

# Systémová liečba metastatického triple negatívneho karcinómu prsníka

MUDr. Emília Fatkulinová

Ambulancia klinickej onkológie I, Onkologická klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

**Metastatický triple negatívny karcinóm prsníka je podskupinou metastatického karcinómu prsníka s triple negatívnym fenotypom. Charakterizuje ho neprítomnosť estrogénových receptorov, progesterónových receptorov a HER2 receptora, z čoho vyplýva absencia cielenej liečby. Jeho typickou črtou je včasné metastázovanie, celkovo agresívny priebeh a vysoká frekvencia uzlinových a viscerálnych metastáz. Napriek primárnej chemosenzitivite je prognóza tohto ochorenia veľmi zlá.**

**Kľúčové slová:** metastatický karcinóm prsníka, triple negatívny karcinóm prsníka

## Systemic treatment of metastatic triple negative breast cancer

**Metastatic triple negative breast cancer is a subgroup of metastatic breast cancer with a triple negative phenotype. It characterizes the absence of estrogen receptors, progesterone receptors and HER2 receptors, suggesting absence of targeted treatment. Its typical feature is early metastasis, overall aggressive course and high frequency of nodes and visceral metastases. Despite the primary chemosensitivity, the prognosis of this disease is very poor.**

**Key words:** metastatic breast cancer, triple negative breast cancer

Onkológia (Bratisl.), 2018;13(5):366-371

## Úvod

Metastatický karcinóm prsníka s triple negatívnym fenotypom (mTNBC) je diseminovaná forma najmenej častej, ale nie úplne zriedkavej podskupiny karcinómu prsníka (triple negatívny fenotyp má 15 – 20 % karcinómov prsníka). Definuje ho absencia estrogénových receptorov (ER), progesterónových receptorov (PR) a HER2 receptora (HER2). Ide o ochorenie s veľmi nepriaznivými klinickými dôsledkami. V porovnaní s inými podtypmi karcinómu prsníka ho charakterizuje vysoká proliferácia a sklon k hematogénemu, ale aj lymfogénemu metastázovaniu. Z toho pramení vyšší výskyt uzlinového postihnutia a viscerálnych metastáz, najčastejšie pľúc a CNS. Včasná progresia po primárnej liečbe (krátky DFS), krátke bezprogresné prežívanie (PFS) a celkové prežívanie (OS) v rozmedzí 9 – 12 mesiacov pri konvenčnej liečbe sú smutným faktom a zároveň výzvovou na hľadanie účinnejšej liečby.

## Molekulárne podtypy triple negatívneho karcinómu prsníka

TNBC predstavuje heterogénnu skupinu karcinómov prsníka. Zastúpených je tu hneď niekoľko molekulárnych podtypov (obrázok 1), ktoré odlišne odpovedajú na liečbu (1). Viacerí

autori úspešne definovali jednotlivé podtypy TNBC, ich opis však presahuje možnosti tohto článku (2, 3, 4). Vo všetkých prácach sa stretávame s kategóriou bazálneho, mezenchýmového, molekulárne apokrinného a imunitne aktívovaného subtypu. Najviac zastúpené sú „basal-like“ karcinómy, exprimujúce cytokeratíny bazálneho typu a/alebo receptor pre epidermálny rastový faktor (EGFR), vyskytujú sa však aj iné spomínané molekulárne podskupiny. Termíny „basal-like“ karcinóm a „triple-negatívny“ karcinóm sa často zamieňajú, v skutočnosti ide

o čiastočne sa prekrývajúce podskupiny. Kým „triple-negatívny“ karcinóm definujeme imunohistochemicky, „basal-like“ karcinóm prsníka je definovaný na základe génovej analýzy.

