

Mají subtypy HER2 pozitivního karcinomu prsu význam pro klinickou praxi?

Is There a Benefit of HER2-Positive Breast Cancer Subtype Determination in Clinical Practice?

Kolářová I.¹⁻³, Vaňásek J.¹⁻⁴, Odrážka K.¹⁻⁷, Dušek L.⁸, Šinkorová Z.⁴, Hlávka A.^{1,3}, Štuk J.^{1,3}, Stejskal J.^{1,3}, Dvořáková D.¹, Sákra L.⁹, Mergancová J.⁹, Vilasová Z.^{1,2}

¹ Komplexní onkologické centrum Pardubického kraje, Multiscan, s.r.o.

² Fakulta zdravotnických studií Pardubice, Univerzita Pardubice

³ Oddělení klinické a radiační onkologie, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s.

⁴ Katedra radiobiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Brno

⁵ 1. LF UK Praha

⁶ 3. LF UK Praha

⁷ Katedra radiační onkologie, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

⁸ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

⁹ Chirurgická klinika, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s.

Souhrn

Východiska: Karcinom prsu (breast cancer – BC) se zvýšenou expresí receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor s tyrozinkinázovou aktivitou (HER2+) je klinicky a biologicky heterogenní onemocnění. Z hlediska genové exprese se rozlišují čtyři hlavní molekulární subtypy – luminal A, luminal B, HER2 enriched (HER2-E), basal-like. Nejčastějším subtypem je HER2-E (50–60 %). U hormonálně dependentních (HR+) HER2 pozitivních nádorů představuje podskupina HER2-E 40–50 %, ostatní jsou luminalní A a B podtypy. **Cíl:** Cílem přehledového článku je pohled na využití rozdělení HER2 pozitivních nádorů na subtypy, které představují prediktivní parametr a mohou být vodítkem pro léčebný postup. Např. HER2-E subtyp je charakteristický vyšší pravděpodobností dosažení kompletní patologické remise pomocí chemoterapie kombinované s antiHER2 terapií a uvažuje se, že by jej bylo možné léčit pouze duální HER2 blokádou bez chemoterapie. V současnosti je stále častěji předmětem intenzivního zájmu specifická skupina BC charakterizovaná pozitivitou HER2+ a současně HR+, tzv. triple pozitivní nádory, jejichž unikátní biologické vlastnosti jsou způsobeny komplexní interakcí signalizace HER2 a estrogen receptoru (ER). Tyto interakce způsobují snížení efektivity hormonální léčby ve srovnání s HR+ a HER2 negativními pacientkami a současně i pozitivita ER u HER2+ tumorů může vést ke vzniku rezistence na antiHER2 léčbu. Tento typ BC představuje nehomogenní skupinu onemocnění, kde se s různou silou uplatňuje působení HER2 positivity na maligní chování tumoru a současně i aktivita signální cesty řízené působením estrogenů. Řada studií v současnosti testuje samostatnou léčbu duální HER2 blokádou či zařazení imunoterapie. Je také předmětem výzkumu kombinace antiHER2 cílené léčby s fulvestrantem, inhibitory aromatázy, inhibitory cyklinindependentní kinázy 4/6 a s inhibitory dráhy PI3K (fosfatidylinositol-3-kináza). **Závěr:** Rozdělení HER2+ BC na jednotlivé subtypy přináší informace, které mohou přispět k přesnějším rozhodováním o vhodné terapii a k testování nových léčebných postupů.

Klíčová slova

karcinom prsu – subtyp – HER2 – trastuzumab – HER2 pozitivní – triple pozitivní – HER2 enriched

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 recommendation for biomedical papers.



MUDr. Iveta Kolářová, Ph.D.
Komplexní onkologické centrum
Pardubického kraje
Multiscan, s.r.o.
Kyjevská 44
532 03 Pardubice
e-mail: iveta.kolarova@nempk.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 9. 2018

Přijato/Accepted: 26. 11. 2018

doi: 10.14735/amko201925

Summary

Background: Breast cancer (BC) with increased expression of human epidermal growth factor receptor 2 with tyrosine kinase activity (HER2+) is a clinically and biologically heterogeneous disease. In terms of gene expression, there are four major molecular subtypes – Luminal A, Luminal B, HER2-enriched (HER2-E), and Basal-like. The most common subtype is HER2-E (50–60%). In hormone-dependent (HR+) HER2-positive tumors, the subgroup HER2-E represents 40–50% of cases; others are luminal A and B subtypes. **Purpose:** The aim of this review is to provide information on the significance of the distribution of HER2-positive tumors according to subtype, which is considered a predictive parameter for guiding treatment decisions. For example, HER2-E subtype is characterized by a higher probability of achieving complete pathological remission when treated with chemotherapy and antiHER2 therapy, and it is thought that it could be treated using a dual HER2 blockade without chemotherapy. Currently, triple-positive tumors, a specific subtype of breast cancer characterized by HER2+ and HR+, are more often subjects of interest. Their unique biological properties are due to complex interactions between HER2 and estrogen receptor (ER) signalling, which result in lower effectiveness of endocrine therapy in these patients than in HR+ and HER2-negative patients and, at the same time, the ER positivity in HER2+ tumors can result in resistance to antiHER2 therapy. This type of BC is a non-homogeneous group where the impacts of HER2 positivity on tumor malignant behavior and activity of the estrogen-driven signaling pathway are inconsistent. Current studies focus on testing new treatments such as dual HER2 blocking or immunotherapy, in combination with antiHER2 targeted therapy with fulvestrant, aromatase inhibitors, cyclin dependent kinase 4/6 inhibitors, or inhibitors of the PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase) pathway. **Conclusion:** The distribution of HER2+ BC according to individual subtype provides information that can contribute to achieving more accurate decisions about the most appropriate therapy.

