Współczesna Onkologia (2005) vol. 9; 10 (424–428)

Novus ordo seclorum: nowe zastosowania przeciwciał monoklonalnych w raku piersi

„Novus ordo seclorum": new applications of monoclonal antibodies in breast cancer

Renata Duchnowska, Cezary Szczylik

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

Trastuzumab (herceptyna) jest pierwszym rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, łączącym się wybiórczo z receptorem HER2, które znalazło zastosowanie w leczeniu raka piersi. Dotychczas lek ten był stosowany wyłącznie w stadium rozsiewu nowotworu. W trakcie tegorocznego spotkania Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO 2005) zaprezentowano wstępne wyniki trzech dużych badań z losowym doborem chorych, w których trastuzumab stosowano w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu uzupełniającym chorych na raka piersi z ekspresją lub amplifikacją receptora HER2. Dwa z tych badań (NSABP-31 i NCCTG-N9831) przeprowadziły amerykańskie grupy badawcze: *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) i *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG), natomiast trzecie (HERA) miało zasięg światowy i było koordynowane przez *Breast Intergroup* (BIG) w Brukseli. Przedstawione wyniki okazały się zaskakująco korzystne: chore otrzymujące trastuzumab miały ok. 2-krotnie niższe ryzyko niepowodzenia leczenia, a w badaniach amerykańskich – także znamiennie niższe ryzyko zgonu w porównaniu z grupą kontrolną, poddaną wyłącznej chemioterapii. Leczenie było tolerowane dobrze, a jedynym poważniejszym powikłaniem było zwiększone ryzyko powikłań kardiotoksycznych. Podczas tej samej sesji przedstawiono pierwsze badanie III fazy, w którym wykazano znamienne wydłużenie czasu do progresji, związane z dołączeniem do standardowej chemioterapii przeciwciała monoklonalnego hamującego proces angiogenezy nowotworowej – bewacizumabu w leczeniu pierwszego rzutu rozsianego raka piersi. W niniejszej pracy omówiono szczegółowo wyniki tych badań oraz przedyskutowano ich prawdopodobny wpływ na zmianę standardów leczenia raka piersi.

Słowa kluczowe: rak piersi, HER2, trastuzumab, bewacizumab.

A true transformational moment for the breast cancer field occurred in 90 minute session at ASCO... Novus ordo seclorum – powiedział George Sledge podczas prowadzonej przez niego sesji poświęconej zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych u chorych na raka piersi. W polskich realiach ustawicznego braku środków na standardowe metody leczenia, wiązanie przyszłości onkologii z bardzo kosztownym leczeniem celowanym, hamującym wybiórczo mechanizmy wzrostu nowotworów, wydaje się być myśleniem życzeniowym. Na szczęście nie da się zatrzymać postępu i rozwoju myśli ludzkiej, a nad spełnieniem marzeń o pokonaniu choroby nowotworowej pracują w laboratoriach całego świata rzesze naukowców, lekarze klinicyści, a także chorzy, którzy poprzez udział w badaniach klinicznych przyczyniają się do zweryfikowania skuteczności nowych metod leczenia. To właśnie wysiłek wielu ludzi przyczynił się do kolejnego ważnego etapu w rozwoju leczeniu raka piersi, najczęstszego nowotworu u kobiet – zastosowania przeciwciał monoklonalnych. Minęło już prawie 18 lat od opublikowania na łamach *Science* przez Slamona i wsp. fundamentalnej pracy na temat niekorzystnego wpływu rokowniczego amplifikacji genu HER2/neu [1]. Od tego czasu rozpoczęła się era pracy nad lekami skierowanymi wybiórczo przeciwko *produktowi* tego genu, receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu. Trastuzumab (herceptyna) jest pierwszym rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monkolonalnym klasy IgG1 łączącym się wybiórczo z receptorem HER2, które znalazło zastosowanie w praktyce klinicznej. U chorych na rozsianego raka piersi z nadekspresją i/lub amplifikacją receptora HER2, zastosowanie trastuzumabu pozwoliło zwiększyć udział częściowych i całkowitych remisji oraz wydłużyć czas do progresji i czas całkowitego przeżycia. W badaniu III fazy połączenie trastuzumabu z paklitakselem w rozsianym raku piersi zwiększyło udział odpowiedzi na leczenie z 17 do 41 proc., a medianę czasu odpowiedzi – z 4,5 do 10,5 mies. w porównaniu z wyłączną chemioterapią [2]. W tym samym badaniu połączenie trastuzumabu z chemioterapią wg schematu AC (doksorubicyna z cyklofosfamidem) zwiększyło udział odpowiedzi na leczenie z 42 do 56 proc., a medianę czasu trwania odpowiedzi z 6,7 do 9,1 mies., jednak kosztem znacznego nasilenia kardiotoksyczności. Ogółem zastosowanie trastuzumabu związane było z wydłużeniem całkowitego czasu przeżycia o 25 proc. (z 20,3 do 25,1 mies.; $p<0,05$) w porównaniu z wyłączną chemioterapią. Podobną korzyść wykazano również w późniejszym badaniu, w których trastuzumab kojarzono z docetakselem [3]. Te bardzo obiecujące wyniki pozwoliły na zarejestrowanie w wielu krajach trastuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w rozsianym raku piersi z nadekspresją lub/i amplifikacją receptora HER2. Mimo kilkuletniego doświadczenia w stosowaniu trastuzumabu w tej grupie chorych, wiele za-

