
ТЕРАПЕВТИЧНИ АЛГОРИТМИ ЗА КОНТРОЛ НА HER-2-ПОЗИТИВЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

проф. д-р Галина Куртева, дм¹

д-р Ася Конслова²

д-р Ирина Трифонова¹

¹Клиника по химиотерапия, СБАЛО – София

²Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ *Света Марина* – Варна

ТЕРАПЕВТИЧНИ АЛГОРИТМИ ЗА КОНТРОЛ НА HER-2-ПОЗИТИВЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

проф. д-р Галина Куртева, дм^{*1}

д-р Ася Консулова^{*2}

д-р Ирина Трифонова^{*1}

¹Клиника по химиотерапия, СБАЛО – София

²Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ Света Марина – Варна

ОБЗОР

Статията дискутира ролята на рецептора на HER-2 и неговата свръхекспресия при карцином на гърда (КГ). Обсъждат се механизмите за блокиране на сигналния път и тяхното място при лечение на ранен и напреднал КГ, както и оптималната продължителност на провежданото лечение. Дискутира се възможността за промяна в HER-2-статуса при прогресия на болестта и необходимостта от извършване на повторна оценка на метастатично огнище с оглед адекватно последващо лечение. Описан е и алгоритъм за провеждане на анти-HER-2-лечение и възможните терапевтични комбинации с други анти-HER-2-агенти, химиотерапия или ендокринна терапия.

Увод

Рецепторът на човешкия епидермален растежен фактор 2, известен още като HER-2 (neu, c-erbB 2) рецептор, има ключова роля при пациенти с карцином на гърда (КГ). Неговото определяне е от изключителна важност, тъй като популацията на пациенти със свръхекспресия на HER-2 е значима: новодиагностиирани пациенти за 2008 г. с КГ са почти 1.5 милиона само в САЩ и Европа, а 20-30% от тях са с HER-2-генна амплификация или свръхекспресия.¹ Известен факт е, че болни с КГ, свръхекспресиращи HER-2, имат по-лоша прогноза спрямо пациентите с HER-2-негативна болест.²

Физиологичното значение на HER-2-сигналния път е свързано с регулация на

клетъчния цикъл, докато свръхекспресия на HER-2 при КГ определя агресивен рак.³ През последната декада редица моноклонални антитела бяха разрешени от Food and Drug Administration (FDA) за лечение на различни тумори. Една от първите регистрирани молекули бе *trastuzumab* (*Herceptin*, Genentech Inc., CA) за лечение на HER-2-амплифициран КГ. До момента над 420 000 болни са лекувани с *trastuzumab*.

HER-2-сигнален път и свръхекспресия

Семейството на рецепторите за човешки епидермален растежен фактор се състои от четири трансмембрани тирозин-киназни

*Автори с еднакъв принос за публикацията.

рецептори, наричани за краткост HER-1 (известен и само като EGFR), HER-2, HER-3 и HER-4. Тези рецептори участват в регулация на клетъчния растеж и оцеляване. Всеки от тях се състои от екстрацелуларен свързващ домейн, трансмембранна част (с изключение на HER-3) и вътрешен домейн, който притежава тирозин-киназна активност. Димеризацията на тези рецептори (хетеро- или хомодимеризация) е есенциална за сигналната активност към ядрото и обикновено се индуцира от свързване с лиганда. За разлика от останалите три рецептора, екстрацелуларният домейн на HER-2 може да придобие фиксирана конформация, приличаща на тази след свързване с лиганда, която да му позволяи да димеризира и без свързване. Свръхекспресия или мутация също могат да доведат до димеризация с последваща активация на предаването на сигнали.⁴⁻⁶

Механизъм на действие на *trastuzumab*

Trastuzumab е създаден преди повече от 20 години и по структура представлява моноклонално антитяло, което се свързва с екстрацелуларния домейн на HER-2-рецептора. В резултат на блокиране на рецептора се наблюдава антитяло-свързана клетъчно-медирана цитотоксичност и постоянна инхибиция на медираните от рецептора сигнални пътища⁴, водещи до арест на клетъчния цикъл, редукция на тумор-индуцирана ангиогенеза, както и до увеличаване на индуцираните от химиотерапия и лъчелечение ДНК-увреждания.⁵ *Trastuzumab* предизвиква рецепторна ендоцитоза, доказвайки, че механизмите на обратна регулация не са определящи за противотуморна ефективност.⁶ *Trastuzumab* таргетира HER-2-свръхекспресирани клетъчни линии, като приложението му е с доказан синергизъм с редица цитостатични агенти в предклинични⁷ и клинични модели.⁸⁻¹¹

