

Retreatment trastuzumabem po progresi na léčbě trastuzumabem a lapatinibem u pacientek s metastatickým HER2-pozitivním karcinomem prsu

Komentář k článku Gori S, Montemurro F, Spazzapan S, a kol. „Retreatment with trastuzumab-based therapy after disease progression following lapatinib in HER2-positive metastatic breast cancer“

Ann Oncol. 2012 Jun; 23(6): 1436–1441

Tomáš Büchler

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

V současnosti neexistuje standardní léčba cílená na inhibici HER2 pro pacientky s metastatickým HER2-pozitivním karcinomem prsu po progresi na léčbě trastuzumabem a lapatinibem. V retrospektivních studiích se prokázalo, že trastuzumab si může v této situaci zachovávat terapeutickou aktivitu a být validní léčebnou možností pro pacientky v dobrém celkovém stavu.

Klíčová slova: trastuzumab, lapatinib, karcinom prsu.

Retreatment with trastuzumab-based therapy after disease progression following lapatinib in HER2-positive metastatic breast cancer

Currently there are no standard therapeutical options for patients with metastatic HER2-positive breast cancer after progression on trastuzumab and lapatinib. Retrospective studies have indicated promising activity of trastuzumab retreatment in this clinical situation. Trastuzumab may therefore represent a valid treatment option for these patients in good overall condition.

Key words: trastuzumab, lapatinib, breast cancer.

Onkologie 2012; 6(4): 219–220

Protilátka proti HER2 trastuzumab významně prodlužuje život u pacientek s HER2 pozitivním karcinomem prsu. I po progresi na léčbě trastuzumabem je u těchto pacientek důležité pokračovat v inhibici HER2 (1, 2). V této situaci je na základě výsledků randomizované studie indikovaná terapie lapatinibem, perorálním inhibítorem tyrozinkinázové aktivity HER2 a EGFR v kombinaci s perorálním fluoropyrimidinovým cytostatikem kapecitabinem (3). Pokud dojde k progresi i na této terapii, další jednoznačná doporučení založená na důkazech nejsou k dispozici. Je nicméně pravděpodobné, že pokračující léčba cílená na HER2 i zde přinese zlepšení terapeutických výsledků.

V rámci laboratorních experimentů se podařilo prokázat, že mechanismy účinku trastuzumabu a lapatinibu jsou jistým způsobem komplementární. Trastuzumab inhibuje HER2 protein extracelulárně. Zabraňuje jeho dimerizaci, zvyšuje jeho internalizaci do buňky a degradaci – snižuje tedy jeho výskyt na buněčném povrchu. Dalším z možných mechanismů rezistence na trastuzumab je signalizace přes zkrácený HER2 protein se zachovanou kinázovou aktivitou. Tento zkrácený protein má změněnou extracelulární podjednotku a tudíž se na něj trastuzumab nemůže navázat.

Naproti tomu je cílovou strukturou lapatinibu intracelulární část HER2 proteinu, která má tyrozinkinázovou aktivitu. Proto lapatinib nepodléhá výše zmíněnému mechanismu rezistence a jeho podání naopak vede k hromadění HER2 receptorů na buněčném povrchu. Tím je nádorová buňka opět resenzitizována k léčbě trastuzumabem (4).

Logickým důsledkem těchto úvah bylo podání kombinace trastuzumab/lapatinib po progresi HER2 pozitivního karcinomu prsu na trastuzumabu (2). Tato kombinace je klinicky aktivní, ale cena léčby je neúnosně vysoká.

Ve studii publikované italskými výzkumníky vedenými Stefanií Gori z Perugia jsou popsány výsledky retreatmentu trastuzumabem u pacientek předlčených právě trastuzumabem a také lapatinibem. Jedná se o retrospektivní analýzu terapie 69 pacientek s metastatickým karcinomem prsu (5). Jejich klinické charakteristiky byly celkem reprezentativní pro populaci nemocných s progredujícími HER2 pozitivními nádory prsu: 51 (74%) pacientek mělo viscerální metastázy, 16 (23%) mozkové metastázy. Až 56% nemocných z tohoto souboru mělo negativní hormonální receptory.

