méně často nauzea, zvracení, bolest, ztuhlost, bolest hlavy, kašel, závratě, vyrážka, astenie, dušnost; zřídka hypotenze, hypertenze, bronchospasmus, tachykardie, dechová tíseň, angioedém; alergické a hypersenzitivní reakce. Některé z těchto reakcí mohou být závažné. Dalšími častějšími nežádoucími účinky byly bolesti břicha, astenie, bolest na hrudi, třesavka, horečka, bolest hlavy, nespecifikovaná bolest; průjem, nauzea, zvracení; artralgie, myalgie, vyrážka, vypadávání vlasů. Byly zaznamenány izolované případy závažných plicních příhod, které v několika případech vedly k úmrtí pacienta. Tyto příhody mohou být součástí reakcí spojených s podáním infuze nebo k jejich výskytu může dojít později po podání přípravku. U pacientek léčených přípravkem Herceptin byly zaznamenány některé projevy srdeční toxicity jako snížení ejekční frakce a příznaky srdečního selhání, např. dušnost, ortopnoe, zvýšený kašel, plicní edém a třetí srdeční ozva.
- **Dávkování a způsob podání:** Herceptin by měl být podáván pouze pacientkám s nádory se zvýšenou HER2 expresí, nebo pacientkám, jejichž nádory vykazují amplifikaci genu HER2 zjištěnou a vyhodnocenou odpovídající metodou. Léčba přípravkem Herceptin by měla být zahájena pouze lékařem, který má dostatečné zkušenosti s podáváním cytotoxické chemoterapie. Příslušné informace o dávkování a způsobu podání Herceptinu v monoterapii a v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem a v adjuvantní léčbě v nasyčovacích a následujících dávkách viz platný Souhrn údajů o přípravku Herceptin.
- **Dostupná balení přípravku:** Herceptin 150 mg, prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku v injekční lahvičce.
- **Podmínky uchovávání:** Při teplotě 2 °C až 8 °C. Po rekonstituci se sterilní vodou na injekce je rekonstituovaný roztok fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.
- **Datum poslední revize textu:** 09.09.2008

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.



Herceptin®

trastuzumab

Precision • Power • Promise



Herceptin je základem péče pro ženy s HER2 pozitivním časným i metastatickým karcinomem prsu

- 1/ Herceptin dává ženám s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu **nejlepší šance na vyléčení**
- 2/ Herceptin **prodlužuje přežití** napříč všemi stádii HER2 pozitivního karcinomu prsu.
- 3/ Herceptin **změnil prognózu** žen s HER2 pozitivním karcinomem prsu



Trastuzumab je v současnosti indikován jak pro léčbu metastazujícího onemocnění, tak pro adjuvantní léčbu HER-2 dependentních nádorů. Klinickou realitou léčby karcinomu prsu metastazujícího onemocnění je bevacizumab a lapatinib (14, 15).

Celá řada dalších biologických léků zasahujících do procesu angiogeneze jak ve formě monoklonálních protilátek proti receptorům (VEGF-Trap), nebo vícezásahových inhibitorů tyrosinkináz (sunitinib, vatalanib, vandetanib, pazopanib, sorafenib a další) je hodnocena v klinických studiích (9).

Adjuvantní biologická léčba

Adjuvantní systémová léčba je podávána s kurativním záměrem, a proto by měly být využity všechny nové možnosti k jeho splnění. Konvenční chemoterapie prodlužuje délku života bez projevů onemocnění a celkovou dobu přežití. Cílem adjuvantní terapie je úplná eradikace reziduální choroby. Pro adjuvantní terapii časných stadií je proto nutné využít všech dostupných léčebných možností a aktivně zavádět klinicky ověřené nové léčebné postupy. Od průkopnických výsledků klinických studií potvrzujících přínos adjuvantní chemoterapie nebyly zaznamenány tak významné rozdíly ve prospěch nové léčby jako byly zaznamenány v první analýze klinických studií adjuvantní biochemoterapie se zařazením trastuzumabu u HER-2 pozitivních karcinomů prsu prezentovaných poprvé na světové konferenci americké společnosti klinické onkologie (ASCO) v roce 2005. Prezident ASCO Gabriel N. Hortobagyi prohlásil, že v době, kdy je zlepšení některého ze základních parametrů od 2 do 4 % považováno za významné, je snížení rizika recurence o 50 % a prodloužení doby přežití o 20 % mimořádnou událostí (16). Důkaz o prodloužení doby bez projevů onemocnění (DFS–disease free interval) a celkové doby přežití (OS – overall survival) při přidání monoklonální protilátky trastuzumab ke standardní chemoterapii u HER-2 pozitivních časných stadií karcinomu prsu patří mezi zásadní události posledních let v onkologii. (17, 18, 19, 20).

