

## Artykuły przeglądowe

**Znaczenie kliniczne ekspresji receptora Her-2/neu oraz skuteczność i tolerancja leczenia trastuzumabem w raku piersi**

Renata Sienkiewicz-Kozłowska, Iwona Głogowska, Tadeusz Pieńkowski,  
Tomasz Tuziak<sup>1</sup>, Izabela Lemańska

*Receptor Her-2 (c-erbB-2) należy do rodziny białek, związanych z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu EGFR. Jest mediatorem wzrostu, różnicowania i przeżycia komórek. Nadekspresja białka c-erbB-2 występuje w około 25-30% przypadków pierwotnego raka piersi i jest uważana za niekorzystny czynnik rokowniczy. Przeprowadzono szereg badań klinicznych, oceniających zależność między stopniem ekspresji Her-2, a odpowiedzią na leczenie systemowe. Wyniki tych badań są rozbieżne, co nie pozwala na ostateczne ustalenie znaczenia nadekspresji Her-2 jako czynnika predykcyjnego.*

*Trastuzumab, rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-Her-2, jest oceniane w wielu badaniach klinicznych u chorych na uogólnionego raka piersi. Dotychczas wykazano skuteczność i dobrą tolerancję trastuzumabu, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z chemioterapią. Trastuzumab wydaje się być obiecującym lekiem w terapii celowanej u chorych na raka piersi z nadekspresją Her-2.*

**Clinical significance of Her-2/neu receptor expression, efficacy and tolerance of trastuzumab treatment in breast cancer**

*Her-2 (c-erbB-2) is a component of the epidermal growth factor protein family. It is a mediator of cell growth, differentiation and survival. Overexpression of the c-erbB-2 protein occurs approximately in 25-30% of cases of breast cancer and is associated with poor prognosis. The relationship between Her-2 status and response to systemic therapy has been investigated. There are discrepancies between results of the studies that do not allow to present a definitive statement on the role of Her-2 status as a predictive factor in breast cancer. Trastuzumab, a recombinant humanized anti-Her2 monoclonal antibody, is being evaluated in a number of clinical trials in women with metastatic breast cancer. The studies performed up to date indicate that trastuzumab either as a single agent, or in combination with chemotherapy is effective and well tolerated. Trastuzumab may appear to be a promising drug in specific antitumor treatment for patients with breast cancer overexpressing Her-2.*

**Słowa kluczowe:** rak piersi, receptor c-erbB-2, nadekspresja Her-2, czynnik prognostyczny, czynnik predykcyjny, trastuzumab

**Key words:** breast cancer, c-erbB-2 receptor, overexpression Her-2, prognostic factor, predictive factor, trastuzumab

**Biologia receptora c-erbB-2 i występowanie nadekspresji Her-2**

Współczesna wiedza, dotycząca biologii nowotworów, umożliwia lepsze poznanie kluczowych mechanizmów wzrostu i przerzutowania. Poznano cały szereg polipeptydów pobudzających komórki do podziału. Określono receptory dla tych czynników i w modelach doświadczalnych wykazano wpływ pobudzania oraz hamowania odpowiednich receptorów na wzrost guzów nowotworowych.

Umożliwia to przeprowadzenie badań nad lekami, które z uwagi na swoiste punkty uchwytu, działałyby jedynie na nowotwór, nie powodując ogólnoustrojowych działań ubocznych. Jednym z leków nowej generacji jest trastuzumab (Herceptyna®) – humanizowane przeciwciało monoklonalne, skierowane przeciwko receptorowi Her-2/neu, znanemu także jako receptor Her-2 lub c-erbB-2.

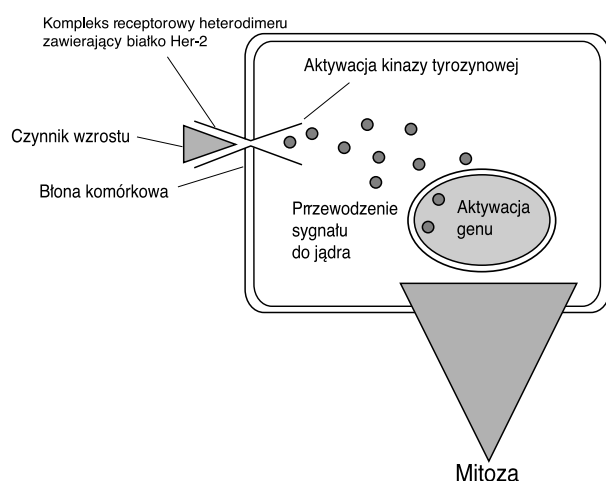
Białko receptorowe Her-2, zwane białkiem p185<sup>Her2</sup>, o masie cząsteczkowej 185 kD, jest kodowane przez gen *Her-2 (c-erbB-2)*, będący protoonkogenem, zlokalizowanym w chromosomie 17q21 [1]. Receptor Her-2 należy do rodziny białek, związanych z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu EGFR (ErbB, Her), charakteryzujący się aktywnością kinazy tyrozynowej. Kompleks tych receptorów składa się z 4 homologicznych typów: recepto-

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej

<sup>1</sup> Zakład Patologii Nowotworów

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

ra naskórkowego czynnika wzrostu EGFR (ErbB1, Her-1), Her-2/neu (ErbB2), Her-3 (ErbB3) i Her-4 (ErbB4) [2-4]. Białko Her-2 posiada 3 domeny: pozakomórkowe miejsce wiążące ligand, lipofilny fragment przezbłonowy, wewnątrzkomórkowy obszar z aktywnością kinazy tyrozynowej [5, 6]. Pomiędzy członkami rodziny EGFR dochodzi do dimeryzacji z wytworzeniem homo- lub heterodimerów [4, 7, 8]. Dotychczas nie poznano ligandów łączących się z receptorem Her-2 (receptor sierocy). Powstanie heterodimerów pozwala na jego udział w transdukcji szlaku sygnałowego dzięki transaktywacji przez inne ligandy. Po związaniu się ligandu ze znajdującym się na powierzchni komórki kompleksem receptorowym heterodimeru, zawierającym białko Her-2, dochodzi do aktywacji kinazy tyrozynowej [3]. Wywołuje to kaskadę reakcji, prowadzącą do transmisji sygnałów przez błonę komórkową oraz przestrzeń wewnątrzkomórkową do jądra, gdzie następuje aktywacja genów, a następnie stymulacja mitogenna (Ryc. 1) [3]. Heterodimery zawierające Her-2 wykazują szczególnie wysoką aktywność wiązania ligandów i transmisji sygnałów.



Ryc. 1. Schemat przewodzenia sygnału indukowanego przez czynnik wzrostu

Receptor Her-2 wraz z innymi członkami rodziny EGFR kontroluje prawidłowy wzrost, różnicowanie i przeżycie komórek [2].

W niektórych komórkach nowotworowych dochodzi czasem do zwielokrotnienia kopii genu czyli jego amplifikacji. Z praktycznego punktu widzenia za amplifikację uważa się powstanie co najmniej pięciu kopii genu na komórkę [9]. Nie zostały jeszcze w pełni określone czynniki indukujące ten proces. Amplifikacja genu prowadzi do nasilenia transkrypcji mRNA dla białka Her-2, a następnie zwiększenia syntezy białka receptorowego, czego wynikiem jest nadmierna ekspresja białka Her-2 na powierzchni komórki [3]. Efektem tego jest prawdopodobnie aktywacja receptorów Her-2 na drodze homodimeryzacji bez potrzeby wiązania ligandów [2]. Nadekspresja białka Her-2, prowadząca do niekontrolowanego wzrostu i podziału komórek, odgrywa wiodącą rolę w transformacji nowotworowej.

Zmiana zachodząca w komórkach nowotworowych to nadmierna ekspresja normalnego produktu genu, co zwykle spowodowane jest jego amplifikacją. Struktura białka Her-2 w przypadku jego nadmiernej ekspresji jest taka sama jak w zdrowych komórkach. W ludzkich nowotworach nie zidentyfikowano żadnych zmian mutacyjnych w genie *Her-2* [10].

Amplifikacja genu jest najczęstszym mechanizmem prowadzącym do nadekspresji białka Her-2, ale nie jedynym. W nielicznych nowotworach z nadmierną ekspresją białka Her-2 nie dochodzi do amplifikacji genu [11, 12]. W tych przypadkach nadekspresja może być spowodowana dysregulacją transkrypcyjną lub potranskrypcyjną [3].

Amplifikację genu *Her-2* lub/i nadekspresję białka Her-2 znaleziono w wielu nowotworach złośliwych, takich jak: rak piersi [13, 14], rak jajnika [14, 15], rak szyjki i trzonu macicy [16], niedrobnokomórkowy rak płuca [14, 17, 18], raka żołądka [14, 19], gruczolakorak jelita grubego [20], nowotwory mezenchymalne [14, 21], rak nerki [22], rak pęcherza moczowego [14, 23], rak płaskonabłonkowy głowy i szyi [24], rak płaskonabłonkowy przełyku [14, 25], gruczolakorak trzustki [26], rak ślinianki [14, 27], rak tarczycy [28], rak gruczołu krokowego [29]. W nowotworach nabłonkowych jajnika amplifikację genu stwierdzono w 66%, a w guzach jajnika z niskim potencjałem złośliwości (*borderline*) w 23% przypadków [3], natomiast nadekspresję białka Her-2 w 32% raków jajnika [14]. Częstość amplifikacji genu w raku piersi wynosi 15-30%, natomiast nadekspresja białka Her-2 występuje w 17-37% przypadków [3, 14, 15].

W gruczolakorakach przełyku, żołądka, ślinianek i niedrobnokomórkowym raku płuca nadmierną ekspresję białka obserwuje się w około 60% przypadków, przy znacznie niższej amplifikacji genu *Her-2* [14, 30, 31]. W raku piersi, jajnika i żołądka amplifikacja genu wykazuje silny związek z nadekspresją białka Her-2.

