

SOUČASNÉ MOŽNOSTI A NOVÉ PERSPEKTIVY SYSTÉMOVÉ LÉČBY KARCINOMU PRSU

Luboš Petruželka

Onkologická klinika VFN 1. LF UK a ÚRO FNB 1. LF UK Praha

Karcinom prsu je klinicky heterogenní onemocnění a existující histologická klasifikace zcela nezachycuje variabilní průběh nemoci. Polymerázová řetězová reakce s reverzní transkriptázou a „DNA microarray“ vedla k novým metodám stratifikace rizika a k nové molekulární klasifikaci karcinomu prsu. Existuje hodně přístupů k léčbě metastatické rakoviny prsu včetně chemoterapie, endokrinní léčby a nových cílených léků (trastuzumab, bevacizumab and lapatinib). Jedním z největších objevů posledních 2 desetiletí byl průkaz zlepšení přežívání bez rekurence nemoci a celkového přežití po přidání monoklonální protilátky trastuzumabu k chemoterapii u pacientů s HER2 pozitivním časným stadiem rakoviny prsu. Byla zveřejněna také klíčová data o úloze inhibitorů aromatázy jako endokrinní terapie při léčbě postmenopauzálních pacientek.

Klíčová slova: karcinom prsu, molekulární klasifikace, chemoterapie, endokrinní terapie, cílená terapie, neoadjuvantní terapie, adjuvantní terapie, metastatická choroba.

CURRENT OPTIONS AND NEW PERSPECTIVES OF SYSTEMIC THERAPY OF BREAST CANCER

Breast cancer is a clinically heterogeneous disease, and existing histological classifications do not fully capture the varied clinical course of this disease. Reverse transcription polymerase chain reaction and DNA microarrays led to novel risk stratification methods and to new molecular classification of breast cancer. There are many approaches to the treatment of metastatic breast cancer, including chemotherapy agents, endocrine therapies and newer targeted drugs (trastuzumab, bevacizumab and lapatinib). One of the most exciting developments of the past 2 decades has been the demonstration of improved disease-free and overall survival for the addition of the monoclonal antibody trastuzumab when added to chemotherapy for patients with HER2-positive, early-stage breast cancer. Key data have also been presented on the role of aromatase inhibitors as endocrine therapy in the management of postmenopausal patients.

Key words: breast cancer, molecular classification, chemotherapy, endocrine therapy, targeted therapy, neoadjuvant, adjuvant, metastatic disease.

Klin Farmakol Farm 2007; 21(3–4): 103–113

Úvod

Karcinom prsu je nejčastější zhoubný nádor postihující ženskou část populace. Počty nových onemocnění každoročně pozvolna stoupají. Příznivou zprávou je pokles mortality, který byl zaznamenán ve vyspělých zemích včetně ČR, související s rozvojem diagnostických a terapeutických možností. Karcinom prsu je modelovým příkladem překotného rozvoje vědeckých poznatků počínaje molekulární diagnostikou a cílenou terapií na molekulární úrovni konče. Současné a budoucí cíle pro diagnostiku a léčbu jsou obdobné u většiny solidních nádorů:

1. prevence
2. časný záchyt
3. účinná eliminace reziduální choroby
4. léčitelnost metastazujícího onemocnění.

Zavedení mamografického screeningu prokazatelně přispělo k záchytu časných stadií karcinomu prsu (1). Inovace adjuvantní terapie zvýšila účinnost eliminace reziduální choroby. Při správném využití nových léků pro chemoterapii (taxany), hormonální léčbu (selektivní inhibitory aromatáz) a cílenou biologickou léčbu (trastuzumab) je možno považovat časně stadium karcinomu prsu za potenciálně kurabilní (2). Pokročilé onemocnění je nesprávně označováno jako inkurabilní. Při využití kombinované multimoda-

litní léčby je možné dosáhnout u vybrané skupiny nemocných déletrvajícího léčebného efektu (3).

Cílem je nevyléčitelné onemocnění přeměnit na onemocnění chronicky léčitelné. Nejvíce pravděpodobně je dosažení tohoto cíle u hormonálně dependentních nádorů (4).

Současná onkologická léčba vychází z konceptu správná léčby pro správného pacienta na správném místě. Předpokladem účinnosti cílené molekulární biologické léčby („targeted therapy“) je přesná identifikace terčové struktury (terčových struktur) na molekulární úrovni (5).

Nová molekulární klasifikace

Karcinom prsu je morfologicky a geneticky velmi heterogenní onemocnění. Důvodem je jak biologická variabilita, tak inter – individuální variabilita (performance status, věk, komorbidita, počet a místa metastatického postižení). Klasifikace nádorů založená na histopatologickém obraze není pro potřeby moderní léčebné koncepce dostačující. Tradiční dělení na podskupiny podle klinicko-patologických parametrů jen částečně odráží klinickou diverzitu tohoto onemocnění. Charakteristika každého nádoru na molekulární úrovni se postupně stává základem diagnosticko-terapeutického procesu. Molekulární profil je základem pro fenotypickou charakteristiku a molekulární klasifikace nádorů umožňuje dá-

le rozlišit nádory stejného histologického obrazu. Současná molekulární klasifikace je založena na dělení na jednotlivé podtypy podle stupně exprese estrogenových receptorů (ER), progesteronových receptorů (PgR) a exprese onkoproteinu receptoru skupiny epidermálních růstových faktorů HER-2 (ErbB-2). Identifikace prognostického významu HER-2 je známá z druhé poloviny osmdesátých let minulého století a objev hormonálních receptorů (HR) je z doby ještě starší. Pomocí tří základních molekulárních markerů (ER, PgR, HER2) je možné definovat čtyři podtypy karcinomu prsu s rozdílnými terapeutickými přístupy:

1. hormonálně dependentní HER-2 independentní (HR+/HER2-)
2. hormonálně dependentní HER-2 dependentní (HR+/HER2+)
3. hormonálně independentní HER-2 dependentní (ER-/PgR-/HER2+)
4. hormonálně independentní HER-2 independentní (ER-/PR-/HER2- „triple negativní“).

Skupině trojitě negativních karcinomů prsu je v poslední době věnována zvýšená pozornost. Ukazuje se, že „triple-negativita“ zvyšuje pravděpodobnost mutace *BRCA1*, a proto by všechny nemocné s tímto nádorovým podtypem měly absolvovat příslušná genetická a laboratorní vyšetření (6).

V blízké budoucnosti lze očekávat nové taxonomické molekulární dělení karcinomů prsu, které bude základem pro předpověď biologického chování a cílený výběr léčby. Jako nejslibnější se jeví nová molekulární subklasifikace na luminální A, B a C, bazální, HER2 a normální tkáni prsu podobné podtypy (7, 8).