V posledních 30 letech nebylo nic podobného v onkologii zaznamenáno (21).

Zlepšení bylo dosaženo jak u nemocných vysokého rizika s prokázaným uzlinovým postižením (N+), tak u nemocných bez postižení regionálních lymfatických uzlin (N–). U HER-2 dependentních nádorů N+ nebo N– vysokého rizika se stal trastuzumab součástí standardních adjuvantních režimů (21). Není jednoznačně prokázáno, zdali to platí pro nemocné s nádorem menším než 1 cm bez postižení regionálních

lymfatických uzlin a u nemocných vyšší věkové skupiny (22). Zlepšení léčebných výsledků bylo dosaženo bez ohledu na stav exprese hormonálních receptorů. Trastuzumab může být adjuvantně podáván současně s chemoterapií (vyjma antracyklinů), nebo sekvenčně po dokončení všech cyklů adjuvantní chemoterapie. Nelze zatím stanovit optimální dobu podávání trastuzumabu. Podávání trastuzumabu po dobu jednoho roku je zatímním standardem adjuvantní léčby. Optimální režim chemoterapie není znám. Vzhledem k riziku kardiotoxicity je nutné monitorování LVEF před a v průběhu léčby. Zvýšený klinický dohled musí být zejména u starší věkové skupiny a při hraničních hodnotách LVEF. Všechny nemocné by měli být plně informováni nejen o léčebném efektu ale též o nárůstu rizika kardiotoxicity. Nutnost přesného výběru pacientek je zárukou vyvarování se zbytečných rizik.

Aplikace trastuzumabu bez znalosti stupně exprese HER-2 (IHC+++) receptoru nebo amplifikace genu HER-2 (FISH) je v současnosti z medicínského hlediska nepřijatelné. V podmínkách ČR je konsenzem provádět FISH vyšetření u všech nemocných léčených trastuzumabem. U 25 % při imunohistochemické expresi 2+ lze prokázat genovou amplifikaci FISH, dovyšetření je proto nezbytné (23). Uspořádání základních adjuvantních klinických studií se začleněním trastuzumabu je v tabulce 2.

Indukční biochemoterapie

Úvodní (primární, předoperační, indukční, neoadjuvantní) systémová léčba je zahájena po bioptické verifikaci karcinomu prsu před plánovanou léčbou lokoregionální. Výhody spočívají v časném zahájení systémové léčby, lepší do-

stupnosti chemoterapie při intaktním cévním zásobení a „in vivo“ zhodnocení léčebné odpovědi. Zmenšení nádoru umožňuje operabilitu u lokálně pokročilých nádorů a prs šetřící výkon u nádorů primárně indikovaných k mastektomii. Primární systémová léčba byla poprvé použita v léčbě lokálně pokročilých inoperabilních nádorů. Regrese nádoru po indukční léčbě umožnila chirurgický výkon a indukční systémová léčba se stala standardně používaným postupem u lokálně pokročilých a inflamatorních karcinomů prsu (24). U HER-2 dependentních karcinomů lze dosáhnout při režimech na bázi antracyklinů a taxanů s trastuzumabem vysokého procenta kompletních patologických regresí (26–65,2 %). Není zatím ustanoven optimální režim neoadjuvantní chemoterapie u HER-2 dependentních karcinomů. Nejvíce rozšířeným režimem je kombinace 4 cyklů FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosamid) se sekvenčním podáváním paklitaxelu s trastuzumabem (25, 26, 27).

Metastazující HER-2 dependentní karcinom prsu

Volba léčebné strategie závisí na biologických a klinických faktorech. Hormonální léčba je první volbou pro hormonálně dependentní onemocnění. Chemoterapie může být první volbou u hormonálně dependentního onemocnění pokud se jedná o rychle progredující viscerální postižení, jinak je chemoterapie zahajována až při hormonálně refrakterním onemocnění. Cílená biologická „antiHER-2“ léčba je novou možností u skupiny HER-2 dependentních onemocnění jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií nebo hormonální léčbou.

U HER-2 dependentních karcinomů jsou biologickými léky volby trastuzumab a lapatinib.