Amplifikacja i nadekspresja Her-2 zostały zaobserwowane w niektórych stanach przednowotworowych jelita grubego, nerki i przełyku [20, 22, 25]. 40-60% przypadków przewodowego raka piersi *in situ* (DCIS) wykazuje nadmierną ekspresję białka Her-2 i najczęściej dotyczy postaci niskozróżnicowanych [3, 5, 32]. Przypuszcza się, że przypadki te reprezentują zmiany przedinwazyjne, które z większym prawdopodobieństwem ulegają progresji do raków inwazyjnych. Jednak obecnie brak wystarczających dowodów dla podtrzymania tej hipotezy.

## Oznaczanie stopnia ekspresji receptora Her-2

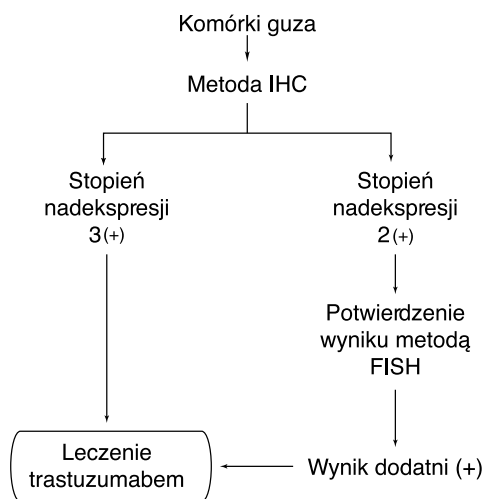
Istnieją różne sposoby określania stopnia ekspresji receptora Her-2 na poszczególnych etapach szlaku sygnałowego. Dzięki nowoczesnym metodom laboratoryjnym można oznaczyć wzrost liczby kopii genu *Her-2* w jądrach komórek nowotworowych, wzrost ilości odpowiedniego mRNA w cytoplazmie komórek, wzrost ilości białka receptorowego Her-2 w błonie komórkowej i wreszcie wzrost ilości odszczepionych fragmentów zewnątrzkomórkowej domeny receptora Her-2 w płynach komórkowych. Każdy ze sposobów oznaczania ekspresji Her-2 ma

inne zastosowanie kliniczne i wykonywany jest za pomocą różnych testów diagnostycznych.

Wzrost liczby kopii genu *Her-2* (amplifikację) określa się za pomocą fluorescencyjnej hybrydacji *in situ* (FISH). W metodzie tej wykorzystywany jest komplementarny do genu *Her-2* fragment DNA, połączony z fluoresceiną (sonda). Sondy takie, łącząc się z genami *Her-2*, powodują uzyskanie barwnych punktów w jądrach komórek raka. Liczba tych punktów pokazuje liczbę kopii genu *Her-2*. Metoda ta cechuje się bardzo dużą swoistością (sonda łączy się tylko z komplementarnym fragmentem DNA), a jej dodatkową zaletą jest możliwość ilościowej oceny liczby kopii genów *Her-2* [33]. Oszacowano, że przy użyciu tego testu 10-12% zmian w raku piersi, z nad ekspresją receptora *Her-2*, pozostanie niezidentyfikowanych przy braku amplifikacji genu [3].

Wzrost ilości białka receptorowego *Her-2* w błonie komórkowej oznacza się za pomocą odczynu immunohistochemicznego (IHC), w którym wykorzystywane są przeciwciała monoklonalne, skierowane przeciwko cząsteczce receptora. Dzięki zastosowaniu specjalnych enzymów i reakcji barwnych można uwidocznić związane z receptorem przeciwciała. Oznaczeń tych dokonuje się w standardowo przygotowanym materiale z blozków parafinowych. Wyniki są mniej dokładne dla rzeczywistej oceny nadekspresji receptora *Her-2*, ponieważ ma na nie wpływ przechowywanie, utrwalanie i barwienie materiału. Wadami tej metody są również: wewnętrzna zmienność, zależna od rodzaju użytych przeciwciał, różniących się między sobą swoistością i czułością oraz brak jednolitych kryteriów oceny poziomu pozytywności (intensywności barwej reakcji enzymatycznej) i systemu podliczania wyników. Na podstawie intensywności reakcji barwej stosuje się czterostopniową skalę oceny stopnia ekspresji *Her-2*: 0, 1+, 2+, 3+. Za dodatnie, oznaczające obecność nadekspresji, uznajemy wyniki: 2+, 3+. Subiektywna ocena patologa może utrudniać jednolitą interpretację i dlatego istotna jest standaryzacja jakości reakcji barwej oraz interpretacji wyników.

Porównano wyniki testów IHC i FISH, uzyskując 89% zgodność w przypadkach pozytywnych 3+ oraz 24% zgodność w przypadkach 2+ [34]. Rozbieżności w przypadkach 2+ mogą sugerować nadwrażliwość testu immunohistochemicznego i dawać fałszywie dodatnie wyniki. Może to być przyczyną uzyskiwania gorszych niż przewidywane wyników leczenia trastuzumabem [35, 36]. W przypadku guzów z nadekspresją określoną na 2+, zale-



Ryc. 2. Oznaczanie stopnia ekspresji receptora *Her-2* w celu kwalifikacji do leczenia trastuzumabem

ca się każdorazowo wykonanie testu metodą FISH. Ma to szczególne znaczenie przy kwalifikacji do leczenia trastuzumabem (Ryc. 2). W grupie chorych z nadekspresją ocenioną na 2+ metodą IHC, korzyść z leczenia trastuzumabem odnoszą jedynie te pacjentki, u których w komórkach guza wykazano amplifikację powyżej 10 kopii genu za pomocą testu FISH [37]. Metoda FISH jest dokładniejsza niż metoda immunohistochemiczna, lecz bardziej skomplikowana i droższa, co utrudnia rekomendowanie jej do powszechnego stosowania.

Obecność odszczepionych fragmentów receptora *Her-2* w płynach ustrojowych oznacza się za pomocą metody immunoenzymatycznej (ELISA). Cechuje ją wysoka czułość i swoistość, lecz ograniczona przydatność. W teście tym można wykryć jedynie poziom zewnątrzkomórkowej domeny receptora *Her-2* (ECD), którą charakteryzuje zmienność zależna od specyficznych proteaz [38]. Nie ma więc ścisłej korelacji pomiędzy ECD, a nadekspresją *Her-2* w guzie, dlatego mogą istnieć rozbieżności w wynikach określających status *Her-2* za pomocą testu ELISA, a IHC i FISH. Przegląd przydatności wymienionych metod przedstawiono w Tabeli I.

Istnieje konieczność standaryzacji metod i kryteriów stopniowania, ponieważ stosowanie różnych testów utrudnia interpretację stopnia ekspresji *Her-2* i kwalifikację do leczenia trastuzumabem. Może to być również przyczyną rozbieżności wyników w badaniach oceniających zna-

Tab. I. Przegląd metod oznaczania stopnia ekspresji *Her-2*

Metoda	IHC Ocena nadekspresji białka	IHC Ocena nadekspresji białka	FISH Ocena amplifikacji genu	ELISA Ocena nadekspresji białka
Możliwość oceny z materiału uzyskanego z biopsji cienko- i gruboigłowej	trudna	tak	tak	nie
Możliwość oceny w guzach < 1cm	trudna	tak	tak	nie
Wpływ warunków przechowywania materiału	tak	tak	nie	nie
Czułość metody	wysoka	zadawalająca	wysoka	wysoka
Swoistość metody	wysoka	wysoka	wysoka	zadawalająca

czeniu kliniczne nadekspresji Her-2 oraz skuteczność leczenia trastuzumabem.

### **Nadekspresja receptora Her-2 jako czynnik prognostyczny i predykcyjny w raku piersi**

Nadekspresja białka receptorowego Her-2 na powierzchni komórki guza, jako wynik amplifikacji genu *Her-2/neu*, może być biomarkerem agresywniejszego przebiegu choroby i czynnikiem prognostycznym krótszego przeżycia oraz czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie.

W 1987 roku opublikowano pierwsze badanie, wykazujące zależność między amplifikacją genu *Her-2*, a rokowaniem, określonym przez czas do progresji choroby i czas przeżycia całkowitego u pacjentek chorych na raka piersi, z przerzutami do węzłów chłonnych pachy [39]. Kilka następných badań potwierdziło tę zależność [40-42]. Wyniki analiz, oceniających związek między stopniem ekspresji białka Her-2, a rokowaniem u kobiet chorych na raka piersi, bez zajętych węzłów chłonnych pachy, były rozbieżne. W niektórych z nich obserwowano związek [42], w innych brak zależności [43, 44]. Mogło to wynikać z małej liczby chorych, ocenianych w niektórych badaniach, krótkiego czasu obserwacji oraz stosowania różnych metod oznaczania stopnia ekspresji receptora Her-2.

W jednym z badań klinicznych wykazano, że poziom białka c-erbB-2 w surowicy, oznaczony przed rozpoczęciem leczenia chemicznego, był związany z liczbą zajętych przerzutami pachowych węzłów chłonnych, a wysoki poziom, oznaczany po chemioterapii, z krótszym czasem przeżycia wolnego od nawrotu choroby [45].

Na konferencji ASCO (American Society of Clinical Oncology) w 2000 roku przedstawiono wyniki metaanalizy badań z okresu 1997-1999, oceniających wartość nadekspresji białka Her-2 jako czynnika prognostycznego u chorych na raka piersi, po radykalnym leczeniu chirurgicznym, bez systemowego leczenia uzupełniającego. Ostatecznej analizie poddano 7041 chorych, uczestniczących w 30 badaniach. W 67% przypadków, wśród chorych z cechą N (+) oraz u 48% chorych z cechą N (-), wykazano, że nadekspresja białka c-erbB-2 może być czynnikiem prognostycznym krótszego czasu przeżycia całkowitego. Jednak różnice metodologiczne i niejednorodność populacji, ocenianej w metaanalizie, utrudnia ustalenie ostatecznych wniosków [46]. Obecnie większość badaczy zalicza nadekspresję receptora Her-2 do niekorzystnych czynników rokowniczych w raku piersi.

