

Léčba metastatického HER2-pozitivního karcinomu prsu se stále rozšiřuje

prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc. | Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn

Tesařová P. Léčba metastatického HER2-pozitivního karcinomu prsu se stále rozšiřuje. *Farmakoterapie* 2020;16(2):211–218.

Amplifikace nebo overexprese receptoru HER2 u 15 % pacientek s karcinomem prsu je významným negativním prognostickým faktorem, zároveň je ale prediktivním faktorem pro využití anti-HER2 terapie, která zásadně ovlivňuje prognózu pacientek a prodlužuje dobu do progresu i celkové přežití nemocných s metastatickým karcinomem prsu. Moderní léky zacílené na receptor HER2 zcela mění vyhlídky nemocných s HER2-pozitivním karcinomem prsu, a to i těch, u kterých se vyvinuly metastázy do mozku.

Klíčová slova

karcinom prsu, HER2-pozitivita, paliativní onkologická léčba, generalizace karcinomu prsu, mozkové metastázy

Summary

Tesařová P. The treatment of metastatic HER2-positive breast cancer is extending. *Farmakoterapie* 2020;16(2):211–218.

HER2 receptor amplification or overexpression in 15% of patients with breast cancer is a significant negative prognostic factor, but it is also a predictive factor for the use of anti-HER2 therapy, which significantly affects patient prognosis and extends the time to progression and overall survival of patients with metastatic breast cancer. Modern HER2 receptor-targeted drugs completely change the outlook for patients with HER2-positive breast cancer, even those who have developed brain metastases.

Key words

breast cancer, HER2-positivity, palliative cancer treatment, breast cancer generalization, brain metastases

Úvod

Metastatický HER2-pozitivní karcinom prsu není v současné době pravděpodobně vyléčitelný, ale je stále lépe léčitelný, neboť možnosti terapie se dále rozšiřují a zlepšují. Vzhledem k agresivnímu chování tohoto karcinomu a rychlému růstu HER2-pozitivních nádorů je velmi výhodné zacílit léčbu na amplifikovaný nebo nadměrně exprimovaný HER2-receptorový protein nádorových buněk. Kromě účinnosti je výhodou této terapie i daleko nižší toxicita pro zdravé buňky pacientova organismu. HER2-pozitivní karcinom prsu představuje asi 15 % všech zhoubných nádorů prsu, v metastatické fázi to je už ale skoro 25 %.¹

V rámci volby optimální terapie zvažujeme kromě HER2-pozitivity a hormonální citlivosti nádoru také rozsah onemocnění a jeho dopad na funkci klíčových orgánů, celkový stav pacienta, předchozí terapii, kterou již pro své onemocnění absolvoval, a případně interval, který uplynul od jejího ukončení.²

V mnoha případech je indikovaná také rebiopsie metastatického ložiska, a to navzdory její invazivitě, neboť existuje možná diskordance mezi expresí HER2 v primárním a metastatickém nádoru, což má zásadní dopad na účinnost případné cílené léčby (tabulka 1).³

Strategie léčby metastatického karcinomu prsu se zásadně liší od léčby časně formy nemoci. Léčba zatím pravděpodobně nemůže nabídnout úplné vyléčení; jejím smyslem je oddálit progresi nemoci, prodloužit život nemocných v dobré kvalitě, což může cílená léčba nabídnout vzhledem k menšímu množství nežádoucích účinků (NÚ).⁴

Proto se cílená anti-HER2 terapie v metastatické fázi HER2-pozitivního karcinomu prsu doporučuje všem nemocným, pokud nemají městnavé srdeční selhání nebo nevyhovující ejekční frakci levé srdeční komory. Indikace i kontraindikace je třeba řešit individuálně s vědomím, že

tabulka 1 Konfirmační biopsie u metastatického HER2+ karcinomu prsu (Podle 3)

Zdroj	Míra diskordance v expresi HER2
Lindstrom a spol.	14,5 %
Niikura a spol.	43 %
Curigliano a spol.	14 %
Gong a spol.	NR
Amir a spol.	5,5 %
Bogina a spol.	1 %
Wiling a spol.	10 %
Aitken a spol.	9 %
Amir a spol.	9,6 %
Idirisinghe a spol.	5 %
Simmons a spol.	8 %
Liedtke a spol.	14 %
Lower a spol.	33 %
Broom a spol.	5,5 %
Santinelli a spol.	18,9 %
Tapia a spol.	8 %
Lower a spol.	NR
Carlsson a spol.	0 %

porucha srdečních funkcí v případě anti-HER2 léčby je zpravidla reverzibilní.⁵

Pertuzumab je společně s trastuzumabem a docetaxelem standardem 1. linie léčby HER2-positivního metastatického karcinomu prsu na základě výsledků randomizované dvojité zaslepené studie III. fáze CLEOPATRA (obrázek 1). Nemocné byly randomizovány do dvou ramen, a to k léčbě trastuzumabem a pertuzumabem s docetaxelem, anebo pouze docetaxelem, trastuzumabem a placebem. Při první analýze (v roce 2011) bylo zaznamenáno prodloužení přežití bez progresu (PFS) o 6,1 měsíce. Při další analýze (v roce 2014) byl rozdíl v celkovém přežití (OS) mezi oběma rameny 15,7 měsíce (56,5 vs. 40,8 měsíce). PFS se v současném hodnocení mezi oběma rameny liší o 6,3 měsíce.⁶ Přidání pertuzumabu nezvyšovalo kardiální toxicitu. Dopad kombi-

