

# Nové léčebné možnosti u generalizovaného HER2-pozitivního karcinomu prsu ve vyšší linii systémové paliativní terapie

New treatment options for generalized HER2-positive breast cancer in higher-line systemic palliative therapy

Špaček J.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

## Souhrn

**Východiska:** HER2-pozitivní karcinom prsu tvoří přibližně 15–20 % ze všech karcinomů prsu. Jedná se o prognostický i prediktivní biomarker. Zavedení anti-HER2 terapie v posledních 20 letech výrazně zlepšilo výsledky dosahované u této podskupiny pacientek, takže jsou nyní srovnatelné, nebo dokonce lepší, než u pacientek s HER2-negativními nádory. U zhruba 5–10 % případů pacientek je karcinom prsu diagnostikován v metastazujícím stadiu. Právě pro tyto pacientky bylo dobrou zprávou, když dne 17. dubna 2020 Úřad pro kontrolu potravin a léčiv schválil tukatinib v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem pro dospělé pacienty s pokročilým neresekovatelným nebo metastazujícím HER2-pozitivním karcinomem prsu, kteří již dostávali jeden nebo více předchozích režimů na bázi anti-HER2 terapie. Efektivita režimu byla prokázána ve studii HER2CLIMB, do které bylo zařazeno 612 pacientek s HER2-pozitivním metastatickým karcinomem prsu, které byly předtím léčeny trastuzumabem, pertuzumabem nebo trastuzumab emtansinem. Medián celkového přežití u pacientů v rameni s tukatinibem byl 21,9 měsíce (95% CI 18,3–31,0) ve srovnání s 17,4 měsíce (95% CI 13,6–19,9) u pacientů v kontrolním rameni (HR 0,66; 95% CI 0,50–0,87;  $p = 0,00480$ ). **Případ:** Naše pacientka je ženou středního věku bez viscerálního metastatického postižení, ale s rozsáhlým uzlinovým postižením, metastatickým postižením skeletu a levým prsem téměř zcela spotřebovaným nádorem. Tato žena prodělala tři víceméně úspěšné linie anti-HER2 terapie a rok trvající čtvrtou linii systémové terapie cytostatikem eribulinem. Zařazením tukatinibu s trastuzumabem a kapecitabinem v páté linii systémové terapie bylo dosaženo velmi pěkné parciální regrese primárního nádoru bez významné toxicity. **Závěr:** V této kazuistice popisujeme případ vysoce předléčené pacientky s HER-2 pozitivním metastatickým karcinomem prsu.

## Klíčová slova

HER2-pozitivita – karcinom prsu – paliativní bioléčba – vysoce předléčený pacient

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Jan Špaček, Ph.D.

Onkologická klinika

1. LF UK a VFN v Praze

U nemocnice 2

128 00 Praha 2

e-mail: jendaspacak@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 30. 10. 2024

Přijato/Accepted: 22. 12. 2024

doi: 10.48095/ccko202558

## Summary

**Background:** HER2-positive breast cancer occurs in about 15–20 % of all breast cancers. It is both a prognostic and predictive biomarker and the introduction of anti-HER2 therapy over the last 20 years has significantly improved outcomes in this subset of patients, so that they are now comparable to or better than those of patients with HER2-negative tumors. Approximately 5–10% of patients are diagnosed with metastatic breast cancer. It was good news for these patients when, on April 17, 2020, the FDA approved tucatinib in combination with trastuzumab and capecitabine for adult patients with advanced unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who had received one or more prior anti-HER2-based regimens in the metastatic setting. The efficacy of the regimen was demonstrated in the HER2CLIMB trial, which enrolled 612 patients with HER2-positive metastatic breast cancer who had previously been treated with trastuzumab, pertuzumab, and/or trastuzumab emtansine. Median overall survival for patients in the tucatinib arm was 21.9 months (95% CI 18.3–31.0) compared with 17.4 months (95% CI 13.6–19.9) for patients in the control arm (HR 0.66; 95% CI 0.50–0.87;  $P = 0.00480$ ). **Case:** Our patient is a middle-aged woman without visceral metastatic involvement, but with extensive nodal involvement, skeletal metastatic involvement and left breast almost completely consumed by tumor. This woman had a more or less successful three lines of anti-HER2 therapy and the fourth line of one-year-long systemic treatment with the cytostatic eribulin. The inclusion of tucatinib with trastuzumab and capecitabine in the fifth line of systemic therapy achieved a very nice partial regression of the primary tumor without significant toxicity. **Conclusion:** In this case report, we describe the case of a highly pretreated patient with HER-2 positive metastatic breast cancer.