Nadekspresja białka Her-2 była również oceniana jako czynnik predykcyjny odpowiedzi na terapię hormonalną i chemioterapię.

W badaniu przedklinicznym wykazano, że wprowadzenie genu *Her-2* do komórek raka piersi prowadzi do ich wzrostu, niezależnego od estrogeny [47]. Linie komórkowe stają się bowiem niewrażliwe na działanie antyestrogenów.

W kilku badaniach klinicznych obserwowano oporność na leczenie hormonalne pacjentek chorych na raka piersi, z nadekspresją receptora Her-2. W jednym z nich wykazano, że nadekspresja białka c-erbB-2 jest biomarke-

rem oporności na tamoksyfen, zarówno w leczeniu uzupełniającym, jak i paliatywnym [48].

W analizie skuteczności terapii uzupełniającej tamoksyfenem, na przestrzeni ponad 20 lat, u chorych na raka piersi z dodatnim receptorem Her-2, nadekspresja była czynnikiem predykcyjnym jedynie w grupie chorych nie otrzymujących uprzednio chemioterapii adjuwantowej programem CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl). U chorych leczonych uzupełniająco tamoksyfenem wykazano, że obecność nadekspresji białka Her-2 prowadzi do oporności na tamoksyfen, niezależnie od stanu receptorów steroidowych. Ponadto, zanotowano gorsze wyniki w grupie otrzymującej hormonoterapię, w porównaniu do grupy pacjentek nie leczonych [49].

W innym badaniu, analizującym związek pomiędzy nadekspresją białka Her-2, a wynikiem leczenia uzupełniającego tamoksyfenem u chorych z dodatnim receptorem dla estrogeny lub progesteronu, wykazano znaczne wydłużenie czasu przeżycia bezobjawowego i przeżycia całkowitego, niezależnie od stopnia ekspresji receptora Her-2 [50]. Dane te sugerują brak oporności na tamoksyfen w leczeniu uzupełniającym u pacjentek z nadekspresją białka Her-2 i dodatnim receptorem steroidowym.

W kolejnym badaniu klinicznym oceniano odpowiedź na tamoksyfen u chorych na uogólnionego raka piersi, z dodatnim receptorem dla estrogeny [51]. Wykazano, że obecność nadekspresji białka Her-2 nie miała wpływu na współczynnik odpowiedzi, czas do progresji i czas przeżycia całkowitego. Można więc wnioskować, że nadekspresja białka c-erbB-2 u chorych na uogólnionego raka piersi, z dodatnim receptorem dla estrogeny, nie wiąże się z gorszą odpowiedzią na tamoksyfen.

Wartość stopnia ekspresji białka Her-2 jako czynnika predykcyjnego odpowiedzi na tamoksyfen, mogą wyjaśnić wyniki prowadzonych obecnie randomizowanych, prospektywnych badań klinicznych. Do największego z nich, NSABP B-14, włączono ponad 2000 pacjentek. W jednym ramieniu chore otrzymują leczenie uzupełniające tamoksyfenem, w drugim placebo [52].

Badacze starają się ocenić zależność pomiędzy nadekspresją białka c-erbB-2, a odpowiedzią na hormonoterapię drugiego rzutu u kobiet chorych na raka piersi.

W jednym z badań klinicznych analizowano korelację między poziomem białka Her-2 w surowicy, a odpowiedzią na leczenie hormonalne drugiego rzutu u pacjentek z dodatnim receptorem dla estrogeny lub progesteronu [53]. U chorych leczonych octanem megestrolu lub fadrozolem mediana czasu trwania odpowiedzi oraz czasu przeżycia całkowitego były dłuższe w grupie z niskim poziomem białka c-erbB-2. Wyniki sugerują, że kobiety chore na uogólnionego raka piersi, z dodatnim receptorem dla estrogeny i wysokim poziomem białka Her-2, mają mniejsze prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie hormonalne drugiego rzutu niż pacjentki z dodatnim receptorem dla estrogeny i niskim poziomem białka c-erbB-2.

W innym badaniu oceniano związek pomiędzy poziomem białka Her-2 w surowicy, a odpowiedzią na hormonoterapię drugiego rzutu w dwóch grupach chorych: w jednej podawano octan megestrolu, w drugiej fadro-

zol [54]. U pacjentek z podwyższonym poziomem białka Her-2 zaobserwowano wyższy współczynnik odpowiedzi, dłuższy czas do progresji i czas przeżycia całkowitego w grupie leczonej fadrozolem w porównaniu do grupy otrzymującej octan megestrolu. Nie wykazano różnic w wynikach leczenia u chorych z prawidłowym poziomem białka Her-2.

W ciągu ostatnich kilku lat pojawiło się wiele badań, oceniających związek między poziomem białka Her-2, a odpowiedzią na chemioterapię.

Nadekspresja receptora Her-2 może być związana z odpowiedzią na leczenie schematami zawierającymi doksorubicynę. Pierwsza analiza, oceniająca tę korelację, była oparta na wynikach badania CALGB, które dotyczyło leczenia uzupełniającego, zawierającego doksorubicynę w wysokich, średnich i niskich dawkach z 5-fluorouracylem i cyklofosfamidem [55]. W retrospektywnej analizie wykazano, że wśród chorych leczonych doksorubicyną w dużych dawkach istnieje zależność pomiędzy czasem przeżycia całkowitego, a stopniem ekspresji białka Her-2. U chorych z nadekspresją białka Her-2 czas przeżycia całkowitego był dłuższy, zaś w grupie bez nadekspresji nie obserwowano istotnych różnic w zależności od wielkości dawek antracyklin.

Podobną korelację wykazano w badaniu oceniającym antracykliny w leczeniu neoadjuwantowym. Korzyść ze stosowania wyższych dawek doksorubicyny w porównaniu z dawkami standardowymi obserwowano jedynie u chorych z nadekspresją białka Her-2 [56].

W innym badaniu porównywano wyniki leczenia programem CAF (cyklofosfamid, doksorubicyna, 5-fluorouracyl) i tamoksyfenem, z monoterapią tamoksyfenem, u chorych z niskim i wysokim poziomem białka c-erbB-2 [57]. Pacjentki z niskim poziomem nie odniosły korzyści z leczenia skojarzonego. W grupie z wysokim poziomem białka Her-2 chemioterapia wydłużała czas do progresji choroby tak, że był on porównywalny do obserwowanego u chorych z ujemnym receptorem Her-2.

W kolejnym badaniu klinicznym zaobserwowano, że u chorych z nadekspresją receptora Her-2 zastosowanie programów, zawierających doksorubicynę, w leczeniu uzupełniającym, wydłuża czas przeżycia całkowitego [58].

Pojawiły się również wyniki badań klinicznych wskazujące, że stopień ekspresji receptora Her-2 nie wykazuje związku z odpowiedzią na chemioterapię zawierającą antracykliny [59-61]. Należy zwrócić uwagę, że do badań tych włączano mniejszą liczbę chorych niż do badań potwierdzających wartość predykcyjną, co mogło mieć wpływ na niższą moc testów statystycznych.

Opublikowano badania kliniczne, oceniające korelację między stopniem ekspresji receptora Her-2, a wynikami leczenia uzupełniającego programem CMF. W części z nich wykazano, że pacjentki z nadekspresją receptora Her-2 nie odniosły korzyści z chemioterapii uzupełniającej [62-64]. W innym nie potwierdzono związku pomiędzy nadekspresją receptora Her-2, a opornością na program CMF [65].

Oceniano również nadmierną ekspresję białka c-erbB-2 jako czynnik predykcyjny wyników leczenia przed-

operacyjnego programem CMF. Nie obserwowano różnic w odpowiedzi na leczenie ani różnic znamienych statystycznie w długości 5-letniego przeżycia bezobjawowego i przeżycia całkowitego pomiędzy grupami z nadekspresją i bez nadekspresji białka Her-2 [66].

Badacze starają się porównać wyniki leczenia uzupełniającego wg CMF z chemioterapią uzupełniającą, opartą na antracyklinach, u chorych z nadekspresją białka Her-2.

W jednym z badań nie wykazano spodziewanego wydłużenia czasu przeżycia bezobjawowego i całkowitego w grupie otrzymującej program AC (doksorubicyna, cyklofosfamid) w porównaniu do grupy leczonej programem CMF. Tym bardziej należy podkreślić, że chore otrzymywały cztery kursy CMF, zamiast sześciu zalecanych w leczeniu uzupełniającym [67].

Wyniki badań przedklinicznych i klinicznych, dotyczących skuteczności taksanów u chorych z nadekspresją białka c-erbB-2, są rozbieżne. W badaniu na liniach komórkowych obserwowano oporność na paklitaksel [68], zaś na ksenoprzeszczepach wysoką wrażliwość na ten cytostatyk [69]. W analizie retrospektywnej wykazano wzrost wrażliwości na taksany u chorych na uogólnionego raka piersi z nadekspresją Her-2 [70]. W innym badaniu retrospektywnym nie zaobserwowano związku między stopniem ekspresji Her-2, a odpowiedzią na chemioterapię taksanami [71]. Analiza randomizowanego, prospektywnego badania III fazy może sugerować oporność na paklitaksel u chorych na uogólnionego raka piersi z nadekspresją Her-2 [72]. Wyniki uzyskane po leczeniu paklitaksellem w pierwszym rzucie były gorsze, niż obserwowane dotychczas po pierwszorazowej chemioterapii, w uogólnionym raku piersi.

