Tukatinib v léčbě metastatického HER2+ karcinomu prsu

MUDr. Miloš Holánek, Ph.D. Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Holánek M. Tukatinib v léčbě metastatického HER2+ karcinomu prsu. *Farmakoterapie* 2023; 19(1):60–64.

Zařazení anti-HER2 terapie do algoritmu léčby metastatického HER2-pozitivního karcinomu prsu je dlouhodobým standardem, díky kterému došlo k výraznému zlepšení prognózy pacientek s tímto agresivním podtypem onemocnění. V současné době je k léčbě metastatického HER2-pozitivního karcinomu prsu využíváno několik léčiv. Avšak i přes stávající léčebné možnosti dochází u části nemocných k selhání léčby, a zvláště u pacientek s mozkovým metastatickým postižením jsou léčebné možnosti značně omezené. Tukatinib patří do skupiny tyrosinkinázových inhibitorů ovlivňujících intracelulární část receptoru HER2. Jedná se o jeden z nejnovějších anti-HER2 léků, které zásadním způsobem rozšiřují možnosti terapie metastatického HER2-pozitivního karcinomu prsu, zvláště pak u pacientek s postižením centrálního nervového systému.

Klíčová slova

HER2-pozitivní karcinom prsu, tyrosinkinázové inhibitory, tukatinib

Summary

Holánek M. Tucatinib in the treatment of metastatic HER2+ breast cancer. *Farmakoterapie* 2023;19(1):60–64.

The inclusion of anti-HER2 therapy in the treatment algorithm of metastatic HER2-positive breast cancer is a long-term standard, thanks to which the prognosis of patients with this aggressive subtype of the disease has significantly improved. Currently, several drugs are used to treat metastatic HER2-positive breast cancer. However, despite existing treatment options, some patients experience treatment failure, and especially for patients with brain metastatic disease, treatment options are considerably limited. Tucatinib belongs to the group of tyrosine kinase inhibitors acting on the intracellular part of the HER2 receptor. It is one of the newest anti-HER2 drugs that fundamentally expand the therapeutic options for metastatic HER2-positive breast cancer, especially in patients with CNS involvement.

Key words

HER2-positive breast cancer, tyrosine kinase inhibitors, tucatinib

Úvod

HER2-pozitivní karcinom prsu je charakterizován nadměrnou expresí receptoru HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) na povrchu nádorových buněk karcinomu prsu, která je podmíněna amplifikací genu *HER2* na 17. chromozomu (17q12). Mezi ostatními podtypy (luminální A, luminální B, HER2-negativní, triple negativní) zaujímá přibližně 15 %. Charakteristický je svojí agresivitou spojenou s tendencí k časné diseminaci onemocnění i v případě malých tumorů, nižší expresí steroidních receptorů, vysokou proliferací, vyšší pravděpodobností vzniku metastáz v centrálním nervovém systému (CNS) i viscerálních metastáz a nižší odpovědí na hormonální terapii, neboť nadměrná exprese HER2 je jedním z mechanismů hormonální rezistence. Po aktivaci receptoru HER2, ke které dochází dimerizací (a to za vzniku jak homodimerů, tak i heterodimerů s jinými receptory), dojde prostřednictvím intracelulárních signálních drah (PI3K/AKT/mTOR, RAS/RAF/MEK/MAPK aj.) ke stimulaci buněčného cyklu a proliferace a k inhibici apoptózy, což vede k růstu nádoru. Jedním z dalších možných způsobů aktivace receptoru HER2 je odštěpení jeho extracelulární části s aktivací části intracelulární. Dostupné anti-HER2 léky cíleně blokují jak extracelu-

lární části receptoru HER2 (monoklonální protilátky), tak intracelulární tyrosinkinázové domény (tyrosinkinázové inhibitory – TKI).

