

HER2-pozitivní časný karcinom prsu – na cestě k úplnému vyléčení

Novým poznatkům v léčbě časného HER2+ karcinomu prsu bylo věnováno celé minikolokvium na 11. Prague Onco, které proběhlo v lednu 2020. S výsledky, které mění postupy léčby tohoto onemocnění, seznámili účastníky kolokvia: prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc. (Onkologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze), MUDr. Zuzana Bielčíková, Ph.D. (Onkologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze), MUDr. Josef Gruna (Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín), prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D. (Onkologická klinika FN a LF UP Olomouc), MUDr. Adam Paulík (Klinika onkologie a radioterapie, LF UK a FN Hradec Králové), MUDr. Miloš Holánek (Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav Brno), prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc. (Onkologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze a prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA (Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň). Přinášíme vám souhrn obsahu jejich přednášek.

Úvod

Symposium zahájil prof. Fínek. Prof. Tesařová v první přednášce připomněla, že záměr léčby časného HER2+ karcinomu prsu je kurativní, protože neexistuje žádná terapie,

kteřá by následně vyléčila metastatický karcinom prsu. Pacientky by proto měly dostat nejúčinnější dostupnou terapii bez ohledu na načasování operace. Jako faktory rozhodující o volbě terapie budou nyní podle výsledků

posledních studií zřejmě využívány riziko recidivy onemocnění, přítomnost hormonálních receptorů (HR), zasažení lymfatických uzlin a dosažení úplné patologické remise (pCR).

Studie APHINITY – duální blokáda HER2 v adjuvantní léčbě karcinomu prsu

Pertuzumab s trastuzumabem představuje duální blokádu HER2, která je již nyní využívána v léčbě metastatického karcinomu prsu, kde prokázal prodloužení celkového přežití. Na základě výsledků studie APHINITY se zdá, že půjde o kombinaci využitelnou také v adjuvantní léčbě. MUDr. Zuzana Bielčíková prezentovala výsledky aktualizované průběžné analýzy této studie po mediánu sledování 74 měsíců, které byly prezentovány na kongresu SABCS (San Antonio Breast Cancer Symposium) 2019.

APHINITY je randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie fáze III, která hodnotí přínos pertuzumabu přidaného ke standardní léčbě časného HER2+ karcinomu prsu (chemoterapie + trastuzumab) v adjuvanci. Zařazeny byly ženy s operabilním onemocněním a s vysokým rizikem recidivy. Primárním sledovaným parametrem je přežití bez invazivního onemocnění (IDFS), kdy příhody jsou definované jako vznik vzdálených

metastáz, invazivní lokoregionální relaps onemocnění, vznik duplicitního karcinomu nebo úmrtí pacientky. Výsledky primární analýzy zahrnují data získaná do prosince 2016 (1). Aktuální sekundární analýza se týká dat do června 2019.

Do studie bylo zařazeno 4800 žen s vyváženými vstupními charakteristikami onemocnění po randomizaci do terapeutických skupin. Přibližně 60 % mělo zasažené lymfatické uzliny, většina byla předléčena standardním režimem chemoterapie a u 35 % nebyly přítomny hormonální receptory (HR). Výsledky druhé předběžné analýzy potvrdily absenci přínosu pertuzumabu z hlediska celkového přežití (OS). Aktualizovaná data ale ukázala, že po 6 letech sledování snižuje pertuzumab relativní riziko relapsu o 24 % (HR = 0,76, 95 % CI 0,64–0,91). IDFS bylo dosaženo u 90,6 % patientek s duální blokádou HER2 v porovnání s 87,8 % patientek se samotným trastuzumabem. Jakkoli se tento přínos může zdát numericky nízký, je srovnatelný např.