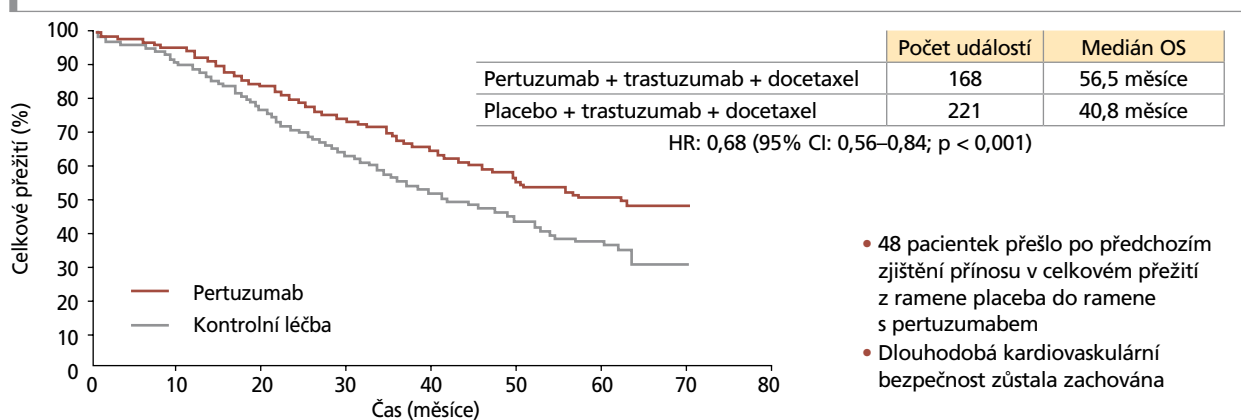
nované léčby na celkové přežití je pozoruhodný o to více, že je daleko významnější než prodloužení PFS, což je v klinických studiích u metastatického karcinomu prsu velmi neobvyklé. Předpokládá se, že kombinace pertuzumabu s trastuzumabem navodí dlouhodobou imunologickou kontrolu onemocnění. Delší sledování také potvrdilo současné poznatky o bezpečnosti podávání pertuzumabu v kombinaci s trastuzumabem.⁶

Optimální trvání chemoterapie je nejméně 4 až 6 měsíců nebo do maximálního účinku, v závislosti na toxicitě. Terapie zaměřená na HER2 může pokračovat až do doby progresu nebo nepřijatelné toxicity. U pacientek s karcinomem prsu s pozitivním HER2 a estrogenovým/progesteronovým receptorem je možné doporučit buď standardní léčbu 1. linie, nebo u vybraných pacientek hormonální terapii v kombinaci s léčbou cílenou na HER2. Pokud pacientka ukončila adjuvantní léčbu trastuzumabem 12 měsíců nebo méně před recidivou, je třeba u nemocné indikovat 2. linii léčby HER2-positivního metastatického karcinomu prsu.⁷

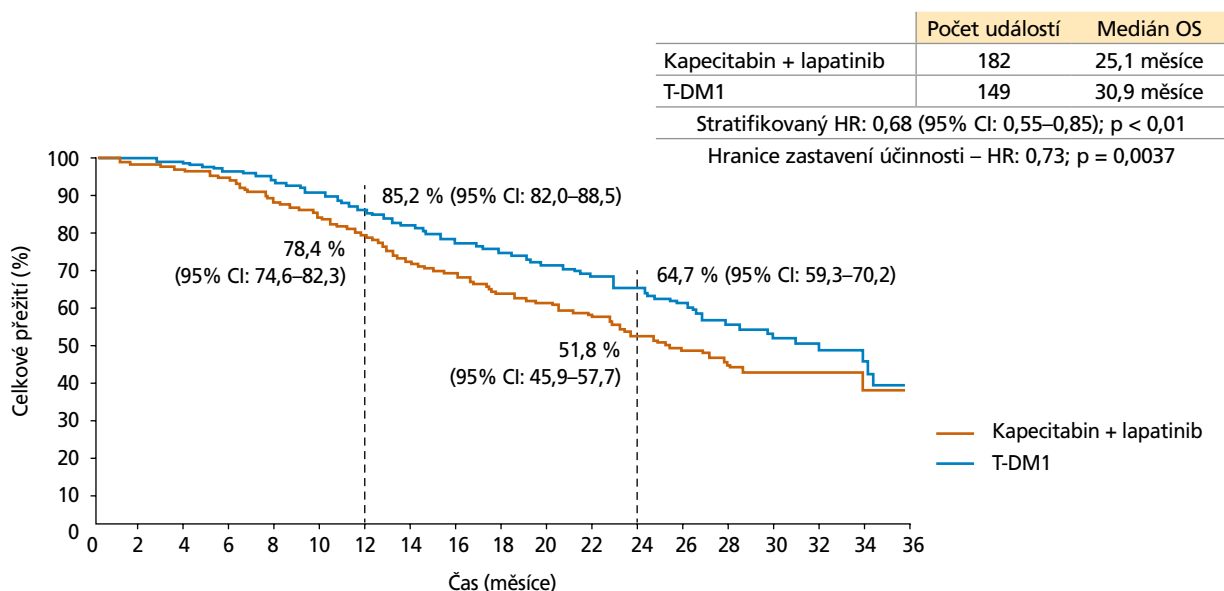
Standardem léčby po selhání trastuzumabu a taxanu je nyní trastuzumab emtansin (T-DM1). Trastuzumab emtansin je konjugátem protilátky (trastuzumabu) a cytostatika (derivátu maytansinu). Mezinárodní multicentrická randomizovaná studie EMILIA (obrázek 2) prokázala superioritu T-DM1 ve srovnání s lapatinibem a kapecitabinem ve 2. linii léčby HER2-positivního lokálně pokročilého nebo metastatického onemocnění progredujícího na léčbě trastuzumabem. Léčba T-DM1 prokázala statisticky významné zlepšení mediánu PFS (9,6 měsíce vs. 6,4 měsíce) a celkového přežití (HR: 0,62). Významná toxicita stupně 3 a 4 byla častější v rameni s lapatinibem a kapecitabinem. T-DM1 je také nejvýhodnější variantou systémové léčby nemocných s generalizací v CNS.^{8,9}