Лечение на метастатична болест с *trastuzumab*

Във фаза II клинични изпитвания *trastuzumab* е доказал ефективност като монотерапия за първа и последваща линия на лечение.⁸ Във фаза III клинични изпитвания комбинирано приложение на *trastuzumab* с химиотерапия (антрациклини и *cyclophosphamide* или *paclitaxel*, в зависимост от предхождащо лечение), като първа линия лечение, значително удължава времето до прогресия и общата преживяемост в сравнение със самостоятелно цитостатично лечение.⁹ Приложение на *trastuzumab* като първа линия промени съдбата на тези болни и данните от медицината, базирана на доказателства, показват, че рисъкът от смърт се редуцира с 44%.¹⁰

Trastuzumab е изследван широко в различни цитостатични комбинации, както включващи таксани, така и в комбинация с *gemcitabine* и *vinorelbine*.^{11,12} Тройната комбинация *trastuzumab*, таксан и платина, известна като TCH, показва клиничен отговор в 52% до 81%.¹³ В клинично изпитване BCIRG 007 обаче не се доказва статистическа разлика в преживяемостта при болни, лекувани с *trastuzumab* и *docetaxel* със или без *carboplatin*.¹⁴

Кръстосване на сигналните пътища на естроген и HER-2 обяснява рационалността на тази комбинация. Клиничната полза на комбинация *letrozole* и *trastuzumab* е при 52% от болните; добавянето на *anastrozole* към *trastuzumab* подобрява прогнозата при 42.7% в сравнение със самостоятелно приложение на *anastrozole*.¹⁵

Противотуморната активност и синергизъм с други видове системно лечение обясняват рационалността на приложение на *trastuzumab* и след прогресия.¹⁶ Предклинични изследвания доказват необходимост от продължаваща туморна инхиби-

ция, като спирането на *trastuzumab* води до рязка туморна прогресия.¹⁷ В един ретроспективен анализ болни, провели лечение с *trastuzumab* на фона на продължаващи цитостатични режими, отговарят на лечение на втора, трета и четвърта линии съответно в 51%, 43% и 35%, като средната обща преживяемост достига 20 месеца.¹⁸

Три клинични проучвания изучават тази индикация: GBG-26 (MO17038; *capecitabine* и *trastuzumab*), THOR (ML18741; химиотерапия, *trastuzumab*) и PANDORA (ML19944; химиотерапия, *trastuzumab*). Резултатът от GBG-26 демонстрира, че добавянето на *trastuzumab* към *capecitabine* достоверно подобрява отговора на лечение и времето до прогресия.

Лечение на ранен карцином на гърда с *trastuzumab*

Ползите от лечение в метастатичен стадий определят и рационалност за търсене на ефективност в ранни стадии. Четири големи клинични проучвания при пациентки с HER-2-позитивни ранни КГ доказват полза от това лечение: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-31, North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) N9831, HERceptin Adjuvant (HERA) и Breast Cancer International Research Group (BCIRG) 006.

В клинично изпитване NSABP B-31 болните в контролното рамо получават химиотерапия по режим AC (*doxorubicin* 60 mg/m² и *cyclophosphamide* 600 mg/m²), последвана от *paclitaxel* (80 mg/m² седмично или 175 mg/m² на 3 седмици), а в експерименталното рамо – AC, последвано от *paclitaxel* плюс *trastuzumab* (4 mg/kg натоварваща доза, последвана от 2 mg/kg седмично). В изпитване NCCTGN 9831 пациентите в контролното рамо получават химиотерапия по режим AC, последван от *paclitaxel* седмично в гореописаните дози,