W innej retrospektywnej analizie autorzy wykazali wyższy odsetek remisji całkowitych i dłuższy czas trwania odpowiedzi po skojarzeniu paklitakselu z doksorubicyną u chorych na uogólnionego raka piersi, z nadekspresją Her-2, w porównaniu do grupy bez nadekspresji [73].

W jednym z badań prospektywnych uzyskano gorsze współczynniki odpowiedzi na chemioterapię paklitaksellem z doksorubicyną u chorych z nadekspresją receptora Her-2, w porównaniu do grupy bez nadekspresji [74].

Opublikowano wstępne wyniki badania klinicznego wykazującego, że wysoki poziom zewnątrzkomórkowej domeny receptora Her-2 (ECD) w surowicy może być czynnikiem predykcyjnym gorszej odpowiedzi na paklitaksel podawany z gemcytabiną u chorych leczonych pierwszorazowo z powodu uogólnionego raka piersi [75].

Wyniki badań, oceniające korelację między stopniem ekspresji Her-2, a odpowiedzią na leczenie systemowe, są obecnie niejednoznaczne. Może to wynikać ze stosowania różnych metod oznaczania ekspresji Her-2, a także niewielkiej liczebności badanych grup i krótkiego czasu obserwacji. Konieczne jest przeprowadzenie randomizowanych badań prospektywnych w celu ostatecznego określenia znaczenia nadekspresji Her-2 jako czynnika predykcyjnego, co ułatwi podejmowanie decyzji terapeutycznych.

## Przeciwciało monoklonalne przeciwko receptorowi Her-2 – trastuzumab

Idealny lek przeciwnowotworowy powinien wybiórczo eliminować komórki guza, oszczędzając tkanki zdrowe. Poszukując takiej terapii, badano mysie przeciwciała monoklonalne, które rozpoznawały i wiązały się z antygenem komórek guza. Stosowanie ksenogenicznych przeciwciał u człowieka związane było z silną alergizacją, uniemożliwiającą kontynuowanie leczenia [3]. W celu wyeliminowania tej reakcji utworzono na drodze inżynierii genetycznej przeciwciało chimeryczne, składające się z mysiej i ludzkiej immunoglobuliny IgG [6]. Wykorzystując modelowanie molekularne, „zhumanizowano” kod genetyczny. Poprzez wymianę kwasów nukleinowych zmieniono region rozpoznający genu, dzięki czemu powstające białko nie może być wyeliminowane przez ludzki system immunologiczny [3, 6]. Utworzone przeciwciało monoklonalne może wykazywać większą aktywność niż pierwotne przeciwciało mysie, nie wywołując reakcji immunologicznej. Przeciwciała monoklonalne mogą być wykorzystane w terapii przeciwnowotworowej poprzez selektywne działanie na antygeny komórek guza.

Trastuzumab jest rekombinowanym, DNA-pochodnym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko zewnątrzkomórkowej domenie białka receptorowego Her-2. Przeciwciało to jest immunoglobuliną klasy IgG1, która składa się ze zrzębu ludzkiego i z regionów determinujących komplementarność mysich przeciwciał anti-p185, wiążących się z Her-2 [2, 3, 6].

W badaniach przedklinicznych wykazano, że lek ten ma złożony mechanizm działania. Może bezpośrednio hamować wzrost i proliferację komórek, działając antagonistycznie do procesu sygnalizacji szlaku zależnego od białka Her-2. Trastuzumab wchodzi w interakcję z ludzkim systemem immunologicznym poprzez domenę Fc, dzięki czemu jest silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej, zależnej od przeciwciał [2]. Innym przypuszczalnym mechanizmem działania tego przeciwciała jest zmniejszenie wytwarzania śródbłonkowego czynnika wzrostu oraz innych czynników pobudzających angiogenezę [76]. Trastuzumab wpływa na skuteczność cytostatyków. W badaniach *in vitro* wykazano różne rodzaje interakcji między trastuzumabem, a cytostatykami. Może to być efekt: synergistyczny, addytywny lub antagonistyczny. Najwcześniej poznano mechanizm nasilenia chemiowrażliwości cisplatyny, podawanej równocześnie z przeciwciałem anti-Her-2. Wykazano, że trastuzumab hamuje naprawę DNA, która jest główną przyczyną oporności na cisplatinę [77, 78]. Synergizm obserwowano podczas podawania trastuzumabu łącznie z cisplatiną, wepezydem, tiotepą [78], cyklofosfamidem, liposomalną dokсорubicyną, winorelbina, paklitakselu z karboplatiną oraz docetakselu z karboplatiną [79]. Efekt addytywny wykazano po zastosowaniu trastuzumabu z dokсорubicyną [78, 79], epirubicyną, [79], paklitakselem, metotreksatem i winblastyną [78]. Działanie antagonistyczne obserwowano w wyniku

stosowania trastuzumabu z 5-fluorouracylem [78] i gemcytabiną [79].

W badaniu na liniach komórkowych wykazano, że trastuzumab nasila działanie cytotoksyczne dokсорubicyny, paklitakselu, cisplatyny i winorelbiny [80]. W badaniu, porównującym aktywność taksanów, obserwowano większą wrażliwość linii komórkowych z nadekspresją Her-2 na docetaksel niż na paklitaksel [81].

W warunkach *in vivo* wykazano, że trastuzumab podawany z cytostatykami, takimi jak: cyklofosfamid, dokсорubicyna, paklitaksel, metotreksat, etopozyd i winblastyna, prowadzi do znacznie większego zmniejszenia objętości guza w porównaniu do stosowania każdego z nich w monoterapii [78]. W innym badaniu, z wykorzystaniem ksenoprzeszczepów, oceniano możliwość zwiększenia efektu przeciwnowotworowego paklitakselu i dokсорubicyny przez dodanie trastuzumabu [70]. Stosowanie paklitakselu z trastuzumabem prowadziło do poprawy wyników leczenia. Wykazano, że przeciwciało anti-Her-2 wywołuje addytywny, zależny wprost proporcjonalnie od dawki paklitakselu, efekt cytotoksyczny. Różnice pomiędzy wynikami leczenia dokсорubicyną z trastuzumabem, a skutecznością każdego z tych preparatów, stosowanych w monoterapii, były nieznamiennie statystycznie. Próby zmiany schematów podawania dokсорubicyny nie wpływały na efekt końcowy. Stosowanie dokсорubicyny z przeciwciałem anti-Her-2 wykazało mniejszą aktywność niż paklitakselu z trastuzumabem.

W badaniu na liniach komórkowych oceniano aktywność trastuzumabu, podawanego jednocześnie z docetakselem i lekiem, nasilającym apoptozę – exisulindem. Wykazano działanie synergistyczne trastuzumabu z exisulindem w hamowaniu wzrostu i nasilaniu apoptozy. Zaobserwowano również efekt synergistyczny pomiędzy exisulindem i docetakselem, niezależnie od stopnia ekspresji Her-2 [82].

## Badania kliniczne

Wysoka skuteczność przeciwnowotworowa trastuzumabu w badaniach przedklinicznych, zachęciła do przeprowadzenia badań klinicznych u pacjentek chorych na uogólnionego raka piersi, z nadekspresją Her-2. Początkowo oceniano skuteczność i tolerancję trastuzumabu w monoterapii oraz w połączeniu z cytostatykami u chorych otrzymujących uprzednio chemioterapię paliatywną. W kolejnych badaniach klinicznych stosowano tę terapię jako leczenie pierwszorazowe w chorobie uogólnionej.

W badaniach I fazy analizowano tolerancję i farmakokinetykę trastuzumabu w monoterapii [83] oraz z cisplatiną [84]. Trastuzumab był dobrze tolerowany w dawce od 10 do 500 mg, podawanej dożylnie w rytmie co 7 dni.

Czas półtrwania trastuzumabu w surowicy zawierał się między 1 dniem dla dawki 10 mg, a 2 tygodniami dla dawki 500 mg. Nie zaobserwowano wytwarzania przeciwciał przeciwko trastuzumabowi. Dodanie cisplatyny w dawce 50 lub 100 mg nie wpływało na farmakokinetykę badanego przeciwciała. Trastuzumabu podawany z cispla-

tyną był również dobrze tolerowany, a obserwowane działania uboczne wiązano z zastosowaniem cytostatyku.

W kolejnych badaniach klinicznych stosowano najczęściej następujący schemat podawania trastuzumabu: I dawka nasycająca 4 mg/kg mc we wlewie dożylnym 90-minutowym, następne dawki podtrzymujące 2 mg/kg mc, podawane w 30-minutowych wlewach dożylnych, w rytmie co 7 dni.

W badaniu II fazy oceniano trastuzumab w monoterapii jako leczenie kolejnego rzutu u chorych na uogólnionego raka piersi, z nadekspresją Her-2 [85]. Spośród 222 chorych, 69% otrzymywało uprzednio chemioterapię uzupełniającą, 32% – jeden rzut chemioterapii paliatywnej, 68% – dwa rzuty chemioterapii paliatywnej, 9% – chemioterapię wysokodawkową z przeszczepem szpiku kostnego lub komórek macierzystych. Zastosowano standardowy, wyżej przedstawiony schemat leczenia trastuzumabem. W przypadku progresji istniała możliwość kontynuacji leczenia trastuzumabem w monoterapii, w dawce zwiększonej do 4 mg/kg mc lub skojarzenia z inną terapią, stosowaną w raku piersi. Wyniki leczenia trastuzumabem w monoterapii były następujące: całkowita regresja – 9 (4%), częściowa regresja – 37 (17%), niewielka regresja – 12 (6%), stabilizacja choroby – 62 (29%), progresja choroby – 93 (44%). Odsetek odpowiedzi obiektywnych, według badaczy wyniósł 21%, zaś określony przez niezależną komisję – 15%. Mediana czasu trwania odpowiedzi u chorych z dobrą reakcją na leczenie wyniosła 9,1 miesiąca, mediana czasu do progresji – 3,1, mediana czasu przeżycia w całej grupie – 13 miesięcy. Najistotniejszym działaniem ubocznym był spadek frakcji wyrzutowej lewej komory serca.