Na studii EMILIA navázala studie TH3RESA, kam vstupovaly již značně předléčené pacientky s HER2-positivním karcinomem prsu. Zde byl T-DM1 porovnáván s terapií podle výběru investigátora (nejvíce lékařů pokračovalo v režimu s trastuzumabem, někteří využili lapatinib, další možnosti bez cílené terapie byly ojedinělé). Tato studie také prokázala prospěch plynoucí z léčby T-DM1 v mediánu PFS

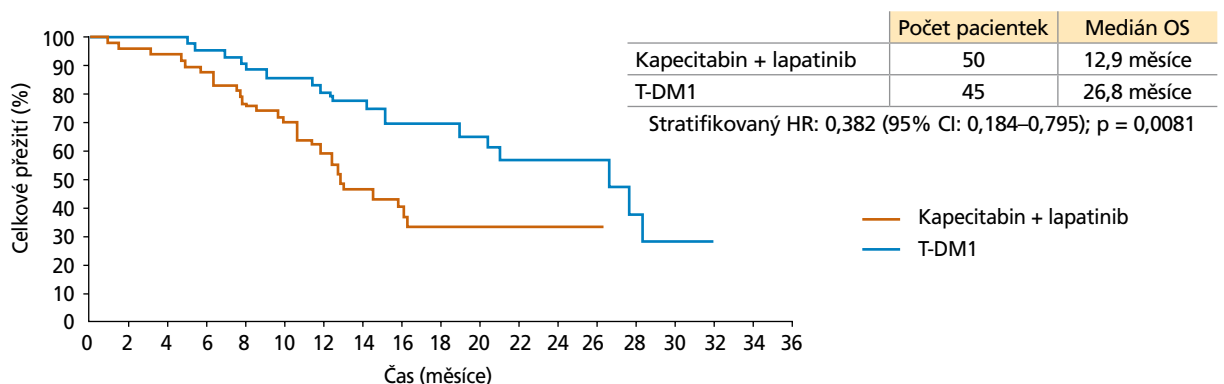
obrázek 1 Výsledky 1. linie léčby HER2-positivního metastatického karcinomu prsu: celkové přežití (OS) ve studii CLEOPATRA (Podle 12)



obrázek 2 Výsledky 2. linie léčby HER2-positivního metastatického karcinomu prsu: celkové přežití (OS) ve studii EMILIA (Podle 8)



obrázek 3 Účinnost T-DM1 u pacientek s metastázami v CNS ve studii EMILIA (Podle 9)



(3,3 vs. 6,2 měsíce). Po ukončení léčby ale následoval cross-over po progresi, což ztěžuje hodnocení celkového přežití.¹⁰

Po selhání této terapie není indikace k další léčbě jednoznačná, nicméně platí, že pacientka má prospěch z anti-HER2 terapie po celou dobu léčby metastatického karcinomu prsu, proto je možné volit cytostatika v kombinaci s trastuzumabem, kapecitabin s lapatinibem či kombinaci lapatinibu a trastuzumabu.¹¹ Ve 3. linii léčby se pak v současné době mohou uplatnit i nové léky.

Významným problémem paliativní léčby karcinomu prsu je vznik rezistence k cílené léčbě. Je možné, že jedním z mechanismů rezistence je vznik nové specifické mutace v genu HER2. Velmi pravděpodobně se ale aktivují proliferační dráhy, kompetující se stimulační dráhou HER2. Příkladem může být především dráha PI3K. Aktivace PI3K predikuje špatnou odpověď na trastuzumab. Pre-

diktivní význam PI3K alterace byl zřejmý i v obou ramelech studie CLEOPATRA.¹²

Fatální komplikací karcinomu prsu s HER2-positivitou je vznik mozkových metastáz. Léčebné možnosti zůstávají omezené. Velkou překážkou pokroku je vyloučení těchto pacientek z mnoha klinických studií. Pro studium mozkových metastáz nemáme ani vhodné zvířecí modely. Přitom v průběhu metastazujícího HER2-positivního karcinomu prsu postihnou metastázy v CNS polovinu nemocných. Vyšetření CNS pomocí CT nebo MR je doporučováno v případě centrálních symptomů, jako jsou bolest hlavy, problémy s pamětí, slabost, pohybové potíže atp. Medián celkového přežití u nemocných s metastázami v CNS se pohybuje kolem dvou let. I u těchto nemocných ale došlo vlivem cílené léčby ke zlepšení naděje na prodloužené přežití v dobré kvalitě. Výsledky klinických studií popřely mýtus, že trastuzumab vzhledem k velikosti své molekuly

neprochází přes hematoencefalickou bariéru. Do mozkomíšního moku proniká také malá molekula lapatinibu nebo T-DM1.¹³