Ani tuto molekulární klasifikaci nelze stále považovat za optimální. Nová definitivní molekulární klasifikace karcinomu prsu bude v budoucnu podkladem pro odhad biologického chování onemocnění a cílený výběr léčby. Nutno připomenout, že v současnosti povinným minimem pro všechny karcinomy prsu je histomorfologické vyšetření, určení velikosti primárního nádoru, stanovení gradingu, indexu proliferace (Ki67), rozsahu perivaskulární invaze, vyšetření exprese ER a PgR a HER-2 exprese (IHC a amplifikace). U časných stadií spolu s vyšetřením minimálně 12 uzlin, určením počtu nádorově postižených a prorůstání uzlinovým pouzdem. Bez těchto informací se nelze zodpovědně rozhodnout o léčebném postupu.

K stanovení genového profilu karcinomů prsu jsou v současnosti dostupné systémy Mamma Print pro analýzu 70 vybraných genů vyžadující čerstvou nebo zmrazenou nádorovou tkáň a Oncotype DX, u kterého se stanovuje 16 genů a je možné využít parafinových řezů. Jejich klinickou využitelnost by měly doložit probíhající klinické studie.

Systémová léčba

Hormonální terapie

Hormonální léčba je nejstarší, nejbezpečnější klinicky ověřená systémová léčba používaná ve všech stadiích karcinomu prsu. Má pevné místo v komplexní léčbě hormonálně dependentních karcinomů prsu jak u menoaktivních, tak u postmenopauzálních žen. Kolem 75 % karcinomů prsu se zvýšenou expresí estrogenových (ER) a/nebo progesteronových receptorů (PgR) je diagnostikováno u postmenopauzálních žen. U premenopauzálních žen je zastoupení biologicky více indolentních typů onemocnění nižší. Všechny tyto nemoci jsou kandidáty pro hormonální léčbu. Původně byla hormonální terapie využívána v léčbě metastazujícího onemocnění a postupně se stala nepostradatelnou součástí též adjuvantní a neoadjuvantní léčebné strategie (9). Otázka širšího využití v hormonální chemoprevenci je otázkou brzké budoucnosti (10).

Objasnění molekulárních principů hormonální terapie přispělo k racionální indikaci, které nahradilo zpočátku používaný empirický postup. Objev hormonálních receptorů umožnil identifikaci nádorů senzitivních k hormonální léčbě a v dnešní době je již nepředstavitelné zahájit léčbu bez znalosti této základní informace. Vyšetření exprese hormonálních

receptorů je obligatorní podmínkou a predikuje odpověď na hormonální léčbu. Hormonální manipulace u nádorového onemocnění bez imunohistochemicky prokázané exprese receptorů je neúčinná a zbytečná. Pro předpověď objektivní léčebné odpovědi byly definovány tři kategorie vyjadřující stupeň hormonální dependence (11).

1. *vysoce hormonálně dependentní* (dříve *hormonálně dependentní*): nádory s vysokou expresí obou hormonálních receptorů ve většině nádorových buněk identifikovaných adekvátní imunohistochemickou metodikou.
2. *neúplně hormonálně dependentní* (dříve označováno jako nejistá hormonální dependence): kvantitativně nižší exprese hormonálních receptorů nebo negativita ER nebo PgR.
3. *hormonální independence*: nádory bez detekovatelné exprese hormonálních receptorů.

Konvenční chemoterapie

Nejméně u čtyřiceti cytostatik byla prokázána účinnost v léčbě karcinomu prsu. Výrazné zlepšení znamenalo zavedení nových cytostatik často s unikátními mechanismy účinku jako jsou taxany (paklitaxel a docetaxel), vinorelbin, gemcitabin a nové fluoropyrimidiny. V současnosti lze při kombinované chemoterapii metastazujícího karcinomu prsu dosáhnout 50–85 % objektivních léčebných odpovědí při léčbě první linie (s 10–20 % kompletních odpovědí) (12). Léčebná účinnost klesá u předléčených nemocných. Na chemoterapii druhé řady odpovídá asi 30–50 % pacientek. I když se konvenční chemoterapie přiblížila k maximu léčebných možností, v systémové léčbě karcinomu prsu neztrácí na významu jak u časných, tak u pokročilých stadií onemocnění. Při omezeném počtu cytostatik s novými unikátními mechanismy účinku směřují inovace k vývoji cytostatik s lepším profilem nežádoucích účinků (liposomální doxorubicin) při obdobných mechanismech účinku nebo vývoji nových forem určených k perorálnímu podávání (kapacitabin, vinorelbin).

Mezi zcela nová cytostatika patří nové taxoidy larotaxel a XRP6258, nový vinka alkaloid vinflunin a epothilony ixabepilone, BMS-310705, ZK-EPO a KOS-862.

Při volbě chemoterapie zůstává řada otevřených otázek. Monoterapie nebo polychemoterapie? Monoterapie stále zůstává rozumnou volbou s cílem zlepšení kvality života s nižším rizikem nežádoucích účinků zvláště u nemocných s pomalu progredujícím onemocněním s negativní expresí hormonálních receptorů (13). Patrně správně zvoleným směrem jsou dávkově denní týdenní režimy. Od polychemoterapie lze očekávat vyšší pravděpodobnost léčebné odpovědi při rychlejším nástupu za cenu zvýšeného rizika nežádoucích účinků. Pro chemoterapii první li-

nie jak v monoterapii, tak kombinaci jsou cytostatiky první volby antracykliny, taxany, vinorelbin, gemcitabin a kapecitabin. Možnosti využití antracyklinů jsou víceméně omezené z důvodu jejich stále častějšího používání v adjuvantní indikaci. Kombinace antracyklinů s taxany zvyšuje počet objektivních léčebných odpovědí, ale ty se nepromítají přesvědčivě do prodloužení doby přežití. Patrně jednoznačnou indikací je symptomatické, rychle progredující onemocnění při relativně příznivém výkonnostním stavu (PS > 2). Je otázkou do budoucnosti, jaká bude optimální léčebná strategie u nemocných léčených adjuvantně kombinací antracyklinů s taxany. Otázkou zůstává trvání léčby. Zejména u cytostatik poslední generace jako jsou taxany, vinorelbin, kapecitabin a gemcitabin zatím neexistuje jednoznačná odpověď. Rozhodnutí o pokračování nebo přerušení léčby nelze provést bez plnohodnotné diskuze s pacientem. Vývoj klinické symptomatologie, nežádoucí účinky, kvalita života a preference nemocné jsou základní parametry, které je třeba sledovat a vzít v úvahu pro konečné rozhodnutí. Nové možnosti léčby otvírají výsledky léčby u HER-2/neu+++ pozitivních nádorů s využitím monoterapie trastuzumabem nebo jejich kombinace s řadou synergisticky působících cytostatik (paklitaxel, docetaxel, vinorelbin, cisplatin, karboplatin, kapecitabin, gemcitabin), u kterých jsou doklady o léčebné odpovědi v první až páté linii léčby.

Cílená molekulární biologická léčba

Hlubší poznání molekulárních principů celého procesu metastazování, principů buněčné komunikace a přenosu signálů přispělo k akceleraci rozvoje cílené molekulárně biologické léčby využívající přímého zásahu klíčových terčových struktur nádorové buňky.