W innym badaniu II fazy oceniano trastuzumab w monoterapii jako leczenie pierwszorazowe z powodu uogólnienia raka piersi [86]. Do badania włączono 114 kobiet. Chemioterapię uzupełniającą, opartą na antracyklinach, otrzymało uprzednio 51% pacjentek, chemioterapię wysokodawkową z przeszczepem szpiku lub komórek macierzystych – 13%.

Porównano skuteczność i tolerancję dwóch dawek trastuzumabu. W jednej grupie chore otrzymywały dawkę nasycającą 4 mg/kg mc i cotygodniowe dawki podtrzymujące 2 mg/kg mc, w drugiej – dawkę nasycającą podwyższoną do 8 mg/kg mc, a cotygodniowe dawki podtrzymujące 4 mg/kg mc. Odsetek odpowiedzi w obu ramionach był podobny i wyniósł: w ramieniu z dawką standardową – 25%, z dawką podwyższoną – 27%, mediana czasu do progresji odpowiednio – 3,5 miesiąca i 3,8 miesiąca, mediana czasu przeżycia – 22,9 oraz 25,8 miesiąca. Najczęściej występujące działania uboczne to: ból w obrębie przerzutów, osłabienie, gorączka, dreszcze, nudności, biegunka, zaczerwienienie skóry, ból głowy, duszność. W ramieniu leczonym trastuzumabem, w dawce podwyższonej, częściej obserwowano gorączkę i dreszcze.

Z przytoczonych badań wynika, że trastuzumab, stosowany w monoterapii u chorych na uogólnionego raka piersi, z nadekspresją Her-2, jest lekiem aktywnym i dobrze tolerowanym. Większą korzyść z leczenia odniosły chore z silną nadekspresją, ocenioną metodą IHC na 3+,

w porównaniu do grupy chorych z wynikiem określonym na 2+.

Pierwsze badanie II fazy, oceniające trastuzumab z chemioterapią, dotyczyło cisplatyny [87]. Wybór tego cytostatyku oparto na wynikach badań przedklinicznych, w których obserwowano silny efekt synergistycznego obu leków. Do badania włączono 37 pacjentek chorych na uogólnionego raka piersi, z nadekspresją Her-2, otrzymujących uprzednio chemioterapię paliatywną. Trastuzumab podawano w dawce nasycającej 250 mg i cotygodniowych dawkach podtrzymujących 100 mg, a cisplatynę w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1, 29, 57. Wyniki leczenia były następujące: odsetek odpowiedzi obiektywnych – 24,3% (nie uzyskano całkowitych regresji, częściowa regresja – 9), niewielka regresja – 3 (8,1%), stabilizacja choroby – 6 (16,2%), progresja choroby – 19 (51,4%), mediana czasu trwania odpowiedzi – 5,3 miesiąca, mediana czasu do progresji – 8,4 miesiąca. Najistotniejsze działania uboczne, takie jak nudności, wymioty, osłabienie i toksyczność hematologiczna, były związane z zastosowaniem cisplatyny.

Aktualnie prowadzone są badania kliniczne II fazy, oceniające skuteczność i tolerancję schematów składających się z trastuzumabu i cytostatyków u chorych na uogólnionego raka piersi, z nadekspresją Her-2. Zachęcające są wyniki badań dotyczące trastuzumabu, stosowanego z taksanami [88-91]. W jednym z nich, którego wstępne wyniki przedstawiono na konferencji ASCO w 2001 roku, trastuzumab podawany jest jednocześnie z docetakselem i cisplatyną [91]. Wymienione badania przedstawiono w Tabeli II.

Obiecujące wydaje się połączenie trastuzumabu z winorelbina [92]. Badanie oceniające ten schemat zawiera tabela III.

Przedstawiono wstępne wyniki badania, w którym pacjentki chore na uogólnionego raka piersi otrzymują początkowo trastuzumab w monoterapii lub w połączeniu z paklitakselem, a w przypadku progresji trastuzumab z winorelbina lub docetakselem lub kapecytabiną [93]. Wszystkie włączane pacjentki mają silną nadekspresję receptora Her-2, ocenioną testem IHC na 3+ lub metodą FISH na (+) powyżej 10 kopii. Wykazano, że stosowanie trastuzumabu z wymienionymi cytostatykami może być skuteczną terapią u chorych, po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem z paklitakselem. Ocenę skuteczności powyższych schematów przedstawiono w Tabeli nr IV.

Ostateczna ocena programów składających się z trastuzumabu i cytostatyków, stosowanych w przedstawionych badaniach II fazy, wymaga dłuższego czasu obserwacji i potwierdzenia w kolejnych badaniach klinicznych.

Opublikowano wyniki jednego wieloośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego III fazy, oceniającego skuteczność i tolerancję trastuzumabu, stosowanego z chemioterapią, w porównaniu do samej chemioterapii [72]. W okresie od czerwca 1995 r. do marca 1997 r. do badania włączono 469 kobiet, chorych na uogólnionego raka piersi, z nadekspresją Her-2, nie otrzymujących uprzednio chemioterapii paliatywnej. Pacjentki były początkowo randomizowane do dwóch ramion: chemiotera-

**Tab. II. Badania II fazy, oceniające skuteczność i tolerancję trastuzumabu, podawanego z taksanami oraz trastuzumabu z docetaksemel i cisplatyną u chorych na uogólnionego raka piersi z nadekspresją Her-2**

Autor	Schemat leczenia	Charakterystyka pacjentów	Ocena skuteczności	Ocena toksyczności
Yeung i wsp. [88]	Trastuzumab 4 mg/kg mc →2 mg/kg mc co 7 dni Paklitaksel 80 mg/m <sup>2</sup> w infuzji 1 godz. co 7 dni	n = 19 uprzednia chth: adjuwantowa – 7 paliatywna – 3 adjuwantowa i paliatywna – 9 chth taksanami – 7 przerzuty w n. mięszzowych – 10	CR – 16% PR – 11% SD – 58% PD – 11% mediana TTP – 23 tyg.	niedokrwistość I°-II° – 70% leukopenia III°-IV° – 5% polineuropatia obwodowa – 53% (u 37% przerwano leczenie paklitaksellem) biegunka I°-II° – 26% zapalenie błon śluzowych I°-II° – 21%
Uber i wsp. [89]	Trastuzumab 4 mg/kg mc →2 mg/kg mc co 7 dni do czasu progresji Docetaksel 35 mg/m <sup>2</sup> co 7 dni	n = 21 Her-2 (3+) – 15 Her-2 (2+) – 6 uprzednia chth: nie leczone – 5 adjuwantowa – 11 paliatywna – 5 (I-rzut) chth doksorubicyną – 5	Oceniono 19 chorych CR – 2 PR – 10 ORR – 63% (25% Her-2 – 2+, 73% Her-2 – 3+) mediana TTP – 12 m mediana OS – 18,3 m	neutropenia III° – 1 nudności i wymioty III° – 1 osłabienie III° – 3 biegunka III° – 3 objawy neuropatii III° – 1 dyspepsja/owrzodzenie IV° – 1 reakcja nadwrażliwości – 2
Chollet i wsp. [90]	Trastuzumab 4 mg/kg mc →2 mg/kg mc co 7 dni Paklitaksel 90 mg/m <sup>2</sup> co 7 dni	n = 11 Her-2 (3+) – 6 Her-2 (2+) – 5 uprzednia chth: neoadjuwantowa – 6 adjuwantowa – 1 wysokodawkowa – 2 paliatywna – 11 (od I do VII rzutów)	CR – 3 (Her-2 – 3+, z rozsiewem do skóry) PR – 5 (Her-2 – 3+ – 2, Her-2 – 2+ – 3) ORR – 73% SD – 1 (Her-2 -3+) PD – 2 (Her-2 – 2+)	Spadek frakcji wyrzutowej serca →przerwanie leczenia – 2 (bez objawów klinicznych zastoinowej niewydolności krążenia) Nie obserwowano żadnych toksyczności w III° i IV°.
Pieńkowski i wsp. [91]	Trastuzumab 4 mg/kg mc →2 mg/kg mc co 7 dni Cisplatyna 75 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1 co 21 dni Docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1 co 21 dni, 6 kursów	n = 62 uprzednia chth: adjuwantowa – 56% (antracyklinami – 38%) przerzuty w narządach mięszzowych – 70% przerzuty w kośćcu – 44%	CR – 7 PR – 45 ORR – 84% mPR – 2 SD – 8 PD – 2	Toksyczność w III° i IV°: gorączka neutropeniczna – 13% infekcje – 3% osłabienie – 18% nudności – 12% wymioty – 6% biegunka – 12% zapalenie błon śluzowych – 3% zaburzenie czucia – 3% ototoksyczność – 1%

CR – całkowita regresja, PR – częściowa regresja, mPR – niewielka regresja, SD – stabilizacja choroby, PD – progresja choroby, ORR – odsetek odpowiedzi obiektywnych, TTP – czas do progresji choroby, OS – przeżycie całkowite, chth – chemioterapia.

pii z trastuzumabem (ramię Chth + T – 235 chorych), podawanym w dawce nasycającej 4 mg/kg mc., a następnie co tydzień w dawkach podtrzymujących 2 mg/kg mc. lub chemioterapii (ramię Chth – 234 chore). U pacjentek, które otrzymały leczenie uzupełniające programem zawierającym antracykliny, zastosowano 6 kursów pakli-

takselu w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> w 3-godzinnym wlewie w rytmie co 21 dni. Pozostałym chorym podawano 6 kursów cyklofosfamidu w dawce 600 mg/m<sup>2</sup> z doksorubicyną w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> lub epirubicyną – 75 mg/m<sup>2</sup> w rytmie co 21 dni. U pacjentek leczonych chemioterapią z trastuzumabem zaobserwowano znamienne poprawę wyników

