

KLINICKÉ ASPEKTY LIEČBY KARCINÓMU PRSNÍKA TRASTUZUMABOM CLINICAL ASPECTS OF TRASTUZUMAB TREATMENT IN BREAST CANCER

GRELL PETER^{1,2}, SVOBODA MAREK^{1,2}, FABIÁN PAVEL¹, PETRÁKOVÁ KATARÍNA¹, VYZULA ROSTISLAV¹

¹MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

²LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

Súhrn

Karcinóm prsníka je po malignitách kože najčastejším malígnym ochorením žien. U 15-25% týchto karcinómov je prítomná nadmerná expresia receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (HER-2) čo je spojené s agresívnym biologickým chovaním nádoru a skráteným celkovým prežitím pacientok. Humanizovaná monoklonálna protilátka trastuzumab bola prvou cieľenou terapiou proti HER-2 receptoru, ktorá bola zavedená do klinickej praxe. Trastuzumab preukázal výraznú účinnosť v liečbe metastatického HER-2 pozitívneho karcinómu prsníka a demonštroval efekt i v adjuvantnej a neoadjuvantnej liečbe. Cieľom tohto článku je zhrnúť doterajšie výsledky terapie trastuzumabom u karcinómu prsníka a poukázať i na ďalšie aspekty spojené s jeho užívaním (správna indikácia trastuzumabu, dávkovanie, toxicita liečby).

Kľúčové slová: karcinóm prsníka, trastuzumab, proteín HER-2, efektivita liečby, toxicita liečby.

Summary

Breast cancer is the second most common type of cancer in women after skin cancer. Between 15 to 25% of breast cancers are characterized by overexpression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2). HER-2 overexpression has been associated with more aggressive tumor phenotype, poor prognosis and shortened survival. Humanized monoclonal antibody trastuzumab was the first targeted therapy against HER-2 used in clinical practice. Trastuzumab has significantly improved the prognosis of HER-2 overexpressing breast cancer, is effective as a single agent or in combination with chemotherapy, has proven efficacy in the treatment of metastatic breast cancer and also in adjuvant and neoadjuvant setting. Despite trastuzumab success in treatment, several important questions are still not clearly answered. The most discussed issues are the optimal selection of patients with regard to HER-2 testing, combination of trastuzumab with anthracyclines, comparison of the efficacy of trastuzumab in combination with different chemotherapy regimens, the ideal scheduling of trastuzumab administration, the duration of treatment, especially in adjuvant therapy, continuation of trastuzumab treatment beyond disease progression and after development of brain metastasis. Trastuzumab is generally well tolerated and the clinically most important adverse effect is potential for congestive heart failure, therefore careful cardiac monitoring is required for all patients receiving this therapy. Aim of this article is to summarize the results of clinical trials with trastuzumab and refer to some issues concerning trastuzumab administration and toxicity.

Key words: trastuzumab, breast cancer, proto-oncogene protein HER-2, treatment efficacy, drug toxicity.

1. Úvod

1.1. Epidemiológia.

Karcinóm prsníka je po malignitách kože najčastejším nádorovým ochorením žien. V roku 2005 bolo v Českej republike do Národného onkologického registru hlásených 5533 novo diagnostikovaných prípadov tohto malígneho ochorenia (1). Udáva sa, že 15-25% invazívnych nádorov prsníka vykazuje nadmernú expresiu HER-2 receptora alebo amplifikáciu HER-2/neu génu (ďalej len HER-2 pozitívita) (2,3). Pôvodné údaje o vysokej incidencii HER-2 pozitivity (25-30%) boli pravdepodobne nadhodnotené, nakoľko sa jednalo o vyselektovanú populáciu vysoko rizikových pacientok. Skutočná incidencia HER-2 pozitivity u novo diagnostikovaných pacientok s karcinómom prsníka bude zrejme nižšia. Owensová a kol. preukázali nadmernú expresiu receptora u 20% (z celkového počtu 116 736 vyšetrení) a amplifikáciu génu u 22,7% pacientok (z 16 092 vzoriek) (3). Incidencia HER-2 pozitivity vykazuje niekoľko závislostí, najčastejšie sa popisuje závislosť na rase, geografickej lokalite a demografickej skladbe študovanej populácie žien. Európske údaje hovoria o incidencii v priemere 17% (4) a náš autorský tím publikoval dáta, podľa ktorých incidencia u juhomoravskej populácii žien dosahuje 14,2% z nádorov prsníka (5). Nad-

merná expresia HER-2 má významný klinický dopad, pretože tieto karcinómy sú charakteristické svojim agresívnym chovaním (vysoká a včasná incidencia relapsov ochorenia, krátky interval do progresie, vysoká mortalita, časté metastatické postihnutie centrálného nervového systému, vznik sekundárnej rezistencie na protinádorovú liečbu) (2).

1.2. HER-2 receptor.

HER-2 receptor patrí do rodiny ľudských receptorov pre epidermálne rastové faktory. Je kódovaný HER-2/neu génom nachádzajúcim sa na chromozóme 17q12. Jedná sa o transmembránový receptor, ktorý môže byť aktivovaný niekoľkými spôsobmi. A to procesom heterodimerizáciou s ostatnými HER receptormi alebo pri nadmernej expresii i homodimerizáciou (6). Ďalej môže dôjsť k aktivácii pri štiepení HER-2 receptora (tzv. cleavage), kedy je proteolyticky odstránená extracelulárna časť receptora a intracelulárna sa stáva aktívnou (7). Aktivovaná HER-2 signálna dráha následne ovplyvňuje rôzne bunecné vlastnosti, čo vyúsťuje do zvýšenej biologickej agresivity nádoru.

1.3. HER-2 pozitívita.

Stanovenie HER-2 statusu je zásadnou podmienkou k správnej indikácii liečby trastuzumabom. Celá rada

klinických štúdií preukázala spojitosť účinnosti trastuzumabu s expresiou HER-2, či už na úrovni receptora alebo génu. Posledné doporučené postupy spoločností American Society of Clinical Oncology (ASCO) a College of American Pathologists (CAP) upresňujú hodnotenie HER-2 pozitivity. Panel odporúča HER-2 testovanie pre všetky novo diagnostikované invazívne karcinómy prsníka. Doporučuje stanovenie HER-2 pozitivity imunohistochemickým vyšetrením (IHC) alebo stanovením génovej expresie pomocou fluorescenčnej in situ hybridizácie (FISH). Za HER-2 pozitívne karcinómy sú považované tie, ktoré vykazujú IHC pozitivitu 3+, alebo obsahujú viac ako 6 kópií HER-2 génu, alebo vykazujú FISH pomer (pomer kópií HER-2 génu a chromozómu 17) väčší ako 2,2. Bunky HER-2 negatívneho nádoru dosahujú IHC status 0 alebo 1+, obsahujú menej ako 4 kópie HER-2 génu a FISH pomer je menší ako 1,8. Hodnoty spadajúce medzi obe kritériá sú považované za neistý výsledok a vyžaduje sa ďalšie testovanie (retestovanie, vyšetrenie pomocou oboch metód) (8). Pri ekonomickej náročnosti cieľenej liečby vedú vyššie uvedené dôvody k oprávnenej požiadavke indikovať liečbu trastuzumabom na základe výsledkov oboch vyšetrení, ktoré by mali byť vykonané na pracoviskách s dostatočnou skúsenosťou s touto metodikou alebo potvrdené referenčným pracoviskom.

