

Cel: Celem pracy była ocena tolerancji i skuteczności zastosowania trastuzumabu z winorelbina u chorych na uogólnionego raka piersi leczonych w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii w Warszawie.

Materiał i metody: Od stycznia 2003 do grudnia 2007 r. leczenie trastuzumabem w skojarzeniu z winorelbina rozpoczęło 175 pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi. U wszystkich chorych potwierdzono nadmierną ekspresję receptora HER2. Obserwację prowadzono do końca 2008 r. Winorelbina podawano dożylnie w dawce 25 mg/m² ($n = 137$) lub 30 mg/m² ($n = 24$) co tydzień. Trastuzumab stosowano w dawce nasycającej 4 mg/kg m.c., a następnie podtrzymującej 2 mg/kg m.c. w rytmie cotygodniowym. Po zaprzestaniu leczenia skojarzonego podawano trastuzumab w monoterapii. Leczenie prowadzono do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności leczenia.

Wyniki: W obserwowanej grupie objektywnej odpowiedzi (ORR) uzyskało 59% chorych ($n = 106$), a korzyść kliniczną (CB) odniosło 78% ($n = 137$) pacjentek. Mediana czasu całkowitego przeżycia (mOS) wyniosła 95 tyg. Progresję choroby stwierdzono w 158 przypadkach, a mediana czasu do progresji (TTP) wyniosła 27 tyg. W analizie statystycznej wykazano zależność czasu do progresji od liczby przerzutów, liczby przebytych rzutów leczenia paliatywnego oraz kolejności skojarzenia winorelbiny z trastuzumabem.

Wnioski: Leczenie trastuzumabem w skojarzeniu z winorelbina jest skuteczne w terapii uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 (ORR 59%, CB 78%, mTTP 27 tyg.). W analizowanej grupie chorych wykazano wyższą skuteczność leczenia w pierwszym rzucie u pacjentek o mniejszym zaawansowaniu nowotworu. Toksyczność leczenia była akceptowalna.

Słowa kluczowe: uogólniony rak piersi, nadmierna ekspresja HER2, trastuzumab, winorelbina.

Zastosowanie winorelbiny w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu uogólnionego raka piersi

Vinorelbine with trastuzumab in the treatment of metastatic breast cancer

Iwona Głogowska¹, Roman Dubiański¹, Renata Sienkiewicz-Kozłowska¹, Magdalena Murawska², Tadeusz Pieńkowski¹

¹Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Biuro Badań Klinicznych i Biostatystyki, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Mimo znaczących osiągnięć we wczesnym wykrywaniu oraz leczeniu, rak piersi nadal stanowi poważne wyzwanie dla onkologów, będąc główną przyczyną zgonów u kobiet z nowotworami złośliwymi [1]. Około 20–25% populacji chorych z rakiem piersi wykazuje nadmierną ekspresję receptora HER2 na komórkach raka, co wiąże się z większym ryzykiem nawrotu oraz krótszym czasem przeżycia całkowitego [2–5]. Wprowadzenie do leczenia uogólnionego raka piersi trastuzumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko zewnątrzkomórkowej domenie receptora HER2, znacząco poprawiło wyniki leczenia w tej grupie chorych [6, 7].

W porównaniu z samą chemioterapią, terapia skojarzona z zastosowaniem trastuzumabu i cytostatyku istotnie poprawia odsetki odpowiedzi, wydłuża medianę czasu do progresji oraz przeżycie całkowite [7–10]. W badaniach II i III fazy wykazano skuteczność działania trastuzumabu w połączeniu z taksanami [7, 11–13], winorelbina [14–19], solami platyny [20] oraz innymi substancjami. Nie wykazano dotychczas wyższości żadnego z cytostatyków nad innymi, co stanowi podstawę do dalszych badań nad aktywnością oraz profilem bezpieczeństwa leków stosowanych w terapii skojarzonej uogólnionego raka piersi wykazującego nadmierną ekspresję receptora HER2. Jednym z cytostatyków wykazujących działanie synergistyczne z trastuzumabem jest winorelbina, pochodna barwinka hamująca polimeryzację tubuliny i tym samym zatrzymująca mitozę w fazie G2-M. Synergistyczne działanie winorelbiny oraz trastuzumabu wykazano w badaniach *in vitro* oraz badaniach klinicznych [14–19]. Ocena skuteczności i tolerancji leczenia skojarzonego wyżej wymienionymi lekami była przedmiotem poniższej analizy.

