

Léčebné postupy u karcinomu prsu s HER2 pozitivitou, možnosti eskalace a deeskalace léčby

Ludmila Boublíková, Drahomíra Kordíková

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

HER2 overexprese se vyskytuje u 15–25 % karcinomů prsu a je spojená s určitým biologickým chováním i odpovědí na léčbu, pro kterou je zásadním prediktivním faktorem. Cílená anti-HER2 terapie významně zlepšuje prognózu pacientek s těmito tumory a je standardní součástí adjuvantních, neoadjuvantních i paliativních léčebných režimů, s výjimkou jen těch nejmenších lokalizovaných nádorů (pT1a pN0). Preparáty cílené proti HER2 patří do dvou skupin: monoklonální protilátky; a tyrozinkinázové inhibitory. Kombinují se s chemoterapií, především na bázi taxanů, a/nebo hormonální léčbou, je také možné je kombinovat navzájem a tato duální HER2 inhibice vykazuje většinou vyšší efekt než použití jednoho preparátu. V léčebné strategii HER2 pozitivních karcinomů prsu nicméně zůstává řada nezodpovězených otázek: vliv dalších faktorů, které modifikují odpověď na anti-HER2 léčbu (histologický subtyp, stav hormonálních receptorů, mutace genů *PIK3CA*, *PTEN*), časování anti-HER2 léčby v rámci kombinovaných terapeutických schémat (současná versus sekvenční aplikace), délka trvání anti-HER2 léčby (především v adjuvantní indikaci), kombinace anti-HER2 léčby (kombinace více anti-HER2 preparátů, kombinace s jinou cílenou terapií), atd. Řada klinických studií zabývajících se touto problematikou v současné době probíhá a jejich výsledky by měly dále zefektivnit léčbu a zlepšit prognózu pacientek s HER2 pozitivními karcinomy prsu.

Klíčová slova: karcinom prsu, HER2 pozitivita, cílená biologická léčba.

Management of HER2-positive breast cancer, escalation and de-escalation of the therapy

HER2 overexpression is present in 15–25% of breast cancers and is related to specific biologic features and treatment response, constituting a strong predictive factor. Targeted anti-HER2 therapy has improved significantly the prognosis of patients with this type of tumor and is a standard component of all adjuvant, neoadjuvant and palliative treatment regimens, except for very small tumors of the earliest stages (pT1a pN0). HER2-targeting agents belong to two different groups: monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. They are combined with chemotherapy – mostly taxanes, and/or hormonal therapy, or may be combined together; this dual HER2 inhibition often shows better effect than single anti-HER2 therapy. There are, however, many questions to be addressed in the HER2-positive breast cancer management: other factors influencing the response to anti-HER2 therapy (histological subtype, hormonal receptor status, mutations of *PIK3CA*, *PTEN* genes), timing of HER2-targeted therapy within the combined treatment regimens (concurrent versus sequential application), duration of anti-HER2 therapy (particularly in adjuvant settings), combinations with other treatment (combinations of several anti-HER2 agents, combinations with other targeted therapy), etc. A number of studies involving many of these issues are ongoing; their results are expected to improve further the management and survival of HER2-positive breast cancer patients.

Key words: breast cancer, HER2 positivity, targeted therapy.

Úvod

HER2 (EGFR2; human epidermal growth factor receptor 2) je receptorová tyrozinkináza kódovaná genem *ERBB-B2*, který je lokalizovaný

na chromozomu 17q12 (1). Při amplifikaci tohoto genu dochází k overexpresi HER2 receptoru, která je přítomná asi u 15–25 % karcinomů prsu (2). Jedná se o molekulární aberaci, jež definuje

podskupinu nádorů se specifickým biologickým chováním, což se promítá i do jejich odpovědi na léčbu a prognózy. Spolu s hormonálními receptory je HER2 prediktivním faktorem pro volbu

