

Sistemsko zdravljenje HER2-pozitivnega raka dojk

Izr. prof. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

²Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Povzetek

HER2-pozitivni rak dojk predstavlja 15-20 % vseh zgodnjih rakov dojk. Bolniki s tem podtipom imajo z odkritjem učinkovitega sistemskega zdravljenja, predvsem tarčnega zdravljenja, usmerjenega proti HER2, bistveno boljše izide zdravljenja kot nekoč. Obenem se je pri tem podtipu raka uveljavil princip zdravljenja z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem, ki omogoča klinično spremljanje učinkovitosti zdravljenja, ki mu sledi operativno zdravljenje. Cilj neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja je znižanje stadija bolezni pred operacijo. Če pa dosežemo popoln patološki odgovor (v dojki in aksili), kar v praksi dosežemo že pri 47-65 % bolnikov, je to najboljši prognostični dejavnik za izboljšanje preživetja. V primeru ostanka bolezni po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju imamo prilagojene strategije adjuvantnega zdravljenja, ki uspešno zmanjšajo tveganje ponovitve. Kljub uspešnejšemu zdravljenju se HER2-pozitivni rak pri okrog 20 % bolnikov ponovi. Ta podtip raka najpogosteje zaseva v visceralne organe (jetra, pljuča), možgane in kosti. Pri nekaterih bolnikih se ponovi le v centralnem živčnem sistemu, kamor sistemskega zdravljenja povečini ne prehaja. Pri ponovljeni bolezni je na voljo veliko zelo učinkovitih zdravil, v glavnem kombinacija kemoterapije in anti-HER2 zdravil, pri HER2-pozitivnem luminalnem podtipu pa tudi kombinacija s hormonskim zdravljenjem. V prvi liniji zdravljenja ostaja standardno zdravljenje kemoterapija s taksani v kombinaciji z dvojnimi anti-HER2 zdravljenjem (trastuzumabom in pertuzumabom). V drugi liniji zdravljenja je dosednji standard trastuzumab-emtansine zamenjal učinkovitejši trastuzumab-derukstekan. V tretji liniji oz. v primeru napredujočih

možganskih zasevkov že v drugi liniji je prav tako na voljo nova kombinacija zdravljenja s trastuzumabom, kapecitabinom in tukatinibom (zaviralcem tirozinskih kinaz). K uspešnemu zdravljenju možganskih zasevkov prispevajo tudi nove tehnike obsevanja, ki omogočajo natančnejše obsevanje multiplih zasevkov, zaščito ključnih možganskih centrov in s tem prispevajo k boljši ohranitvi kognitivne funkcije bolnikov.

Ključne besede: receptor HER2, neoadjuvantno sistemsko zdravljenje, anti-HER2 zdravila, trastuzumab, trastuzumab derukstekan, tukatinib

Uvod

HER2-pozitiven podtip raka dojk predstavlja 15-20 % vseh zgodnjih rakov dojk. HER2-pozitiven podtip je heterogena bolezen. Ločimo dve obliki HER2-pozitivnega raka dojk: luminalni HER2-pozitivni (hormonski receptorji (HR) so pozitivni) in neluminalni HER2-pozitivni (HR so negativni). Izraženost teh tarč (HER2 in HR) usmerja tudi zdravljenje tako zgodnjega kot razsejanega HER2-pozitivnega raka dojk.

HER2 je prognostični in prediktivni biomarker. Prekomerna izraženost HER2+ je neugoden prognostični dejavnik, saj napoveduje neugoden potek z zasevanjem v visceralne organe (pljuča, jetra), možgane in tudi v skelet. HER2 je tudi prediktivni biomarker odgovora na anti-HER2 tarčno zdravljenje. Z razvojem tarčnega zdravljenja, usmerjenega proti receptorju HER na tumorskih celicah, se je prognoza HER2-pozitivnih rakov bistveno izboljšala in je primerljiva z luminalnimi HER2-negativnimi raki dojk.

1. Tarčno zdravljenje HER2-pozitivnega raka dojk

Tarčna zdravila razdelimo na monoklonska protitelesa, ki so usmerjena proti zunajceličnemu delu receptorja HER2 (trastuzumab in pertuzumab), tirozinazne zaviralce (usmerjene proti znotrajceličnemu delu receptorja HER2 (lapatinib, neratinib, tukatinib)) in konjugate monoklonskih protiteles in citostatika (angl. antibody-drug conjugates – ADC), med katere prištevamo trastuzumab emtanzin (T-DM1) in trastuzumab derukstekan (TDXd).