а експерименталните рамена са две – AC, *paclitaxel* и последващ *trastuzumab* или AC, последвани от едновременно приложение на *paclitaxel* и *trastuzumab*. Резултати от анализа показват, че 52-седмично приложение на *trastuzumab* достоверно удължава време до прогресия и средна обща преживяемост в сравнение със самостоятелно цитостатично лечение.¹⁹ В проучване HERA се сравнява неоадювантна и адювантна химиотерапия, последвани от едногодишно или двугодишно адювантно лечение с *trastuzumab* или наблюдение. При анализ на резултатите се доказва, че едногодишното лечение достоверно удължава време до прогресия и общая преживяемост в сравнение с наблюдение; също така двугодишно приложение на *trastuzumab* не показва предимства пред едногодишно.

Проучване BCIRG 006 сравнява три терапевтични рамена: *doxorubicin* и *cyclophosphamide*, последвани от *docetaxel* (AC-T); добавяне на *trastuzumab* към *docetaxel* (AC-TH) и *docetaxel*, *carboplatin* и *trastuzumab* (TCH). Идеята на проучването е да се проследи сърдечната функция, когато се добавя *trastuzumab* към антрациклин, както и да се изследва ефективност и безопасност на добавяне на платина към *trastuzumab* и таксан.²⁰ Двете рамена (AC-TH и TCH) показват достоверно удължаване на време до прогресия и общая преживяемост.

Профил на безопасност на *trastuzumab*

Trastuzumab е добре поносим, като нежеланата лекарствена токсичност е със средна и ниска степен на изява. Инфузионни реакции се наблюдават рядко и в ниска степен. Сърдечна дисфункция е описана за първи път във фаза III клинично проучване в метастатичен стадий.²¹ В това проучване инциденти на сърдечна дисфункция са наблю-

давани при 16% от болните на *trastuzumab*, успоредно с АС, и при двама болни, получили *paclitaxel* плюс *trastuzumab*.²² Фракцията на изтласкане на лява камера се нормализира след адювантно или след приложение в метастатичен стадий. Тези данни се обясняват с факта, че антрациклин- и *trastuzumab*-свързаната сърдечна токсичност са различни: *trastuzumab*-свързаната сърдечна дисфункция не е дозависима, терапевтично лесно се мониторира и не се свързва с морфологични промени на кардиомиоцити.²³ Дългосрочно проследяване на тези болни ще даде отговор за късни увреждания, дължащи се на проведено лечение.

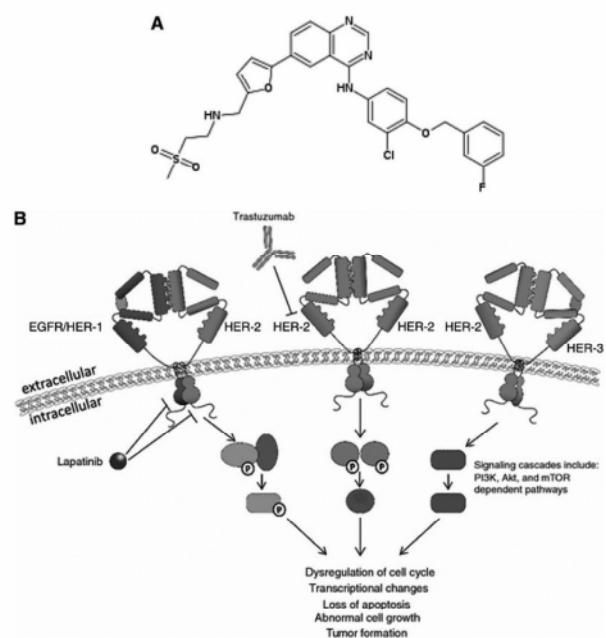
Дефиниране на болни, показани за лечение с *trastuzumab*

При доказани ползи от лечение с *trastuzumab* в ранен и метастатичен стадий е необходим точен валиден тест за изследване на HER-2-статус. Според NCCN, ASCO и College of American Pathologists (CAP) при всички болни с инвазивен карцином е необходимо неговото изследване. Докладвани са различия при изследвания в различни лаборатории, което изиска качествен контрол в референтни центрове. Редица изследователи докладват за възможна промяна на HER-2-статус на изследван материал при рецидив на болестта. Тези данни довеждат до становище, че е необходима ребиопсия и ново определяне на HER-2-статус при прогресия. Многобройни публикации анализират хетерогенността на туморната болест и недостатъчността на материал, взет с режеща игла, за точно определяне на HER-2-статус.²⁴ Различията между закрита и открита биопсия по отношение на ER, PgR, HER-2 са съответно 0.5% до 5.0%, 11.0% до 16.6% и 0% до 12.0%.

