

Wiktorja Moczowska, Oddział Nauk Biomedycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Żaneta Kałuzińska-Kołat, Zakład Chirurgii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Damian Kołat, Zakład Chirurgii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Elżbieta Płuciennik, Zakład Genomiki Funkcjonalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Nowe terapie w leczeniu raka piersi HER2+

Streszczenie: Podtyp raka piersi związany z nadekspresją receptora naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) stanowi około 20–30% wszystkich nowotworów piersi i wciąż stanowi ogromne wyzwanie terapeutyczne. Wprowadzenie terapii celującej w receptor HER2 za pomocą przeciwciał, takich jak trastuzumab i pertuzumab czy inhibitorów (np. lapatynib), zrewolucjonizowało leczenie pacjentek z rakiem piersi, jednak pojawiające się mechanizmy oporności na leki czy skutki uboczne skłoniły do podjęcia dalszych poszukiwań odpowiedniej terapii. Wyniki ostatnich badań klinicznych pozwoliły na zatwierdzenie przez FDA w latach 2019–2022 trzech nowych leków ukierunkowanych na receptor HER2: trastuzumabu derukstekanu, tukatynibu i margetuximabu.

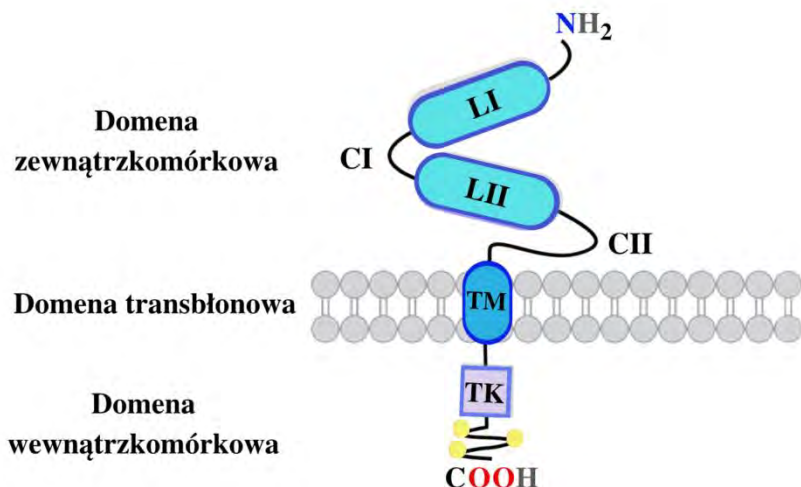
Słowa kluczowe: rak piersi, HER2, nowe terapie celowane.

1. Wprowadzenie

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet charakteryzującym się wysoką heterogennością [1, 2]. Na podstawie receptorów hormonalnych, tj. receptora estrogenowego i progesteronowego, oraz receptora 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2) zdefiniowano cztery molekularne podtypy raka piersi, wśród których podtyp HER2+ stanowi około 20–30% wszystkich nowotworów piersi [2, 3].

Receptor HER2 (rycina 1) jest białkiem o aktywności kinazy tyrozynowej należącym do rodziny receptorów naskórkowego czynnika wzrostu, w skład której wchodzi także EGFR, HER3 oraz HER4 [2, 4]. Zbudowany jest z:

- domeny zewnątrzkomórkowej zawierającej cztery subdomeny – LI i LII odpowiedzialne za wiązanie liganda oraz CI i CII związane z dimeryzacją receptora,
- domeny transbłonowej,
- domeny wewnątrzkomórkowej składającej się z: domeny przybłonowej, domeny kinazowej i C-końcowego ogona karboksylowego biorącego udział w transdukcji sygnału [5–7].



Rycina 1. Schemat budowy receptora HER2 [7]

Po przyłączeniu liganda do receptora dochodzi do zmiany konformacji domeny zewnątrzkomórkowej, a następnie dimeryzacji i autofosforylacji domeny wewnątrzkomórkowej [5].

HER2 jako receptor sierocy nie posiada swojego liganda, a jego aktywacja następuje na drodze heterodimeryzacji z innym receptorem z rodziny lub homodimeryzacji w przypadku jego podwyższonego stężenia [6, 8]. Powstanie dimerów receptorów prowadzi do fosforylacji reszt kinazy tyrozynowej, a następnie rekrutacji białek inicjujących ścieżki sygnalizacyjne – np. szlak kinazy 3-fosfatydyloinozytolu/kinazy białkowej B (PI3K/Akt) czy szlak kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK) [1, 3].

