

Monoklonális antitest-terápia emlőrákban

Dank Magdolna, Tőkés Tímea

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Onkológiai Részleg, Budapest

Az onkológiai ellátás fejlődése az utóbbi években egyre inkább a személyre szabott terápiás megközelítés felé nyit utat a mindennapi klinikai gyakorlatban is. A célzott kezelések kiemelkedő hatékonyságának egyik legjobb példája az emlőrák korszerű ellátása. A mai molekuláris patológiai eljárások képesek a tumor biológiai viselkedésének felmérésére, ezáltal biztos alapot nyújtanak a terápia megválasztásához, mind neoadjuváns, mind adjuváns kezelés, mind metasztatikus betegség esetén. Cikkünkben az emlőrák kezelésében jelenleg használt monoklonális antitest-terápiákat vesszük sorra, illetve kitekintést teszünk a jövőbeli lehetőségekre is. Magyar Onkológia 57:157–165, 2013

Kulcsszavak: emlőrák, monoklonális antitest, molekuláris célzott terápia, személyre szabott terápia

A new tendency occurred in the daily oncological practice in the past twenty years: we are progressively moving forward to the individualized and personalized treatments. The treatment of breast cancer is one of the best examples to underline the outstanding efficiency of the individualized approach. The modern molecular pathological features are capable of the exact mapping of the biological behavior of the tumors which gives a new basis for our therapeutic choices, both for neoadjuvant and adjuvant settings, as well as for metastatic disease. In our paper we would like to review the currently used monoclonal antibodies in the treatment of breast cancer and overview the new researches and future directions in this field.

Dank M, Tőkés T. Monoclonal antibody therapy in breast cancer. Hungarian Oncology 57:157–165, 2013

Keywords: breast cancer, monoclonal antibody, molecular targeted therapies, individualized treatment, personalized therapy

BEVEZETÉS

Az emlőrák kezelésében kemoterápia adásakor a „személyre szabott” ellátás mindössze a kezelések dózisintenzitásában, az intervallumok, valamint a ciklusszám egyedi mérlegelésében jelentkezhetett. Vannak próbálkozások egyes kemoterápiás szerek sikerének előrejelzésére bizonyos tumorgenetikai jellemzők ismeretében, de ezek nagy része ma még nem képezi a mindennapi gyakorlat részét. Ugyanakkor a daganatok biológiai viselkedésének pontosabb megismerésével megjelent az első célzott kezelés, a hormonterápia, mely az onkológiai kezelés egyik fő pillére emlődaganatok esetében. A hormonérzékeny emlődaganatok ellátásában a mai napig kiemelkedő jelentőségű az antiösztrogén medicatio. A tamoxifen tekinthető az első

személyre szabott kezelésnek. E mérföldkő adta meg a kezdő lökést a daganatok felszíni receptorstruktúráján alapuló, célzott kezelések felé, hiszen a molekuláris diagnosztika fejlődésével feltérképezhetővé vált az egyes betegek esetében a terápiára adott válaszreakció lehetősége. Az 1970-es évek óta sokat lépett előre az orvostudomány a jelátviteli útvonalak feltérképezésével a sejtosztódás, ezáltal a daganatok viselkedésének pontosabb megismerése felé.

A HER2 RECEPTOR, AZ EGFR-CSALÁD TAGJA

A humán epidermális növekedési faktor receptor család (EGFR és HER) négy transzmembrán tirozinkináz receptort foglal magába: a HER1 (epidermális növekedési

Levelezési cím: Dr. Dank Magdolna, Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika Onkológiai Részleg, 1083 Budapest, Tömő utca 25–29.

Közlésre érkezett: 2013. július 26. • Elfogadva: 2013. augusztus 9.

faktor, EGFR), a HER2, a HER3 és a HER4 receptort. A HER2-n kívül az összes receptor rendelkezik természetes ligandummal. A HER2 receptor az emlődaganatok 15-20%-ában overexpresszált, jelenléte rosszabb prognózisra utal (1–5).

Ugyanakkor a HER-család többi tagja is összefüggést mutat a daganatok viselkedésével, pl. a HER1 overexpressziója az irodalmi adatok alapján a tripla-negatív tumorokban gyakoribb (6, 7). A HER receptorcsalád tagjai homo- és heterodimereket képeznek, ezek közül a HER2:HER3 heterodimer igen gyakori, és a dimerizáció stabil volta miatt a legrosszabb prognózisú (8, 9).

A dimerizálódott receptorok intracelluláris doménje beindítja a szignalizációs kaszkádot, mely a PI3K és MAPK útvonalon keresztül fokozza a sejtproliferációt, illetve gátolja az apoptózist. Az ErbB-2 onkogén overexpressziója növeli a sejtfelszíni HER2 receptorok számát, mely bonyolult szignáltranszdukciós folyamatok sokaságán keresztül fokozza a sejtproliferációt. A HER2 receptort overexpresszált emlődaganatok a HER2-pozitív emlőrákok, melyek sokkal agresszívabbak, korábban adnak viszcerális áttéteket, összességében a betegek prognózisa rosszabb. A trastuzumab megjelenéséig ezen emlődaganatos betegek halálához messze túlhaladta HER2-negatív társaikét (4, 10).

Diagnosztika

A HER2-ellenes terápia feltétele az igazolt HER2-pozitivitás. Mind az emlődaganatok, mind – újabban – a gyomorrák esetében a daganat HER2-státusza a patológiai lelet kötelező eleme kellene, hogy legyen. Emlőrák esetében a HER2-meghatározás első lépése az immunhisztokémiai reakció (1. táblázat).

