

Nowe możliwości leczenia uogólnionego raka piersi

New possibilities of therapy for advanced, metastatic breast cancer

lek. Małgorzata Kuc-Rajca, lek. Anna Walaszkowska-Czyż

*Klinika Onkologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,
Europejskie Centrum Zdrowia Otwock*

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski

STRESZCZENIE

Mimo udoskonalania metod badań przesiewowych, wczesnego wykrywania raka piersi i nowych terapii rokowanie w raku piersi pozostaje złe. Zaawansowany, uogólniony rak piersi jest chorobą przewlekłą, nieuleczalną. Podstawową metodą leczenia systemowego nowotworów dodatnich receptorowo jest hormonoterapia. Do niedawna w przypadku oporności metodą z wyboru pozostawała chemioterapia, obecnie możliwe jest zastosowanie skojarzenia leczenia hormonalnego z leczeniem celowanym ewerolimusem – inhibitorem mTOR. W rakach z nadekspresją receptora HER2 rokowanie pacjentek zmieniło wprowadzenie do leczenia trastuzumabu. Mimo dostępności wielu metod leczenia nadal poszukuje się nowych, które poprawią wyniki leczenia.

SŁOWA KLUCZOWE: rak piersi, inhibitor mTOR, ewerolimus, trastuzumab, pertuzumab

ABSTRACT

Despite improving screening methods, diagnosis of early breast cancers, new therapies the prognosis in breast cancer remains poor. Advanced, metastatic breast cancer is an incurable, persistent disease. Hormonotherapy is the main treatment of receptor positive breast cancer patients. Till now in case of hormone resistant disease chemotherapy was the only choice nowadays there is possibility to use combination of endocrine and targeted therapy, the mTOR inhibitor everolimus. In HER2 receptor positive breast cancer therapy with trasuzumab improved treatment results. Despite many new treatment methods there is still need for new therapies which could improve the patients outcome.

KEY WORDS: breast cancer, mTOR inhibitor, everolimus, trastuzumab, pertuzumab

WSTĘP

Mimo udoskonalania metod badań przesiewowych, wczesnego wykrywania raka piersi i wprowadzenia nowych terapii do leczenia uzupełniającego u ponad połowy chorych dochodzi do nawrotu choroby, a połowa chorych umiera.

W przypadku zaawansowanej, przerzutowej choroby rokowanie pozostaje złe. Mediana przeżycia chorych na uogólnionego raka piersi wynosi obecnie 2–3 lata, tylko 2% chorych przeżywa dłużej niż 10 lat. W przypadku nowotworów z nadekspresją receptora HER2 wprowadzenie leków blokujących HER2 spowodowało poprawę wyników leczenia i wydłużenie przeżyć. W sytuacji najczęściej występujących raków z ekspresją receptorów ER przeżycie całkowite od 20 lat się nie zmienia [1–3]. W przypadku choroby we wczesnym stadium zaawansowania istnieją szczegółowe wytyczne dotyczące leczenia, natomiast nie ma określonych standardów leczenia rozsialego raka piersi [4]. Wyniki leczenia chorych pozostają niezadowolające.

NOWE LEKI STOSOWANE W LECZENIU RAKA PIERSI Z NADEKSPRESJĄ RECEPTORA HER2

Rak piersi z nadekspresją lub amplifikacją receptora HER2 (ludzki naskórkowy czynnik wzrostu, *human epidermal growth factor*) stanowi ok. 20% wszystkich rozpoznań. HER2 jest czynnikiem prognostycznym pogarszającym rokowanie i czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leki wpływające na ten receptor [6, 7]. Do tej pory jedynym takim lekiem o udowodnionej skuteczności był trastuzumab, czyli przeciwciało blokujące zewnętrzną domenę receptora HER2.

T-DM1

Na ostatniej konferencji American Society of Clinical Oncology (ASCO) przedstawiono wyniki badania EMILIA, w którym oceniono skuteczność nowego leku – T-DM1 [8]. Jest to połączenie trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym – pochodną emtansyny. Takie skojarzenie zapewnia lepsze przechodzenie leku cytotoksycznego do komórek z nadekspresją receptora HER2, tym samym zmniejsza uszkodzenie prawidłowych komórek. W badaniu porównano skuteczność T-DM1 ze skutecznością leczenia kapecytabiną i lapatynibem pacjentek z zaawansowanym, HER2-dodatnim rakiem piersi, u których doszło do progresji po leczeniu trastuzumabem i taksanami. T-DM1 był podawany dożylnie, co 21 dni, w dawce 3,6 mg/kg m.c. Badaniem objęto 978 pacjentek. Wyniki badania wskazują na poprawę pod względem czasu do progresji (PFS, *progression free survival*) na korzyść