Lapatinib bariéru překračuje, v monoterapii je ale jeho účinnost velmi malá. Větší význam má jeho kombinace s kapecitabinem. Ta prokázala poměrně vysokou úspěšnost tohoto režimu u nemocných, které dosud nepodstoupily radioterapii CNS. Je to tedy léčebná možnost pro část pacientek s generalizací v CNS.¹⁴ V současné době je ale standardem terapie takových nemocných T-DM1 (obrázek 3). Léčba mozkových metastáz je tedy obvykle kombinací lokální terapie – chirurgického odstranění metastázy nebo radioterapie v podobě stereotaktického ozáření gama nožem nebo teleterapie mozku – a systémové léčby, nejlépe v podobě T-DM1.¹⁵

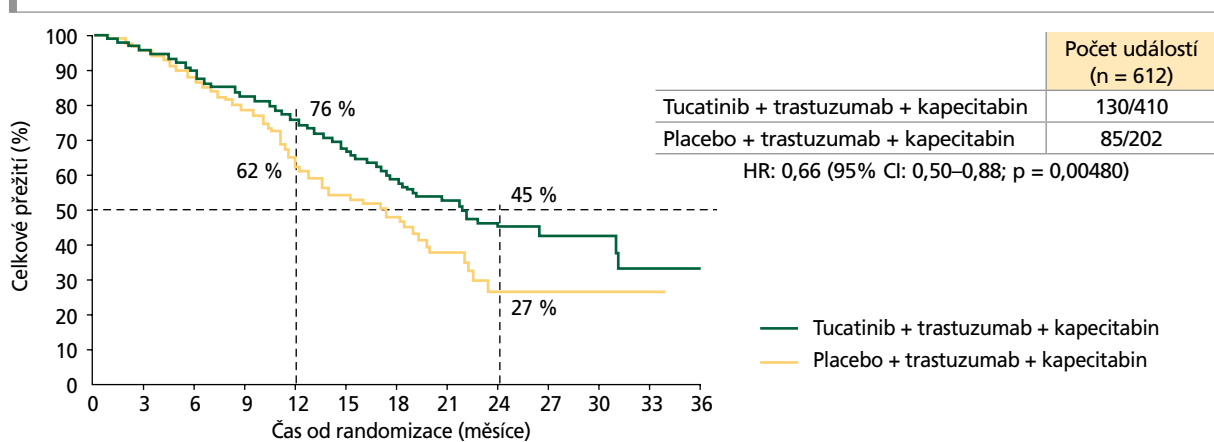
Pacientky bez známé anamnézy nebo příznaků mozkových metastáz by nemusely rutinně podstupovat MR mozku, nicméně u pacientek léčených pertuzumabem je kontrola CNS alespoň pomocí CT po delší době podávání léčby vhodná, protože časný záchyt solitární metastázy může znamenat jednoduché ošetření gama nožem s perspektivou dlouhého přežití. Pokud se generalizace objeví pozdě, zbývá jen teleradioterapie mozku jako ultimátní řešení s krátkým výhledem na přežití nemocné.¹⁶

U nemocných s metastatickým karcinomem prsu se objevily nové možnosti léčby po pozitivních výsledcích z klinických hodnocení. Studie testovaly léky tucatinib, trastuzumab deruxtecan a margetuximab u žen předléčených pro metastatický karcinom prsu s HER2-pozitivitou.

Ve studii HER2CLIMB pacientky léčené tucatinibem s trastuzumabem a kapecitabinem žily déle bez progresse onemocnění a celkově přežily déle než ty, které dostávaly pouze trastuzumab a kapecitabin (obrázek 4). Léčba byla účinná i u pacientek s generalizací v CNS, což jsou nemocné s nejhorší prognózou. Více než 600 pacientek bylo randomizováno k léčbě běžnou terapií 3. linie, kapecitabin + trastuzumab, spolu s placebem, nebo k léčbě kapecitabinem + trastuzumabem s tucatinibem. PFS ve skupině s tucatinibem bylo o více než 2 měsíce delší (medián PFS 7,8 měsíce oproti 5,6 měsíce) než ve skupině s kapecitabinem a trastuzumabem. Také téměř dvakrát tolik pacientek ve skupině s tucatinibem zaznamenalo zmenšení nádoru: 41 % oproti 23 %. Dva roky po zahájení léčby bylo přibližně 45 % pacientek ve skupině s tucatinibem stále naživu, ve srovnání s přibližně 27 % ve druhé léčené skupině. U těch, jejichž karcinom metastazoval do mozku (což představovalo asi 45 % účastníků studie), bylo přibližně 25 % stále naživu, aniž by se jejich onemocnění zhoršovalo 1 rok po zahájení léčby, ve srovnání s 0 % ve druhé léčené skupině.¹⁷ Ve skupině s tucatinibem byly častější některé nežádoucí účinky, včetně průjmu, zvracení a únavy. Závažný průjem byl u nemocných léčených tucatinibem také častější. Přesto ve skupině s tucatinibem léčbu z důvodu nežádoucích účinků předčasně ukončilo jen méně než 6 % pacientek.¹⁷

