

# Dopolnilno zdravljenje bolnic z rakom dojke s trastuzumabom;

trenutno priporočeni izbor zdravljenja na Onkološkem inštitutu v Ljubljani

**E. Matos, B. Pajk, S. Borštnar in T. Čufer**

## 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 sta od tega močno odvisna potek in tudi zdravljenje bolezni. S poznavanjem novih molekularnih značilnosti tumorskih celic pa ugotavljamo, da je ta heterogenost še večja. Na celičnih membranah in v notranjosti tumorskih celic so različni proteini, vključeni v signalne poti, ki nadzorujejo celično rast in razmnoževanje. Eden takšnih je tudi HER2, receptor za humani epidermalni rastni faktor. Tumorjem, ki imajo ta receptor prekomerno izražen, rečemo, da so HER2-pozitivni. Predstavljajo približno 20 % vseh rakov dojke. Ti tumorji so biološko zelo agresivni. V primerjavi s HER2-negativnimi tumorji so navadno ob odkritju bolezni večji, pogosteje so prizadete že pazdušne bezgavke, čas do ponovitve bolezni je pri nezdravljenih bolnicah krajši. To so tumorji, ki so, glede na današnje izsledke, verjetno zelo občutljivi za zdravljenje z antraciklini. Manj pa je jasna njihova občutljivost za hormonsko zdravljenje. Približno 50 % HER2-pozitivnih tumorjev je hormonsko odvisnih, vendar se zdi, da je učinkovitost hormonskega zdravljenja pri teh bolnicah manjša.

HER2-status se lahko določa imunohistokemično (IHC) ali s fluorescentno in situ hibridizacijo (FISH). S prvo metodo določamo izraženost HER2-proteina v celični membrani, z drugo metodo pa ugotavljamo amplifikacijo gena HER2.

## Zdravljenje HER2-pozitivnega raka dojk

Prognoza bolnic s HER2-pozitivno boleznijo se je z razvojem in uporabo tarčnih, na receptor HER2 usmerjenih zdravil, pomembno izboljšala. Eno takšnih je trastuzumab, rekombinantno monoklonsko protitelo. Zdravilo se je najprej izkazalo za učinkovito pri zdravljenju napredovalega raka dojke s prekomerno izraženimi receptorji HER2. Zdravljenje s trastuzumabom je učinkovito in zato indicirano pri bolnicah, katerih tumorji imajo izražen HER2 in so po metodi IHC 3+ ali po metodi FISH pozitivni. Če je tumor pozitiven po metodi IHC2+, je treba opraviti še testiranje po FISH.

Vezava trastuzumaba na receptor HER2 zavre znotrajcelične signalne poti, ki so pomembne za celično rast, razmnoževanje in tvorbo oddaljenih zasevkov. Trastuzumab v monoterapiji in še bolj v kombinaciji s citostatiki značilno podaljša preživetje bolnic z razsejanim HER2-pozitivnim rakom dojke in bolezen zazdravi. Žal pa je metastatski rak dojke danes še vedno neozdravljiva

bolezen (1). Poleg trastuzumaba, ki je selektivno usmerjen na receptor HER2, prihajajo nova tarčna zdravila, ki so, glede na izsledke že opravljenih kliničnih raziskav, učinkovita za zdravljenje HER2-pozitivnega raka dojke. Eno takšnih je lapatinib, majhna molekula, ki zavira tako receptor HER1 kot HER2 (1, 2).

## Dopolnilno zdravljenje s trastuzumabom, kaj vemo in česa še ne vemo

Velika učinkovitost trastuzumaba za zdravljenje razsejane bolezni je vodila raziskovalce k nadaljnjim raziskavam, to je k uporabi zdravila za dopolnilno zdravljenje raka dojke.