Lapatinib при авансирал и метастазиран HER-2-позитивен карцином на гърда

Lapatinib е реверзилен селективен инхибитор на тирозин-киназния домейн на рецептора за HER-2 и HER-1, който се свързва интрацелуларно с АТФ (Фиг. 1). Показан е за лечение на метастазиран авансирал HER-2 позитивен КГ в комбинация с *capecitabine* и за КГ с позитивни хормонални рецептори в комбинация с ароматазен инхибитор.²⁵ Прилага се перорално и най-чести нежелани лекарствени реакции са гастроинтестинална и кожна токсичност.

В проучвания за ефикасност липсва директно сравнение между *lapatinib* и *trastuzumab*. Очакват се резултати от фаза III рандомизирано изпитване на *lapatinib* или *trastuzumab* в комбинация с таксани, като първа линия лечение на метастатичен КГ, както и в адювантен и неoadювантен аспект. Болни с HER-2-позитивен КГ са с по-къси време до прогресия и обща преживяемост.²⁶



Фигура 1. (A) Химична структура на *lapatinib*; (B) инхибиране на HER-1 и HER-2-сигнални пътища.

Първата регистрация на *lapatinib* е базирана на фаза III рандомизирано, отворено клинично изпитване за сравняване ефективността на *lapatinib* и *capecitabine* срещу монотерапия с *capecitabine* при 324 болни с метастатичен КГ, HER-2-позитивен, прогресирал на лечение с антрациклини, таксани и *trastuzumab*. Първична цел на проучването е време до прогресия, а вторични са обща преживяемост, отговор на лечение и поносимост. Болните получават *lapatinib* в доза 1250 mg дневно и *capecitabine* в доза 2000 mg/m², ден 1-14, или провеждат монотерапия с *capecitabine* в доза 2500 mg/m² дневно. Междинният анализ показва достоверна разлика в полза на комбинираното рамо – 8.4 срещу 4.4 месеца. Не е наблюдавана разлика в преживяемостта.²⁷ През периода на спиране на набиране на болни е съобщено за намаляване на времето до прогресия с 50% (1.9 срещу 4.3 месеца при сравними обща преживяемост 15.6 срещу 15.3 месеца).²⁸

През юни 2010 г. ЕМЕА одобри приложение на *lapatinib* в комбинация с ароматазен инхибитор за първа линия при постменопаузални болни с метастатичен КГ, свръхекспресиращ HER-2. Във фаза III двойно сляпо, рандомизирано плацебо-контролирано изпитване се сравнява *lapatinib* в доза от 1500 mg дневно, комбиниран с *letrozole* в доза от 2.5 mg дневно, срещу самостоятелен *letrozole*; докладвано е статистически значимо удължаване на преживяемост без болест – 8.2 срещу 3.0 месеца. При анализ на 50% случаи на смърт средната обща преживяемост в двете рамене е сравнима – 33.3 срещу 32.3 месеца.²⁹

При 296 болни с метастатичен хормон-рецептор-негативен КГ, прогресирал след последен *trastuzumab*-съдържащ режим, продължаване на лечение с *lapatinib* в доза 1000 mg дневно, комбиниран с 2 mg/kg *trastuzumab* седмично, отчита удължаване на време до прогресия, без разлика в обща преживяемост – 51.6 срещу 39.0 седмици.³⁰

Първа линия лечение с *paclitaxel* и *lapatinib*

Заради двойната инхибиция на EGFR и HER-2 от *lapatinib* е изследвана ефективността на *lapatinib* при болни с HER-2-позитивен и неизвестен HER-2-статус. Лекувани са 597 болни с метастатичен КГ, при които добавяне на *lapatinib* към първа линия лечение с *paclitaxel* не показва достоверна разлика по отношение време до прогресия и обща преживяемост.³¹