Trastuzumab (Herceptin) is a recombinant humanized monoclonal IgG1 antibody inhibiting selectively HER2 receptor in tumour cells, that has found a clinical application in breast cancer treatment. Until recently, this compound has been used exclusively in advanced breast cancer patients. During the 2005 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) preliminary results of three large randomized studies were presented in which trastuzumab in combination with chemotherapy was administered in the adjuvant setting in operable breast cancer patients with HER2 expression or amplification. Two of these studies (NSABP-31 and NCCTG-N9831) were performed by the American cooperative groups: the National Surgical Adjuvant Breast and the Bowel Project (NSABP) and the North Central Cancer Treatment Group (NCCTG), and the third one (HERA) was a global enterprise coordinated by the Breast Intergroup (BIG) in Brussels. The presented results demonstrated a surprisingly positive impact of trastuzumab: the relative risk of disease failure was halved and additionally, in the two American studies the risk of death was significantly reduced. The treatment was well tolerated and the only serious adverse side effect was an increased risk of cardiotoxicity. At the same session, results of the first study of the third phase were presented showing a significant increase of time to progression associated with the addition of antiangiogenic monoclonal antibody – bevacizumab to standard chemotherapy of advanced breast cancer. This article presents the result of these studies and discusses their potential implications on changing standards of care in breast cancer.

Key words: breast cancer, HER2, trastuzumab, bevacizumab.

gadnień pozostaje nadal nierozwiązanych. Należą do nich m.in. optymalny czas leczenia, postępowanie w przypadku progresji choroby, zwłaszcza w formie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego przy całkowitej lub częściowej odpowiedzi ognisk przerzutowych w innych narządach (trastuzumab z powodu dużej masy cząsteczkowej nie przenika bariery krew-mózg) [4]. Obecnie trudno byłoby odpowiedzieć na te pytania w kategoriach *evidence based medicine* i wybór metody leczenia poszczególnych chorych ma charakter typowo empiryczny.

Kolejnym logicznym etapem w rozwoju trastuzumabu była ocena jego skuteczności w leczeniu uzupełniającym chorych na raka piersi z nadekspresją lub/i amplifikacją receptora HER2/neu. W trakcie tegorocznej konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w Orlando podczas specjalnej, wcześniej nieplanowanej sesji, przedstawiono pierwsze wyniki trzech dużych badań z losowym doborem chorych, w których trastuzumab stosowano w pooperacyjnym leczeniu raka piersi.