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

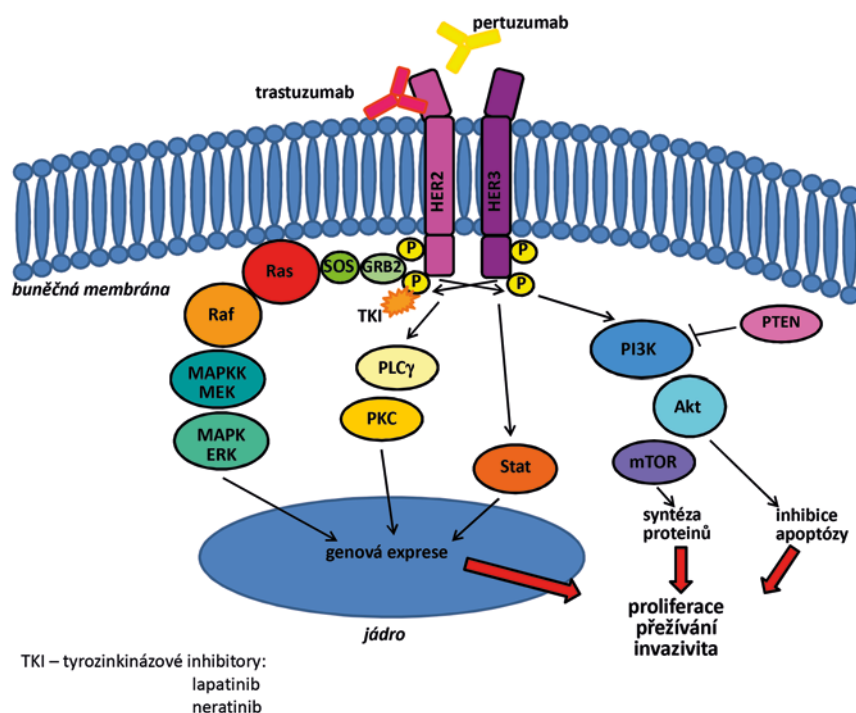
MUDr. Ludmila Boublíková, Ph.D., ludmila.boublikova@ftn.cz

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(4): 186–191

Článek přijat redakcí: 8. 6. 2017

Článek přijat k publikaci: 27. 7. 2017

Obr. 1. Tyrozinkinázo­vý receptor (HER) a jeho signální dráhy

cílené terapie u karcinomu prsu. HER2 pozitivita je definovaná jako overexprese proteinu HER2 detekovatelná imunohistochemicky (IHC 3+, tj. kompletní barvení více než 10 % nádorových buněk) a/nebo jako amplifikace genu *HER2* detekovatelná fluorescentní in situ hybridizací (FISH; absolutní počet kopií genu *HER2* ≥ 6 nebo HER2/CEP17 poměr ≥ 2). Nádory s IHC 2+ a nádory s IHC 0–1+ se zvýšenou pravděpodobností diskordantního fenotypu (negativní hormonální receptory a histologie jiná než lobulární, mucinózní či tubulární) by měly být vždy testovány i metodou FISH (3). Vzhledem k tomu, že v 10–25 % případů se může HER2 status mezi primárním tumorem a metastázami lišit (4, 5), doporučuje se testování HER2 i u metastáz nebo relapsů karcinomu prsu, pokud je k dispozici biotický vzorek.

Léky cílené proti HER2 lze rozdělit do dvou základních skupin: (i) monoklonální protilátky, případně jejich konjugáty, cílené proti extracelulárním doménám HER2 receptoru; a (ii) tyrozinkinázo­vé inhibitory inhibující receptorovou

tyrozinkinázu nacházející se v intracelulární části HER2 receptoru (obrázek 1 a tabulka 1).

Tera­peutické přístupy a doporučení pro léčbu HER2 pozitivního karcinomu prsu shrnují české i mezinárodní doporučené postupy na základě proběhlých klinických studií (Modrá kniha České onkologické společnosti, National Comprehensive Cancer Network Guidelines, závěry a doporučení konferencí St. Gallen, apod.).

Adjuvantní léčba časného HER2 pozitivního karcinomu prsu

Adjuvantní anti-HER2 cílená léčba signifikantně zlepšuje parametry přežití (DFS – disease-free survival, OS – overall survival) u pacientek s HER2 pozitivním karcinomem prsu (studie BCIRG006, NCCTG N9831, NSABP B-31, HERA, FNCLCC-PAC504) (6–12). Trvající otázkou zůstává konkrétní začlenění anti-HER2 terapie do léčebného schématu obsahujícího chemoterapii, případně i hormonální léčbu, a dále optimální trvání této léčby.