Tabulka 2. Uspořádání základních adjuvantních klinických studií s trastuzumabem

Název klinické studie	Uspořádání klinické studie
HERA → CT +/- RT •	→ observace → H a 3 týdny × 12 měsíců → H a 3 týdny × 24 měsíců
NSABP B – 31 •	→ AC × 4 → P a 3 týdny × 4 nebo týdně × 12 → AC × 4 → P a 3 týdny × 4 nebo týdně × 12 + H týdně × 52
NCCTG N9831 •	→ AC × 4 → P týdně × 12 → AC × 4 → P týdně × 12 → H týdně × 52 → AC × 4 → P týdně × 12 + H týdně a 52
BCIRG 006 •	→ AC × 4 → D a 3 týdny × 4 → AC × 4 → D a 3 týdny × 12 + H týdně × 12 → H a 3 týdny × 13 → D + Carbo a 3 týdny × 6 + H týdně × 9 → H a 3 týdny × 11
FinHer •	→ D a 3 týdny nebo V týdně × 8 → CEF a 3 t × 3 → D a 3 týdny nebo V týdně × 8 + H týdně × 9 → CEF a 3 týdny × 3
Vysvětlivky: • randomizace, CT – adjuvantní chemoterapie podle výběru, RT – radioterapie, AC – doxorubicin/cyklofosamid, CEF – cyklofosamid/epirubicin/4 fluorouracil, P – paklitaxel, D – docetaxel, V – vinorelbin, Carbo – karboplatina, H – trastuzumab	

Výběr nemocných probíhá na podkladě laboratorního stanovení HER-2 exprese nebo amplifikace. Detekce koncentrace extracelulární domény (ECD) v cirkulaci může predikovat odpověď na trastuzumab (lapatinib), ale širší klinické uplatnění tohoto vyšetření zatím nemá.

HER-2 dependentní karcinomy tvoří cca 18–20 % primárně diagnostikovaných karcinomů prsu. HER-2 negativita primárního nádoru neznamená, že v metastázách nemůže dojít ke konverzi a HER-2 dependenci. HER-2 diskordance mezi primárním nádorem a metastázou byla v klinických analýzách popsána v rozmezí 2 až 25 % (28). Ukazuje se proto jako racionální reanalyzovat HER-2 z biopsie získané z recidivy, zvláště při negativní nebo slabé expresi v primárním nádoru. HER-2 exprese je často je spojena s rezistencí k hormonální terapii. Rebiopsie je proto vhodná zejména při rozvoji hormonální rezistence u HER-2 independentních nádorů.

Trastuzumab (Herceptin®) je humanizovaná monoklonální protilátka (MoAb) s vazbou na specifický epitop membránového HER-2 onkoproteinu. Tato interakce inhibuje přenos signálu (signální transdukce) příslušné dostředivé signální dráhy a vede tak v konečné fázi k inhibici buněčné proliferace. Další mechanismy protinádorového účinku spočívají v augmentaci humoralní a buněčné imunity a synergistickém působení s hormonální terapií a některými cytostatiky (29, 30, 31, 32).

Mechanismy účinku monoklonálních protilátek jsou v tabulce 3.

Zvýšená exprese (amplifikace) HER-2 nepredikuje 100% odpověď na léčbu trastuzumabem. U HER-2 dependentních nádorů byly popsány různé mechanismy podmiňující jak primární, tak sekundární rezistenci k trastuzumabu (33). Mezi ně patří dysregulace genů HER-2 dependentních signálních cest (např. PTEN, IGFR inzulinu-podobný receptor pro růstový faktor I, c-myc). Příčinou může být též přítomnost zanořené formy HER-2 receptoru p95HER-2, který má kinázovou aktivitu, ale chybí u něj extracelulární vazebná doména pro trastuzumab (34).

Při monoterapii trastuzumabem v léčbě metastazujícího onemocnění je dosahováno kolem 35 % objektivních léčebných odpovědí, ale největší přínos byl dosažen při kombinaci s chemoterapií (35, 36, 37).

Trastuzumab plus chemoterapie

V preklinických studiích byla prokázána aditivní nebo synergistická interakce mezi trastuzumabem a cytostatiky typu anthracyklinů,

taxanů, analog platiny, vinorelbinu a cyklofosfamidu (38).

V klinické studii fáze III bylo doloženo prodloužení přežití jak při kombinaci s paklitaxelem, tak s antracykliny (plus cyklofosfamid) ve srovnání se samostatnou chemoterapií. Přidání trastuzumabu k paklitaxelu vedlo ke zvýšení počtu objektivních léčebných odpovědí ze 17 na 41 % s prodloužením doby trvání léčebné odpovědi ze 4,5 na 10,5 měsíce. Přidání trastuzumabu k doxorubicinu vedlo ke zvýšení počtu objektivních léčebných odpovědí ze 42 na 56 % a prodloužení trvání léčebné odpovědi trvání ze 6,7 na 9,1 měsíce ve srovnání se samostatnou chemoterapií. Neočekávaně bylo při kombinaci trastuzumabu s doxorubicinem zaznamenáno významné procento kardiálních komplikací a kombinace nebyla použitelná pro klinickou aplikaci. Perspektivní možností je kombinace lipozomálních forem antracyklinů a trastuzumabu (39, 40). Zvýšení léčebné účinnosti bylo prokázáno obdobně jako u paklitaxelu při kombinaci trastuzumabu s docetaxelem (41, 42). Z dalších režimů s trastuzumabem je prokazatelný efekt kombinace trastuzumabu s vinorelbinem (43, 44). Použití trastuzumabu je doporučováno v kombinaci s chemoterapií (bez antracyklinů) jako první linie terapie u nemocných s HER-2/neu pozitivními nádory nezávisle na věku, předchozí adjuvantní chemoterapii a místech metastatického postižení.