Key words

breast cancer – subtype – HER2 – trastuzumab – HER2 positive – triple positive – HER2 enriched

Úvod

Karcinom prsu (breast cancer – BC) představuje příklad nádorového onemocnění, jehož biologické charakteristiky zásadním způsobem ovlivňují jeho vlastnosti i terapii. Z pohledu klinika hraje zásadní roli přítomnost nebo nepřítomnost hormonálních receptorů (HR) a přítomnost zvýšené exprese receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor s tyrozinkinázoovou aktivitou (HER2+).

HER2 receptor byl objeven jako lidský protoonkogen v roce 1985, v roce 1987 Slamon et al publikovali sdělení, ve kterém upozornil na negativní prognostický význam jeho zvýšené exprese [1].

Pozitivní nález HR mají přibližně tři čtvrtiny nemocných s BC [2] a amplifikace genu *HER2* je přítomna asi u 15–20 % případů. Současná pozitivita HR a HER2 amplifikace se vyskytuje asi u poloviny HER2 pozitivních pacientek [3,4].

HER2 je členem rodiny, kterou tvoří několik transmembránových receptorů tyrozinkinázy (EGFR/HER1, c-ErbB2/HER2, HER3, HER4). HER2 představuje univerzální koreceptor pro ostatní členy rodiny HER, a když je zvýšeně exprimován nebo amplifikován, stimuluje nádorový růst, invazivitu a přežití nádorových buněk cestou aktivace řady signálních drah, především MAPK (mitogenem aktivovaná proteinkináza) a PI3k/akt (fosfatidylinositol-3-kináza/proteinkináza B) [5–7].

HER-EGFR (receptor epidermálního růstového faktoru) dimery indukují pro-

liferaci a zvyšují invazivitu nádorových buněk, HER2 homodimery mění buněčnou polaritu a HER2-HER3 dimery zvyšují metabolismus nádorových buněk, prodlužují buněčné přežití, indukují proliferaci a zvyšují invazivitu [2–4].

Prvním lékem zaměřeným na HER2+ buňky byl trastuzumab, jehož pozitivní efekty vedly k vývoji dalších léků zahrnujících nové protilátky (pertuzumab), kinázové inhibitory (lapatinib, neratinib) a konjugáty protilátek s cytostatikem, např. trastuzumab emtansin (T-DM1). Současná medikamentózní léčba HER2 pozitivního BC kombinuje preparáty zaměřené na HER2 pozitivní buňky s cytotoxickými a hormonálními léčebnými postupy. V léčbě pacientek s HER2+ BC jsou v současnosti k dispozici jedny z neúčinnějších léčebných metod v onkologii.

Heterogenita HER2 pozitivních tumorů

HER2 pozitivní BC je klinicky a biologicky heterogenní onemocnění. Z hlediska genové exprese se rozlišují čtyři hlavní molekulární subtypy – luminal A, luminal B, HER2-E, basal-like. Nejčastějším typem je HER2-E (50–60 %). Z hlediska molekulární analýzy jsou HER2-E tumory charakterizovány vysokou expresí genu *ErbB2* a dalších genů 17q amplikonu, jako je *GRB7*, a nízkou až střední expresí luminálních genů, jako jsou *ESR1* a *PGR*. I když je většina HER2-E tumorů HR ne-

gativní, asi 30 % z nich je současně i hormonálně dependentních (HR+).

Preklinické i klinické údaje ukazují u estrogen receptor pozitivních (ER+) luminálních tumorů výskyt intenzivních vzájemných vazeb mezi signálními cestami stimulovanými estrogeny a HER2 amplifikací [8].

HER2-E subtype

Jednotlivé subtypy u HER2 pozitivních tumorů mohou představovat prediktivní parametr. Např. retrospektivní analýzy čtyř prospektivních neoadjuvantních studií (NeoALTTO, CALGB40601, NOAH, CHERLOB) ukázaly, že HER2-E subtype je asociován oproti ostatním subtypům s vyšší pravděpodobností dosažení kompletní patologické remise (pathological complete response – pCR) [9–12].

U pacientek léčených paclitaxelem v kombinaci s trastuzumabem, lapatinibem nebo duální HER2 blokadou trastuzumab + lapatinib bylo u podskupiny HER2-E dosaženo přibližně 70% pCR. Duální inhibice v celém souboru nebyla signifikantně účinnější než monoterapie trastuzumabem nebo lapatinibem, avšak signifikantní vzestup pCR duální terapií byl dosažen u HR nemocných ($p = 0,01$) [10]. Tato data ukazují, že HER2-E tumory jsou vysoce citlivé na kombinaci chemoterapie (CHT) a antiHER2 léčby.