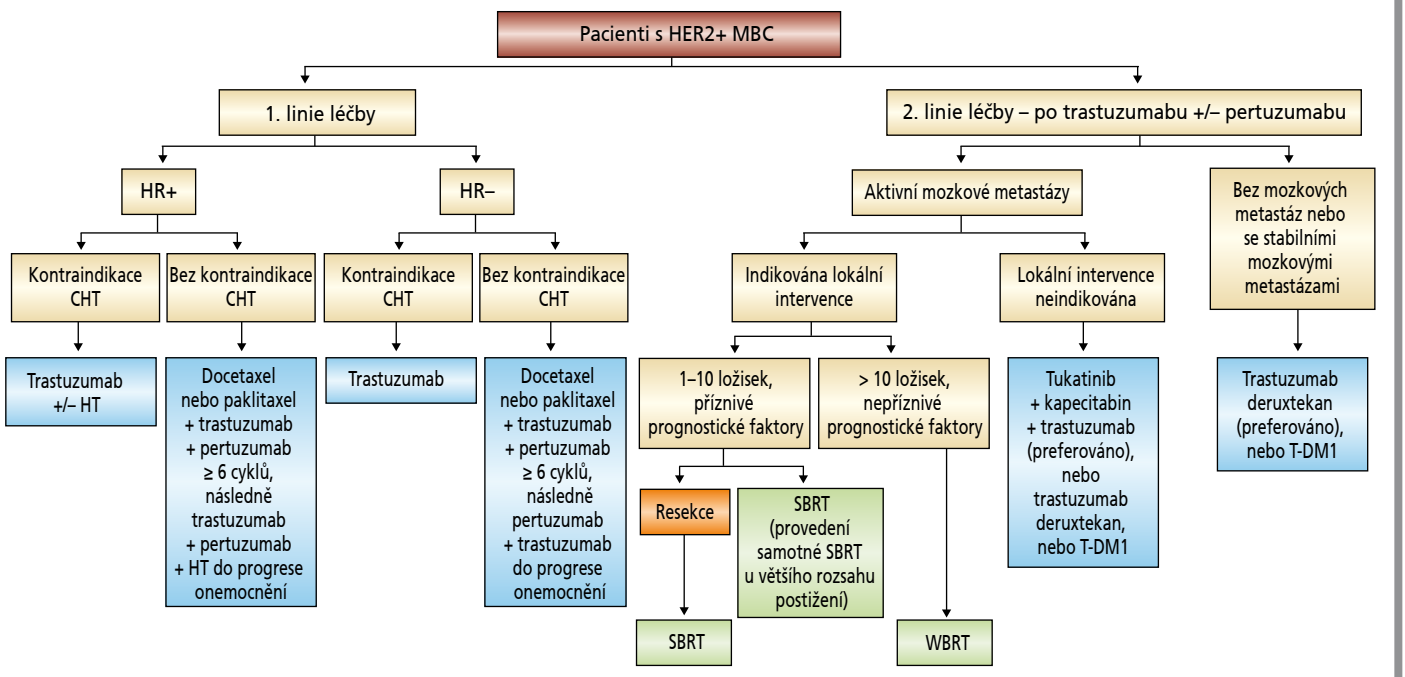
Algoritmus léčby metastatického HER2-pozitivního karcinomu prsu

Všem pacientkám s prokázanou nadměrnou expresí receptoru HER2 by měla být, pokud tomu nebrání kontraindikace, nabídnuta anti-HER2 terapie. K hlavním faktorům, které ovlivňují volbu konkrétních léčiv, patří klinický stav pacientky, typ léčby a léčebná odpověď v rámci neoadjuvantní nebo adjuvantní terapie a dále skutečnost, zda již pacientka byla pro metastatické onemocnění léčena, případně s jakým účinkem, a které konkrétní léky již byly použity. Důležitým faktorem je samozřejmě charakter a rozsah metastatického postižení. V případě selhání 1. linie léčby by měla být pacientce nabídnuta další léčebná linie. Trvalá blokáda receptoru HER2 vede k signifikantnímu zpomalení progrese onemocnění, zlepšení přežití bez progrese onemocnění (PFS) a celkového přežití (OS). Po vyčerpání anti-HER2 léčby může být volbou podání chemoterapie nebo hormonální léčby bez anti-HER2 terapie. Optimální délka trvání anti-HER2 terapie u pacientek, které dosáhly kompletní remise onemocnění, není jednoznačně stanovena.

