

Reziduální nemoc po neoadjuvantní systémové anti HER2 léčbě – studie KATHERINE

Katarína Petráková

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ Brno

Primárním cílem neoadjuvantní systémové léčby je dosažení operability nádoru. Dosažení kompletní patologické remise (pCR) současně slouží i jako prognostický faktor, hlavně u pacientek s agresivním typem nádoru. Pacientky s reziduálním nádorem po neoadjuvantní léčbě mají horší prognózu. Klinická studie KATHERINE prokázala, že pacientky s HER2 pozitivním karcinomem prsu s reziduálním nádorem po neoadjuvantní antiHER2 léčbě, které byly následně léčené T-DM1 měly signifikantně lepší celkové přežití (OS – overall survival) ve srovnání s pacientkami, které pokračovaly v léčbě trastuzumabem. Podle publikovaných výsledků mají pacientky s diskordancí HER2 vyšetřeno v tru-cut biopsii a v reziduálním nádoru horší prognózu. Vliv na prognózu má i přítomnost lymfocytů infiltrujících nádor (TIL – tumour infiltrating lymphocytes) v reziduálním nádoru.

Klíčová slova: neoadjuvantní systémová léčba, reziduální nádor, HER2, T-DM1, TIL, heterogenita nádoru.

Residual disease after neoadjuvant systemic anti-HER2 therapy: the KATHERINE trial

The primary goal of neoadjuvant systemic therapy is to achieve tumour operability. The achievement of pathological complete remission (pCR) also serves as a prognostic factor, particularly in patients with an aggressive type of tumour. Those with a residual tumour following neoadjuvant therapy have a worse prognosis. The KATHERINE clinical trial has shown that patients with HER2-positive breast cancer with a residual tumour after neoadjuvant anti-HER2 therapy who were subsequently treated with T-DM1 had a significantly better overall survival (OS) in comparison with those who continued to receive treatment with trastuzumab. According to the results published, patients with HER2 discordance examined in tru-cut biopsy and in the residual tumour have a worse prognosis. Moreover, the prognosis is also affected by the presence of tumour-infiltrating lymphocytes (TIL) in the residual tumour.

Key words: neoadjuvant systemic therapy, residual tumour, HER2, T-DM1, TIL, tumour heterogeneity.

Úvod

Primárním cílem neoadjuvantní systémové léčby u pacientek s karcinomem prsu je dosáhnout operability primárně neoperabilního nádoru či umožnění menšího rozsahu chirurgického zákroku v axile. Sekundární výhody zahrnují možnost posoudit chemosenzitivitu in vivo a časnou eradikaci mikrometastatického systémového postižení (především u agresivních typů karcinomu prsu, kde předpokládáme paralelní mechanismus metastazování). Další možná výhoda je dosažení pCR s pozitivním ovlivněním dlouhodobé prognózy a lepší dis-

tribuce léčiva do nádorové tkáně při intaktním cévním zásobení. Primární systémová léčba však s sebou nese i svá rizika, jako např. možnost progresu tumoru při léčbě (5 % pacientek), a tedy oddálení nebo znemožnění chirurgického zákroku a u pacientek, které nepodstoupily před zahájením léčby vyšetření sentinelové uzliny, ztrátu prognostické informace.

Podle výsledků metaanalýzy klinických studií CTNeoBC mají pacientky s agresivnějším fenotypem nádoru, jako je TNBC (triple negativní karcinom prsu) a HER2 pozitivní karcinom, při dosažení pCR výrazně lepší prognózu ve

srovnání s pacientkami s lumenálním A nádorem. Pacientky s HR (hormonální receptory) pozitivním onemocněním mají lepší prognózu i v případech, že nedosáhly pCR po neoadjuvantní chemoterapii (1). U některých pacientek však onemocnění relabuje krátce po dosažení pCR. K hlavním rizikovým faktorům relapsu onemocnění patří podle publikovaných klinických studií pozitivita HER2, metastázy v axilárních uzlinách, premenopauzální stav a klinické stadium III B-C (2, 3).