Materiał i metody

W pracy zaprezentowano wyniki analizy retrospektywnej obejmującej materiał z Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej CO-I w Warszawie, mającej na celu ocenę skuteczności oraz tolerancji leczenia winorelbina w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentek chorych na uogólnionego raka piersi. Pierwszoplanowym celem analizy była ocena długości czasu do progresji (TTP) w ocenianej grupie chorych, a także ocena długości czasu do progresji w zależności od wybranych zmiennych: liczby przerzutów, lokalizacji przerzutów, liczby rzutów przebytego leczenia paliatywnego, kolejności skojarzenia winorelbiny z trastuzumabem, wieku chorych oraz stanu receptorów steroidowych w komórkach raka. Oceniono także odpowiedź na zastosowane leczenie oraz długość przeżycia całkowitego. Odrębnym celem analizy była ocena tolerancji leczenia wg skali NCICTC.

Aims: The purpose of this retrospective study was to evaluate the efficacy and safety of vinorelbine and trastuzumab combination chemotherapy in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer.

Material and methods: From January 2003 to December 2007, 175 patients with locally advanced or metastatic breast cancer started receiving combination therapy with vinorelbine plus trastuzumab. Overexpression of HER2 receptor was confirmed in all patients. Vinorelbine was administered weekly in a dose of 25 mg/m² (*n* = 137) or 30 mg/m² (*n* = 24), and trastuzumab in a loading dose 4 mg/kg, and then 2 mg/kg weekly. After combined treatment with vinorelbine trastuzumab was given in monotherapy to disease progression or unacceptable toxicity.

Results: The overall response rate (ORR) was 59% (*n* = 106) and 78% (*n* = 137) of patients obtaining clinical benefit. Median overall survival (mOS) was 95 weeks. Progression of the disease was observed in 158 cases and median time to progression (mTTP) was 27 weeks. There was a statistically significant correlation between mTTP and number of metastases, number of previous lines of palliative treatment and number of previous combinations of trastuzumab with cytostatic agents.

Conclusions: Trastuzumab in combination with vinorelbine is an effective and generally well-tolerated regimen in the treatment of metastatic breast cancer with overexpression of HER2 receptor (ORR 59%, CB 78%, mTTP 27 weeks), especially in the first line treatment of less advanced cancer.

Key words: metastatic breast cancer, HER2 overexpression, trastuzumab, vinorelbine.

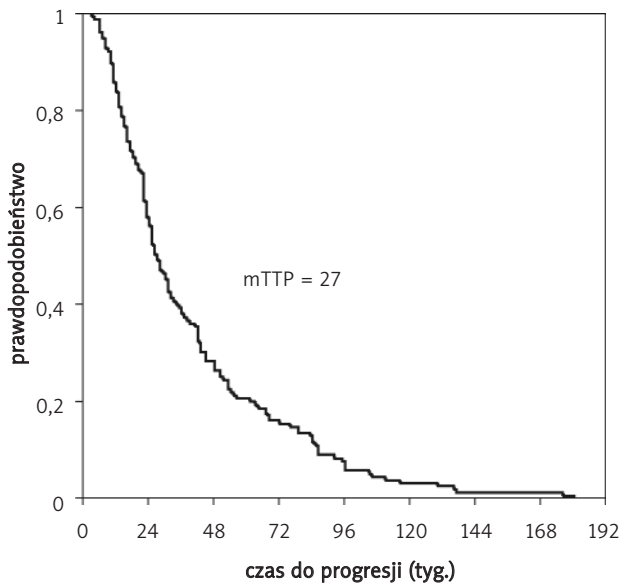
Do badania włączono 175 pacjentek, u których między styczniem 2003 a grudniem 2007 r. rozpoczęto leczenie skojarzone winorelbina z trastuzumabem z powodu uogólnionego raka piersi. Obserwację prowadzono do końca 2008 r. Średnia długość czasu obserwacji wyniosła 71 tyg. (zakres: 6–238 tyg.).

Mediana wieku chorych wyniosła 53 lata (zakres 30–78 lat). U wszystkich pacjentek potwierdzono nadmierną ekspresję receptora HER2 w komórkach raka: u większości, tj. 154 (88%) – w badaniu metodą immunohistochemiczną, u 21 (12%) – stwierdzono amplifikację genu *HER2* badaniem FISH. Ze względu na lokalizację przerzutów pacjentki podzielono na 3 grupy: z izolowanymi przerzutami do kości (*n* = 6; 3,4%), z izolowanym zajęciem tkanek miękkich (*n* = 38; 21,7%) oraz z obecnością przerzutów w narządach mięsnych (*n* = 124; 71%). U pozostałych chorych (*n* = 7; 4%) stwierdzono zmiany przerzutowe zarówno w tkankach miękkich, jak i kościach. U 87 chorych, co stanowi 50% grupy, potwierdzono brak obu receptorów steroidowych ER i PgR w komórkach raka. Rozkład stanu receptorów steroidowych w grupie przedstawiono w tab. 1. Pierwotne leczenie radykalne zastosowano u 139 chorych (79%), natomiast u 36 pacjentek (21%) rozpoznano pierwotnie raka w IV stopniu zaawansowania. 61 pacjentek (35%) nie było wcześniej leczonych z powodu uogólnionego raka piersi. Wśród tych, które otrzymywały już chemioterapię paliatywną (*n* = 105; 60%), zdecydowana większość (*n* = 77; 44%) otrzymała jeden rzut leczenia. Winorelbina była pierwszym cytostatykiem kojarzonym z trastuzumabem dla 90% (*n* = 157) pacjentek. Charakterystykę chorych przedstawiono w tab. 1.

