

Pertuzumab v léčbě metastatického HER2-positivního hormonálně-dependentního karcinomu prsu

MUDr. Dagmar Brančíková, Ph.D. | Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

Úvod

Léčba metastatického triple-positivního karcinomu prsu s amplifikací HER2 je jednoznačně (kromě kontraindikací) záležitostí duální blokace HER2/neu pertuzumabem a trastuzumabem v kombinaci s docetaxelem. V registrační studii CLEOPATRA (Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab) prokázalo přidání pertuzumabu k trastuzumabu a docetaxelu u tohoto typu karcinomu v léčbě 1. linie již v první analýze výrazný trend prodloužení celkového přežití oproti rameni s léčbou dvojkombinací trastuzumab + docetaxel, do té doby užívanou jako standard (HR: 0,64; 95% interval spolehlivosti [CI]: 0,47–0,88).¹ Celkově bylo v rameni s pertuzumabem ve srovnání s léčbou bez pertuzumabu dosaženo signifikantního prodloužení přežití bez progresu (PFS – medián 18,5 měsíce vs. 12,4 měsíce; poměr rizik [HR]: 0,62; $p < 0,001$), a to bez zhoršení srdeční funkce, jen s mírně zvýšeným rizikem febrilní neutropenie v rameni s trojkombinací.² Léčba 1. linie nemocných s triple-positivním karcinomem prsu s vynecháním chemoterapie a kombinací pertuzumabu a trastuzumabu s inhibítorem aromatázy byla zkoumána ve studii II. fáze PERTAIN, v níž byla porovnávána kombinace trastuzumab + anastrozol proti trojkombinaci trastuzumab + pertuzumab + anastrozol. Primární sledovaný parametr, kterým bylo PFS, byl 18,89 měsíce (95% CI: 14,09–27,66 měsíce) v rameni s pertuzumabem oproti 15,80 měsíce (95% CI: 11,04 měsíce–18,56 měsíce) v kontrolním rameni (HR: 0,65; 95% CI: 0,48–0,89; $p = 0,007$). Toxicita trojkombinace byla velmi nízká, nebylo zaznamenáno žádné úmrtí.³ Podávání kombinace pertuzumabu s endokrinní léčbou po indukci kombinací s taxanem bylo analyzováno u 264 pacientek v běžné klinické praxi ve studii RePer. Bylo dosaženo prodloužení PFS ($p = 0,0001$), ale nebyl prokázán vliv na celkové přežití ($p = 0,31$).⁴ U hormonálně-dependentního HER2-positivního nádoru se kombinace s hormonem nabízí jako velmi dobrá netoxická alternativa léčby a prodloužení PFS je v léčbě metastatického onemocnění žádaným cílem.

Popis případu

Pacientka, v době stanovení diagnózy 43letá, nulipara, aktivně sportující, byla odeslána na naši kliniku pro úporné bolesti v kříži a poruchu chůze, která se rychle zhoršovala. Mimo naše pracoviště bylo provedeno RTG vyšetření pánve, jež ukázalo patologickou frakturu pánevní kosti a mnohočetnou diseminaci do kostí u malignity neznámého origa. Při prvním vyšetření již za hospitalizace na našem oddělení byla pacientka schopna ujit jen několika kroků o dvou berlích, bolesti byly tlumeny opiáty (oxykodon v dávce 60 mg 2x denně) s úpornou obštipací a nedostatečným účinkem.

Kompletním klinickým vyšetřením byl zjištěn exulcerovaný nádor paramammárně vlevo, T4cN2M1, klinické stadium IV, ale scintigrafie a CT vyšetření ukázalo postižení jen kostní („bone only“), a to difuzně na páteři, pánvi a v obou femurech. Na cílený opakovaný dotaz pacientka udávala rostoucí rezistenci nad levým prsem, které si všimla před několika týdny. Z biopsie nádoru byl zjištěn invazivní karcinom prsu NST (dříve duktální) stupně 2, ER: 90 %, PR: 90 %, Ki67: 18 % a HER2/neu 3+. Další analýzou byla potvrzena i mutace v genu PIK3CA c.3140A>G. Pacientka byla nekuřačka, bez dosavadní léčby jakékoli interkurence, bez zjištěné alergie, laboratorní hodnoty byly uspokojivé, bez hyperkalcemie. Stabilizace ortopedickým výkonem nebyla možná a byla indikována paliativní radioterapie. Bylo rozhodnuto o podání systémové léčby 1. linie, a to kombinací pertuzumabu, docetaxelu a trastuzumabu. Léčba v plných dávkách byla podána celkem šestkrát a kontrola provedená PET/CT prokázala jen drobná kostní ložiska s vymizením aktivity. Pacientka byla současně vzhledem k hormonální pozitivitě i při chemoterapii léčena goserelinem a po vysazení docetaxelu jsme podali také anastrozol v kombinaci s udržovací léčbou pertuzumabem a trastuzumabem ve standardním dávkování (pertuzumab parenterálně a trastuzumab subkutánně, goserelin 3,6 mg subkutánně každé 4 týdny a letrozol denně 2,5 mg). Echokardiograficky

byla pacientka sledována každých 6 měsíců, účinek léčby byl hodnocen PET/CT každé 4 měsíce. Byla podávána i kyselina zoledronová v dávce 1x za 4 týdny a v medikaci jen kalcium a vitamin D jako potravní doplněk, při zahájení léčby byla spotřeba transdermálního fentanylu 1x za 72 hodin 50 mg a sublingválně 2–3x denně.