s přínosem prodloužené adjuvantní hormonální blokády a ukazuje, že duální blokáda HER2 má u těchto patientek význam. Subanalýza podle typu relapsu ukázala, že pertuzumab snižuje riziko vzniku vzdálených metastáz i lokoregionálních relapsů, nemá ovšem vliv na vznik metastáz v CNS. Další subanalýza byla provedená u podskupin rozdělených podle postižení lymfatických uzlin. Zde byl zjištěn významně větší přínos přidání pertuzumabu u patientek se zasažením lymfatických uzlin. V této podskupině bylo bez relapsu 87 % žen s duální blokádou HER2 a 83 % žen bez pertuzumabu, což znamená snížení relativního rizika relapsu o 28 %. Bylo také zjištěno, že pacientky bez postižení lymfatických uzlin z přidání pertuzumabu neprofitují. Další výsledky se týkají účinnosti pertuzumabu v závislosti na přítomnosti hormonálních receptorů. Podle aktualizovaných údajů nemá exprese HR na přínos pertuzumabu v adjuvantní léčbě časného HER2+ karcinomu prsu

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zuzana Zafarová, zafarova@seznam.cz
Soběšinská 1 098, 190 16 Praha

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(1): 64–66

vliv. Během 6 let snížilo jeho přidání riziko relapsu o 27 % u pacientek s HR+ nádorem a o 17 % u pacientek s HR– nádorem. Aktualizovaná průběžná analýza studie APHINITY hodnotila také kardiologickou bezpečnost pertuzumabu. Nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály a výskyt kardiologických nežádoucích příhod byl nízký. Autoři vyhodnotili léčbu pertuzumabem u těchto pacientek jako kardiologicky bezpečnou.

České zkušenosti

MUDr. Josef Gruna demonstroval využití přidání pertuzumabu ke standardní adjuvantní léčbě časného HER2+ karcinomu prsu na konkrétní pacientce. Jednalo se o 53letou ženu s nádorem

o průměru 25 mm bez postižení lymfatických uzlin a vzdálených metastáz. Při operačním odstranění tumoru byla ale zjištěna přítomnost nádorové infiltrace v jedné lymfatické uzlině o velikosti 5 mm. Nebyla zjištěna přítomnost hormonálních receptorů. Byla proto nasazena standardní pooperační adjuvantní chemoterapie AC (antracykliny + cyklofosfamid), kterou pacientka absolvovala bez problémů. Následně byl nasazen paclitaxel + trastuzumab s.c. + pertuzumab i.v. Nyní pacientka již ukončila adjuvantních chemoterapií, pokračuje v duální blokádě HER2, která je plánována na 1 rok (celkem 18 aplikací) a podstupuje adjuvantní radioterapii. Cítí se dobře, terapii zvládá bez obtíží.

Závěr

Jak ukázala aktualizovaná průběžná analýza studie APHINITY, pro pacientky s HER2+ časným karcinomem prsu je v adjuvantní léčbě přínosem dvojí blokáda HER2 pertuzumabem a trastuzumabem v kombinaci s chemoterapií. Největší přínos z hlediska snížení rizika recidivy onemocnění byl prokázán u pacientek se zasažením lymfatických uzlin. Jak řekl MUDr. Josef Gruna: „Věříme, že duální blokáda HER2 oddálí a sníží riziko recidivy onemocnění v adjuvantní léčbě pacientek s časným karcinomem prsu s postižením lymfatických uzlin, tak jak to ukázala studie APHINITY“.

Studie KATHERINE – trastuzumab-emtansin u žen bez dosažení pCR při neoadjuvantní léčbě

Cílem neoadjuvantní léčby HER2+ karcinomu prsu může být: 1) dosažení operability nálezu nebo možnosti provést prs šetřící výkon, nebo 2) zajištění dlouhodobé kontroly onemocnění se zahájením již před operací anebo 3) dosažení patologické kompletní remise (pCR). Jak zdůraznil prof. Bohuslav Melichar, právě dosažení pCR je významným prognostickým faktorem. Bylo prokázáno, že pCR významně zvyšuje přežití bez příhod (EFS), včetně postižení kontralaterálního prsu, a také OS, a to o 64 %. Do studie KATHERINE2 byly zařazeny pacientky, které pCR při neoadjuvantní léčbě nedosáhly. Patologická CR zde byla definována jako absence invazivního nádoru v prsu i v lymfatických uzlinách, přičemž *carcinoma in situ* nebyl považován za invazivní nádor. Celkem 1 486 zařazených pacientek (včetně žen po předchozím kontralaterálním karcinomu prsu) bylo randomizováno k podávání adjuvantní léčby konjugátem protilátky s cytotoxickou látkou trastuzumab-emtansin (TDM1), nebo trastuzumabem po dobu 14 cyklů. Mezi zařazenými ženami bylo vysoké zastoupení pacientek s tripple negativním nádorem a s po-