## Key words

HER2 positivity – breast cancer – palliative biotherapy – highly pretreated patient

## Úvod

HER2-pozitivní karcinom prsu tvoří přibližně 15–20 % ze všech případů karcinomu prsu. Jedná se o prognostický i prediktivní biomarker. Zavedení anti-HER2 terapie v posledních 20 letech výrazně zlepšilo výsledky dosahované u této podskupiny pacientek, takže jsou nyní srovnatelné, nebo dokonce lepší než u pacientek s HER2-negativními nádory.

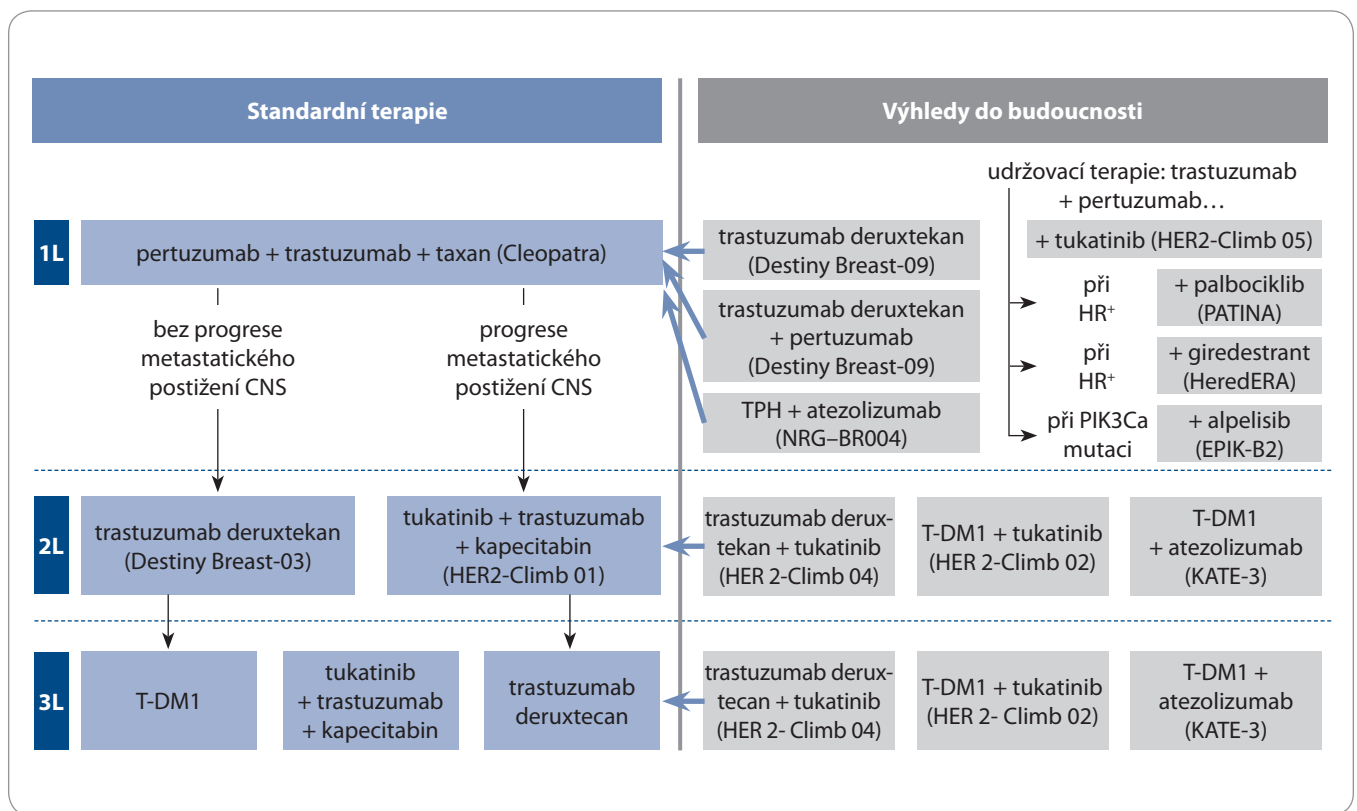
Trastuzumab a pertuzumab jsou dvě monoklonální protilátky cílící na HER2 receptor, které v kombinaci s chemoterapií na bázi taxanů představují standardní léčbu v první linii na základě (dosud) nepřekonaných výsledků studie fáze III CLEOPATRA [1]. Přidání pertuzumabu k trastuzumabu a taxanům prokázalo medián přežití bez progresse (progression free survival – PFS) 18,7 měsíce u neléčeného pokročilého HER2-pozitivního karcinomu prsu a medián celkového přežití (overall survival – OS) 56,5 měsíce. Po progresi základního onemocnění je nyní preferovanou volbou léčby do druhé linie trastuzumab deruxtekan (T-DXd). T-DXd je konjugát protilátka-léčivo, který obsahuje humanizovanou monoklonální protilátku anti-HER2 IgG1 se stejnou sekvencí aminokyselin jako trastuzumab, produkovanou savčími buňkami (z ovarií čínské křečičky), s kovalentní vazbou na deruxtekan (derivát exatekanu a inhibitor topoizomerázy I). Tato látka byla