Zlepšení léčebných výsledků u pacientek, které po neoadjuvantní systémové léčbě nedo-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Katarína Petráková, Ph.D., petrakova@mou.cz

Klinika komplexní onkologické péče MOÚ, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(2): 93–95

Článek přijat redakcí: 25. 2. 2020

Článek přijat k publikaci: 15. 3. 2020

Tab. 1. Charakteristika pacientek ve studii KATHERINE

Charakteristika pacientek	Trastuzumab (N = 743)	T-DM1 (N = 743)
Medián věku	49 (23–80)	49 (24–79)
Hormonální receptory negativní (%)	203 (27,3)	209 (28,1)
Hormonální receptory pozitivní (%)	540 (72,7)	543 (71,9)
Předchozí léčba antracykliny (%)	564 (75,9)	579 (77,9)
Neoadjuvantní trastuzumab samotný (%)	596 (80,2)	600 (80,8)
Neoadjuvantní trastuzumab plus pertuzumab (%)	139 (18,7)	133 (17,9)
Trastuzumab plus jiná anti HER2 léčba (%)	8 (1,1)	10 (1,3)

Tab. 2. Nežádoucí účinky ve studii KATHERINE

Nežádoucí účinky stupně ≥ 3 s výskytem více než 1 %	Trastuzumab (N = 720)	T-DM1 (N = 740)
Trombocytopenie (%)	2 (0,3)	42 (5,7)
Hypertenze	9 (1,2)	12 (2,0)
Kožní změny v důsledku radioterapie	7 (1,0)	10 (1,4)
Neutropenie	5 (0,7)	9 (1,2)
Hypokalemie	1 (0,1)	9 (1,2)
Slabost	1 (0,1)	8 (1,1)
Anémie	1 (0,1)	8 (1,1)

sáhly pCR, se stalo cílem mnoha klinických studií. Podle publikovaných výsledků klinické studie CREATE-X mají pacientky s TNBC, které nedosáhly pCR po neoadjuvantní chemoterapii a byly následně léčené adjuvantním capecitabinem, signifikantně lepší 5leté OS (5). Výsledky je však potřeba hodnotit s opatrností s ohledem na to, že do studie byly zařazeny pouze pacientky asijského původu, o kterých je známo, že metabolizují fluoropyrimidiny efektivněji než západní populace.

Klinická studie KATHERINE

Trastuzumab emtansine (T-DM1) je konjugát protilátky proti HER2 receptoru trastsuzumabu a cytostatika emtansinu (DM1). U pacientek s HER2 pozitivním metastatickým karcinomem prsu, které byly již léčené anti HER2 léčbou, prokázal signifikantně lepší OS ve srovnání s léčbou kombinací capecitabin a lapatinib (5, 6). Tyto výsledky byly racionálním podkladem pro klinickou studii KATHERINE. Studie si dala za cíl odpovědět na otázku, zda pacientky s reziduální nemocí po neoadjuvantní anti HER2 léčbě, které byly dále léčené T-DM1, mají lepší prognózu než pacientky, které pokračují v léčbě trastuzumabem celkem po dobu 52 týdnů.

Do klinické studie byly zařazeny pacientky s histologicky verifikovaným HER2 pozitivním karcinomem prsu (T1-T4, N0-N3, M0, vyloučeny byly pacientky s nádory T1aN0 nebo T1bN0) s reziduální nádorem v prsu nebo axilárních uzlinách po neoadjuvantní chemoterapii založené na taxanech podávaných spolu s trastuzumabem. Pacientky musely být léčené nejméně po

dobu 16 týdnů. Léčba antracyklinem a alkylační látkou a navíc jinou anti HER2 léčbou byla přípustná. Stav HER2 byl stanoven v centrální laboratoři z tru-cut biopsie. Pokud to nebylo možné, potom z resekátu.

V průběhu 12 týdnů po operaci byly pacientky randomizované v poměru 1 : 1. Pacientky byly léčené buď T-DM1 v dávce 3,6 mg/kg tělesné váhy každé 3 týdny, nebo pokračovaly v léčbě trastuzumabem 6 mg/kg po dobu 14 cyklů. Pacientky, u kterých musela být léčba T-DM1 ukončena pro toxicitu, pokračovaly dále v léčbě trastuzumabem. Adjuvantní radioterapie a hormonální léčba byly indikovány podle zvyklostí daného pracoviště.