Бъдещи направления при лечение с *lapatinib*

Комбинирана екстрацелуларна и интрацелуларна блокада на HER-2 от *trastuzumab* и *lapatinib* в ранен стадий на КГ е нова терапевтична стратегия. Предварителните резултати от изпитването Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation (NEO-ALLTO), което е рандомизирано, отворено, мултицентрово, фаза III за сравняване на ефикасност на неоадювантен *lapatinib* и *paclitaxel* спрямо *trastuzumab* и *paclitaxel* или едновременното приложение на *lapatinib* и *trastuzumab* плюс *paclitaxel* показва по-висока честота на пълна хистопатологична ремисия и обективен отговор в комбинираното анти-HER-2-рамо в сравнение със самостоятелно приложение на *trastuzumab* или *lapatinib*.³² Крайните резултати от това проучване ще определят мястото на *lapatinib* в лечението на ранен КГ.

Trastuzumab emtansine при авансиран HER-2-свръхекспресиращ карцином на гърда

Trastuzumab emtansine (T-DM1) представлява конюгат от антитяло и цитостатик, инкорпориращ се в HER-2. Цитостатичната

ефективност се дължи на микротубулен инхибитор DM1. Връзката между антитяло и цитотоксичен агент е стабилна.^{7, 8} T-DM1 позволява интрацелуларен ефект на DM1 при свръхекспресия на HER-2, подобрявайки терапевтичния отговор при минимална експозиция в нормални клетки. Едно фаза II клинично изпитване доказва клинична ефективност на T-DM1 при пациенти с HER-2-свръхекспресиращ КГ в авансирал стадий.³³⁻³⁵

Проучване EMILIA е фаза III и оценява ефективност и безопасност на T-DM1 в сравнение с *lapatinib* плюс *capecitabine* при пациенти с авансирал HER-2-свръхекспресиращ КГ, при които е проведено лечение с *trastuzumab* и таксани. Лекувани са общо 991 пациенти в 213 центъра от 26 страни: 496 болни са получили *lapatinib* плюс *capecitabine*, а 495 са били на лечение с T-DM1. Анализ на данни от 13-месечно проследяване показва, че лечение с T-DM1 достоверно удължава време до прогресия – 9.6 срещу 6.4 месеца. Междинен анализ след съобщени 223 случаи на смърт показва съотношение на шансове (HR) на риск от смърт за рамо T-DM1 срещу *lapatinib* плюс *capecitabine* – 0.62 (95% CI 0.48-0.81; $p = 0.0005$). В това клинично изпитване се доказва достоверно удължаване на времето до прогресия и средната обща преживяемост при пациенти, лекувани с T-DM1, спрямо тези на лечение с *lapatinib* и *capecitabine*. Наблюдаваната полза е независимо от брой и вид на предходни линии на лечение, като полза е наблюдавана и при пациенти с време до прогресия по-малко от 6 месеца.^{36,37}

Pertuzumab, trastuzumab и docetaxel при метастатичен карцином на гърда

Редица нови терапевтични възможности, таргетиращи HER-2, са в процес на изслед-

ване за търсене на ефективност.³⁸ *Pertuzumab* е хуманизирано моноклонално антитяло, свързващо HER-2 в различен епитоп от този за свързване с *trastuzumab* – субдомейн II.³⁹ *Pertuzumab* не позволява HER-2-димеризация с други лиганди, активиращи HER-рецептори, особено с HER-3.⁴⁰ Подобно на *trastuzumab*, *pertuzumab* стимулира антитяло-зависимата клетъчно-медирана цитотоксичност. *Pertuzumab* и *trastuzumab* свързват различни HER-2-епитопи и имат различен механизъм на действие; те могат да бъдат прилагани едновременно, осигурявайки по-цялостно блокиране на HER-2-сигналния път, в резултат на което се повишава противотуморната активност.⁴¹ Наблюдаваната полза от лечение с *pertuzumab* е свързана с биологичната характеристика на HER-фамилията и трансмембранныя природа на тирозин-киназните рецептори, който са близки по структура. Всеки receptor е съставен от екстракелуларна част с място за свързване с лиганд и интрацелуларна тирозин-киназна част. HER-2 няма лиганд, а HER-3 няма тирозин-киназна активност. Receptorната димеризация е необходимо условие за функциониране на HER и може да се осъществи между два различни HER-рецептори (хетеродимеризация) или между две молекули на същия receptor (хомодимеризация). Receptorната димеризация активира трансмембрания домейн, като всеки receptor фосфорилира съответния домейн. Съществуват редица хомо- и хетеродимерни комплекси, но HER-2/HER-3 хетеродимеризацията е определяща сигнална двойка.⁴²⁻⁴⁴ Свързването на лиганд към HER-3, димеризацията на HER-2 с HER-3 и HER-2 трансфосфорилира HER-3, в резултат на което се активира важният PI3K-път.