T-DM1 (9,6 vs 6,4 miesiąca; HR = 0,650; $p < 0,0001$) oraz odsetka odpowiedzi (44% vs 31%; $p = 0,0002$). W ramieniu z T-DM1 zaobserwowano również istotnie statystycznie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego z 25,1 do 30,9 miesiąca (HR = 0,68; 95% CI: 0,55–0,85; $p < 0,001$). Zysk był niezależny od linii, w jakiej stosowano terapię, efekt był również widoczny u pacjentek, które otrzymywały trastuzumab mniej niż 6 miesięcy wcześniej w leczeniu uzupełniającym czy neoadiuwantowym. Leczenie T-DM1 było dobrze tolerowane i nie odnotowano nietypowych powikłań. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z T-DM1 była małopłytkowość (CTC G3/4 u 12,9% pacjentek) oraz podwyższenie aktywności aminotransferaz (7,1%). Kardiotoksyczność związana z T-DM1 nie była nasiloną. 97,1% pacjentek w grupie z T-DM1 oraz 93% w grupie z lapatynibem i kapecytabiną miało zachowaną frakcję wyrzutową lewej komory (EF) na poziomie 45% i więcej. Tylko odpowiednio u 1,7% i 1,6% zaobserwowano spadek EF poniżej 50%.

Toksyczność w ramieniu z lapatynibem i kapecytabiną była typowa i obejmowała zwiększoną częstość występowania biegunek, nudności i wymiotów oraz zespołu ręka–stopa.

Pertuzumab

Pertuzumab to ludzkie przeciwciało wiążące się z zewnętrzną domeną receptora HER2, przez co blokuje dimeryzację receptorów i ich aktywację. Ze względu na różne miejsca wiązania pertuzumabu i trastuzumabu łączne podawanie leków nie znosi ich wzajemnego działania, ale je wzmacnia.

W badaniu II fazy u 66 pacjentek z ekspresją receptora HER2, z uogólnionym rakiem piersi, u których doszło do progresji choroby w trakcie podawania trastuzumabu, oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dołączenia do leczenia pertuzumabu [9]. Obiektywną odpowiedź uzyskano u 24% pacjentek. Całkowitą odpowiedź stwierdzono u 8%, częściową u 17%, stabilizację choroby trwającą powyżej 6 miesięcy u 26%. Czas wolny od progresji choroby wynosił 5,5 miesiąca. Tolerancja leczenia była dobra. Większość działań niepożądanych miała niewielkie nasilenie. Do powikłań w stopniach 3. i 4. należały: biegunka (u 4% chorych), wysypka (u 2%) i zmęczenie (u 2%). Wpływ kardiotoksyczny był niewielki.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy o akronimie CLEOPATRA oceniono skuteczność dwóch inhibitorów receptora HER2 podawanych jednocześnie w I linii rozsialego raka piersi HER2-dodatniego [10]. W ramieniu kontrolnym pacjentki otrzymywały trastuzumab z docetakselem i placebo, w ramieniu badanym dołączono pertuzumab. Do badania włączono 808 pacjentek.

Podwójna blokada receptora HER2 wiązała się z wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby z 12,4 miesiąca do 18,5 miesiąca (HR = 0,62; 95% CI: 0,51–0,75; $p < 0,001$). Analiza pośrednia oceniająca przeżycie całkowite pokazuje trend w kierunku jego wydłużenia w grupie otrzymującej pertuzumab.

NOWE LEKI W LECZENIU RAKA PIERSI Z DODATNIMI RECEPTORAMI STEROIDOWYMI

U pacjentek z rakiem piersi zawierającym receptory dla estrogenów i progesteronu terapia hormonalna jest podstawową metodą leczenia uzupełniającego, leczenia neoadiuwantowego i w większości sytuacji leczenia choroby uogólnionej. Mimo często dobrej początkowej odpowiedzi na leczenie dochodzi do progresji choroby. Można wtedy zastosować inny lek hormonalny niedający krzyżowej oporności ze stosowanym poprzednio lub włączyć chemioterapię. Niezaprzeczalną wartością leczenia hormonalnego jest stosunkowo mała toksyczność i dobra tolerancja.

W badaniach nad lekami hormonalnymi zauważono, że mechanizm oporności może wynikać ze zmian w wewnątrzkomórkowym przewodzeniu sygnałów na szlaku PI3K–mTOR. Jak się okazało, szlak mTOR i droga przekazywania sygnału przez receptor estrogenowy są ze sobą ściśle powiązane. Pobudzenie na szlaku mTOR jest niezbędne do niezależnej od liganda aktywacji receptora estrogenowego.

Próby przełamania oporności na leczenie hormonalne doprowadziły do odkrycia nowej grupy leków o potencjalnej skuteczności w raku piersi.

Ewerolimus

Ewerolimus to makrolid zwany rapamycyną lub sirolimusem. Wytwarzany jest przez bakterie *Streptomyces hygroscopicus*. Jest on inhibitorem kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin*), która bierze udział w przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych. Ewerolimus wykazuje aktywność antyproliferacyjną i antyangiogenną.