2. TRASTUZUMAB.

Prvú dostupnú a schválenú terapiu proti HER-2 predstavuje trastuzumab, ktorý priniesol významný posun v liečbe HER-2 pozitívnych nádorov prsníka. Jedná sa o humanizovanú monoklonálnu protilátku proti HER-2 receptoru. Od roku 1992 začali prvé klinické štúdie s použitím trastuzumabu. Na základe klinických výsledkov bol trastuzumab (Herceptin®, Roche) od roku 1998 (v Európe od roku 2000 a v Českej republike v 2001) schválený k liečbe pacientok s metastatickým karcinómom prsníka s preukázanou HER-2 pozitivitou. Klinické štúdie z posledných rokov preukazujú efektívnosť aj v liečbe včasných karcinómov prsníka, kde trastuzumab predlžuje interval bez relapsu i celkové prežitie pacientok. Preto od prvej polovice roku 2006 dochádza v Európe, v rekordne krátkom čase 27 dní, ku schváleniu trastuzumabu aj do adjuvantnej liečby HER-2 pozitívnych nádorov, neskôr je v tejto indikácii potvrdený aj americkou FDA. Od prvého schválenia v roku 1998 absolvovalo liečbu trastuzumabom celosvetovo viac ako 450 tisíc žien (9).

2.1. Dávkovanie trastuzumabu.

V iníciaľných klinických štúdiách II. a III. fázy bol trastuzumab aplikovaný v týždennej dávkovacej schéme (úvodná dávka 4mg/kg intravenózne, následne 2mg/kg 1x týždenne). Prvé farmakokinetické modely predpokladali nelineárnu farmakokinetiku závislú od dávky a polčas trastuzumabu približne 8,3 dňa (10). Ďalšie klinické štúdie však preukázali, že polčas trastuzumabu je omnoho dlhší a dosahuje až 28,5 dňa (11) a ustálenú hladinu v sére nadobudne asi po 14 týždňoch liečby (12). Súčasne bolo preukázané, že ako pri týždňovom, tak i pri trojtýždňovom intervale aplikácie (úvodná dávka 8mg/kg, následne 6mg/kg každé tri týždne) dosahuje trastuzumab porovnateľné

a dostatočne účinné hladiny medzi jednotlivými dávkami (12). Navyše, klinické štúdie preukázali podobnú efektívnosť oboch dávkovacích režimov, či už v monoterapii alebo v kombinácii s cytostatickou liečbou (12, 13, tabuľka 1, 2). Nie sú však publikované žiadne výsledky štúdií III. fázy, ktoré by priamo zrovnávali dávkovacie režimy. Výhodou 3-týždňového režimu je pohodlnejšia liečba pre pacientky a zároveň sa redukuje aj náklady spojené s aplikáciou terapie. V súčasnosti sa vyhodnocujú aj možnosti intenzívnejšieho zahájenia liečby (dávka 6mg/m² deň 1, 8, 15, následne 6mg/m² každé tri týždne) s cieľom včasnejšieho dosiahnutia ustálenej hladiny a tým i účinnej koncentrácie. Prvé predbežné výsledky sú uspokojivé z hľadiska tolerancie aj účinnosti (14).

TRASTUZUMAB V MONOTERAPII												
ŠTÚDIA	F	PP	L	HER-2	R	LIEČBA	RR%	P	TTP m	P	OS m	P
Baselga (12)	II	83	1	IHC+3	X	T: 6mg/kg/3týždne**	23	X	3,5	X	10,1	X
Vogel (13)	II	114	1	IHC+2/3	A	T: 4mg/kg/týždeň**	28	NS	3,8	NS	25,8	NS
					B	T: 2mg/kg/týždeň**	24		3,5		22,9	
Baselga (15)	II	46	1-6	IHC+2/3	X	T: 100mg/týždeň*	11,6	X	X	X	X	X
Cobleigh (16)	II	222	2-3	IHC+2/3	X	T: 2mg/kg/týždeň**	15	X	3,1	X	13	X

Tabuľka 1: Účinnosť terapie trastuzumabom v monoterapii u metastatického karcinómu prsníka.

Vysvetlivky: F - fáza klinickej štúdie, PP - počet pacientov zaradených do štúdie, L - poradie línie paliatívnej liečby, HER-2 - stav HER-2 expresie v súbore, IHC - imunohistochemické vyšetrenie, R - rameno liečby, RR - celková odpoveď na liečbu (CR+PR), P - hladina štatistickej významnosti, TTP - čas do progresie onemocnenia, OS - celkové prežitie, m - mesiace, T - trastuzumab, X - nebolo stanovené, NS - štatisticky nesignifikantné, * - úvodná dávka 250mg, ** - 1. týždeň aplikovaná navýšená úvodná dávka

2.2. Trastuzumab v klinickej praxi.

Trastuzumab je v súčasnosti spolu s lapatinibom jedinou dostupnou anti-HER-2 cieľenou terapiou pre pacientky s HER-2 pozitívnymi nádormi prsníka.

2.2.1. Trastuzumab v liečbe metastatického karcinómu prsníka.

Klinické štúdie I. fázy s trastuzumabom boli zahájené v roku 1992. Rýchlo na to už prvé štúdie II. fázy s použitím trastuzumabu v monoterapii priniesli nádejné výsledky. V monoterapii predstavuje celková odpoveď v prvej línii liečby 23-28% (12, 13), v ďalších líniiach 11,6-15% (15, 16, tabuľka 1). Subanalýzy týchto štúdií potvrdili, že najvyššia odpoveď bola dosahovaná u nádorov s nadmernou expresiou HER-2 hodnotenou ako IHC 3+ alebo s potvrdenou amplifikáciou génu HER-2. V roku 1997 končí pilotná štúdia fázy III. s aplikáciou trastuzumabu v kombinácii s klasickou cytostatickou liečbou. 469 pacientok s metastatickým HER-2 pozitívnym karcinómom absolvovalo prvú líniu liečby, buď so štandardnou chemoterapiou alebo spolu s trastuzumabom. Ako štandardná chemoterapia bola aplikovaná kombinácia doxorubicínu (alebo epirubicínu) a cyklofosfamidu, u pacientok adjuvantne predliečených antracyklínmi bol aplikovaný paklitaxel. Primárnym cieľom štúdie bol čas do progresie, ktorý vzrástol z 4,6 na 7,4 mesiaca v ramene s trastuzumabom ($p < 0,001$). Podobne vzrástla v prospech trastuzumabu aj celková odpoveď na liečbu (50% vs 32%, $p < 0,001$), čas trvania odpovede (9,1 vs 6,1 mesiaca, $p < 0,001$) i medián celkového prežitia (25,1 vs 20,3 mesiaca, $p = 0,046$) (17). Práve na základe predbežných výsledkov tejto štúdie bol trastuzumab ame-