Nejúčinnějším režimem v rámci 1. linie léčby je kombinace chemoterapie s duální anti-HER2 blokádou pomocí trastuzumabu a pertuzumabu.[1] Dlouhodobým standardem ve 2. linii léčby je trastuzumab emtansin (T-DM1),[2] velice dobrých výsledků však bylo recentně dosaženo pomocí trastuzumab deruxtekanu.[3] V rámci 3. linie léčby byla nejčastěji volena kombinace kapecitabinu a lapatinibu.[4] Jak již bylo výše zmíněno, HER2-pozitivní karcinom je charakteristický svým agresivním biologickým chováním a rizikem vzdálené diseminace onemocnění, včetně postižení CNS – mozkové metastatické onemocnění je diagnostikováno téměř u poloviny pacientek s HER2-pozitivním karcinomem prsu.[5,6] U této vysoce rizikové a doposud velice špatně terapeuticky ovlivnitelné podskupiny pacientek prokázal dobrou účinnost tukatinib, jak je podrobně popsáno níže.[7] Díky účinnosti těchto nových léků lze očekávat další změny dosud platných léčebných doporučení. Podrobně je algoritmus léčby HER2-pozitivního karcinomu prsu uveden na obrázku 1 a 2.

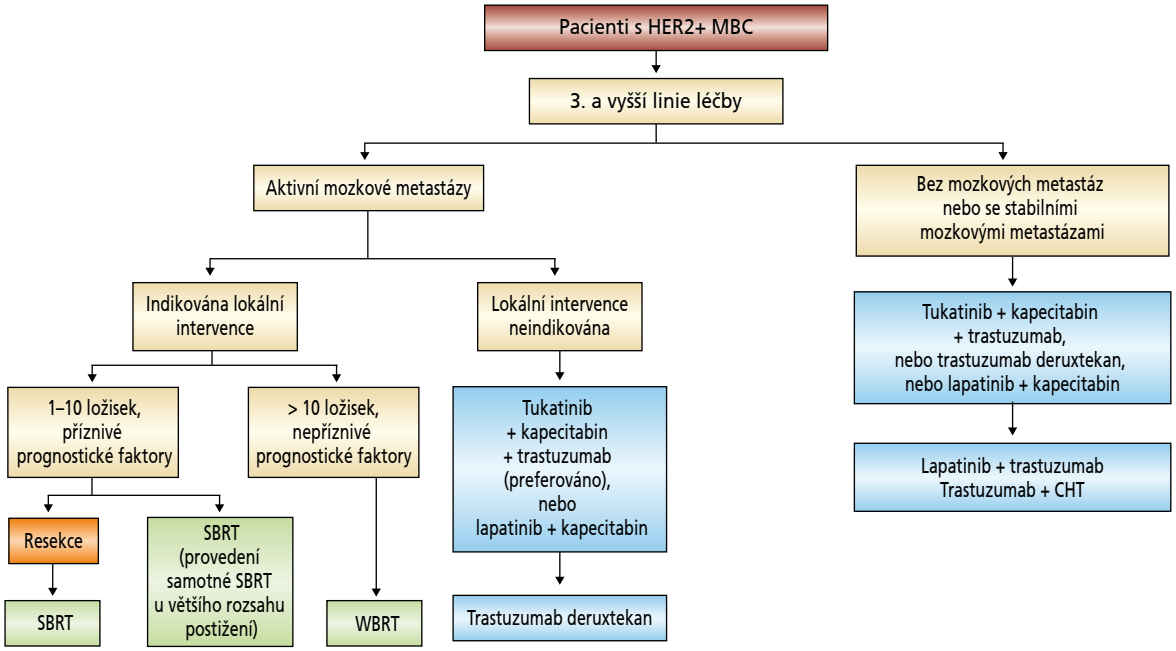
Pokud dojde k diseminaci do CNS, je ve většině případů volena kombinace více modalit. V případě solitárního nebo oligometastatického postižení je u pacientek v dobrém klinickém stavu, s příznivými prognostickými faktory a vhodnou lokalizací nádoru zvažováno provedení neurochirurgického výkonu s následnou radioterapií. Pokud není provedení neurochirurgie možné, je zvažována stereotaktická radioterapie. U pacientek s mnohočetným mozkovým postižením a nepříznivými prognostickými faktory je pak voleno ozáření celého mozku. Tato skupina pacientek má nejhorší prognózu onemocnění. Pokud je neurochirurgickým výkonem a/nebo radioterapií dosaženo stabilizace mozkového metastatického postižení, je u většiny pacientek následně pokračováno v systémové terapii. Vzhledem k přítomnosti hematoencefalické bariéry je protinádorový účinek většiny cytostatik v CNS nejednoznačný, účinné jsou

obrázek 1 **Léčebná strategie HER2-pozitivního metastatického karcinomu prsu: 1. a 2. linie léčby** *(Podle 10 a 11)*