Léčebné postupy u nejnižších stadií

U pacientek s minimálním rozsahem tumoru $\leq 0,5$ cm bez postižení spádových uzlin (pT1a pN0 M0) není adjuvantní chemoterapie ani cílená anti-HER2 léčba jednoznačně indikovaná, lze ji individuálně zvážit. Pokud pacientky mají pozitivní hormonální receptory (HR), měly by dostávat adjuvantní hormonální léčbu.

Standardní adjuvantní léčba

Všechny ostatní pacientky s HER2 pozitivním karcinomem prsu by měly být indikovány k anti-HER2 léčbě v kombinaci s chemoterapií. U pacientek s tumory velikosti 0,6–1 cm nebo s mikrometastázami v uzlinách (pT1b nebo pN1mi) lze indikaci k této léčbě zvážit po dohodě s pacientkou, především u tumorů s pozitivními hormonálními receptory je možný i méně agresivní přístup ve smyslu samotné hormonoterapie. U všech pokročilejších stadií (pT1c nebo pN1 a vyšší) je indikace ke kombinované cílené léčbě a chemoterapii jednoznačná, s prokázaným přínosem (6–12). Základním používaným režimem je trastuzumab v kombinaci s režimy obsahujícími antracykly a taxany (4xAC/4xT). Trastuzumab se nedoporučuje podávat současně s antracykly pro zvýšené riziko kardiální toxicity. Naopak, je možné i vhodné ho podávat současně s taxany a některé studie naznačují, že současné podávání trastuzumabu s taxany může být efektivnější než aplikace trastuzumabu sekvenčně po skončení chemoterapie (studie NCCTG N9831) (8). U pacientek s kontraindikací k léčbě antracykly je možno použít chemoterapii v režimu docetaxel s karboplatinou (studie BCIRG-006) (13). U pacientek bez uzlinového postižení v klinickém stadiu I lze kombinovat trastuzumab s paklitaxelem v monoterapii (14).

Eskalace a deeskalace režimů

V současné době se za optimální dobu trvání adjuvantní aplikace trastuzumabu po-

Tab. 1. Přehled léků cílených proti HER2

	Trastuzumab	Pertuzumab	Trastuzumab emtamsin	Lapatinib	Neratinib
Typ	monoklonální protilátka	monoklonální protilátka	konjugát monoklonální protilátky a cytostatika	tyrozinkinázo­vý inhibitor	tyrozinkinázo­vý inhibitor
Způsob účinku	vazba na doménu IV extracelulární části receptoru, inhibice HER2 a HER3 signalizace, indukce imunitních mechanismů	vazba na dimerizační doménu extracelulární části receptoru, inhibice HER2 a HER3 signalizace, indukce imunitních mechanismů	konjugát trastuzumabu a mikrotubulárního cytostatika, které se z konjugátu uvolní uvnitř buňky po internalizaci receptoru	reverzibilní inhibice tyrozinkinázy HER1 a HER2, lokalizované v intracelulární části receptorů	ireverzibilní inhibice tyrozinkinázy HER1, HER2 a HER4, lokalizované v intracelulární části receptorů <i>zatím nemá schválení a úhradu</i>

važuje 12 měsíců. Během léčby je nutná pravidelná monitorace kardiálních funkcí. V dosud provedených studiích prodloužená aplikace trastuzumabu na 2 roky neměla žádný další přínos oproti standardní jednorozhodné aplikaci, jen více nežádoucích účinků (studie HERA) (6). Naopak, i když menší iniciační studie s krátkou dobou sledování naznačily možnost zkrácení adjuvantní aplikace trastuzumabem na 6 měsíců bez ovlivnění účinnosti této léčby, následně větší studie non-inferioritu tohoto režimu nepotvrdily. Zkrácená aplikace trastuzumabu na 6 měsíců měla sice sníženou kardiální toxicitu, ale také účinnost ve smyslu kratšího DFS (studie HORG, PHARE) (15, 16). Subanalýzy těchto studií nicméně naznačují vliv dalších faktorů na efekt léčby trastuzumabem. Vyplyvá z nich, že pacientky s HR pozitivními tumory mohou více profitovat z delší aplikace trastuzumabu než pacientky s negativními HR. U pacientek HR negativních byl efekt trastuzumabu závislý na způsobu jeho aplikace v kombinaci s chemoterapií – při sekvencním podání trastuzumabu po chemoterapii bylo zhoršení DFS při 6měsíční versus 12měsíční aplikaci trastuzumabu daleko výraznější než při současné aplikaci trastuzumabu a chemoterapie. I když tyto výsledky nedosáhly statistické významnosti, ukazují na možný význam dalších proměnných, které je nutné brát v potaz při porovnávání účinnosti různých adjuvantních režimů trastuzumabu. Řada studií testujících především zkrácení doby aplikace trastuzumabu stále probíhá a jejich výsledky by měly být brzy k dispozici. Předpokládá se, že zkrácené režimy adjuvantní aplikace trastuzumabu by mohly být vhodné pro pacientky s nízkými stadii nádoru a negativními hormonálními receptory, a také pro pacientky starší a polymorbidní.