Monoklonska protitelesa

Trastuzumab je bilo prvo odobreno tarčno zdravilo za zdravljenje HER2-pozitivnega raka dojke, najprej za razsejano bolezen (leta 2000), nato v adjuvantnem zdravljenju zgodnjega raka dojke (2005). Trastuzumab je humanizirano monoklonsko protiteleso, ki se veže na zunajcelični del receptorja HER2 in prekinje prenos signalnih poti v celici in s tem zaustavi celično rast in angiogenezo. Najprej se je uporabljal v kombinaciji s kemoterapijo s taksani, lahko pa se kombinira tudi z drugimi citostatiki. Kombinacija z antraciklini ni priporočena, saj je tovrstno zdravljenje kardiotskično (povzroča srčno popuščanje). Trastuzumab sam tudi v nizkem odstotku (2–3 %) privede do poslabšanja srčne funkcije, zato bolnike na tej terapiji redno spremljamo z ultrazvokom srca.

Pertuzumab je rekombinantno humanizirano protiteleso, ki se veže na zunajcelični del receptorja HER2, vendar na drugem mestu kot trastuzumab. Njegova vezava prekinje tvorbo heterodimerov (vezavo HER2 z drugimi receptorji iz skupine HER (HER1, HER2, HER3, HER4), kar prepreči prevajanje signala za rast celice že na začetni stopnji. Zaradi različnega (in komplementarnega) mehanizma delovanja imata pertuzumab in trastuzumab pri sočasni uporabi sinergistični učinek.

Male tarčne molekule

Lapatinib, neratinib in tukatinib spadajo med zaviralce tirozinskih kinaz. Delujejo preko kompetitivnega zaviranja kinaze na znotrajceličnem delu receptorja HER2, kar prekinje rast tumorja in zavre angiogenezo. Lapatinib zavira HER1 in HER2, neratinib HER1, HER2 in HER4, tukatinib pa HER2.

2.3. Konjugati monoklonskega protitelesa in citostatika (ADC – iz angl. antibody drug conjugates)

Trastuzumab emtanzin (T-DM1) je bilo prvo zdravilo z novim načinom delovanja, tarčno dostavo citostatika. Na ta način se lahko dostavi citostatik, ki bi bil preveč toksičen ali višja koncentracija običajnega citostatika na mesto delovanja – v tumorsko celico, ki izraža za tumor specifično tarčo, ta tarča pa

v idealnem primeru na zdravih celicah ni prisotna. T-DM1 je sestavljen iz monoklonskega protilelesa trastuzumaba, nanj je preko veznega člena (angl. linkerja) vezan citostatik majtanozid iz skupine vinka alkaloidov, ki prekine delovanje mikrotubulov. Tega citostatika samostojno ne uporabljamo zaradi izredne toksičnosti. V predkliničnih raziskavah na celičnih linijah raka dojke je bil 24- do 270-krat učinkovitejši od paklitaksela in 2-3-krat bolj od doksorubicina. Razmerje trastuzumab in citostatik v T-DM1 je 1:3,5.

Trastuzumab derukstekan (TDXd) je drugi iz skupine ADC. Tako kot T-DM1 vsebuje trastuzumab, razlikuje pa se v veznem členu (ta je cepljiv, kar omogoča delovanje tudi zunaj tarčne celice) in vezanem citostatiku. Citostatik spada v skupino zaviralcev topoizomeraze I in ima drugačen mehanizem delovanja, poleg tega je njegovo razmerje glede na trastuzumab višje (8:1). Zaradi navedenega je T-DXd učinkovitejši od T-DM1.

Zdravljenje zgodnjega HER2-pozitivnega raka dojke

Odločitev o vrsti zdravljenja (primarno kirurško zdravljenje ali neoadjuvantno sistemsko zdravljenje (NST)) je odvisno od stadija tumorja.

Neoadjuvantno sistemsko zdravljenje

Pri tumorjih, večjih od 2 cm, in/ali prisotnimi pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami se priporoča uporaba neoadjuvantnega sistema zdravljenja z namenom zmanjšanja obsega operacije dojke (npr. ohranitvena operacija namesto mastektomije) in/ali aksile (npr. biopsija varovalne bezgavke ali tarčna disekcija aksile namesto aksilarne limfadenektomije). Pri tem se v neoadjuvantnem zdravljenju aplicira vso sistemsko zdravljenje, ki bi se sicer apliciralo adjuvantno. Poleg manj obsežne operacije ima neoadjuvantno zdravljenje še en pomen: na podlagi učinkovitosti neoadjuvantnega zdravljenja (dosežen popoln patološki odgovor ali ne) se prilagaja nadaljnje sistemsko zdravljenje (t. i. postneoadjuvantno zdravljenje po operaciji). Neoadjuvantno zdravljenje vsebuje zaporedno aplicirane 4 cikle na antraciklinih temelječega zdravljenja in 4 cikle taksanov ali 6 ciklov neantraciklinske kemoterapije

(taksanov in karboplatina, taksanov in ciklofosfamida) v kombinaciji z (dvojnimi) anti-HER2 zdravljenjem. Raziskave so pokazale, da se lahko 5-fluorouracil (5-FU) umakne iz režimov na osnovi antraciklinov, ker ne poveča učinkovitosti, zveča pa toksičnost. Dozno goste sheme kemoterapije so glede na ne-dozno goste sheme pri bolnikih s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami podaljšale celotno preživetje ne glede na podtip raka, zato so postale običajen standard zdravljenja. Neoadjuvantnemu sistemskemu zdravljenju sledi operacija, sledi patohistološki pregled tumorja in bezgavk, da se oceni odgovor na neodjuvantno zdravljenje in glede na to izbere vrsta adjuvantnega zdravljenja. Pri popolnem patološkem odgovoru v dojki in aksili (ypToypNo) nadaljujemo z adjuvantnim anti-HER2 zdravljenjem s trastuzumabom do skupno enega leta (pri bolnikih z izhodiščno pozitivnimi bezgavkami in/ali HR- nadaljujemo z dvojnimi anti-HER2 zdravljenjem). V primeru ostanka bolezni po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju se vrsta anti-HER2 zdravljenja zamenja; postneoadjuvantno zdravljenje sestoji iz 14 ciklov terapije s T-DM1. Ne glede na dosežen odgovor pri luminalnem HER2-pozitivnem podtipu bolnike zdravimo še z dopolnilnim hormonskim zdravljenjem.

Primarno kirurško zdravljenje in adjuvantno sistemsko zdravljenje

Pri tumorjih, manjših od 2 cm, in s klinično negativnimi pazdušnimi bezgavkami je lahko primarno zdravljenje kirurško. Pri tumorjih pod 3 cm z negativnimi pazdušnimi bezgavkami lahko zmanjšamo obseg sistemskega zdravljenja, tako da bolnice prejmejo le taksane in trastuzumab. Dopolnilno kemoterapijo in trastuzumab prejmejo bolniki s tumorji, večjimi od 5 mm. V primeru kontraindikacij za kemoterapijo je pri luminalnem HER2-pozitivnem podtipu smiselno dopolnilno hormonsko zdravljenje (zaviralec aromataze) in trastuzumab.

Trajanje anti-HER2 zdravljenja

Skupno trajanje anti-HER2 zdravljenja je 1 leto; krajše trajanje se povečini ni izkazalo za enako učinkovito. Podaljšano zdravljenje z neratinibom po predhodnem enoletnem zdravljenju s trastuzumabom se lahko aplicira pri

visoko tveganem raku, če bolniki predhodno niso prejeli dvojnega anti-HER2 zdravljenja. Neratinib pri nas ni na voljo.

Spremljanje srčne funkcije med anti-HER2 zdravljenjem

Trastuzumab in druga anti-HER2 zdravila lahko povzročijo kardiotsičnost tipa II. V tem primeru zdravljenje prekinemo in uvedemo zdravljenje srčnega popuščanja. Ta okvara je praviloma reverzibilna. O kardiotsičnosti govorimo, ko se iztisna frakcija levega prekata zmanjša za >10 % od izhodiščne ali upade pod 50 %.

Zdravljenje metastatskega HER2-pozitivnega raka dojk

Pri izbiri zdravljenja se orientiramo na prosti interval od primarnega zdravljenja, mesta metastaz (predvsem prisotnosti simptomatskih možganskih metastaz) in izraženost hormonskih receptorjev ter stanja bolnika (stanje zmogljivosti, pridružene bolezni).

V prvi liniji zdravljenja je tako priporočeno zdravljenje s taksani (docetakselom ali paklitakselom) v kombinaciji z dvojnimi anti-HER2 zdravljenjem (trastuzumabom in pertuzumabom), ki mu sledi vzdrževalno zdravljenje trastuzumab in pertuzumab (pri luminalnem HER2-pozitivnem podtipu še v kombinaciji s hormonskim zdravljenjem). V primeru kontraindikacij za zdravljenje s kemoterapijo je možno zdravljenje samo s trastuzumabom ($\pm$ pertuzumabom) in hormonskim zdravljenjem (pri luminalnem HER2-pozitivnem podtipu) ali kombinacija trastuzumaba in pertuzumaba (pri neluminalnem HER2-pozitivnem podtipu) do progressa bolezni.

V drugi liniji zdravljenja ali pri progresu med neo- ali adjuvantnim zdravljenjem znotraj 6 mesecev (z dvojnimi HER2 zdravljenjem ali T-DM1) je odločitev o izbiri zdravljenja odvisna od morebitne prisotnosti možganskih zasevkov. Če možganskih zasevkov ni ali so pod nadzorom, je zdravilo izbire TDXd. V primeru aktivnih možganskih zasevkov se je treba najprej odločiti, ali je potrebno lokalno ukrepanje glede možganskih zasevkov (kirurška resekcija

in/ali stereotaktična radioterapija oz. radioterapija celotne glave). Če lokalna radioterapija ni indicirana, je zdravilo prve izbire tukatinib v kombinaciji s kapecitabinom in trastuzumabom. Enakovredna izbira je lahko tudi TDXd.

V nadaljnjih redih zdravljenja prihaja v poštev zdravljenje s trastuzumabom v kombinaciji z različnimi citostatiki, T-DM1 (če še ni bil del predhodnega zdravljenja) ter trastuzumab + lapatinib.

Preživetje bolnic s HER2-pozitivnim podtipom

Preživetje bolnic s HER2-pozitivnim podtipom raka dojk se je z implementacijo anti-HER2 zdravljenja in tudi na račun taksanov bistveno podaljšalo. Bolniki, zdravljeni z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem, dosežejo popoln patološki odgovor v 47–65 %. Pri okrog 20 % HER2-pozitiven rak dojk metastazira. Mediano preživetje se je v zadnjih 15 letih bistveno podaljšalo (z manj kot 2 leti na preko 5 let). Velik izziv pa ostajajo možganski zasevki, ki se med metastatsko boleznijo pojavijo pri 30–50 % bolnikov. Sistemsko zdravljenje (kombinacija trastuzumab, tukatinib in kapecitabin) in napredek lokalnega zdravljenja (predvsem stereotaktična radioterapija) sta bistveno podaljšala ne samo preživetje z možganskimi zasevki, ampak tudi kakovost življenja.

Zaključki

HER2-pozitiven podtip raka dojke je redek podtip, ki ima po naravi slab izid. Z odkritjem receptorja HER2 kot ključne poti za neugoden potek (hitro rast, delitev in metastaziranje) in razvojem proti-HER2 receptorju usmerjene tarčnega zdravljenja (monoklonska protitelesa, zaviralci tirozinskih kinaz ter ADC), se je prognoza bolnikov zelo izboljšala. Izzivi ostajajo še vedno možganski zasevki, ki jih z anti-HER2 zdravljenjem v okviru (neo)adjuvantnega sistemskega zdravljenja še ne uspemo preprečiti.

Literatura

- 1) <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>
- 2) Debieu V, de Azambuja E, Piccart-Gebhart M. Optimizing treatment for HER2-positive HR-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2023 Apr;115:102529. doi: 10.1016/j.ctrv.2023.102529. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36921556.
- 3) Essadi I, Benbrahim Z, Kaakoua M, Reverdy T, Corbaux P, Freyer G. HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Available Treatments and Current Developments. *Cancers (Basel).* 2023 Mar 13;15(6):1738. doi: 10.3390/cancers15061738. PMID: 36980624; PMCID: PMC10046228.
- 4) Giffoni de Mello Morais Mata D, Chehade R, Hannouf MB, Raphael J, Blanchette P, Al-Humiqani A, Ray M. Appraisal of Systemic Treatment Strategies in Early HER2-Positive Breast Cancer-A Literature Review. *Cancers (Basel).* 2023 Aug 30;15(17):4336. doi: 10.3390/cancers15174336. PMID: 37686612; PMCID: PMC10486709.
- 5) Suppan C, Balic M. Current Standards and Future Outlooks in Metastatic Her2-Positive Breast Cancer. *Breast Care (Basel).* 2023 Feb;18(1):69-75. doi: 10.1159/000528756. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36876168; PMCID: PMC9982349.