Jednou z nových potenciálních možností je identifikace pacientek, které by mohly být léčeny pouze duální HER2 blo-

kádou bez CHT. Tuto hypotézu podporují výsledky dvou neoadjuvantních studií (TBCRC006 [13] a NEOSPHERE [14]).

Studie fáze II PAMELA si vzala za cíl testovat tuto hypotézu. V této studii bylo léčeno 151 nemocných ve stadiu I–III s HER2+ onemocněním neoadjuvantní kombinací trastuzumab + lapatinib po dobu 18 týdnů. Nemocné s HR+ měly současně endokrinní terapii. Studie ukázala, že nemocné s HER2-E subtypem měly 41% pCR, avšak nemocné non HER2-E pouze 10% [8].

Z těchto dat vyplývá, že HER2-E subtyp je prediktorem citlivosti na antiHER2 terapii a mohl by v budoucnu sloužit pro identifikaci nemocných s HER2+ onemocněním, které by mohly být léčeny antiHER2 terapií bez CHT.

V letošním roce byla publikována kombinovaná analýza studií TBCRC006/023, do kterých byly zařazovány nemocné s HER2+ časným BC. Nemocné byly léčeny neoadjuvantně lapatinibem a trastuzumabem, pacientky HR+ dostávaly dále i letrozol nebo tamoxifen. Autoři retrospektivně vyhodnotili HER2-E subtyp a *ErbB2* messenger RNA (mRNA) expresi jako prediktory pCR. Expres *ErbB2* byla rozdělena jako nízká (nejnižší třetina) a vysoká (nejvyšší třetina). Celkem 65,7 % nádorů bylo klasifikováno jako HER2-E. PCR se častěji vyskytla u HER2-E podtypů (35,1 vs. 9,9%; OR 4,92; 95% CI 2,31–10,50; $p < 0,001$) nebo u podskupiny s vysokou expresí *ErbB2* mRNA (36,1 vs. 8,2 %; OR 6,51; 95% CI 2,96–14,31; $p < 0,001$).

HER2-E podtyp reprezentoval 84,0 % nádorů s vysokou expresí *ErbB2* mRNA a 46,0 % s expresí nízkou. U skupiny HER2-E / vysoká exprese *ErbB2* byl počet pCR 45,3 %; u skupiny nonHER2-E / vysoká exprese *ErbB2* byl počet pCR 16,1 %; u skupiny HER2-E / nízká exprese *ErbB2* byl počet pCR 10,8 % a u skupiny nonHER2-E / nízká exprese *ErbB2* byl počet pCR 6,7 %. Podskupina HER2-E / vysoká exprese *ErbB2* byla nezávislým prediktorem dosažení pCR a identifikovala přibližně 50 % nemocných s pCR dosaženou duální blokádou, což může po další validaci vést k zařazení duální blokády bez cytostatické terapie do klinické praxe [15].

Luminal a basal-like subtypy

AntiHER2 terapie je efektivní i u tumorů, které mají nižší HER2 signální ak-

tivitu než podskupina HER2-E. Ukazuje se však, že aktivita ER dráhy je jedním z mechanismů vzniku rezistence na antiHER2 terapii a že ER+/HER2+ tumory, z hlediska genomického, jsou často luminalního typu a mají nízký počet tumor infiltrujících lymfocytů (TIL) a také sníženou expresi PD-L1 (ligand specificky se vázající na protein programované buněčné smrti) [8,16].

Hodnocení subtypů dle dvou velkých adjuvantních studií (NSABP B31 a N9831) prokázala zlepšení přežití v důsledku podání trastuzumabu i u obou luminalních subtypů. Pokud jde o basal-like subtyp, pak studie NSABP B31 ukázala při podání trastuzumabu benefit přežití, studie N9831 jej však neprokázala [17,18].

Triple pozitivní karcinom

Jako specifická skupina BC se stále častěji uvádějí tzv. triple pozitivní (HER2+/HR+) nádory (triple positive breast cancer – TPBC) [19–21], jejichž unikátní biologické vlastnosti jsou způsobeny komplexní interakcí HER2 a ER signalizace [22–26].

V léčbě těchto nemocných se kombinuje použití preparátů zaměřených proti HER2 pozitivním buňkám, cytostatická a endokrinní léčba [27,28]. Je třeba říci, že HER2+ tumory byly dosud obvykle vylučovány ze studií hodnotících endokrinní léčbu a studie zaměřené proti HER2+ tumorům často nerozlišovaly ER+ a ER– tumory.

Přítomnost současné HR pozitivnosti a HER2 amplifikace má negativní vliv na výsledek léčby. Je známo, že pacientky s vysokým stupněm HER2 pozitivnosti mají statisticky významně nižší úroveň HR pozitivnosti než nemocné s nízkým stupněm HER2 pozitivnosti [4]. Výsledkem je redukováná efektivita hormonální léčby ve srovnání s HR+/HER2- nemocnými [4,29,30]. Pozitivita estrogenových receptorů u HER2+ tumorů může vést ke vzniku rezistence na antiHER2 léčbu. Víme, že u TPBC je prognostický význam dosažení pCR méně spolehlivý, což vychází z odlišné nádorové biologie HER2+ nádorů s a bez hormonální dependence [31]. Optimální management TPBC představuje hraniční oblast mezi endokrinní a HER2 cílenou léčbou [4].