Vysvětlivky
MBC – metastatický karcinom prsu; CHT – chemoterapie; HT – hormonální terapie; HER2 – receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2; HR – hormonální receptor; RT – radioterapie; SBRT – stereotaktická radioterapie; T-DM1 – trastuzumab emtansin; WBRT – celomozkové ozáření; PD – progrese onemocnění; CNS – centrální nervový systém

obrázek 2 **Léčebná strategie HER2-pozitivního metastatického karcinomu prsu: 3. a vyšší linie léčby** *(Podle 10 a 11)*



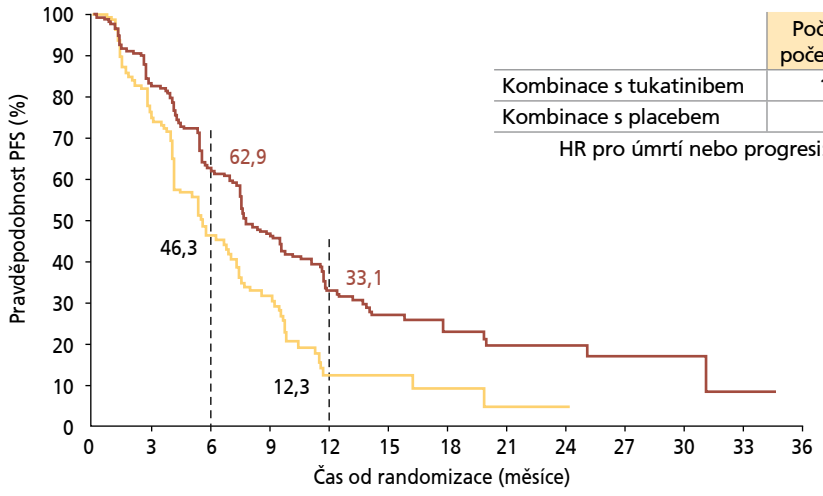
Vysvětlivky
MBC – metastatický karcinom prsu; CHT – chemoterapie; HT – hormonální terapie; HER2 – receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2; HR – hormonální receptor; RT – radioterapie; SBRT – stereotaktická radioterapie; T-DM1 – trastuzumab emtansin; WBRT – celomozkové ozáření; PD – progrese onemocnění; CNS – centrální nervový systém

spíše malé molekuly. Účinnost jednotlivých anti-HER2 léčiv v CNS není ve většině případů jednoznačně zhodnocena, výsledky většinou pocházejí ze subanalýz podskupin pacientek s mozkovým postižením vzniklým v průběhu studiové léčby. Mimoto, ve většině klinických studií je přítomnost metastatického postižení CNS vylučujícím vstupním kritériem. Nicméně, výsledkem těchto subanalýz je závěr, že anti-HER2 terapie je u většiny pacientek s metastatickým postižením CNS do jisté míry účinná a poskytuje určitou kontrolu onemocnění v CNS, prognóza těchto pacientek je i přesto velice špatná.

Tukatinib: mechanismus účinku, léčebné výsledky a místo v algoritmu léčby metastatického HER2-pozitivního karcinomu prsu

Tukatinib je perorálně podávaný TKI, který má výraznou afinitu k intracelulární kinázové doméně receptoru HER2 s minimální inhibicí receptoru EGFR. Ve studiích časné fáze prokázal tukatinib v kombinaci s kapecitabinem a lapatinibem účinnost u silně předléčených pacientek s HER2-pozi-