Na základě výsledků studie DESTINY-Breast01 oznámil americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) urychlené schválení trastuzumab deruxtecanu jako léčby pro ženy

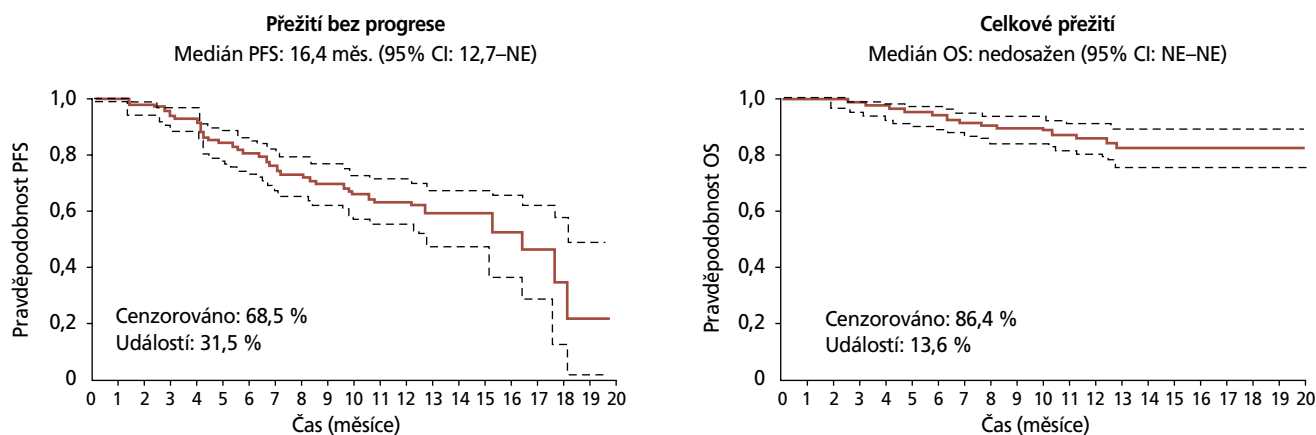
obrázek 4 Výsledky 3. linie léčby HER2-pozitivního metastatického karcinomu prsu: celkové přežití (OS) ve studii HER2CLIMB (Podle 17)



Riziko úmrtí bylo v celkové populaci sníženo o 34 %	
	Dvouleté celkové přežití
Tucatinib + trastuzumab + kapecitabin	45 % (95% CI: 37–53)
Placebo + trastuzumab + kapecitabin	27 % (95% CI: 16–39)
	Medián celkového přežití
Tucatinib + trastuzumab + kapecitabin	21,9 měs. (95% CI: 18,3–31,0)
Placebo + trastuzumab + kapecitabin	17,4 měs. (95% CI: 13,6–19,9)

Předem stanovené hranice účinnosti pro celkové přežití (p = 0,0074) bylo dosaženo již při první interim analýze.

obrázek 5 Přežití bez progresce (PFS) a celkové přežití (OS) ve studii DESTINY-Breast01 (Podle 18)



s dříve léčeným HER2-positivním karcinomem prsu. Studie nebyla srovnávací randomizovaná studie, všechny zařazené pacientky v této studii dostaly trastuzumab deruxtecan (obrázek 5). Téměř všechny z více než 180 pacientek ve studii zaznamenaly určité zmenšení velikosti nádoru, u 61 % z nich došlo k podstatné regresi. Několik pacientek dosáhlo kompletní rentgenologicky potvrzené remise. Medián PFS byl více než 16 měsíců. Většina nežádoucích účinků souvisejících s léčbou, které byly pozorovány v průběhu studie, byla mírná. Přesto 15 % pacientek studie ukončilo užívání studiové medikace předčasně. U všech těchto nemocných se rozvinulo intersticiální plicní onemocnění, v jehož důsledku čtyři nemocné zemřely. Příčina

není zatím jasná. Nemocné musí být pečlivě sledovány, terapie musí být včas přerušena a musí být zahájena léčba kortikoidy.¹⁸

Výsledky z obou klinických studií byly prezentovány na sympoziu v San Antoniu v roce 2019 (SABCS) a současně zveřejněny v časopise *New England Journal of Medicine*.^{17,18}

Do obou výše popsaných studií mohly být zařazené pacientky s mozgovými metastázami. Zejména účinek tucatinibu je u těchto žen s mozgovými metastázami opravdu působivý.