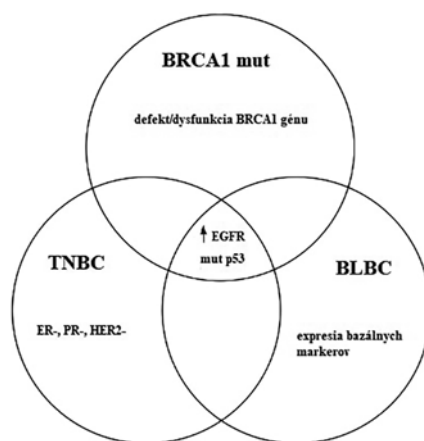
Heterogenitu TNBC zvyrazňuje aj skutočnosť, že v tejto skupine máme zastúpené často veľmi zriedkavé histopatologické subtypy karcinómu prsníka, napríklad metaplastický, medulárny, adenoidno cystický a apokrinný karcinóm prsníka (1, 5).

## Princípy liečby metastatického triple negatívneho karcinómu prsníka

Metastatický TNBC je nevyliciteľné, ale na liečbu reagujúce, teda primárne chemosenzitivne ochorenie. Základom systémovej liečby mTNBC je naďalej chemoterapia. Na rozdiel od lokalizovaného ochorenia, kedy liečba smeruje k vyliečeniu, je hlavným cieľom liečby metastatickej choroby predĺženie bezprogresného (PFS) a celkového prežívania (OS) a zlepšenie kvality života (6, 7).

Napriek osobitosti a jedinečnosti mTNBC sa v procese rozhodovania o liečbe opierame o rovnaké princípy ako pri liečbe iných metastatických karcinómov prsníka (mBC). Rozhodujúcimi

**Obrázok 1.** Molekulové podtypy triple negatívneho karcinómu prsníka



Vysvetlivky: BLBC - „basal like“ karcinóm prsníka; TNBC - triple negatívny karcinóm prsníka; BRCA1 mut - BRCA1 - mutovaný karcinóm prsníka

faktormi pri výbere liečebnej schémy sú rozsah choroby, rýchlosť progresie, miesto výskytu metastáz, symptomatológia plynúca z nádorovej choroby, výkonnostný stav pacienta, komorbidity, zvyšková toxicita predchádzajúcej liečby vrátane kumulatívnej toxicity niektorých cytostatík a preferencia pacienta.

V prípade **pomaly progredujúceho a asymptomatického ochorenia** je cieľom liečby kontrola ochorenia v zmysle spomalenia až zastavenia rastu nádoru. Volíme skôr sekvenčnú monoterapiu v snahe minimalizovať toxicitu liečby. Vo veľkej väčšine prípadov totiž ide o pacientky predliečené či už v rámci neoadjuvantnej alebo adjuvantnej liečby (8).

V prípade **rýchlo progredujúceho a symptomatického ochorenia** sa cieľom liečby stáva redukcia masy nádoru s následným zmiernením symptómov ochorenia. Prednosť majú kombinované režimy s čo najvyšším percentom objektívnych odpovedí (ORR) (8).

**Kombinované režimy** dosahujú oproti monoterapii väčšie percento odpovedí, ale za cenu väčšej toxicity. Naopak, **sekvenčne aplikované režimy monoterapie** majú priaznivý vplyv na bezprogresné prežívanie pacientok spravidlane lepšou kvalitou života a menšou toxicitou. Obe liečebné stratégie dosahujú rovnaké alebo veľmi podobné dlhodobé prežívanie týchto pacientok (10). Otázka väčšej efektivity kombinovanej liečby oproti sekvenčne podávanej monoterapii pri mBC ostáva naďalej nezriešená (9).

Trvanie liečby pri metastatickej chorobe je individualizované. Liečbu obyčajne aplikujeme do okamihu dosiahnutia čo najlepšej odpovede, do progresie ochorenia či neakceptovateľnej toxicity. Metaanalýza z roku 2011 u pacientok s mBC, čiastočne aj mTNBC, preukázala, že udržiavacia liečba bola v porovnaní s intermitentnou liečbou spojená s lepšími výsledkami (zreteľné dlhšie PFS, okrajovo dlhšie OS) (11). Aj štúdia s vyše 300 pacientkami s mBC (mTNBC pod 25 %) dokumentovala benefit udržiavacej liečby v zmysle lepšieho PFS a OS (32 vs 24 mes.). Lepšie prežívanie bolo dosiahnuté najmä v skupine žien pod 50 rokov s hormonálne negatívnym ochorením reagujúcim na predchádzajúcu chemoterapiu a prednostne s vis-

cerálnym postihom. Na základe toho sa u mladších žien odpovedajúcich na liečbu odporúča pokračovať v udržiavacej liečbe aj po dosiahnutí najlepšej odpovede (12). Vo všeobecnosti sú však údaje podporujúce prolongované podávanie chemoterapie v porovnaní s intermitentným podávaním s cieľom predĺženia PFS limitované (13). Prolongovanú liečbu tak zvažujeme individuálne vzhľadom na jej vplyv na kvalitu života pacientok (14).