Současná éra cílené onkologické léčby byla ve své podstatě započata po objevu hormonálních receptorů a cíleným podáváním selektivního modulatoru estrogenových receptorů tamoxifenu u hormonálně dependentních karcinomů prsu (14). První klinické použití trastuzumabu (rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka proti extracelulární doméně HER-2 receptoru) v kombinaci s chemoterapií u metastazujícího karcinomu prsu započalo éru bioregulační nehoronální léčby karcinomu prsu (15). Cílená molekulární léčba není již jen předmětem výzkumu, ale je již realitou v klinické praxi v léčbě karcinomu prsu. Trastuzumab je v současnosti indikován též pro adjuvantní léčbu HER2 dependentních nádorů. Klinickou realitou léčby karcinomu prsu je blokáda vazby vaskulárního endotelového faktoru (VEGF) na jejich receptory na buňkách endotelu bevacizumabem (16). Bevacizumab je rekombinantní humanizovaná anti-VEGF protilátka.

V brzké době lze očekávat registraci duálního tyrosinkinázového inhibitoru lapatinibu (17).

Celá řada dalších biologických léků zasahujících do procesu angiogeneze jak ve formě monoklonálních protilátek proti receptorům (VEGF-Trap), nebo vícezásahových inhibitorů tyrosinkináz (sunitinib, vatalanib, vandetanib, pazopanib, sorafenib a další), je hodnocena v klinických studiích. Cílená biologická léčba je novou perspektivou pro nemocné se solidními nádory. V současnosti lze považovat za skutečně cílenou léčbu pouze léčbu trastuzumabem u karcinomu prsu, kde je jednoznačně definovaná a dobře rozpoznatelná terčová struktura. Bioregulační léčba je ve srovnání s konvenční chemoterapií spojena s odlišným projevem nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky mohou být až život ohrožující, a proto indikace a aplikace je vyhrazena pro specializovaná onkologická centra. U trastuzumabu se jedná o alergické reakce zejména při prvních podáních. Dalším nežádoucím účinkem trastuzumabu, která je limitací jeho podávání, je kardiotoxicita. Totéž platí o bevacizumabu, kde riziko možných nežádoucích účinků nelze podcenit (18).

Systémová léčba časných stadií onemocnění

Adjuvantní hormonální léčba

Adjuvantní hormonální léčba postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním karcinomem prsu

Po mnoho desetiletí byl tamoxifen základním lékem pro adjuvantní hormonální léčbu. První adjuvantní studie byly zahájeny v sedmdesátých letech minulého století s pouze jednorocním podáváním tamoxifenu. Později při příznivém profilu nežádoucích účinků byla doba podání prodloužena. Optimální trvání adjuvantní léčby tamoxifemem není stále známo. Je doloženo, že pětileté podání je účinnější než kratší. Delší podávání není též přesvědčivě přínosné a ve dvou relativně malých klinických studiích byl výsledek dokonce horší (19, 20). Výsledky rozsáhlých klinických studií ATLAS (The Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter) a aTTom (the adjuvant Tamoxifen Treatment offer more?) by měly přinést definitivní odpovědi.

SIA na rozdíl od tamoxifenu nejsou účinné u menoaktivních žen. Účinnost a bezpečnost SIA v adjuvantní léčbě časného karcinomu prsu u postmenopauzálních žen byla hodnocena v celé řadě klinických studií. SIA byla použita jako iniciální adjuvantní terapie, jako zaměněná („switch“) adjuvantní léčba po 2–3 letech podávání tamoxifenu a/nebo jako prodloužená adjuvantní léčba následně po 4,5–6 letech podávání tamoxifenu. Rozdílné uspořádání studií nedovoluje přímé srovnávání výsledků těchto studií. Nelze tak odhalit, pro kterou skupinu

nemocných a která strategie je optimální a zda-li je nejlepší iniciální, sekvenční, přesmyknuté („switch“) nebo prodloužené podání SIA. Optimální doba podávání SAI stále není též stanovena (21).

Klinické studie dokazují, že SIA ve srovnání s tamoxifemem u postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním karcinomem prsu konzistentně snižují riziko lokálních recidiv, riziko kontralaterálního onemocnění a metastatického rozsevu, ať jsou podávány jako iniciální, sekvenční, přesmyknutá nebo prodloužená léčba. SIA nové generace přinesly jak ve zlepšených léčebných výsledcích, tak ve snížení výskytu nežádoucích účinků, novou kvalitu v léčbě hormonálně dependentních karcinomů prsu. Tamoxifen je stále indikován v léčbě, ale definitivně již ztratil své jednoznačné nenahraditelné postavení.

Adjuvantní hormonální léčba premenopauzálních žen s hormonálně dependentním karcinomem prsu

U premenopauzálních žen jsou hlavním zdrojem estrogenů ovária. Základem hormonální ablativní léčby u premenopauzálních žen s hormonálně dependentním karcinomem prsu je proto blokáda ovariální funkce. Ovariální ablace u premenopauzálních nemocných prokazatelně přináší prodloužení doby přežití nezávisle na přidání chemoterapii (22). Vyřazení funkce ovaríi lze dosáhnout chirurgicky, ozařováním nebo medikamentózní cestou. Nejrychlejší a nejspolehlivější účinek přináší operační výkon, který je s výhodou prováděn endoskopicky. Radiační kastrace má obdobný efekt, ale k léčebné odpovědi dochází s dvou až tříměsíčním zpožděním a v současnosti se tato metoda prakticky neužívá. Pomocí analog gonadoliberinů (LHRH analogů) lze zablokovat ovariální funkce medikamentózní cestou. Jejich působení je reverzibilní, vliv na blokádu ovariálních funkcí není trvalý a po jejich vysazení dochází k obnovení ovariální funkce. Doba podávání LHRH analogů není definitivně určena. Minimální doporučená doba při adjuvantní aplikaci jsou tři roky. Z hlediska kvality života a možné fertility má reverzibilita účinku největší význam u pacientek mladší věkové skupiny. V adjuvantní hormonální léčbě u premenopauzálních žen s hormonálně dependentním onemocněním je doporučeným postupem první volby úplná hormonální ablace spočívající v medikamentózní hormonální ablací (goserelin) a podávání tamoxifenu jako možná alternativa k chemoterapii u nemocných nízkého a středního rizika (23). Jako perspektivní se jeví použití selektivních inhibitorů aromatáz namísto tamoxifenu spolu s ovariální blokádou. Při chemoterapii u hormonálně dependentních žen poměrně často dochází k chemoterapii indukované amenorei. Riziko vzniku amenorei navozené chemoterapií je přímo závislé na věku pacientky, na typu, dávce

a trvání chemoterapie (24). Po chemoterapii navozená amenorea by měla být laboratorně konfirmována (koncentrace estrogenů, FSH). Není jednoznačné, zda-li se nemocné, které zůstávají menoaktivní po chemoterapii, mají podrobit ovariální supresi. Ukazuje se, že sekvenční LHRH blokáda má největší význam ve věkové skupině pod 40 let. Další možnosti je podávání samotného tamoxifenu. Definitivní odpověď na význam a sled kombinace chemoterapie, ovariální blokády a tamoxifenu přinesou probíhající klinické studie.

Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní systémová léčba karcinomů prsu je aplikována s kurativním záměrem. Konvenční chemoterapie prodlužuje délku života bez projevu onemocnění a celkovou dobu přežití. Cílem adjuvantní terapie je úplná eradikace reziduální choroby. Nedodržení obecně přijatých zásad může významně snížit možnost dosáhnout dlouhodobého léčebného výsledku. Pro adjuvantní terapii časných stadií je proto nutné využít všech dostupných léčebných možností a aktivně zavádět klinicky ověřené nové léčebné postupy. Nesprávná indikace adjuvantní léčby, nedostatečné dávkování a nevyužití všech dostupných možností podpůrné léčby může významně snížit šance na dlouhodobý léčebný výsledek. V posledních dvou desetiletích byla doložena výhoda režimů s antracykliny, které se staly základem většiny adjuvantních kombinací (25). Vzhledem k riziku kardiotoxicity antracyklinů samotných a nové adjuvantní indikaci trastuzumabu lze v budoucnosti očekávat nutnost laboratorní predikce při jejich výběru. (26). Jako nejslibnější se jeví vyšetření amplifikace genu topoisomerazy II-alfa (27). Dalším významným krokem ke zlepšení léčebných výsledků bylo zařazení taxanu (docetaxel a paklitaxel), které se staly standardní součástí adjuvantní a neoadjuvantní léčby (28–34). Z palety prediktivních faktorů se ukazuje jako možný prediktor účinnosti paklitaxelu mikrotubulární vazebný protein Tau. Z nových cytostatik je předmětem klinického výzkumu zařazení gemcitabinu a kapecitabinu do kombinovaných a nahrazení konvenčních antracyklinů jejich liposomální formou. Novou možností jsou dávkově densní režimy (zkrácené intervaly mezi dávkami při profylaktickém podání růstových faktorů pro bílou řadu), které jsou zatím více užívány na americkém kontinentě než v Evropě.

V současnosti nelze jednoznačně určit optimální adjuvantní režim s taxany. Pro nemocné vysokého rizika je možno uvažovat o dávkově densním režimu AC (doxorubicin, cyklofosamid) s následným podáním paklitaxelu, nebo režim TAC, kdy je s režimem AC souběžně podávám docetaxel. Při adjuvantní chemoterapii a hormonální léčbě je doporučeno sek-

venční podávání obou modalit. U biochemoterapie je možné konkomitantní podání souběžně s taxanem nebo sekvenční aplikace až po skončení chemoterapie.

Ukazuje se, že účinnost adjuvantní chemoterapie též souvisí s hormonální dependencí a největší prospěch lze očekávat u hormonálně independentních nádorů. Taxany jsou nejvíce účinné u hormonálně independentních a inkompletně hormonálně dependentních nádorů.

Nádory bazálního typu (mnoho jich je spojeno s BRCA1 mutací) se ukazují být senzitivní k chemoterapii poškozující DNA jako jsou deriváty platiny a alkylační látky. Informace jsou zatím z malých retrospektivních studií, a proto jsou stále kontroverzní.

Adjuvantní biochemoterapie

Důkaz o prodloužení doby bez projevu onemocnění (DFS disease free interval) a celkové doby přežití (OS overall survival) při přidání monoklonální protilátky trastuzumab ke standardní chemoterapii u HER-2 pozitivních časných stadií karcinomu prsu patří mezi zásadní události posledních let v onkologii. Tehdejší prezident Americké společnosti klinické onkologie ASCO Gabriel N. Hortobagyi prohlásil, že v době, kdy zlepšení některého ze základních parametrů od 2 do 4% je považováno za významné, je snížení rizika rekurence o 50% a prodloužení doby přežití o 20% zcela mimořádnou událostí. V posledních 30 letech nebylo nic podobného v onkologii zaznamenáno. Výsledky prospektivních klinických studií prokázaly, že trastuzumab významně zlepšuje léčebné výsledky adjuvantní léčby u nemocných s časným stadiem HER2 dependentních karcinomů prsu (35–39) (obrázek 1). Zlepšení bylo dosaženo jak u nemocných vysokého rizika s prokázaným uzlinovým postižením, tak u nemocných bez postižení regionálních lymfatických uzlin. Není známo, zda-li to platí pro nemocné s nádorem menším než 1 cm a u nemocných bez prokázaného postižení regionálních lymfatických uzlin, u kterých nebyla podávána adjuvantní chemoterapie a u nemocných vyšší věkové skupiny. Zlepšení léčebných výsledků bylo dosaženo bez ohledu na stav exprese hormonálních receptorů. Trastuzumab může být adjuvantně podáván současně s chemoterapií (vyjma antracyklinů) nebo sekvenčně po dokončení všech cyklů adjuvantní chemoterapie. Nelze zatím stanovit optimální dobu podávání trastuzumabu. Podávání trastuzumabu po dobu jednoho roku je zatím standardem adjuvantní léčby. Optimální režim chemoterapie není znám. Vzhledem k riziku kardiotoxicity je nutné monitorování LVEF před léčbou a v jejím průběhu. Zvýšený klinický dohled musí být zejména u starší věkové skupiny a při hraničních hodnotách

LVEF. Všechny nemocné by měly být plně informovány nejen o léčebném efektu, ale též o nárůstu rizika kardiotoxicity.

Neoadjuvantní systémová léčba

Úvodní (primární, předoperační, indukční, neoadjuvantní) systémová léčba je zahájena po biotické verifikaci karcinomu prsu před plánovanou léčbou lokoregionální. Výhody spočívají v časném zahájení systémové léčby, lepší dostupnost chemoterapie při intaktním cévním zásobení a „in vivo“ zhodnocení léčebné odpovědi. Zmenšení nádoru umožňuje operabilitu u lokálně pokročilých nádorů a prs šetřící výkon u nádorů primárně indikovaných k mastektomií.

Primární systémová léčba byla poprvé použita v léčbě lokálně pokročilých inoperabilních nádorů. Regrese nádoru po indukční léčbě umožnila chirurgický výkon a indukční systémová léčba se stala standardně používaným postupem u lokálně pokročilých a inflamatorních karcinomů prsu. Prokazatelný prospěch neoadjuvantní terapie a často zaznamenané dramatické objektivní léčebné odpovědi u inoperabilních karcinomů vedlo k zvýšenému zájmu o využití primární systémové léčby u primárně operabilních nádorů (40).

Účinnost primární léčby vedla k hypotéze, že zmenšení nádoru řešitelného primárně pouze mastektomií, by mohlo umožnit prs šetřící výkon. Bylo to potvrzeno v nerandomizovaných a později randomizovaných studiích fáze III (41, 42).