Výsledky

Po pěti měsících podávání trojkombinace s docetaxelem bylo dosaženo kompletní remise dle PET/CT s vymizením aktivity v oblasti kostních metastáz a tento výsledek byl při udržovací léčbě ještě doplněn nálezem osifikace kostních ložisek. Progrese dle PET/CT byla zaznamenána po 50 měsících. Do té doby pacientka postupně vysadila opiáty a hybnost se plně obnovila. Po 8 měsících léčby pacientka nastoupila do pracovního procesu na plný úvazek a pracuje doposud, tj. 72 měsíců od zahájení léčby. Opiáty byly během prvního roku léčby vysazeny. Po progresi, kdy byla zaznamenána diseminace do plic a jater, byla zahájena léčba kapecitabinem a lapatinibem, která trvala 12 měsíců, jejímž výsledkem byla pouze stabilizace na PET/CT. Po progresi na prsu a v játrech byla po dobu 6 měsíců podávána kombinace abemaciclib + fulvestrant, pacientka však nesnášela fulvestrant, proto byl podáván jen abemaciclib s letrozolem a nyní je pacientka již 4 měsíce léčena trastuzumabem emtansinem (došlo ke stabilizaci choroby). Pacientka je stále bez opiátů, plně pracovně zařazená, jen od doby léčby lapatinibem přetrvává nechutenství. Léčba pertuzumabem probíhala bez komplikací a bez nutnosti snížení dávek, ejekční frakce levé komory srdeční je dle echokardiografického vyšetření stále v normě.

Radioterapie byla provedena na oblast maximální bolesti v metastáz v oblasti L páteře a pánve a na oblast ulcerace prsu, která je nyní zhojena, na obě lokality 10x 3 Gy ihned na počátku léčby.

Diskuse

Mladá premenopauzální pacientka s hormonálně-dependentním, ale HER-positivním nádorem je primárně indikována k systémové léčbě, kdy amplifikace HER2/neu je nejsilnějším prediktorem agresivního biologického chování nádoru při částečné rezistenci vůči hormonální léčbě tamoxifenem u nádorů hormonálně senzitivních.⁵ Kromě toho alarmující příznaky invalidizující pacientku vedou k nutnosti rychlé redukce nádorové hmoty a kombinace duální blokády HER2/neu s docetaxelem je v současnosti ideální léčbou 1. linie. Nicméně toxicita podané chemoterapie je značná a udržovací léčba trastuzumabem a pertuzumabem je významně lépe snášena. Pokud se týče kombinace s endokrinní léčbou, není u kombinace s duální HER2 blokádou jako udržovací léčbou v současné době ještě dostatek zkušeností a chybí patřičné randomizované studie. Úloha mutace PIK3CA jako potenciálního léčebného cíle u HER2-positivního karcinomu zatím není jednoznačně zmapována, je to faktor zhoršující prognózu a odpověď na léčbu trastuzumabem, je ale možné, že bude prediktorem dobré léčebné odpovědi na neratinib.⁶

Závěr

Při naší léčbě pacientka významně profituje a žije v dobré kvalitě života 72 měsíců. Vzhledem k počáteční velmi dlouhé odpovědi kombinace s pertuzumabem jsme očekávali i delší účinek kombinace s dalšími blokátory HER2, což se vyplnilo i v 2. linii s lapatinibem, kdy odpověď na léčbu trvala 12 měsíců, po 3 měsících léčby trastuzumabem emtansinem je nyní dosaženo stabilizace choroby.

Léčbu duální blokádou HER2/neu doplněnou chemoterapií nebo hormonální léčbou považujeme za velmi účinnou. V případě selhání léčby trastuzumabem emtansinem je na zvážení i možnost aplikace neratinibu v této indikaci.

Literatura

- 1 Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109–19.
- 2 Swain SM, Kim S-B, Cortés 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* 2013;14:461–71.
- 3 Rimawi M, Ferrero J-M, de la Haba-Rodriguez J, et al. First-line trastuzumab plus an anti-HER2 tyrosine kinase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTA-IN): a randomized, open-label phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2826–35.

zumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTA-IN): a randomized, open-label phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2826–35.

- 4 Gamucci T, Pizzuti L, Natoli C, et al. A multicenter retrospective observational study of first-line treatment with pertuzumab, trastuzumab and taxanes for advanced HER2 positive breast cancer patients. *RePer Study. Cancer Biol Ther* 2019;20:192–200.
- 5 Berry DA, Muss HB, Thor AD, et al. HER-2/neu and p53 expression versus tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive, node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3471–9.

6 Chia SKL, Martin M, Holmes FA, et al. PIK3CA alterations and benefit with neratinib: analysis from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III ExteNET trial. *Breast Cancer Res* 2019;11;21:39.