Zatímco trastuzumab a pertuzumab jsou monoklonální protilátky, které se vážou na protein HER2 na povrchu nádorových buněk, čímž brání jeho aktivaci, a tím negativně

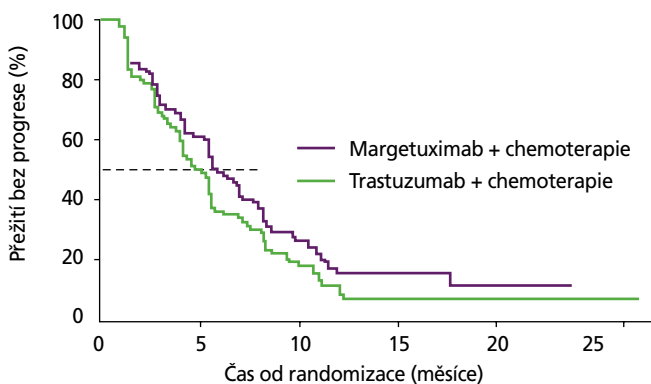
obrázek 6 Přežití bez progresce ve studii III. fáze SOPHIA (Podle 20)

24% snížení rizika progresce onemocnění

Podle nezávislého centrálního hodnocení (primární cíl)

	Počet událostí	Medián PFS
Margetuximab + chemoterapie (n = 266)	130	5,8 měsíce (95% CI: 5,52-6,97)
Trastuzumab + chemoterapie (n = 270)	135	4,9 měsíce (95% CI: 4,17-5,59)

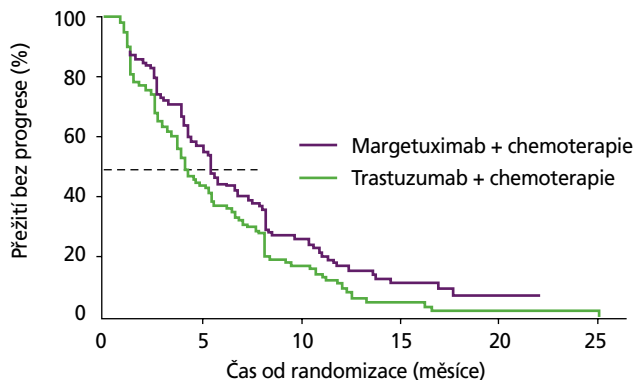
HR: 0,76 (95% CI: 0,59-0,98); p = 0,033

**30% snížení rizika progresce onemocnění**

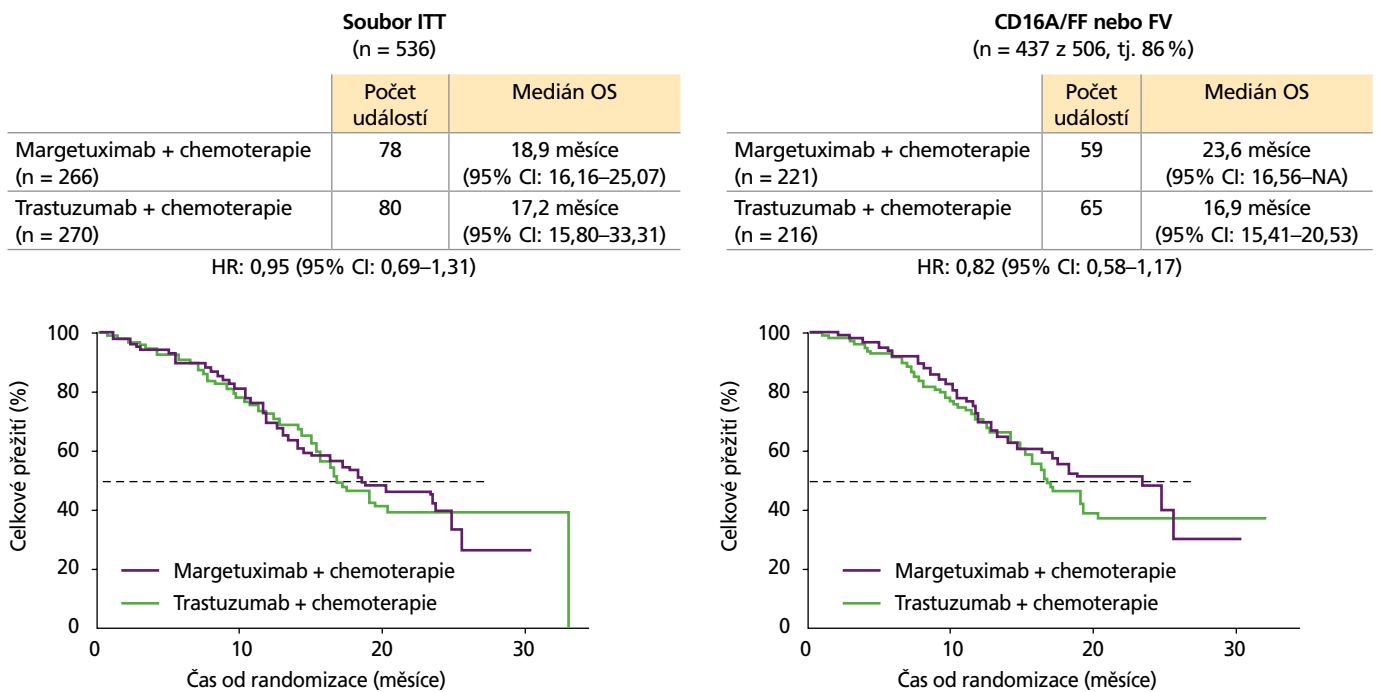
Podle hodnocení investigátorů (sekundární cíl)

	Počet událostí	Medián PFS
Margetuximab + chemoterapie (n = 266)	160	5,6 měsíce (95% CI: 5,06-6,67)
Trastuzumab + chemoterapie (n = 270)	177	4,2 měsíce (95% CI: 3,98-5,39)