V klinické randomizované studii fáze II HERTAX trial, bylo celkem 101 žen s HER-2-dependentním MBC (bez předchozí léčby chemoterapií) randomizováno ke kombinované léčbě trastuzumab (4 mg/kg jako nasycovací dávka následovaná 2 mg/kg týdně) plus docetaxel (100 mg/m² každé tři týdny) nebo k monoterapii trastuzumabem ve stejném dávkování se zahájením léčby docetaxelem samostatně až při progresi (45). Při kombinované terapii byl dosažen signifikantně vyšší počet léčebných odpovědí (73 versus 50 %), ale nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v době bez progresu PFS (9,4 versus 10,8

měsíců), a rozdíl v mediánu celkové doby přežití nebyl též statisticky signifikantní (30,5 versus 20,2 měsíců). Výskyt nežádoucích účinků byl vyšší při kombinované léčbě ve srovnání se sekvenčním podáváním. Současná kombinace taxanu s trastuzumabem je léčba volby u symptomatického onemocnění nebo při extenzivním viscerálním postižení. Sekvenční léčba počínající monoterapií trastuzumabem následovaná monoterapií taxany při progresi se ukazuje jako možná alternativa zvláště u nemocných s indolentním nebo asymptomatickým onemocněním.

Kombinovaná chemoterapie plus trastuzumab

Přínos polychemoterapie proti monoterapii v kombinaci s trastuzumabem není jednoznačný. Po přidání karboplatiny k trastuzumabu a paklitaxelu byl zaznamenán vyšší RR a TTP v jednom randomizovaném trialu (46), přičemž v obdobné studii s docetaxelem byl zaznamenán jen nárůst nežádoucích účinků (47).

V předběžných výsledcích randomizované studie s přidáním kapecitabinu k docetaxelu a trastuzumabu byl demonstrován pouze přínos v PFS (48).

Trastuzumab v kombinaci s hormonální léčbou anastrozolem u ER+, HER-2/neu + MBC byl srovnáván ve studii fáze III s monoterapií anastrozolem. Výsledky vyzněly ve prospěch kombinované léčby při hodnocení PFS a RR a doby přežití, ale nebyly přesvědčivé (49, 50).

Kombinace hormonální léčby a trastuzumabu u HER-2 dependentních nádorů bylo zatím není považováno za standardní postup.

Aplikace trastuzumabu není spojena s typickými vedlejšími efekty pro chemoterapii, jako je myelosuprese, nauzea a zvracení, alopecie. Vzácně se může vyskytnout hypersenzitivní reakce. Klinicky nejzávažnější nežádoucí účinek je kardiotoxicita. Může se manifestovat poklesem ejekční frakce levé komory nebo symptomatickým městnavým srdečním selháváním.

Při hodnocení nežádoucích účinků adjuvantní léčby s trastuzumabem se u 2–3 % nemocných ob-

Tabulka 3. Mechanismy účinku monoklonálních protilátek

Přímé protinádorové účinky	• interference s vazbou na receptor (zabránění přenosu signálu) • indukce apoptózy • blok tvorby proteinů nezbytných pro zachování maligního fenotypu buňky
Účinek zprostředkovaný komplementem	• cytotoxicita • aktivace imunitní odpovědi
Imunitními buňkami zprostředkovaná cytotoxicita závislá na protilátce	• cytotoxicita • fagocytóza • aktivace imunitní odpovědi

Tabulka 4. Možnosti další léčby nemocných s metastazujícím HER-2 dependentním karcinomem prsu předléčených trastuzumabem

Předchozí léčba	Následné modality	Následná léčba
chemoterapie trastuzumab	Ukončení chemobioterapie a pokračování v léčbě trastuzumabem	Trastuzumab monoterapie
	Ukončení chemobioterapie a pokračování v chemoterapii	Chemoterapie vyšší linie
	Pokračování v chemobioterapii při změně chemoterapie	Trastuzumab plus kapecitabin
	Pokračování v chemobioterapii při změně bioterapie a chemoterapie	Lapatinib plus kapecitabin
	Ukončení chemobioterapie a pokračování v kombinované bioterapii	Trastuzumab plus lapatinib
	Ukončení chemobioterapie a pokračování v inovativní kombinované bioterapii	Trastuzumab plus pertuzumab
	Ukončení chemobioterapie a pokračování v inovativní terapii	Klinická studie