W grudniu 2001 r. rozpoczęło się ogólnoświatowe badanie HERA, w którym wzięło udział także kilka polskich ośrodków onkologicznych. W latach 2001–2005 włączono do tego badania 5 090 chorych w 478 ośrodkach w 39 krajach. Kwalifikowano do niego chorych z nadekspresją lub/i amplifikacją receptora HER2/neu. Po wstępnej stratyfikacji obejmującej wiek, region geograficzny, rodzaj zastosowanej chemioterapii uzupełniającej (w większości niezawierającej taksoidów), przerzutów do węzłów chłonnych (1/3 chorych stanowiły chore z grupy wysokiego ryzyka bez przerzutów do węzłów chłonnych), ekspresji receptorów steroidowych i stosowanego leczenia hormonalnego, chore włączano do jednego z trzech ramion badania. Ramię kontrolne stanowiła wyłączna uzupełniająca chemioterapia bez udziału trastuzumabu, ewentualnie uzupełniona radioterapią i hormonoterapią. W dwóch pozostałych ramionach po zakończeniu chemioterapii chore otrzymywały trastuzumab – odpowiednio przez rok lub przez 2 lata. Lek stosowano w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie 6 mg/kg co 3 tyg. Głównym wskaźnikiem oceny skuteczności leczenia był czas przeżycia bez cech nowotworu. Drugoplanowymi wskaźnikami były: czas całkowitego przeżycia, czas do nawrotu i czas do powstania odległych przerzutów. Ponadto monitorowano bezpieczeństwo i tolerancję leczenia trastuzumabem, ze szczególnym uwzględnieniem kardiotoksyczności. Pierwszą analizę wyników, obejmującą skuteczność rocznego podawania trastuzumabu, przedstawiła podczas kongresu ASCO dr Martine Piccart z Brukseli. W grupie otrzymującej trastuzumab stwierdzono znamienne wydłużenie udziału chorych przeżywających 2 lata bez cech nowotworu: 85,8 proc. w porównaniu do 77,4 proc. w grupie kontrolnej (HR=0,54 [95% CI; 0,43–0,67] p<0,0001). W grupie tej wyższy był także udział chorych bez odległych przerzutów: odpowiednio 81,8 proc i 89,7 proc. (HR=0,51 [95% CI; 0,40–0,66] p<0,0001) i bez nawrotu: 76,8 proc. i 87,2 proc. (HR=0,50 [95% CI; 0,40–0,63] p<0,0001). Udział przeżyć całkowitych był w obu grupach podobny (odpowiednio 96 i 95 proc. (HR=0,76 [95% CI; 0,47–1,23] p<0,23), co najpewniej związane było z krótkim okresem obserwacji. Korzyści z leczenia trastuzumabem osiągnięto we wszystkich podgrupach chorych, niezależnie od wieku, regionu geograficznego, zajęcia węzłów chłonnych, ekspresji receptorów steroidowych i leczenia hormonalnego, a także rodzaju uzupełniającej chemioterapii.

Efektem współpracy amerykańskich grup badawczych raka piersi: *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) i *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG), pod patronatem *National Cancer Institute* była zbiorcza analiza dwóch innych badań NSABP-31 i NCCTG-N9831, w których, podobnie jak w przypadku badania HERA, do standardowego leczenia uzupełniającego u chorych z nadekspresją i/lub amplifikacją receptora HER2 dołączono trastuzumab (H). W obu badaniach w grupie kontrolnej stosowano 4 kursy chemioterapii wg schematu AC (doksorubicyna w dawce 60 mg/m^2 oraz cyklofosfamid w dawce 600 mg/m^2 co 3 tyg.), a następnie – w badaniu NSABP-31 – 4 kursy paklitakselu (T) w dawce 175 mg/m^2 co 3 tyg., natomiast