Tabela 1. Charakterystyka chorych

Table 1. Patient characteristics

Wiek	Mediana = 53, zakres: 30–78
< 50. roku życia	<i>n</i> = 58 (33%)
≥ 50. roku życia	<i>n</i> = 117 (67%)
Lokalizacja przerzutów:	Liczba miejsc przerzutów:
tkanki miękkie <i>n</i> = 38	1 <i>n</i> = 42 (24%)
kości <i>n</i> = 6	2 <i>n</i> = 74 (42%)
narządy mięsne <i>n</i> = 124	≥3 <i>n</i> = 59 (34%)
Receptory steroidowe:	
ER+ PGR+	<i>n</i> = 46 (26%)
ER– PGR–	<i>n</i> = 87 (50%)
ER+ albo PGR+	<i>n</i> = 42 (24%)
Stopień ekspresji HER2:	
nadmierna ekspresja	<i>n</i> = 175
IHC (3+)	<i>n</i> = 154 (88%)
FISH (+)	<i>n</i> = 21 (12%)
Pierwotnie leczenie radykalne:	<i>n</i> = 139 (79%)
Pierwotnie IV stopień zaawansowania:	<i>n</i> = 36 (21%)
Leczenie paliatywne:	
nieleczone	<i>n</i> = 61 (35%)
rzut 1	<i>n</i> = 51 (29%)
rzut ≥ 2	<i>n</i> = 63 (36%)
Przebyta chemioterapia paliatywna:	<i>n</i> = 105 (60%)
liczba: 1	<i>n</i> = 77
2	<i>n</i> = 19
≥ 3	<i>n</i> = 9
Przebyta hormonoterapia paliatywna:	<i>n</i> = 50 (29%)
Skojarzenie z trastuzumabem:	
1	<i>n</i> = 157 (90%)
2	<i>n</i> = 12 (7%)
3	<i>n</i> = 1 (0,6%)
4	<i>n</i> = 5 (3%)



Ryc. 1. Czas do progresji
Fig. 1. Time to progression

Leczenie prowadzono według schematu: trastuzumab w dawce nasycającej 4 mg/kg m.c., a następnie w dawce podtrzymującej 2 mg/kg m.c. co tydzień, winorelbina w postaci dożylniej, w dawce cotygodniowej 30 mg/m² ($n = 24$; 14%), 25 mg/m² ($n = 137$; 78%) lub niższej (20 lub 15 mg/m²) w przypadku pacjentek z zajęciem szpiku kostnego lub z obniżonymi parametrami morfologii krwi spowodowanymi wcześniejszym leczeniem paliatywnym ($n = 14$; 8%). W przypadku wystąpienia istotnych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem winorelbiny bądź w przypadku jej długiego stosowania (12 miesięcy) kontynuowano terapię trastuzumabem w monoterapii do momentu wystąpienia progresji.

Długość czasu do progresji analizowano jednoczynnikowo i wieloczynnikowo przy użyciu modelu Coksa i testu log rank. Dla czynników istotnych statystycznie sporządzono krzywe metodą Kaplana-Meiera.

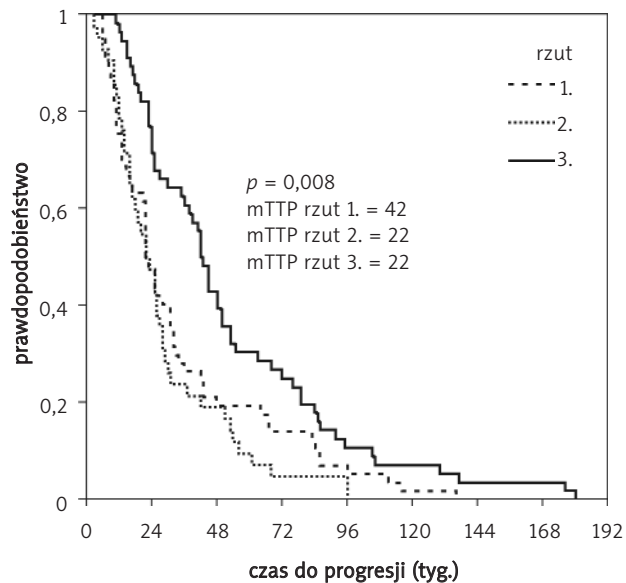
Przyjęto poziom istotności dla pojedynczych testów równy 0,05. Z wieloczynnikowego modelu Coksa usuwano poszczególne zmienne metodą eliminacji krokowej, jeśli wartość p dla danego czynnika przekroczyła 0,1. Dla finałowego modelu zweryfikowano założenie o proporcjonalności ryzyka przy użyciu reszt Schonefelda.