nedávno schválena na základě působivých výsledků klinické studie fáze III DestinyBreast-03. Tento konjugát protilátka-léčivo druhé generace se ukázal být lepším než konjugát první generace Kadcyly (T-DM1) [2]. T-DXd byl dokonce účinnější než kombinace trastuzumabu nebo lapatinibu s kapecitabinem, s mediánem PFS 17,8 vs. 6,9 měsíce a mediánem OS 39,2 vs. 26,5 měsíce [3]. Třetí léčebná strategie, použitelná zejména v druhé/třetí linii u pacientů s progresivním onemocněním mozku, spočívá v kombinaci inhibitoru tyrozinkinázy tukatinibu s trastuzumabem a kapecitabinem. Tato trojkombinace prokázala svou účinnost v klinické studii fáze III HER2Climb-01, kde dosáhla delšího PFS a OS ve srovnání s trastuzumabem s kapecitabinem. Výsledky byly lepší nejen v celkové populaci (medián PFS = 7,6 vs. 4,9 měsíce a medián OS = 24,7 vs. 19,2 měsíce), ale také v kohortě pacientek s mozkovými metastázami (medián OS = 18,1 měsíce), což pro tuto skupinu pacientek představuje obrovský krok vpřed [4]. V možnostech léčby třetí linie systémové terapie jsou stále určité nejasnosti, které nám snad vyřeší aktuálně probíhající klinické studie fáze III (schéma 1).

## Výhledy do budoucna

V současnosti schválený algoritmus léčby metastazujícího HER2-pozitivního karcinomu prsu bude pravděpo-

dobně brzy zpochybněn, jakmile budou k dispozici výsledky klíčových probíhajících studií. Konjugáty protilátek a léčiva se zdají být nejslibnější skupinou, která může do léčebného algoritmu významně zasáhnout. Probíhající klinická studie fáze III DestinyBreast-09 porovnává kombinaci T-DXd s pertuzumabem nebo bez něj s režimem CLEOPATRA, a to v první linii u pacientek s neléčeným metastazujícím HER2-pozitivním karcinomem prsu. Po působivých výsledcích studie DestinyBreast-03, které ukázaly delší PFS ve druhé linii než v první linii léčby CLEOPATRA, je velmi pravděpodobné, že by se T-DXd mohl brzy stát novým standardem léčby v první linii. Ve druhé linii léčby jsou v současné době velmi dobré výsledky dosahované přípravkem T-DXd v monoterapii nebo kombinované terapii tukatinibu s trastuzumabem a kapecitabinem zpochybňovány léčebnou kombinací T-DXd a tukatinibu. Tato nová kombinace je testována v probíhající klinické studii HER2Climb-04. Intenzivní výzkumná aktivita kolem T-DXd tlačí na to, aby se konjugát protilátka-léčivo první generace T-DM1 stal možností léčby v pozdějších liniích. T-DM1 je v současné době testován v kombinaci s tukatinibem v klinické studii HER2Climb-02 a v kombinaci s atezolizumabem v klinické studii KATE3. Je zajímavé, že výsledky studie fáze III HER2Climb-02 prezentované na konferenci SABCs 2023 ukázaly, že při-