w badaniu NCCTG-N9831 – w dawce 80 mg/m^2 co tydzień przez 12 tyg. W obu badaniach trastuzumab podawano w dawce nasycającej 4 mg/kg, a następnie co tydzień w dawce 2 mg/kg, równocześnie z paklitakselem przez 51 tyg. W badaniu N9831 w jednym z ramion trastuzumab stosowano dodatkowo przez 40 tyg. po zakończeniu chemioterapii paklitakselem. Z przedstawionej podczas kongresu ASCO analizy zbiorczej wyłączono ramię sekwencyjne i w ten sposób wyłoniono 2 grupy chorych: grupę badaną, otrzymującą trastuzumab jednocześnie z paklitakselem (AC→ T+H; 1 672 chore) i grupę kontrolną, otrzymującą wyłącznie chemioterapię (AC→ T; 1 679 chorych). Podobnie jak w badaniu HERA, głównym wskaźnikiem oceny był czas przeżycia bez cech nowotworu. Ponadto oceniano całkowity czas przeżycia chorych, czas bez odległych przerzutów oraz bezpieczeństwo i tolerancję leczenia trastuzumabem. W odróżnieniu od badania HERA, wszystkie chore w badaniu B-31 i N9831 otrzymywały chemioterapię zawierającą taksoidy, a udział chorych z grupy wysokiego ryzyka (guz >1 cm przy ujemnych receptorach steroidowych i >2 cm przy dodatnich receptorach steroidowych) bez przerzutów do węzłów chłonnych był niewielki. Przedstawione przez dr. Edwarda Romonda wyniki połączonej analizy wykazały znamienną korzyść związaną ze stosowaniem trastuzumabu. Obejmowała ona wyższy udział przeżyć bez cech nowotworu po 3 latach (odpowiednio 87 i 75 proc.) i po 4 latach (85 i 67 proc.; HR=0,48; 2P=3x10^{-12}) i przeżyć bez przerzutów odległych (odpowiednio 90 i 81 proc. po 3 latach oraz 90 i 74 proc. po 4 latach (HR=0,47; 2P=8x10?^{10}), a także wyższy udział chorych przeżywających 3 lata (odpowiednio 94 i 92 proc.) i 4 lata (91 i 87 proc.) (HR=0,67; 2P=0,0015).

Na prośbę *Data Monitoring Committee* w badaniu N9831 przeprowadzono dodatkowo analizę porównawczą pomiędzy schematami podawania trastuzumabu równocześnie z chemioterapią i po jej zakończeniu – wyniki te przedstawiła dr Edith Perez. W ramieniu, w którym stosowano trastuzumab równocześnie z paklitakselem prawdopodobieństwo przeżycia bez cech nowotworu było o 36 proc. niższe w porównaniu do ramienia sekwencyjnego (HR=0,64, 95% CI [0,46–0,91]; 2P=0,01114). Podawanie trastuzumabu po ukończeniu chemioterapii wiązało się z obniżeniem ryzyka niepowodzenia leczenia o 13 proc. w porównaniu z grupą kontrolną, ale różnica była nieznamienna (HR=0,87, 95% CI [0,67–1,13]; 2P=0,2936). Na podstawie przeprowadzonej analizy dwóch badań amerykańskich wydaje się, że schemat równoczesnego podawania trastuzumabu z chemioterapią jest bardziej skuteczny od schematu sekwencyjnego. Być może jest to związane z synergistycznym działaniem trastuzumabu w połączeniu z paklitakselem lub z dłuższym stosowaniem trastuzumabu w ramieniu, w którym podawano lek równocześnie (odpowiednio 51 i 40 tyg.). Zagadnienie to nie jest całkowicie wyjaśnione, zwłaszcza w kontekście badania HERA, w którym mimo sekwencyjnego stosowania trastuzumabu uzyskano obniżenie ryzyka wznowy o 46 proc. Należy jednak pamiętać o wspomnianych wyżej różnicach pomiędzy badaniem HERA i badaniami amerykańskimi: w badaniu HERA wyższy był udział chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych (1/3 chorych) i niższy chorych leczonych taksoidami, inny był schemat podawania trastuzumabu (co 3 tyg.) i krótszy był okres obserwacji – cechy te mogły mieć wpływ na osiągnięte wyniki. Inną niewiadomą jest czas stosowania trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym. Można się spodziewać, że ważne informacje na ten temat przyniesie spodziewana w 2008 r. analiza porównawcza pomiędzy dwoma ramionami badania HERA (rok *vs* 2 lata leczenia trastuzumabem).

