

# Pertuzumab + trastuzumab v neoadjuvantní léčbě časného HER2-pozitivního karcinomu prsu v běžné praxi – studie NEOPETRA

## Úvod

Nadměrná exprese receptoru HER2 nebo amplifikace genu *erbB2* je nacházena přibližně u 15–25 % pacientek s karcinomem prsu (BC) a je spojena s agresivnějším klinickým fenotypem a horšími výsledky nemocných. Standardem léčby pacientek s HER2-pozitivním časným BC je neoadjuvantní terapie, jejímž cílem je downstaging nádoru a zvýšení resekability, mimoto zároveň poskytuje relevantní prognostické informace o patologické odpovědi. Patologická kompletní odpověď (pCR), definovaná jako absence invazivních nádorových buněk v prsu a axile při operaci po neoadjuvantní léčbě (ypT0/is, ypN0), je považována za spolehlivý ukazatel dlouhodobých výsledků a její dosažení je spojeno s prodloužením přežití.

Pilířem neoadjuvantní terapie pacientů s HER2-pozitivním BC je trastuzumab, jehož přidání ke standardní neoadjuvantní chemoterapii vedlo k významnému zvýšení četnosti pCR, nicméně u takto léčených nemocných časem dochází ke vzniku rezistence vůči trastuzumabu. Pertuzumab je anti-HER2 lék druhé generace, který zabíjí dimerizaci receptorů HER2 a HER3 a následně karcinogenezi a progresi nádoru. Duální blokáda HER2 pomocí pertuzumabu a trastuzumabu v kombinaci s chemoterapií vedla k dalšímu navýšení četnosti pCR, která se pohybuje v rozmezí 42–66 % v závislosti na typu páteřní chemoterapie. Přínos neoadjuvantní léčby pertuzumabem a trastuzumabem v kombinaci s chemoterapií stran dosahování pCR u nemocných s HER2-pozitivním časným BC byl prokázán v několika klinických studiích, data týkající se účinnosti této terapie v reálné klinické praxi však byla dosud limitovaná.

## Cíl studie

Cílem studie NEOPETRA bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost neoadjuvantní léčby pertuzumabem a trastuzumabem v kombinaci s chemoterapií stran dosahování pCR

u nemocných s HER2-pozitivním časným BC v běžné praxi.

## Metodika

Jednalo se o multicentrickou retrospektivní observační studii provedenou na 18 pracovištích ve Španělsku. V rámci studie byly analyzovány výsledky 241 dospělých pacientek s histologicky potvrzeným HER2-pozitivním časným BC, u kterých byla zahájena neoadjuvantní léčba pertuzu-

mabem a trastuzumabem v kombinaci s chemoterapií.

Primárním sledovaným parametrem byla četnost celkových pCR (tpCR) v prsu a lymfatických uzlinách (ypT0/is, ypN0), hlavním sekundárním sledovaným parametrem byla četnost pCR v prsu s *in situ* one-mocněním. Mezi další sekundární sledované parametry patřily sociodemografické a klinicko-patologické charakteristiky pacientek, typy neoadjuvantní léčby, radiologická

tabulka 1 Dosahování celkových patologických kompletních odpovědí (tpCR) v celém souboru a v jednotlivých podskupinách (Podle 1)

	pCR celkem	Zbytková nemoc
<b>Celkem (n = 232)</b>	<b>154 (66,4 %)</b>	<b>78 (33,6 %)</b>
<b>Režim neoadjuvantní léčby (n = 231)</b>		
PT + antracykliny a taxany (n = 169)	120 (71,0 %)	49 (29,0 %)
PT + taxany (n = 27)	16 (59,3 %)	11 (40,7 %)
PT + chemoterapie založená na platině (n = 35)	17 (48,6 %)	18 (51,4 %)
Hodnota p	0,028	
<b>Status hormonálních receptorů (HR; n = 219)</b>		
HR+	72 (55,4 %)	58 (44,6 %)
HR–	72 (80,9 %)	17 (19,1 %)
Hodnota p	< 0,001	
<b>PT + antracykliny a taxany (n = 156)</b>		
HR+	53 (58,9 %)	37 (41,1 %)
HR–	57 (86,4 %)	9 (13,6 %)
Hodnota p	< 0,001	
<b>PT + taxany (n = 27)</b>		
HR+	10 (58,8 %)	7 (41,2 %)
HR–	6 (60,0 %)	4 (40,0 %)
Hodnota p	> 0,999	
<b>PT + chemoterapie založená na platině (n = 35)</b>		
HR+	9 (39,1 %)	14 (60,9 %)
HR–	8 (66,7 %)	4 (33,3 %)
Hodnota p	0,164	
<b>Hodnoty Ki-67 (n = 204)</b>		
≤ 14	12 (54,5 %)	10 (45,5 %)
> 14	120 (65,9 %)	62 (34,1 %)
Hodnota p	0,346	

Vysvětlivky

HR – hormonální receptor; pCR – patologická kompletní odpověď; PT – pertuzumab a trastuzumab

odpověď na neoadjuvantní léčbu, údaje související s chirurgickou a adjuvantní léčbou a bezpečnostní profil terapie. Studie rovněž hodnotila potenciální souvislost mezi radiologickou kompletní odpovědí dle různých zobrazovacích vyšetření a dosažením tpCR.