Primárním cílem klinické studie bylo přežití bez známek invazivní nemoci (rekurence ipsilaterálního karcinomu prsu, kontralaterální karcinom prsu, vzdálená rekurence nebo smrt z jakékoliv příčiny). Sekundárními cíli byly OS, přežití bez známek nemoci (DFS – disease free survival), přežití bez vzdálené rekurence.

Do studie bylo zařazeno celkem 1 486 pacientek (736 v každém rameni) z 28 zemí. Medián sledování v intent-to-treat populaci byl 41,4 měsíce v rameni s T-DM1 a 40,9 měsíce v rameni s trastuzumabem (tabulka 1). Invazivní onemocnění se objevilo u 91 pacientek léčených T-DM1 (12,2 %) a u 165 pacientek léčených trastuzumabem (22,2 %). Odhadované procento pacientek bez přítomnosti invazivního onemocnění v rameni T-DM1 bylo 88,3 % a 77,0 % u pacientek s trastuzumabem. Přežití bez známek invazivní nemoci bylo signifikantně vyšší u pacientek lé-

čených T-DM1 než u pacientek léčených trastuzumabem (HR = 0,50; 95 % interval bezpečnosti, 0,39–0,64; $p < 0,000$). Riziko vzdálené rekurence bylo také nižší u pacientek léčených T-DM1 (HR = 0,60; 95 % interval bezpečnosti, 0,45–0,79).

Analýza podskupin prokázala konzistentní přínos léčby T-DM1 napříč podskupinami. Prospěch z léčby měly i pacientky s reziduální nemocí menší než 1 cm. Přínos léčby byl nezávislý i na předchozí léčbě duální blokádou HER2 receptoru.

71,4 % pacientek dokončilo všech 14 cyklů plánované adjuvantní léčby T-DM1 a 81,0 % adjuvantní léčbu trastuzumabem. 77 pacientek (10,4 %) v rameni s T-DM1 mělo redukcí dávky o jeden stupeň a 29 (3 %) redukcí o 2 stupně. 133 pacientek léčbu T-DM1 předčasně ukončilo a dále byly léčené trastuzumabem. Nejčastějším nežádoucím účinkem T-DM1 byl pokles trombocytů a hypertenze. Nejčastější příčinou ukončení léčby T-DM1 byla trombocytopenie a zvýšení hladin bilirubinu a transamináz (tabulka 2).

Diskuze

Důležitým a v posledních letech rozsáhle diskutovaným ukazatelem úspěšnosti neoadjuvantní systémové léčby je četnost dosažených patologických kompletních remisí. Ta je ve většině studií definována jako nepřítomnost invazivní složky karcinomu v prsu i axilárních uzlinách po léčbě. Existují ale i další méně frekventované definice, které je potřeba vzít v úvahu při interpretaci výsledků studií (vymizení in situ komponenty, vymizení invazivní složky pouze v prsu atd.). Důležité je dosažení pCR ne pouze v prsu, ale i ve svodných lymfatických uzlinách, protože pacientky s reziduálním nádorem ve svodných lymfatických uzlinách mají vyšší riziko relapsu než pacientky s reziduální nemocí pouze v prsu (7). Retrospektivní analýzy prokázaly, že pacientky, které nedosáhly pCR po neoadjuvantní chemoterapii, měly v případě reziduálního nádoru pouze v prsu 70 % 8letý DFS na rozdíl od 40 % u pacientek s reziduálním nádorem v 4–9 lymfatických uzlinách (8). Klinické studie prokázaly, že dosažení pCR po neoadjuvantní systémové léčbě redukuje riziko úmrtí o 50 %. Je zajímavé, že pacientky, které dosáhly klinicky CR, ale mají reziduální nemoc při vyšetření resekátu, mají riziko úmrtí 8 %, na rozdíl od 28 % u pacientek s částečnou klinickou odpovědí a 45 % u pacientek bez klinické odpovědi (9).