**Schéma 1. Standardní péče a budoucí perspektivy léčby HER2-positivního pokročilého karcinomu prsu [5].**  
 HR<sup>+</sup> – hormonálně pozitivní, T-DM1 – konjugát protilátka-léčivo první generace, TPH – taxan + pertuzumab + trastuzumab

dání tukatinibu statisticky významně zlepšilo medián PFS přibližně o 2 měsíce, přičemž relativní riziko se snížilo o 24 % (HR 0,76). Pozoruhodný je silný trend ke zlepšení PFS u pacientů s mozgovými metastázami.

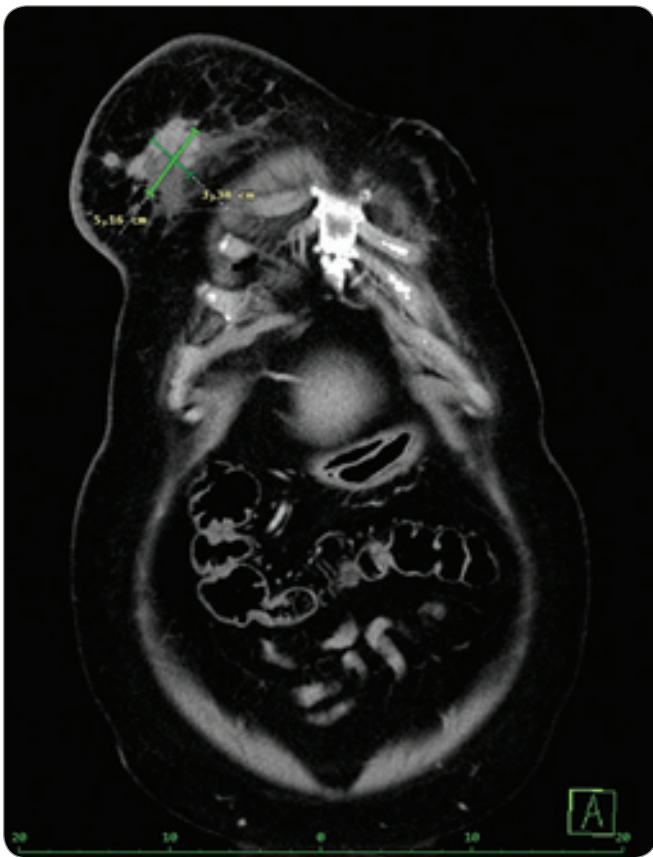
Pokud se v rámci projektu Destiny-Breast-09 nepodaří prosadit léčebné variantě T-DXd (+/- pertuzumab), bude jako udržovací léčba v první linii po indukční chemoterapii prosazena některá z variant na téma trastuzumab a pertuzumab. Kromě duální blokády HER2 receptoru se jako udržovací léčba pokročilého HER2-positivního karcinomu prsu testuje několik dalších léků: atezolizumab, tukatinib, palbociklib, u nádorů s pozitivními estrogenovými receptory giredestrant a u nádorů s mutací PIK3CA alpelisib. Jestliže budou v blízké budoucnosti schváleny účinné léky (jako je například T-DXd) pro časné stadium, bude to mít samozřejmě dopad na terapii i v pokročilém stadiu. Možnost opětovného nasazení těchto léků v pozdějších liniích léčby může záviset na

dostupnosti jiných nových efektivních léčebných postupů a na času do relapsu onemocnění [5].

**Popis případu**

Naše pacientka byla narozena dne 24. 6. roku 1958. Jedná se o celoživotní nekuřačku bez významných komorbidit, která se v čase onkologické diagnózy léčila pro arteriální hypertenzi. Její klinické potíže charakteru bolestivosti levého prsu započaly v říjnu roku 2016. Následující měsíc v listopadu již pozorovala změnu kvality kůže na levém prsu a zároveň si na levé straně nahmatala zvětšené lymfatické uzliny v podpaží. Následně podstoupila mamografické vyšetření s nálezem tumorózních změn levého prsu charakteru infiltrace kůže a bradavky s uzlinovým postižením v axile. Při klinickém vyšetření byl levý prs prakticky spotřebován tumorem a bylo silné podezření na lentikulární postižení rovněž i u pravého prsu. Pacientka byla vstupně vyšetřována v zahraničí, kde proběhlo i vstupní CT vyšetření trupu. Na tomto