Tabulka 5. Výsledky PFS

Režim	Docetaxel monoterapie	Docetaxel plus, bevacizumab 7,5 mg/kg	Docetaxel plus, bevacizumab 7,5 mg/kg
Medián PFS	8 měsíců	8,7 měsíců	8,8 měsíců
PFS – čas bez progresu choroby			

jevilo symptomatické srdeční selhávání a u 7–17% došlo k poklesu LVEF. Kardiální dysfunkce po léčbě trastuzumabem je méně závažná než při podávání antracyklinů a je více reverzibilní. Definitivní závěry je možné provést až po delší době sledování. V klinických studiích NSABP a HERA byl jako hlavní rizikový faktor identifikována hraniční hodnota LVEF ($\leq 55\%$) před zahájením podávání trastuzumabu; méně jistý je vliv dalších rizikových faktorů, jako je vyšší věk a předchozí kardiální onemocnění a další faktory. Jako možnost snížení rizika kardiotoxicity v adjuvantní terapii se ukazuje zkrácení doby aplikace (např. FinHer trial) nebo integrace trastuzumabu do adjuvantních režimů bez antracyklinů (např. TCH – docetaxel, karboplatina a trastuzumab) (52).

Trastuzumab-DM1

Trastuzumab-DM1 (TDM1) je konjugát chemoterapeutického agens, DM1 a monoklonální protilátky trastuzumabu. Mechanismus účinku DM1 spočívá v účinku na rovnováhu mikrotubulů. Průměrně 3–4 molekuly DM1 jsou navázány na molekulu trastuzumabu. V klinických studiích fáze I byly používány týdenní nebo třítýdenní intervaly podávání. Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky: únava, trombocytopenie, a abnormální hodnoty jaterních enzymů. První výsledky klinické studie fáze II u 107 nemocných s metastazujícím HER-2 dependentním karcinomem prsu s progresí při chemoterapii s trastuzumabem byly prezentovány na SABCS 2008 (53). TDM1 byl aplikován v dávce 3,6 mg/kg každé 3 týdny. Medián doby podávání trastuzumabu byl 76 týdnů; 68 % bylo předléčeno antracykliny, a 55 % lapatinibem. Z nežádoucích účinků byla nejčastější únava a trombocytopenie. V 25 % se vyskytla epistaxe a konjunktivitida.

Předpokladem zařazení byla hodnota LVEF více než 50 % a během podávání nebyly zaznamenány projevy kardiotoxicity. Celkem bylo zaznamenáno 39 %, objektivních léčebných odpovědí a u 27 % byla léčebná odpověď potvrzena při opakování zobrazovacích vyšetření.

Léčba HER-2 dependentního onemocnění po progresi při léčbě na bázi trastuzumabu

Novou možností biologické léčby HER-2 (HER-1) dependentního karcinomu prsu je lapatinib. Lapatinib dítosylát je perorální, reverzibilní duální inhibitor tyrosinkináz. Inhibitory tyrosinkináz jsou malé molekuly, které zabírají fosforylaci fyzikální interakcí s intracelulární tyrosinkinázovou doménou. Na rozdíl od jednorázových TKI působí lapatinib duální blokádu tyrosinkináz intracelulárních domén. Lapatinib se reverzibilně váže na intracelulární cytoplazmatické ATP-vazebné místo tyrosinkinázové domény HER-1 a HER-2 receptoru (53). U lapatinibu byla prokázána inhibiční i u p95ErbB2 receptorové formy (54). Při kombinaci lapatinibu s kapecitabinem byla v klinické studii fáze III doložena klinická účinnost v léčbě nemocných s pokročilým nebo metastazujícím onemocněním se zvýšenou expresí ErbB2 (HER-2) dříve léčených taxany, antracykliny a trastuzumabem. Lapatinib má příznivý profil kardiotoxicity, ale možnost kardiotoxicity nelze podcenit, a proto je nutná monitorace a vyhodnocení dlouhodobého podávání. Lapatinib prokázal částečnou aktivitu u mozkových metastáz u nemocných s karcinomem prsu se zvýšenou expresí HER-2 (55, 56).

Kombinovaná léčba kapecitabin plus lapatinib je podávána v 21 denních cyklech. Doporučená dávka lapatinibu je 1 250 mg jedenkrát denně kontinuálně (dávka by neměla být rozdělena

v kombinaci s kapecitabinem v dávce 2000 mg/m² (rozděleno do 2 dávek v odstupu 12 hodin) 1.–14. den se zahájením dalšího cyklu 22. den.