**Tab. III. Badanie II fazy, oceniające skuteczność i tolerancję trastuzumabu, podawanego z winorelbina u chorych na uogólnionego raka piersi, z nadekspresją Her-2**

Autor	Schemat leczenia	Charakterystyka pacjentów	Ocena skuteczności	Ocena toksyczności
Burstein i wsp. [92]	Trastuzumab 4mg/kg mc →2 mg/kg mc co 7 dni Winorelbina 25 mg/m <sup>2</sup> co 7 dni	n = 40 mediana wieku – 50 uogólniony rak piersi nie leczone – 18% chth antracyklinami – 20% taksanami – 15% antracyklinami i taksanami – 37% uprzednia chth paliatywna: nie leczone – 48% I rzut – 35%, II rzut – 17%	CR – 5% PR – 70% ORR ogółem – 75% w I rzucie – 84% w II rzucie – 64% w III rzucie – 71% po antracyklinach – 88% po taksanach – 50% po antracyklinach i taksanach – 73%	neutropenia III° i IV° – 29% zaburzenia czucia I° i II° – 35% objawy związane z pierwszym wlewem trastuzumabu – 33% zaparcia – 15% kardiotoksyczność – 6%

CR – całkowita regresja, PR – częściowa regresja, ORR – odsetek odpowiedzi obiektywnych, chth – chemioterapia



**Tab. IV. Wstępne wyniki badania klinicznego II fazy, oceniającego skuteczność trastuzumabu, stosowanego z chemioterapią u chorych na uogólnionego raka piersi, z nadekspresją Her-2 – Bangeman i wsp. [93]**

	trastuzumab	trastuzumab + paklitaksel (rytm 7 dni)	trastuzumab + paklitaksel (rytm 21 dni)	trastuzumab + winorelbina	trastuzumab + kapecytabina	trastuzumab + docetaksel
Odsetek odpowiedzi obiektywnych	16	50	57	40	53	33
Odsetek stabilizacji choroby	72	31	36	30	24	22
Odsetek progresji choroby	12	22	9	30	24	44
Mediana czasu trwania odpowiedzi (w miesiącach)	7	8	7	6	7	10
Mediana czasu do progresji (w miesiącach)	7	5	6	3	3	3,5

leczenia. Mediana czasu do progresji choroby w ramieniu Chth + T wyniosła 7,4 miesiąca, zaś w ramieniu Chth – 4,6 miesiąca. Odsetek odpowiedzi obiektywnych – 50% w ramieniu Chth + T (całkowita regresja 43%, częściowa regresja – 8%) i 32% w ramieniu Chth (całkowita regresja – 3%, częściowa regresja – 28%). Mediana czasu trwania odpowiedzi – w ramieniu Chth + T – 9,1 miesiąca, w ramieniu Chth – 6,1 miesiąca, a mediana czasu przeżycia – w ramieniu Chth + T – 25,1 miesiąca, w ramieniu Chth – 20,3 miesiąca. Podobnie, przeanalizowano wyniki terapii u chorych leczonych paklitaksellem i programami zawierającymi antracykliny. Uzyskano lepsze wyniki w podgrupie leczonej trastuzumabem z paklitaksellem, w porównaniu do podgrupy otrzymującej trastuzumab z antracykliną. U 188 chorych leczonych paklitaksellem (trastuzumab + paklitaksel -T + P vs paklitaksel w monoterapii – P), wyniki były następujące: w grupie T + P (92 pacjentki) mediana czasu do progresji wyniosła 6,9 miesiąca, odsetek odpowiedzi obiektywnych – 41%, (całkowita regresja – 8%, częściowa regresja – 34%) mediana czasu trwania odpowiedzi – 10,5 miesiąca, mediana przeżycia – 22,1 miesiąca. W grupie P (96 kobiet) analogiczne wartości wyniosły kolejno: 3 miesiące, 17% (2%, 15%), 4,5 miesiąca, 18,4 miesiąca. W podgrupie 281 pacjentek leczonych antracyklinami mediana czasu do progresji, odsetek odpowiedzi obiektywnej (całkowita regresja i częściowa regresja), mediana czasu trwania odpowiedzi i mediana czasu przeżycia, przedstawiały się następująco: w podgrupie T + AC (143 chore) wyniosły odpowiednio – 7,8 miesiąca, 56% (8%,

48%), 9,1 miesiąca i 26,8 miesiąca, natomiast w podgrupie AC (138 chorych) odpowiednio – 6,1 miesiąca, 42% (4%, 38%), 6,7 miesiąca i 21,4 miesiąca. Przedstawione dane zawiera Tabela V.

Zaobserwowano różnice w występowaniu niektórych działań niepożądanych w grupie chorych otrzymujących chemioterapię z trastuzumabem, w porównaniu do grupy leczonej samą chemioterapią. Należą do nich: dreszcze 38% w grupie Chth + T, 8% w grupie Chth, gorączka 53% – Chth + T, 29% – Chth (objawy związane najczęściej z nasycającą dawką trastuzumabu), infekcje 47% – Chth + T, 29% – Chth, ból głowy 41% – Chth + T, 30% – Chth, biegunka 45% – Chth + T, 27% – Chth, zaczerwienienie skóry 31% – Chth + T, 17% – Chth, nasilenie kaszlu 43% – Chth + T, 26% – Chth, duszność 36% – Chth + T, 25% – Chth, zapalenie gardła 27% – Chth + T, 16% – Chth.

Dołączenie trastuzumabu do chemioterapii prowadziło do nasilenia toksyczności hematologicznej – leukopenię zanotowano u 41% chorych w grupie Chth + T, 26% w grupie Chth, natomiast niedokrwistość u 27% w ramieniu Chth + T i 19% w Chth.

Zaobserwowano różnice w częstości występowania toksyczności kardiologicznej w poszczególnych podgrupach. Wśród chorych leczonych trastuzumabem w skojarzeniu z paklitaksellem zanotowano 13% przypadków kardiotoxyczności, w tym 2% zastoinowej niewydolności krążenia w stopniu III i IV. Zastosowanie paklitakselu w monoterapii w 1% przypadków prowadziło do dysfunkcji mięśnia sercowego i w 1% był to stopień III lub IV

**Tab. V. Wyniki badania klinicznego III fazy, porównującego skuteczność trastuzumabu, podawanego z chemioterapią i samej chemioterapii u chorych leczonych pierwszorazowo z powodu uogólnionego raka piersi, z nadekspresją Her-2 – Slamon i wsp. [72]**

	Chth + T n = 235	Chth n = 234	T + P n = 92	P n = 96	T + AC n = 143	AC n = 138
Odsetek odpowiedzi obiektywnych	50	32	41	17	56	42
Odsetek regresji całkowitych	8	3	8	2	8	4
Odsetek regresji częściowych	43	28	34	15	48	38
Mediana czasu trwania odpowiedzi (w miesiącach)	9,1	6,1	10,5	4,5	9,1	6,7
Mediana czasu do progresji (w miesiącach)	7,4	4,6	6,9	3,0	7,8	6,1
Mediana przeżycia całkowitego (w miesiącach)	25,1	20,3	22,1	18,4	26,8	21,4

Chth – chemioterapia, T – trastuzumab, P – paklitaksel, A – antracyklina (doksorubicyna/epirubicyna), C – cyklofosfamid

niewydolności krążenia. Odsetek przypadków kardiotoxyczności wzrósł do 27% w podgrupie trastuzumabu z AC, zaś dla samego AC, podobnie jak dla trastuzumabu w monoterapii – 8%. Ciężkie przypadki niewydolności krążenia stopnia III lub IV stanowiły 16% w skojarzeniu przeciwiała z AC, 3% dla samego AC, 5% dla trastuzumabu w monoterapii.

Inne najczęstsze działania uboczne, takie jak: osłabienie, nudności, wymioty, wyłysienie, występowały z podobną częstością w obu grupach.

W przedstawionym badaniu III fazy wykazano, że dołączenie trastuzumabu do chemioterapii u chorych na raka piersi, z nadekspresją Her-2, leczonych pierwszorazowo z powodu uogólnienia choroby, prowadzi do poprawy wyników. W grupie leczonej trastuzumabem z chemioterapią zaobserwowano znamienne dłuższy czas do progresji, większy odsetek odpowiedzi obiektywnych, dłuższy czas trwania odpowiedzi i dłuższy czas przeżycia, w porównaniu do grupy leczonej samą chemioterapią.

Podobnie jak w innych badaniach klinicznych, większą korzyść z leczenia trastuzumabem z chemioterapią odniosły pacjentki z silną nadekspresją białka Her-2, ocenioną metodą IHC na 3+, w porównaniu do grupy chorych z nadekspresją określoną na 2+.

Z przytoczonych badań wynika, że trastuzumab jest lekiem aktywnym i dobrze tolerowanym. Zaobserwowano, że odsetki odpowiedzi po zastosowaniu trastuzumabu w monoterapii, są porównywalne do uzyskiwanych po zastosowaniu chemioterapii kolejnego rzutu z powodu uogólnionego raka piersi. Wykazano, że podawanie trastuzumabu z cytostatykami prowadzi do poprawy wyników leczenia. Nadal prowadzone są intensywne badania, oceniające skuteczność i tolerancję trastuzumabu, stosowanego z różnymi cytostatykami.

Obiecujące wyniki leczenia i korzystny profil toksyczności trastuzumabu, stosowanego w chorobie uogólnionej raka piersi, zachęciły do rozpoczęcia badań oceniających trastuzumab w terapii adjuwantowej.

## Podsumowanie

Nadekspresja receptora Her-2 występuje w około 25-30% przypadków raka piersi. Jej znaczenie jako czynnika prognostycznego i predykcyjnego było oceniane w wielu badaniach klinicznych. Większość badaczy wykazała, że u chorych z nadekspresją Her-2 uzyskuje się krótszy czas przeżycia bezobjawowego i przeżycia całkowitego. Obecność nadekspresji uważana jest za niekorzystny czynnik rokowniczy w raku piersi.