snímku bylo vysloveno podezření na metastatické postižení obratlového těla v oblasti Th5 (scintigrafii skeletu však pacientka neabsolvovala). Klinický staging byl tedy uzavřen jako cT4cN2M1 (skelet). Dle bioptického nálezu se jednalo o hormonálně negativní (ER0, PR0) a HER2-positivní nádor s poměrně vysokou proliferací (Ki67 35 %). V zahraničí zahájila specifickou onkologickou terapii v režimu trastuzumab plus cytostatika docetaxel a karboplatina. Vzhledem k hematologické toxicitě této léčby pokračovala dále jen v bioléčbě trastuzumabem. Na naší onkologické klinice 1. LF UK a VFN poté pokračovala v podávání trastuzumabu a po korekci krevního obrazu byl přidán v redukované dávce již méně hematotoxický preparát paklitaxel. Dále byla také zahájena antirosorbční terapie bisfosfonátem – kyselinou zoledronovou – v režimu à 6 týdnů. Při podávání této terapie došlo k velmi pěkné léčebné odpovědi ve formě regredujícího uzlinového postižení. Dle kontrolního CT trupu s kon-



**Obr. 1.** Snímek CT z 9/23. Závěr: další tendence ke zvětšení nodulací v pravém prsu a v nadklíčcích bilaterálně. Dle kritérií Response Evaluation Criteria in Solid Tumors obraz odpovídá progresi onemocnění.



**Obr. 2.** Snímek CT z 12/23. Závěr: dle kritérií Response Evaluation Criteria in Solid Tumors došlo k částečné regresi postižení se zmenšením ložisek v pravém prsu a v pravém nadklíčku. Zmenšil se podkožní uzel pod levou lopatkou a mírně se zmenšila jedna hypodenzita v játrech. Změny ve skeletu jsou stacionární.

trastem z listopadu roku 2017 došlo i k regresi nádorových ložisek levého prsu. Vzhledem k terapeutické odpovědi se přistoupilo k paliativní RT solitárního metastatického ložiska obratle Th5 a levého prsu se spádovými lymfatickými za kontinuálního podávání trastuzumabu. Celkově byla od 21. 2. 2018 do 6. 3. 2018 aplikována dávka 30 Gy v 10 frakcích. Pacientka byla na této udržovací terapii trastuzumabem až do června roku 2018, kdy bohužel došlo dle kontrolního CT trupu s kontrastem k lokální progresi ložisek v levém prsu. Následně byla zahájena druhá linie paliativní systémové terapie preparátem trastuzumab emtansin. Echokardiografické nálezy pacientky byly po celou dobu léčby uspokojivé, mohlo se tedy dále pokračovat ve specifické anti-HER2 biologické léčbě. Na kontrolním snímku z února roku 2019 byla popsána stabilizace kostního metastatic-

kého postižení i tumorózního postižení prsou a postižených lymfatických uzlin. Klinicky dokonce došlo k vymizení lent. výsevu na pravém prsu a spádové adenopatie vpravo. Během prosince roku 2019 došlo k přechodnému snížení ejekční frakce levé komory srdeční. Na časně ambulantní kontrole v únoru roku 2020 již však byly hodnoty ejekční frakce levé komory srdeční (EFLK) opět fyziologické (EFLK 55 %). V květnu 2020 byla na ECHO vyšetření patrna dilatace srdečních oddílů a klinicky se nález manifestoval jako plicní hypertenze s recidivou alterované funkce levé komory. Pacientka musela být důkladně kardiologicky vyšetřena a zaléčena na chronické srdeční selhání. Po 37. cyklu trastuzumabu emtansinu byl nález na mamografickém vyšetření hodnocen jako hraniční stabilizace s tendencí k progresi, zejména potom ložisek v pravém prsu. To se potvrdilo na kontrolním CT snímku z února