kročilejšími stadii onemocnění, protože se jedná o ženy bez dosažení pCR po neoadjuvantní léčbě. Řada z nich byla v neoadjuvanci léčena duální blokádou HER2. Za recidivu onemocnění byla považována lokoregionální recidiva, vzdálená metastáza, nádor v kontralaterálním prsu nebo úmrtí.

Výsledky po mediánu sledování > 3 roky ukázaly, že konjugovaná protilátka TDM1 snížila v porovnání s trastuzumabem riziko recidivy onemocnění o 50 %. Toto snížení je třeba přičíst k poklesu rizika recidivy o 50 % dosaženému se trastuzumabem. Přínos byl patrný jak u rizika lokoregionálních, tak vzdálených recidiv, nikoliv však rizika metastáz v CNS. Analýza podskupin ukázala přínos TDM1 nezávisle na hodnocených charakteristikách onemocnění včetně pacientek po duální blokádě HER2 v neoadjuvanci. Údaje o OS jsou zatím nezralé.

České zkušenosti

MUDr. Adam Paulík se s účastníky minikolokvia podělil o své zkušenosti s léčbou 6 pacientek ve studii KATHERINE. Jak uvedl, výsledky

dosažené s podáváním konjugované protilátky TDM1 u žen s lokálně pokročilým HER2+ karcinomem prsu, i nichž nebylo při neoadjuvantní léčbě dosaženo pCR, jsou výborné. Během 6 let sledování nedošlo u žádné z těchto žen k recidivě onemocnění.

Závěr

Studie KATHERINE prokázala významný přínos konjugátu trastuzumab-emtansin u pacientek s HER2+ karcinomem prsu, které nedosáhly pCR po neoadjuvantní léčbě.

Jak uvedl MUDr. Paulík: „pCR nedosáhne při neoadjuvantní léčbě HER2+ karcinomu prsu asi polovina žen. Což pro ně znamená horší prognózu. Studie KATHERINE ukázala, že těmto pacientkám můžeme nabídnout i něco víc než trastuzumab. Jedná se o studii s jedním z nejlepších výsledků dosažených s anti-HER2 léčbou u lokálně pokročilého karcinomu prsu. Konečně máme k dispozici terapii, která u pacientek bez dosažení pCR, které měly dosud špatnou prognózu, může výrazně snížit riziko recidivy a úmrtí.“

HER2 pozitivní časný karcinom prsu – možné přístupy k léčbě ve světle klinických dat

HER2+ karcinom prsu je agresivní typ onemocnění postihující asi 15–20 % pacientek s karcinomem prsu. U nezanedbatelné části pacientek relabuje. Proto je patrná snaha o co nejúčinnější terapii. MUDr. Miloš Holánek shrnul

prezentované poznatky z klinických studií do praktických výstupů pro klinickou praxi.

Jak připomněl, standardem neoadjuvantní léčby HER2+ karcinomu prsu je trastuzumab. Studie NeoSphere a Tryphaena prokázaly zlep-

šení účinnosti léčby při použití duální inhibice HER2. Přidání pertuzumabu k trastuzumabu zvyšuje podíl pacientek s dosažením pCR, a to zejména u nádorů s negativitou HR. Dosažení pCR je přitom prognosticky příznivým výsledkem

léčby. U pacientek, kde po léčbě není dosaženo pCR, bude snad brzy díky výsledkům studie KATHERINE možné využít konjugát trastuzumab-
-emtansin, který prokázal snížení rizika recidivy o 50 % v porovnání s trastuzumabem.