Célzott kezelés szempontjából pozitívnak tekinthetők a 3+ értékelésű esetek, és bizonytalanok a 2+ értékelésű esetek, illetve az erős membránfestődést a sejtek <30%-ában mutató esetek. Negatívnak kell tekinteni a 0 és 1+ értékelésű eseteket. A bizonytalan esetekben kiegészítő, fluoreszcens in situ hibridizációs (FISH) vizsgálat szükséges a HER2-pozitivitás verifikálására (2. táblázat).

Trastuzumab

A trastuzumab (Herceptin®) egy humanizált monoklonális antitest, az ErbB2 receptor ellen specifikusan támadó célzott molekuláris terápia. A Herceptint az FDA (US Food and Drug Administration) 1998-ban engedélyezte az Amerikai Egyesült Államokban előrehaladott, áttétes emlődaganatok kezelésében, 2000-ben az Európai Gyógyszerügyi Hatóság úgyszintén engedélyezte a gyógyszert. A klinikai vizsgálatok egyértelműen bizonyították hatékonyságát.

1. táblázat. HER2 immunhisztokémiai vizsgálatának értékelése a Kecskeméti Konszenzus alapján

3+ értékelés	komplett erős membránfestődés a sejtek >30%-ában
2+ értékelés	komplett közepes intenzitású membránfestődés a sejtek >10%-ában, illetve komplett erős membránfestődés a sejtek >10, de <30%-ában
1+ értékelés	komplett gyenge membránfestődés a sejtek >10%-ában
0 értékelés	<10%-ban észlelt pozitivitás, inkomplett festődés, festődés hiánya

2. táblázat. HER2 FISH-vizsgálatának értékelése a Kecskeméti Konszenzus alapján

Pozitív teszt, génamplifikáció	>2,2 HER2/CEP17 arány vagy átlagosan >6 HER2 génkópiaszám sejtmagonként belső kontrollal nem rendelkező teszteknel
Bizonytalan	1,8–2,2 közötti HER2/CEP17 arány vagy 4–6 közötti átlagos kópiaszám sejtmagonként belső kontrollal nem rendelkező tesztek esetén
Negatív	<1,8 HER2/CEP arány vagy <4 HER2 génkópiaszám belső kontrollal nem rendelkező tesztek esetén

CEP17: 17-es kromoszóma centromerikus próba

Hatásmechanizmus

A trastuzumab egyik hatása, hogy gátolja a HER2 receptorok aktiválódása során beinduló foszfatidilinozitol-3-kináz (PI3K) és mitogénaktivált proteinkináz (MAPK) szignalizációs kaszkádot. Ennek eredményeként a sejtciklust stimuláló hatás megszűnik, a sejtproliferáció csökken (11, 12). Ezen útvonal gátlásán keresztül a HER2 angiogenezist serkentő hatása is csökken, ugyanis maga a HER2-overexpresszió fokozza a VEGF expresszióját, ezáltal magát az érújdonképződést, szintén a PI3K/MAPK útvonalon. Ha ezt az útvonalat gátoljuk, a VEGF-expresszió és a VEGF-szint csökken, és ez magyarázza a trastuzumab angiogenezist gátló hatását (13).

A másik hatása az ún. „trunkált” (lefejezett) HER2 receptor (p95HER2) képződésének megakadályozása. A metalloproteázok gátlásával, ezáltal az ErbB2 extracelluláris doménje lehasadásának megakadályozásával nem keletkeznek trunkált HER2 receptorok. Ez azért fontos, mert az extracelluláris doménjét elvesztett p95HER2 magát a trastuzumab kötőhelyét is elveszíti: így aktív, a HER2-ellenes terápiára rezisztens szignalizáció jönne létre, a trastuzumab maga pedig megelőzi ezen aktív forma létrejöttét (14, 15).

A trastuzumab további fontos, és csak a monoklonális antitestekre jellemző hatása a szervezet saját immunválaszának aktiválásán alapuló, az antitestfüggő celluláris citotoxicitás (ADCC) mechanizmusán keresztül kifejtett hatás. A daganatsejtre kötődött antitestet a szervezet saját immunrendszerének immunkompetens sejtei felismerik, annak ún. Fc részéhez kötődve elpusztítják a daganatsejtet (16, 17).

Alkalmazás

A trastuzumabot először metasztatikus emlődaganatok kezelésében törzskönyvezték, paclitaxellel, docetaxellel kombinációban vagy monoterápia formájában. A klinikai kutatások során a trastuzumab-monoterápia ugyan biztonságosnak, tolerálhatónak bizonyult, de a későbbiekben világossá vált, hogy önmagában nem elég hatékony (18–22). A trastuzumab kombinációs terápiában történő adása ezt követően igen jó eredményekhez vezetett. Slamon és munkatársai alkalmazták először a trastuzumabot kemoterápiával kombinálva (23), III. fázisú vizsgálatukban a paclitaxel ± trastuzumab, illetve doxorubicin + cyclophosphamid ± trastuzumab kezelést hasonlították össze. Eredményeik között kiemelkedő, hogy 18%-kal növekedett a kezelésre reagáló betegek aránya (response rate, RR) a kombinációs karon, illetve a progressziómentes túlélés 2,8 hónappal, a teljes túlélés 5 hónappal nőtt. Gasparini és munkacsoportja (24) saját vizsgálatukban az IHC 3+ pozitív betegek között a reagáló arányát (RR) 85%-osnak találta a kombinációs karon (trastuzumab + docetaxel) szemben a 48%-os aránnyal a taxán-monoterápiás karon. A kemoterápia és a monoklonális antitest között szinergizmust feltételezve további vizsgálatokat terveztek (25, 26) jelentősen növekedett terápiás választ, progressziómentes túlélést és teljes túlélést regisztrálva a kombinációs karokon. Emellett több II. fázisú vizsgálat alapján a vizsgálok arra a következtetésre jutottak, hogy a trastuzumab a taxánalapú (paclitaxel vagy docetaxel), illetve a vinorelbinnel adott kombinációkban teljesít a legjobban (27), mind első, mind többedvonalbeli kezelése során.