Nadekspresja c-erbB-2 może być czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie systemowe. Część badaczy sugeruje oporność na leczenie hormonalne i chemioterapię programem CMF, natomiast większą wrażliwość na chemioterapię opartą na antracyklinach i taksanach. Rozbieżność wyników badań oceniających korelację między stopniem ekspresji Her-2, a odpowiedzią na leczenie systemowe oraz fakt, że większość z nich oparto na analizach retrospektywnych, nie pozwala na sformułowanie jednoznacznych wniosków. Obecnie nie zaleca się

wyboru leczenia systemowego na podstawie stopnia ekspresji Her-2. Dla ostatecznego określenia znaczenia nadekspresji receptora Her-2 jako czynnika predykcyjnego konieczne jest przeprowadzenie randomizowanych, prospektywnych badań klinicznych.

W przeprowadzonych badaniach klinicznych u pacjentek chorych na uogólnionego raka piersi, z nadekspresją Her-2, oceniano skuteczność trastuzumabu zarówno w monoterapii, jak i stosowanego jednocześnie z cytostatykami. Odsetki odpowiedzi po terapii trastuzumabem w monoterapii są porównywalne do uzyskiwanych po zastosowaniu chemioterapii kolejnego rzutu w leczeniu uogólnionego raka piersi, przy mniejszej toksyczności terapii przeciwiałem. Dołączenie trastuzumabu do chemioterapii prowadzi do poprawy wyników leczenia. Najbardziej obiecujące wydaje się połączenie z taksanami, winorelbina i antracyklinami, jednak stosowanie tych ostatnich jest ograniczone dużą toksycznością kardiologiczną. Największe korzyści z leczenia trastuzumabem odnoszą pacjentki z silną nadekspresją Her-2. Istotne jest wyselekcjonowanie kobiet chorych na raka piersi z dodatnim receptorem Her-2, określonym metodą immunohistochemiczną na 3+ lub metodą FISH na (+), gdyż jedynie ta grupa chorych powinna być kwalifikowana do terapii trastuzumabem.

Aktualnie prowadzone są badania kliniczne oceniające trastuzumab w leczeniu uzupełniającym, z nadzieją na wydłużenie czasu przeżycia bezobjawowego i całkowitego u chorych na raka piersi, z nadekspresją Her-2. Przeciwciało monoklonalne anti-Her-2, jakim jest trastuzumab, staje się obiecującym lekiem w celowanej terapii przeciwnowotworowej.

### Dr Renata Sienkiewicz-Kozłowska

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej  
Centrum Onkologii-Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5  
02-781 Warszawa

## Piśmiennictwo

1. Popescu NC, King CR, Kraus MH i wsp. Localization of the human erbB-2 gene on normal and rearranged chromosomes 17 to bands q12-21.32. *Genomics* 1989; 4: 362-6
2. Śliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD i wsp. Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Sem Oncol* 1999; 26: 60-70.
3. James L Wisecarver. Her-2/neu testing comes of age. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 229-301.
4. Pinkas-Kramarski R, Eilam R, Alroy I i wsp. Differential expression of NDF/neuregulin receptors erbB-3 and erbB-4 and involvement in inhibition of neuronal differentiation. *Oncogene* 1997; 15: 2803-15.
5. Dowsett A, Cooke T, Ellis I i wsp. Assessment of HER-2 status in breast cancer: why, when and how? *Eur J Cancer* 2000; 36: 170-76.
6. Schaller G, Bangemann N, Becker CH i wsp. Therapy of metastatic breast cancer with humanized antibodies against the Her2 receptor protein. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125: 520-24.
7. Karunagaran D, Tzahar E, Beerli RR i wsp. ErbB-2 is a common auxiliary subunit of NDF and EGF receptors: implications for breast cancer. *EMBO J* 1996; 15: 254-64.

8. Sliwkowski MX, Schaefer G, Akita RW i wsp. Coexpression of erbB2 and erbB3 proteins reconstitutes a high affinity receptor for heregulin. *J Biol Chem* 1994; 269: 14661-5.
9. Szöllösi J, Balazs M, Feuerstein BG i wsp. erbB-2 (HER2/neu) gene copy number, p185<sup>HER-2</sup> overexpression, and its intratumor heterogeneity in human breast cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 5400-7.
10. Lemoine NR, Staddon S, Dickson C i wsp. Absence of activating transmembrane mutations in the c-erbB-2 proto-oncogene in human breast cancer. *Oncogene* 1990; 5: 237-9.
11. Kraus MH, Popescu NC, Amsbaugh SC, King CR. Overexpression of the EGF receptor-related proto-oncogene erbB-2 in human mammary tumor cell lines by different molecular mechanisms. *EMBO J* 1987; 6: 605-10.
12. Kameda T, Yasui W, Yoshida K i wsp. Expression of ERBB2 in human gastric carcinomas: relationship between p185<sup>HER2</sup> expression and the gene amplification. *Cancer Res* 1990; 50: 8002-9.
13. Borg A, Baldetorp B, Ferno M i wsp. ErbB2 amplification in breast cancer with a high rate proliferation. *Oncogene* 1991; 6: 137-43.
14. Hynes NE, Stern DF. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochem Biophys Acta Rev Cancer* 1994; 1198: 165-84.
15. Slamon D, Godolphin W, Jones LA i wsp. Studies of the Her-2 neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-12.
16. Sharma A, Pratap M, Sawhey VM i wsp. Frequent amplification of c-erbB2 (HER-2/neu) oncogene in cervical carcinoma as detected by non-fluorescence *in situ* hybridization technique on paraffin sections. *Oncology* 1999; 56: 83-7.
17. Kim YC, Park KO, Kern JA i wsp. The interactive effect of ras, HER2, p53 and bcl-2 expression in predicting the survival of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 1998; 22: 181-90.
18. Weiner DB, Nordberg J, Robinson R i wsp. Expression of the neu gene-encoded protein (P185neu) in human non-small cell carcinomas of the lung. *Cancer Res* 1990; 50: 421-25.
19. Lin JT, Wu MS, Shun CT i wsp. Occurrence of microsatellite instability in gastric carcinoma is associated with enhanced expression of erbB-2 oncoprotein. *Cancer Res* 1995; 55: 1428-30.
20. D'Emilia J, Bulovas K, D'Ercole K i wsp. Expression of the c-erbB-2 gene product (p185) at different stages of neoplastic progression in the colon. *Oncogene* 1989; 4: 1233-9.
21. Duda RB, Cundiff D, August CZ i wsp. Growth factor receptor and related oncogene determination in mesenchymal tumors. *Cancer* 1993; 71: 3526-30.
22. Herrera GA. C-erb b-2 amplification in cystic renal disease. *Kidney Int* 1991; 40: 509-13.
23. Sato K, Moriyama M, Mori S i wsp. An immunohistologic evaluation of c-erbB-2 gene product in patients with urinary bladder carcinoma. *Cancer* 1992; 70: 2493-9.
24. Beckhardt RN, Kiyokawa N, Xi L i wsp. Her-2/neu oncogene characterization in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 121: 1265-70.
25. Hollstein MC, Smits AM, Gallana C i wsp. Amplification of the epidermal growth factor receptor gene, but no evidence of ras mutations in primary esophageal squamous cancer. *Cancer Res* 1998; 48: 5119-23.
26. Lei S, Appert HE, Nakata B i wsp. Overexpression of HER 2/neu oncogene in pancreatic cancer correlates with shortened survival. *Int J Pancreatol* 1995; 17: 15-21.
27. Press MF, Pike MC, Hung G i wsp. Amplification and overexpression of HER-2/neu in carcinomas of salivary gland; correlation with poor prognosis. *Cancer Res* 1994; 54: 5675-82.
28. Aasland R, Lillehaug JR, Male R i wsp. Expression of oncogenes in thyroid tumors: co-expression of c-erbB/neu and c-erbB. *Br J Cancer* 1988; 57: 358-63.
29. Arai Y, Yoshiki T, Yoshida O i wsp. C-erbB-2 oncoprotein: a potential biomarker of advanced prostate cancer. *Prostate* 1997; 30: 195-201.
30. Jankowski J, Coghill G, Hopwood D i wsp. Oncogenes and onco-suppressor gene in adenocarcinoma of the oesophagus. *Gut* 1992; 33: 1033-8.
31. Riviere A, Becker J, Loning T. Comparative investigation of c-erbB2/neu expression in head and neck tumors and mammary cancer. *Cancer* 1991; 67: 2142-9.
32. van de Vijver MJ, Peterse JL, Mooi WJ i wsp. Neu-protein overexpression in breast cancer. Association with comedo-type ductal carcinoma and limited prognostic value in stage II breast cancer *N Engl J Med*. 1988; 319: 1239-45.
33. Mitchel SM, Press MF. The role of immunohistochemistry and fluorescence *in situ* hybridization for Her-2/neu in assessing the prognosis of breast cancer. *Sem Oncol* 1999; 26: 108-16.
34. Mass RD, Sanders C, Charlene K i wsp. The concordance between the clinical trials assay and fluorescence *in situ* hybridization in the Herceptin pivotal trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 75a.
35. Bankfalvi A, Simon R, BŁrger H i wsp. Caveat in the detection of Her2 status in breast cancer biopsy samples. *Breast Cancer Research and Treatment* 1999; 57: 42.
36. Bartlett JMS, Going JJ, Mallon EA i wsp. IHC vs FISH for assessing HER2 overexpression in breast cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36 (suppl 5): 39a.
37. Buehler H, Evers K, Bangemann N i wsp. Refined HER2/neu diagnosis in breast cancer by consecutive immunohistochemistry and FISH. *Breast Cancer Research and Treatment* 2000; 64: 56.
38. Codony-Servat J, Albanell J, Lopez-Talavera JC i wsp. Clavage of the HER2 ectodomain is a pervanadate-activable process that is inhibited by the tissue inhibitor of metalloproteases-1 in breast cancer cells. *Cancer Res* 1999; 59: 1196-201.
39. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG i wsp. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the Her-2/neu oncogene. *Science*. 1987; 235: 177-82.
40. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H i wsp. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 4332-7.
41. Paik S, Hazan R, Fisher ER i wsp. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in breast cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 103-12.
42. Rilke F, Colnaghi MI, Cascinelli N i wsp. Prognostic significance of HER-2/neu expression in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. *Int J Cancer* 1991; 49: 44-9.
43. Clark GM, McGuire WL. Follow-up study of HER-2/neu amplification in primary breast cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 944-8.
44. Bianchi S, Paglierani M, Zampi G i wsp. Prognostic significance of c-erbB-2 expression in node negative breast cancer. *Br J Cancer* 1993; 67: 625-9.
45. Mehta RR, McDermott JH, Hieken TJ i wsp. Plasma c-erbB-2 levels in breast cancer patients: prognostic significance in predicting response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2409-16.
46. Trock BJ, Yamauchi H, Brozman M i wsp. C-erbB2 as prognostic factor in breast cancer (BC): a meta-analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 97a.
47. Pietras RJ, Arboleda J, Reese DM i wsp. HER-2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormone-independent growth in human breast cancer cells. *Oncogene* 1994; 54: 1829-38.
48. Soble MB, Oleske DM, Cobleigh MA. HER-2/c-erbB2 (HER-2) overexpression is a biomarker of tamoxifen resistance in breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 493a.
49. Bianco AR, De Laurentis M, Carlomango C i wsp. Her-2 overexpression predicts adjuvant tamoxifen failure for early breast cancer: complete data at 20 year of the Naples GUN randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 75a.
50. Muss H, Berry D, Thor A i wsp. Lack of interaction of tamoxifen (T) use and ErbB-2/HER-2/neu (H) expression in CALGB 8541: a randomized adjuvant trial of three different doses of cyclophosphamide, doxorubicin and fluorouracil (CAF) in node-positive primary breast cancer (BC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 68a.
51. Elledge RM, Green S, Ciocca D i wsp. HER-2 expression and response to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Clin Cancer Res*. 1998; 4: 7-12.
52. Ravdin PM. Should Her-2 status be routinely measured for all breast cancer patients? *Sem Oncol* 1999; 26: 117-123.
53. Leitzel K, Teramoto Y, Konrad K i wsp. Elevated serum c-erbB-2 antigen levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1129-35.
54. Ali SM, Leitzel KE, Chinchilli V i wsp. Elevated serum HER-2/neu predicts resistance to megestrol but not to an aromatase inhibitor. *Breast Cancer Research and Treatment* 1999; 57: 62.
55. Muss HB, Thor AD, Berry DA i wsp. C-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med*. 1994; 330: 1260-6.
56. Petit T, Ghassia J, Rodier J i wsp. Relationship between erbB-2 status and neoadjuvant chemotherapy response is dependent on anthracycline dose intensity. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 96a.
57. Ravdin PM, Green S, Albain V i wsp. Initial report of the SWOG biological correlative study of c-erbB-2 expression as a predictor of outcome in a trial comparing adjuvant CAF T with tamoxifen (T) alone. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 97a.
58. Paik S, Bryant J, Park C i wsp. ErbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1361-70.
59. Rozan S, Vincent-Salomon A, Zafrani B i wsp. No significant predictive value of c-erbB-2 or p53 expression regarding sensitivity to primary chemotherapy or radiotherapy in breast cancer. *Int J Cancer* 1998; 79: 27-33.