Také v adjuvantní léčbě HER2+ karcinomu prsu je trastuzumab již dlouhodobě standardem péče. V současné době se diskutuje o délce této terapie. Za standard je považována doba léčby 1 rok. Přínos delšího podávání nebyl prokázán. V současné době se také hovoří o deeskalaci adjuvantní léčby HER2+ nádorů. Týká se pouze malých nádorů bez postižení lymfatických uzlin a s přítomností HR. Zde se uvažuje o vynechání antracyklinu a podávání pouze taxanu s trastuzumabem. Vedle toho zřejmě bude na místě posílení léčby u některých typů HER2+ karcinomů prsu. Půjde o sekvenční léčbu v případě HR+ nádorů a o duální inhibici HER2 u nádorů s vysokým rizikem recidivy, tj. s negativitou HR a s postižením lymfatických uzlin. U těchto pacientek prokázala studie APHINITY snížení rizika recidivy onemocnění při přidání pertuzumabu k trastuzumabu.

Schéma léčby HER2+ karcinomu prsu by podle těchto posledních poznatků mělo být následující. U nově diagnostikovaného nádoru s vysokým rizikem recidivy se využívá neoad-

juvantní chemoterapie s duální inhibicí HER2 trastuzumabem + pertuzumabem. Po operaci by měl být zaveden nový rozhodovací bod. U pacientek s dosažením pCR je vhodné pokračovat v podávání trastuzumabu + pertuzumabu po celkovou dobu 1 roku (celkem 18 cyklů), zatímco u žen, které pCR nedosáhly, je přínosem podávání konjugátu trastuzumab-
-emtansin. Přínos duální HER2 blokády je nyní nově prokázán také v adjuvantní léčbě, a to zejména u pacientek s postižením lymfatických uzlin.

Závěr

Jak shrnuli prof. Petruželka a prof. Fínek, léčba časného HER2+ karcinomu prsu je léčba s kurativním záměrem. Pacientky by proto měly být léčeny nejúčinnější dostupnou terapií podle medicíny založené na důkazech. Na HER2+ karcinomu prsu je přitom nutno pohlížet jako na biologicky heterogenní onemocnění a dělení na subtypy podle přítomnosti hormonálních receptorů je pouze velmi hrubé.

O terapeutickém postupu u pacientek s tímto onemocněním by měl rozhodovat multidisciplinární tým. Do praxe je potřeba implementovat i poznatky vycházející z posledních klinických studií. Při volbě adjuvantní léčby vycházíme ze základních režimů podle rizika recidivy u dané

pacientky. Studie APHINITY prokázala, že kombinace pertuzumab + trastuzumab v adjuvantní léčbě snižuje u pacientek se zasažením lymfatických uzlin riziko recidivy o 28 %. Duální blokáda HER2 bude nyní tedy využitelná nejen v neoadjuvanci, ale také v adjuvantní léčbě HER2+ karcinomu prsu.

Je prokázáno, že přítomnost reziduálního onemocnění po neoadjuvantní léčbě je spojena kratším dlouhodobým přežitím. Pro tyto pacientky přinesla naději studie KATHERINE, ve které léčba konjugátem trastuzumab-
-emtansin snížila riziko relapsu o 50 %. Slovy profesora Petruželky. „Výsledky studie KATHERINE mění standard léčby u pacientek s HER2+ časným karcinomem prsu a reziduálním onemocněním po ukončené neoadjuvantní léčbě.“

Závěry těchto studií se odrážejí v současných mezinárodních doporučeních pro léčbu HER2+ karcinomu prsu a brzy se objeví také v českých doporučeních (modrá kniha). V diskusi je algoritmus, který zahrnuje podávání duální blokády HER2 u pacientek s postižením lymfatických uzlin v adjuvanci i neoadjuvanci a využití konjugátu trastuzumab-
-emtansin u žen, u nich nebylo po neoadjuvantní a chirurgické léčbě dosaženo pCR.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(2): 122–131.
2. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER-

- 2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(7): 617–628.
3. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(1): 25–32.

4. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAE-NA). *Ann Oncol.* 2013; 24(9): 2278–2284.