Az ún. „treatment beyond progression”, vagyis a trastuzumabkezelés során bekövetkezett progresszió után továbbra is folytatott terápia számos kérdést vet fel (27). Több kutatócsoport jutott arra a következtetésre, hogy a kemoterápiával kombinálva adott további trastuzumabterápia hatásosabb, mint a trastuzumab felfüggesztésével folytatott egyéb kezelés (28–30). Von Minckwitz és munkatársai trastuzumab mellett progrediált betegeket soroltak capecitabin ± trastuzumab karokra. Az eredmények alapján a kombinált és folytatólagos trastuzumabkezelés esetén jobb progressziómentes túlélés (8,2 vs. 5,6 hónap) jelentkezett, mint a capecitabin-monoterápia mellett. A teljes túl-

élési előny nem mutatkozott szignifikánsnak (25,5 vs. 20,4 hónap, $p=0,25$) (31), a végleges teljes túlélési adatok sem bizonyították a progresszió után folytatott trastuzumabterápia előnyét (24,9 vs. 20,6 hónap, $p=0,73$). Mindazonáltal a harmadik vonalbeli terápiaként folytatott anti-HER2-kezelés (trastuzumab vagy lapatinib) túlélési értékei szignifikánsan jobbak lettek (18,8 vs. 13,3 hónap, $p=0,02$), mint azoknál a betegeknél, akik már harmadvonalon nem folytatták a HER2-ellenes terápiát (32). A trastuzumabkezelés optimális időzítése és hossza tehát továbbra is megválaszolatlan kérdés maradt, de mindenképpen törekedni kell a HER2-blokád valamilyen formában történő fenntartására (27).

Az adjuváns trastuzumabkezelés volt a kutatások következő állomása. A 2000-es évek elején kezdődött randomizált klinikai vizsgálatok igen kedvező eredményekkel zárultak, az adjuvánsan adott trastuzumab növelte a betegségmentes túlélést és a teljes túlélést is. A HERA trial (33) 1 év adjuváns trastuzumabkezelés után szignifikánsan hosszabb teljes túlélést és betegségmentes túlélést talált az obszervációs karhoz képest. Hasonlóan, az NSABP B31 (34) trial a betegségmentes túlélésben 12%-os abszolút különbséget talált az adjuváns trastuzumab-karon (a betegek doxorubicin + cyclophosphamid után kaptak paclitaxel + trastuzumab kombinációt), a halálozás esélyét pedig 33%-kal csökkentette a hozzáadott anti-HER2-terápia. Az NSABP B31 és az NCCTG N9831 vizsgálatok (ugyanaz a rezsím) összességében 39%-os csökkenést találtak a várható halálozási rizikóban a trastuzumabbal is kezelt betegek esetében (35). A két vizsgálat esetében a kardiotoxicitás mindössze a betegek 2%-ában okozott tüneteket, illetve a tünetek több mint háromnegyede reverzibilisnek bizonyult (36). A BCIRG 006 trial anthracyclin + cyclophosphamid terápiát követő docetaxel + trastuzumab, illetve docetaxel + carboplatin + trastuzumab protokollok esetén szintén kedvezőbb eredményt talált a betegségmentes és a teljes túlélést tekintve, a relapszus kockázata 51, illetve 39%-kal volt kevesebb, mint a trastuzumabot nélkülöző adjuváns kemoterápiás kar esetében (37).

Összességében a trastuzumab előnye adjuváns kezelés során nyilvánvalóan megmutatkozott a klinikai vizsgálatok során, ami joggal indokolta felvételét a HER2-pozitív betegek adjuváns protokolljaiba (27, 38).

A trastuzumab neoadjuváns alkalmazását több II–III. fázisú vizsgálat támogatta, igen jó patológiai komplett remisziós (pCR) ráták, valamint klinikailag komplett remisziót elért jelentős számú eset kapcsán. Két randomizált vizsgálat eredménye áll rendelkezésünkre, közülük egy, a NOAH volt a trastuzumab törzskönyvező vizsgálat a neoadjuváns kezelésben (27).

Gianni és munkatársai 2010-ben mutatták be igen kedvező eredményeiket, a neoadjuváns kezelés során 3 ciklus

doxorubicin + paclitaxel követő 4 ciklus paclitaxel, majd 3 ciklus CMF- (cyclophosphamid + metotrexát + fluorouracil) terápiát kaptak a betegek trastuzumab folyamatos adásával (melyet ezen a karon a műtét után is folytattak, összességében 1 évig) vagy a nélkül. A pCR aránya a trastuzumab-karon előnyösebb volt (43% vs. 23%), a terápiára reagálók aránya 81 vs. 73%-nak bizonyult (39). Buzdar és munkacsoportja 4 ciklus paclitaxel, majd 4 ciklus FEC (fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamid) ± hetenkénti trastuzumab hatékonyságát vizsgálta, a pCR aránya itt 65% vs. 26%-nak bizonyult a trastuzumab-kombináció javára (40). Az EMA alkalmazási előiratában 2011-ben a trastuzumab neoadjuváns terápia már szerepel, 2 cm feletti, illetve gyulladásoz emlődagaganatok esetében kemoterápiával kombinálva, illetve a kezelést adjuvánsan folytatva (41).