přehled

TRASTUZUMAB V LIEČBE POKROČILÉHO A METASTATICKÉHO KARCINÓMU PRSNÍKA												
ŠTÚDIA	F	PP	L	HER-2	R	LIEČBA	RR %	P	TTP m	P	OS m	P
REŽIMY S PAKLITAXELOM												
Slamon(17)	III	188	1	IHC+2/3	A	Tw+P(175mg/m2)-3w	41	NS	6,9	<0,001	22,1	0,17
					B	P(175mg/m2)-3w	17		3,0		18,4	
Gori(40)	II	25	≥2	IHC+2/3	X	Tw+P(60-90mg/m2)-w	56	X	8,6	X	X	X
Leyland-Jones(41)	II	32	X	IHC+2/3	X	T3w+P(175mg/m2)-3w	59	X	12,2	X	X	X
Jankù(42)	II	17	≥2	IHC+2/3	X	Tw+P(80mg/m2)-w	59	X	9,0	X	23	X
Seidman(43)	II	88	≥1	IHC+2/3	X	Tw+P(90mg/m2)-1w	61	X	7*	X	X	X
Fountzilas(44)	II	34	1	IHC+2/3	X	Tw+P(90mg/m2)-1w	62	X	9	X		
Gasparini(44)	II	45	1	IHC+2/3	A	Tw+P(80mg/m2)-1w	75	0,037	9,9	0,076	X	X
					B	P(80mg/m2)-1w	57		6,7		X	
John(46)	II	77	≥1	IHC+3	X	Tw+P(90mg/m2)-1w	69	X	X	X	X	X
Christodoulou(47)	II	26	≥1	IHC+2/3	X	Tw+P(70a90mg/m2)-1w	62	X	11	X	X	X
REŽIMY S DOCETAXELOM												
Raff(48)	II	17	≥1	HER2+	X	Tw+D(33a40mg/m2)-w	59	X	8,5	X	X	X
Montemurro(49)	II	42	≥1	HER2+	X	Tw+D(75mg/m2)-3W	67	X	9	X	X	X
Kagawa(50)	II	14	1	IHC+3	X	Tw+D(30-40mg/m2)-2w	50	X	10,8	X	21,8	X
Sato(51)	II	40	1	IHC+2/3	X	Tw+D(70mg/m2)-3W	65	X	6,8	X	X	X
Marty(52)	II	186	1	IHC+3	A	Tw+D(100mg/m2)-3w	61	<0,000	11,7	<0,000	31,2	<0,032
					B	D(100mg/m2)-3w	34	2	6,1	1	22,7	5
Tedesco(53)	II	26	1-2	IHC+2/3	X	Tw+D(35mg/m2)-1w	50	X	12,4	X	22,1	X
Esteve(54)	II	30	1-2	IHC+2/3	X	Tw+D(35mg/m2)-1w	63	X	9	X	X	X
Raab(55)	II	25	1	IHC+3	A	Tw+D(35mg/m2)-1w	63	X	8,3	X	X	X
					B	Tw+D(100mg/m2)-3w						
REŽIMY S ANTRACYKLÍNMI												
Chia(56)	II	30	1	IHC+2/3	X	Tw+PegLiD(50mg/m2)-4w	52	X	12,0	X	X	X
Theodoulou(57)	I-II	37	≥1	IHC+2/3	X	Tw+LiD(60mg/m2)-3w	58	X	X	X	X	X
Venturini(58)	II	45	1	IHC+2/3	X	Tw+E(75mg/m2)+D(75mg/m2)-3w	67	X	15,7	X	X	X
REŽIMY S GEMCITABINOM												
O'Shaughnessy(59)	II	64	>1	IHC+2/3	X	Tw+G(1200mg/m2-D1,8)-3w	38	X	5,8	X	14,7	X
Morabito(60)	II	30	2	IHC+2/3	X	Tw+V(25mg/m2-D1,8)+G(800mg/m2-D1,8)-3w	50	X	7,0	X	15,0	X
REŽIMY S VINORELBINOM												
De Maio(61)	II	40	1-2	IHC+3	X	T3w+V(30mg/m2-D1,8)-3w	50	X	9,6	X	22,7	X
Chan(62)	II	69	1	IHC+2/3	X	Tw+V(30mg/m2)-1w	63	X	9,9	X	23,7	X
Papaldo(63)	II	35	>1	IHC+3	X	Tw+V(30mg/m2)-1w	51	X	9,0	X	27,0	X
Suzuki(64)	II	24	2-3	IHC+2/3	X	Tw+V(25mg/m2)-1w	42	X	3,9*	X	X	X
Burstein(65)	II	54	1	IHC+3	X	Tw+V(25mg/m2)-1w	68	X	5,6#	X	X	X
Jahanzeb(66)	II	37	1	IHC+2/3		Tw+V(30mg/m2)-1w	78	X	18,0	X	X	X
REŽIMY S KAPECITABINOM												
Bartsch(67)	II	40	>1	IHC+2/3		T3w+C(1250mg/m2)14d3w	20	X	8	X	24	X
Schaller(68)	II	27	>1	IHC+2/3		Tw+C(1250mg/m2)14d3w	45	X	6,7	X	28	X
KOMBINOVANÉ REŽIMY												
Pegram(19)	III	263	1	IHC+2/3	A	Tw+D(100mg/m2)-3w	73	X	10,4	0,57	39	0,65
					B	Tw+D(75mg/m2)+CBDCA(AUC6)3w	73		11		39	
Robert(18)	III	196	1	IHC+2/3	A	Tw+P(175mg/m2)-3w	36	0,04	7,1	0,03	32,2	0,76
					B	Tw+P+CBDCA(AUC6)-3w	52		10,7		35,7	
Perez(69)	II	91	1	IHC+2/3	A	T3w+P(200mg/m2)+CBDCA(AUC6)-3w	65	X	9,9	X	27,6	X
					B	Tw+P(80mg/m2)+CBDCA(AUC2)-w	81		13,8		38,4	
Sledge(70)	II	42	1	IHC+2/3	X	Tw+G(1200mg/m2-D1,8)+P(175mg/m2)-3w	67	X	9,0#	X	27	X
Stemmler(71)	II	20	>1	IHC+2/3	X	Tw+G(750mg/m2-D1,8)+DDP(30mg/m2+D1,8)-3w	40	X	10,2	X	18,8	X
Pegram(72)	II	62	1	IHC+2/3	X	Tw+D(75/m2)+DDP(75mg/m2)3w	79	X	9,9	X	X	X
Pegram(72)	II	62	1-2	IHC+2/3	X	Tw+D(75mg/m2)+CBDCA(AUC6)3w	58	X	12,1	X	X	X

Tabuľka 2: Súhrn klinických štúdií liečby pokročilého a metastatického karcinómu prsníka trastuzumabom v kombinácii s rôznymi cytostatikami. Vysvetlivky: F - fáza klinickej štúdie, PP - počet pacientov zaradených do štúdie, L - poradie línie paliatívnej liečby, HER-2 - stav HER-2 expresie, R - rameno liečby, RR - celková odpoveď na liečbu (CR+PR), P - hladina štatistickej významnosti, TTP - čas do progresie onemocnenia, OS - celkové prežitie, m - mesiace, T - trastuzumab, P - paklitaxel, D - docetaxel, CBDCA - karboplatina, DDP - cisplatina, V - vinorelbin, G - gemcitabin, E - epirubicin, PegLiD - pegylovaný lipozomálny doxorubicin, LiD - lipozomálny doxorubicin, X - nebolo stanovené, NS - štatisticky nesignifikantné, IHC - imunohistochemické vyšetrenie, *medián trvania odpovede, # čas do zlyhania liečby

rickou FDA zrýchlene schválený k liečbe metastatického HER-2 pozitívneho karcinómu prsníka, následne o 2 roky neskôr i v Európe.