Celem pracy jest analiza najnowszych wyników badań dotyczących nowych terapii dla pacjentek z rakiem piersi HER2+ oraz wskazanie korzyści, jakie niosą w porównaniu z innymi schematami leczenia.

2. Standardowe leczenie

Podwyższony poziom receptora HER2 oraz jego obecność na powierzchni komórek nowotworowych sprawiają, iż białko to stanowi idealny cel terapeutyczny. Zatwierdzenie trastuzumabu przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) zrewolucjonizowało leczenie pacjentów z rakiem piersi [3]. To humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 było pierwszą terapią ukierunkowaną na subdomenę IV zewnątrzkomórkowej domeny HER2. Mimo iż jego dokładny mechanizm działania wciąż nie jest do końca znany, rozważa się kilka schematów jego działania. Pierwszy z nich polega na oznaczaniu komórek nowotworowych przez fragment Fc przyłączającego się przeciwciała, które są niszczone przez komórki układu odpornościowego – tzw. cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciała (ADCC). Inny mechanizm polega na zapobieganiu tworzenia skróconej, bardziej aktywnej formy receptora – p95HER2 – poprzez blokowanie proteolitycznego rozszczepienia domeny zewnątrzkomórkowej [8].

Innym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym jest pertuzumab, wiążący się z subdomeną II zewnątrzkomórkowej domeny receptora, mającą kluczowe znaczenie w jego dimeryzacji [7, 9]. Sferyczne zablokowanie wspomnianej subdomeny skutecznie zapobiega tworzeniu heterodimerów zawierających HER2 [3]. Pertuzumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią i trastuzumabem umożliwia uzyskanie lepszych efektów terapeutycznych poprzez pełniejszą blokadę szlaku sygnałowego HER2 [3, 6]. Dokładne mechanizmy synergistycznego działania trastuzumabu i pertuzumabu nie są do końca jasne, jednak wśród teorii wyróżnić można m.in. ich synergizm wynikający z odmiennych, lecz komplementarnych sposobów działania porównywanych terapii [6].

W przeciwieństwie do omawianych przeciwciał zatwierdzony w 2005 r. lapatynib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI), blokującym w sposób odwracalny aktywność kinazy HER2 i EGFR

poprzez konkurowanie z ATP o miejsce wiązania w domenie kinazowej receptora [3, 8]. W ten sposób zapobiega fosforylacji kinazy tyrozynowej, blokując aktywację dalszych szlaków sygnałowych związanych z proliferacją komórek. Połączenie lapatynibu i przeciwciał monoklonalnych w terapii skojarzonej może wywoływać efekt synergistyczny, przyczyniając się tym samym do zwiększenia skuteczności leczenia [3].

Wśród terapii raka piersi można wyróżnić także koniugat przeciwciało-lek (ADC) trastuzumab emtanzynę (T-DM1) zatwierdzony przez FDA w 2013 r. do leczenia przerzutowego HER2+ raka piersi, w którym cząsteczka trastuzumabu połączona jest z 3–4 cząsteczkami środka cytotoksycznego – emtanzyny (DM1) [7, 8]. Potencjalny mechanizm działania T-DM1 polega na rozpoznaniu przez trastuzumab zewnątrzkomórkowej domeny HER2 i indukcji endocytozy. Następnie w wyniku działania enzymów lizosomalnych dochodzi do degradacji kompleksu i odłączenia się DM1, która może działać cytotoksycznie na mikrotubule, prowadząc do katastrofy mitotycznej i apoptozy komórek [3, 9].

44 3. Nowe opcje terapeutyczne

Mimo dostępnych terapii ukierunkowanych na HER2 wrodzona bądź nabyta oporność i pojawiające się skutki uboczne wciąż pozostają istotnym problemem ograniczającym możliwości leczenia pacjentek. Podejmowane są więc dalsze badania zmierzające do opracowania nowych terapii, które stałyby się podstawą do zmiany lub rozszerzenia obecnego standardu leczenia. W latach 2019–2022 na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych FDA wzbogaciła możliwości leczenia pacjentek z HER2+ rakiem piersi o 3 nowe leki ukierunkowane na HER2: trastuzumab derukstekan, tukatynib i margetuximab.

