

Zkušenosti s léčbou pokročilého HER2 pozitivního karcinomu prsu ve FN Motol

Petra Pokorná

Onkologická klinika FN Motol, Praha

V léčbě karcinomu prsu dochází v posledních letech k významným pokrokům, které vedou ke zlepšení prognózy pacientek a k prodloužení jejich celkového přežití. U selektované skupiny pacientek s metastazujícím HER2 pozitivním karcinomem prsu byly do praxe zařazeny dva nové preparáty, a to pertuzumab (v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií) a konjugát protilátky a cytostatika – trastuzumab emtansin. Dosavadní zkušenosti z klinické praxe potvrdily bezpečnost obou preparátů i profit pro pacientky.

Klíčová slova: pokročilý HER2 pozitivní karcinom prsu, pertuzumab, trastuzumab emtansin.

Experience in the treatment of advanced HER2 positive breast tumor in University Hospital in Motol

A treatment of breast cancer is undergoing important advances for last years, which lead to improvement of the prognosis and to extension their overall survival. Two new drugs (pertuzumab and trastuzumab emtansin) have been classified into a practice for patients with advanced HER2 positive breast tumor. Experiences from the clinical practice confirmed the safety of both preparations and the profit for the patients.

Key words: advanced HER2 positive breast tumor, pertuzumab, trastuzumab emtansin.

Úvod

Je obecně známo, že pacientky s HER2 pozitivním karcinomem prsu profitují z cílené léčby anti-HER2 preparáty, která jim výrazně prodlužuje medián přežití.

Cílem tohoto sdělení je podělit se o zkušenosti z klinické praxe s aplikací nových preparátů u pacientek s lokálně pokročilým či metastazujícím HER2 pozitivním karcinomem prsu. Od ledna 2015 do března 2016 na našem pracovišti zahájilo kombinovanou terapii s pertuzumabem devět pacientek a terapii trastuzumab emtansin (TDM-1) 14 pacientů.

Pertuzumab

Terapie pertuzumabem je určena pro nepředléčené pacientky s generalizovaným či lokálně pokročilým rekurentním karcinomem prsu v dobrém výkonnostním stavu. Zároveň

musí být splněna podmínka normální ejekční frakce levé komory (dle echokardiografie více než 50 %). Podmínka aplikace kombinace s docetaxelem již nemusí být dodržena, a to díky dohodě České onkologické společnosti ČLS JEP s VZP ČR (1). Možná je také záměna docetaxelu za paclitaxel při intoleranci stávající terapie.

První dávka pertuzumabu je stanovena na 840 mg intravenózně a je podávána po dobu 60 minut. Každá další aplikace trvá 30 minut a absolutní dávka pertuzumabu je 420 mg. Dávka trastuzumabu je podávána v iniciálním podání 8 mg/kg intravenózně po dobu 90 minut a každá další dávka trastuzumabu je 6 mg/kg po dobu 30 minut. Docetaxel se při prvním cyklu podává v dávce 75 mg/m² a při dobré toleranci je každá další dávka navýšena na 100 mg/m². Docetaxel se vždy aplikuje jako poslední v řadě. Pokud dochází ke konverzi z docetaxelu na pa-

clitaxel, pak dávka paclitaxelu u třítydenního režimu je 175 mg/m² a u týdenních aplikací se podává 80 mg/m².

V premedikaci, před zahájením terapie, se na našem pracovišti používá 500–1 000 mg paracetamolu per os a kombinace intravenózně podaného 0,5 mg bisulepinu, 16 mg dexametasonu, 1 mg granisetronu a 20 mg famotidinu.

Do konce března 2016 bylo do našeho souboru zařazeno devět pacientek. V době zahájení anti-HER2 imunochemoterapie byl průměrný věk pacientek 48,5 roku (36–74 let). Při zahájení terapie byly všechny pacientky ve výborném celkovém stavu, měly potvrzenou HER2 pozitivitu, a to IHC 3+ nebo ISH. V souboru jsou čtyři pacientky s lumenálním karcinomem prsu a pět pacientek s nelumenálním karcinomem. Čtyři pacientky jsou bez parenchymatózního postižení (generalizace do skeletu) a pět pacientek má mnohočetné vis-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Petra Pokorná, petra.pokorna@fnmotol.cz

Onkologická klinika FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(3): 142–145