Opravljenih je bilo pet velikih kliničnih raziskav, v katerih je bil trastuzumab uporabljen za dopolnilno zdravljenje raka dojke. Prvi izsledki njegove učinkovitosti so bili prikazani na srečanju Ameriškega združenja za klinično onkologijo ASCO maja 2005. Predstavljeni so bili rezultati dveh ameriških raziskav (NSABP-B31 in NCCTG) in rezultati mednarodne raziskave HERA (3, 4). Vanje je bilo vključenih prek 8000 bolnic, rezultati pa so nesporno dokazali, da dodatek trastuzumaba k citostatskemu zdravljenju poveča možnosti za ozdravitev bolnic z operabilnim HER2-pozitivnim rakom dojke. Po enoletnem sledenju tako zdravljenih bolnic so ugotavljali za približno polovico manj ponovitev bolezni. Še v istem letu so bili objavljeni tudi rezultati kliničnih raziskav BCIRG 006 in FinHER (5, 6). Tudi ti dve sta po kratki srednji opazovalni dobi okoli dveh let potrdili značilno, približno polovično zmanjšanje tveganja razsoja bolezni pri bolnicah, ki so poleg kemoterapije še leto dni (5) ali samo slabe tri mesece (6) prejemale še trastuzumab. Shema zdravljenja je bila pri vsaki od navedenih raziskav nekoliko drugačna. Vsem pa je bila skupna zahteva, da ima bolnica operativno odstranjen HER2-pozitiven tumor. Med vključitvenimi merili je bil tudi normalen LVEF in odsotnost pomembnih kardioloških obolenj. Vse bolnice so pred trastuzumabom ali ob njem prejemale tudi kemoterapijo.

V klinično raziskavo HERA je bilo vključenih 3387 bolnic. Prejele so vsaj štiri cikle dopolnilne ali predoperativne kemoterapije. Odločitev o vrsti kemoterapije je bila prepuščena centru, kjer se je izvajalo zdravljenje. Večina (68 %) bolnic je bila zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala antracikline, 26 % bolnic je bilo zdravljenih z antraciklini in taksani, druge po shemi CMF. V raziskavo so bile vključene bolnice s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami in tudi z negativnimi pazdušnimi bezgavkami, če je bil njihov tumor večji od enega centimetra. Po končani kemoterapiji so nadaljevale zdravljenje s trastuzumabom, ki so ga prejemale v obliki intravenske

infuzije vsake tri tedne eno ali dve leti. Prva analiza je bila opravljena po srednjem času opazovanja 12 mesecev, druga po 24 mesecih. V zdravljeni skupini so ugotavljali statistično pomembno boljše preživetje brez znamenj bolezni (DFS) s HR 0,63 ( $p < 0,0001$ ). Po 24 mesecih opazovanja je bilo potrjeno tudi že značilno izboljšanje celokupnega preživetja bolnic na trastuzumabu (OS), HR 0,61 ( $p < 0,0051$ ). Med neželenimi učinki so opažali že znani kardiotoksični učinek zdravila. V skupini, zdravljeni s trastuzumabom, je bilo značilno več bolnic z novo nastalim srčnim popuščanjem ali znižanjem LVEF kot v skupini brez trastuzumaba (4, 7).

V združeno analizo dveh ameriških raziskav (NSABP-B31 in NCCTG) je bilo vključenih 3351 bolnic. V obeh raziskavah so bile bolnice po operaciji zdravljene z dopolnilno kemoterapijo z antraciklini in taksani. Med zdravljenjem s taksani so pričele tudi zdravljenje s trastuzumabom, ki so ga prejemale enkrat tedensko oz. vsake tri tedne. V raziskavo so bile vključene bolnice s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami. Če so imele pazdušne bezgavke negativne, je moral biti tumor večji od dveh centimetrov ali pa večji od enega centimetra in hormonsko neodvisen. Po srednjem času opazovanja 24 mesecev so v s trastuzumabom zdravljeni skupini ugotavljali statistično pomembno boljši DFS s HR 0,48 ( $p < 0,0001$ ), pa tudi boljši OS (HR 0,67;  $p = 0,015$ ). Med neželenimi učinki so ugotavljali statistično pomembno večjo kardiotoksičnost v zdravljeni skupini (3).

Podobno shemo dopolnilnega citostatskega zdravljenja, to je kombinacijo antraciklinov in taksanov, sta imeli tudi roki v klinični raziskavi, imenovani BCIRG 006. Bolnice v tretji roki te raziskave pa antraciklinov niso prejemale, namesto njih so prejemale karboplatin. V vsako od rok je bilo vključenih prek 1000 bolnic. V tej raziskavi so sodelovale tudi bolnice in raziskovalci Onkološkega inštituta v Ljubljani. Bolnice so trastuzumab pričele jemati sočasno s taksani in so z njim nadaljevale eno leto. Med zdravljenjem s kemoterapijo so trastuzumab prejemale enkrat tedensko, pozneje vsake tri tedne. V raziskavo so bile vključene bolnice s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami. Če so bile bezgavke negativne, je moral biti tumor večji od dveh centimetrov ali hormonsko neodvisen ali visoke stopnje malignosti ali pa je morala biti bolnica mlajša od 35 let. Po srednji opazovalni dobi 23 mesecev so ugotavljali pomembno boljši DFS v obeh skupinah, ki so bile zdravljene s trastuzumabom. HR za skupino, zdravljeno z antraciklini, znaša 0,49 ( $p < 0,0001$ ), za skupino s karboplatinom pa 0,61 ( $p = 0,0002$ ). Podatkov za OS še ni. Zanimivi so izsledki kardiotoksičnih neželenih učinkov, ki so pokazali značilno povečanje kardiotoksičnosti ob dodatku trastuzumaba po predhodni antraciklinski kemoterapevtski shemi, ne pa tudi kemoterapiji brez antraciklinov (5). Ob tem pa je treba povedati, da je bila na splošno kemoterapija z antraciklini uspešnejša od kemoterapije brez antraciklinov, in to pri podskupini bolnic, ki imajo poleg HER2 izražen še molekularni označevalec imenovan topo II. Takih je bilo 35 % bolnic. Pri preostalih bolnicah, ki niso imele izraženega topo II, je bila enako učinkovita kemoterapija z antraciklini kot brez njih, vendar slednja ni bila kardiotoksična. Določanje topo II bo, če