3.1. Trastuzumab derukstekan

Trastuzumab derukstekan (T-DXd) jest ADC, w którym na każdą cząsteczkę trastuzumabu przypada 8 cząsteczek inhibitora topoiizomerazy I – derukstekanu (DXd) połączonych za pomocą tetrapeptydu. Opisywany

związek wymaga do swojego działania internalizacji i rozszczepienia łącznika przez katepsyny, których ilość w komórkach nowotworowych jest znacząco podwyższona, co prowadzi do odłączenia DXd i śmierci komórki nowotworowej [8, 10]. Lek ten wywołuje także silny efekt cytotoksyczny na otaczające komórki nowotworowe, co jest szczególnie istotne w heterogennym środowisku guza i oporności na stosowane terapie [7]. Uwolniony DXd charakteryzuje się jednak krótkim okresem półtrwania, co znacznie ogranicza narażenie ogólnoustrojowe [10].

W badaniu DS8201-A-J101, którego celem była ocena bezpieczeństwa, tolerancji oraz optymalnej dawki T-DXd, 111 pacjentkom z zaawansowanym HER2+ rakiem piersi, leczonym wcześniej T-DM1, podawano trastuzumab derukstekan w dawce 5,4 lub 6,4 mg na kilogram masy ciała. Według otrzymanych wyników 59,5% pacjentek wykazywała obiektywną odpowiedź na T-DXd, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 20,7 miesiąca.

W innym badaniu DESTINY-Breast01 sprawdzano natomiast działanie T-DXd u pacjentek z HER2+ nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, dotychczas leczonych T-DM1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku wykazała, iż na 184 pacjentki otrzymujące T-DXd u 112 odnotowano odpowiedź na leczenie. Wśród najczęstszych działań niepożądanych wyróżniono m.in. neutropenię, niedokrwistość, nudności, leukopenię czy limfopenię. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz czasu przeżycia bez progresji choroby wynosiła odpowiednio 14,4 i 16,4 miesiąca [10].

W badaniu Cortés Javier i wsp. oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania T-DXd w porównaniu z T-DM1 u pacjentek z przerzutowym HER2+ rakiem piersi, u których mimo leczenia trastuzumabem i taksanem doszło do progresji choroby. Otrzymane wyniki wskazują na znaczącą różnicę w całkowitej odpowiedzi pacjentek na zastosowane leczenie, która w przypadku chorych stosujących T-DXd wynosiła 79,7%, natomiast w grupie leczonej T-DM1 34,2%. Co więcej, ryzyko progresji choroby bądź zgonu było zdecydowanie niższe wśród pacjentek otrzymujących T-DXd, a mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 25,1 miesiąca względem 7,2 miesiąca dla T-DM1. Liczba zdarzeń niepożądanych przeważała

jednak w przypadku T-DXd (98,1%), a jego stosowanie wiązało się z chorobą śródmiąższową lub zapaleniem płuc [11].

Przeprowadzone badania wskazują na znaczącą przewagę trastuzumabu derukstekanu nad obecnie stosowanymi opcjami terapeutycznymi. Ponadto stały się one podstawą do przyspieszonej rejestracji T-DXd dla pacjentów z przerzutowym bądź nieresekcyjnym HER2+ rakiem piersi, u których zastosowano przynajmniej dwa schematy leczenia oparte na przeciwciałach anti-HER2 [8, 11].

3.2. Tukatynib

Tukatynib jest ATP-kompetycyjnym TKI, odznaczającym się wysoką selektywnością względem domeny kinazowej HER2 i niewielkim hamowaniem aktywności EGFR [7, 8, 12]. Jego odwracalne wiązanie się do domeny kinazowej receptora zapobiega aktywacji szlaków sygnałowych HER2 oraz zaburza interakcje HER2-HER3, powodując m.in. hamowanie proliferacji komórek i wzrostu guza [7, 13]. Ponadto stosowanie kombinacji tukatynibu z trastuzumabem cechuje się wyższą aktywnością przeciwnowotworową niż oddzielne aplikowanie wspomnianych leków [13].

