

Sacituzumab govitekan v léčbě metastatického triple negativního karcinomu prsu

Markéta Palácová

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Triple negativní karcinom prsu (TNBC) má i nadále nejhorší prognózu ve srovnání s ostatními fenotypy. Nicméně v posledních 2 letech se blýská na lepší časy. Kromě chemoterapie se dostaly do klinické praxe u metastatického onemocnění nové léčebné možnosti – imunoterapie, PARP inhibitory a konjugát monoklonální protilátky s cytostatikem – sacituzumab govitekan. Tento lék prokázal efektivitu nejen v době do progresu onemocnění, ale i v celkovém přežití. Do klinické praxe se sacituzumab govitekan dostal na základě registrační studie ASCENT. Z nežádoucích účinků je potřeba sledovat možný výskyt neutropenie, nevolnosti a průjmů, které se vyskytují nejčastěji.

Klíčová slova: TNBC, metastatické onemocnění, sacituzumab govitekan, toxicita.

Sacituzumab govitecan in the treatment of metastatic triple negative breast cancer

Triple negative breast cancer (TNBC) continues to have the worst prognosis compared to other phenotypes. However, in the last 2 years it has been shining on better times. In addition to chemotherapy, new treatment options for metastatic disease – immunotherapy, PARP inhibitors and monoclonal antibody conjugate with cytostatic – sacituzumab govitekan have entered clinical practice. This drug demonstrated effectiveness not only in the progression free survival, but also in overall survival. Sacituzumab govitekan was introduced into clinical practice by the ASCENT registration study. Adverse events should be monitored for the most frequent occurrence of neutropenia, nausea and diarrhoea.

Key words: TNBC, metastatic disease, sacituzumab govitecan, toxicity.

Triple negativní karcinom prsu (TNBC) je fenotyp, který se u karcinomu prsu vyskytuje nejméně často. Výskyt se uvádí okolo 15% z celkového počtu karcinomů prsu. Je definován nepřítomností hormonálních receptorů (HR) a negativním HER2 statutem. Jedná se o nádor s vyšším gradem, vysokou hodnotou proliferační aktivity, objevuje se častěji v mladším věku. Typický je pro něj výskyt viscerálních metastáz, popisuje se i vyšší výskyt mozkových metastáz ve srovnání s ostatními fenotypy. Ve srovnání s ostatními typy karcinomu prsu má horší prognózu – 5leté celkové přežití (OS) je 76,5% ve srovnání s 94% u lumenálních nádorů (1). U více než 30% pacientek dojde k relapsu onemocnění, který se objevuje nejčastěji v prvních 2–3 letech od diagnózy (2).

Spoustu let byla chemoterapie (CHT) jedinou systémovou léčebnou metodou, kterou bylo možno využít. Teprve nedávno díky novým znalostem molekulárních a genomických charakteristik bylo možno využít v léčbě nových cílených preparátů. Ačkoliv se TNBC jeví klinicky jako jedna entita, studie sekvenující celý genom objevily extenzivní molekulární heterogenitu a bylo definováno několik klasifikací tumorů. Nejčastěji citovaná a nejlépe prozkoumaná je klasifikace dle Lehmana z roku 2011, která popisuje 6 podtypů TNBC: 2 basal-like podtypy (BL-1 a BL-2), imunomodulační (IM), lumenální androgenový receptor (AR), mezenchymální (M) a mezenchymální-stem-like (MSL) (3). Jednotlivé podtypy se liší expresí např. androgenového receptoru,

expresí genů zapojených do buněčné diferenciace, zapojením do mnohých imunitních signálních drah. Liší se citlivostí k chemoterapii (CHT) – nejvíce citlivý k CHT je basal-like 1 typ a naopak nejméně citlivý k CHT je basal-like 2 typ. Další klasifikací je Bursteinova klasifikace, která redefinuje 4 klustery – mezenchymální, lumenální androgenový receptor, basal-like imunitně supresní (BLIS) a basal-like imunitně aktivovaný (BLIA). BLIS kluster má nejhorší prognózu při posuzování bezpříznakového období (DFS), což naznačuje důležitou roli imunitního systému u TNBC (4).