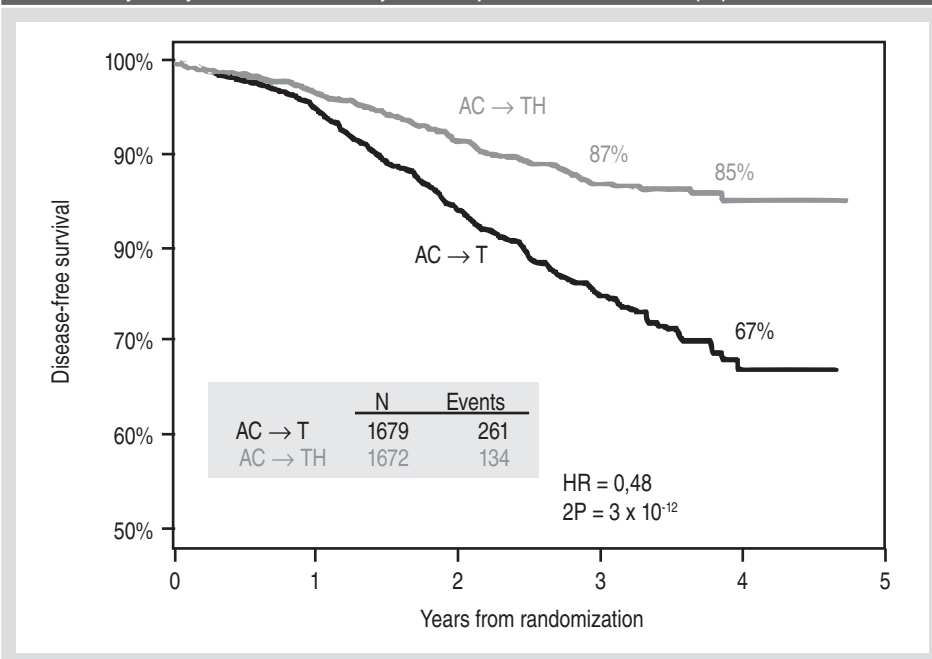
Konzervativní chirurgický výkon po primární konzervativní terapii vyžaduje pečlivé kontrastní označení nádoru před zahájením léčby. Neoadjuvantní léčba představuje možnou léčebnou strategii

v konvenční chemoterapii, hormonální a biologické léčbě. Primární chemoterapie je účinnější u hormonálně independentních nádorů. Neoadjuvantní chemoterapie je tolerována stejně jako chemoterapie adjuvantní a nezvyšuje výskyt pooperačních komplikací. Jakýkoliv standardní adjuvantní režim chemoterapie je možné použít v neoadjuvanci. Předoperační chemoterapie je ekvivalentní pooperační chemoterapii z hlediska DFS a OS. Pouze patologicky ověřená kompletní regrese je spojena prodloužením celkové doby přežití. U HER2 dependentních karcinomů lze dosáhnout při režimech na bázi antracyklinů a taxanů s trastuzumabem vysokého % objektivních léčebných odpovědí včetně kompletních regresí (43). Při primární hormonální léčbě je počet objektivních léčebných odpovědí (zejména pCR) ve srovnání s chemoterapií nižší a nástup léčebné odpovědi je pozdější. Významnou výhodou je příznivý profil nežádoucích účinků. Pro příznivý profil nežádoucích účinků je proto vhodná pro nemocné starší věkové skupiny a nemocné s intolerancí chemoterapie. Zlepšení výsledků primární hormonální léčby přineslo nahrazení tamoxifenu selektivními inhibitory aromatáz zvláště při koexpresi HR a HER-2/neu (44, 45).

Systémová léčba pokročilých stadií onemocnění Hormonální léčba

U premenopauzálních žen je první léčbou volby suprese ovariální funkce doplněná tamoxifénem. Současné podávání hormonální léčby a chemoterapie nelze doporučit jak u premenopauzálních, tak u postmenopauzálních žen. U nemocných s hormonálně dependentním, pomalu progredujícím meta-

Obrázek 1. Výsledky klinické studie s adjuvantním podáním trastuzumabu (35)