Ďalšie randomizované i nerandomizované štúdie priniesli podobné výsledky účinnosti trastuzumabu v kombinácii s klasickými cytostatikami používanými v liečbe karcinómu prsníka. Podľa jednotlivých štúdií II. a III. fázy sa celková odpoveď pohybuje v rozmedzí 27-86% a nie je zásadný rozdiel medzi jednotlivými cytostatikami čo sa týka účinnosti terapie (viď súhrn výsledkov liečby v tabuľke 2). Niekoľko klinických štúdií sa venovalo aplikácii trastuzumabu s dvojkombináciou cytostatík. Väčši-

nou bola dosahovaná celková odpoveď nad 50%. Jedna z prvých randomizovaných štúdií III. fázy preukázala, že pridanie karboplatiny k paklitaxelu a trastuzumabu zvyšuje celkovú odpoveď (52% vs 36%, p=0,04), čas do progresie (11,9 vs 6,8 mesiaca, p=0,02) a je zjavný i trend k zlepšeniu celkového prežitia (42,1 vs 33,3 mesiaca, p=0,27). V ramene s karboplatinou bol očakávané častejši výskyt hematologickej toxicity (neutropénia 3. a 4. stupňa a trombocytopenia) (18). Ďalšia randomizovaná štúdia III. fázy však nepotvrdila lepšie výsledky dvojkombinácie cytostatík s trastuzumabom. Štúdia BCIRG007 porovnávala dve ramená – trastuzumab a docetaxel s alebo

bez karboplatiny v prvej línii liečby karcinómu prsníka. Priniesla výsledky, kde celková odpoveď (73% v oboch ramenách), čas do progresie (11,1 vs 10,4 mesiaca, $p=0,57$) a ani klinický benefit (67% v oboch ramenách) sa signifikantne nelíšili. V dobe sledovania 39 mesiacov bol medián celkového prežitia 36,4 vs 36,6 mesiaca. Je však potreba dodať, že dávka docetaxelu v jednotlivých ramenách nebola jednotná (100mg/m² v ramene bez karboplatiny vs 75mg/m²). Na druhej strane nebol výrazný rozdiel v toxicite liečby v jednotlivých ramenách a oba režimy boli dobre tolerované (19).

V súčasnosti je preferovaným spôsobom podávania trastuzumabu kombinácia s klasickou chemoterapiou (paklitaxel+/-karboplatina, docetaxel, vinorelbin, menej publikované sú výsledky v kombinácii s kapecitabinom, gemcitabinom a inými platinovými derivátmi). Za určitých okolností je možné aplikovať trastuzumab i v monoterapii, predovšetkým ak sa jedná o udržiavaciu liečbu trastuzumabom po navodení remisie ochorenia alebo v prípade kontraindikácie k cytostatickej liečbe na báze chemoterapie. Kombinácia trastuzumabu s antracyklínmi je efektívna, ale prináša zvýšené riziko kardiotoxicity, ktoré môže postupovať až do kongestívneho srdcového zlyhania. V súčasnosti sa vyhodnocuje bezpečnosť podávania trastuzumabu s menej kardiotoxickými antracyklínmi ako epirubicin a lipozomálny doxorubicin.

Okrem kombinácie s chemoterapiou je trastuzumab v Európe schválený i v kombinácii s ďalšou cielenou, hormonálnou terapiou - inhibítorom aromatáz, a to u postmenopauzálnych pacientok s preukázanou pozitívitou HER-2 i steroidných receptorov. Štúdia III. fázy TANDEM (208 pacientok) preukázala, že kombinácia trastuzumabu a anastrozolu predĺžila čas do progresie z 2,4 na 4,8 mesiaca ($p=0,0007$) oproti samotnému anastrozolu (podobne i zvýšenie celkovej odpovede z 6,8% na 20,3%, $p=0,018$) (20). Jedná sa tak vôbec o prvú schválenú kombináciu preparátov cielennej terapie.

Nie úplne zodpovedaná je otázka pokračovania v terapii trastuzumabom po vzniku progresie ochorenia. Aj keď chýbajú prospektívne dáta, ktoré by podporovali buď ukončenie alebo pokračovanie v liečbe, v niektorých retrospektívnych analýzach bol potvrdený benefit pokračovania v terapii trastuzumabom pri zmenou cytostatika (21, 22). V ďalšej observačnej štúdii Bartsch a kol. sledovali efekt a bezpečnosť liečby trastuzumabom po progresii ochorenia. U 54 pacientok s metastatickým HER-2 pozitívnym karcinómom prsníka analyzovali čas do progresie, celkovú odpoveď v prvej, druhej a ďalšej línii liečby trastuzumabom. Celkové odpovede v jednotlivých líniiach boli: v prvej línii 42,6%, v druhej línii 25,9%, v tretej a ďalšej línii 30%. Klinický benefit, ktorý môžeme považovať za signifikantnejší parameter pri hodnotení účinnosti paliatívnej terapie, vykazoval v prvej línii 85,2%, v druhej 68,5%, a v ďalšej línii 58,3%. Je zaujímavé, že čas do progresie bol vo všetkých líniiach približne rovnaký, a to 6 mesiacov. Liečba bola i napriek dlhodobej aplikácii dobre tolerovaná (23). Priame porovnanie, aj keď opäť retrospektívne, previedli Montemurro a kol. Z analýzy 111 pacientok, ktoré po progresii pokračovali v aplikácii trastuzumabu (40 pacientok) alebo absolvovali liečbu bez neho (71), vyplýva, že

čas do ďalšej progresie (6,3 vs 7,2 mesiaca), celková odpoveď (17,9% vs 27,3%) i čas do úmrtia od progresie (21 vs 18,7 mesiaca) sú porovnateľné (24). I vďaka týmto výsledkom neexistuje jasný konsenzus ohľadom stratégie liečby po progresii. Odpoveď by mohli priniesť randomizované štúdie. Predbežné výsledky jednej z nich, štúdia III. fázy GBG26/BIG 3-05 so zhodnotením 112 pacientok, ktoré po prvej línii liečby trastuzumabom pokračovali v liečbe kombináciou kapecitabinu a trastuzumabu alebo kapecitabinom samotným, boli len nedávno prezentované. Kombinovaná liečba priniesla predĺženie času do progresie o 2 mesiace (7,6 vs 5,5 mesiacov, $p=0,178$) a celková odpoveď na liečbu bola dvojnásobná (48,9% vs 24,6%) (25).