W badaniach klinicznych, u chorych z przerzutowym HER2+ rakiem piersi, tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną wykazywał obiecujące działanie przeciwnowotworowe – obiektywną odpowiedź na testowane schematy leczenia odnotowano u: 5 na 6 pacjentów leczonych tukatynibem i kapecytabiną, 6 na 15 pacjentów leczonych tukatynibem i trastuzumabem oraz 14 na 23 pacjentów leczonych tukatynibem, kapecytabiną i trastuzumabem [12, 13].

W badaniu HER2CLIMB u pacjentek z rakiem piersi HER2+ z przerzutami do mózgu wykazano, iż połączenie tukatynibu z trastuzumabem i kapecytabiną skutkowało obniżeniem o 34% ryzyka progresji choroby lub zgonu oraz podwyższeniem mediany całkowitego przeżycia o 4,5 miesiąca w stosunku do grupy stosującej placebo. Ponadto przeżycie wolne od progresji po 1 roku wśród pacjentów leczonych tukatynibem, u których występowały przerzuty do mózgu, wyniosło 24,9% w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (0%), a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła odpowiednio 7,6 i 5,4 miesiąca. Do najczęstszych zdarzeń

niepożądanych należały: biegunka, nudności, zmęczenie, wymioty i podwyższone poziomy enzymów wątrobowych [12].

Przeprowadzone badania przyczyniły się do zatwierdzenia tukatynibu w 2020 r. jako terapii skojarzonej z trastuzumabem i kapecytabiną, która może być stosowana u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym HER2+ rakiem piersi, u których zastosowano przynajmniej dwa dostępne schematy leczenia [13].

3.3. Margetuximab

Skuteczność terapii opartych na przeciwciałach monoklonalnych zależy m.in. od polimorfizmów receptorów Fc γ – np. polimorfizm CD16A wpływa na powinowactwo IgG1 do receptora, co spowodowane jest zmianą aminokwasu w pozycji 158 skutkującą zwiększeniem powinowactwa, gdy w pozycji tej znajduje się walina (V), lub jego zmniejszeniem, gdy jest to fenyloalanina (F) [14].

Margetuximab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko HER2 zoptymalizowanym pod kątem fragmentu Fc. Wprowadzona modyfikacja polega na zmianie 5 aminokwasów klasycznej IgG1 w celu zwiększenia powinowactwa do aktywującego receptora CD16A i zmniejszeniu powinowactwa do hamującego receptora CD32B oraz podwyższeniu zdolności wiązania wszystkich wariantów CD16A-158 V/F [14, 15].

Porównując działanie margetuximabu i trastuzumabu, wykazano podobną aktywność antyproliferacyjną obu związków wobec komórek raka piersi wrażliwych na trastuzumab i brak aktywności wobec komórek niewrażliwych na wspomniany lek, co potwierdza, że modyfikacja fragmentu Fc nie wpływa na zdolność rozpoznawania antygeny i aktywność antyproliferacyjną badanego związku. Margetuximab wykazywał jednak zwiększone powinowactwo względem alleli 158V i 158F CD16A oraz niższe powinowactwo do CD32B, a także wzmacniał aktywność ADCC komórek efektorowych u osób będących homo- lub heterozygotami pod względem wariantu CD16A-158F [15].

W badaniu III fazy SOPHIA porównywano skuteczność margetuximabu oraz trastuzumabu skojarzonych z chemioterapią u pacjentów

z zaawansowanym HER2+ rakiem piersi, u których mimo dotychczasowego stosowania przynajmniej 2 terapii anty-HER2 i 1–3 linii niehormonalnej terapii przerzutowej doszło do progresji choroby. Wśród 524 pacjentów osoby przyjmujące margetuximab z chemioterapią odznaczały się wyższym odsetkiem odpowiedzi (22%) w porównaniu z grupą leczoną trastuzumabem (16%) oraz niższym o 24% ryzykiem progresji choroby. Analiza przeżycia wolnego od progresji wykazała, iż pacjenci będący nosicielami CD16A-158F wykazują większe korzyści ze stosowania margetuximabu w porównaniu z trastuzumabem. Co ciekawe, u homozygot CD16A-158VV mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była niższa w przypadku chorych leczonych margetuximabem w stosunku do osób przyjmujących trastuzumab [14].