bodo to potrdile še druge raziskave, pomembno vplivalo na izbor bolnic, ki ne potrebujejo zdravljenja z antraciklini, in tako zmanjšalo tveganje za kardiotoksičnost.

Nekoliko drugačna od prej navedenih je finska raziskava Fin-HER. Bolnice so prejele le devet tedenskih infuzij trastuzumaba v kombinaciji s taksani ali vinorelbinom, sledilo je zdravljenje z antraciklini. V raziskavo so bile vključene bolnice s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami ali z negativnimi bezgavkami, če je bil tumor večji od dveh centimetrov in je imel negativne progesteronske receptorje. Čeprav so bolnice prejemale trastuzumab le dobra dva meseca in so prejele majhen celokupni odmerek trastuzumaba, so po srednji dobi opazovanja 36 mesecev v zdravljeni skupini ugotavljali statistično pomembno boljše preživetje brez relapsa (HR 0,42;  $p = 0,01$ ), OS pa se je približalo meji statistične pomembnosti ( $p = 0,07$ ). Glede na majhen odmerek trastuzumaba, ki so ga bolnice prejele, ni presenetljivo, da večje kardiotoksičnosti niso opažali (6).

**Tabela 1.** Učinkovitost trastuzumaba pri dopolnilnem zdravljenju raka dojke.

<b>1) NSABP B31/NCCTG 9831</b>		
DDFS	HR = 0,47	2p = 8 X 10 <sup>-10</sup>
OS	HR = 0,67	2p = 0,015
<b>2) HERA</b>		
DDFS	HR = 0,63	p < 0,0001
OS	HR = 0,62	p < 0,0051
<b>3) BCIRG 006</b>		
AC → TH		
DDFS	HR = 0,49	p < 0,0001
OS	ND	
TCH		
DDFS	HR = 0,61	p < 0,0001
OS	ND	
<b>4) Fin-HER</b>		
RFS	HR = 0,42	p = 0,01
<b>OS</b>	HR = 0,41	p = 0,07

DDFS – preživetje brez oddaljenih zasevkov

OS – celokupno preživetje

RFS – preživetje brez relapsa

V vseh navedenih raziskavah kot najpomembnejši neželeni učinek zdravljenja opisujejo kardiotoksičnost. Že iz raziskav, opravljenih pri bolnicah z razsejano boleznijo, je znano, da je kombinacija antraciklinov in trastuzumaba, čeprav zelo učinkovita, močno kardiotoksična. Zato je sočasna aplikacija obeh zdravil nedopustna. Ločena analiza kardiotoksičnih učinkov je bila opravljena pri 837 bolnicah, vključenih v klinično raziskavo NSABP-B31. Ugotovili so, da je tveganje za razvoj kardiotoksičnosti odvisno od starosti bolnice ob uvedbi trastuzumaba in od funkcijske zmogljivosti srca, merjene z iztisnim deležem levega prekata (LVEF) pred zdravljenjem. Pomembno več neželenih učinkov lahko pričakujemo pri bolnicah, starejših od 50 let, in pri tistih s slabšo izhodno vrednostjo LVEF. Bolnice s kakršno koli okvaro srca ali z oslabiljenim delovanjem srca v raziskavo sploh niso bile vključene (tabela 2).

Drugi neželeni učinki so ob zdravljenju s trastuzumabom zelo redki. Opisujejo še preobčutljivost za trastuzumab in intersticijski pnevmonitis. Slednji se pojavlja pri 0,2 % bolnic (2, 8, 9).