Ešte komplikovanejšia je otázka pokračovania v liečbe trastuzumabom v momente vzniku mozgových metastáz. Väčšina pacientok v období vzniku CNS diseminácie má pomerne dobre kontrolované extrakraniálne postihnutie a má benefit z liečby. Vznik mozgových metastáz teda nie je možné chápať ako typický príklad vzniku rezistencie na trastuzumab, reflektuje iba neschopnosť trastuzumabu prenikať cez hematoencefalickú bariéru, pri súčasne vysokom riziku vzniku metastatického postihnutia mozgu u HER-2 pozitívneho ochorenia. To preukazujú i naše vlastné práce. V súbore pacientok s karcinómom prsníka, ktoré metastázovali do mozgu, sme zaznamenali najvyššiu incidenciu metastáz práve u HER-2 pozitívneho karcinómu, a to u 42% zo 162 karcinómov, u ktorých sme stanovili status HER-2 receptoru a/nebo génu, respektíve 37% z celého súboru 187 karcinómov. Naopak, v súbore 112 HER-2 pozitívnych pacientok liečených paliatívnou protinádorovou liečbou s trastuzumabom sme v priebehu liečby diagnostikovali metastatické postihnutie mozgu u 31 pacientok, tj. 27,7% (26). Metro a kol. v malej retrospektívnej štúdii s 20 pacientkami hodnotili význam pokračovania liečby trastuzumabom po vzniku mozgových metastáz. Pacientky, ktoré pokračovali v liečbe, v dobe mediánu sledovania 17 mesiacov mali signifikantne lepšie celkové prežitie ako pacientky, ktoré pokračovali iba v chemoterapii samotnej (nedosiahnutý medián vs 11 mesiacov, 95% CI, 1–22, $p=0,008$). Naopak, čas do progresie mozgových metastáz bol v oboch skupinách štatisticky približne rovnaký (10 vs 7 mesiacov, $p=0,48$) (27). Je teda možné usudzovať, že efekt liečby na celkové prežitie odrážal skôr schopnosť kontrolovať extrakraniálne postihnutie ako ovplyvnenie CNS diseminácie. Podobné výsledky priniesol Gori a kol. (28). I keď je nutné opatrne interpretovať tieto výsledky (jedná sa o malé skupiny pacientok, retrospektívne štúdie), význam liečby trastuzumabom po progresii v CNS je prítomný. Efekt malých molekúl s inhibíciou tyrozín-kinázovej aktivity HER-2, vzhľadom na jednoduchší prienik cez hematoencefalickú bariéru, bude pravdepodobne v tomto smere ešte väčší, čo naznačujú štúdie s lapatinibom.

2.2.2. Neoadjuvantná terapia s trastuzumabom.

Cieľom neoadjuvantnej terapie je snaha o zmenšenie tumoru a kontrola mikrometastáz. Dosiahnutie kompletnej patologicko-odpovede (pCR) je signifikantným prediktorom prežitia bez ochorenia i celkového prežitia (29). pCR v neoadjuvantnej liečbe karcinómu prsníka je závislá od histológie tumoru a aplikovanej liečby a v závislosti od aplikovanej chemoterapie sa odpoveď bez trastuzumabu pohybuje väčši-

nou do 40% (30). Bolo publikovaných niekoľko výsledkov klinických štúdií II. fázy, ktoré hodnotili efekt trastuzumabu v neoadjuvancii. pCR sa pohybovala v rozmedzí od 7% až do 78% (31). Zatiaľ boli publikované 2 randomizované štúdie III. fázy. V prvej bolo 42 pacientok rozdelených do dvoch ramien a absolvovali neoadjuvantnú liečbu režimom: 4x paklitaxel a následne 4x FEC s alebo bez trastuzumabu. Trastuzumab bol aplikovaný týždenne po dobu 24 týždňov od zahájenia terapie. V ramene s trastuzumabom bola dosiahnutá pCR u 65,2% pacientok (vs 26,3%, $p=0,016$) a v čase mediánu sledovania 36 mesiacov nebol zistený ani jeden relaps ochorenia, v ramene bez trastuzumabu zrelabovali 3 pacientky. Celkovo bola liečba dobre znášaná, aj keď u niekoľkých pacientok bol zistený pokles ejekčnej frakcie, tento však nepostupoval do vzniku srdcového zlyhania (32). V druhej štúdii NOAH bolo randomizovaných 228 pacientok s HER-2 pozitívnym ochorením a absolvovali liečbu 3x AT, 4x paklitaxel a 3x CMF a podľa ramena i aplikáciu trastuzumabu v 3-týždňovom režime (celkovo 11 podaní) a pokračovali v liečby trastuzumabom i pooperačne. Trastuzumab zvýšil počet pCR z 23% na 43% ($p=0,002$, celková odpoveď 81% vs 73%, $p=0,18$). V ramene s trastuzumabom u jednej pacientky došlo k poklesu ejekčnej frakcie pod 45%. Nie sú zatiaľ známe výsledky ohľadne návratu nemoci alebo celkového prežitia (33). V súčasnosti prebieha niekoľko ďalších štúdií III. fázy zhodnocujúcich efekt trastuzumabu v neoadjuvancii. Možno predpokladať, že indikácie trastuzumabu sa budú rozširovať.

2.2.3. Trastuzumab v adjuvantnej liečbe.

V súčasnosti sú známe výsledky štyroch rozsiahlych a jednej menšej randomizovanej štúdie zhodnocujúcich účinnosť trastuzumabu v adjuvantnej liečbe a zahrnujúcich viac ako 13 tisíc pacientok (štúdie NSABP-31, NCCTG9831, HERA, BCIRG 006, FinHer). Design oboch amerických štúdií (NSABP, NCCTG) bol podobný, líšil sa len schémou podávania paklitaxelu. Pacientky v oboch štúdiách absolvovali adjuvantnú liečbu režimom AC nasledovanú paklitaxelom s alebo bez trastuzumabu po dobu jedného roku, navyše, v NCCTG bolo určené tretie rameno, s podaním trastuzumabu sekvenčne, teda až po ukončení adjuvantnej chemoterapie. V oboch štúdiách bolo v dobe hodnotenia zaradených celkovo 6155 pacientok s HER-2 pozitívnym tumorom prsníka (IHC 3+ alebo FISH pozit.), väčšina s pozitívnymi uzlinami. Vzhľadom k podobnosti štúdií bola vypracovaná spoločná predbežná analýza, ktorá zahrnovala 3969 pacientok, a preukázala, že pacientky v ramene s trastuzumabom dosiahli signifikantne dlhšie 4-ročné prežívanie bez ochorenia (85,9% vs 73,1%, HR 0,49, $p<0,00001$) a dlhšie 4-ročné celkové prežitie (92,6% vs 89,4%, HR 0,63, $p=0,0004$) (34). Z analýzy teda vypláva, že trastuzumab znižuje riziko rekurencie ochorenia o 51% a riziko úmrtia o 37%. V ďalšej, európskej štúdii HERA, boli pacientky po ukončenej štandardnej neoadjuvantnej alebo adjuvantnej liečbe randomizované do ramena s 1-ročnou alebo 2-ročnou liečbou trastuzumabom alebo iba observované. K dispozícii je zatiaľ analýza pre skupinu s jednoročnou liečbou trastuzumabom v rámci dvojročného sledovania, podľa ktorej trastuzumab redukuje riziko návratu nemoci o 36%