W 2020 r. FDA zatwierdziła margetuximab w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie pacjentów z przerzutowym HER2+ rakiem piersi, u których zastosowano przynajmniej dwa schematy leczenia ukierunkowane na HER2, w tym co najmniej jeden dotyczący choroby przerzutowej [15].

48 3.4. Nowy schemat terapeutyczny neratynibu

Neratynib został zatwierdzony w 2017 r. jako przedłużone leczenie uzupełniające pacjentów z wczesnym HER2+ rakiem piersi, natomiast w 2020 r. poszerzono jego stosowanie w skojarzeniu z kapecytabiną jako nowy schemat leczenia u pacjentów z przerzutowym HER2+ rakiem piersi, którzy dotychczas otrzymali co najmniej dwie linie terapeutyczne ukierunkowane na HER2+ przerzutowego raka piersi [7, 16, 17].

Neratynib jest ATP-kompetycyjnym TKI, nieodwracalnie hamującym aktywność kinazy EGFR, HER2 i HER4 poprzez wiązanie się do reszty cysteiny zlokalizowanej w miejscu wiązania ATP w domenie kinazowej receptora, co powoduje indukcję apoptozy i hamuje proliferację komórek nowotworowych [3, 8].

W 2009 r. opublikowano wyniki pierwszego badania klinicznego określającego toksyczność, profil farmakokinetyczny i tolerowaną dawkę neratynibu stosowanego w monoterapii u pacjentów z zaawansowanymi HER2 lub EGFR dodatnimi guzami litymi. Spośród 25 pacjentek z rakiem piersi u 8 zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie. Ponadto mediana

czasu trwania odpowiedzi oraz mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiły odpowiednio 4,8 i 3,6 miesiąca [18]. Badania te ustaliły maksymalną tolerowaną dawkę neratynibu na 320 mg/dobę, a dawkowanie to było następnie testowane w badaniu klinicznym II fazy wśród pacjentek z HER2+ rakiem piersi, z których część była już wstępnie leczona trastuzumabem [3, 17]. Otrzymane dane wykazały znaczną aktywność kliniczną neratynibu w obu badanych grupach, gdzie zaobserwowano krótszy czas przeżycia wolnego od progresji u pacjentów wstępnie leczonych trastuzumabem, a ogólny wskaźnik odpowiedzi wynosił 24% i 56% [17].

Na podstawie uzyskanych wyników w 2013 r. rozpoczęto badanie fazy III porównujące skojarzenie neratynibu i kapecytabiny z lapatynibem stosowanym w połączeniu z kapecytabiną u pacjentów z przerzutowym HER2+ rakiem piersi, dotychczas stosujących przynajmniej dwa schematy leczenia ukierunkowane na HER2 [16]. Otrzymane wyniki wskazują na poprawę przeżycia wolnego od progresji o 2,2 miesiąca w grupie leczonej neratynibem w skojarzeniu z kapecytabiną, zmniejszając o 24% ryzyko progresji choroby bądź zgonu [16, 17]. Ponadto czas trwania odpowiedzi w grupie stosującej opisywany związek wynosił 8,5 miesiąca w porównaniu z grupą przyjmującą skojarzone leczenie lapatynibem (5,6 miesiąca). Zaobserwowano również zmniejszony odsetek interwencji z powodu przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego wśród chorych przyjmujących neratynib względem osób leczonych lapatynibem (odpowiednio 22,8% i 29,2%).

Przeprowadzone badania stały się podstawą do zatwierdzenia neratynibu w skojarzeniu z kapecytabiną jako terapii III linii w leczeniu przerzutowego HER2+ raka piersi [16].

3.5. Terapie w fazie badań klinicznych

Prócz zatwierdzonych leków i schematów terapeutycznych w fazie badań klinicznych znajdują się liczne terapie, wśród których wyróżnić można m.in. koniugaty przeciwciało-lek oraz przeciwciała bispecyficzne.