*Pozn.: Väčšina údajov o liečbe mTNBC je získaná z prác porovnávajúcich jednotlivé cytostatiká a ich kombinácie pri mBC, v rámci ktorých sa často vymedzuje aj kategória pacientov s mTNBC. Mnohé údaje sa však odvodzujú z prác týkajúcich sa adjuvantnej liečby karcinómu prsníka (15).*

### Monochemoterapia

Monochemoterapia je vzhľadom na porovnateľnú efektivitu a zároveň lepšiu toleranciu preferovanou formou liečby mTNBC. V prvej línii liečby mTNBC navodzuje 25 – 35 % objektívnych odpovedí, PFS v mediáne do pol roka a OS s mediánom menej ako jeden rok (1). V liečebnom algoritme sa často volí re-treatment taxánmi, preferenčne paklitaxelom, a to najmä u pacientok s neskorým relapsom (viac ako 12 mes. od ukončenia adjuvancie) alebo vinorelbín či kapecitabín u včasne relabujúcich pacientok (6 – 12 mes. od ukončenia adjuvancie) (16). Pre nedostatok presvedčivých údajov z priamo porovnávajúcich prác dnes naďalej nemáme definovanú štandardnú liečbu s optimálnou sekvenciou chemoterapeutických režimov. Odporúčané cytostatiká v monoterapii sú: antracyklíny, taxány, inhibítory mikrotubulov netaxánového typu, antimetabolity, platinové deriváty, cyklofosamid (CPO) a etoposid (ETP) (14).

**Antracyklíny**, konkrétne doxorubicín (DXR), epirubicín (EPI), lipozomálny doxorubicín a pegylovaný lipozomálny doxorubicín (PLD), destabilizujú DNA a považujú sa za jedny z najefektívnejších cytostatík (ORR 30 – 50 %). Pre ich bežné používanie v neoadjuvantnej alebo adjuvantnej intencii je ich ďalšie použitie v metastatickom štádiu u takto predliečených pacientok výrazne limitované (kumulatívne dávky). Ak to však situácia dovoľuje, sú naďalej ťažiskom prvolíniovej liečby mBC. V práci O'Briena

(17) u antracyklín predliečených pacientok s mBC (kumulatívna dávka do 300 mg/m<sup>2</sup>, chemo-free interval nad 12 mes.) sa porovnávala efektivita DXR a PLD. DXR sa javil efektívnejší (ORR 38 % vs 33 %), jeho hematologická i nehematologická toxicita boli vyššie, pričom prežívanie pacientok bolo porovnateľné (PFS 7,8 vs 6,9 mes., OS 22 vs 21 mes.). PLD bol tak označený za noninferiornu alternatívu DXR.

**Taxány**, menovite docetaxel (DCT), paklitaxel (PTX) a nab-paklitaxel (nabPTX), sú asi najviac odporúčanými cytostatikami pri mTNBC. Paradoxne však nebol preukázaný žiadny špeciálny benefit taxánov pri TNBC oproti iným podtypom karcinómu prsníka (16). Priamym porovnaním DCT a PTX u antracyklín predliečených pacientok s mBC sa zistila vyššia efektivita, ale zároveň aj významnejšia toxicita DCT (TTP 5,7 vs 3,6 mes., OS 15,4 vs 12,7 mes.) (18). NabPTX preukázal vyššiu efektivitu a bezpečnosť ako konvenčný PTX (TTP 23,0 vs 16,9 týž.) (19) aj ako DCT (PFS 12,9 vs 7,5 mes.) (20).