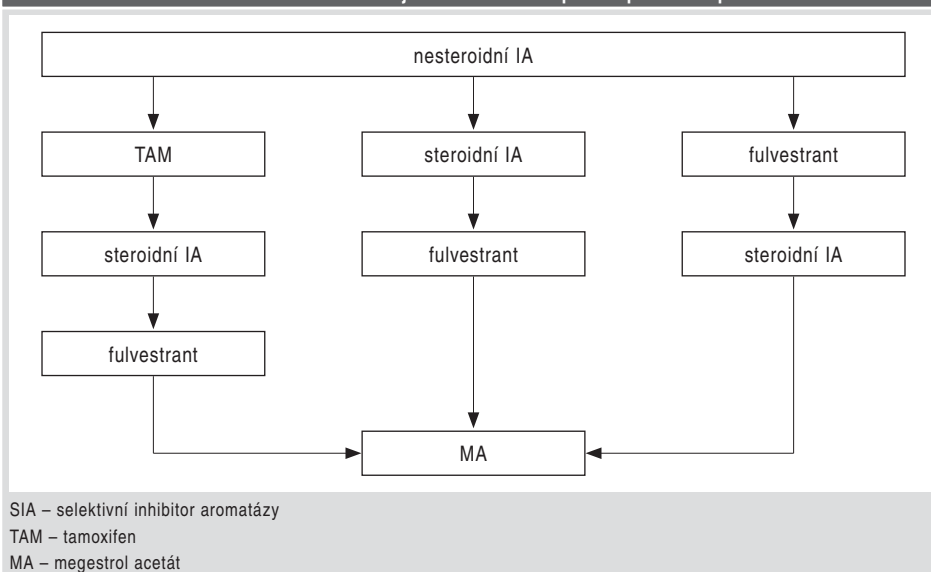


stazujícím karcinomem prsu je u postmenopauzálních doporučeno volit hormonální léčbu jako první léčebnou modalitu. Kombinace hormonální léčby a trastuzumabu u HER-2 dependentních nádorů bylo ověřeno v klinických studiích, ale zatím není považováno za standardní postup. Do současné doby nebyl u postmenopauzálních žen prokázán přínos kombinované hormonální léčby. Výhradně se používá sekvenční podání s nasazením nejúčinnějšího agens v první linii léčby následovaného nezkříženě rezistentním agens po jeho selhání. K významnému rozšíření armamentária léčby metastazujícího karcinomu prsu u postmenopauzálních žen přineslo používání fulvestrantu. Fulvestrant je steroidní „čistý“ antiestrogen antagonistující transkripční aktivaci estrogenních receptorů a zároveň působící degradaci receptorů (selektivní deregulátor estrogenních receptorů – SERD) (46). Fulvestrant je prvním antagonistou estrogenních receptorů bez agonistických účinků, když tyto receptory účinně blokuje a degraduje. Nemá zkříženou rezistenci s jinou hormonální terapií. Léčebná účinnost byla prokázána v první, druhé i třetí linii hormonální léčby. Prokázána je účinnost u tamoxifen rezistentních nádorů a stejná účinnost jako u tamoxifenu v první linii léčby. Při selhání tamoxifenu je stejně účinný jako anastrozol s delším trváním léčebné odpovědi. Léčebný efekt byl prokázán i u progredující choroby po léčbě inhibitory aromatáz. Je to lék bez agonistické aktivity na endometrium se sníženým rizikem tromboembolické choroby, bez agonistického efektu na kostní metabolismus (47). Kaskáda hormonální léčby závisí na způsobu adjuvantní hormonální léčby nebo léčby první linie. Pro metastazující onemocnění jsou nejčastější dvě klinické situace. Při první došlo k progresi při nebo po léčbě tamoxifinem (jako adjuvantní léčby nebo léčby první linie). Při druhé došlo k progresi při nebo po léčbě SIA (jako adjuvantní léčby nebo léčby první linie). Po selhání tamoxifenu lze očekávat efekt léčby SIA nebo fulvestrantem. Při delším časovém odstupu od ukončení adjuvantní léčby (> 1 rok) je též možné opakované nasazení tamoxifenu. S přibývajícím indikací SIA v první linii je otevřenou otázkou, jaká je optimální sekvence hormonální léčba v dalších liniích. Rozšíření armamentária hormonální léčby poskytuje nové možnosti u postmenopauzálních žen s karcinomem prsu, jak je uvedeno na obrázku 2 naznačujícím léčebné možnosti po selhání nesteroidního SIA v první linii (21).

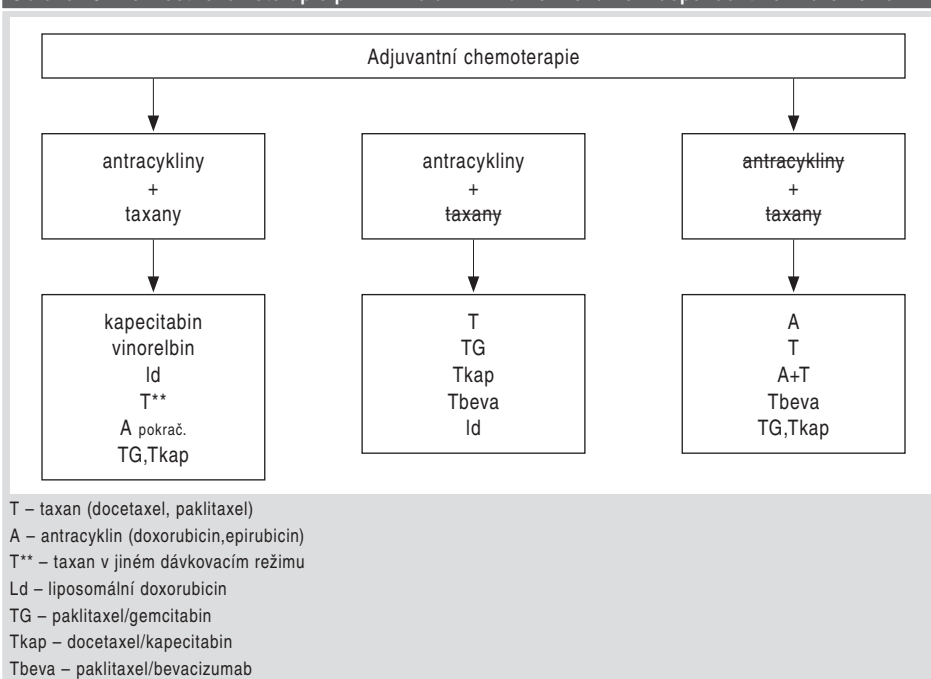
Konvenční chemoterapie

Karcinom prsu patří mezi nejvíce chemosenzitivní solidní nádor. Medián počtu „linií“ chemoterapie metastazujícího onemocnění je čtyři s možným rozpětím od jedné do deseti linií (48). Chemoterapie

Obrázek 2. Možnosti HT v léčbě metastazujícího karcinomu prsu u postmenopauzálních žen HR⁺



Obrázek 3. Možnosti chemoterapie první linie u HER-2a hormonálně independentních karcinomů



je modalitou první volby u metastazujícího onemocnění, které je hormonálně a HER-2 independentní. U hormonálně dependentního onemocnění se chemoterapie upřednostňuje u rychle progredujícího onemocnění zejména při viscerálním postižení. Chemoterapie přichází v úvahu jako primární léčba při zachytu onemocnění ve IV. klinickém stadiu bez předchozí léčby, při selhání předchozí hormonální léčby pro metastazující onemocnění, při rozvoji metastazujícího onemocnění po předcházející adjuvantní chemoterapii a při selhání předchozí linie chemoterapie pro metastazující onemocnění. Je prakticky nemožné identifikovat jedinečný preferovaný léčebný program. Je možné stanovit pouze obecné léčebné principy. V současnosti neexistuje žádný „zlatý standard“ chemoterapie první linie. Léčebný plán by měl být volen individuálně s re-

spektováním všech parametrů ze strany nemocného a vlastní choroby (49). Je možná jak polychemoterapie, tak sekvenční monoterapie. Nemocní s rychle progredujícím, symptomatickým onemocněním mají největší prospěch z polychemoterapie. Inovace adjuvantní chemoterapie pozměnila strategii léčby metastazujícího onemocnění. Kromě antracykliny předléčených nemocných přibývá nemocných po adjuvantní chemoterapii s taxany a/nebo trastuzumabem. Z nových kombinací byly důležité výsledky klinických studií fáze III kombinující docetaxel s kapecitabinem a paklitaxel s gemcitabinem (50). Další možností kombinované léčby jsou režimy s vinorelbinem (51). Důležitým faktorem pro volbu další léčby je interval od skončení předchozí adjuvantní léčby a její typ. Možnosti léčby podle typu adjuvantní terapie jsou na obrázku 3.

Výběr chemoterapie metastazujícího onemocnění (HER-2 neg.) předléčených adjuvantně antracykliny závisí na intervalu od ukončení adjuvantní léčby (> 12 měsíců) a na dosažené kumulativní dávce. Před zavedením taxanů byla vždy zvažována reexpozice antracykliny do plné kumulativní dávky. V současné době je k dispozici řada účinných taxanových režimů, a tak znovu nasazení antracyklinů není nezbytné. Novou možností je kombinace chemoterapie s bevacizumabem (u HER-2 independentních karcinomů). Snížení kardiotoxicity lze očekávat u liposomálních forem doxorubicinu. V posledních letech je více nemocných léčeno adjuvantně antracykliny a taxany. Znovupoužití taxanů není omezeno kumulativní dávkou. Většinou se užívá jiný taxan (docetaxel → paklitaxel, paklitaxel → docetaxel) a/nebo jiné schéma dávkování (režim týdenního podání). Při volbě taxanů ve třítydenním režimu vyznělo srovnání léčebné účinnosti ve prospěch docetaxelu (53). Často využívanou možností je začlenění kapecitabinu, vinorelbinu a gemcitabinu do kombinovaných režimů nebo jejich užití v monoterapii. Novou perspektivní možností jsou epothilony (ixabepilony).