HR: 0,70 (95% CI: 0,56-0,87); p = 0,001



obrázek 7 Celkové přežití podle genetického nálezu ve studii III. fáze SOPHIA (Podle 20)



ovlivňují přežití nádorových buněk, tucatinib je členem skupiny léčiv známých jako inhibitory tyrosinkinázy (TKI). Tyto léky se vážou na část proteinu HER2, která je uvnitř buňky, a brání jí ve vysílání signálů podporujících buněčný růst. Mezi další TKI cílené na HER2 patří například neratinib, indikovaný k prodloužené adjuvantní léčbě rizikového HER2-pozitivního časného karcinomu prsu, a lapatinib, stále užívaný u některých pacientek ve 3. linii léčby metastatického karcinomu prsu s HER2-pozitivitou. Některé TKI mají více cílů. Ale ve srovnání s jinými léky zaměřenými na HER2 se tucatinib váže selektivně především na protein HER2.¹⁷

Trastuzumab deruxtecan je konjugát protilátky a protinádorového léku (ADC), je tedy komplexem monoklonální protilátky chemicky spojené s léčivem zabíjejícím buňky. Další ADC, trastuzumab emtansin, je již standardní léčbou metastatického HER2-pozitivního karcinomu prsu. U ADC slouží protilátková složka jako naváděcí zařízení, které dopraví navázané léčivo přímo k nádorové buňce, kde deruxtecan uvolní. Deruxtecan je inhibitor topoisomerázy I, který je mnohem účinnější než jiné inhibitory této topoisomerázy a likviduje nádorové buňky bez ohledu na jejich HER2-pozitivitu. Ženy zařazené do studií HER2CLIMB a DESTINY-Breast01 musely podstoupit alespoň dvě předchozí linie léčby, a byly tak předléčené trastuzumabem, pertuzumabem a T-DM1.¹⁸

Výsledky několika probíhajících klinických studií III. fáze nám snad pomohou lépe pochopit, jak by měl být trastuzumab deruxtecan použit v klinické praxi. Obzvláště zajímavá je pokračující studie, která testuje tento lék u pacientek, které mají karcinom s nízkou expresí HER2 – to znamená, že jejich nádory neexprimují dostatek HER2, aby byly pova-

žovány za vhodné kandidáty pro anti-HER2 terapii podle dosavadních standardních kritérií. První výsledky této studie ukázaly, že přibližně 45 % žen ve studii mělo nádorovou odpověď.

Je tedy možné, že se tucatinib v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem stane novým standardem léčby 3. linie pro nemocné HER2+ MBC. Ale o stejnou populaci se uchází také trastuzumab deruxtecan a není zatím zřejmé, které pacientky jsou pro každý lék nejlepší kandidátky.

Studie III. fáze SOPHIA randomizovala 536 pacientek (ITT populace) s metastatickým nebo neresekovatelným lokálně pokročilým recidivujícím/metastatickým HER2-pozitivním karcinomem prsu. Studie srovnávala margetuximab (MGAH22) s trastuzumabem s primárním cílem zhodnotit přežití bez progresu a celkové přežití (obrázek 6). Všechny pacientky dostaly ≥ 2 předchozí linie anti-HER2 terapie, včetně pertuzumabu a trastuzumabu, a dostaly 1 až 3 předchozí linie paliativní léčby. Pacientky mohly mít mozkové metastázy, pokud byly léčeny a stabilní. Základní charakteristiky byly vyváženy mezi dvěma rameny, se středním věkem 55 let v rameni s margetuximabem a 56 let v rameni s trastuzumabem. 98 % pacientek v každé skupině mělo metastatické onemocnění a 2 % neresekovatelný lokálně pokročilý nádor. Asi 60 % pacientek v každé skupině mělo hormonálně dependentní karcinom.

Páteřní režimy chemoterapie byly kapecitabin v 27 %, eribulin u přibližně jedné čtvrtiny, gemcitabin u 12 % a vinorelbin u přibližně jedné třetiny pacientek.

Pacientky byly randomizovány k margetuximabu v dávce 15 mg/kg každé 3 týdny (n = 266) nebo trastuzumabu (n = 270), přičemž byla použita úvodní dávka 8 mg/kg, po které následovalo 6 mg/kg každé 3 týdny. Všechny pa-

cientky také dostávaly chemoterapii dle výběru lékaře (kapecitabin, eribulin, gemcitabin nebo vinorelbin) v 3týdeních cyklech.