V adjuvantní terapii u TPBC se uplatňuje použití kombinované léčby používající standardní antiHER2 léčbu, hormonální terapii a s výjimkou nádorů < 0,5 cm i léčbu cytostatickou. Hormonální léčba se standardně aplikuje po ukončení CHT současně s udržovací léčbou trastuzumabem [27].

Pouze omezený počet studií byl zaměřen na pokročilé TPBC nemocné. Jde o studie TANDEM, EGF30008 a eLECTRA, které ukázaly, že přidání antiHER2 terapie k endokrinní léčbě významně prodlužuje přežití bez progresse (progression free survival – PFS), avšak zlepšení celkového přežití u nich nedosáhlo statistické signifikance [32–35].

Dosud nebyla provedena randomizovaná studie, která by zkoumala přidání hormonální léčby k antiHER2 terapii. Existují retrospektivní analýzy, které naznačují, že tato kombinace může zlepšit výsledky léčby [36]. To vedlo k současné praxi, ve které se podle American Society of Clinical Oncology (ASCO) a European Society for Medical Oncology (ESMO) doporučení považuje za oprávněné přidání endokrinních preparátů jako udržovací terapii u TPBC nemocných v metastatické indikaci [28,37]. Doporučení zdůrazňují, že přidání hormonální léčby není založeno na jednoznačné evidenci a také neuvádějí žádný důvod, proč by hormonální léčba měla být započata až po ukončení cytotoxické terapie.

ER pozitivní tumory mohou mít často horší odpověď na cytotoxickou léčbu [38,39]. Výhodou endokrinní léčby je její nízká toxicita a také skutečnost, že je k dispozici celá řada preparátů s různým mechanismem účinku. V současné době publikované výsledky studie PERTAIN prezentují efekt duální HER2 blokády a inhibitoru aromatázy (IA) u pacientek s metastatickým TPBC [40]. Kontrolní rameno zahrnovalo trastuzumab + IA a v experimentálním rameni byl k této kombinaci přidán pertuzumab. Před zařazením IA byla povolena indukční CHT s taxany dle rozhodnutí investigátora. Tato analýza ukázala signifikantní prodloužení PFS při přidání pertuzumabu. Šlo o první kontrolovanou studii, která uváděla výsledky kombinace antiHER2 léčby podávané současně s hormonální terapií. Efekt ta-

kové kombinace v obou větvích studie PERTAIN byl neobvykle příznivý v kontextu metastatického tumoru a medián PFS v experimentální větvi dosáhl 27,1 měsíce. Medián PFS v kontrolní větvi byl 15,1 měsíce, což bylo srovnatelné s PFS uváděnému v experimentálních větvích studií MARIANNE a CLEOPATRA (14,1 a 18,5 měsíce), a to přesto, že ve studii PERTAIN dostala taxany jen polovina nemocných.

Druhou recentně publikovanou studií pro léčbu metastatického TPBC je studie ALTERNATIVE [41]. Tato studie zahrnovala pacientky, které progredovaly při neoadjuvantní nebo adjuvantní léčbě trastuzumabem a CHT. Nemocné byly rozděleny do 3 ramen – trastuzumab vs. lapatinib vs. trastuzumab + lapatinib. Všechny nemocné byly léčeny současně IA. Duální blokáda trastuzumab + lapatinib dosáhla lepšího PFS ve srovnání s lapatinibem či trastuzumabem samostatně. Výsledky PFS byly 11 měsíců pro kombinaci trastuzumab + lapatinib + IA, 8,3 měsíce pro lapatinib + IA a 5,7 měsíce pro trastuzumab + IA. Je třeba si uvědomit, že PFS s mediánem 11 měsíců je srovnatelný s výsledky duální inhibice v kombinaci s taxany ve studii EMILIA (9,6 měsíce PFS pro T-DM1) nebo PHEREXA (11,1 měsíce pro duální blokádu + taxany) [42,43]. Otázkou je, zda takto příznivé výsledky PFS odpovídají účinnosti použité terapie anebo reflektují biologickou charakteristiku TPBC [44].