Stosowanie trastuzumabu jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń lewej komory serca i rozwoju rozstrzeniowej niewydolności krążenia. Z tego powodu zarówno w badaniu HERA, jak i badaniach amerykańskich zwrócono szczególną uwagę na bezpieczeństwo stosowania leku. Ponieważ nie są dotychczas znane osobnicze czynniki predysponujące do wystąpienia kardiotoksyczności związanej z trastuzumabem, w czasie jego stosowania konieczne jest ścisłe monitorowanie czynności serca. Jednym z kryteriów włączenia do ww. badań była frakcja wyrzutowa lewej komory serca w granicach normy, mierzona za pomocą ECHO lub MUGA. W trakcie leczenia testy te powtarzano co 3 mies. W badaniu HERA w grupie otrzymującej trastuzumab częstsze było obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory o 10 punktów procentowych lub poniżej 50 proc. (7,2 proc. w porównaniu do 2,2 proc. w grupie kontrolnej). Objawowa niewydolność krążenia w stopniu III/IV wg skali NYHA wystąpiła w obu grupach odpowiednio u 0,5 proc. (95% CI; 0,25–1,02) i 0,0 proc. chorych (95% CI; 0,0–0,21). Co ważne, u chorych leczonych trastuzumabem nie stwierdzono zgonów spowodowanych kardiotoksycznością.

W badaniach amerykańskich u chorych, którzy rozpoczynali leczenie z frakcją wyrzutową lewej komory serca w zakresie normy, leczenie trastuzumabem przerywano w przypadku obniżenia frakcji wyrzutowej o więcej niż 16 proc. W grupach z obniżoną wyjściową frakcją wyrzutową o 1–5 proc. lub powyżej 6 proc. leczenie przerwano już w momencie obniżenia frakcji o 10–15 proc. W badaniu N9831 po zakończeniu chemioterapii AC ponownie oceniano frakcję wyrzutową lewej komory i w przypadku jej obniżenia o co najmniej 15 proc. w odniesieniu do wyjściowej wartości lub o 10 proc. poniżej dolnego limitu normy, nie włączano chorych do badania. Stwierdzono, że skumulowane ryzyko wystąpienia powikłań kardiologicznych w grupie leczonej trastuzumabem wynosiło 4,1 proc. w porównaniu do 0,7 proc. w grupie kontrolnej (HR=7,2). Podawanie trastuzumabu równocześnie z paklitakselem było związane z wyższym ryzykiem rozwoju powikłań w porównaniu ze schematem sekwencyjnym – odpowiednio 3,3 proc. (95% CI, 2,0–5,1) i 2,2% (95% CI, 1,1–3,8 proc.). Najpewniej jest to związane ze zwiększoną toksycznością kardiologiczną w przypadku stosowania trastuzumabu krótko po zakończeniu chemioterapii zawierającej antracykliny. Ponadto wykazano, że niezależnymi czynnikami związanymi z wystąpieniem kardiotoksyczności są wiek powyżej 50 lat (p=0,04) i obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca poniżej 55 proc. po chemioterapii zawierającej antracykliny (p<0,0001).

Wyniki te wskazują, że leczenie trastuzumabem, obok niewątpliwych korzyści, jest związane z niewielkim, ale istotnym zwiększeniem ryzyka objawowej niewydolności

krążenia. Na pewno niekorzystny wpływ leku na układ krążenia wymaga dalszej obserwacji i poszukiwania czynników usposabiających do wystąpienia tego powikłania. Zagadnienie to jest szczególnie istotne w kontekście oczekiwanego znacznego rozszerzenia wskazań do stosowania trastuzumabu. Należy pamiętać, że nawet bezobjawowe zaburzenia czynnościowe lewej komory serca związane są z ok. 5-proc. zwiększeniem rocznego ryzyka nagłej śmierci w ogólnej populacji.