Pod uwagę wzięto czynniki: wiek (kategoryzowany na 50), stan receptorów steroidowych ER i PgR, lokalizację przerzutów, liczbę miejsc przerzutowania, rzut leczenia paliatywnego oraz kolejność skojarzenia winorelbiny z trastuzumabem.

W finałowym modelu wieloczynnikowym pozostały zmienne: rzut (2 vs inne) ($n = 0,031$), liczba przerzutów (3 vs inne) ($p < 0,001$) oraz skojarzenie trastuzumab–winorelbina (> 1 vs 1) ($p = 0,040$).

Wyniki

W okresie obserwacji przedstawianej analizy progresję zanotowano u 158 pacjentek (90%), potwierdzono 94 zgo-



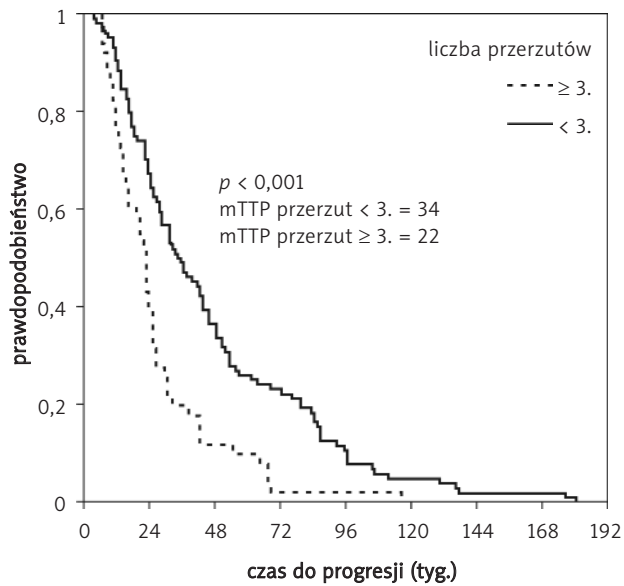
Ryc. 2. Zależność czasu do progresji od rzutu leczenia uogólnionego raka piersi

Fig. 2. Correlation between time to progression and number of previous lines of treatment for metastatic breast cancer

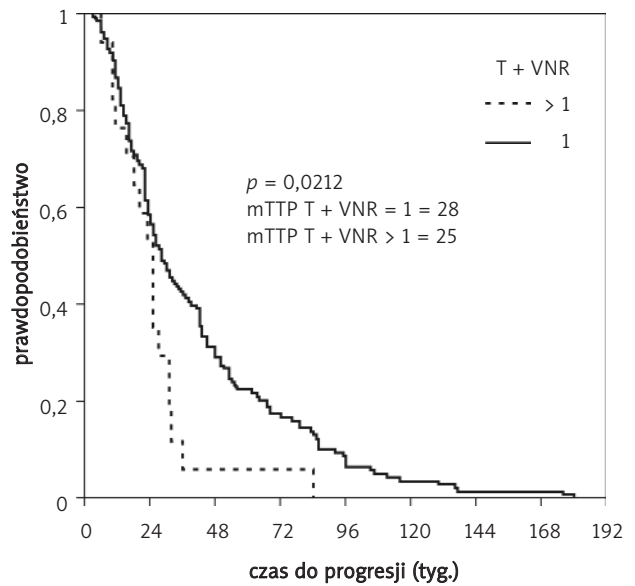
ny (54%). Połowa pacjentek ($n = 87$) po zakończeniu leczenia skojarzonego trastuzumabem z winorelbina kontynuowała leczenie trastuzumabem w monoterapii do czasu wystąpienia progresji. Mediana długości czasu do progresji wyniosła 27 tyg. (zakres 3–209) (ryc. 1), natomiast długość czasu leczenia skojarzonego trastuzumabem z winorelbina – 25 tyg. – nie różniła się znacząco od mediany czasu do progresji. W przeprowadzonej analizie jednoczynnikowej wykazano zależność długości czasu do progresji (TTP) od: liczby przebytych rzutów leczenia (mediana mTTP 42 tyg. dla 1. rzutu vs 22 tyg. dla rzutu 2. i kolejnych; $p = 0,008$) (ryc. 2), liczby przerzutów (mTTP 34 tyg. u pacjentek z mniej niż 3 miejscami przerzutowymi wobec 22 tyg. u pacjentek z co najmniej 3 lokalizacjami przerzutów; $p < 0,001$) (ryc. 3), kolejności skojarzenia winorelbiny z trastuzumabem (mTTP 28 tyg. dla pacjentek, dla których winorelbina była pierwszym cytostatykiem podawanym z trastuzumabem, wobec 25 tyg. dla pacjentek, które wcześniej otrzymywały trastuzumab z innymi chemioterapeutykami; $p = 0,02$) (ryc. 4.) oraz obecności przerzutów w narządach mięsaszowych (mTTP 25 tyg. dla pacjentek z zajęciem narządów mięsaszowych wobec 41 tyg. dla pacjentek bez przerzutów w narządach mięsaszowych; $p = 0,03$) (ryc. 5.). Ostatnia zależność nie potwierdziła się w dokonanej analizie wieloczynnikowej. W finałowym modelu wieloczynnikowym pozostały zmienne: rzut (2 vs inne) ($p = 0,031$), liczba przerzutów (3 vs inne) ($p < 0,001$) oraz skojarzenie trastuzumab–winorelbina (> 1 vs 1) ($p = 0,040$) (tab. 2.).