60. Untch M., Thomssen C, Kahlert D i wsp. Lack of c-erbB-2 overexpression predicts better response to dose intensification of anthracycline-based chemotherapy in high-risk breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 1998; abst. 110a.
61. Clahsen PC, Van de Velde CJ, Duval C i wsp. p 53 protein accumulation and response to adjuvant chemotherapy in premenopausal women with node-negative early breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 470-9.
62. Allred DC, Clark GM, Tandon AK i wsp. Her-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. *J Clin Oncol* 1992 b; 10; 599-605.
63. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch KN i wsp. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1049-56.
64. Giai M., Roagna R, Ponzzone R i wsp. Prognostic et predictive relevance of c-erbB-2 and ras expression in node-positive and negative breast cancer. *Anticancer Res* 1994; 14: 1441-50.
65. Menard S, Valagussa S, Pilotti E i wsp. Benefit of CMF treatment in lymph-node positive breast cancer overexpressing HER-2. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 69a.
66. Faló C, Moreno A, Lloveras B, i wsp. Can Her-2/neu select patients to primary CMF? *Breast Cancer Research and Treatment* 2000; 64: 76.
67. Petruzelka LB, Pribylowa O, Vedralova J i wsp. C-erbB2 overexpressing and treatment outcome in randomized trial comparing adjuvant CMF and AC equitoxic regimen in breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 136a.
68. Yu D, Liu B, Tan M i wsp. Overexpression of c-erbB-2/neu in breast cancer cells confers increased resistance to Taxol via mdr-1-independent mechanisms. *Oncogene* 1996; 13: 1359-65.
69. Baselga J, Norton L, Albanell J i wsp. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res* 1998; 58; 2825-31.
70. Seidman AD, Baselga J, Yao TY i wsp. HER-2/neu overexpression and clinical taxane sensitivity: multivariate analysis in patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 104.
71. Van Poznak CH, Tan L, Panageas KS i wsp. Biomarkers and clinical sensitivity to single agent taxane therapy for metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 46a.
72. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S i wsp. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344; 783-792.
73. Gianni L, Capri G, Mezzelani A i wsp. HER-2/neu (HER2) amplification and response to doxorubicin/paclitaxel (AT) in women with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1997; 16: 139a.
74. Colomer R, Montere S, Lluh A i wsp. Circulating HER-2/neu predicts resistance to Taxol/Adriamycin in metastatic breast carcinoma: preliminary results of a multicentric prospective study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 140 a.
75. Colomer R, Llombart A, Lluh A i wsp. Biweekly paclitaxel and gemcitabine in advanced breast cancer. Phase II trial and predictive value of Her 2 extracellular domain (ECD). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 97a.
76. Petit AM, Rak J, Hung MC i wsp. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and erbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am J Pathol* 1997; 151: 1523-30.
77. Pegram MD, Slamon DJ. Combination therapy with trastuzumab (Herceptin) and cisplatin for chemoresistant metastatic breast cancer: evidence for receptor-enhanced chemosensitivity. *Semin Oncol* 1999; 26, suppl.12: 89-95.
78. Pegram M, Hsu S, Lewis G i wsp. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene* 1999; 18: 2241-2251.
79. Konecny G, Pegram MD, Beryt M i wsp. Therapeutic advantage of chemotherapy drugs in combination with Herceptin against human breast cancer cells with HER-2/neu overexpression. *Breast Cancer Research and Treatment* 1999; 57: 114
80. Nagourney RA, Evans SS, Chow C i wsp. Trastuzumab (Herceptin) enhancement of cytotoxic drug activity in human tumor primary cultures. *Breast Cancer Research and Treatment* 1999; 57: 116
81. Witters LM, Santala SM, Leitzel KE i wsp. Decreased response to paclitaxel versus docetaxel in a HER-2/neu transfected cell line. *Breast Cancer Research and Treatment* 2000; 64: 134.
82. Pegram MD, Liu L, Lloyd M i wsp. Exisulind inhibits cell growth, induces apoptosis, and has synergy with Herceptin and Taxotere in breast cancer cells. *Breast Cancer Research and Treatment* 2000; 64: 95.
83. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J i wsp. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p 185 Her-2 monoclonal antibody in patients with HER-2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 737-44.
84. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF i wsp. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p 185 HER 2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER 2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998; 8: 2659-71.
85. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D i wsp. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 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.
86. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D i wsp. First-line, non-hormonal, treatment of women with Her-2 overexpressing metastatic breast cancer with Herceptin (trastuzumab, humanized anti-HER 2 antibody). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 71a.
87. Pegram MD, Slamon DJ. Combination therapy with trastuzumab and cisplatin for chemoresistant metastatic breast cancer: evidence for receptor-enhanced chemosensitivity. *Semin Oncol*; 26 (suppl 12): 89-95.
88. Yeung K, Gupta R, Haidak D i wsp. Weekly (W) Herceptin (H) and one hour Taxol (T) infusion (WHT) regimen for human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) overexpressed (+) metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 142 a (abst.).
89. Uber KA, Nicholson BP, Thor AD i wsp. A phase II trial of weekly docetaxel and Herceptin as first- or second-line treatment in HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 50b.
90. Chollet P, Moreau L, Mouret-Reynier M. i wsp. Addition of Herceptin to Taxol for over-expressing advanced breast cancer. Best results in skin metastasis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 68 b.
91. Pieńkowski T, Fumoleau P, Eiermann W i wsp. Taxotere, Cisplatin and Herceptin in first-line HER2 positive metastatic breast cancer, a II phase pilot study by the Breast Cancer International Research Group (BCIRG 101). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 70 b, Pieńkowski T – dane niepublikowane.
92. Burstein HJ, Kuter I, Richardson PG i wsp. Herceptin and vinorelbine for HER-2-positive metastatic breast cancer: A phase II study. *Eur J Cancer* 2000; 36: 54.
93. Bangemann N, Kuhle A, Willrodt RG i wsp. Treatment of HER2 overexpressing metastatic breast cancer (MBC) with trastuzumab (Herceptin) and chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment* 2000; 64; 123.

Otrzymano: 2 marca 2001 r.

Przyjęto do druku: 25 maja 2001 r.