Novým lékem ze skupiny multikinázových inhibitorů je p.o. podáván neratinib. Cílové struktury zásahu je HER-1, HER-2, a HER-4. Na rozdíl od reverzibilního inhibitoru HER-1 a HER-2 lapatinibu je vazba neratinibu ireverzibilní. Ve studiích fáze II byl nejčastějším nežádoucím účinkem průjem, nevolnost a únava (57).

Další možností léčby trastuzumab-refrakterních nádorů je použití monoklonální protilátky pertuzumabu, která působí na jiné vazebné místo extracelulární HER-2 domény a její kombinace s trastuzumabem byla ověřena ve studii fáze II (58).

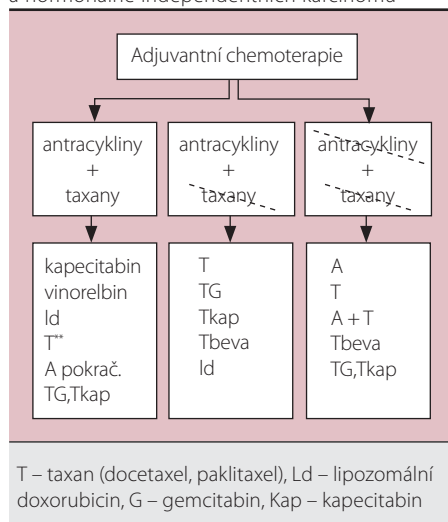
Otázkou je, zdali progresu HER-2 dependentního karcinomu prsu při chemobioterapii znamená definitivně ukončit podávání trastuzumabu, nebo pokračovat v antiHER-2 léčbě s výměnou rezistentního (?) cytostatika (59). Možné klinické scénáře jsou shrnuty v tabulce 4.

Biologická léčba metastazujícího HER-2 independentního onemocnění

Výběr chemoterapie metastazujícího onemocnění (HER-2 neg.) předléčených adjuvantně antracykliny závisí na intervalu od ukončení adjuvantní léčby (> 12 měsíců) a na dosažené kumulativní dávce. Možnosti léčby podle typu adjuvantní terapie jsou na schématu 1.

Před zavedením taxanů byla vždy zvažována reexpoze antracykliny do plné kumulativní dávky. V současné době je k dispozici řada účinných taxanových režimů, a tak znovu nasazení antracyklinů není nezbytné. Novou možností je kombinace chemoterapie s bevacizumabem (u HER-2 dependentních karcinomů). Snížení kardiotoxicity lze očekávat u lipozomálních forem doxorubicinu. V posledních letech je více nemocných léčeno adjuvantně antracykliny a taxany. Znovupoužití taxanů není omezeno kumulativní dávkou. Většinou se užívá jiný taxan (docetaxel → paklitaxel, pakli-

Schéma 1. Možnosti chemoterapie první linie u HER-2 a hormonálně independentních karcinomů



taxel → docetaxel), anebo jiné schéma dávkování (režim týdenního podání).

Biologická léčba HER-2 independentních karcinomů vychází z výsledků klinické studie fáze III s bevacizumabem. V randomizované klinické studii fáze ECOG 2100 byla srovnána léčba metastazujícího karcinomu prsu v první linii v monoterapii paklitaxelem s experimentálním ramenem s přidáním bevacizumabu. V letech 2001–2004 bylo randomizováno více než 700 nemocných. 65 % bylo léčeno adjuvantní chemoterapií, 64 % mělo ER pozitivních onemocnění a většina byla HER-2 negativních. Přidání bevacizumabu k paklitaxelu způsobilo zdvojení počtu objektivních léčebných odpovědí (28 % vs. 14 %), a prodloužení mediánu doby do progresu téměř o 5 měsíců (10,9 vs. 6,1 měsíců). Paklitaxel byl aplikován v dávce 90 mg/m² týdně po tři týdny po sobě ve čtyřtýdenních cyklech, dávka bevacizumabu byla 10 mg/kg každé 2 týdny s trváním léčby do progresu onemocnění. Primárním cílem bylo vyhodnocení období bez progresu onemocnění. Nemocné s HER-2 dependentními karcinomy nebyly do studie zařazeny pokud byly léčeny trastuzumabem (60).

V dvojité slepé placebem kontrolované studii fáze III AVADO byla v první linii srovnávána monoterapie docetaxelem (100 mg/m² každé 3 týdny) s přidáním bevacizumabu v dávce 7,5 g/kg nebo 15 mg/kg každé 3 týdny. Trvání léčby bylo do zaznamenané progresu onemocnění s maximem devíti cyklů docetaxelu. Nemocné měly možnost léčby s bevacizumabem v druhé linii. Primárním cílem byl PFS. Odstup od předchozí chemoterapie musel být nejméně 6 měsíců, pokud obsahovala taxany pak 12 měsíců. Podmínkou byla HER-2 negativita.

