

Novosti v dopolnilnem zdravljenju HER2-pozitivnega raka dojke

Erika Matos

Kaj je HER2-pozitiven rak dojke?

Rak dojke je najpogostejša maligna bolezen pri ženskah. Glede na klinični potek je bolezen zelo raznolika. Že dolgo časa vemo, da je rak dojke lahko hormonsko odvisen ali neodvisen in da to močno vpliva na potek in tudi na zdravljenje bolezni. S poznavanjem novih molekularnih značilnosti tumorskih celic ugotavljamo, da je ta heterogenost še večja (1).

Na celični membrani in v notranjosti tumorskih celic so različni proteini, vključeni v signalne poti, ki nadzorujejo celično rast in razmnoževanje. Pred dobrim desetletjem so na celični membrani odkrili družino receptorjev za epidermalni rastni faktor: HER1, 2, 3 in 4.

Pri raku dojke je najprej vzbudil pozornost receptor HER2. Tumorjem, ki imajo ta receptor čezmerno izražen, rečemo, da so HER2-pozitivni. Predstavljajo približno 15 do 20 % vseh rakov dojke. Danes že vemo, da so ti tumorji agresivnejši. V primerjavi s HER2-negativnimi so navadno ob odkritju bolezni večji, pogosteje so že prizadete pazdušne bezgavke, čas do ponovitve bolezni je pri nezdravljenih bolnicah krajši. Ti tumorji so, kot kažejo današnji izsledki, verjetno zelo občutljivi za antracikline, manj pa je jasna njihova občutljivost za hormonsko zdravljenje (1, 2). Status HER2 se lahko določa imunohistokemično (IHC) ali s fluorescentno hibridizacijo *in situ* (FISH). S prvo metodo določamo izraženost proteina HER2 v celični membrani, z drugo pa amplifikacijo gena HER2 (3).

Zdravljenje bolnic s HER2-pozitivnim rakom dojke

Prognoza bolnic s HER2-pozitivno boleznijo se je pomembno izboljšala s razvojem in uporabo na HER2 usmerjenih, tarčnih zdravil. Eno takšnih je trastuzumab, rekombinantno monoklonsko protitelo. Zdravilo je najprej pokazalo svojo učinkovitost pri zdravljenju napredovalega HER2-pozitivnega raka dojke. Vezava trastuzumaba na ekstracelularno domeno receptorja HER2 zavre znotrajcelične signalne poti, ki so pomembne za celično rast, razmnoževanje in tvorbo oddaljenih zasevkov. Na zdravljenje s trastuzumabom v monoterapiji je odgovorilo okrog 20 % bolnic z razsejanim HER2-pozitivnim rakom dojke, v kombinaciji s citostatiki pa so ugotavljali odgovor tudi pri 50 do 60 % bolnic. Zdravilo, uporabljeno v monoterapiji in še bolj v kombinaciji s citostatiki, je značilno podaljšalo preživetje bolnic z razsejanim HER2-pozitivnim rakom dojke (4). Velika učinkovitost trastuzumaba za zdravljenje razsejane bolezni je raziskovalce vodila k nadaljnjim raziskavam, to je k uporabi zdravila za dopolnilno zdravljenje raka dojke.

Opravljenih je bilo pet velikih prospektivnih kliničnih raziskav, v katerih je bil trastuzumab uporabljen za dopolnilno zdravljenje raka dojke. V te klinične raziskave je bilo vključenih prek 13.000 bolnic z operabilnim HER2-pozitivnim

rakom dojke. Rezultati so nesporno dokazali, da dodatek trastuzumaba k citostatskemu zdravljenju poveča možnost ozdravitve. V vseh raziskavah je bil trastuzumab uporabljen kot dodatek k citostatskemu zdravljenju. Sheme zdravljenja so bile različne, večinoma pa so bolnice trastuzumab prejemale eno leto. Izjema je klinična raziskava HERA, v kateri so bolnice v eni roki trastuzumab prejemale dve leti. Rezultati statistične analize te roke še niso znani, pričakujemo jih v prihodnjem letu. Druga izjema je manjša finska raziskava, v kateri so bile bolnice zdravljenje s trastuzumabom le devet tednov. Čeprav so bile sheme zdravljenja različne, so rezultati omenjenih petih kliničnih raziskav zelo enotni. Nesporno dokazujejo, da dodatek trastuzumaba k citostatskemu zdravljenju poveča verjetnost ozdravitve bolnic z operabilnim HER2-pozitivnim rakom dojke. Že po srednji opazovalni dobi 2 do 3 leta se izkaže, da dodatek trastuzumaba zmanjša tveganje za ponovitev bolezni za približno 50 % in tveganje za smrt za približno 40 %. Razlika je bila tako za preživetje brez bolezni kot za celokupno preživetje v vseh petih kliničnih raziskavah pomembno statistično značilna (tabela 1) (5-9).

NSABP B 31 in NCCTG 9831 (MFU* 3 leta)		
DFS	HR = 0,49	2p = 0,001
OS	HR = 0,63	p < 0,004
HERA (MFU 2 leti)		
DFS	HR = 0,64	p < 0,0001
OS	HR = 0,66	p < 0,0115
BCIRG006 (MFU 3 leta)		
AC -> TH		
DFS	HR = 0,61	p < 0,0001
OS	HR = 0,67	p < 0,004
TCH		
DFS	HR = 0,59	p = 0,0003
OS	HR = 0,66	P = 0,017
FinHER (MFU 3 leta)		
RFS	HR = 0,42	p = 0,01
OS	HR = 0,41	p = 0,07

* MFU = srednja opazovalna doba

Tabela 1: Dopolnilno zdravljenje s trastuzumabom

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani trastuzumab uporabljamo za zdravljenje bolnic s HER2-pozitivnim rakom dojke od leta 2000. Zdravilo smo najprej predpisovali bolnicam z razsejano boleznijo. V dopolnilnem zdravljenju ga uporabljamo od avgusta 2005, to je neposredno po ASCO-u 2005, ko so bili objavljeni prvi rezultati o veliki učinkovitosti zdravila pri dopolnilnem zdravljenju. Pri predpisovanju trastuzumaba za dopolnilno zdravljenje se opiramo na priporočila, ki smo

jih objavili v Onkologiji (10). Bolnice z razsejano boleznijo trastuzumab praviloma prejemajo vse do napredovanja bolezni. V okviru dopolnilnega zdravljenja pa trastuzumab prejemajo eno leto.

Čeprav je trastuzumab pomembno izboljšal prognozo bolnic s HER2-pozitivnim rakom dojke, pri nekaterih boleznih kljub temu napreduje. To je posledica »de novo« nastale ali »intrinzične« rezistence na trastuzumab. Zato se za te bolnice iščejo nove možnosti zdravljenja. V razvoju so številna nova tarčna zdravila. Do sedaj se je najbolje izkazal lapatinib. Zdravilo je že v klinični uporabi, uporabljamo ga za zdravljenje bolnic z razsejanim HER2-pozitivnim rakom dojke. Lapatinib je obetavno zdravilo. V primerjavi s trastuzumabom ima širši in predvsem drugačen mehanizem delovanja. Po strukturi je majhna molekula, aktivna po peroralnem zaužitju. Je tirozin kinazni inhibitor, ki se veže na intracelularno domeno receptorja HER. Zavira receptorja HER1 in HER2, s čimer verjetno zagotavlja večji terapevtski učinek. Ker je mesto vezave intracelularno ATP-vezavno mesto receptorja HER, je verjetno učinkovit tudi pri tistih HER2-pozitivnih tumorjih, ki imajo mutirano ekstracelularno domeno receptorja HER, imenovano p95 (11, 12).

Vloga lapatiniba pri zdravljenju in preprečevanju razsoja v osrednje živčevje

Znano je, da čezmerna izraženost HER2 pomeni večje tveganje za razsoj v osrednje živčevje (OŽ), kar ostaja eden najpomembnejših kliničnih problemov pri bolnicah s HER2-pozitivnim rakom dojke (1). Ni povsem jasno, zakaj pri teh bolnicah bolezen pogosteje zaseva v OŽ. Trastuzumab je velika molekula in ne prehaja prek krvno-možganske bariere. Tako morda lahko dobro nadzira bolezen v drugih delih telesa in se možganski zasevki klinično izrazijo, preden bi sicer nastopila smrt zaradi napredovanja bolezni v drugih organih. Prvi izsledki opravljenih raziskav kažejo, da ima lapatinib zaradi drugačnega mehanizma delovanja pomembno mesto v zdravljenju in preprečevanju razsoja bolezni v OŽ (13). Kot majhna molekula namreč lahko prehaja krvno-možgansko bariero. Raziskave, ki so v teku bodo poskušale potrditi njegovo učinkovitost v OŽ.

Varnost in prenosljivost tarčnih zdravil

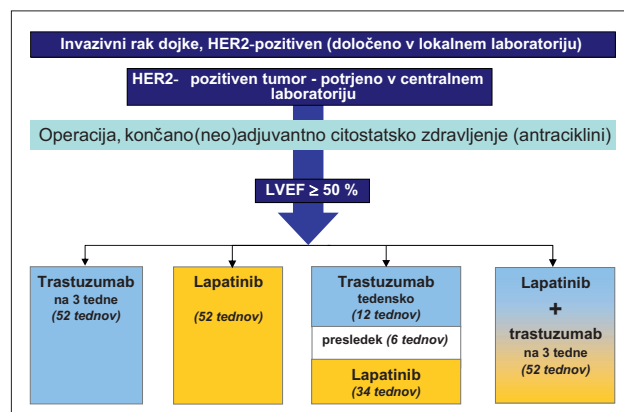
Danes že lahko rečemo, da je trastuzumab varno in dobro prenosljivo zdravilo (1). Ne moremo pa mimo dejstva, da je kardiotoksičen, kar je zlasti pomembno pri bolnicah, starejših od 50 let, in pri tistih, ki imajo okrnjeno sistolno funkcijo levega prekata. Pri njih je tveganje za razvoj srčnega popuščanja pomembno večje (14, 15). Perezova je na ASCO-u 2006 predstavila rezultate analize kardiotoksičnosti več kot 3000 bolnikov, zdravljenih z lapatinibom in vključenih v 43 kliničnih raziskav. Prej so bili zdravljeni z različnimi citostatiki, tudi z antraciklini, nekateri tudi s trastuzumabom. Ugotavljali so znižanje LVEF pri 1,3 do 1,6 % bolnikov, od tega je bilo le 0,1 do 0,3 % simptomatskih znižanj LVEF. Kardiotoksičnost ob lapatinibu je reverzibilna in kratkotrajna (16). Od drugih neželenih učinkov lapatiniba najpogosteje poročajo o utrujenosti, slabosti, anoreksiji, driski, poslabšanju jetrnih testov in izpuščaju po koži. Vsi navedeni neželeni učinki so bili večinoma ocenjeni s stopnjo 1 ali 2 (17).

Mesto lapatiniba v zdravljenju HER2-pozitivnega raka dojke

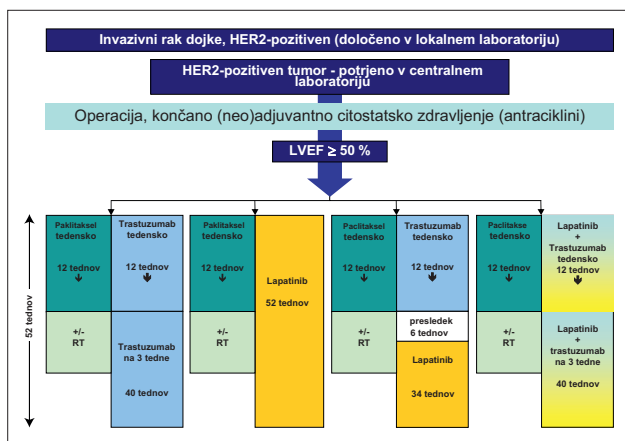
Na zdravljenje z lapatinibom, uporabljenim v prvi liniji zdravljenja razsejanega raka dojke, je odgovorilo 24 % bolnic, pri dobrih 30 % so ugotavljali klinično izboljšanje (18). Ta odgovor je primerljiv z odgovorom na trastuzumab, uporabljen v prvi liniji zdravljenja razsejane bolezni (19, 20). Pri bolnicah, ki so bile že zdravljenje z več linijami sistemske citostatske terapije in so že prejemale trastuzumab, so objektivni odgovor na zdravljenje ugotovili v manj kot 5 %, pri okrog 10 % pa klinično izboljšanje, ki je trajalo več kot 16 tednov (21). Opravljena je bila tudi klinična raziskava v fazi 3, v katero je bilo vključenih 321 bolnic z razsejanim HER2-pozitivnim rakom dojke. Vključene so bile bolnice, ki so bile že obsežno zdravljene, tudi s trastuzumabom. Randomizirane so bile v roko, ki je prejela kombinacijo kapecitabina in lapatiniba, ali v roko, ki je bila zdravljena le s kapecitebinom v monoterapiji. Zdravljenje so prejemale do napredovanja bolezni. Srednji čas do napredovanja je bil v skupini, ki je prejela kombinacijo kapecitabina in lapatiniba, 36,9 tedna, v skupini, ki je bila zdravljena le s kapecitabinom, pa 19,7 tedna. Razlika je bila statistično značilna (HR 0,49; $p < 0,001$) (22). Glede na te rezultate je EMEA lapatinib registrirala v začetku leta 2008. Zdravilo je namenjeno zdravljenju razsejanega HER2-pozitivnega raka dojke, po napredovanju. V okviru Programa razširjene dostopnosti je dostopno tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

Vloga lapatiniba za dopolnilno zdravljenje HER2-pozitivnega raka dojke

Uporaba lapatiniba v okviru dopolnilnega zdravljenja še ni preverjena. V ta namen poteka klinična raziskava ALTTO (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation). Gre za randomizirano, multicentrično klinično raziskavo v fazi 3, v katero so vključene bolnice z operabilnim HER2-pozitivnim rakom dojke (slika 1 in 2). Raziskava, ki sicer poteka pod okriljem TRANSBIG-a, od začetka letošnjega leta poteka tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Predvidoma bo vključenih 8000 bolnic. Namen raziskave je potrditi boljše



Slika 1: Bolnice prejemajo kemoterapijo z antraciklini, sledi zdravljenje s tarčnimi zdravili
- Bolnice s hormonsko odvisnimi tumorji po citostatskem zdravljenju vsaj pet let nadaljujejo s hormonsko terapijo.
- Bolnice so po citostatskem zdravljenju obsevane, kot določajo smernice ustanove, kjer se bolnica zdravi.



Slika 2: Bolnice po zdravljenju z antraciklini prejemajo taksane, v kombinaciji s tarčnimi zdravili

preživetje bolnic z operabilnim HER2-pozitivnim rakom dojke, zdravljenih s kombinacijo lapatiniba in trastuzumaba ali samo z lapatinibom, v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi samo s trastuzumabom. Raziskava ima štiri roke. Bolnice so zdravljenje ali eno leto s trastuzumabom, ali eno leto z lapatinibom, ali prejemajo sočasno obe zdravili, ali pa zdravili prejemajo zaporedno, to je najprej 12 tednov trastuzumab, po šesttedenskem premoru pa nadaljujejo z lapatinibom do skupno enega leta. Vključene so lahko bolnice, starejše od 18 let, brez pomembnih kardioloških ali drugih bolezni. Tumor mora biti večji od enega centimetra, ne glede na to, ali so bezgavke prizadete ali ne. Dopolnilno citostatsko zdravljenje ostaja nespremenjeno, to so citostatske sheme z antraciklini, lahko tudi v kombinaciji s taksani. Določen je najmanjši potreben odmerek antraciklinov, ki ga morajo prejeti, preden začnejo s tarčnimi zdravili. Primarni cilj raziskave je primerjava časa brez bolezni (disease free survival) med štirimi različno zdravljenimi skupinami bolnic. Sekundarni cilji so: primerjava celokupnega preživetja, časa do ponovitve bolezni in časa do pojava oddaljenih zasevkov, opredeliti varnost in prenosljivost takšnega zdravljenja ter oceniti kumulativno incidenco možganskih zasevkov kot mesta prvega razvoja bolezni. Ločeno pa bodo po posameznih skupinah opravljene analize izražnosti PTEN in prisotnosti mutirane oblike HER2p95.

Sklep

Z uporabo tarčnih, na receptor HER2 usmerjenih zdravil se je napoved razvoja bolezni pri bolnicah s to obliko raka dojke pomembno spremenila. Trastuzumab je nedvomno zgodba o uspehu. Enoletno dopolnilno zdravljenje s tem zdravilom poveča možnost ozdravitve za 50 % in zmanjša tveganje za smrt za 40 %. Kljub temu pa se pri nekaterih bolnicah bolezni ponovi. Prihajajo nova tarčna zdravila, ki bodo morda še učinkovitejša. Lapatinib je po strukturi majhna molekula, ima drugačen in širši spekter delovanja. Zavira receptorja HER1 in HER2. Prehaja krvno-možgansko bariero, zato naj bi bil učinkovitejši tudi pri zdravljenju in preprečevanju razvoja bolezni v OŽ, ki je pri bolnicah s HER2-pozitivnimi tumorji velik klinični problem. Ali bo kombinacija več tarčnih zdravil učinkovitejša, bo pokazal čas in rezultati raziskav, ki so v teku. Zato je nujno vključevanje bolnic v klinične raziskave, kajti njihovo sodelovanje rešuje življenja.

Viri

- Winer EP, Piccart-Gebhart MJ, Hope S, et al. Management of HER2-positive breast cancer. *ASCO 2006 Educational book*: 3–14.
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: The M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265–4274.
- Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1–28.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of Chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–792.
- Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. for the HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29–36.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673–1684.
- Perez ES, Romond EH, Suman VJ et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; *ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 25, No. 18S (June 20 Suppl)*, 2007: 512.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. 2nd interm analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. http://www.abstracts2view.com/sabcs06/view.php?nu=SABCS06L_78
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 354:809–820.
- Matos E, Pajk B, Borštnar S, et al. Dopolnilno zdravljenje bolnic z rakom dojke s trastuzumabom; trenutno priporočeni izbor zdravljenja na Onkološkem inštitutu. *Onkologija* 2006; 2: 109–112.
- Gomez HL, Chavez MA, Doval DC, et al. Biomarker results from a phase II randomised study of lapatinib as first-line treatment for patients with ErbB2 FISH-amplified advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94: S63.
- Xia W, Liu LH, Ho P, Spector NL, et al. Truncated ErbB2 receptor (p95ErbB2) is regulated by heregulin through heterodimer formation with ErbB3 yet remains sensitive to the dual EGFR/ErbB2 kinase inhibitor GW572016. *Oncogene* 2004; 23(3): 646–653.
- Lin NU, Carey LA, Liu MC, et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with HER2+ breast cancer. *J Clin Oncol* 2006, *ASCO Annual Meeting Proceedings (24)18S, Part 1 (June 20 Supplement)*: 503.
- Romond EH. Joint analysis of NSABP-B-31 and NCCTG-N9831 (oral presentation); *ASCO* 2005.
- Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7811–7819.

16. Perez EA, Byrne JA, Hammond IW, et al. Cardiac safety experiences in 3558 patients treated with lapatinib. *Meeting of the European Society of Medical Oncology (ESMO)*. 2006.
17. Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Jan 11; [Epub ahead of print].
18. Gomez HL, Chavez MA, Doval DC, et al. Updated biomarker results from a phase II randomized study of lapatinib as first-line treatment for patients with ErbB2-amplified advanced <or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (suppl 1): S68 (abstract 1090).
19. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 1; 20(3): 719–26.
20. Baselga J, Carbonell X, Castaneda-Soto NJ, et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 1; 23(10): 2162–71.
21. Burstein H, Storniolo AM, Franco S, et al. A phase II, open-label, multicenter study of lapatinib in two cohorts of patients with advanced or metastatic breast cancer who have progressed while receiving trastuzumab-containing regimens. *Ann Oncol* 2004; 15(suppl 3): 27 (abstract 1040).
22. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2006 Dec 28; 355: 2733–2743.