($p<0,0001$) a riziko úmrtia o 34% ($p=0,0115$) (35). Štúdia BCIRG 006 porovnávala 3 ramená, 1.) karboplatina a docetaxel spolu s trastuzumabom, 2.) AC a následne docetaxel s trastuzumabom a 3.) AC a následne docetaxel bez biologickej liečby. V oboch ramenách s trastuzumabom bola doba jeho aplikácie 1 rok. Druhá interim analýza v dobe sledovania 36 mesiacov ukázala efektívnosť režimov s trastuzumabom v zmysle redukcie relapsu v ramenách 1.) 33%, $p<0,0003$ resp. 2.) 39%, $p<0,0001$, v porovnaní s kontrolnou skupinou. Podobne redukcii úmrtia o 1.) 34%, $p<0,015$, resp. 2.) 41%, $p<0,0041$ (36). Stojí za zmienku, že adjuvancia s trastuzumabom bez antracyklínu (karboplatina+docetaxel) bola porovnateľne účinná ako antracyklínový režim. Súčasťou tejto štúdie bola aj podrobná analýza amplifikácie TOPO2a génu vo vzťahu k odpovedi na liečbu. Približne u 35% pacientok s HER-2 pozitívnym karcinómom prsníka bola zistená amplifikácia TOPO2a. Táto vyselektovaná skupina pacientok, u ktorej sa predpokladá výraznejší benefit z liečby antracyklínom, dosahovala porovnateľné výsledky vo všetkých troch ramenách. Posledná, menšia fínska štúdia FinHer, sa oproti predchádzajúcim výrazne líšila dobou podávania trastuzumabu. Pacientky boli randomizované k absolvovaniu troch cyklov docetaxelu alebo vinorelbinu a následne boli aplikované tri cykly režimu FEC. Podskupina HER-2 pozitívnych pacientok bola ďalej randomizovaná do ramena s alebo bez trastuzumabu, ktorý bol aplikovaný po dobu 9 týždňov spolu s prvými 3 cyklami adjuvantnej terapie. Výsledky tejto štúdie (i keď s menším počtom pacientok) sú aj napriek krátkej dobe podávania trastuzumabu porovnateľné s predchádzajúcimi štúdiami (DFS v ramene s trastuzumabom 89% vs 78%, $p=0,01$, OS 96% vs 90%, $p=0,07$) (37) (viď súhrn výsledkov liečby v tabuľke 3).

TRASTUZUMAB V ADJUVANTNEJ LIEČBE												
ŠTÚDIA	PP	N status	medián follow-up (mesiac)	R	LIEČBA	doba aplikácie trastuzumabu	DFS %	HR	P	OS %	HR	P
NSABP+NCCTG (34)	3969	pozit.	34,8	A	ACx4 – Px4 – Tw	1 rok	85,9	0,49	<0,0001	92,6	0,63	0,0004
				B	ACx4 – Px4		73,1					
HERA (35)	3401	pozit.	23,5	A	neoadj. alebo adj. cht. – T3w	1 rok	80,8	0,84	<0,0001	92,4	0,66	0,0115
				B	neoadj. alebo adj. cht.		74,3					
BCIRG 006* (36)	3222	pozit. + negat. s vysokým rizikom	36	A	ACx4 – Dx4 – T3w	1 rok	X	0,81**	<0,0001	X	0,59**	0,0041
				B	P+CBDCAx6 – T3w	1 rok	X					
				C	ACx4 – Dx4		X					
Fin Her (37)	232	pozit. + negat. s vysokým rizikom	36	A	D/Vx3+Tw-FECx3*	9 týždňov	89,3	0,42	0,01	96,3	0,41	0,07
				B	D/Vx3-FECx3*		77,8					

Tabuľka 3: Predbežné výsledky adjuvantných štúdií s aplikáciou trastuzumabu.

Vysvetlivky: PP - počet pacientov zaradených do štúdie, N status - postihnutie lymfatických uzlín, R - rameno liečby, DFS - prežitie bez príznaku ochorenia (po 3, event. 4 rokoch), OS - celkové prežitie (po 3, event. 4 rokoch), HR - hazard ratio, P - hladina štatistickej významnosti, m - mesiace, T - trastuzumab, P - paklitaxel, D - docetaxel, CBDCA - karboplatina, V - vinorelbin, E - epirubicin, C - cyklofosamid, F - flurouracil, X - nebolo stanovené, #akákoľvek doporučená neoadjuvantná alebo adjuvantná terapia, *analýza ramena s 2-ročnou liečbou trastuzumabom nie je zatiaľ k dispozícii, ++v porovnaní s ramenom bez trastuzumabu, *pacientky randomizované do ramena s docetaxelom alebo vinorelbinom

9-týždňová liečba trastuzumabom teda priniesla porovnateľné výsledky ako ročná aplikácia, ale pri výrazne nižšom ekonomickom zaťažení (cena samotného lieku, náklady spojené s aplikáciou) a nezanedbateľnou výho-

dou pre pacientky je aj obmedzenie nutnosti častých návštev zdravotného zariadenia behom jedného roku liečby. Metaanalýza, ktorá zahrnovala všetkých 5 zmienených adjuvantných štúdií s celkovým počtom pacientok 9117 definitívne potvrdila, že trastuzumab signifikantne redukuje mortalitu ($p < 0,00001$) i riziko návratu ochorenia ($p < 0,00001$) (38). Aj keď otázka nákladov a cost-effectivity liečby je silne diskutovaná, na základe týchto výsledkov bol trastuzumab schválený k adjuvantnej liečbe pacientok s HER-2 pozitívnym karcinómom prsníka.