Význam síly hormonální dependence u TPBC

Význam vlivu velikosti hormonální dependence na chování TPBC ukazují výsledky retrospektivní analýzy zaměřené na nemocné léčené buď adjuvantní CHT samotnou, nebo v kombinaci s trastuzumabem. Bylo hodnoceno přežití bez relapsu (relaps-free survival – RFS) a nádorově specifické přežití (breast cancer specific survival – BCCS). Trastuzumab zlepšil RFS i BCCS ve všech skupinách, ale ve skupině s > 30 % hormonálně dependentních buněk (HR > 30 %), resp. ještě výrazněji ve skupině s expresí u > 50 % buněk (HR > 50 %), byly rozdíly v přežití nesignifikantní. Charakter relapsů se ve skupině HR > 50 % výrazně lišil a ukázal nízké riziko relapsu v prvních 5 le-

tech, avšak pozdní vzestup v dalším období a jen malý efekt trastuzumabu. Multivariátní analýza RFS potvrdila významnou interakci mezi expresí ER a efektivitou trastuzumabu, přičemž jeho benefit byl omezen na tumory s expresí ER ≤ 50 % buněk. Tato data naznačují, že charakter vzniku relapsů u TPBC s vysokou četností HR pozitivních buněk je blízký skupině lumenálních HER2 negativních tumorů, a je zde tedy otázkou benefit trastuzumabu v adjuvantní terapii [26].

Perspektivní možnosti léčby HER2+ nádorů prsu Přítomnost tumor infiltrujících lymfocytů

U HER2+ nemocných je přítomnost TIL asociována s lepšími výsledky přežití jak u časného [45–47], tak i metastatického postižení [48]. Přítomnost TIL je dále spojena s vyšším počtem pCR po anti-HER2 léčbě nezávisle na dalších klinických a patologických parametrech. Přítomnost TIL u HER2+ tumorů může také predikovat účinnost imunoterapie namířené proti receptoru PD-1 (membránový protein programované buněčné smrti), jak naznačují výsledky studie fáze Ib/II PANACEA [49]. V této studii kombinace pembrolizumabu a trastuzumabu dosáhla celkové četnosti odpovědi (overall response rate – ORR) 15,2 % u neselektované populace nemocných s trastuzumab rezistentním HER2+ BC. U nemocných s TIL hladinou ≥ 5 % byl ORR 39 % ve srovnání s 5 % u nemocných s hladinou TIL < 5 %.

U HER2+ onemocnění mají neluminální subtypy vyšší hladiny TIL ve srovnání s lumenálními (CHERLOB [12] a PAMELA [50]), což ukazuje, že tyto subtypy jsou více imunogenní. V obou studiích byly vyšší hladiny TIL významně spojeny s počtem pCR po antiHER2 léčbě. Budoucí klinické studie hodnotící imunoterapii u HER2+ nádorů by měly brát v úvahu subtyp tohoto onemocnění.

CDK4/6 inhibitory

V současnosti byl prokázán benefit inhibitorů cyklinependentní kinázy 4/6 (CDK4/6) v léčbě metastatického ER+/HER2 negativního BC. Kombinace hormonální léčby s CDK4/6 inhibitory se již

stala standardem [51]. Tyto výsledky vedly k zahájení studií testujících, zda tento přístup lze uplatnit v léčbě TPBC. Studie fáze II PATRICIA a studie monarchER hodnotí kombinaci CDK4/6 inhibitorů s trastuzumabem, a to jak spolu s hormonální léčbou, tak i bez ní. Tyto studie jsou zaměřeny na nemocné v progresi po předchozí léčbě zahrnující trastuzumab. Recentní předběžná analýza studie PATRICIA (SOLTI 13-03) ukázala statisticky významný rozdíl v PFS mezi lumenálními a non-lumenálními podskupinami onemocnění (medián PFS 10,5 vs. 3,5 měsíce; HR 0,54) [52].

Ačkoliv rozdíly v přežití mohou být způsobeny jinými faktory, uvedená data podporují hypotézu o malé účinnosti CDK4/6 inhibice u non-lumenálních tumorů.

Probíhající studie fáze III PATINA hodnotí přidání CDK4/6 inhibitorů k léčbě HER2 pozitivních tumorů v 1. linii metastatického onemocnění, a to jak s, tak i bez hormonální léčby. V současnosti probíhají další studie porovnávající endokrinní a cytotoxickou terapii v kombinaci s HER2 léčbou u metastatického TPBC (DETECT-V a SYSUCC-002) a jejich výsledky lze očekávat v období mezi lety 2018 a 2024 [44].

PI3K a mTOR inhibitory

PI3K a mTOR (mammalian target of rapamycin) představují významné signální cesty u HER2 pozitivního BC. Everolimus jako mTOR inhibitor byl schválen v léčbě ER pozitivního HER2 negativního BC na základě výsledků studie BOLERO-2 [53].

Studie zaměřené na HER2 pozitivní BC (BOLERO-1 a BOLERO-3) však docílily pouze málo uspokojivých výsledků. Tyto studie byly analyzovány s cílem zjistit přítomnost biomarkerů, které by určily nemocné, jež by mohly mít prospěch z podání everolimu. Ukázalo se, že mutace v dráze PI3K predikují pozitivní odpověď na everolimus [54]. Řada nových inhibitorů PI3K dráhy, které byly použity ve studiích u ER pozitivních HER2 negativních BC, je v současnosti testována u HER2 pozitivních tumorů. Žádný z těchto preparátů [55,56] však zatím není doporučen pro HER2 pozitivní pacientky mimo klinické studie.