A subcutan adott trastuzumab jelenleg az egyik legújabb vizsgálati irány, célja a kezelés egyszerűsítése, mind a beteg, mind az egészségügyi szolgáltató számára (42, 43). A HannaH vizsgálatban a subcutan és az intravénásan adott trastuzumabot hasonlították össze, mely során neoadjuvánsan 4 ciklus docetaxel követő 4 ciklus FEC mellett az egyik karon intravénásan, a másikon subcutan adagolják a trastuzumabot, melyet a műtét után még 10 ciklus trastuzumabmal folytatnak (összesen 1 év anti-HER2 terápia). Ismael és munkatársai már bemutatták a vizsgálat előzetes eredményeit, melyek a két szer egyenértékűségét igazolták (pCR-arány: 45,4% a sc. és 40,7% az iv. trastuzumab mellett, RR: 87,2% vs. 88,8%), ennek alapján a törzskönyvezési eljárást megkezdte az EMA (44).

Jelenleg Magyarországon a trastuzumab az adjuváns és neoadjuváns kezelésben részesülő, valamint a metasztatikus betegek számára OEP által finanszírozott a hazai gyakorlatban.

A trastuzumab kardiotoxicitása

A trastuzumab mellékhatásai közül a legfontosabb és leggyakrabban vizsgált annak kardiotoxicitása (27). Már Slamon és munkatársai is regisztrálták a trastuzumab-anthracyclin kombinációk növekedett kardiotoxicitását (23), illetve a HERA vizsgálat értékelése során is kiemelték a kardiotoxicitás megnövekedett esélyét, amennyiben a beteget korábban anthracyclinnel is kezelték (45). A fentiek, illetve több hasonló áttekintés alapján (27, 46) anthracyclinek és a trastuzumab együtt adása nem javasolt a fokozott szíveredetű mellékhatások rizikója miatt, a taxán-kombináció sok szempontból is előnyösebbnek bizonyult (ld. fent). Maga a trastuzumab szívet érintő toxikus hatása még nem teljesen feltárt kérdés, noha ismert a HER2 jelentősége magában a szívfejlődésben (47), illetve a szív oxidatív stressz elleni védelmében (27, 48). Fontos azonban kiemelni, hogy maga a toxicitás az esetek többségében reverzibilisnek tűnik (49–51).

Pertuzumab

A heterodimerizáció gátlója, hatására a HER2 konformációja megváltozik, a HER2:HER3 – a legaktívabb heterodimer –, illetve a HER2:HER1 dimer kialakulása gátlódik. Scheuer és munkatársai emellett a trastuzumab és pertuzumab kombináció egymást erősítő hatékonyságát találták xenograft modellekben, illetve a kombináció hatékonynak mutatkozott trastuzumab-monoterápiát követő progresszió esetén is. Emellett a pertuzumab ADCC-t potenciózó hatását is kimutatták, valamint a p95HER2 kialakulását is gátolta a kombinált terápia (52).

A pertuzumab hatékonyságát vizsgálták a neoadjuváns kezelések során is. A NeoSphere II. fázisú vizsgálat kezdeti eredményei kifejezetten pozitívak (53). A study 4 terápia skarból állt: docetaxel + trastuzumab + pertuzumab, docetaxel + trastuzumab, docetaxel + pertuzumab, vagy pertuzumab + trastuzumab. A legjobb patológiai komplett remissziós (pCR) ráta a pertuzumab-trastuzumab-docetaxel karon jelent meg (45,8% szemben a docetaxel-trastuzumab kar 29%-ával, illetve a docetaxel-pertuzumab kombináció 25%-os pCR-rátájával), de még a kemoterápiamentes pertuzumab-trastuzumab karon is 16,8% volt a pCR aránya, amellett, hogy a pertuzumab hozzáadásával nem észlelték a toxicitás növekedését.

A pertuzumabot emellett HER2-pozitív metasztatikus emlődagaganatos betegek esetében is kipróbálták. Baselga és munkacsoportja 2010-ben publikált II. fázisú vizsgálatukban mérték fel a pertuzumab-trastuzumab kombináció hatékonyságát trastuzumab mellett progrediált betegek esetében. A kezelésre reagáló betegek aránya 24%-nak bizonyult, a medián progressziómentes túlélés 5,5 hónap volt, a kezelést a betegek jól tolerálták, a kardiális diszfunkció minimális volt (54).

A munkacsoport tovább folytatta vizsgálatait a pertuzumab-monoterápia bevezetésével trastuzumab mellett progrediált betegek esetében, vizsgálva, hogy a kedvező progressziómentes túlélést a trastuzumab-pertuzumab szinergizmus, vagy a pertuzumab önmagában okozza-e. 29 beteg kapott monoterápiát, és mindössze a betegek 3,4%-a reagált a pertuzumabra, míg a trastuzumabmal kombinált kezelés esetén 17,6%-ra növekedett a válaszadók aránya. A progressziómentes túlélés 17,4 hét volt a kombinációs karon, szemben a monoterápia mindössze 7,1 hetes értékével, vagyis a kombinációs kezelés mindenképpen hatékonyabbnak bizonyult a pertuzumab-monoterápiával szemben (55).

A további, metasztatikus betegcsoportban végzett vizsgálatok a CLEOPATRA study keretében zajlottak (56). Az első eredményeket Baselga és munkacsoportja mutatta be, a pertuzumab + docetaxel + trastuzumab és a placebo + trastuzumab + docetaxel kombinációk összehasonlításá-

ban (57), a progressziómentes túlélés jelentős növekedését találva a pertuzumab-karon (18,5 vs. 12,4 hónap), jelentősebb mellékhatások jelentkezése nélkül. A közelmúltban bemutatták a CLEOPATRA teljes túlélésre vonatkozó adatait: a pertuzumab-karon szignifikánsan jobb és jelentős mértékű teljes túlélést találtak, szemben a trastuzumab + docetaxel + placebo karral (58).

Mindemellett önmagában is vizsgálták a fenti terápiás karok szívre gyakorolt hatását. Swain és munkatársai 16,4%-os incidenciát találtak a placebo-, míg 14,5%-os előfordulást a pertuzumabbal kombinált karon a szíveredetű mellékhatások (bármilyen grádus) tekintetében. A pertuzumab tehát nem növelte a kardiális toxicitást, beleértve a bal kamra szisztolés funkciójának romlását, valamint a vizsgálat során észlelt mellékhatások nagy többsége reverzibilisnek bizonyult (59).