Další možnosti adjuvantní léčby cílené proti HER2

Ve studiích byly testované další možnosti blokady HER2 v adjuvantním podání. Jedná se především o využití tyrozinkinázových inhibitorů a pertuzumabu v adjuvantních režimech. Dosažené výsledky zatím neposkytly dostatečný podklad pro jejich zařazení do standardních léčebných postupů.

Lapatinib v kombinaci s chemoterapií prokázal menší účinnost než trastuzumab s chemoterapií, a kombinovaná inhibice HER2 lapatinibem + trastuzumabem (podávanými současně nebo

sekvenčně, vždy v kombinaci s chemoterapií) nevedla k lepší kontrole onemocnění, ale měla zvýšenou toxicitu způsobenou přidaným lapatinibem (studie ALLTO) (17).

Neratinib, nový ireverzibilní inhibitor tyrozinkináz HER1, HER2 a HER4, aplikovaný po dobu 1 roku po skončení standardního 12měsíčního adjuvantního režimu chemoterapie s trastuzumabem, mírně zlepšil DFS, ale doba sledování pacientek je zatím krátká a zlepšení OS se zatím neprokázalo (studie ExeNET) (18).

Duální inhibice HER2 receptoru kombinací trastuzumab + pertuzumab s chemoterapií prokázala zvýšený efekt a zlepšila charakteristiky přežití (DFS, OS) u léčených pacientek v porovnání se standardním režimem trastuzumab s chemoterapií (studie APHINITY) (19).

Neoadjuvantní léčba lokálně pokročilejšího HER2 pozitivního karcinomu prsu

Smyslem neoadjuvantní léčby je zlepšit operabilitu i parametry přežití u pacientek s lokálně pokročilým karcinomem prsu. Odpověď na neoadjuvantní léčbu u lokálně pokročilejších operabilních karcinomů prsu významně koreluje s prognózou onemocnění a toto platí i pro HER2 pozitivní tumory, kde kompletní patologická odpověď je spojována se signifikantně delším EFS (event-free survival) i OS (studie CTNeoBC) (20).

Základním neoadjuvantním režimem u HER2 pozitivních karcinomů prsu je režim 4×AC/4×T + trastuzumab. Přidání trastuzumabu k neoadjuvantní chemoterapii zvýšilo frekvenci kompletních patologických odpovědí na dvojnásobek a zlepšilo i EFS a OS, především u pacientek, které dosáhly kompletní odpovědi (studie NOAH, MD Anderson, GeparQuattro, TECHNO) (21–26).

Duální cílená léčba pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií navodila vyšší počet patologických kompletních odpovědí oproti témuž režimu bez pertuzumabu a současně i zlepšila EFS a DFS, s minimálním navýšením celkové toxicity (studie NeoSphere, TRYPHAENA) (27–29). Studie NeoSphere také ukázala, že bez ohledu na neoadjuvantní režim byla frekvence patologických kompletních odpovědí vyšší u žen s HR negativními tumory než u pacientek s HR pozitivními nádory. U HR negativních tumorů samotná anti-HER2 léčba pertuzumabem a trastuzumabem bez chemo-

terapie vedla k poměrně vysokému procentu kompletních odpovědí. U nás pertuzumab v neoadjuvantní indikaci zatím nemá úhradu.