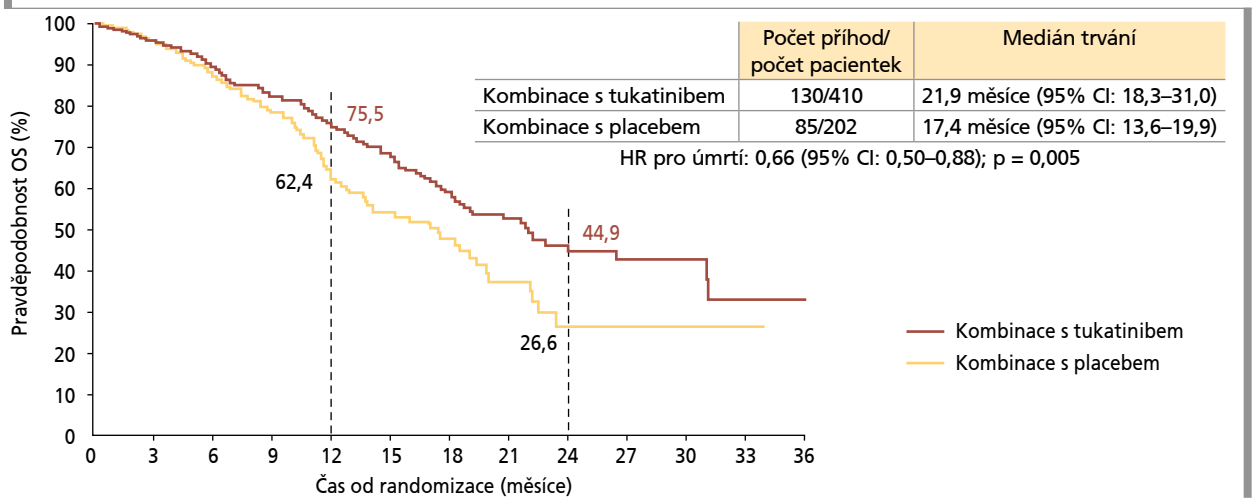
obrázek 3 **Přežití bez progrese (PFS) v celkové populaci ve studii HER2CLIMB** *(Podle 7)*



	Počet příhod/ počet pacientek	Medián trvání
Kombinace s tukatinibem	178/320	7,8 měsíce (95% CI: 7,5–9,6)
Kombinace s placebem	97/160	5,6 měsíce (95% CI: 4,2–7,1)

HR pro úmrtí nebo progresi: 0,54 (95% CI: 0,42–0,71); p < 0,001

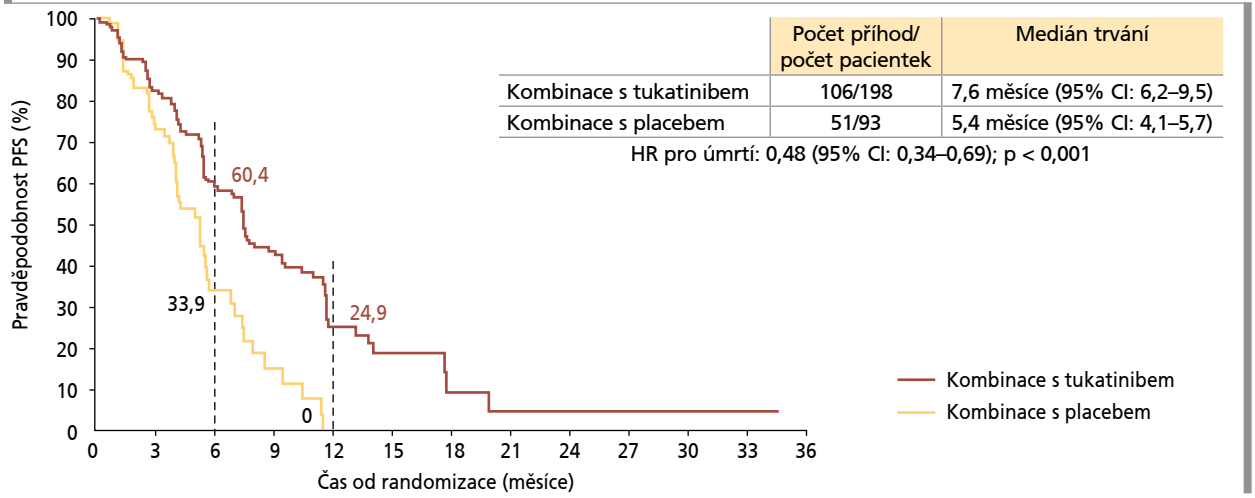
obrázek 4 **Celkové přežití (OS) v celkové populaci ve studii HER2CLIMB** *(Podle 7)*



	Počet příhod/ počet pacientek	Medián trvání
Kombinace s tukatinibem	130/410	21,9 měsíce (95% CI: 18,3–31,0)
Kombinace s placebem	85/202	17,4 měsíce (95% CI: 13,6–19,9)