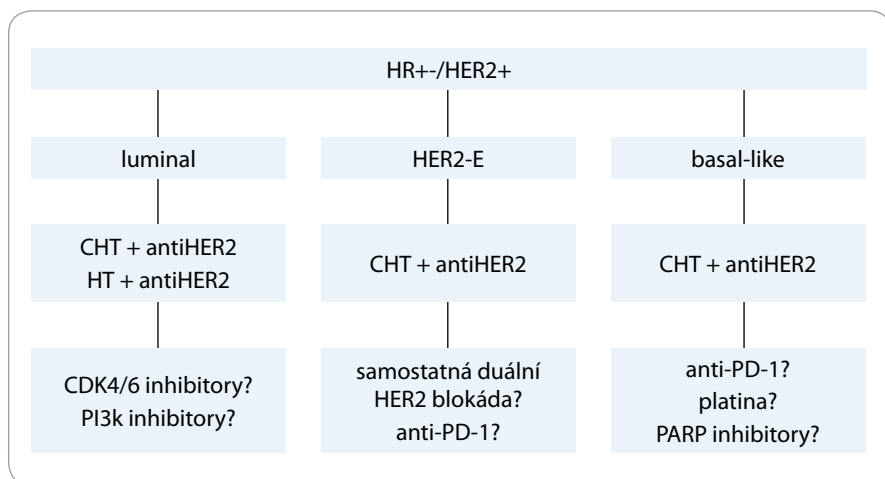


Schéma 1. Současné a perspektivní léčebné strategie u HER2+ karcinomu prsu.

HR+ – hormonálně dependentní, HER2+ – receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor s tyrozinkinázovou aktivitou, CHT – chemoterapie, HT – hormonální terapie, CDK4/6 – cyklindependentní kináza 4,6; PI3k – fosfatidylinositol-3-kináza, PD-1 – membránový protein programované buněčné smrti, PARP – poly-ADP-riboza polymeráza

Shrnutí s ohledem na současné i perspektivní léčebné strategie je uvedeno ve schématu 1.

Závěr

Rozdělení HER2+ BC na jednotlivé subtypy přináší nové prognostické a prediktivní informace, které mohou přispět k přesnějšímu rozhodování o vhodné terapii a k testování nových léčebných postupů. HER2-E karcinomy jsou typické vysokou pravděpodobností dosažení pCR pomocí CHT kombinované s anti-HER2 terapií. Vysoká účinnost duální blokády naznačuje možnost léčit tyto nemocné pouze duální HER2 blokádou.

V poslední době je předmětem intenzivního zájmu skupina HER2+/HR+ BC, jejíž unikátní biologické vlastnosti jsou způsobeny komplexní interakcí HER2 a ER signalizace. Bylo zjištěno, že TPBC (ER+/HER2+) jsou mnohem častěji lumenálního typu, mají nízký počet TIL a také sníženou expresi PD-L1 a zároveň že aktivita ER dráhy se podílí na vzniku rezistence na antiHER2 terapii. Současné léčebné postupy neuvádějí rozdíl léčebné strategie pro nemocné s ER+ a ER-/HER2+ BC. Hormonální pozitivita se v léčbě uplatňuje především u pacientek, které netolerují CHT. Novější studie však obnovily zájem o různé strategie zařazení hormonální léčby u HER2+/HR+ nemocných. V 1. linii léčby

metastatického onemocnění je podání udržovací hormonální léčby bezpečné a dobře tolerované. Ačkoliv žádná randomizovaná studie neprokázala její přínos oproti samotné duální HER2 blokáde, představuje validní postup u ER+ pacientek po indukční CHT. Navíc ER+ pacientky bez jasné indikace pro CHT mohou mít dobré výsledky s hormonální léčbou v kombinaci s duální blokádou bez cytostatické terapie.

Řada studií v současnosti testuje kombinaci antiHER2 cílené léčby s fulvestrantem, IA nebo CDK4/6 inhibitory. Lze shrnout, že u nemocných s TPBC je přítomna v důsledku vzájemné interakce HER2 positivity a hormonální dependence řada nejasností a optimální management léčby se teprve hledá.