Druhá předběžná analýza dat prezentovaná na SABCS 2019 v San Antoniu ukázala, že při průměrném sledování po dobu 15,6 měsíce byl medián OS 21,6 měsíce (95% CI: 18,86–24,05) v rameni s margetuximabem ve srovnání s 19,8 měsíce (95% CI: 17,54–22,28) u pacientek léčených trastuzumabem plus chemoterapií (HR: 0,89; 95% CI: 0,69–1,13; $p = 0,326$). Při poslední analýze studie SOPHIA v září 2019 bylo prokázáno 29% snížení rizika progresse onemocnění nebo smrti. Střední hodnota PFS byla 5,7 měsíce (95% CI: 5,22–6,97) v rameni s margetuximabem ve srovnání se 4,4 měsíce (95% CI: 4,14–5,45) v rameni s trastuzumabem (HR: 0,71; 95% CI: 0,58–0,86; $p = 0,0006$).¹⁹

Margetuximab je nová anti-HER2 protilátka s Fc fragmentem upraveným tak, aby se jeho afinita k aktivačnímu receptoru Fc γ CD16A zvýšila a k inhibičnímu receptoru Fc γ CD32B snížila. Margetuximab zároveň zvyšuje vrozenou i adaptivní imunitu a vytváří koordinované zapojení imunity cílené na receptor HER2. Na základě mechanismu účinku margetuximabu byly provedeny předem specifikované analýzy vyhodnocující genotyp CD16A jako prediktor účinnosti anti-HER2. U odhadovaných 86 % pacientek nesoucích alelu CD16A-158F byl medián OS 23,7 měsíce v rameni s margetuximabem versus 19,4 měsíce v rameni s trastuzumabem (HR: 0,79; 95% CI: 0,61–1,04; $p = 0,877$) (obrázek 7).

U 14 % pacientek, které byly homozygotní pro alelu CD16A-158VV, však trastuzumabový režim fungoval lépe než léčba s margetuximabem. Medián OS byl 19,7 měsíce v rameni s margetuximabem ve srovnání s 33,3 měsíce v rameni s trastuzumabem (HR: 1,65; $p = 0,157$). V této podskupině 69 pacientek byly klinické charakteristiky nevy-

vážené ve prospěch ramene s trastuzumabem, kde více pacientek léčených margetuximabem mělo viscerální metastázy, mozkové metastázy, absolvovalo více než 2 linie léčby a byly starší.

Aktualizovaná analýza prezentovaná na SABCS 2019 hodnotila míru objektivní odpovědi (ORR), která byla významně zlepšena u margetuximabu na 25,2 % oproti 13,7 % u trastuzumabu ($p = 0,0006$). Také klinický benefit (CB) byl významně zlepšen na 48,1 % oproti 35,6 % ($p = 0,0025$).

Analýza bezpečnosti v dubnu 2019 zahrnovala 264 pacientek v rameni s margetuximabem a 266 pacientek v rameni s trastuzumabem. Nežádoucí účinky stupně ≥ 3 se vyskytly u 142 (53,8 %) pacientek v rameni s margetuximabem ve srovnání se 140 (52,6 %) pacientkami v rameni s trastuzumabem. Závažné NÚ se vyskytly u 43 (16,3 %) pacientek v rameni s margetuximabem ve srovnání se 49 (18,4 %) pacientkami v rameni s trastuzumabem. Reakce související s infuzí (IRR) byly častější u margetuximabu než při léčbě trastuzumabem (13 % vs. 3 %) a byly většinou stupně 1 až 2, a to nejčastěji v prvním cyklu. Dysfunkce levé komory všech stupňů byla zastoupena stejně v obou ramenech studie.²⁰

Medián celkového přežití nemocných s metastatickým karcinomem léčených anti-HER2 léčbou se stále prodlužuje. Všichni dnes máme ve svých ambulancích nemocné s metastatickým HER2-positivním karcinomem prsu přežívající mnoho let.

Pokud budeme moci léčit indikované HER2-positivní pacientky s karcinomem prsu standardní anti-HER2 terapií, doporučenou evropskými i americkými léčebnými pravidly, můžeme našim pacientkám nabídnout dobrou kontrolu nemoci s prodloužením doby do progresse i významně delší celkové přežití. Do budoucna možná některé i uzdravit. A to je pro osud těchto nemocných zcela klíčové.

Literatura

- Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol* 2010;28:92.
- Tevaarwerk AJ, Gray RJ, Schneider BP, et al. Survival in patients with metastatic recurrent breast cancer after adjuvant chemotherapy: little evidence of improvement over the past 30 years. *Cancer* 2013;119:1140.
- Criscitiello C, André F, Thompson AM, et al. Biopsy confirmation of metastatic sites in breast cancer patients: clinical impact and future perspectives. *Breast Cancer Res* 2014;16:205.
- Gennari A, Conte P, Rosso R, et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer* 2005;104:1742.
- Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD006242.
- Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109.
- 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.
- 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* 2010;28:1138.
- Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783.
- Krop IE, Kim SB, Martin AG, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:743.
- 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* 2009;27:1999.
- Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724.
- Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:2100.
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733.
- Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:732.
- Portera CC, Walshe JM, Rosing DR, et al. Cardiac toxicity and efficacy of trastuzumab combined with pertuzumab in patients with [corrected] human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:2710.
- Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:597.
- Modi S, Saura S, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:610.
- Rugo HS, Im S-A, Cardoso F, et al. Phase 3 SOPHIA study of margetuximab + chemotherapy vs trastuzumab + chemotherapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer after prior anti-HER2 therapies: second interim overall survival analysis. Presented at: 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10–14; San Antonio, Texas. Abstract GS1-02.
- Rugo HS, Im S-A, Wright GLS, et al. SOPHIA primary analysis: a phase 3 (P3) study of margetuximab (M) + chemotherapy (C) versus trastuzumab (T) + C in patients (pts) with HER2+ metastatic (met) breast cancer (MBC) after prior anti-HER2 therapies (Tx). *J Clin Oncol* 2019;37(15 suppl; abstract 1000).