roku 2021. Pacientka dále pokračovala třetí linii systémové terapie v režimu kapecitabin plus trastuzumab až do ledna roku 2022, kdy došlo opět k lokální progresi v pravém prsu a v oblasti spádové lymfadenopatie. Na základě multidisciplinárního indikačního semináře bylo rozhodnuto do další linie zažádat o terapii trastuzumab deruxtekanem. Tato žádost však byla pojišťovnou zamítnuta. V další léčebné linii se přistoupilo k preparátu eribulin. Touto terapií byla pacientka léčena od května roku 2022 do září roku 2023. Po celou tuto dobu snášela pacientka chemoterapii velmi dobře a celkově prospívala. Na kontrolním CT v září 2023 nicméně došlo k další zobrazovací progresi s nutností změnit léčebnou strategii (obr. 1). Jelikož od 1. 9. 2023 byl již tukatinib hrazen z veřejného zdravotního pojištění, rozhodli jsme se v další linii terapie právě pro tento preparát. Ačkoli se jedná o poměrně kom-

plikovaný režim stran spolupráce pacienta, a to vzhledem k nutnosti užívat denně poměrně významné množství tabletek, tato snaha se vyplatila. Pacientka tolerovala tento režim od začátku velmi dobře. Již první restaging ukázal zobrazovací regresi, která pozitivně korelovala se zlepšením klinického stavu pacientky (obr. 2). Během léčby tukatinibem dále probíhala antiresorbční terapie a došlo i k ozáření solitární kožní metastázy, která mírně progredovala. Na posledním kontrolním snímku, který byl proveden v srpnu letošního roku, bylo patrné mírné zvětšení ložiska v pravém nadklíčku a uzlin v pravé axile. Ostatní nález (metastatická ložiska v pravém prsu a ve skeletu) zůstaly morfologicky stacionární a celkově byl nález hodnocen jako stabilizace nemoci, což dokazuje vysokou efektivitu tukatinibu i ve vyšších léčebných liniích.

### Závěr

Kombinovaná specifická terapie anti-HER2 bioléčby s chemoterapií se stala standardní součástí léčebných algoritmů pro pacientky s pokročilým či metastazujícím HER2-pozitivním karcinomem prsu. Francouzská retrospektivní

studie ukázala, že trojkombinace tukatinib + trastuzumab + kapecitabin má léčebnou aktivitu po režimu CLEOPATRA i po konjugátu T-DXd. Nicméně protinádorová aktivita se zdá být skromnější než ta, která byla zaznamenána u registrační klinické studie HER2Climb-01 [6]. Tento kombinovaný režim poskytuje obecně významné zlepšení celkového přežití s relativně příznivým bezpečnostním profilem. Výše uvedená kazuistika demonstrovuje silný efekt této trojkombinace u vysoce předléčené pacientky. Právě rychlý nástup efektu anti-HER2 terapie u již silně předléčených pacientek není až tak obvyklý. Vyšší efektivitu a počet objektivních léčebných odpovědí dosažených terapií tyrozinkinázovými inhibitory však pozorujeme i u jiných onkologických diagnóz. Významným přínosem tukatinibu je dále snížení rizika rozvoje mozkových metastáz, ke kterému nedošlo ani u naší pacientky. Dle registrační studie došlo k snížení tohoto rizika o 45,1 % v rameni s tukatinibem oproti skupině s placebem [4]. Kazuistika nám celkově demonstrovuje vysokou účinnost, ale zároveň i nezvyklou šetrnost, což je velmi málo vídanou a zároveň vysoce vítanou kombinací, kte-

rou jako kliničtí onkologové velmi oceňujeme.

### Literatura

1. Swain SM, Miles D, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(4): 519–530. doi: 10.1016/S1473-2045(19)30863-0.
2. Hurvitz SA, Hegg R, Chung W-P et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401(10371): 105–117. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5.
3. André F, Hee Park Y, Kim S-B et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401(10390): 1773–1785. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00725-0.
4. Curigliano G, Mueller V, Borges V et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2022; 33(3): 321–329. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.005.
5. Agostinetti E, Curigliano G, Piccart M et al. Emerging treatments in HER2-positive advanced breast cancer: Keep raising the bar. *Cell Rep Med* 2024; 5(6): 101575. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101575.
6. Frenel JS, Zeghondy J, Guerin C et al. Efficacy of tucatinib+trastuzumab+capecitabine (TTC) after trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) exposure in Her2-positive metastatic breast cancer: a French multicentre retrospective study. [online]. Available from: [https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2023.41.16\\_suppl.1014](https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1014).