HR pro úmrtí: 0,66 (95% CI: 0,50–0,88); p = 0,005

obrázek 5 **Přežití bez progrese (PFS) u pacientek s metastatickým postižením mozku ve studii HER2CLIMB** *(Podle 7)*



	Počet příhod/ počet pacientek	Medián trvání
Kombinace s tukatinibem	106/198	7,6 měsíce (95% CI: 6,2–9,5)
Kombinace s placebem	51/93	5,4 měsíce (95% CI: 4,1–5,7)

HR pro úmrtí: 0,48 (95% CI: 0,34–0,69); p < 0,001

tivním metastatickým karcinomem prsu, a to včetně těch s metastatickým postižením mozku.[8,9]

Na základě těchto pozitivních výsledků byla provedena mezinárodní randomizovaná studie HER2CLIMB,[7] která posuzovala účinnost tukatinibu v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem ve srovnání s kontrolním ramenem, v němž bylo podáváno placebo v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem. Zařazovány byly pacientky od 18 let věku s HER2-pozitivním metastatickým karcinomem prsu, které byly v rámci předcházejících linií léčby léčeny trastuzumabem, pertuzumabem a následně T-DM1. Studie se mohly zúčastnit i pacientky s mozkovými metastázami; v případě, že bylo potřeba provedení radioterapie, bylo možno pacientky do studie zařadit následně po jejím provedení. Nemocné s leptomeningeálním postižením do studie zařazovány nebyly. Pacientky byly randomizovány v poměru 2 : 1 do ramene s tukatinibem (300 mg p. o. 2x denně), nebo do ramene s placebem v kombinaci s trastuzumabem (6 mg/kg i. v. 1x za 21 dnů) a kapecitabinem (1 000 mg/m^2 2x denně 1.–14. den 21denního cyklu), randomizace byla stratifikována dle přítomnosti mozkových metastáz, výkonnostního stavu dle ECOG a geografického regionu. Primárním cílem studie bylo zhodnocení PFS, které bylo definováno jako doba od randomizace do progrese onemocnění nebo úmrtí u prvních 480 randomizovaných pacientek. Sekundárními cíli bylo zhodnocení OS, PFS u pacientek s přítomností mozkových metastáz v době randomizace, četnosti léčebných odpovědí a bezpečnostních ukazatelů.

Do studie bylo zařazeno celkem 612 pacientek, z toho 410 do ramene s tukatinibem a 202 do kontrolního ramene. Mozkové metastázy mělo při zařazení do studie celkem 291 (47,5 %) pacientek, a to 48,3 % v rameni s tukatinibem a 46 % v rameni s placebem. Medián trvání PFS byl 7,8 měsíce u pacientek léčených tukatinibem vs. 5,6 měsíce u pacientek užívajících placebo a po 1 roce od randomizace bylo bez známek progrese onemocnění 33,1 % pacientek v rameni s tukatinibem vs. 12,3 % nemocných v kontrolním rameni. Riziko progrese onemocnění nebo úmrtí tak bylo o 46 % nižší v rameni s tukatinibem než v kontrolním

tabulka 1 **Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky léčby** *(Podle 7)*

Nežádoucí účinek	Kombinace s tukatinibem (n = 404)		Kombinace s placebem (n = 197)	
	Jakýkoliv stupeň	Stupeň ≥ 3	Jakýkoliv stupeň	Stupeň ≥ 3
Jakýkoliv nežádoucí účinek	401 (99,3 %)	223 (55,2 %)	191 (97,0 %)	96 (48,7 %)
Průjem	327 (80,9 %)	52 (12,9 %)	105 (53,3 %)	17 (8,6 %)
Hand-foot syndrom	256 (63,4 %)	53 (13,1 %)	104 (52,8 %)	18 (9,1 %)
Nauzea	236 (58,4 %)	15 (3,7 %)	86 (43,7 %)	6 (3,0 %)
Únava	182 (45,0 %)	19 (4,7 %)	85 (43,1 %)	8 (4,1 %)
Zvracení	145 (35,9 %)	12 (3,0 %)	50 (25,4 %)	7 (3,6 %)
Stomatitida	103 (25,5 %)	10 (2,5 %)	28 (14,2 %)	1 (0,5 %)
Snížení chuti k jídlu	100 (24,8 %)	2 (0,5 %)	39 (19,8 %)	0
Bolesti hlavy	87 (21,5 %)	2 (0,5 %)	40 (20,3 %)	3 (1,5 %)
Zvýšení AST	86 (21,3 %)	18 (4,5 %)	22 (11,2 %)	1 (0,5 %)
Zvýšení ALT	81 (20,0 %)	22 (5,4 %)	13 (6,6 %)	1 (0,5 %)