Две фаза II изпитвания на *pertuzumab-trastuzumab* режими показват активност при пациенти с HER-2-свръхекспресиращ КГ в метастатичен стадий^{45,46}, както и при пациенти с ранен карцином.⁴⁷

КОНТРОЛ НА HER-2-ПОЗИТИВЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

Проучване CLEOPATRA оценява ефективност и поносимост на добавяне на *pertuzumab* към *trastuzumab* и *docetaxel* като първа линия при пациенти с метастатичен HER-2-свръхекспресиращ КГ. Изпитването е фаза III срандомизизация 1:1 – включени са 808 болни в 204 центъра от 25 страни; 406 са рандомизирани да получат *trastuzumab* и *docetaxel* и 402 – *pertuzumab*, *trastuzumab* и *docetaxel*. Лечение с тройна комбинация (*pertuzumab*, *trastuzumab* и *docetaxel*) достоверно удължава време до прогресия – 12.4 срещу 18.5 месеца (HR за прогресия или смърт е 0.62; 95% CI 0.51-0.75; $p<0.001$). Наблюдаваната полза е във всички групи. От 288 болни, получили адювантна и неоадювантна терапия с *trastuzumab*, времето до прогресия е 12.6 месеца в контролната група и 21.6 месеца в групата с *pertuzumab* (HR 0.60; 95% CI 0.43-0.83).

Алгоритъм за първа линия системно лечение при HER-2-свръхекспресиращ карцином на гърда

Trastuzumab + *pertuzumab* + *docetaxel*

Trastuzumab – 8 mg/kg IV ден 1 натоварваща доза, след което – поддържаща доза от 6 mg/kg IV

Pertuzumab – 840 mg IV ден 1, след което – поддържаща доза от 420 mg IV

Docetaxel – 75-100 mg/m² IV ден 1

Цикълът се повтаря през 21 дни.

Trastuzumab + *pertuzumab* + *paclitaxel*

Trastuzumab – 4 mg/kg IV ден 1 натоварваща доза, след което – поддържаща доза от 2 mg/kg IV седмично или 8 mg/kg IV ден 1 натоварваща доза, след което – поддържаща доза от 6 mg/kg IV през 21 дни

Pertuzumab – 840 mg IV ден 1, след което – поддържаща доза от 420 mg IV

Paclitaxel – 80 mg/m² IV седмично.

Добавяне към *trastuzumab*, приложен седмично или през 21 дни по гореописаната схема, на:

Paclitaxel/carboplatin

Carboplatin – AUC 6 IV ден 1

Paclitaxel – 175 mg/m² IV ден 1

Цикълът се повтаря през 21 дни.

Седмичен paclitaxel/carboplatin

Paclitaxel – 80 mg/m² IV ден 1, 8 и 15

Carboplatin – AUC 2 IV ден 1, 8 и 15

Цикълът се повтаря през 28 дни.

Paclitaxel

175 mg/m² IV ден 1 на всеки 21 дни или 80-90 mg/m² IV седмично.

Docetaxel

80-100 mg/m² IV ден 1 на всеки 21 дни или 35 mg/m² IV седмично.

Vinorelbine

25 mg/m² IV ден 1 седмично.

Capecitabine

1000-1250 mg два пъти дневно РО, ден 1-14, през 21 дни.

Алгоритъм за последваща линия системно лечение при HER-2-свръхекспресиращ карцином на гърда, прогресирал на фон на или след лечение с *trastuzumab*

T-DM1

3.6 mg/kg IV ден 1

Цикълът се повтаря през 21 дни.