U 75% pacientek byla předtím podána neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie antracykliny a případně i taxány. Medián počtu předchozích

chemoterapeutických režimů byl 2. Střední trvání první léčby trastuzumabem bylo 20 měsíců (rozsah 2–88 měsíců), střední trvání terapie lapatinibem pak 6 měsíců (1–20 měsíců).

V rámci retreatmentu byl trastuzumab podáván nejčastěji s chemoterapií (obsahovala zejména taxány, vinorelbin či gemcitabin), jen 2 nemocné dostaly k trastuzumabu hormonoterapii inhibítorem aromatázy a další 2 pacientky byly léčené trastuzumabem v monoterapii.

Celkem 61 z 69 nemocných mělo měřitelnou lézi a tudíž u nich šlo zhodnotit terapeutickou odpověď.

Jedna nemocná (2%) dosáhla kompletní remise, 18 (29%) partiální remise a 10 (16%) stabilizaci onemocnění na období delší 6 měsíců. Počet pacientek s celkovým benefitem z léčby dosáhl tudíž 29 (47%). Medián doby do progresu byl 4,9 měsíce, medián celkového přežití pak 19,4 měsíce, což jsou pro tuto populaci nemocných velmi příznivé výsledky.

Kratšího celkového přežití dosahovaly nemocné s metastázami do mozku. Déle pak přežívaly pacientky, které měly prospěch z předchozí léčby lapatinibem. V rámci multivariátní analýzy byly jako faktory predikující vyšší riziko úmrtí identifikovány viscerální metastázy a zvláště metastázy do CNS.

Toxicita retreatmentu byla mírná a nebyly zaznamenány žádné neobvyklé nežádoucí účinky terapie trastuzumabem. U dvou pacientek předléčených antracyklinem a taxánem se vyskytly známky kardiotoxicity a u jedné z nich musela být následně terapie trastuzumabem ukončena pro pokles ejekční frakce levé komory na 30%.

Výsledky této analýzy tudíž naznačují další způsob léčby pacientek s HER2 pozitivním karcinomem prsu progredujícím po trastuzumabu a lapatinibu. Retreatment trastuzumabem v kombinaci s chemoterapií je nemocnými dobře snášen a má uspokojivou účinnost. Podobných výsledků dosáhla menší, rovněž italská, v abstraktové formě publikovaná retrospektivní studie s 21 pacientkami (6). Důležité je připomenout, že v těchto studiích byly hodnoceny jen nemocné v dosud dobrém celkovém stavu po předchozí náročné onkologické léčbě a často s pokročilou nádorovou nemocí – tudíž jde jen o menšinu pacientek s progresí po režimech s trastuzumabem a lapatinibem. Z tohoto důvodu je nepravděpodobné, že bychom

v dohledné budoucnosti měli k dispozici randomizovanou, reprezentativní studii, o jejíž výsledky bychom se mohli opírat při klinickém rozhodování. Na základě dostupných informací by proto retreatment trastuzumabem v kombinaci s další linií chemoterapie měl být zvažován u pacientek s HER2 pozitivním karcinomem prsu po progresi na trastuzumabu a lapatinibu.

Podpořeno z prostředků projektu ESF ČR, EU, MZ ČR a OPVK „Edukační a informační platformy onkologických center pro podporu a modernizaci vzdělávání a lékařských příbuzných medicínských oborech“ CZ 2.07/2.4.00/31.0020.

Literatura

1. von Minckwitz A, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German Breast Group 26/Breast International Group 03–05 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1999–2006.
2. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1124–1130.

3. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733–2743.

4. Scaltriti M, Verma C, Guzman M, et al. Lapatinib, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity. *Oncogene* 2009; 28: 803–814.

5. Gori S, Montemurro F, Spazzapan S, et al. Retreatment with trastuzumab-based therapy after disease progression following lapatinib in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23: 1436–1441.

6. Spazzapan S, Crivellari D, Tumolo S, et al. Retreatment with trastuzumab after progression on lapatinib-based therapy in heavily pretreated HER2-positive metastatic breast cancer: a monoinstitutional experience. *J Clin Oncol* 2010; 28(Suppl): 15S Abstr 1082.

*Článek přijat redakcí: 12. 6. 2012
Článek přijat k publikaci: 31. 7. 2012*

MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice
Václavská 800, 140 59 Praha 4
tomas.buchler@ftn.cz