Karcinom prsu je častokrát heterogenní nádor. Problémem může být diskordance mezi stavem HER2 receptorů vyšetřeným v tru-cut biopsii před zahájením neoadjuvantní systémové léčby a vyšetřením v reziduální nemoci z resekátu po skončení neoadjuvantní léčby. Některé práce předpokládají horší prognózu u pacientek, u kterých dojde ke ztrátě exprese HER2 po neoadjuvantní léčbě. Podle publikovaných výsledků metaanalýzy 14 klinických studií dochází ke změně v expresi HER2 receptoru v 10–30 % po neoadjuvantní chemoterapii (10). V případě kombinace s neoadjuvantní antiHER2 léčbou může dojít ke ztrátě amplifikace HER2 receptoru až v 43 % případů (11). Není zatím zcela jasné, zda ztráta ampli-

fikace HER2 receptoru znamená i horší prognózu. Některé práce však tuto souvislost předpokládají (12). Ve studii KATHERINE byl stav HER2 receptoru vyšetřen v tru-cut biopsii a pouze u pacientek, kde toto vyšetření vzorek tkáně neumožnil, byly HER2 receptory došetřeny z resekátu. Bylo by zajímavé znát procento diskordance pozitivita HER2 receptoru v tru-cut biopsii a reziduálního nádoru v resekátu, popřípadě korelaci s účinností adjuvantní léčby T-DM1.

Je známý fakt, že vyšší zastoupení TIL v nádoru může modulovat léčebnou odpověď chemoterapie. Podle publikovaných výsledků se předpokládá, že vysoké procento T lymfocytů v nádoru, hlavně CD8+, koreluje s vyšším

procentem dosaženým pCR po neoadjuvantní chemoterapii (13). Nádory, které obsahují více než 50 % TIL, jsou definované jako lymfocytární predominantní karcinomy prsu. Přítomnost TIL v reziduálním nádoru může odrážet odpověď imunitního mikroprostředí na chemoterapii. Role přítomnosti TIL v reziduálním nádoru po anti HER2 léčbě zatím nebyla definována. K objasnění vztahu přítomnosti TIL v reziduálním nádoru po neoadjuvantní anti HER2 léčbě je potřeba dalších studií. Není jasné, zda reziduální nádory s vyšším procentem TIL mohou mít prospěch z další léčby trastuzumebem a zda tento faktor lze použít při rozhodování o další adjuvantní léčbě (14).

LITERATURA

1. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164–172.
2. Gonzalez-Angulo AM, McGuire SE, Buchholz TA, Tucker SL, Kuerer HM, Rouzier R, et al. Factors predictive of distant metastases in patients with breast cancer who have a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7098–7104.
3. Chaudry M, Lei X, Gonzalez-Angulo AM, Mittendorf EA, Valero V, Tripathy D, et al. Recurrence and survival among breast cancer patients achieving a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 153: 417–423.
4. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376(22): 2147–2159.
5. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783–1791.
6. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 689–699.
7. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1796–1804.
8. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1796–1804.
9. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001: 96–102.
10. Zhang N, Moran MS, Huo Q, Haffty BG, Yang Q. The hormonal receptor status in breast cancer can be altered by neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Cancer Invest* 2011; 29: 594–598.
11. Mittendorf EA, Wu Y, Scaltriti M, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Dawood S, et al. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7381–7388.
12. Guarneri V, Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, Omarini C, Ficarra G, et al. Loss of HER2 positivity and prognosis after neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer patients. *Ann Oncol* 2013; 24: 2990–2994.
13. Mao Y, Qu Q, Zhang Y, Liu J, Chen X, Shen K. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2014; 9: e115103.
14. Hamy AS, Pierga JY, Sabaila A, Laas E, Bonsang-Kitzis H, Laurent C, et al. Stromal lymphocyte infiltration after neoadjuvant chemotherapy is associated with aggressive residual disease and lower disease-free survival in HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol* 2017; 28: 2233–2240.