V neoadjuvantním podání byl testován také lapatinib, ať už jako jediná anti-HER2 léčba v kombinaci s chemoterapií, nebo současně s trastuzumabem a chemoterapií. V porovnání s trastuzumabem a chemoterapií se neoadjuvantní léčba lapatinibem a chemoterapií ukázala jako méně účinná, s nižším zastoupením kompletních patologických odpovědí (studie GeparQuinto) (30). Duální blokáda HER2 trastuzumabem + lapatinibem + chemoterapie naznačila trend k vyššímu zastoupení kompletních patologických odpovědí v porovnání s režimem s jedním anti-HER2 preparátem. Tento trend nebyl vždy signifikantní, ve studiích nebylo prokázáno významné zlepšení parametrů přežití (DFS, OS), a kombinovaná léčba trastuzumabem a lapatinibem byla vždy spojena s významnou toxicitou, která relativně často vedla k přerušování/ukončení této léčby (studie NeoALTTO, NSABP B-41, CALGB 40601) (31–33). I tyto studie (NeoALTTO, CALGB 40601) ukázaly lepší odpověď na neoadjuvanci u HR negativních pacientek. Na základě těchto výsledků zatím lapatinib není součástí standardní neoadjuvantní léčby u HER2 pozitivního karcinomu prsu.

V rámci studií byly zkoušené a zkouší se další terapeutické kombinace. Trastuzumab emtansin s nebo bez přidané hormonální léčby zvýšil procento kompletních odpovědí oproti trastuzumabu s hormonální léčbou u HER2 pozitivních a HR pozitivních pacientek (studie WSG-ADAPT) (2). Kombinace trastuzumab emtansin + pertuzumab + taxan nebyla účinnější než kombinace trastuzumab + pertuzumab + taxan (studie KRISTINE) (2).

Léčba metastatického HER2 pozitivního karcinomu prsu

Základem léčby HER2 pozitivního metastatického karcinomu prsu je anti-HER2 cílená terapie v kombinaci s chemoterapií, případně hormonální léčbou. Anti-HER2 léčba by měla být aplikovaná u všech pacientek, které k ní nemají kontraindikace. Po selhání léčby 1. linie by měla být anti-HER2 terapie součástí léčby všech dalších linií a to až do vyčerpání všech možností. V našich podmínkách pro některé preparáty a indikace není úhrada plátcem zdravotního pojištění, tato situace se poměrně rychle mění,

je proto třeba sledovat aktuální stav registrace a úhrady daného léku (34).

Stav hormonálních receptorů (ER a/nebo PR pozitivita) indikuje u HER2 pozitivních pacientek nejen možnost využití dalších léčebných modalit – hormonální léčba, ale i významně ovlivňuje odpověď na vlastní anti-HER2 cílenou léčbu, jak v poslední době z metaanalýz různých klinických studií vyplývá (2).

Léčba první linie

Základní kombinací léčby 1. linie HER2 pozitivního metastatického karcinomu prsu je trastuzumab v kombinaci s taxany – docetaxelem nebo paklitaxelem (na základně pilotní Slamonovy studie) (35). Trastuzumab lze v první linii kombinovat kromě taxanů také s perorálně nebo parenterálně aplikovaným vinorelbinem (studie HERNATA) (36); tento režim je stejně efektivní a často lépe tolerovaný, především staršími a polymorbidními pacientkami. U pacientek s pozitivními HR, kde je podání chemoterapie kontraindikované, lze aplikovat trastuzumab současně s inhibitorem aromatázy, tato kombinace je zřetelně účinnější než samotná hormonoterapie u HER2 pozitivních pokročilých karcinomů prsu (studie eLECTRA, TAnDEM) (37, 38).

První z biosimilars trastuzumabu Myl-14010 prokázal stejnou účinnost jako originální trastuzumab (studie HERITAGE) (2). Mohlo by zvýšit dostupnost anti-HER2 léčby a snížit její náklady; registrovaný u nás zatím není.