3. TOXICITA TRASTUZUMABU.

Tak ako s každou protinádorovou liečbou, i s aplikáciou trastuzumabu sú spojené nežiaduce účinky. Z tých sú najčastejšie pozorované reakcie vyskytujúce sa v priebehu aplikácie samotnej látky. Udáva sa, že asi 21% pacientok môže počas alebo tesne po aplikácii trastuzumabu trpieť bolesťami hlavy, zimnicou, hypertenziou, kašľom, horúčkou, myalgiou, nevoľnosťou, zvracaním alebo dýchavičnosťou (10). Väčšinou s jedná o mierne príznaky dobre reagujúce na symptomatickú liečbu. Pri podaní v kombinácii s chemoterapiou je výskyt týchto príznakov častejší. Najzávažnejším nežiaducim účinkom behom aplikácie patrí hypersenzitívna reakcia, ktorá môže výnimočne vyústiť do anafylaktického šoku a mať fatálne následky. Pri dlhodobom podávaní trastuzumabu sa môžu vyskytnúť ďalšie nežiaduce účinky. K najzávažnejším neskorším účinkom patrí kardiotoxicita, ktorá spočíva v rozvoji dysfunkcie ľavej komory srdca, v dôsledku ktorej môže dôjsť až k srdcovému zlyhaniu. Vyskytuje sa najčastejšie u pacientov predliečených antracyklínmi. Kardiotoxicita v súvislosti s trastuzumabom bola preukázaná už v pilotnej klinickej štúdii. Celkovo 27% pacientok liečených v kombinácii s antracyklínom, 13% liečených s paklitaxelom a 5% liečených trastuzumabom samotným malo prejavy kardiotoxicity 3. a 4. stupňa podľa NYHA kritérií (17). V adjuvantnej liečbe bol v ramenách s trastuzumabom vyšší výskyt kardiotoxicity 3. a 4. stupňa (hodnotené podľa NYHA kritérií) oproti kontrole (4,5% vs 1,8%, $p = 0,001$), čo celkovo predstavuje 2,45 vyššie riziko (95% CI 1,89-3,16) v porovnaní s pacientkami, ktoré v adjuvancii trastuzumab nedostávali (38). Vzhľadom na zatiaľ pomerne krátky čas sledovania pacientok s adjuvantnou liečbou bude podstatné zhodnotiť toxicitu trastuzumabu i z dlhšieho časového

hľadiska. Predpokladá sa, že mechanizmus postihnutia srdcového svalu je rozdielny od antracyklínmi indukovanej kardiotoxicity, pokles ejekčnej frakcie ľavej komory je menej závažný, nie je dávkovo závislý a väčšinou reverzibilný. Symptomatické srdcové zlyhanie obvykle dobre reaguje na štandardnú liečbu, v niektorých prípadoch je však nutné liečbu trastuzumabom prerušiť alebo úplne ukončiť. Funkcia ľavej komory by mala byť preto monitorovaná pred a v pravidelných intervaloch aj behom liečby trastuzumabom.

Zatiaľ iba veľmi málo sa vie o potenciálnej teratogenite trastuzumabu. Nasadenie trastuzumabu do adjuvantnej liečby a častejší výskyt koncepcie v neskoršom veku zvyšuje pravdepodobnosť vystavenia plodu účinkom trastuzumabu. V literatúre je dokumentovaných len niekoľko málo prípadov. V celkovo piatich prípadoch, kedy bol trastuzumab podávaný behom tehotenstva, bol u troch novorodencov zistený pokles pôrodnej hmotnosti, dva krát bol pozorovaný novorodenecký syndróm respiračnej tiesne a v dvoch prípadoch došlo ku vzniku hydramnion (39).

4. ZÁVER.

Efekt trastuzumabu v liečbe HER-2 pozitívneho karcinómu prsníka je evidentný a predstavuje výrazný prínos pre pacientky v adjuvantnej i paliatívnej terapii. Toxicita samotného trastuzumabu je minimálna a limitujúcim faktorom je väčšinou kardiotoxicita, ktorá je však dobre kontrolovateľná a väčšinou reverzibilná. Stále ešte zostáva niekoľko nezodpovedaných otázok. Ideálna schéma aplikácie trastuzumabu v adjuvantnej liečby si bude vyžadovať posúdenie s dlhším časovým odstupom, naopak, v paliatívnej liečbe je viacero porovnateľne účinných možností. I keď účinnosť trastuzumabu je evidentná, u časti pacientok je prítomná rezistencia k cieľenej liečbe. Preto sa vynakladá výrazné úsilie na zistenie mechanizmov rezistencie a jej prekonanie. S tým úzko súvisí otázka pokračovania v terapii po progresii. Pokračovanie v liečbe trastuzumabom po progresii ochorenia alebo po vzniku mozgových metastáz má podľa posledných štúdií racionálny základ, ale neexistuje zatiaľ jasné odporúčenie. V neposlednom rade bude potrebné venovať sa i farmakoekonomickému aspektu terapie.

Práca bola podporená grantom IGA MZ ČR: NR 8335-3.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Český národní webový portál epidemiologie nádorů [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2008-2-17]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
2. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235:177-82.
3. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer* 5:63-69, 2004
4. Al-Kuraya K, Schraml P, Sheikh S, et al. Predominance of high-grade pathway in breast cancer development of Middle East women. *Mod Pathol*. 2005;18(7):891-7.
5. Fabián P., Nenutil R., Petráková K. Incidence Her-2 amplifikace u mamárního karcinomu a její korelace s klinicko-patologickými parametry. Sestava 500 konsekutivních mamárních karcinomů MOÚ. Abstrakt 098 in XXX. Brněnské onkologické dny a XX. Konference pro sestry a laboranty, Brno. 11.-13. květen 2006;153
6. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2(2):127-37. Review.
7. Codony-Servat J, Albanell J, Lopez-Talavera JC, et al. Cleavage of the HER2 ectodomain is a peroxidase-activable process that is inhibited by the tissue inhibitor of metalloproteases-1 in breast cancer cells. *Cancer Res*. 1999;59(6):1196-201.
8. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Socie-