V současné době na základě zjištěné heterogenity TNBC se léčebné možnosti systémové terapie rozšířily o použití cílené terapie – PARP inhibitorů, imunoterapie a nově

INZERCE

byly do praxe zavedeny i lékové konjugáty protilátka-lék.

Imunoterapie přináší slibné výsledky u pacientek v 1. linii pro metastatický TNBC. Imunoterapie v kombinaci s CHT s sebou přinesla prodloužení nejen doby do progresse onemocnění (PFS), ale i celkového přežití (OS) (5, 6). Do dalších linií bylo možno použít pouze chemoterapii. Nově lze zařadit do léčebného algoritmu preparát sacituzumab govitekan. Jedná se o konjugát monoklonální protilátky IgG1 kappa proti trofoblastickému povrchovému antigenu TROP-2 a cytostatika SN-38, což je aktivní metabolit irinotekanu. TROP-2 antigen je epiteliální antigen exprimovaný na povrchu nádorových buněk mnoha solidních nádorů. Je také exprimován u všech fenotypů nádorů prsu a je spojen se špatnou prognózou. U TNBC je exprimován až v 90%. Specifický je konjugát protilátka-lék tím, že protilátka je proti TROP-2 vysoce specifická, poměr léčiva k protilátce je vysoký (7,6:1). Po navázání sacituzumabu na TROP-2 receptor dojde k internalizaci komplexu, následně lysozomální degradaci a uvolnění SN-38. Nicméně k uvolnění SN-38 je nutná hydrolyza vazby, která uvolňuje SN-38 extracelulárně v nádorovém mikroprostředí (popisováno jako bystander efekt). Tudíž internalizace a lysozomální degradace není pro účinnost sacituzumabu govitekanu zcela nezbytná.

Efektivita sacituzumabu govitekanu byla pro TNBC prokázána v klinické studii ASCENT, kam byly zařazeny pacientky s relabujícími nebo refrakterními metastatickými triple negativním karcinomem prsu. Jedná se o klinickou studii fáze III, jejíž cílem bylo prokázat efektivitu a účinnost sacituzumabu. Podmínkou zařazení do studie bylo předléčení chemoterapií pro metastatické onemocnění; pacientky mohly být předléčeny 2 a více liniemi CHT, z nichž u jednoho CHT režimu mohlo dojít k progresi během 12 měsíců od ukončení neoadjuvantní CHT. Jednalo se o otevřenou klinickou studii, kde byla efektivita sacituzumabu govitekanu srovnávána s CHT dle výběru ošetřujícího lékaře (TPC). Ve srovnávacím rameni mohly být pacientky léčeny standardní CHT – eribulinem, capecitabinem, vinorelbinem nebo gemcitabinem. Zařazeny mohly být i pacientky se stabilizovanými mozgovými metastázami. Terapie probíhala do progresse onemocnění nebo do

Tab. 1. Tabulka nejčastěji se vyskytující toxicity

Vedlejší účinky	Sacituzumab govitekan (258 pacientek)			Chemoterapie (224 pacientek)		
	Všech stupňů	Grade 3	Grade 4	Všech stupňů	Grade 3	Grade 4
Hematologie						
Neutropenie	163 (63)	88 (34)	44 (17)	96 (43)	45 (20)	29 (13)
Anémie	89 (34)	20 (8)	0	54 (24)	11 (5)	0
Trombopenie	14 (5)	2 (1)	2 (1)	25 (11)	3 (1)	0
Febrilní neutropenie	15 (6)	12 (5)	3 (1)	5 (2)	4 (2)	1 (<1)
GIT toxicita						
Průjem	153 (59)	27 (10)	0	27 (12)	1 (<1)	0
Nevolnost	147 (57)	6 (2)	1 (<1)	59 (26)	1 (<1)	0
Zvracení	75 (29)	2 (1)	1 (<1)	23 (10)	1 (<1)	0
Obstipace	44 (17)	0	0	32 (14)	0	0
Bolesti břicha	29 (11)	3 (1)	0	9 (4)	1 (<1)	0
Ostatní						
Únava	115 (45)	8 (3)	0	68 (30)	12 (5)	0
Astenie	31 (12)	2 (1)	0	23 (10)	3 (1)	0

nepřijatelné toxicity. Primárním cílem studie byla PFS a sekundárními cíli byla PFS u kompletní populace, celkové přežití, procento léčebných odpovědí, bezpečnost a kvalita života pacientek. Sacituzumab govitekan byl podáván v dávce 10 mg/kg den 1 a 8, v intervalu 21 dní. Cytostatika byla podávána ve standardním dávkování. Zařazeno bylo celkem 529 pacientek v období listopadu 2017 až září 2019.