Nový tyrozinkinázový inhibitor neratinib v kombinaci s paklitaxelem v první linii HER2 pozitivního metastatického karcinomu prsu dosáhl ve studii výsledků srovnatelných s trastuzumabem v kombinaci s paklitaxelem (stejný PFS – progression-free survival) (studie NefERT-T) (39), jeho registraci lze v budoucnu očekávat, v současné době registrovaný není. Naopak, lapatinib, první tyrozinkinázový inhibitor vyvinutý pro léčbu HER2 pozitivního karcinomu prsu, prokázal v kombinaci s taxany nižší účinnost a vyšší toxicitu oproti kombinaci trastuzumab + taxany (studie MA.31) (32), a proto není v léčbě 1. linie indikován.

Přidání pertuzumabu k trastuzumabu s taxanem navozuje duální blokádu HER2 receptoru a prokazatelně zlepšuje parametry přežití (prodloužení PFS i OS při zachování velmi dobrého poměru risk/benefit a bez zvýšení kardiální toxicity) (studie CLEOPATRA) (40–42). Přínos

pertuzumabu přidaného do kombinace v 1. linii metastatického HER2 pozitivního karcinomu prsu se projevuje především u pacientek s viscerálními metastázami, pacientky s neviscerálním postižením z přidání pertuzumabu neprofitovaly. Význam této kombinace trastuzumab + pertuzumab + taxan v 1. linii pokročilého/metastatického HER2 pozitivního karcinomu prsu je předmětem dalších klinických studií (studie PERUSE) (2). Obdobně studie nižší fáze naznačují, že přidání pertuzumabu k trastuzumabu a inhibitoru aromatázy (IA) zlepšuje kontrolu onemocnění oproti dvojkombinaci trastuzumabu + IA (studie PERTAIN) (43). Studie 3. fáze v současné době probíhá. U nás pertuzumab úhradu nedávno ztratil, o znovuzavedení jeho úhrady se momentálně jedná.

Přidání mTOR inhibitoru everolimu ke kombinaci trastuzumab + paklitaxel nepřineslo zlepšení léčebných výsledků (studie BOLERO-1) (44).

Trastuzumab emtansin, samotný nebo v kombinaci s pertuzumabem, dosáhl výsledků srovnatelných, ale nikoli lepších než standardní kombinace trastuzumab + taxan (studie MARIANNE) (45).

Léčba druhé a dalších linií

Při relapsu nebo progresi po první linii léčby pro HER2 pozitivní metastatický karcinom prsu se doporučuje změna léčebného režimu a současně další anti-HER2 cílená léčba. Podobný postup platí i pro léčbu dalších, vyšších linií. Kontinuální blokáda HER2 signalizace se ukazuje jako zásadní faktor pro zlepšení přežití a léčebných výsledků u tohoto typu karcinomu prsu.

U pacientek progredujících na kombinaci s trastuzumabem je lékem volby trastuzumab emtansin (t-DM1), zlepšující ve studii významně PFS i OS v druhé i vyšších liniích léčby (studie EMILIA, TH3RESA) (46–48). Jeho efekt se zdá konzistentní ve všech podskupinách pacientek, bez ohledu na typ metastatického postižení (viscerální nebo neviscerální metastázy) a věk pacientky.

Pro léčbu následných linií lze použít některé další kombinace cílené anti-HER2 léčby a chemoterapie a/nebo hormonoterapie – např. trastuzumab + kapecitabin (studie GBG 26/ BIG 3–05) (49, 50), lapatinib + kapecitabin (51), trastuzumab + lapatinib (+ hormonální léčba) (studie EGF104900, TBCRC006, TBCRC023) (52, 53), trastuzumab + jiná, dosud nepoužitá chemoterapie (nikoli antracykliny). Přidání everolimu ke

kombinaci trastuzumab + vinorelbin nevedlo ke zlepšení sledovaných parametrů přežití (PFS), i když byly patrné rozdíly v souvislosti se stavem hormonálních receptorů (studie BOLERO-3) (54).

Léčba při metastatickém postižení CNS

Systémová léčba významně redukuje vznik a projevy metastatického postižení CNS u HER2 pozitivního generalizovaného onemocnění. Při průkazu mozkových metastáz se dle aktuálního stavu a prognózy pacientky kombinuje s lokálním ošetřením, většinou radioterapií, ať už stereotaktickou (gama nůž) nebo klasickou 3D.