rameni (HR pro progresi či úmrtí: 0,54; 95% CI: 0,42–0,71; p < 0,001), jak je znázorněno na obrázku 3. Přínos tukatinibu v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem v parametru PFS byl pozorován ve všech podskupinách nemocných.

Četnost OS po 2 letech sledování byla v celkové studiové populaci 44,9 % v rameni s tukatinibem vs. 26,6 % v rameni kontrolním. Riziko úmrtí tak bylo sníženo o 34 %, jak je uvedeno na obrázku 4, přičemž prodloužení OS bylo pozorováno ve všech podskupinách, obdobně jako v případě PFS.

V podskupině nemocných s přítomností mozkových metastáz v době randomizace byl medián délky PFS 7,6 měsíce u pacientek v rameni s tukatinibem vs. 5,4 měsíce u pacientek v kontrolním rameni a po 1 roce sledování bylo bez známek progrese onemocnění 24,9 % vs. 0 % pacientek. Riziko progrese onemocnění nebo úmrtí bylo ve studiovém rameni o 52 % nižší než v rameni kontrolním (HR: 0,48; 95% CI: 0,34–0,69; p < 0,001), jak je znázorněno na obrázku 5. Obdobně jako v celém souboru nemocných, tak i v případě pacientek s mozkovými metastázami byl přínos pozorován ve všech předem definovaných podskupinách.

Co se týče bezpečnostního profilu, nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky byly průjem, hand-foot syndrom, nauzea, nechutenství a zvracení, přičemž většina nežádoucích účinků byla stupně 1 nebo 2. Nejčastějším nežádoucím účinkem stupně 3 byly v rameni s tukatinibem hand-foot syndrom, průjem a elevace ALT a AST. Průjem byl nejčastějším nežádoucím účinkem v obou ramenech, přičemž byl většinou stupně 1 (43,3 % vs. 32,0 %) nebo stupně 2 (24,8 % vs. 12,7 %). Nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby tukatinibem se vyskytly celkově u 5,7 % pacientek. Pozorované nežádoucí účinky léčby jsou uvedeny v tabulce 1.

Závěr

U pacientek s metastatickým HER2-pozitivním karcinomem vykazuje přidání tukatinibu signifikantní a klinicky významný přínos, a to jak ve smyslu prodloužení přežití bez známek progrese onemocnění, tak i celkového přežití. Velice dobré účinnosti a kontroly onemocnění bylo dosaženo u pacientek s metastatickým postižením mozku. Jedná se o rizikovou skupinu pacientek se špatnou prognózou, která byla doposud terapeuticky velice špatně ovlivnitelná. Pozorovaná toxicita léčby byla většinou nízkého stupně závažnosti. Díky tomuto anti-HER2 léku se tak významným způsobem rozšiřují možnosti léčby HER2-pozitivního metastatického karcinomu, zvláště pak v podskupině pacientek s mozkovým metastatickým postižením, u nichž by za jiných okolností byly terapeutické možnosti ještě více limitované.

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 Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:1783–91.
3 Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med* 2022;386:1143–54.
4 Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733–43.
5 Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:2972–7.
6 Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer Res* 2011;17:4834–43.
7 Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:597–609.
8 Moulder SL, Borges VF, Baetz T, et al. Phase I study of ONT-380, a HER2 inhibitor, in patients with HER2+-advanced solid tumors, with an expansion cohort in HER2+ metastatic breast cancer (MBC). *Clin Cancer Res* 2017;23:3529–36.
9 Murthy R, Borges VF, Conlin A, et al. Tucatinib with capecitabine and trastuzumab in advanced HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2018;19:880–8.
10 Gennari A, André F, Barrios CH, et al.; ESMO Guidelines Committee. ESMO clinical practice guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32:1475–95.
11 Modrá kniha České onkologické společnosti. 28. vydání. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2022. Dostupné z: http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha.