

Novinky v cílené léčbě karcinomu prsu

Petra Tesařová

Onkologická klinika 1. LF a VFN, Praha

Nové tisíciletí se v léčbě karcinomu prsu vyznačuje nástupem biologické cílené léčby, která se postupně propracovala z terapie metastatického onemocnění do adjuvantních a nyní i neoadjuvantních indikací. Splňuje nároky na individualizaci léčby, protože je určena pro úzkou, přesně definovanou skupinu nemocných, což zajišťuje její eminentní efektivitu. Nejenom nové preparáty, ale i nové indikace v monoterapii či kombinaci, mohou posunout léčbu karcinomu prsu novým směrem.

Klíčová slova: karcinom prsu, biologická cílená léčba, trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, TDM1.

Advances in targeted therapy for breast cancer

The new millennium has been marked by the advent of biological targeted therapy in the treatment for breast cancer, which has gradually worked its way from a treatment for metastatic disease to adjuvant and, most recently, neoadjuvant indications. It meets the demands for individualization of treatment as it is intended for a small, well-defined group of patients, which guarantees its excellent efficacy. The novel agents as well as new indications in monotherapy or in combination may take the treatment for breast cancer in a new direction

Key words: breast cancer, biological targeted therapy, trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, TDM1.

Onkologie 2011; 5(1): 28–29

Zatímco trastuzumab již v rámci klinických studií osvědčil svoje nepochybné místo v cílené léčbě HER2 pozitivního karcinomu prsu ve všech léčebných liniích a jeho indikace jsou určené, úloha lapatinibu v adjuvantní a neoadjuvantní léčbě je postupně ozřejmovaná probíhajícími nebo čerstvě ukončenými a prezentovanými studiemi (NeoALTTO). Lapatinib je nyní rutinně používán v rámci druhé linie paliativní léčby HER2 pozitivního metastatického karcinomu prsu. Nové molekuly cílené terapie procházejí teprve klinickým výzkumem, jehož hlavním úkolem je určit jejich indikační místo. Trastuzumab a lapatinib jsou v současnosti základními léky cílené terapie HER2 dependentních karcinomů prsu. Trastuzumab na základě výsledků klinických studií prodlužuje dobu do progresu i celkové přežití. Hlavním problémem při léčbě trastuzumabem zůstává rozvoj rezistence. Některé mechanismy rezistence jsou už dobře známy, týkají se aktivace dalších drah obcházejících signální cestu HER2, mutací terčové HER2 struktury, zamaskováním membránového proteinu membránovým mucinem MUC4 nebo zvýšenou expresí růstového faktoru podobného inzulinu. Tím vzniká prostor pro uplatnění nových léků, jako je pertuzumab, který blokuje vazebné místo pro heterodimerizaci, nebo TDM1, účinný konjugát monoklonální protilátky a cytostatika maytansinu, nebo neratinib, ireverzibilní inhibitor HER1, 2 a 4.

V rámci klinické studie profesora Baselgy s 66 pacientkami léčenými kombinací pertuzumab s trastuzumabem po progresi při léčbě trastuzumabem v první linii paliativní léčby, nemocné dostávaly pertuzumab v nasycovací

dávce 840 mg a potom každé 3 týdny 420 mg až do progresu nebo toxicity. Přibližně 24 % pacientů v rámci kombinované terapie na léčbu odpovědělo kompletní nebo parciální odpovědí. Klinický benefit mělo celých 50 % nemocných (CR-kompletní remise 8 %, PR-parciální remise 17 % a SD-stabilizace nemoci 26 %). Medián doby do progresu byl 5,5 měsíce. Kombinovaná léčba byla obecně dobře tolerovaná a vedlejší účinky byly mírné. Kardiální toxicita byla minimální a žádný pacient nemusel léčbu přerušit pro zhoršení funkce srdce.

Druhá studie proběhla pod vedením profesora Gianniho z Istituto Nazionale Tumori v Milaně, 78 nemocných se stabilizovaným HER2 negativním metastatickým karcinomem prsu zahájilo léčbu nasycovací dávkou 840 mg pertuzumabu, potom byli randomizováni do dvou ramen, polovina pokračovala dávkou 420 mg a druhá 1 050 mg 1x za 3 týdny. Jen 6 na léčbu odpovědělo nebo mělo alespoň půl roku stabilizované onemocnění. Podobně jako v předchozí studii byl pertuzumab velmi dobře tolerován, ale u devíti nemocných došlo ke zhoršení srdeční funkce a jeden pacient kardiálně selhal. Pertuzumab nebyl u HER2 negativní populace nemocných příliš účinný a tato populace nebude tedy cílem dalších podobných studií.

V prosinci 2010 byla v San Antoniu prezentována studie Neo-ALTTO, která porovnávala neoadjuvatní podání lapatinibu a trastuzumabu a kombinaci obou biologických preparátů u více než 8 tisíc patientek s HER2 pozitivním nádorem větším než 2 cm nebo inflamatorním karcinomem. Šest týdnů probíhala biologická léčba následovaná 12 týdny podáváním paclitaxelu. V 18. týdnu

patientky podstoupily operaci, následovanou adjuvantní chemoterapií s 5-Fluorouracilem, epirubicinem a cyklofosfamidem celkem 3x a dále adjuvantní biologickou léčbou ve stejné podobě jako v neoadjuvanci celý rok.

Primárním cílem studie bylo dosažení patologické kompletní remise (pCR). Kombinovaná léčba lapatinib s trastuzumabem dosáhla 51 % pCR proti pacientkám léčeným trastuzumabem (29 %). Dosažení pCR koreluje v klinických studiích se zlepšením DFS (disease free survival). V rámci studie proběhl i výzkum cirkulujících nádorových buněk, v nádorové bance je 11 tisíc biologických vzorků, část patientek podstoupila PET-CT. Výsledky těchto vyšetření budou teprve vyhodnoceny. K podobnému závěru dospěla i studie německé skupiny Geparquinto, která vyhodnotila trastuzumab v neoadjuvanci jako účinnější z hlediska dosažení patologické kompletní remise než lapatinib.

V San Antoniu byla letos v prosinci představena profesorem Giannim také studie fáze II Neosphere, která porovnávala opět v neoadjuvantní indikaci pertuzumab s trastuzumabem v kombinaci s docetaxelem, kombinaci obou monoklonálních protilátek bez chemoterapie a s docetaxelem. Největší procento patologických kompletních remisí dosáhly nemocné v rameni s trastuzumabem, pertuzumabem a docetaxelem. Kombinovaná léčba prokázala výraznější protinádorovou aktivitu než trastuzumab samotný. Přestože samotná biologická léčba byla méně účinná než v kombinaci s chemoterapií, blížilo se procento patologických kompletních remisí v tomto rameni 17 %. Existuje tedy určitá skupina nádorů HER2 pozitivních, které

jsou dobře ovlivnitelné samotnou biologickou léčbou bez chemoterapie. Na základě výsledků těchto studií je zřejmé, že kombinovaná biologická léčba v podobě tzv. duální inhibice HER2 neu může být výrazně účinnější než monoterapie, ale tento trend budou muset potvrdit další adjuvantní studie (např. ALTTO). Velmi účinnou se zdá být na základě výsledků studie fáze I i kombinace pertuzumabu a TDM1.

Výsledky posledních studií tedy ukázaly, že nejúčinnější je možnost kombinované cílené léčby, která společně s chemoterapií prokázala dosažení největšího počtu patologických kompletních remisí v neoadjuvanci. Do budoucna se možná vydělí část HER2 pozitivních nádorů dobře ovlivnitelných samotnou kombinovanou biologickou léčbou. Nové léčebné metody možná z části, nebo zcela vyřeší problém rezistence

k trastuzumabu. Zatím je standardním postupem při progresi nemoci v rámci léčby trastuzumabem její ukončení a pokračování lapatinibem s capecitabinem či pokračování léčby trastuzumabem s jinou chemoterapií nebo ukončení biologické léčby a pokračování v jiné chemoterapii. Již brzy ale bude pravděpodobně možné uvažovat o překonání rezistence i kombinovanou biologickou léčbou trastuzumab s lapatinibem nebo pertuzumab s trastuzumabem.

Literatura

1. Baselga J, Bardbury I, Eidtmann H, et al. First results of the NeoALTTO trial (BIG 01–06/EGF 106903): A phase 3, randomized, open label neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER2-positive primary breast cancer. Program and abstracts of the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8–12, 2010; San Antonio, Texas. Abstract S3–3.

2. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H): Antitumor and safety analysis of a randomized phase 2 study („NeoSphere”). Program and abstracts of the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8–12, 2010; San Antonio, Texas. Abstract S3–3.

3. Alvarez RH, Valero V, Hortobagyi GN. Emerging Targeted Therapies for Breast Cancer, JCO July 10, 2010; 28(20): 3366–3379.

doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
petra.tesarova@lf1.cuni.cz