Sesję *Advances in Monoclonal Antibody Therapy for Breast Cancer* z 16 maja 2005 r., podczas której zaprezentowano wyniki badań HERA, NSABP-31 i NCCTG-N9831, z pewnością można uznać za historyczny moment w rozwoju uzupełniającego leczenia chorych na raka piersi z nadekspresją lub/i amplifikacją receptora HER2/neu. Przedstawione wyniki wskazują, że dodanie trastuzumabu do standardowej chemioterapii istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby, zwłaszcza w formie przerzutów odległych, oraz może wydłużyć czas całkowitego przeżycia. Zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej, w badaniu HERA chorym z grupy kontrolnej zaproponowano możliwość leczenia trastuzumabem. Należy jednak pamiętać, że przedstawione wyniki mają charakter wstępny i konieczne są kolejne analizy w celu potwierdzenia długotrwałych korzyści związanych z kojarzeniem trastuzumabu z chemioterapią, a także oceny ryzyka późnych powikłań kardiologicznych. Ważne będzie także określenie molekularnych mechanizmów oporności na lek oraz czynników pozwalających monitorować jego stosowanie. Celowi temu będzie służyć m.in. analiza molekularna materiału histopatologicznego pochodzącego z badania HERA w ramach projektu TransHERA (*Translational Research HERA*).

Historia drugiego przeciwciała skierowanego przeciwko wszystkim izoformom receptora naczyniopochodnego czynnika wzrostu VEGFR-A wydaje się mieć podobny scenariusz do trastuzumabu. Bewacizumab (Avastin) jest również humanizowanym, rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1. W badaniach I/II fazy monoterapia bewacizumabem w rozsianym raku piersi przyniosła 9 proc. obiektywnych odpowiedzi i 7 proc. długotrwałych stabilizacji nowotworu [5]. Obecnie skuteczność bewacizumabu jest oceniana w skojarzeniu z różnymi lekami cytotoksycznymi m.in. w leczeniu rozsianego raka piersi. W badaniu E2100 przeprowadzonym przez *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) porównano skojarzone leczenie z udziałem bewacizumabu i paklitakselu do chemioterapii wyłącznie paklitakselem w stadium rozsiewu i nieoperacyjnych wznów miejscowych. Paklitaksel zastosowano w dawce 90 mg/m^2 w dniu 1. i 15. schematu podawanego, co 28 dni, a bewacizumab – w dawce 10 mg/kg w dniu 1., 8., 15. Głównym wskaźnikiem oceny był czas do progresji nowotworu, a parametrami dodatkowymi – odpowiedź na leczenie, całkowity czas przeżycia oraz bezpieczeństwo związane ze stosowaniem leku. Wcześniejsze badanie III fazy w rozsianym raku piersi, w którym bewacizumab dołączono do kapecytabiny, wykazało zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi, ale nie miało to wpływu na czas do progresji, który wyniósł w grupach leczonych z udziałem i bez udziału bewacizumabu odpowiednio 4,9 i 4,2 mies. (p=0,857, HR=0,98) [6]. Opierając się na negatywnych doświadczeniach ze wspomnianego badania, w którym 85 proc. chorych w trakcie rozsiewu nowotworu otrzymało wcześniej różne schematy chemioterapii pierwszego lub drugiego rzutu, a wszystkie chore otrzymały w leczeniu uzupełniającym lub w czasie nawrotu antracykliny lub taksoidy, do badania E2100 włączono chore, które wcześniej nie były leczone z powodu rozsiewu choroby. Ponadto chore z nadekspresją lub/i amplifikacją receptora HER2, które w badaniu z kapecytabiną stanowiły ok. 25 proc., w badaniu E2100 były włączane tylko w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań do trastuzumabu. Wcześniejsze zastosowanie taksoidów w leczeniu uzupełniającym było dopuszczalne pod warunkiem upływu co najmniej 12 mies. od zakończenia leczenia. W latach 2001–2004 do badania E2100 włączono 715 chorych. Dołączenie bewacizumabu do paklitakselu pozwoliło znacząco wydłużyć czas do progresji – mediana odpowiednio 11,0 i 6,1 mies. (HR=0,498 [95% CI, 0,401–0,618, p<0,001) i niemal 2-krotnie zwiększyć udział odpowiedzi na leczenie – odpowiednio 28,2 i 14,2 proc., p=0,0001. Wstępna analiza wskazuje także na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (HR=0,674 [95% CI 0,495–0,917] p=0,01; przy czym krótki czas obserwacji nie pozwolił na ocenę mediany czasu przeżycia. Aczkolwiek wyniki te są bardzo obiecujące, także i tutaj konieczna jest dłuższa obserwacja, zwłaszcza w odniesieniu do czasu przeżycia. Pewną ostrożność w interpretacji wyników tego badania nakazuje także względnie niski udział odpowiedzi na monoterapię paklitakselem w ramieniu kontrolnym, w porównaniu do wyników innych badań, takich jak CALBG 9840 czy CALGB 9342, w których uzyskano 23–40 proc. odpowiedzi. Może to być związane z bardziej wyselekcjonowaną grupą chorych w badaniu E2100 i zastosowaniem nowych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie (RECIST).