Vzhledem k obecně obtížnějšímu přechodu větších molekul a struktur přes hematoencefalickou bariéru by hypoteticky měly mít malé tyrozinkinázové inhibitory vyšší pravděpodobnost účinku na HER2 pozitivní metastázy v CNS než anti-HER2 protilátky. Výsledky studií však tento předpoklad nepotvrdily. Kombinace kapecitabinu s trastuzumabem redukuje incidenci nově vzniklých mozkových metastáz u HER2 pozitivních generalizovaných pacientek stejně jako kombinace kapecitabinu s lapatinibem (studie CEREBEL) (55). U již přítomných CNS metastáz vedla léčba trastuzumab emtansinem k lepšímu OS než léčba kapecitabinem a lapatinibem (studie EMILIA) (56). V této indikaci léčba novým inhibitorem tyrozinkinázy neratinibem byla v kombinaci s paklitaxelem spojená s delším OS než léčba paklitaxelem s trastuzumabem (studie NefERT-T) (39).

Závěr a perspektivy

HER2 overexprese u karcinomu prsu představuje specifický prognostický a prediktivní faktor, jehož negativní vliv na průběh onemocnění a přežití pacientek zásadním způsobem zvrátila cílená anti-HER2 terapie. Rozrůstá se počet i typy preparátů působících na různých úrovních HER2 receptoru, různými mechanismy, a spektrum anti-HER2 léčby se dále rozšiřuje možnostmi jejich kombinací jak vzájemně mezi sebou, tak s další cílenou léčbou i moderními chemoterapeutickými režimy.

Výsledky klinických studií i molekulárního profilování HER2 pozitivních nádorů naznačují, že se jedná o značně heterogenní skupinu tumorů (31), kde histologický subtyp, přítomnost hormonálních receptorů, imunologické vlastnosti včetně přítomnosti tumor-infiltrujících lymfocytů, a mutace či molekulární aberace různých

genů a signálních drah významným způsobem ovlivňují odpověď na léčbu a prognózu pacientek (57–61). Mezi nové prediktivní faktory by mohly patřit např. mutace v genech *PIK3CA* nebo *PTEN*, jejichž nositelky budou pravděpodob-

ně profitovat z duální blokády trastuzumabem a pertuzumabem (60, 61). K dalším perspektivním přístupům patří kombinace anti-HER2 léků s jinými cílenými terapiemi – např. inhibitory PI3K, CDK4 a 6, mTOR, a nebo imunoterapií –

např. anti-PD-L1 protilátkami. V těchto oblastech probíhá v současné době řada studií a lze předpokládat, že jejich výsledky dále rozšíří léčebné možnosti a zlepší prognózu pacientek s HER2 pozitivním karcinomem prsu.