Nie wykazano również wpływu wieku pacjentek oraz stanu receptorów steroidowych na długość czasu do progresji.

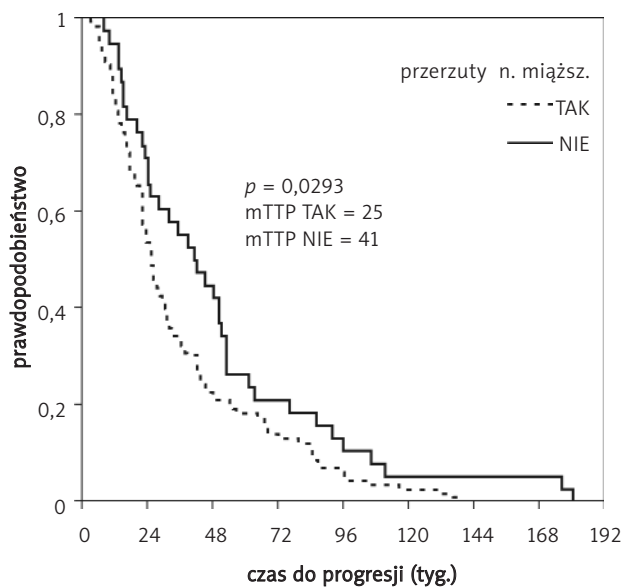
Odsetek odpowiedzi całkowitej (ORR) wyniósł w badanej grupie 59% ($n = 106$), z czego całkowitą remisję zmian (CR) stwierdzono u 31 pacjentek (17%), a remisję częściową u 75 pacjentek (42%) (ryc. 1). Korzyść kliniczną (CB) z zastosowanego leczenia odniosło 137 pacjentek (78%) (ryc. 6.). Ponad-



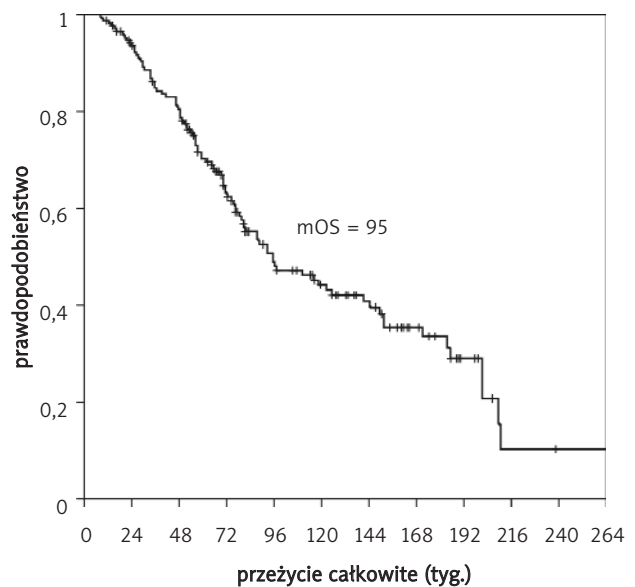
Ryc. 3. Zależność czasu do progresji od liczby przerzutów
Fig. 3. Correlation between time to progression and number of metastases



Ryc. 4. Zależność czasu do progresji od kolejności skojarzenia winorelbiny z trastuzumabem
Fig. 4. Correlation between time to progression and sequence of combination of vinorelbine with trastuzumab



Ryc. 5. Zależność czasu do progresji od obecności przerzutów w narządach miąższowych
Fig. 5. Correlation between time to progression and presence of visceral metastases



Ryc. 6. Przeżycie całkowite
Fig. 6. Overall survival

to u 31 chorych stwierdzono stabilizację choroby (SD), trwającą minimum 24 tyg. Długość czasu przeżycia całkowitego (mOS) w obserwowanej grupie wyniosła średnio 95 tyg. (ryc. 6).