Článek přijat redakcí: 1. 4. 2016

Článek přijat k publikaci: 2. 5. 2016

Tab. 1. Profil nežádoucích účinků u zařazených pacientek

Linie nasazení	Bez toxicity	Anémie G1	Neutropenie G4
I	5	1	4

Tab. 2. Nejlepší dosažená odpověď u pacientek na terapii k 31. 3. 2016

Zhodnocená odpověď	CR	PR	Celkový součet
Počet pacientek	1	3	4

Tab. 3. Profil nežádoucích účinků u zařazených pacientů

Linie nasazení	Bez toxicity	Anémie G1	AST G1	AST G2	Neutropenie G1	Neutropenie G3	Trombocytopenie G2
II	5		1		1	1	
III	2						
IV			1				
V	1	1	1	1			2
Celkový součet	8	1	3	1	1	1	2

Tab. 4. Nejlepší dosažená odpověď u pacientek na terapii k 31. 3. 2016

Zhodnocená odpověď	CR	PR	SD	Celkový součet
Počet pacientek	1	4	1	6

cerární postižení do jater a plic. Již při stanovení diagnózy bylo sedm pacientek ve stadiu IV. U jedné z pacientek došlo k progresi onemocnění po 4 letech od stanovení diagnózy, u druhé k progresi došlo po osmi měsících od stanovení diagnózy.

K 30. březnu 2016 pokračují v terapii tři pacientky z celého souboru. Ze zbývajících šesti pacientek jedna zemřela na progresi onemocnění do CNS, u třech byla prokázána progresie a pokračují další linií terapie (TDM-1). Jedna pacientka terapii ukončila z vlastního rozhodnutí s podepsáním negativního reverzu a jedna pacientka musela terapii ukončit z důvodu generalizované alergické reakce na pertuzumab. Ta nadále pokračuje v kombinaci docetaxel + trastuzumab.

Průměrný počet podaných cyklů pertuzumabu u pacientek, které již terapii ukončily, bylo 13 cyklů (9–20 cyklů). Využili jsme možnost konverze docetaxelu na paclitaxel při intoleranci u třech pacientek, a to s dobrým efektem a bylo tedy možné pokračovat v kombinované imunochemoterapii.

Tím se dostáváme k toxicitě uvedené kombinace imunochemoterapie docetaxel (paclitaxel) + trastuzumab + pertuzumab.

Z uvedeného souboru se vyskytla pouze jedna závažná událost, která vedla k přerušení terapie pertuzumabem, a to byla generalizovaná alergická reakce. U pacientky se vyskytla při pátém cyklu docetaxel + trastuzumab + pertuzumab, kdy se rozvinula – po podání premedikace (uvedené v úvodu článku) a 100 ml pertuzumabu – reakce v podobě zarudnutí v obličeji, otoku sliznice nosu, doprovázená hypotenzí a tachykardií. Pacientka

byla po celou dobu této reakce při vědomí. Stav se postupně upravil po přerušení aplikace a podání 300 mg hydrokortisonu. Dále jsme pokračovali pouze v kombinaci docetaxel + trastuzumab již bez obtíží.

U tří pacientek došlo k vysazení docetaxelu pro intoleranci (muskuloskeletální obtíže, únavu, prosáknutí podkoží celého těla, onycholýza) v průměru po osmém cyklu a u všech tří případů byla před vysazením chemoterapie při restagingu zhodnocena kompletní remise. Po vysazení docetaxelu došlo u všech pacientek ke zlepšení kvality života. Nevlnosti, zvracení ani průjem se nevyskytly jako komplikace u žádné pacientky, u všech se vyskytla alopecie. U čtyř pacientek byla zachycena neutropenie G4 s odkladem dalšího cyklu a s nutností podpory filgrastimem při dalších cyklech. V jednom případě byla zaznamenána anémie G1 bez nutnosti intervence. U žádné pacientky zatím nedošlo ke zhoršení ejekční frakce levé komory. U všech pacientek jsme mohli z důvodu dobré tolerance zkrátit dobu aplikace pertuzumabu na 30 minut.

Lze shrnout, že kombinace pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (event. paclitaxel) je bezpečná terapie s velmi dobrým efektem. Subjektivně nejhůře pacientky vnímaly alopecii, onycholýzu, prosáknutí podkoží (dominantně u docetaxelu) a parestézie (hlavně u paclitaxelu). Po vysazení chemoterapie však došlo ke zlepšení kvality života s trvajícím efektem kombinace pertuzumab + trastuzumab. I při kombinované anti-HER2 terapii dosud nedošlo ke zhoršení kardiotoxicity u žádné z pacientek.