Trastuzumab duokarmazyna (SYD985) jest koniugatem składającym się z trastuzumabu połączonego rozszczepialnym łącznikiem z duokarmocyną. Wchodzący w skład koniugatu związek cytotoksyczny jest prolekiem, który w wyniku internalizacji i działania enzymów lizosomalnych ulega

rozszczerpieniu do aktywnej formy [18]. Duokarmycyna może następnie powodować nieodwracalną alkilację DNA komórek nowotworowych, doprowadzając do ich śmierci, a także wywoływać silny efekt cytotoksyczny na sąsiednie komórki nowotworowe [9, 18].

W badaniu klinicznym I fazy oceniającym działanie SYD985 u pacjentów z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi o zmiennym statusie HER2, opornych na standardowe leczenie, wykazano znaczną aktywność kliniczną badanego związku [9]. Wśród chorych z HER2+ rakiem piersi u 33% odnotowano odpowiedź na leczenie. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie, zapalenie spojówek i zespół suchego oka. Ponadto wśród objawów ocznych można było także wyróżnić zapalenie rogówki i niewyraźne widzenie [18].

Innym podejściem terapeutycznym są przeciwciała bispecyficzne (BsAb), które łączą w pojedynczej immunoglobulinie funkcjonalność dwóch przeciwciał monoklonalnych. Wśród nich wyróżnić można ZW25 ukierunkowany na domenę zewnątrzkomórkową HER2 (subdomenę II i IV), powodujący podwójną blokadę receptora [9]. Skuteczność i bezpieczeństwo ZW25 u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami HER2+ oceniane są aktualnie w 3-częściowym badaniu I fazy [19]. Otrzymane wyniki wskazują na obiecującą aktywność przeciwnowotworową badanego leku u pacjentów z HER2+ rakiem piersi, wśród których odsetek objawnych odpowiedzi wynosił 33% [9, 20]. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały biegunka i reakcje związane z infuzją, jednak nie obserwowano zdarzeń niepożądanych ograniczających dawkę. W drugiej części badania, do której włączono 13 pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, u 7 odnotowano poprawę po podaniu opisywanego związku. Aktualnie (2022 rok) prowadzona jest ostatnia część badania, w której ocenie podlegają bezpieczeństwo, tolerancja i skuteczność ZW25 w skojarzeniu z chemioterapią w określonych typach nowotworów [19, 20].

Opisane powyżej opcje terapeutyczne znajdujące się w trakcie badań klinicznych mogą przyczynić się do znacznego postępu w leczeniu pacjentów z HER2+ rakiem piersi. Pojawiające się na przestrzeni lat zindywidualizowane, a także bardziej precyzyjne terapie dążą do przewyższenia rozwijającego się problemu lekooporności oraz poprawy rokowań i komfortu życia pacjentów.

4. Podsumowanie

Trastuzumab jako pierwsza terapia ukierunkowana na HER2 doprowadziła do poszerzenia ówczesnego paradygmatu leczenia raka piersi, opierającego się na chemioterapii, radioterapii i leczeniu chirurgicznym. Jednak mimo ogromnego sukcesu wspomnianego przeciwciała, przez wzgląd na wrodzone oraz nabyte mechanizmy oporności, u znacznej liczby pacjentów dochodziło z czasem do progresji choroby. W związku z powyższym na przestrzeni lat prowadzone były liczne badania zmierzające do poszerzenia schematów terapeutycznych raka piersi. Uzyskane wyniki zaowocowały zatwierdzeniem przez FDA w latach 2019–2022 trzech nowych leków ukierunkowanych na receptor HER2: trastuzumabu derukstekanu, tukatynibu i margetuximabu. Poszerzono także schemat stosowania neratynibu, zatwierdzając go w skojarzeniu z kapecytabiną jako terapię III linii w leczeniu przerzutowego HER2+ raka piersi. W fazie badań klinicznych znajdują się także liczne schematy, które w najbliższej przyszłości mogą w znaczący sposób wpłynąć na leczenie opisywanego podtypu raka piersi.