Medián věku pacientek byl 54 let v rameni se sacituzumabem a 53 let v rameni se standardní CHT. Všechny pacientky měly performance status (PS) 0 nebo 1. Ve 100% byly předloženy taxany, zhruba 80% z nich bylo předloženo antracykliny, 63% pacientek ve zkoumaném rameni bylo předloženo carboplatinou (CBDCA) nebo capecitabinem. V rameni s CHT bylo CBDCA předloženo 69% pacientek a 68% žen bylo předloženo capecitabinem. Malé procento pacientek bylo předloženo PARP inhibitory (7% u SG a 8% u TPC), asi třetina pacientek byla léčena i imunoterapií (29% u SC a 26% u TPC). U pacientek v obou ramenech převažovaly viscerální metastázy.

Sacituzumab govitekan (SG) prokázal ve srovnání s CHT zvolenou lékařem zlepšení v parametru PFS (5,6 vs. 1,7 měsíce; HR 0,41, P < 0,001) a prodloužení mediánu OS téměř o 6 měsíců (12,1 vs. 6,7 měsíce; HR 0,48, P < 0,001). Dosažený benefit v parametru PFS v rameni sacituzumab govitekan proti CHT byl konzistentní napříč předdefinovanými skupinami pacientů. SG prokázal také významné zlepšení celkové léčebné odpovědi (ORR) oproti standardní CHT (ORR 35% u SC vs. 5% u CHT).

Každá terapie s sebou přináší také nežádoucí účinky léčby. U sacituzumabu govitekanu byla nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinkem neutropenie, dále anémie a trombopenie. Neutropenie všech stupňů se vyskytovala u sacituzumabu v 63%, stupně 3 a 4 byly zaznamenány u 51% pacientů ve srovnání s neutropenií 43% všech stupňů a 33% stupně grade 3 a 4 u pacientek léčených CHT. Z gastrointestinální toxicity se nejčastěji vyskytoval průjem, nevolnost, zvracení, obstipace a bolesti břicha. Nevolnost všech stupňů se objevila u 57% pacientů, u 3% pacientů stupně 3–4. Průjem všech stupňů postihl 59% pacientů, u 10% pacientů byl stupně 3. Z ostatních vedlejších účinků se objevovala únava, astenie. Únava se projevila u 45% léčených, u 3% byla stupně 3; astenie všech stupňů byla zaznamenána u 12% nemocných, v 1% stupně 3 (Tab. 1) (7).

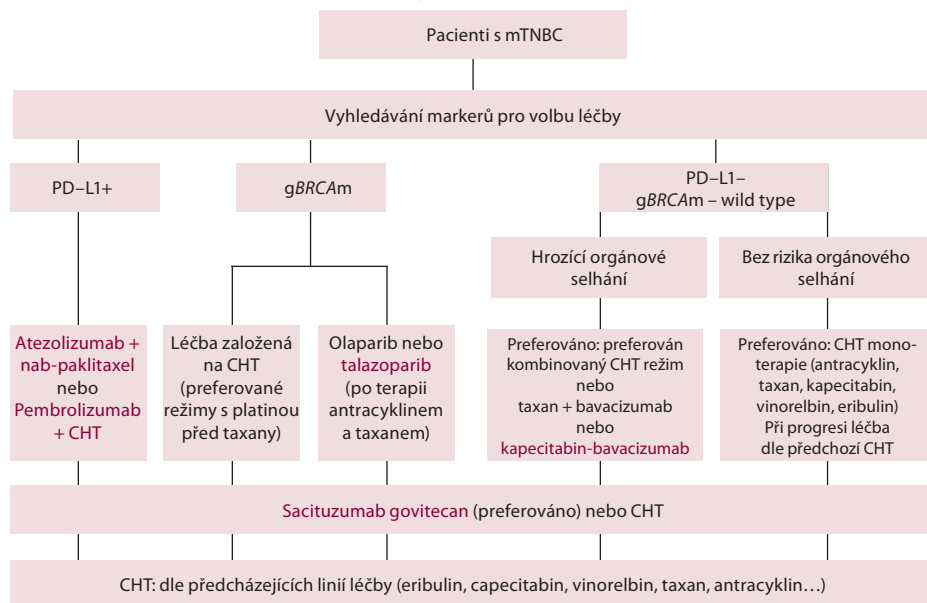
Výsledky klinické studie fáze III ASCENT přináší statisticky signifikantní benefit sacituzumab govitekanu ve srovnání se standardní chemoterapií v době do progresse onemocnění i v celkovém přežití. Benefit byl nalezen u všech předem definovaných podskupin včetně skupiny předléčené imunoterapií – PD-1 nebo PD-L1 preparáty. Podobný klinický benefit byl prokázán v celé populaci pacientů včetně pacientů s mozgovými metastázami. Sacituzumab prokázal i klinicky významné zlepšení kvality života. Sacituzumab s sebou přináší jako jiné preparáty i vedlejší účinky, které je potřeba řešit. Nicméně ve studii bylo ukončení sacituzumabu z důvodů toxicity zaznamenáno pouze u 5% pacientů. Podáván

byl v mediánu 4,4 měsíce, nejdéle 22,9 měsíců. Výskyt pneumonitidy nebo intersticiálního plicního onemocnění byl nízký. Pouze u jednoho pacienta byla zaznamenána reverzibilní pneumonitida grade 3.

Závěr

Pacientkám s triple negativním karcinomem prsu se zásadně změnila léčebná možnost. Standardní a doposud jediná léčebná metoda, kterou byla chemoterapie, je nyní rozšířena nejen o imunoterapii, PARP inhibitory u nádorů s BRCA1/2 mutací, ale i o nový typ léku – konjugátu monoklonální protilátky s chemoterapií. Sacituzumab govitekan díky svému přínosu nejen v době do progresu onemocnění, ale i v celkovém přežití ovlivňuje zásadně doposud ne zcela příznivou prognózu této skupiny pacientek. Standardně tedy u nově zjištěného metastatického karcinomu prsu provedeme vyšetření PD-L1 statutu, popř. doplníme i genetické testování, pokud vyšetření ještě nemáme. Podle výsledků genetického testování, PD-L1 statutu a podle závažnosti symptomů onemocnění se rozhodneme pro terapii v 1. linii. Následně ve 2. linii metasta-

Obr. 1. Léčebné doporučení pro metastatický triple negativní karcinom prsu



mTNBC – metastatický triple negativní karcinom prsu, CHT – chemoterapie, gBRCAm – zárodečná mutace BRCA1/2, PARP – poly (ADP-ribose) polymerase, PD-L1 – ligand programované buněčné smrti

Schéma převzato z Modré knihy, jak je uvedeno v textu, a sekundárně upraveno dle ESMO MBC guidelines 2021 (Gennari et al, Ann Oncol.; 2021)

tického TNBC je možno pacientce nabídnout podání sacituzumabu govitekanu. V dalších liniích pak pokračujeme standardní chemoterapií s výběrem dle celkového stavu pacientky,

předchozí léčby a předchozí toxicity terapie. Jednotlivé možnosti léčby mTNBC jsou ještě shrnuty v léčebném schématu z Modré knihy 2023 (Obr. 1).

LITERATURA

- Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al. Cancer statistic review. 1975-2016-SEER Statistics: SEER web site; 2019.
- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer res. 2007;13(15):4429-4434.
- Lehmann B, Bauer J, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. J Clin Invest. 2011;121(7):2750-2767.

- Burnstein M, Tsimelzon A, Poage G, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. Clin cancer Res. 2015;21(7):1688-1698.
- Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion 130): updated efficacy results from a randomised, double-b, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21(1):44-59.

- Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2020;38(15suppl):1000.
- Bardia A, Hurvitz SA, Tolenay SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2021;384(16):1529-1541.
- Modrá kniha 2023. Available from: www.linkos.cz.