Trastuzumab emtansin

Tato terapie je určena pro pacientky s HER2 pozitivním generalizovaným či lokálně pokroči-

lým inoperabilním karcinomem prsu, které byly předlčeny taxany a trastuzumabem. V rámci indikace podání musí být vstupně naplněna podmínka, že byly pacientky dříve léčeny pro lokálně pokročilý či metastazující onemocnění, nebo mají onemocnění, k jehož relapsu došlo v průběhu adjuvantní léčby nebo do šesti měsíců po jejím skončení.

Ve standardním dávkování se podává TDM-1 intravenózně 3,6 mg/kg a cyklus je třítydenní. První aplikaci podáváme 90 minut a každou další, při dobré toleranci prvního cyklu, je možno zkrátit na 30 minut. Pokud během terapie trastuzumab emtansinem dochází k toxicitě, měli bychom dávku upravit dle doporučení: první snížení dávky na 3 mg/kg, druhé snížení na 2,4 mg/kg. A pokud i přes toto snížení toxicita pokračuje, je nutné léčbu ukončit.

Od ledna 2015 do března 2016 na našem pracovišti zahájilo terapii TDM-1 celkem 13 pacientek a jeden pacient. Průměrný věk při zahájení terapie byl 61 let (36–81 let). Všichni pacienti byli při zahájení terapie ve výborném performance statutu (0–1). Vstupně bylo u všech pacientů přítomné viscerální postižení, všichni měli potvrzenou HER2 pozitivitu a byli předlčeni trastuzumabem. Před zahájením terapie měli dle echokardiografie dobrou ejekční frakci levé komory (tzn. nad 50 % dle echokardiografie).

Z celkového počtu mělo 12 pacientů nádor hormonálně závislý. Tři pacientky měly v první linii použít pertuzumab. U osmi pacientek bylo splněno kritérium užití trastuzumab emtansinu v druhé linii. Užití preparátu do III. až V. linie bylo schváleno revizním lékařem. Z celkového souboru 14 pacientů zprogrezovalo do konce března 2016 celkem osm pacientů, z čehož tři pacienti již zemřeli na progresi základního onemocnění. Ani jeden ze zemřelých nepodstoupil po terapii TDM-1 další onkologickou terapii. Průměrný počet podaných cyklů TDM-1 u pacientek, které již terapii ukončily, bylo 3,9 cyklu (3–8 cyklů).

V celém souboru nebyla zatím zachycena toxicita G4. U jedné pacientky došlo po druhém cyklu k rozvinutí neutropenie G3 a po zajištění filgrastimem pokračuje v zavedené terapii beze změn. Dále jsme zaznamenali trombocytopenii maximálně do G2 u dvou pacientek, anémii G1 v jednom případě, elevaci AST G1 u tří pacientů

a G2 u jedné pacientky. Žádná z těchto toxicit si nevynutila přerušení terapie. Žádný pacient si nestěžoval na nevolnosti a zvracení, nikdo netrpěl průjmem či mukositidou. Dle kontrolních echokardiografií, prováděných během terapie každé tři měsíce, nikdo z pacientů nemusel terapii trastuzumab emtansinem ukončit z důvodu poklesu ejekční frakce levé komory. U všech pacientů jsme mohli kvůli dobré toleranci zkrátit dobu aplikace trastuzumab emtansinu na 30 minut.

Terapie TDM-1 patří mezi velmi dobře tolerovanou terapii. Subjektivně pacienti popisují úlevu po vysazení předešlé terapie taxany a po změně na TDM-1 uvádějí celkové zkvalitnění života. Současně se jedná o bezpečné podání. U žádného pacienta nedošlo k nucené redukci či přerušení terapie z důvodu toxicity. U jedné pacientky byla dle restagingu dokonce zhodnocena kompletní remise (vstupně mnohočetné metastatické postižení jater), která trvá již osm měsíců od prvního přeshetření.

Závěr

Zmíněná moderní cílená terapie u pacientek s pokročilým HER2 pozitivním karcinomem prsu celkově zlepšuje prognózu pacientů a dle dosavadních zkušeností z praxe lze říci, že zachovává dobrou kvalitu života. Z výsledku našeho souboru vyplývá, že je terapie bezpečná a nepůsobí pacientům další vážné komplikace bez ohledu na věk a linii zahájení terapie. I když jsme zaznamenali častější výskyt nežádoucích účinků u pacientek s podávaným TDM-1 v páté linii vyšší výskyt toxicity ale maximálně do G2.

LITERATURA

1. <http://www.linkos.cz/dohody-s-platci-pece/dohoda-ceske-onkologicke-spolecnosti-cls-jep-s-vzp-cr-na-postupu-pri-posuzovani-uhradovych-podminek-u-algoritmu-lecby-her2-pozitivniho-metastazujiciho-karcinomu-prsu/>