A pertuzumabot (Perjeta®) az FDA 2012 júniusában, míg az EMA 2013 márciusában törzskönyvezte a HER2-pozitív metasztatikus vagy lokálisan kiújuló, inoperábilis emlőrák kezelésére trastuzumabbal és docetaxellel kombinálva.

A folyamatban lévő tanulmányok, mint az APHINITY az adjuváns trastuzumab + pertuzumab kombináció létjogosultságát, a MARIANNE vizsgálat a T-DM1-gyel való kombináció hatásosságát (ld. lent), a PHEREXA (pertuzumab ± trastuzumab + capecitabin), a PERTAIN (pertuzumab + trastuzumab + aromatazinhibitorok) és a VELVET (pertuzumab + trastuzumab + vinorelbin) vizsgálatok pedig egyéb hatóanyagokkal történő kombinációk emlőrák kezelésében betöltött szerepét tanulmányozzák (60).

Trastuzumab-DM1

Felmerült a trastuzumabot célzó gyógyszerfejlesztés során, hogy a HER2-pozitív sejtek legteljesebb roncsolása érdekében a trastuzumabhoz kapcsoljanak egyéb citotoxikus szert vagy sugárforrást, ezáltal célzottan juttatva e hatóanyagokat a daganatos sejtekhez. A trastuzumab-DM1 (T-DM1, emtasine) konjugátum egy antitestből, a trastuzumabból és a hozzá kapcsolt maytansin-származékból, egy, a Vincalalkaloidák családjába tartozó, a mikrotubulusok polimerizációját gátló citotoxikus szerből áll.

A II. fázisú vizsgálatok igazolták hatékonyságát trastuzumab, illetve lapatinib mellett progrediáló HER2-pozitív, metasztatikus emlődaganattal kezelt betegek esetében. A TDM1-gyel a betegek 25,9 (61), illetve 34,5%-ában (62) sikerült remissziót elérni, emellett pedig a betegek a kezelést jól tolerálták.

Perez és munkacsoportja vizsgálta a T-DM1 hatékonyságát trastuzumab + docetaxel (HT) terápiával összehasonlítva metasztatikus betegek esetében. A terápiára adott válasz a T-DM1-karon 64,2% volt, szemben a HT-kar 58%-ával, emellett a T-DM1-terápia mellett szintén kevesebb mellék-

hatást, illetve grade 3 feletti toxicitást regisztráltak a vizsgálat során, és a kardiotoxicitás rizikója is kisebb volt. A teljes túlélésre vonatkozó előzetes adatok alapján a két karon hasonló túlélést találtak (63).

Jelenleg két nagy trial zajlik a T-DM1 hatékonyságának feltárására. Az EMILIA vizsgálat a T-DM1 másodvonalbeli hatékonyságát vizsgálja monoterápia formájában, az ellenkaron lapatinib + capecitabin mellett. Előzetes eredményei alapján a T-DM1 szignifikánsan növelte a progressziómentes túlélést (9,6 vs. 6,4 hónap) és a teljes túlélést (30,9 vs. 25,1 hónap – második interim analízis adatai), a remisziórata 43,6 vs. 30,8%-nak bizonyult, valamint a T-DM1 alkalmazása során kevesebb mellékhatást észleltek, mint a lapatinib-capecitabin karon (64).

A MARIANNE vizsgálat a TDM1 mono-, illetve kombinációs terápiákat hasonlítja össze (T-DM1 + pertuzumab, T-DM1 + placebo, illetve trastuzumab + taxán kar) első vonalbeli kezelésként adva HER2-pozitív metasztatikus betegeknek, a betegbeválasztás befejeződött (65).

A VEGF-RECEPTOR, VAGYIS AZ ANGIOGENEZIS GÁTLÁSA

Az angiogenezis a daganatképződés és -progresszió egyik legfontosabb állomása. A növekedés és áttétképződés nem jöhet létre a megfelelő tápanyag-ellátottság és oxigenizáció nélkül. A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) jelátviteli útvonala e folyamat kulcsfontosságú eleme, a VEGF fokozott expressziója rövidebb relapszusmentes túléléssel és össztúléléssel jár (66, 67). Ezen útvonal gátlásával az angiogenezis hatásosan akadályozható.

Bevacizumab

A bevacizumab az érújdonképződés gátlásáért felelős monoklonális antitest. Az FDA 2008-ban hagyta jóvá metasztatikus emlődaganatok kezelésében, paclitaxellel kombinációban. Az engedélyezés alapját képező tanulmányban Miller és munkacsoportja (E2100 study) a bevacizumabot paclitaxellel kombinálva hasonlították össze a paclitaxel-monoterápiával. A kombinált terápia növelte a kezelésre reagálók arányát (36,9% vs. 21,2%), valamint a progressziómentes túlélést (11,8 vs. 5,9 hónap), azonban a teljes túlélésre nem volt hatással (26,7 vs. 25,2 hónap) (68, 69).

Az AVADO trial (70) hasonló következtetésre jutott: a progressziómentes túlélés növekedése mellett a teljes túlélésre nem volt szignifikáns hatással a docetaxellel való kombinált kezelés. A RIBBON-1 (71, 72) vizsgálta a bevacizumab + anthracyclin/taxán és a bevacizumab + capecitabin hatékonyságát egyaránt, melyek növelték a progressziómentes túlélést (capecitabin-kar: 8,6 vs. 5,7

hónap; anthracyclin/taxán-kar: 9,2 vs. 8,0 hónap), azonban a teljes túlélést egyik kar sem növelte szignifikánsan (73, 74).