Lapatinib + capecitabine

Lapatinib – 1250 mg дневно РО през 21 дни

Capecitabine – 1000-1250 mg два пъти дневно РО, ден 1-14, през 21 дни

Цикълът се повтаря през 21 дни.

Trastuzumab + capecitabine

Capecitabine – 1000-1250 mg два пъти дневно РО, ден 1-14, през 21 дни

Trastuzumab – 4 mg/kg IV ден 1 натоварваща доза, след което – поддържаща

доза от 2 mg/kg IV седмично или 8 mg/kg IV ден 1 натоварваща доза, след което – поддържаща доза от 6 mg/kg IV през 21 дни.

Lapatinib + trastuzumab

Lapatinib – 1000 mg дневно РО

Trastuzumab – 4 mg/kg IV ден 1 натоварваща доза, след което – поддържаща доза от 2 mg/kg IV седмично или 8 mg/kg IV ден 1 натоварваща доза, след което – поддържаща доза от 6 mg/kg IV през 21 дни.

Заключение

HER-2-сигналният път е свързан с регулация на клетъчния цикъл и свръхекспресията на HER-2 при КГ се смята, че определя агресивно клинично поведение на този подтип тумори, които имат по-лоша прогноза спрямо пациенти с HER2-негативна болест. В резултат на блокиране на рецептора вътре- или извънклетъчно се наблюдава антитяло-свързана клетъчно-медирана цитотоксичност и постоянна инхибиция на медираните от рецептора сигнални пътища. Описаните фаза III проучвания доказват рационалност на добавяне на анти-HER-агенти към цитотоксично или ендокринно лечение, което дава основа за множество терапевтични комбинации. Подобряването на времето до прогресия, повишаването на честотата на обективен отговор и неговата продължителност, увеличаването на общата преживяемост и приемливият профил на безопасност доведе до изпитване и въвеждане на тези медикаменти в по-ранна фаза (адювантна и неоадювантна) и до прецизиране на необходимата продължителност на лечение.

Установено е, че двойно таргетиране блокира по различни механизми HER-2-димеризацията и прекъсва сигналния път. Резултати от тези поучвания инициират адювантно проучване на комбинирано анти-HER- лечение – *pertuzumab* и *trastuzumab* при HER-2-позитивен КГ след регистриране на прогресия от лечение с *trastuzumab*.⁴⁵⁻⁴⁷

От проведени рандомизирани изпитвания при пациенти, прогресирали след лечение с *trastuzumab*, се демонстрира, че ефикасността и безопасността на продължаващо анти-HER- лечение, комбинирано с ендокринна терапия, като втора линия е приемлив избор за лечение при регистриране на прогресия от първа линия с *trastuzumab*.²⁴

Известна е възможност за промяна на HER-2 статуса при рецидив на болестта, налагаща ребиопсия и ново определяне на HER-2-статус при възможност.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96
2. Press M, et al. Her-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantitation by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease. *Cancer Res* 1993; 53: 4960-4970
3. Slamon DJ, et al. Studies of the HER-2/neu protooncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-712
4. Carter P, et al. Humanization of an anti-p185 HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4285-4289
5. Clynes RA, et al. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000; 6: 443-446
6. Austin CD, et al. Endocytosis and sorting of ErbB2 and the site of action of cancer therapeutics trastuzumab and geldanamycin. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 5268-5282
7. Pegram MD, et al. Trastuzumab and chemotherapy: drug interactions and synergies. *Semin Oncol* 2000; 27 (Suppl 11): 21-25; discussion 92-100
8. Vogel CL, et al. 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
9. Slamon DJ, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792