Leczenie bewacizumabem jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, krwawienia i nadciśnienia tętniczego, zatem chore przyjmujące leki przeciwzakrzepowe, a także ze znaczącym białkomoczem (powyżej 500 mg/dobę) oraz z przerzutami do mózgu nie były włączane do badania. Wśród objawów niepożądanych III i IV stopnia wg CTC towarzyszących leczeniu bewacizumabem stwierdzono m.in. częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego (odpowiednio 13,3 i 0 proc., p<0,0001, białkomoczu 2,4 i 0 proc., p=0,0004 oraz neuropatii 20,5 i 14,2 proc., p=0,01).

E2100 jest pierwszym badaniem III fazy, w którym wykazano korzyść z dołączenia do standardowej chemioterapii leku hamującego proces angiogenezy w leczeniu pierwszego rzutu rozsianego raka piersi. Podobnie jak w przypadku trastuzumabu jest to zatem dopiero początek poszukiwań, w tym identyfikacji chorych odnoszących korzyść z tego leczenia i czynników pozwalających monitorować jego przebieg. Tak pozytywne wyniki są też przesłanką do oceny skuteczności bewacizumabu w leczeniu uzupełniającym. Podobnie jak w przypadku trastuzumabu, nieznany jest optymalny czas leczenia oraz postępo-

wanie w przypadku progresji w trakcie jego stosowania. Dr Eric Winer, odnosząc się do doświadczeń z trastuzumabem powiedział: *We have tried but failed to answer this question with trastuzumab and we cannot make this mistake again*. Wydaje się to szczególnie istotne w kontekście kosztów leczenia bewacizumabem, które obecnie wynoszą w USA 104 tys. dolarów rocznie.

Korzyści związane z terapią celowaną raka piersi znane są już od kilku lat. Omówione powyżej badania są kolejnym, opartym na kryteriach *evidence based medicine,* urzeczywistnieniem pokładanych w nich nadziei. Terapia z udziałem przeciwciał monoklonalnych w połączeniu z dotychczasowym leczeniem cytotoksycznym staje się obecnie nowym standardem postępowania w określonych grupach chorych – zarówno w leczeniu uzupełniającym, jak i w rozsianym raku piersi. Należy mieć jedynie nadzieję, że ten fascynujący postęp będzie mógł znaleźć praktyczne zastosowanie także u chorych w naszym kraju.

Piśmiennictwo

1. Slamon DJ, Clark GH, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. Science 1987; 235: 177-82.
2. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus monoclonal antibody against HER 2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. N Engl J Med 2001; 344: 783-92.
3. Extra J-M, Cognetti F, Chan S, et al. Randomised phase II (M77001) of trastuzumab (Herceptin) plus docetaxel versus docetaxel alone, as a first – line therapy in patients with HER2 positive metastatic breast cancer. Eur J Cancer Suppl 2003; 1: S202 (abstract).
4. Duchnowska R, Szczylik C. Central nervous system metastases in breast cancer patients administered trastuzumab. Cancer Treat Rev 2005; 31: 312-8.
5. Cobleigh MA, Langmuir VK, Sledge GW, et al. A phase I/II dose escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. Semin Oncol 2003; 30: 117-24.
6. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 792-9.

Adres do korespondencji

dr med. Renata Duchnowska
Klinika Onkologii
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa
tel. +48 22 681 71 10
faks +48 22 681 84 37
e-mail: rdtt@wp. pl