A bevacizumab hatékonyságát paclitaxel mellett capecitabinnal kombinálva már Miller és munkacsoportja is vizsgálta (75), és bár a kezelésre választ adók arányát növelte, a progressziómentes, valamint a teljes túlélést nem hosszabbította meg a fenti kombináció. Láng és munkacsoportja (76) TURANDOT vizsgálatának előzetes eredményei is hasonlóan alakultak, a bevacizumab és paclitaxel vs. bevacizumab és capecitabin kombináció összehasonlítása során az előbbi kombináció hatékonyabbnak bizonyult az objektív válaszmérés tekintetében, illetve a progressziómentes túlélés is jobb volt a bevacizumab-taxán karon.

Emellett a RIBBON-2 vizsgálat a progressziómentes túlélés megkészszerzése mellett (2,7 vs. 6 hónap) metasztatikus, tripla-negatív tumoros betegek körében már megnövekedett teljes túlélésre utaló trendet talált (17,9 vs. 12,6 hónap, $p=0,0534$), de végeredményben itt nem mutatott szignifikáns összefüggést a bevacizumab hozzáadása a kombinációs kezelés során a teljes túléléssel (77).

Összességében a túlélési előny hiánya, valamint a felépő mellékhatások (magas vérnyomás, vérzések jelentkezése, orrvérzés, trombózisveszély, proteinuria stb.) előny-kockázat arányát figyelembe véve az FDA 2010-ben visszavonta a bevacizumab kombinációs kezelés engedélyét a metasztatikus emlődaganatok kezelésében (78). Azonban a European Medicines Agency (EMA) és a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (41, 79) ajánlásaiban továbbra is megmaradt a bevacizumab, mint a metasztatikus emlődaganatok első vonalbeli kezelésének lehetséges készítménye, paclitaxellel kombinálva. Magyarországon a 2008 és 2011 márciusa közötti időszakban 222 metasztatikus emlőrákos beteg bevonásával végezték a prospektív AVAREG obszervációs vizsgálatot, mely analízisének eredménye is bebizonyította, hogy a magyar betegek számára a bevacizumab-paclitaxel kombináció hatékony első vonalbeli kezelési alternatíva a mindennapi onkológiai gyakorlatban. 2013-ban, az ASCO kongresszuson publikálendő adatok alapján a medián progressziómentes túlélés 9,3 hónapnak bizonyult a teljes populációra nézve, 8,3 hónapnak a TNBC alcsoport tekintetében és 13,3 hónapnak a nem TNBC alcsoportban. A medián TTF 7,0 hónap volt, az 1 éves túlélési ráta 68%. Kiemelendő tehát, hogy a nemzetközi átlagnak megfelelő túlélési mutatókat értünk el a bevacizumab + paclitaxel kombináció adásával (80). Emellett jelenleg is folynak II. és III. fázisú vizsgálatok a bevacizumab hatékonyságával kapcsolatban mind első, mind többvonalbeli kezelés során, paclitaxellel, hormonterápiával, capecitabinnal, illetve trastuzumabbal kombinációban egyaránt, továbbra is vizsgálva a teljes és a progressziómentes túléléssel mutatott összefüggéseket (73, 81).

ÚJ IRÁNYVONALAK, A JÖVŐ

HER1, azaz az EGFR-út vonal gátlása

Az EGFR-út vonal gátlása szintén kiemelt célpontja a monoklonális antitest-terápiának. Az út vonal gátlásával jó eredményeket értek el colorectalis daganatok, illetve fej-nyaki tumorok kezelése során (82), az anti-EGFR terápia részletes eredményeire emlőrák esetében még várunk kell (7).

Cetuximab

A cetuximab alkalmazását metasztatikus, tripla-negatív emlődaganatok esetében próbálták bevezetni. A TBCR001 vizsgálatban cetuximab + carboplatin vs. cetuximab-monoterápia esetén a terápiára reagálók aránya (RR) 16% volt a kombinációs és 6% a monoterápiás karon. Érdekes megfigyelés volt továbbá, hogy noha a tripla-negatív tumorok túlnyomó többségében az EGFR-expresszió és az út vonal fokozott aktivitást mutatott, csupán a tumorok negyedében reagált a túlaktivált út vonal a cetuximabkezelésre, tehát egy alternatív aktivációs mechanizmus is jelen kell legyen a betegek mintegy háromnegyedében (83). Hasonló következtetésre jutottak a BALI-1 (cetuximab + cisplatin), valamint az USOR 04070 trial (cetuximab + carboplatin + irinotecan) során is: a RR növekedése (20% vs. 10%, illetve 49% vs. 30%) mellett sem a progressziómentes (ugyan ez a BALI-1 során szignifikánsan nőtt, 3,7 vs. 1,5 hónap), sem a teljes túlélés nem mutatott jelentős növekedést az EGFR-gátló kombinációs kezelés mellett (7, 81). A kezelés ugyan biztonságosnak bizonyult, de nem volt kellően hatékony egyik vizsgálat során sem.

Panitumumab

A cetuximabhoz hasonló panitumumab alkalmazása szintén felvetődött metasztatikus tripla-negatív emlődaganatos betegek esetében, a jelenleg is zajló NCT01009983 study során a panitumumab + carboplatin + paclitaxel kombináció hatékonyságát vizsgálják a fenti betegcsoportban (81, 84).