КОНТРОЛ НА HER-2-ПОЗИТИВЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

10. Dawood SS, et al. Prognosis of women with stage IV breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional based review (Abstract 1018). *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl. 5s): 45s
11. Bontenbal M, 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 HER2-neu positive, metastatic breast cancer (MBC) (HERTAX study) (Abstract 1014). *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl. 15s): 44s
12. Christodoulou C, et al. Gemcitabine and trastuzumab combination as salvage treatment in patients with HER 2-positive metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 42
13. Robert N, 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
14. Pegram M, 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 HER2 amplified metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2007; 25: 18S. (Abstract LBA1008)
15. Marcom PK, et al. The combination of letrozole and trastuzumab as first or second-line biological therapy produces durable responses in a subset of HER2 positive and ER positive advanced breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102: 43-49
16. Mackey JR, et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (Suppl. 1): 3a
17. Stemmler HJ, et al. Prolonged survival of patients receiving trastuzumab beyond disease progression for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (MBC). *Onkologie* 2005; 28: 582-586
18. Pietras RJ, et al. Remission of human breast cancer xenografts on therapy with humanized monoclonal antibody to HER-2 receptor and DNA-reactive drugs. *Oncogene* 1998; 17: 2235-2249
19. Montemurro F, et al. Outcome of patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing during trastuzumab based therapy. *Oncologist* 2006; 11: 318-324
- 20 Perez EA, 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. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 6s
21. Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2004; 22: 322-329
22. Seidman A, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1215-1221
23. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2900-2902
24. Arnedos M, et al. Discordance between core needle biopsy (CNB) and excisional biopsy (EB) for ER, PgR and HER2 status in early breast cancer. Poster presented at: The Breast Symposium 2007:abstract 91. Available at: http://www.asco.org/ASCO/Abstracts_%26_Virtual_Meeting/Abstracts?&vmtview_abst_detail_view&confID_52&abstractID_40180. Accessed September 22, 2008
25. U.S. Food and Drug Administration. TykerbApproval Letter 29 – 01-2010. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2010/022059s007ltr.pdf, accessed July 20, 2011
26. Pegram MD, et al. HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52: 65-77. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733-2743
27. Cameron D, 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: 533-543
28. Johnston S, 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: 5538-5546
29. Blackwell KL, 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: 1124-1130
30. Di Leo A, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first line treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5544-5552
31. ClinicalTrials.gov. Neo ALTTO (Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) Study. Available at: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00553358?term=NEO-ALTTO&rank_1, accessed July 20, 2011

32. Baselga J, et al. First Results of the NeoALTTO Trial (BIG 01-06 / EGF106903): A phase III, randomized, open label, neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER2-positive primary breast cancer [abstract S3-3]. SABCS, San Antonio, Texas, December 8-12, 2010
33. Beeram M, et al. A phase I study of trastuzumab-DM1 (T-DM1), a first-in-class HER2 antibody-drug conjugate (ADC), in patients (pts) with advanced HER2+ breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl. 15s): 48s. (Abstract 1028)
34. Beeram M, et al. A phase I study of weekly dosing of trastuzumab-DM1 (T-DM1) in patients with advanced HER2 breast cancer. *Cancer* 2012; 118 (23): 5733-5740
35. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 463-475
36. Rabindran SK, et al. Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. *Cancer Res* 2004; 64: 3958-3965
37. Burris HA III, et al. 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
38. Franklin MC, et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell* 2004; 5: 317-328
39. Agus DB, et al. Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. *Cancer Cell* 2002; 2: 127-137
40. Scheuer W, et al. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res* 2009; 69: 9330-9336
41. Lee-Hoeplich ST, et al. A central role for HER3 in HER2-amplified breast cancer: implications for targeted therapy. *Cancer Res* 2008; 68: 5878-5887
42. Hsieh AC, Moasser MM. Targeting HER proteins in cancer therapy and the role of the non-target HER3. *Br J Cancer* 2007; 97: 453-457
43. Soltoff SP, et al. ErbB3 is involved in activation of phosphatidylinositol 3-kinase by epidermal growth factor. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 3550-3558
44. Sliwkowski MX, et al. Coexpression of erbB2 and erbB3 proteins reconstitutes a high affinity receptor for heregulin. *J Biol Chem* 1994; 269: 14661-14665
45. Baselga J, et al. 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
46. Portera CC, et al. Cardiac toxicity and efficacy of trastuzumab combined with pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2710-2716
47. Gianni L, et al. Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab(H): antitumor and safety analysis of a randomized phase II study ("NeoSphere"). SABCS 2010, Abstr. S3-2