W obserwowanej grupie chorych najczęstszym działaniem niepożądanym stosowanego leczenia była neutropenia, która wystąpiła przynajmniej 1 raz u 148 pacjentek (85%) i była najczęstszą przyczyną odroczeń leczenia oraz redukcji dawki winorelbiny. Na 4901 cykli leczenia odroczone podanie winorelbiny z następową redukcją dawki z 30 mg/m² do 25 mg/m² lub z 25 mg/m² do 20 mg/m²

w 760 cyklach, co stanowi 15,3% wszystkich podań. Jednocześnie kontynuowano podawanie trastuzumabu bez odroczeń. Rozkład w zależności od nasilenia neutropenii był następujący: 376 przypadków neutropenii w stopniu 2. (10% wszystkich cykli winorelbiny), 158 w stopniu 3. (4,3%) i 36 przypadków neutropenii w stopniu 4. (1%). Neutropenie były w zdecydowanej większości przypadków bezobjawowe, jedynie u 5 pacjentek (3%) wystąpiła gorączka neutropeniczna. Innym stosunkowo częstym, bo występującym przynajmniej raz u 76 pacjentek (46%), działaniem niepożądanym były infekcje, najczęściej pod postacią zapalenia

górnym dróg oddechowych, rzadziej zapalenia dróg moczowych (dokładne dane przedstawiono w tab. 2.). U jednej pacjentki (0,6%) nastąpił zgon z powodu posocznicy, która wystąpiła po 22. tyg. leczenia. Poza tym u nielicznych chorych występowały także (według częstości występowania): zapalenie błon śluzowych ($n = 24$), nudności i/lub wymioty ($n = 18$), niedokrwistość ($n = 16$), osłabienie ($n = 12$), polineuropatia ($n = 11$) i trombocytopenia ($n = 7$). Kardiotoxyczność w trakcie leczenia trastuzumabem zaobserwowano u 12 pacjentek (7%), przy czym tylko w jednym przypadku doszło do objawowego spadku LVEF do 38% i w konsekwencji do odstawienia na 3 miesiące trastuzumabu i leczenia zastoinowej niewydolności krążenia. W pozostałych przypadkach doszło do bezobjawowego obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca z czasowym odstawieniem trastuzumabu bądź do odroczenia 1 kursu ze względu na zaburzenia rytmu serca (tachyarytmie w stopniu 1) lub bóle stenokardialne.

Szczegółowy wykaz zaobserwowanych działań niepożądanych przedstawiono w tab. 3. Ogólnie odroczenie leczenia winorelbina z powodu toksyczności miało miejsce minimum 1 raz (średnio 6) u 165 chorych (94%), natomiast redukcja dawki winorelbiny nastąpiła u 97 pacjentek (55,4%), najczęściej ($n = 68$) z dawki 25 do 20 mg/m².

Wnioski

Leczenie skojarzone trastuzumabu z winorelbina chorych na uogólnionego raka piersi z potwierdzoną nadmierną ekspresją receptora HER2 w komórkach raka okazało się skuteczne w analizowanej grupie chorych (ORR 59%, CB 78%). Mediana długości czasu do progresji wyniosła 27 tyg., niezależnie od zaawansowania procesu i rzutu leczenia, co jest satysfakcjonującym wynikiem w grupie chorych z nadekspresją HER2 i uogólnieniem procesu nowotworowego. Dużo lepsze wyniki uzyskano u chorych, u których leczenie to było I rzutem leczenia systemowego z powodu przerzutów (mTTP 42 tyg.) i II skojarzeniem trastuzumabu z winorelbina (mTTP 28 tyg.) oraz o mniejszym zaawansowaniu nowotworu (mTTP 34 tyg. dla mniej niż 3 lokalizacji przerzutowania). Wyniki te potwierdzono zarówno w analizie jednoczynnikowej, jak i wieloczynnikowej, uzyskując znamienność statystyczną. Mediana długości czasu przeżycia wyniosła 95 tyg.