Új gátlószerek a HER-út vonalon

A folyamatban lévő fázis I és II vizsgálatok közül kiemelnénk pár kivételesen érdekes kezdeményezést – természetesen a teljesség igénye nélkül (85). Az MM-302 a T-DM1-hez hasonlóan egy kemoterápiás hatóanyag és az anti-HER2 monoklonális antitest összekapcsolását jelenti, jelen esetben liposzomális doxorubicin és trastuzumab csatolását. Az MM-111 a pertuzumabhoz hasonlóan a HER heterodimerekre hat, de nem dimerizációt gátló, hanem a már létrejött HER2:HER3 heterodimerhez közvetlenül kötődik, és gátolja azok szignalizációját. Jelenleg fázis I és II vizsgálatok alatt áll. Az MM-121 pedig a HER3 elleni humán monoklonális antitest, szintén fázis II vizsgálat alatt

áll exemestannal kombinációban hormonreceptor-pozitív, de HER2-negatív daganatok kezelésében (85).

További érdekes monoklonális antitest az ertumaxomab, mely egy hibrid, trifunkcionális antitest: a HER2 mellett a T-sejtek CD3 antigénjéhez is kötődik, és az így kialakuló HER2-ertumaxomab-CD3 komplex a szervezet saját immunrendszerének fokozott aktiválásához, a fagocitózis és az ADCC serkentéséhez vezet (85).

ÖSSZEFOGLALÁS

Az emlődaganatok kezelésében a monoklonális antitest-terápia ugyan alig több mint egy évtizedes múltra tekint vissza, mégis egyre kiterjedtebben alkalmazhatjuk a klinikai gyakorlatban, és ígéretes jövőbeni lehetőségeket hordoz magában, kiszolgálva a személyre szabott onkológiai kezelés iránti egyre növekvő igényt. Természetesen, mint minden kezelésnél, itt is felmerül a rezisztencia kérdése, annak pontos megismerése, és a rezisztenciát áttörő mechanizmusok további kutatása.

IRODALOM

- Baselga J. Treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 21(Suppl 7):vii36–40, 2010
- Slamon DJ. Proto-oncogenes and human cancers. *N Engl J Med* 317:955–957, 1987
- Slamon DJ, Clark GM. Amplification of c-erbB-2 and aggressive human breast tumors? *Science* 240:1795–1798, 1988
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235:177–182, 1987
- Quenel N, Wafflart J, Bonichon F, et al. The prognostic value of c-erbB2 in primary breast carcinomas: a study on 942 cases. *Breast Cancer Res Treat* 35:283–921, 1995
- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 10:5367–5374, 2004
- Carey LA. Directed therapy of subtypes of triple-negative breast cancer. *Oncologist* 15(Suppl 5):49–56, 2010
- Spears M, Kenicer J, Munro AF, Bartlett JM. Type I receptor tyrosine kinases as predictive or prognostic markers in early breast cancer. *Biomarkers Med* 2:397–407, 2008
- Spears M, Taylor KJ, Munro AF, et al. In situ detection of HER2:HER2 and HER2:HER3 protein-protein interactions demonstrate prognostic significance in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 132:463–470, 2012
- Chazin VR, Kaleko M, Miller AD, Slamon DJ. Transformation mediated by the human HER-2 gene independent of the epidermal growth factor receptor. *Oncogene* 7:1859–1866, 1992
- Cuello M, Ettenberg SA, Clark AS, et al. Down-regulation of the erbB-2 receptor by trastuzumab (Herceptin) enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in breast and ovarian cancer cell lines that overexpress erbB-2. *Cancer Res* 61:4892–4900, 2001
- Nagy P, Jenei A, Damjanovich S, et al. Complexity of signal transduction mediated by ErbB2: clues to the potential of receptor-targeted cancer therapy. *Pathol Oncol Res* 5:255–271, 1999
- Izumi Y, Xu L, di Tomaso E, et al. Tumour biology: Herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature* 416:279–280, 2002
- Molina MA, Codony-Servat J, Albanell J, et al. Trastuzumab (Herceptin), a humanized anti-Her2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated Her2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. *Cancer Res* 61:4744–4749, 2001
- Baselga J, Albanell J, Molina MA, Arribas J. Mechanism of action of trastuzumab and scientific update. *Semin Oncol* 28:4–11, 2001
- Barok M, Isola J, Palyi-Krek Z, et al. Trastuzumab causes antibody-dependent cellular cytotoxicity-mediated growth inhibition of submacroscopic JIMT-1 breast cancer xenografts despite intrinsic drug resistance. *Mol Cancer Ther* 6:2065–2072, 2007
- Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 6:443–446, 2000
- Plosker GL, Keam SJ. Trastuzumab: a review of its use in the management of HER2-positive metastatic and early-stage breast cancer. *Drugs* 66:449–475, 2006
- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 17:2639–2648, 1999
- 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* 20:719–726, 2002
- Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14:737–744, 1996
- Baselga J, Carbonell X, Castaneda-Soto NJ, et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol* 23:2162–2171, 2005
- 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* 344:783–792, 2001
- Gasparini G, Gion M, Mariani L, et al. Randomized phase II trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 101:355–365, 2007
- Pegram MD, 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* 96:739–749, 2004
- 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 human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 23:4265–4274, 2005
- Nielsen DL, Andersson M, Kamby C. HER2-targeted therapy in breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 35:121–136, 2009
- Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 22:1063–1070, 2004
- Montemurro F, Faggiuolo R, Redana S, et al. Continuation of trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 23:2866–2868, 2005
- Montemurro F, Donadio M, Clavarezza M, et al. Outcome of patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing during trastuzumab-based therapy. *Oncologist* 11:318–324, 2006
- von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive

- advanced breast cancer: a German breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 27:1999–2006, 2009
32. von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 47:2273–2281, 2011
 33. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 369:29–36, 2007
 34. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1673–1684, 2005
 35. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 29:3366–3373, 2011
 36. Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J, et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol* 28:3416–3421, 2010
 37. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACAT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACATH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat* 94(Suppl 1):S5, 2005
 38. Baselga J, Perez EA, Pienkowski T, Bell R. Adjuvant trastuzumab: a milestone in the treatment of HER2-positive early breast cancer. *Oncologist* 11(Suppl 1):4–12, 2006
 39. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 375:377–384, 2010
 40. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 13:228–233, 2007
 41. European Medicines Agency, <http://www.ema.europa.eu/ema>
 42. Bittner B, Richter WF, Hourcade-Potelleret F, et al. Development of a subcutaneous formulation for trastuzumab – nonclinical and clinical bridging approach to the approved intravenous dosing regimen. *Arzneimittel-Forschung* 62:401–409, 2012
 43. Hamizi S, Freyer G, Bakrin N, et al. Subcutaneous trastuzumab: development of a new formulation for treatment of HER2-positive early breast cancer. *Oncotargets Ther* 6:89–94, 2013
 44. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 13:869–878, 2012
 45. Suter TM, Cook-Bruns N, Barton C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast* 13:173–183, 2004
 46. Popat S, Smith IE. Therapy Insight: anthracyclines and trastuzumab – the optimal management of cardiotoxic side effects. *Nat Clin Pract Oncol* 5:324–335, 2008
 47. Negro A, Brar BK, Lee KF. Essential roles of Her2/erbB2 in cardiac development and function. *Recent Prog Horm Res* 59:1–12, 2004
 48. Chan HL, Gharbi S, Gaffney PR, et al. Proteomic analysis of redox- and ErbB2-dependent changes in mammary luminal epithelial cells using cysteine- and lysine-labelling two-dimensional difference gel electrophoresis. *Proteomics* 5:2908–2926, 2005
 49. de Azambuja E, Bedard PL, Suter T, Piccart-Gebhart M. Cardiac toxicity with anti-HER-2 therapies: what have we learned so far? *Target Oncol* 4:77–88, 2009
 50. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 23:7820–7826, 2005
 51. Stopeck AT, Brown-Glaberman U, Wong HY, et al. The role of targeted therapy and biomarkers in breast cancer treatment. *Clin Exp Metastasis* 29:807–819, 2012
 52. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, et al. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res* 69:9330–9336, 2009
 53. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13:25–32, 2012
 54. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 28:1138–1144, 2010
 55. Cortes J, Fumoleau P, Bianchi GV, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 30:1594–1600, 2012
 56. Baselga J, Swain SM. CLEOPATRA: a phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 10:489–491, 2010
 57. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 366:109–119, 2012
 58. Swain SM, Kim SB, Cortes J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 14:461–471, 2013
 59. Swain SM, Ewer MS, Cortes J, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Oncologist* 18:257–264, 2013
 60. O’Sullivan CC, Swain SM. Pertuzumab: evolving therapeutic strategies in the management of HER2-overexpressing breast cancer. *Exp Opin Biol Ther* 13:779–790, 2013
 61. Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol* 29:398–405, 2011
 62. Krop IE, LoRusso P, Miller KD, et al. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 30:3234–3241, 2012
 63. Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 31:1157–1163, 2013
 64. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 367:1783–1791, 2012

65. A study of trastuzumab emtansine (T-DM1) plus pertuzumab/pertuzumab placebo versus trastuzumab (Herceptin) plus a taxane in patients with metastatic breast cancer (MARIANNE) 2012, <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01120184>
66. Konecny GE, Meng YG, Untch M, et al. Association between HER-2/neu and vascular endothelial growth factor expression predicts clinical outcome in primary breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 10:1706–1716, 2004
67. Relf M, LeJeune S, Scott PA, et al. Expression of the angiogenic factors vascular endothelial cell growth factor, acidic and basic fibroblast growth factor, tumor growth factor beta-1, platelet-derived endothelial cell growth factor, placenta growth factor, and pleiotrophin in human primary breast cancer and its relation to angiogenesis. *Cancer Res* 57:963–969, 1997
68. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357:2666–2676, 2007
69. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, et al. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27:4966–4972, 2009
70. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 28:3239–3247, 2010
71. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 29:1252–1260, 2011
72. O'Shaughnessy JA, Brufsky AM. RiBBON 1 and RiBBON 2: phase III trials of bevacizumab with standard chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 8:370–373, 2008
73. Rossari JR, Metzger-Filho O, Paesmans M, et al. Bevacizumab and breast cancer: a meta-analysis of first-line phase III studies and a critical reappraisal of available evidence. *J Oncol* 2012:417673, 2012
74. Damasceno M. Bevacizumab for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. *Curr Opin Oncol* 23(Suppl):S3–9, 2011
75. 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* 23:792–799, 2005
76. Lang I, Brodowicz T, Ryvo L, et al. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial. *Lancet Oncol* 14:125–133, 2013
77. Brufsky A, Valero V, Tiangco B, et al. Second-line bevacizumab-containing therapy in patients with triple-negative breast cancer: subgroup analysis of the RIBBON-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 133:1067–1075, 2012
78. Carpenter D, Kesselheim AS, Joffe S. Reputation and precedent in the bevacizumab decision. *N Engl J Med* 365:e3, 2011
79. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. V2, 2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/breast.pdf
80. Dank M, Budi L, Landherr L, et al. Efficacy and safety of first-line bevacizumab combined with paclitaxel in 220 patients with metastatic breast cancer: The Hungarian AVAREG observational study. *J Clin Oncol* 31(Suppl): abstr. e12022, 2012
81. Bayraktar S, Gluck S. Molecularly targeted therapies for metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 138:21–35, 2013
82. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy – focus on cetuximab. *Eur J Cancer* 37(Suppl 4):S16–22, 2001
83. Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, et al. TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 30:2615–2623, 2012
84. Paclitaxel, carboplatin and panitumumab in treating patients with metastatic breast cancer. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01009983>
85. Tinoco G, Warsch S, Gluck S, et al. Treating breast cancer in the 21st century: emerging biological therapies. *J Cancer* 4:117–132, 2013