**Tabela 2.** Verjetnost za razvoj okvare srca ob zdravljenju s trastuzumabom glede na bolnično starost in delovanje srca, po zdravljenju z antracikline vsebujočo kemoterapijo.

	Starost (leta)		
		< 50	≥ 50
LVEF (%)	50–54	3/48 (6,3 %)	9/47 (19,1 %)
po AC (7)	55–64	5/229 (2,2 %)	10/194 (5,2 %)
	65+	1/160 (0,6 %)	2/159 (1,3 %)

p (starost) = 0,04, p (LVEF) < 0,0001

Zanimive podatke o relativni dobiti dopolnilnega zdravljenja s trastuzumabom je predstavil Gelber na simpoziju o raku dojke v San Antoniu leta 2005. Pri tem se je opiral na podatke iz klinične raziskave HERA. Pokazal je, da je po srednji opazovalni dobi 1 leto relativno tveganje za ponovitev bolezni odvisna od hormonske odvisnosti tumorja in od anatomske razširjenosti bolezni. Relativna tveganja ponovitve bolezni ostajajo ob tem, ko bolnice prejmejo dopolnilno kemoterapijo, razmeroma velika pri hormonsko neodvisnih tumorjih in kadar so prizadete pazdušne bezgavke, te bolnice imajo tudi večjo pričakovano absolutno dobrobit od zdravljenja s trastuzumabom (tabela 3) (10).

**Tabela 3.** Relativna in absolutna dobrobit dopolnilnega zdravljenja s trastuzumabom glede na hormonsko odvisnost tumorja in anatomsko razširjenost bolezni.

	Relativno tveganje za ponovitev* – iz raziskave HERA (ustna predstavitev: Gelber; SABCs 2005)		Ocena absolutne dobiti zdravljenja**	
	ER in PR neg.	ER in/ali PR poz.	ER in PR neg.	ER in/ali PR poz.
N ≥ 4	33 %	33 %	16 %	16 %
N1–3	25 %	12 %	12 %	6 %
N0	18 %	10 %	9 %	5 %

\*po srednji opazovani dobi 1 leto

\*\*ocena 50 % zmanjšanja tveganja za ponovitev bolezni temelji na podatkih zgoraj navedenih raziskav (2, 3, 4, 5) s srednjo opazovalno dobo od 1 do 3 let, ki so pokazale relativno zmanjšanje tveganja za 40–50 %

### Trenutno priporočeno dopolnilno zdravljenje s trastuzumabom

Splošno sprejetih priporočil za uporabo trastuzumaba za dopolnilno zdravljenje raka dojke še ni. Vzrokov za to je več: navedene klinične raziskave imajo kratek srednji čas opazovanja, zdravilo je bilo uporabljeno v različnih shemah, raziskave so imele različna vključitvena merila, različen je bil skupni čas zdravljenja s trastuzumabom, pozni neželeni učinki zdravljenja so še slabo opredeljeni. Še vedno ne vemo, ali zdravljenje s trastuzumabom res koristi vsem HER2-pozitivnim bolnicam. Prav gotovo je korist velika pri pravih HER2-pozitivnih rakih dojke, ki so hormonsko neodvisni, in pri anatomsko večjih rakih, kakšna pa je absolutna dobrobit pri majhnih hormonsko odvisnih rakih, ostaja odprto vprašanje. Vedeti moramo, da neželeni učinek kardiotoksičnosti lahko življenjsko ogrozi predvsem starejše bolnice in morebiti izniči dobrobit zdravljenja. Ne

vemo še, kakšen je optimalni čas začetka in trajanje zdravljenja s trastuzumabom. Je to ob kemoterapiji ali takoj za njo, ali naj zdravljenje traja eno leto, dve leti ali samo nekaj mesecev? Na ta vprašanja nam bo dalo odgovor daljše opazovanje bolnic, vključenih v zgoraj prikazanih pet velikih kliničnih raziskav.