Oceniano także tolerancję. Najczęstszym powikłaniem hematologicznym była bezobjawowa neutropenia (85% przypadków), której wynikiem było odroczenie podania winorelbiny, oraz w przypadku nawracających neutropenii redukcja dawki. Pozostałe toksyczności hematologiczne występowały u mniej niż 10% chorych i w większości nie stanowiły przyczyny zmiany rytmu leczenia bądź dawkowania winorelbiny. Zarówno częstość, jak i nasilenie objawów ubocznych pozahematologicznych, w tym kardiologicznych, była akceptowalna i nie odbiegała od standardowych, przewidywanych toksyczności chemioterapii z zastosowaniem winorelbiny i trastuzumabu.

Częstość występowania neutropenii jako objawu istotnie wpływającego na intensywność leczenia pozwala rekomendować do leczenia skojarzonego z trastuzumabem dawkę winorelbiny równą 25 mg/m², a także także rozważać zmianę rytmu podawania leku z cotygodniowego na podawanie w dniach 1., 8. co 21 dni lub w dniach 1., 8., 15. co 28 dni.

Tabela 2. Analiza wieloczynnikowa

Table 2. Multifactorial analysis

Czynnik	HR	P	95% CI
rzut 2.	1,49	0,03	1,04–2,16
przerzuty ≥ 3	2,02	0,00	1,42–2,88
trastuzumab + VNR > 1	1,74	0,04	1,03–2,97

Tabela 3. Działania niepożądane (wg kryteriów CTCAE w. 3.0)

Table 3. Summary of adverse events (according to CTCAE v. 3.0)

Neutropenia:	$n = 148$ (85%)
stopień 2.	$n = 102$
stopień 3.	$n = 92$
stopień 4.	$n = 32$
Niedokrwistość:	$n = 16$ (8%)
stopień 1.	$n = 2$
stopień 2.	$n = 10$
stopień 3.	$n = 6$
Trombocytopenia:	$n = 7$ (4%)
stopień 1.	$n = 4$
stopień 2.	$n = 2$
stopień 3.	$n = 1$
Infekcje:	$n = 76$ (43%)
stopień 1.	$n = 14$
stopień 2.	$n = 59$
stopień 3.	$n = 2$
stopień 4.	$n = 1$
Kardiotoksyczność:	$n = 12$ (7%)
stopień 1.	$n = 10$
stopień 2.	$n = 1$
stopień 3.	$n = 1$
Polineuropatia:	$n = 11$ (6%)
stopień 1.	$n = 8$
stopień 2.	$n = 2$
stopień 3.	$n = 1$
Zapalenie błon śluzowych:	$n = 24$ (14%)
stopień 1.	$n = 16$
stopień 2.	$n = 8$
Nudności/wymioty:	$n = 18$ (10%)
stopień 1.	$n = 14$
stopień 2.	$n = 4$
Ostabienie:	$n = 12$ (7%)
stopień 1.	$n = 10$
stopień 2.	$n = 1$
stopień 3.	$n = 1$

Dyskusja

W badaniach przedklinicznych udowodniono, że istnieje szereg cytostatyków, które wykazują działanie synergistyczne lub addytywne z trastuzumabem [11–20]. Jednym z nich jest winorelbina.

W badaniu klinicznym II fazy oceniającym skuteczność i tolerancję leczenia skojarzonego trastuzumabem z winorelbina u chorych na uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją HER2, przedstawionym przez H. Bursteina [15], wykazano na niewielkiej grupie chorych ($n = 54$) wysoki odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR 68%) oraz medianę

długości czasu do progresji wynoszącą 5,6 miesiąca. Leczenie to było terapią I rzutu z powodu przerzutów w tej grupie chorych. Dawka winorelbiny wynosiła 25 mg/m² z częstotliwością podawania co tydzień. Tolerancja leczenia była dobra, podano bez odroczeń i redukcji dawki 90% zaplanowanych cykli. Obserwowano niski odsetek kardiotoksyczności związanej z trastuzumabem: jeden przypadek w stopniu 2. oraz jeden przypadek w stopniu 3.

W innym badaniu II fazy [17] oceniono 40 kobiet chorych na uogólnionego raka piersi z ekspresją receptora HER2 ocenioną na 3+ (*n* = 22), na 2+ (*n* = 17) bądź amplifikacją genu *Her2* potwierdzoną metodą FISH u jednej chorej. Leczenie trastuzumabem z winorelbina było pierwszym rzutem leczenia z powodu przerzutów. Przyjęto dawkę winorelbiny równą 30 mg/m²/dobę, rytm leczenia co 7 dni. Uzyskano podobne, zachęcające wyniki skuteczności: ORR 78%, mTTP – 72 tyg. Toksyczność hematologiczna pod postacią neutropenii w stopniu 3./4. była przyczyną redukcji dawki winorelbiny w 9% cykli i odroczeń podania cytostatyku w 10% cykli. Nie obserwowano przypadków poważnej kardiotoksyczności, zanotowano 1 przypadek kardiotoksyczności w stopniu 2.