Počty nemocných léčených v adjuvantní terapii bez antracyklinů a taxanů (kombinace CMF) jsou v poslední době nízké a léčba je proto většinou na bázi antracyklinů a taxanů nebo u starších nemocných v méně příznivém výkonnostním stavu monoterapie kapecitabinem (52).

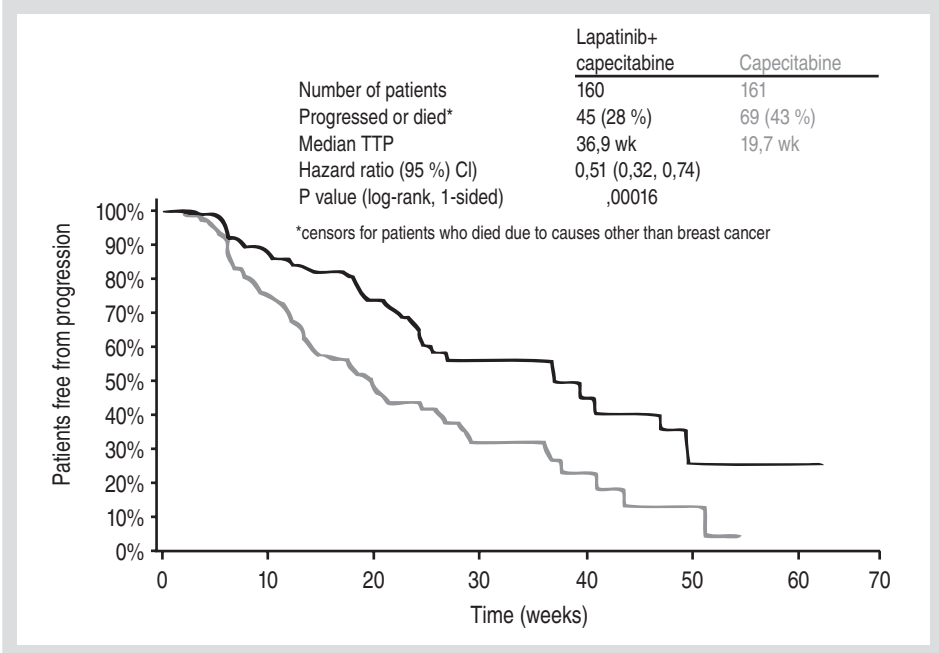
Cílená biologická molekulární léčba

U HER-2 dependentních karcinomů prsu přidání trastuzumabu jak paklitaxelu, tak k docetaxelu významně zvyšuje počet objektivních léčebných odpovědí, dobu do progresu a celkové přežití, a je v současnosti považováno za léčbu první volby u HER-2 dependentního metastazujícího onemocnění (54, 55). Z dalších režimů s trastuzumabem je prokazatelný efekt dubletu vinorelbinu (56). Použití trastuzumabu je doporučováno v kombinaci s chemoterapií (bez antracyklinů) jako první linie terapie u nemocných s HER-2/neu pozitivními nádory nezávisle na věku, předchozí adjuvantní chemoterapii a místech metastatického postižení.

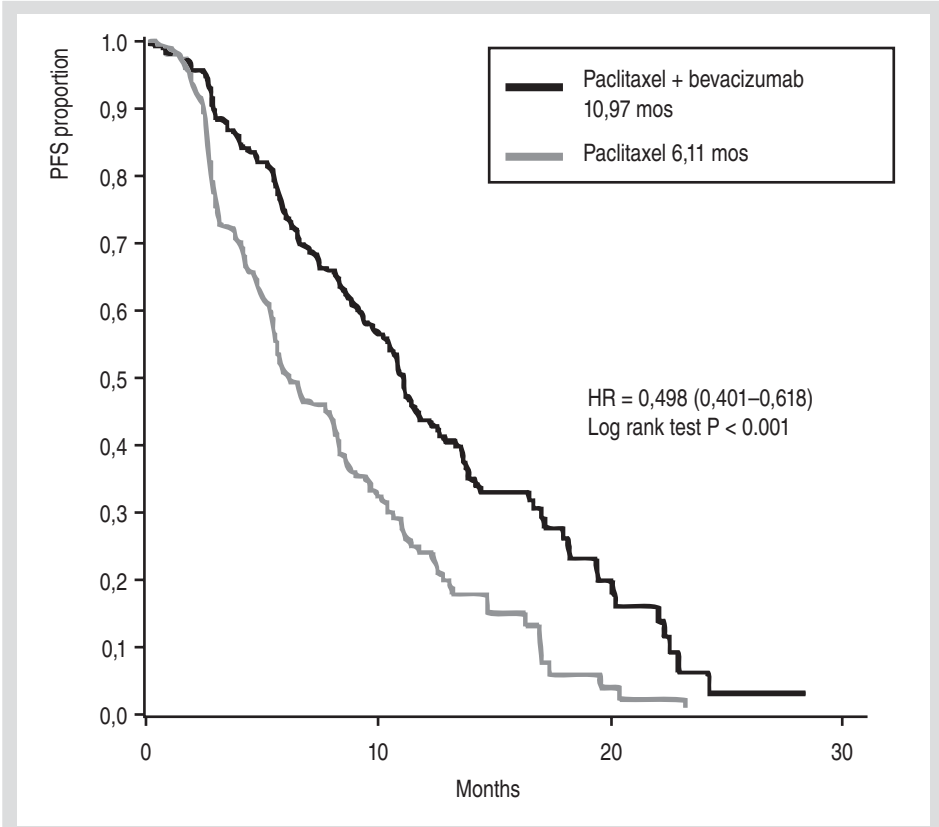
Otázkou je, jak pokračovat při progresi onemocnění, zda-li pokračovat v trastuzumabu v kombinaci s jiným cytostatikem nebo podávání trastuzumabu ukončit. Na jednoznačné doporučení není dostatek klinických dat. Jako možnou cestou při progresi onemocnění se ukazuje zařazení duálního inhibitory tyrosinkinázy lapatinibu k chemoterapii další řady (obrázek 4) (57).

Slibná je kombinace trastuzumabu s liposomální formou doxorubicinu bez nárůstu rizika kardioto-

Obrázek 4. Klinická studie fáze III porovnávající kapecitabin s kombinací kapecitabin a lapatinib po selhání trastuzumabu



Obrázek 5. Klinická studie fáze III porovnávající paklitaxel v týdenním režimu s paklitaxelem a bevacizumabem u metastazujícího karcinomu prsu



xicity, která tuto možnost u neliposomálních forem zablokovala (58).