- ty of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(1):118-145
9. Genentech.com [homepage on the Internet]. Genentech inc. c2000-08 [updated 2008 february 9; cited 2007 february 10]. Available from: <http://www.genentech.com>.
10. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, 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(3):737-44.
11. Bruno R, Washington CB, Lu JF, et al. Population pharmacokinetics of trastuzumab in patients with HER2+ metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005;56(4):361-9.
12. Baselga J, Carbonell X, Castañeda-Soto NJ, et al. Phase II Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Trastuzumab Monotherapy Administered on a 3-Weekly Schedule. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2162-2171
13. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, 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(3):719-26.
14. Leyland-Jones B, Colomer R, Trudeau ME, et al. Effect of an intensive trastuzumab loading regimen on early serum concentration. *J Clin Oncol*, Abstrakt 232 in 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007.
15. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous trastuzumab (Herceptin) in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Semin Oncol*. 1999;26(4 Suppl 12):78-83.
16. 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 HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol*. 1999;17:2639-48.
17. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
18. 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(18):2786-92.
19. 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 HER2 amplified metastatic breast cancer (MBC). *Journal of Clinical Oncology*, Abstrakt 1008 in 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007.
20. Mackey JR, Kaufman B, Clemens M, et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer. Abstract 3. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106 Suppl 1
21. Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol*. 2004;22(6):1063-70.
22. Gelmon KA, Mackey J, Verma S, et al. Use of trastuzumab beyond disease progression: observations from a retrospective review of case histories. *Clin Breast Cancer*. 2004;5(1):52-8; discussion 59-62.
23. Bartsch R, Wenzel C, Hussian D, et al. Analysis of trastuzumab and chemotherapy in advanced breast cancer after the failure of at least one earlier combination: an observational study. *BMC Cancer*. 2006;6:63.
24. Montemurro F, Donadio M, Clavarezza M, et al. Outcome of Patients with HER2-Positive Advanced Breast Cancer Progressing During Trastuzumab-Based Therapy. *Oncologist*. 2006;11:318-324
25. von Minckwitz G, Vogel P, Schmidt M, et al. Trastuzumab treatment beyond progression in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer - the TBP study (GBG 26/BIG 3-05). Abstract 4056. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106 Suppl 1
26. Svoboda M, Fabian P, Ondrova B, et al. Brain metastases in breast cancer: a retrospective cohort study of 187 patients and prognostic markers determination. Abstract 6020. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106 Suppl 1:S253
27. Metro G, Sperduti I, Russillo M, et al. Clinical Utility of Continuing Trastuzumab Beyond Brain Progression in HER-2 Positive Metastatic Breast Cancer. *Oncologist*. 2007;12(12):1467-9.
28. Gori S, Rimondini S, De Angelis V, et al. Central nervous system metastases in HER-2 positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab: incidence, survival, and risk factors. *Oncologist*. 2007;12(7):766-73.
29. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008;26:778-785.
30. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:188-94
31. Lazaridis G, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Integrating trastuzumab in the neoadjuvant treatment of primary breast cancer: Accumulating evidence of efficacy, synergy and safety. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;66(1):31-41. Epub 2007 Sep 4.
32. Buzdar AU, Valero V, 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. *Clin Cancer Res*. 2007;13(1):228-33.
33. Gianni L, Semiglazov V, Manikhas GM, et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumour and safety analysis. *J Clin Oncol*, Abstract 532 in 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007
34. 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*, Abstract 512 in 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007
35. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9555):29-36.
36. Robert NJ, Eiermann W, Pienkowski, et al. BCIRG 006: Docetaxel and trastuzumab-based regimens improve DFS and OS over AC-T in node positive and high risk node negative HER2 positive early breast cancer patients: Quality of life (QOL) at 36 months follow-up. *J Clin Oncol*, Abstrakt 19647 in 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007
37. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(8):809-20.
38. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, et al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*. 2007;7:153. Review.
39. Mir O, Berveiller P, Pons G. Trastuzumab — Mechanism of Action and Use. *N Engl J Med*. 2007;357(16):1664-5 and author reply 1665-6
40. Gori S, Colozza M, Mosconi AM, et al. Phase II study of weekly paclitaxel and trastuzumab in anthracycline- and taxane-pretreated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2004;90(1):36-40.
41. Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub J-P, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. *J Clin Oncol*. 2003;21(21):3965-71.
42. Janku F, Pribylova O, Zimovjanova M, et al. 4-years results of weekly trastuzumab and paclitaxel in the treatment of women with HER2/neu overexpressing advanced breast cancer: single institution prospective study. *Bull Cancer*. 2004;91(10):E279-83.
43. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol*. 2001;19(10):2587-95.
44. Fountzilas G, Tsavdaridis D, Kalogera-Fountzila A, et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy and trastuzumab in patients with advanced breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. *Ann Oncol*. 2001;12(11):1545-51.
45. Gasparini G, Gion M, Mariani L, et al. Randomized Phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;101(3):355-65.
46. John M, Kriebel-Schmitt R, Stauch M, et al. Weekly paclitaxel plus

- Herceptin (trastuzumab) shows promising efficacy in advanced breast cancer. Abstrakt 221. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82 Suppl 1:S49.
47. Christodoulou C, Klouvas G, Pateli A, et al. Prolonged administration of weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Res.* 2003;23(1B):737-44.
 48. Raff JP, Rajdev L, Malik U, et al. Phase II study of weekly docetaxel alone or in combination with trastuzumab in patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2004;4(6):420-7.
 49. Montemurro F, Choa G, Faggiuolo R, et al. A phase II study of three-weekly docetaxel and weekly trastuzumab in HER2-overexpressing advanced breast cancer. *Oncology.* 2004;66(1):38-45.
 50. Kagawa N, Fukuda Y, Arai H, et al. Biweekly docetaxel and weekly trastuzumab treatment in HER 2-overexpressing metastatic breast cancer patients. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2006;33(8):1081-5.
 51. Sato N, Sano M, Tabei T, et al. Combination docetaxel and trastuzumab treatment for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter, phase-II study. *Breast Cancer.* 2006;13(2):166-71.
 52. 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 human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol.* 2005;23(19):4265-74.
 53. Tedesco KL, Thor AD, Johnson DH, et al. Docetaxel combined with trastuzumab is an active regimen in HER-2 3+ overexpressing and fluorescent in situ hybridization-positive metastatic breast cancer: a multi-institutional phase II trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1071-7.
 54. Esteve FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(7):1800-8.
 55. Raab G, Brugger W, Harbeck N, et al. Multicenter randomized phase II study of docetaxel (Doc) given q3w vs q1w plus trastuzumab (Tra) as first line therapy for HER2 overexpressing adjuvant anthracycline pretreated metastatic breast cancer (MBC). Abstrakt 443. *Breast Cancer Res Treat.* 2002; 76 Suppl 1:S114.
 56. Chia S, Clemons M, Martin LA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2773-8.
 57. Theodoulou M, Campos SM, Batist G, et al. TLC D99 (D, Myocet) and Herceptin (H) is safe in advanced breast cancer (ABC): final cardiac safety and efficacy analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: Abstrakt 216 in 2002 ASCO Annual Meeting.
 58. Venturini M, Bighin C, Monfardini S, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with epirubicin and docetaxel as first-line treatment for HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;95(1):45-53.
 59. O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T, et al. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2004;5(2):142-7.
 60. Morabito A, Longo R, Gattuso D, et al. Trastuzumab in combination with gemcitabine and vinorelbine as second-line therapy for HER-2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *Oncol Rep.* 2006;16(2):393-8.
 61. De Maio E, Pacilio C, Gravina A, et al. Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. *BMC Cancer.* 2007;7:50.
 62. Chan A, Martin M, Untch M, et al. Navelbine Herceptin Project. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *Br J Cancer.* 2006;95(7):788-93.
 63. Papaldo P, Fabi A, Ferretti G, et al. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease. *Ann Oncol.* 2006;17(4):630-6.
 64. Suzuki Y, Tokuda Y, Saito Y, et al. Combination of trastuzumab and vinorelbine in metastatic breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2003;33(10):514-7.
 65. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol.* 2003;21(15):2889-95.
 66. Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F, et al. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2(+) metastatic breast cancer. *Oncologist.* 2002;7(5):410-7.
 67. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3853-8.
 68. Schaller G, Fuchs I, Gonsch T, et al. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3246-50.
 69. Perez EA, Suman VJ, Rowland KM, et al. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. *Clin Breast Cancer.* 2005;6(5):425-32.
 70. Sledge GW Jr. Gemcitabine, paclitaxel, and trastuzumab in metastatic breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 2003;17(12 Suppl 14):33-5.
 71. Stemmler HJ, Kahlert S, Brudler O, et al. High efficacy of gemcitabine and cisplatin plus trastuzumab in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: a phase II study. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2005;17(8):630-5.
 72. Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, et al. Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(10):759-69.

Korespondenční adresa:
Peter Grell
Masarykův onkologický ústav,
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno,
e-mail: grell@mou.cz,
tel.: 543 132 209, 2203

Došlo / Submitted: 27. 4. 2008
Přijato / Accepted: 20. 8. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.