Literatura

- 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(4785): 177–182.
- Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med* 2011; 62: 233–247. doi: 10.1146/annurev-med-070909-182917.
- Lai P, Tan LK, Chen B. Correlation of HER-2 status with estrogen and progesterone receptors and histologic features in 3655 invasive breast carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2005; 123(4): 541–546. doi: 10.1309/YMJ3-A83T-B39M-RUT9.
- Konecny G, Pauletti G, Pegram M et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(2): 142–153.
- Spector NL, Blackwell KL. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5838–5847. doi: 10.1200/JCO.2009.22.1507.
- Graus-Porta D, Beerli RR, Daly JM et al. ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. *EMBO J* 1997; 16(7): 1647–1655. doi: 10.1093/emboj/16.7.1647.
- Moasser MM. The oncogene HER2; its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene* 2007; 26(45): 6469–6487. doi: 10.1038/sj.onc.1210477.
- Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(4): 545–554. doi: 10.1016/S1473-2045(17)30021-9.
- Fumagalli D, Venet D, Ignatiadis M et al. RNA sequencing to predict response to neoadjuvant anti-HER2 therapy: a secondary analysis of the NeoALTTO randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017; 3(2): 227–234.
- Carey LA, Berry DA, Cirincione CT et al. Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2 targeting in CALGB 40601, a randomized phase III trial of paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib. *J Clin Oncol* 2016; 34(6): 542–549. doi: 10.1200/JCO.2015.62.1268.
- Prat A, Bianchini G, Thomas M et al. Research-based PAM50 subtype predictor identifies higher responses and improved survival outcomes in HER2-positive breast cancer in the NOAH study. *Clin Cancer Res* 2014; 20(2): 511–521. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0239.
- Dieci MV, Prat A, Tagliafico E et al. Integrated evaluation of PAM50 subtypes and immune modulation of pCR in HER2-positive breast cancer patients treated with chemotherapy and HER2-targeted agents in the CherLOB trial. *Ann Oncol* 2016; 27(10): 1867–1873. doi: 10.1093/annonc/mdw262.
- Rimawi MF, Mayer IA, Forero A et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: TBCRC 006. *J Clin Oncol* 2013; 31(14): 1726–1731. doi: 10.1200/JCO.2012.44.8027.
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 25–32. doi: 10.1016/S1473-2045(11)70336-9.
- Prat A, De Angelis C, Pascual TS et al. HER2-enriched subtype and ERBB2 mRNA as predictors of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer: a combined analysis of TBCRC006/023 and PAMELA trials. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl 15): 509.
- Tolaney SM, Barry W, Guo H et al. Immune profile of small HER2+ tumors in the APT trial. *Cancer Res* 2018; 78 (Suppl 4): PD3-01. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS17-PD3-01.
- Pogue-Geile KL, Song N, Jeong JH et al. Intrinsic subtypes, PIK3CA mutation, and the degree of benefit from adjuvant trastuzumab in the NSABP B-31 trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(12): 1340–1347. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2439.
- Perez EA, Ballman KV, Mashadi-Hosseini A et al. Intrinsic subtype and therapeutic response among HER2-positive breast tumors from the NCCCTG (Alliance) N9831 trial. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109(2): djw207. doi: 10.1093/jnci/djw207.
- Wu VS, Kanaya N, Lo C et al. From bench to bedside: what do we know about hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5838–5847. doi: 10.1200/JCO.2009.22.1507.