LITERATURA

- Joensuu H. Escalating and de-escalating treatment in HER2-positive early breast cancer. *Cancer Treat Rev*, 2017; 52: 1–11.
- Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet*, 2017; 389: DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32417-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32417-5).
- Wolff AC, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 2013; 31(31): 3997–4013.
- Niikura N, et al. Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER2-overexpressing primary breast tumors. *J Clin Oncol*, 2012; 30(6): 593–599.
- Niikura N, et al. Changes in tumor expression of HER2 and hormone receptors status after neoadjuvant chemotherapy in 21,755 patients from the Japanese breast cancer registry. *Ann Oncol*, 2016; 27(3): 480–487.
- Goldhirsch A, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2013; 382(9897): 1021–1028.
- Perez EA, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCTG N9831. *J Clin Oncol*, 2014; 32(33): 3744–3752.
- Perez EA, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*, 2011; 29(34): 4491–4497.
- Piccari-Gebhart MJ, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005; 353(16): 1659–1672.
- Romond EH, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005; 353(16): 1673–1684.
- Slamon D, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2011; 365(14): 1273–1283.
- Spielmann M, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol*, 2009; 27(36): 6129–6134.
- Pinto AC, et al. Trastuzumab for patients with HER2-positive breast cancer: delivery, duration and combination therapies. *Breast*, 2013; 22(Suppl 2): S152–S155.
- Tolaney SM, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2015; 372(2): 134–141.
- Mavroudis D, et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol*, 2015; 26(7): 1333–1340.
- Pivot X, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013; 14(8): 741–748.
- Piccari-Gebhart M, et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *J Clin Oncol*, 2016; 34(10): 1034–1042.
- Chan A, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016; 17(3): 367–377.
- <http://www.ascopost.com/News/49404>.
- Cortazar P, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*, 2014; 384(9938): 164–172.
- Buzdar AU, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005; 23(16): 3676–3685.
- Buzdar AU, 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): 228–233.
- Gianni L, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*, 2014; 15(6): 640–647.
- Gianni L, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*, 2010; 375(9712): 377–384.
- Untch M, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol*, 2011; 29(25): 3351–3357.
- Untch M, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*, 2010; 28(12): 2024–2031.
- Gianni L, 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.
- Gianni L, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*, 2016; 17(6): 791–800.
- Schneeweiss A, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomised phase II cardiac safety study (TRYPHAEANA). *Ann Oncol*, 2013; 24(9): 2278–2284.
- Untch M, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012; 13(2): 135–144.
- Carey LA, 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.
- Gelmon KA, et al. Lapatinib or Trastuzumab Plus Taxane Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: Final Results of NCIC CTG MA.31. *J Clin Oncol*, 2015; 33(14): 1574–1583.
- Robidoux A, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013; 14(12): 1183–1192.
- <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
- 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(11): 783–792.
- Andersson M, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol*, 2011; 29(3): 264–271.
- Huober J, 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.
- Kaufman B, 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.
- Awada A, et al. Neratinib Plus Paclitaxel vs Trastuzumab Plus Paclitaxel in Previously Untreated Metastatic ERBB2-Positive Breast Cancer: The NERFET-T Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2016; 2(12): 1557–1564.
- Baselga J, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2012; 366(2): 109–119.
- Baselga J, Swain SM. CLEOPATRA: a phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2010; 10(6): 489–491.
- Swain SM, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2015; 372(8): 724–734.
- <http://www.ascopost.com/issues/january-25-2017/pertuzumab-trastuzumab-plus-aromatase-inhibitor-beneficial-in-metastatic-breast-cancer/>.
- Hurvitz SA, et al. Combination of everolimus with trastuzumab plus paclitaxel as first-line treatment for patients with HER2-positive advanced breast cancer (BOLERO-1): a phase 3, randomised, double-blind, multicentre trial. *Lancet Oncol*, 2015; 16(7): 816–829.
- Perez EA, et al. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. *J Clin Oncol*, 2017; 35(2): 141–148.
- Krop IE, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014; 15(7): 689–699.
- Krop IE, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017; 18(6): 743–754.
- Verma S, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2012; 367(19): 1783–1791.
- von Minckwitz G, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced

ced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03–05 study. *J Clin Oncol*, 2009; 27(12): 1999–2006.

50. von Minckwitz G, et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3–05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer*, 2011; 47(15): 2273–2281.

51. Geyer CE, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2006; 355(26): 2733–2743.

52. Blackwell KL, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol*, 2012; 30(21): 2585–2592.

53. Sikov WM. Dual HER2-targeting without chemotherapy and estrogen deprivation in the neoadjuvant setting. *Gland Surg*, 2014; 3(1): 81–84.

54. Andre F, et al. Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014; 15(6): 580–591.

55. Pivot X, et al. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2015; 33(14): 1564–1573.

56. Krop IE, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol*, 2015; 26(1): 113–119.

57. Bianchini G, Gianni L. The immune system and response to HER2-targeted treatment in breast cancer. *Lancet Oncol*, 2014; 15(2): e58–68.

58. Bianchini G, et al. Immune modulation of pathologic complete response after neoadjuvant HER2-directed therapies in the NeoSphere trial. *Ann Oncol*, 2015; 26(12): 2429–2436.

59. Denkert C, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol*, 2015; 33(9): 983–991.

60. Loibl S, et al. Integrated Analysis of PTEN and p4EBP1 Protein Expression as Predictors for pCR in HER2-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res*, 2016; 22(11): 2675–2683.

61. Loibl S, et al. PIK3CA mutations are associated with reduced pathological complete response rates in primary HER2-positive breast cancer: pooled analysis of 967 patients from five prospective trials investigating lapatinib and trastuzumab. *Ann Oncol*, 2016; 27(8): 1519–1525.