5. Bibliografia

- [1] Łukasiewicz S., Czeczulewski M., Forma A. et al., *Breast Cancer – Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies – An Updated Review*, „Cancers” 2021,13(17):4287.
- [2] Miricescu D., Totan A., Stanescu-Spinu I-I. et al., *PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects*, „International Journal of Molecular Sciences” 2020, 22(1):173.
- [3] Lv Q., Meng Z., Yu Y. et al., *Molecular Mechanisms and Translational Therapies for Human Epidermal Receptor 2 Positive Breast Cancer*, „International Journal of Molecular Sciences” 2016, 17(12):2095.
- [4] Castagnoli L., Lodomery M., Tagliabue E. et al., *The d16HER2 Splice Variant: A Friend or Foe of HER2-Positive Cancers?*, „Cancers” 2019, 11(7):902.

- [5] Hsu J.L., Hung M.C., *The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer*, „Cancer Metastasis Reviews” 2016, 35(4), s. 575–588.
- [6] Nami B., Maadi H., Wang Z., *Mechanisms Underlying the Action and Synergism of Trastuzumab and Pertuzumab in Targeting HER2-Positive Breast Cancer*, „Cancers” 2018, 10(10):342.
- [7] Hart V., Gautrey H., Kirby J. et al., *HER2 splice variants in breast cancer: investigating their impact on diagnosis and treatment outcomes*, „Oncotarget” 2020, 11(46), s. 4338–4357.
- [8] Zhang Y., *The root cause of drug resistance in HER2-positive breast cancer and the therapeutic approaches to overcoming the resistance*, „Pharmacology & Therapeutics” 2021, 218:107677.
- [9] Burguin A., Diorio C., Durocher F., *Breast Cancer Treatments: Updates and New Challenges*, „Journal of Personalized Medicine” 2021, 11(8):808.
- [10] Modi S., Saura C., Yamashita T. et al., *Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer*, „New England Journal of Medicine” 2020, 382(7), s. 610–621.
- [11] Cortés J., Kim S.B., Chung W.P. et al., *Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer*, „New England Journal of Medicine” 2022, 386(12), s. 1143–1154.
- [12] Murthy R.K., Loi S., Okines A. et al., *Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer*, „New England Journal of Medicine” 2020, 382(7), s. 597–609.
- [13] Lee A., *Tucatinib: First Approval*, „Drugs” Jul 2020, 80(10), s. 1033–1038.
- [14] Rugo H.S., Im S.A., Cardoso F. et al., *Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients with Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer*, „JAMA Oncology” 2021, 7(4):573.
- [15] Markham A., *Margetuximab: First Approval*, „Drugs” 2021, 81, s. 599–604.
- [16] Saura C., Oliveira M., Feng Y.H. et al., *Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed*

- Regimens: Phase III NALA Trial*, „Journal of Clinical Oncology” 2020, 38(27), s. 3138–3149.
- [17] Chilà G., Guarini V., Galizia D. et al., *The Clinical Efficacy and Safety of Neratinib in Combination with Capecitabine for the Treatment of Adult Patients with Advanced or Metastatic HER2-Positive Breast Cancer*, „Drug Design, Development and Therapy” 2021, 15, s. 2711–2720.
- [18] Corti C., Giugliano F., Nicolò E. et al., *Antibody–Drug Conjugates for the Treatment of Breast Cancer*, „Cancers” 2021, 13(12):2898.
- [19] Mitsogianni M., Trontzas I., Gomatou G. et al., *The changing treatment of metastatic her2-positive breast cancer*, „Oncology Letters” 2021, 21(4):287.
- [20] Xie J., Zou Y., Gao T. et al., *Therapeutic Landscape of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer*, „Cancer Control” 2022, 29.

New therapies for the treatment of HER2-positive breast cancer

Summary: The subtype of breast cancer associated with overexpression of the epidermal growth factor receptor 2 (HER2) constitutes approximately 20–30% of all breast cancers and still represents a huge therapeutic challenge. The implementation of therapies targeting the HER2 receptor using antibodies such as trastuzumab and pertuzumab or inhibitors such as lapatinib have revolutionized the treatment of breast cancer patients, but emerging mechanisms of drug resistance or side effects have led to further research to find an appropriate therapy. The results of recent clinical trials have allowed the FDA to approve three new drugs targeting the HER2 receptor between 2019 and 2022: trastuzumab deruxtecan, tucatinib and margetuximab.

Keywords: breast cancer, HER2, new target therapies.

Tytuł rozdziału i streszczenie w języku angielskim w tłumaczeniu własnym Autorów.