- itive breast cancer? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 153: 45–53. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.05.005.
20. Prat A, Baselga J. The role of hormonal therapy in the management of hormonal-receptor-positive breast cancer with co-expression of HER2. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5(9): 531–542. doi: 10.1038/nponc1179.
21. Lousberg L, Collignon J, Jerusalem G. Resistance to therapy in estrogen receptor positive and human epidermal growth factor 2 positive breast cancers: progress with latest therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8(6): 429–449. doi: 10.1177/1758834016665077.
22. Collins D, Jacob W, Cejalvo JM et al. Direct estrogen receptor (ER)/HER family crosstalk mediating sensitivity to lumretuzumab and pertuzumab in ER+ breast cancer. *PLoS One* 2017; 12(5): e0177331. doi: 10.1371/journal.pone.0177331.
23. Wang YC, Morrison G, Gillihan R et al. Different mechanisms for resistance to trastuzumab versus lapatinib in HER2-positive breast cancers – role of estrogen receptor and HER2 reactivation. *Breast Cancer Res* 2011; 13(6): R121. doi: 10.1186/bcr3067.
24. Giuliano M, Hu H, Wang YC et al. Upregulation of ER signaling as an adaptive mechanism of cell survival in HER2-positive breast tumors treated with anti-HER2 therapy. *Clin Cancer Res* 2015; 21(17): 3995–4003. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2728.
25. Giuliano M, Trivedi MV, Schiff R. Bidirectional crosstalk between the estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor 2 signaling pathways in breast cancer: molecular basis and clinical implications. *Breast Care* 2013; 8(4): 256–262. doi: 10.1159/000354253.
26. Vici P, Pizzuti L, Sperduti I et al. “Triple positive” early breast cancer: an observational multicenter retrospective analysis of outcome. *Oncotarget* 2016; 7(14): 17932–17944. doi: 10.18632/oncotarget.7480.
27. NCCN. Breast Cancer Guidelines, Ver. 1.2018. (2018). [online] Available from: www.nccn.org.
28. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32(19): 2078–2099. doi: 10.1200/JCO.2013.54.0948.
29. Colleoni M, Bagnardi V, Rotmensz N et al. Increasing steroid hormone receptors expression defines breast cancer subtypes non responsive to preoperative chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116(2): 359–369. doi: 10.1007/s10549-008-0223-y.
30. Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(27): 2817–2826. doi: 10.1056/NEJMoa041588.
31. Bieľčíková Z, Petruželka L, Chloupková R. Trastuzumab v neoadjuvantní léčbě HER2-positivního karcinomu prsu: 5leté zkušenosti z onkologické kliniky VFN a 1. LF UK. *Klin Onkol* 2018; 31(3): 191–199. doi: 10.14735/amko2018191.
32. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27(33): 5529–5537. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6847.
33. Johnston S, Pippet J Jr, Pivov X 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(33): 5538–5546. doi: 10.1200/JCO.2009.23.3734.
34. Schwartzberg LS, Franco SX, Florance A et al. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Oncologist* 2010; 15(2): 122–129. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0240.
35. Huober J, Fashing PA, Barsoum M et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer – results of the eLECTRA trial. *Breast* 2012; 21(1): 27–33. doi: 10.1016/j.breast.2011.07.006.
36. Hayashi N, Niihara N, Yamauchi H et al. Adding hormonal therapy to chemotherapy and trastuzumab improves prognosis in patients with hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-positive primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137(2): 523–531. doi: 10.1007/s10549-012-2336-6.
37. Cardoso F, Costa A, Senkus E et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017; 28(1): 16–33. doi: 10.1093/annonc/mdw544.
38. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687–1717. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0.
39. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006; 295(14): 1658–1667. doi: 10.1001/jama.295.14.1658.
40. Arpino G, Ferrero JM, De la Haba-Rodríguez J et al. Primary analysis of PERTAIN: a randomized, two-arm, open-label, multicenter phase II trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in first-line patients with HER2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer. *Cancer Res* 2017; 77 (Suppl 4): abstr. S3-04. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS16-S3-04.
41. Gradishar WJ, Hegg R, Im S et al. Phase III study of lapatinib (L) plus trastuzumab (T) and aromatase inhibitor (AI) vs T+AI vs L+AI in postmenopausal women (PMW) with HER2+, HR+ metastatic breast cancer (MBC): ALTER-NATIVE. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl): abstr 1004.
42. Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367(19): 1783–1791. doi: 10.1056/NEJMoa1209124.
43. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA et al. Randomized phase III trial of trastuzumab plus capecitabine with or without pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who experienced disease progression during or after trastuzumab-based therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35(26): 3030–3038. doi: 10.1200/JCO.2016.70.6267.
44. Larionov AA. Current Therapies for human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer patients. *Front Oncol* 2018; 8: 89. doi: 10.3389/fonc.2018.00089.
45. Salgado R, Denkert C, Campbell C et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and associations with pathological complete response and event-free survival in HER2-positive early-stage breast cancer treated with lapatinib and trastuzumab: a secondary analysis of the NeoALTO trial. *JAMA Oncol* 2015; 1(4): 448–454. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0830.
46. Bianchini G, Pusztai L, Pienkowski T et al. Immune modulation of pathologic complete response after neoadjuvant HER2-directed therapies in the NeoSphere trial. *Ann Oncol* 2015; 26(12): 2429–2436. doi: 10.1093/annonc/mdv395.
47. Solinas C, Ceppi M, Lambertini M et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in patients with HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib or their combination: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2017; 57: 8–15. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.04.005.
48. Luen SJ, Salgado R, Fox S et al. Tumour-infiltrating lymphocytes in advanced HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab or placebo in addition to trastuzumab and docetaxel: a retrospective analysis of the CLEOPATRA study. *Lancet Oncol* 2017; 18(1): 52–62. doi: 10.1016/S1473-0445(16)30631-3.
49. Loi S, Giobbe-Hurder A, Gombos A et al. Phase Ib/II study evaluating safety and efficacy of pembrolizumab and trastuzumab in patients with trastuzumab-resistant HER2-positive metastatic breast cancer: Results from the PANACEA (IBCSG 45–13/BIG 4–13/KEYNOTE-014) study. *Cancer Res* 2018; 78 (Suppl 4): abstr. GS2-06. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS17-GS2-06.
50. Nuciforo P, Pascual T, Cortés J et al. A predictive model of pathological response based on tumor cellularity and tumor-infiltrating lymphocytes (CeTIL) in HER2-positive breast cancer treated with chemofree dual HER2 blockade. *Ann Oncol* 2018; 29(1): 170-177. doi: 10.1093/annonc/mdx647.
51. Pernas S, Tolaney SM, Winer EP et al. CDK4/6 inhibition in breast cancer: current practice and future directions. *Ther Adv Med Oncol* 2018; 10: 1–15. doi: 10.1177/1758835918786451.
52. Ciruelos E, Villagrana P, Paré L et al. PAM50 intrinsic subtype predicts survival outcome in HER2-positive/hormone receptor-positive metastatic breast cancer treated with palbociclib and trastuzumab: a correlative analysis of the PATRICIA (SOLTI 13–03) trial. *Cancer Res* 2018; 78 (Suppl 4): P5–20-19. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS17-P5-20-19.
53. Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(6): 520–529. doi: 10.1056/NEJMoa1109653.
54. André F, Hurvitz S, Fasolo A et al. Molecular alterations and everolimus efficacy in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancers: combined exploratory biomarker analysis from BOLERO-1 and BOLERO-3. *J Clin Oncol* 2016; 34(18): 2115–2124. doi: 10.1200/JCO.2015.63.9161.
55. Sirohi B, Rastogi S, Dawood S. Buparlisib in breast cancer. *Future Oncol* 2015; 11(10): 1463–1470. doi: 10.2217/fon.15.56.
56. Jain S, Nye L, Santa-Maria C et al. Phase I study of alpelisib and T-DM1 in trastuzumab-refractory HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2016; 76 (Suppl 4): P6-13-11. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS15-P6-13-11.