Kmalu po objavi rezultatov na ASCO 2005 smo trastuzumab za dopolnilno zdravljenje raka dojke začeli uporabljati tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Glede na to, da splošno sprejetih smernic še ni, smo se pri izboru bolnic za zdravljenje opirali na zgoraj navedene mednarodne klinične raziskave. Na podlagi tega smo v timu za sistemsko zdravljenje raka dojke oblikovali izhodišča za dopolnilno zdravljenje bolnic z rakom dojke s trastuzumabom na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Naša izhodišča so trenutno naslednja:

1. Zdravljenje s trastuzumabom načeloma priporočamo vsem HER2-pozitivnim bolnicam z rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami ter bolnicam z negativnimi bezgavkami, če je tumor hormonsko neodvisen in večji od 1 cm ali hormonsko odvisen in večji od 2 cm.
2. Dobrobiti in tveganja zdravljenja s trastuzumabom je treba pretehtati individualno, za vsako bolnico posebej, glede na anatomske stadij bolezni, hormonski status tumorja, starost in funkcijo srca.
3. Zdravljenje s trastuzumabom mora indicirati in voditi izkušen specialist internist, usmerjen v onkologijo ali specialist internistične onkologije.
4. Zdravljenje s trastuzumabom mora temeljiti na HER2-statusu tumorja, ki ga določajo v laboratoriju z izkušnjami za določanje HER2 po metodah IHC in FISH. V laboratoriju se mora izvajati redna kontrola kakovosti laboratorijskega dela.
5. Trenutno priporočeno trajanje zdravljenja s trastuzumabom je eno leto.
6. Med zdravljenjem s trastuzumabom je treba skrbno spremljati srčno funkcijo z anamnezo, kliničnim pregledom in merjenjem LVEF (izotopna ventrikulografija ali UZ srca). Če je bolnica asimptomatska, priporočamo merjenje LVEF pred začetkom zdravljenja s trastuzumabom, po 6 mesecih in po 12 mesecih. Če se pojavijo simptomi srčnega popuščanja, je treba preiskavo opraviti takoj.

Trastuzumab, inhibitor receptorja HER2, je brez dvoma zelo učinkovito zdravilo za zdravljenje izbrane skupine bolnic s HER2-pozitivnim rakom dojke. Njegovo mesto v dopolnilnem zdravljenju je še slabo opredeljeno, zato tudi še ni splošno sprejetih smernic za njegovo uporabo. Odprta ostajajo mnoga vprašanja: kakšen je optimalni čas dopolnilnega zdravljenja, katera je optimalna citostatska kombinacija in kdaj je potrebno zdravljenje z antraciklini, katera je tista skupina bolnic, ki lahko od zdravljenja pričakuje največjo korist, kako zmanjšati kardiotoksične neželene učinke zdravila, kateri so pozni neželeni učinki. Na ta vprašanja nam bo vsaj delno odgovorilo daljše opazovanje bolnic, vključenih v velike klinične raziskave, in skrbno spremljanje bolnic, ki prejemajo trastuzumab v naši vsakodnevni klinični praksi. Samo skrben nadzor in s strani izkušenega zdravnika vodeno zdravljenje s trastuzumabom bo zagotovilo vsaki bolnici največjo možno

dobrobit takšnega zdravljenja, vsem nam in prihodnjim bolnicam pa omogočilo uspešnejšo uporabo tako tega kot tudi drugih tarčnih zdravil za raka. V razvoju so nova tarčna zdravila. Med njimi za zdravljenje HER2-pozitivnega raka dojke največ obeta lapatinib, inhibitor receptorjev HER1 in HER2. Kakšno bo mesto tega zdravila in še desetih novih tarčnih zdravil v preizkušanju, ne vemo zanesljivo. Vemo pa, da je tarčno zdravilo trastuzumab prav pri raku dojke prvič potrdilo, da je tarčno zdravljenje veliko uspešnejše od empiričnega citostatskega, zlasti če ga uporabimo zgodaj v razvoju bolezni v dopolnilnem sistemskem zdravljenju, in da je tarčno zdravljenje tisto, ki bo, pravilno izbrano in vodeno, v prihodnosti izboljšalo možnosti ozdravitve in zazdravitve številnim bolnicam z rakom dojke.

### Viri

1. Marty M, Cignetti 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* 23: 4265–4274.
2. Winer EP, Piccart-Gebhart MJ, Hope S, et al. Management of HER2-positive breast cancer. *ASCO 2006 Educational book*: 3–14.
3. 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.
4. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1659–1672.
5. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. 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 her2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res and Treat*. 2005; 94 (suppl 1): S5.
6. 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.
7. Smith IE, on behalf of HERA. ASCO 2006: Clinical Science Symposium.
8. Romond EH. Joint analysis of NSABP-B-31 and NCCTG-N9831 (ustna predstavitev); *ASCO 2005*.
9. 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.
10. The HERA Study team: Trastuzumab (herceptin) following adjuvant chemotherapy (C+) significantly improves disease-free survival (DFS) in early breast cancer (BC) with HER2 overexpression: The HERA trial. *Breast Cancer Res and Treat*. 2005; 94 (suppl 1): S9.