W lutym 2012 r. na łamach „The New England Journal of Medicine” opublikowano wyniki randomizowanego badania III fazy o akronimie BOLERO-2, porównującego skuteczność ewerolimusu (10 mg/24 h) w skojarzeniu z eksemestanem (25 mg/24 h) ze skutecznością monoterapii eksemestanem [11]. Do badania włączono 724 pacjentki z hormonododatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby w trakcie leczenia niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Skojarzone lecze-

nie wiązało się z wydłużeniem czasu wolnego od progresji z 2,8 miesiąca do 6,9 miesiąca (HR = 0,43; 95% CI: 0,35–0,45; $p < 0,001$) przy ocenie odpowiedzi radiologicznej przeprowadzonej w ośrodku lokalnym. Gdy oceny dokonywano centralnie, różnice wynosiły 4,1 miesiąca vs 10,6 miesiąca (HR = 0,36; 95% CI: 0,27–0,47; $p < 0,001$). Obiektywną odpowiedź uzyskano u 9,5% otrzymujących leczenie skojarzone i 0,4% leczonych w ramieniu placebo i eksemestanu; wartości były zbliżone zarówno przy ocenie w ośrodku badającym, jak i w ocenie sponsora badania. Nadal oczekujemy na wyniki dotyczące przeżycia całkowitego.

Skojarzone leczenie związane było z większą liczbą zdarzeń niepożądanych, które były typowe dla leczenia inhibitorami mTOR. Do najczęstszych powikłań występujących w stopniach 3. i 4. należały: zapalenie śluzówek jamy ustnej (8% dla leczenia skojarzonego i 1% dla leczenia eksemestanem), niedokrwistość (odpowiednio 6% i $< 1\%$), duszność (4% i 1%), hiperglikemia (4% i $< 1\%$), zmęczenie (4% i 1%) i zapalenie płuc (3% i 0%). Zwraca uwagę duży odsetek pacjentek kończących przedwcześnie udział w badaniu. W ramieniu z leczeniem skojarzonym w związku z toksycznością zakończyło je u 19% pacjentek (w porównaniu z 4%), a ze względu na wycofanie zgody u 5% (w porównaniu z 2%).

Mimo że dołączenie leczenia celowanego do hormonoterapii wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby, to zysk ten osiągnięto kosztem zwiększonej toksyczności leczenia. Nadal nieznanym jest wpływ skojarzonego leczenia na przeżycie pacjentek.

Na podstawie tego badania ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem został zarejestrowany zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie do leczenia zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, po nieskutecznym leczeniu niesteroidowymi inhibitorami aromatazy.

WNIOSKI

Mimo stałej poprawy w rozpoznawaniu i leczeniu uzupełniającym raka piersi, nadal pozostaje on jednym z głównych nowotworów odpowiadających za przedwczesne zgony kobiet. W erze leczenia ukierunkowanego molekularnie otwiera się nowy wachlarz terapii. Poznanie skomplikowanych mechanizmów i wzajemnych zależności umożliwi odkrywanie nowych leków, które realnie zmieniają rokowanie pacjentów. W związku z tym, że większość pacjentek doświadczy nawrotu choroby i w przyszłości będzie wielokrotnie wymagała leczenia, najważniejszym elementem terapii jest utrzymanie możliwie dobrej jakości życia i zwalczanie objawów choroby.

Piśmiennictwo

1. Largillier R., Ferrero J.M., Doyen J. et al.: Prognostic factors in 1038 women with metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 2012-9.
2. Andre F., Slimane K., Bachelot T. et al.: Breast cancer with Synchronous metastases: trends in survival during a 14-Year Period. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3302-8.
3. Sundquist M., Eriksson Z., Tejler G. et al.: Trends in survival in metastatic breast cancer. *Eur. J. Cancer* 2010; 8(3): 191 (abstract 453).
4. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. et al.: Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (8): 1736-47.
5. Harris L., Fritsche H., Mennel R. et al.: American Society of clinical oncology 2007 update of recommendations for the use the tumor markers in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(33): 5287-312.
6. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G.: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.
7. Dawood S., Broglio K., Buzdar A.U.: Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 92-8.
8. Verma S., Miles D., Gianni L. et al.: Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 5: 1-9.
9. Baselga J., Gelman K.A., Verma S. et al.: Phase II of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J. Clin. Oncol.* 2012; 28(7): 1138-44.
10. Baselga J., Cortés J., Kim S. et al.: Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 8: 1-11.
11. Verma S., Miles D., Gianni L. et al.: Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1783-91.

Adres do korespondencji:

lek. Małgorzata Kuc-Rajca
Klinika Onkologii i Chirurgii Onkologicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Europejskie Centrum Zdrowia Otwock
Szpital im. Fryderyka Chopina
ul. Borowa 18/18, 05-400 Otwock
tel.: (22) 710-30-27
e-mail: malgorzata.kuc-rajca@ecz-otwock.pl