Jiná možnost biologické léčby vychází z výsledků klinické studie fáze III s bevacizumabem. Přidání bevacizumabu k paklitaxelu způsobilo zdvojení počtu objektivních léčebných odpovědí (28 % vs. 14 %) a prodloužení mediánu doby do progresu téměř o 5 měsíců (10,9 vs. 6,1 měsíců)

(obrázek 5). Nemocné s HER2 dependentními karcinomy nebyly do studie zařazeny, pokud byly léčeny trastuzumabem (59).

doc. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.

Onkologická klinika VFN 1. LF UK a ÚRO FNB 1. LF UK
U Nemocnice 2, 128 08 Praha
e-mail: petruzelka.lubos@seznam.cz

Literatura

1. Nystrom L, Andersson I, Bjurstan M, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 909–919.
2. Sanjay Popat S, Smith IE. Breast Cancer. Update on cancer therapeutics 2006; 1: 187–210.
3. Cheung KL. Endocrine therapy for breast cancer: an overview. *The Breast* 2007; 16: 327–343.
4. Hortobagyi GN. Future directions in the endocrine therapy of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2003; 80 (Suppl. 1): 37–39.
5. Petruželka L. Karcinom prsu – jak dál v diagnostice a léčbě ve světle nových možností. *Vnitřní Léčba* 2007; 53: 22–23.
6. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007; 8: 235–244.
7. Pusztai L, Mazouni C, Anderson K et al. Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *Oncologist* 2006; 11: 868–877.
8. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10393–10398.
9. Hortobagyi GN. Future directions in the endocrine therapy of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2003; 80 (Suppl. 1): 37–39.
10. Cuzick J, Powles T, Veronesi U et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361: 296–300.
11. Goldhirsch A, Wood WC, Gerber RD et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133–1444.
12. Vyzula R, Neumannová R, Skovajsová R. Karcinom prsu. In *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. Praha: Grada 2002.
13. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clinical Cancer Research* 2004; 10: 6622–6628.
14. Buzdar AU. Advances in endocrine treatments for postmenopausal women with metastatic and early breast cancer. *Oncologist* 2003; 8: 335–341.
15. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Skah S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–792.
16. Miller KD, Wang M, Gralow A et al. A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100). *SABCS* 2005.
17. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer *NEJM* 2007; 355: 2733–2743.
18. Petruželka L. Cílená molekulární biologická léčba karcinomu prsu. Referátový výběr z onkologie 2006; 23: 33–37.
19. Fisher B, Dignam J, Bryant J et al. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 684–690.
20. Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 456–462.
21. Petruželka L. Hormonální léčba – současný stav a nové možnosti léčby postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním karcinomem prsu. Referátový výběr 2007, v tisku.
22. Davidson NE, Osborne CK. Adjuvant Endocrine Therapy for Early-stage Breast Cancer. *ASCO* 2007.
23. Cheung KL. Endocrine therapy for breast cancer: an overview. *The Breast* 2007; 16: 327–343.
24. Abrahámová J, Mechl Z. Adjuvantní endokrinní léčba časného karcinomu prsu u premenopauzálních žen. *Farmakoterapie* 2006; 4: 439–452.
25. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and survival: An overview of randomized trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
26. Pritchard KI, Shepherd LE, O' Malley FP et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 354: 2177–2179.
27. Park K, Kim J, Lim S et al. Topo-isomerase II-alpha and HER2 amplification in breast cancers and response to preoperative doxorubicin chemotherapy. *Eur J Cancer* 2003; 39: 631–634.
28. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in adjuvant chemotherapy for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 976–983.
29. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2302–2313.
30. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3686–3696.
31. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M et al. Five years analysis of the PACS-01 trial: 6 cycles of FEC 100 vs. 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel for the adjuvant treatment of node positive breast cancer *Proc SABCS*. 2004.
32. Svoboda T. Novinky v adjuvantní léčbě karcinomu prsu. *Farmakoterapie* 2007; 4: 383–391.
33. Trudeau M, Charbonneau F, Gelmon K et al. Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node-positive breast cancer. *The Lancet Oncology* 2005; 6: 886–898.
34. Petruželka L. Komentář k článku Volba adjuvantní chemoterapie pro léčbu karcinomu prsu s pozitivními lymfatickými uzlinami. *The Lancet Oncology* 2006; 5: 77–78.
35. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673–1684.
36. Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 659–672.
37. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC → T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC → TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94 (suppl 1): S5.
38. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809–820.
39. Seidman AD. Is trastuzumab active following conventional adjuvant chemotherapy in HER-2 positive early breast cancer? *Natl Clin Pract Oncol* 2006; 3: 178–179.
40. Green MC, Buzdar AU, Smith T et al. Weekly paclitaxel followed by FAC as primary systemic chemotherapy of operable breast cancer improves pathologic complete remission rates when compared to every 3-week paclitaxel therapy followed by FAC- Final results of a prospective phase II randomized trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 35abstr.
41. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2303–2312.
42. Bear HD, Anderson S, Smith RE et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2019–2027.
43. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3676–3685.
44. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5108–5116.
45. Ellis MJ, Coop A, Singh B et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3808–3816.
46. Aschermannová, A. Fulvestrant. *Farmakoterapie. supplementum Onkologie* 2005: 53–55.
47. Petruželka L, Zimovjanova M. Fulvestrant in postmenopausal women with metastatic breast cancer progressing on prior endocrine therapy – results from an expanded access programme. *Eur J Cancer* 2004; 132 (suppl. 2): 264.
48. Seidman AD. Systemic Treatment of Breast Cancer *Oncology Special Issue*, 2006.
49. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein H et al. Second Consensus on Medical Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Annals of Oncology* 2006; 17: 1320–1329.
50. O' Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2812–2823.
51. Finek J, Holubec L, Elgrova L et al. The effect of oral vinorelbine and capecitabine in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstr 10605.
52. Verma S, Clemons M. First-Line Treatment Options for Patients with HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer: The Impact of Modern Adjuvant Chemotherapy. *Oncologist* 2007; 12: 785–797.
53. Jones, SE, Erman EJ, Overmoyer B et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5542–5551.
54. 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: 783–792.
55. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: The M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265–4274.
56. Chan A, Petruželka L, Untch M et al. Long term survival of vinorelbine (N) and trastuzumab (H) as first line therapy for HER2-positive metastatic breast cancer patients (HER2+MBC) (pts) (abstract 587). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23 (16S): 25.
57. Geyer CE, Cameron D, Chan S et al. A phase III randomized, open-label international study comparing lapatinib and capecitabine vs. capecitabine in women with refractory advanced or metastatic breast cancer (EGF100151) (LBA). *J Clin Oncol* 2006; 24 (suppl 18): 56.
58. Stickeler E, Watermann DO, Woll J et al. Cardiac safety of pegylated liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab in patients with metastatic breast cancer: results from a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2007; 25: abstr. 1106.
59. Miller KD, Wang M, Gralow J et al. Randomized phase III trial of paclitaxel vs. paclitaxel plus bevacizumab as first-line treatment for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100) *Proc SABCS* 2005; abstr 3.