### Výsledky

Medián věku pacientek byl 51,7 let; 40,2 % bylo premenopauzálních a 47,7 % bylo postmenopauzálních. Většina nemocných (96,9 %) měla ductální karcinom stupně 2 (33,5 %) nebo 3 (41,6 %), stadium IIA (28,3 %) nebo IIB (26,1 %), případně IIIA (18,3 %). Pozitivita hormonálních receptorů (HR) byla zjištěna u 59,6 % pacientek, negativita HR u 40,4 %. Medián doby od stanovení diagnózy do zahájení neoadjuvantní léčby byl 28 dní (rozmezí 16–39 dní). Většina nemocných užívala trastuzumab intravenózně (81,5 %), 15,2 % pacientek jej užívalo subkutánně. Medián počtu podaných cyklů léčby trastuzumabem i pertuzumabem byl 4. Nejčastějším typem chemoterapie byla kombinace antracyklinů a taxanů (74 %), samotnými taxany bylo léčeno 11 % a chemoterapií založenou na platině 14 % nemocných.

Radiologická kompletní odpověď byla po aplikaci neoadjuvantní léčby zaznamenána u 62,4 % a částečná odpověď u 33,1 % pacientek, k progresi naopak došlo pouze u jedné nemocné. Ze zobrazovacích metod byla nejčastěji využita MR (71 %), méně často mamografie (21 %) či ultrazvuk (20 %).

Chirurgický výkon podstoupily všechny pacientky, z toho 58,7 % zachovnou operaci prsu. Četnost tpCR dosáhla 66,4 %

(95% CI: 59,9–72,4), přičemž byla signifikantně odlišná v závislosti na typu neoadjuvantní chemoterapie – při použití antracyklinů a taxanů činila 71 %, při léčbě taxany 59,3 % a při terapii založené na platině 48,6 % ( $p = 0,028$ ). Četnost tpCR byla vyšší u pacientek s HR-negativním BC v porovnání s HR-positivním BC (80,9 % vs. 55,4 %;  $p < 0,001$ ), dosahování tpCR však nebylo ovlivněno hodnotami Ki-67 (tabulka 1). Patologická kompletní odpověď v prsu (ypT0/is) byla dokumentována celkem u 67,6 % pacientek, z toho u 71,3 % nemocných léčených antracykliny a taxany, u 63 % pacientek léčených taxany a u 51 % nemocných léčených chemoterapií na bázi platiny.

Ze 143 pacientek, u nichž byla zjištěna radiologická kompletní odpověď, dosáhlo tpCR při operaci 78,3 %, z toho 83,5 % nemocných s rCR prokázanou pomocí MR, 69 % pacientek s rCR prokázanou pomocí mamografie a 78,6 % nemocných s rCR prokázanou pomocí ultrazvuku. Posouzení rCR pomocí MR vykazalo nejvyšší negativní prediktivní hodnotu pro predikci tpCR.

Co se týká adjuvantní terapie, nejčastěji byl podáván trastuzumab v kombinaci s hormonální léčbou (54,1 %) či v monoterapii (14,9 %).

Nežádoucí účinky související s léčbou (TRAE) byly hlášeny u 74,5 % pacientek, z toho TRAE stupně 3 u 18,2 % a TRAE stupně 4 u 6,6 % nemocných; TRAE stupně 5 nebyly zaznamenány. U pacientek léčených kombinací antracyklinů a taxanů činil výskyt TRAE 76,7 % (z TRAE stupně 3 se nejčastěji jednalo o neutropenii, průjem, mukosiditu a febrilní neutropenii), u nemocných léčených taxany 96,3 % (TRAE

stupně 3 a 4 se však objevily pouze u jedné pacientky, jednalo se o průjem, resp. neutropenii) a u pacientek léčených chemoterapií založenou na platině 48,6 % (dokumentovány byly pouze čtyři případy TRAE stupně 3 – elevace ALT, průjem, neutropenie a trombocytopenie). Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 37 nemocných, nejčastěji šlo o febrilní neutropenii, neutropenii, astenii či průjem. Kvůli nežádoucím účinkům byla nutná modifikace dávek chemoterapie u 14,4 % (antracykliny + taxany), resp. 31,4 % (platina), resp. 3,7 % (taxany) pacientek, a kvůli nežádoucím účinkům léčbu předčasně ukončilo 11,7 %, resp. 17 %, resp. < 1 % nemocných.

### Závěr

**Studie NEOPETRA dokládá, že neoadjuvantní léčba kombinací pertuzumabu, trastuzumabu a chemoterapie v podmínkách reálné klinické praxe vede ke srovnatelným, nebo dokonce i lepším výsledkům stran dosahování tpCR než v klinických studiích. Přínos terapie z hlediska četnosti tpCR byl vyšší u HR-negativních nádorů a nejvyšší potenciál predikce tpCR ukázalo hodnocení rCR pomocí MR. Bezpečnostní profil neoadjuvantně podávané kombinace pertuzumabu, trastuzumabu a chemoterapie byl přijatelný.**

■ Zpracovala MUDr. Jana Fabiánová

### Literatura

1 González-Santiago S, Saura C, Ciruelos E, et al. Real-world effectiveness of dual HER2 blockade with pertuzumab and trastuzumab for neoadjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (The NEOPETRA Study). *Breast Cancer Res Treat* 2020 Sep 2. [Online ahead of print]