Ciekawe są wyniki badania III fazy z randomizacją porównującego skuteczność i tolerancję skojarzenia trastuzumabu z toksoidem lub winorelbina u chorych w I rzucie leczenia uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2. Do badania włączono 81 chorych, rozkład liczbowy chorych w grupach był równomierny (winorelbina *n* = 41, toksoidy *n* = 40, w tym docetaksel *n* = 24, paklitaksel *n* = 14), podobnie jak rozkład pod względem charakterystyki pacjentek. Dawka winorelbiny – 25 mg/m²/dobę, rytm co 7 dni, dawka docetakselu 35 mg/m²/dobę podawanego w kolejnych tygodniach – 1., 2., 3., 5., 6., 7. w cyklu 8-tygodniowym, paklitakselu – 80 mg/m²/dobę podawanego co 7 dni. Dodatkowo 2 chore leczone były dwoma cytostatykami – paklitaksem i karboplatyną. Wyniki leczenia w obu grupach były podobne. Zaznaczyła się tendencja do poprawy wyników w grupie chorych leczonych trastuzumabem i winorelbina (A) wobec trastuzumabu i toksoidu (B), ale bez znamienności statystycznej wyników. ORR: w grupie A – 51% vs 40% w grupie B, mTTP – odpowiednio 8,5 miesiąca vs 6 miesięcy. W ramieniu A obserwowano większy odsetek toksyczności hematologicznych pod postacią neutropenii i niedokrwistości co skutkowało częstszym odroczeniem podawania cytostatyku (82% vs 60%). Dodać jednak należy, iż grupa badana była mała, nie osiągnięto planowanej liczby chorych w badaniu.

Wyniki naszej analizy są zbieżne z zacytowanymi wynikami literaturowymi. Grupa jest wyraźnie liczniejsza, dzięki czemu wyniki można uznać za reprezentatywne. Jednocześnie, ze względu na retrospektywny charakter analizy, nie mogą być bezpośrednio porównywane z wynikami badań prospektywnych. Należy wziąć pod uwagę, że u większości chorych w naszej grupie (60%) oceniana terapia była podawana w kolejnym rzucie leczenia z powodu przerzutów, co mogło mieć wpływ zarówno na wyniki, jak i nieco gorszą tolerancję hematologiczną. Tym bardziej osiągnięty efekt leczenia jest zachęcający, a terapia godna polecenia.

Skojarzenie trastuzumabu z winorelbina jest atrakcyjnym połączeniem szczególnie w grupie chorych, którzy przebyli leczenie toksoidami o założeniu przedoperacyjnym lub

uzupełniającym albo w przypadkach przeciwwskazań do podawania toksoidów.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii, Warszawa 2008.
2. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-12.
3. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.
4. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells* 1998; 16: 413-28.
5. Seshardi R, Fergair FA, Horsfall DJ, et al. Clinical significance of HER2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1936-42.
6. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 719-26.
7. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
8. Eiermann W. Trastuzumab combined with chemotherapy for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: pivotal trial data. *Ann Oncol* 2001; 12 (Suppl 1): S57-S62.
9. Pegram M, Konecny GE, O'Callaghan C, et al. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 739-49.
10. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2587-95.
11. Marty M, Cognetti F, Maranichi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265-74.
12. Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1800-08.
13. Tedesco KL, Thor AD, Johnson DH, et al. Docetaxel combined with trastuzumab is an active regimen in HER-2 3+ overexpressing and fluorescent in situ hybridization-positive metastatic breast cancer: a multi-institutional phase II trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1071-77.
14. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2722-30.
15. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2889-95.
16. Burstein HJ, Marcom PK, Lambert-Falls R, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab (herceptin; H) and vinorelbine (navelbine; N) as first-line therapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+ MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 53a.
17. Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F, et al. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2 (+) metastatic breast cancer. *Oncologist* 2002; 7: 410-7.
18. Bayo-Calero JL, Mayordomo JJ, Sanchez-Rovira P, et al. A phase II study of weekly vinorelbine and trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8: 264-8.
19. Schilling G, Bruweleit M, Harbeck N, et al. Phase II trial of vinorelbine and trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. A prospective, open label, non-controlled, multicenter phase

II trial (to investigate efficacy and safety of this combination chemotherapy). Invest New Drugs 2009; 27: 166-72.

20. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. J Clin Oncol 1998; 16: 2659-71.

Adres do korespondencji

Roman Dubiański

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Roentgena 5
02-781 Warszawa
e-mail: r.dubianski@hotmail.com