Počty léčebných odpovědí (měřitelné léze) byl při monoterapii docetaxel 44 % (1 CR),

při přidání bevacizumabu v dávce 7,5 mg/kg 55 % (3 CR) $p=0,0295$ a při dávce 15 mg/kg 63 % (1 CR) $p=0,0001$.

V klinické studii AVADO byl demonstrován přínos přidání bevacizumabu k monoterapii docetaxelem v první linii léčby metastazujících HER-2 negativních karcinomů prsu. Bylo prokázáno zlepšení PFS a ORR při kombinaci s bevacizumabem 7,5 mg/kg a 15 mg/kg. Klinická studie nebyla statisticky naplánována k porovnání dávkovacích režimů (61).

Literatura

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000; 100: 57–70.
2. Ramaswamy S, Perou CM. DNA microarrays in breast cancer: the promise of personalised medicine. *Lancet* 2003; 361: 1576–1577.
3. Sawyers C. Targeted cancer therapy. *Nature* 2004; 432: 294–297.
4. Petruželka L. Cílená molekulární biologická léčba karcinomu prsu. Referátový výběr z onkologie 2006; speciál 1/06: 33–37.
5. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, 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: 118–125.
6. Chen XH. Expanding the clinical development of bevacizumab. *The Oncologist* 2004; 9: 25–34.
7. Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, et al. Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *Oncologist* 2006; 11: 868–877.
8. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10393–10398.
9. Petruželka L. Současné možnosti a nové perspektivy systémové léčby karcinomu prsu. *Klin Farmakol Farm* 2007; 21(3): 11–17.
10. Buzdar AU. Advances in endocrine treatments for postmenopausal women with metastatic and early breast cancer. *Oncologist* 2003; 8: 335–341.
11. Petruželka L. Hormonální léčba – současný stav a nové možnosti léčby postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním karcinomem prsu. Referátový výběr 2007: 15–21.
12. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Skah S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–792.
13. Petruželka L. Karcinomu prsu – jak dál v diagnostice a léčbě ve světle nových možností. *Vnitř Lék* 2007; 53: 22–23.
14. Miller KD, Wang M, Gralow A, et al. A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100). *SABCS 2005, Program and abstracts; Abst 3*.
15. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER-2-Positive Advanced Breast Cancer. *NEJM* 2007; 355: 2733–2743.
16. Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Francisco J, et al. Adjuvant Therapy with Trastuzumab for HER-2/neu-Positive Breast Cancer. *The Oncologist* 2006; 11: 857–867.
17. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673–1684.
18. Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 659–672.

19. 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 HER-2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2005; 94(suppl 1): S5.

20. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809–820.

21. Goldhirsch A, Wood WC, Gerber RD, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133–1444.

22. NCCN guidelines version 1/2009.

23. UpToDate® 2009.

24. Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Weekly paclitaxel followed by FAC as primary systemic chemotherapy of operable breast cancer improves pathologic complete remission rates when compared to every 3-week paclitaxel therapy followed by FAC: Final results of a prospective phase II randomized trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 35abstr.

25. NCCN Clinical practice guidelines in oncology, Breast Cancer, V1/ 2009.

26. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. 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.

27. Buzdar AU, Valero N, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant Therapy with Paclitaxel followed by 5-Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide Chemotherapy and Concurrent Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer: An Update of the Initial Randomized Study Population and Data of Additional Patients Treated with the Same Regimen. *Clinical Cancer Research* 2007; 13: 228–233.

28. Zidan J, Dashkovsky I, Stayerman C, et al. Comparison of HER-2 overexpression in primary breast cancer and metastatic sites and its effect on biological targeting therapy of metastatic disease. *Br J Cancer* 2005; 93: 552.

29. Pietras RJ, Fendly BM, Chazin VR, et al. Antibody to HER-2/neu receptor blocks DNA repair after cisplatin in human breast and ovarian cancer cells. *Oncogene* 1994; 9: 1829.

30. Pietras RJ, Arboleda J, Reese DM, et al. HER-2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormone-independent growth in human breast cancer cells. *Oncogene* 1995; 10: 2435.

31. Shepard HM, Lewis GD, Sarup JC, et al. Monoclonal antibody therapy of human cancer: taking the HER-2 protooncogene to the clinic. *J Clin Immunol* 1991; 11: 117.

32. Taylor C, Herschman D, Shah N, et al. Augmented HER-2 specific immunity during treatment with trastuzumab and chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5133.

33. Shattuck DL, Miller JK, Carraway KL, et al. Met receptor contributes to trastuzumab resistance of HER-2-overexpressing breast cancer cells. *Cancer Res* 2008; 68: 1471.

34. Scaltriti M, Rojo F, Ocana A, et al. Expression of p95HER-2, a truncated form of the HER-2 receptor, and response to anti-HER-2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 628.

35. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 719–726.

36. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER-2 monoclonal antibody in women who have HER-2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2639–2648.

37. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for meta-

static breast cancer that overexpresses HER-2. *New Eng J Med* 2001; 34: 783–792.

38. Pegram MD, Konecny GE, O'Callaghan C, et al. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 739.

39. Stickeler E, Watermann DO, Woll J, et al. Cardiac safety of pegalated liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab in patients with metastatic breast cancer: results from a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2007; 25: abstr. 1106.

40. Petruželka L. Pegylovaný liposomální doxorubicin, *Re-media* v tisku.

41. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–792.

42. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with 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.

43. Chan A, Petruželka L, Untch M, et al. Long term survival of vinorelbine (N) and trastuzumab (H) as first line therapy for HER-2-positive metastatic breast cancer.

44. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER-2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007; 110: 965–972.

45. Bontenbal M, Seynaeve C, Stouthard J, et al. Randomized study comparing efficacy/toxicity of monotherapy trastuzumab followed by monotherapy docetaxel at progression, and combination trastuzumab/docetaxel as first-line chemotherapy in HER-2-neu positive, metastatic breast cancer (HERTAX study) (Abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26: 44 s.

46. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2786–2792.

47. Pegram M, Forbes J, Pienkowski T, et al. BCIRG 007: First overall survival analysis of randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin as first line therapy in HER-2 amplified metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2007; 25: abstract LBA1008.

48. Wardley A, Antón-Torres A, Pivrot X, et al. Evaluation of trastuzumab, docetaxel and capecitabine as first-line therapy for HER-2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106: abstract 309.

49. Mackey J, Kaufman B, Clemens M, et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER-2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: abstr. 3.

50. Clemens M, Mackey JR, Bapsy P, et al. Trastuzumab plus anastrozole may prolong overall survival in post-menopausal women with HER-2-positive, hormone-dependent metastatic breast cancer: results of a post hoc analysis from the TANDEM study. In ASCO Breast Cancer Symposium, Edition San Francisco: 2007; abstract 231.

51. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER-2neu positive early breast cancer patients (abstract). Data presented at the 29th annual San Antonio Breast Cancer Symposium.

52. Vukelja S, Rugo H, Vogel C, et al. A phase II study of trastuzumab-DM1, a first-in-class HER-2 antibody-drug conjugate, in patients with HER-2+ metastatic breast cancer. *Cancer Res*. 2009; 69(suppl 2): 71s. Abstract 33.

53. Petruželka L, Petruželková L. Lapatinib. *Farmakoterapie* 2008; 495–507.

54. Xia W, Liu LH, Ho P, et al. Truncated ErbB2 receptor (p95ErbB2) is regulated by heregulin through heterodimer formation with ErbB3 yet remains sensitive to the dual EGFR/ErbB2 kinase inhibitor GW572016. *Oncogene* 2004; 23: 646–653.

55. Geyer CE, Martin A, Newstat B, et al. Lapatinib (L) plus capecitabine (C) in HER-2+ advanced breast cancer (ABC): ge-

nomic and updated efficacy data. *J Clin Oncol*. 2007; 25(18S part I). Abstract 1035.

56. Di Leo A, Gomez H, Aziz Z, et al. Lapatinib (L) with paclitaxel compared to paclitaxel as first-line treatment for patients with metastatic breast cancer: a phase III randomized, double-blind study of 580 patients. *J Clin Oncol*. 2007; 25(18S part I). Abstract 1011.

57. Burstein HJ, Sun Y, Tan AR, et al. Neratinib (HKI-272), an irreversible pan erbB receptor tyrosine kinase inhibitor: phase 2 results in patients with advanced HER-2+ breast cancer. *Cancer Res*. 2009; 69(suppl 2): 73s. Abstract 37.

58. Gelmon KA, Fumleau P, Verma S, et al. Results of a phase II trial of trastuzumab and pertuzumab in patients with HER-2-positive metastatic breast cancer who had progressed during trastuzumab therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2008; 26: 47s. Abstract 1026.

59. Petruželka L. Jak dál při selhání léčby trastuzumabem u metastazujícího HER-2 dependentního karcinomu prsu. *Lékařské Listy* 2009; 3: 25–26.

60. Miller KD, Wang M, Gralow J, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel vs. paclitaxel plus bevacizumab as first-line treatment for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100) *Proc SABCS* 2005; abstr 3.

61. Miles D, Chan A, Romeiu G, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: AVADO. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2008; 26(suppl): abstract LBA1011.

prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.

Onkologická klinika VFN 1. LF UK

a Ústav radiační onkologie FNB

U nemocnice 2, 128 08 Praha

Petruzelka.Lubos@vfn.cz