**Eribulín**, netaxánový inhibítory mikrotubulov, je efektívny u ťažko predliečených pacientok s mBC. Štúdia EMBRACE preukázala lepšie prežívanie predliečených pacientok, najmä tých s mTNBC, pričom sa porovnával eribulín s liečbou podľa výberu lekára (OS 13,1 vs 10,6 mes.) (21). Štúdia ONCOSUR takisto potvrdila prínos eribulínu, konkrétne v tretej línii liečby mBC (90 % bolo HER2-, 20 % bolo TNBC) (PFS 4,3 mes., OS 13,6 mes.) (22). Priamym porovnaním eribulínu a kapecitabínu u pacientok s lokálne pokročilým a metastatickým BC síce nebola preukázaná superiorita eribulínu v celej skupine (PFS 4,1 vs 4,2 mes., OS 15,9 vs 14,5 mes.), v podskupine TNBC pacientok však boli rozdiely zjavnejšie (OS 14,4 vs 9,4 mes.) (23). Na základe uvedených výsledkov sa eribulín javí vhodnou voľbou pre mBC vrátane mTNBC.

**Platinové deriváty**, cisplatina (cDDP) a karboplatina (CBDCA), sa môžu zvažovať vo vyšších líniiach liečby mBC. Preukázala sa ich efektivita pri mTNBC, a to najmä u nosičiek mutácie BRCA 1/2 (RR 24,5 %, numericky vyšší pri cDDP 32,6 % vs 18,7 % pri CBDCA, 54,5 % u nosičiek BRCA 1/2 mutácie) (25). V TNT štúdiu porovnávajúcej CBDCA s DCT u pacientok s metastatickým alebo rekurentným

TNBC alebo BRCA1/2 pozitívnym BC bola preukázaná vyššia aktivita CBDCA len v podskupine BRCA1/2 mutovaných pacientok (ORR 68 % vs 33 %, PFS 6,8 vs 4,8 mes.), zatiaľ čo v neselektovanej populácii TNBC bola ich efektivita rovnaká (26, 34). Byrski (27) vo svojej práci s BRCA1 mutovanými mBC (70 % mTNBC) hodnotil cDDP sólo ako vysokoefektívnu a dobre tolerovanú (ORR až 80 %, OS 80 % v 1. roku, 60 % v 2. roku a 25 % v 3. roku liečby, mTTP 12 mes., mOS 30 mes.). Obe práce tak podporili úlohu platinových derivátov u nosičiek BRCA1/2 mutácie.

Ďalšie cytostatiká s preukázanou efektivitou u predliečených a najmä starších pacientok s mBC sú vinorelbín (ORR 25 - 45 %), ixabepilon (ORR 18,3 %, PFS 3,1 mes., OS 8,6 mes.) (24), kapecitabín (CAPE), ktorý je efektívny aj v nízkych dávkach (565 mg/m<sup>2</sup> 2-krát denne alebo fixne 1 000 mg 2-krát denne, mPFS 4,1 mes.) (28), gemcitabín (GEM) (30) a etoposid (ORR ~ 30 %) (32, 33).

### Kombinovaná chemoterapia (polychemoterapia)

Polychemoterapia aplikovaná v prvej línii liečby mTNBC navodzuje možno rýchlejšiu a výraznejšiu odpoveď, s vyšším percentom objektívnych odpovedí a dlhším bezprogresným prežívaním v porovnaní s monochemoterapiou, ale údaje o dlhšom prežívaní takto liečených pacientok s mBC v porovnaní so sekvenčne aplikovanou monochemoterapiou nie sú známe. Známe sú len údaje o zlepšení prežívania vďaka polychemoterapii v porovnaní s nesekvenčne aplikovanou monochemoterapiou, napr. známe kombinácie kapecitabín/docetaxel vs docetaxel v monoterapii (OS 14,5 vs 11,5 mes.), gemcitabín/paklitaxel vs paklitaxel v monoterapii (OS 18,6 vs 15,8 mes.) a kapecitabín/ixabepilon vs kapecitabín v monoterapii (PFS 5,8 vs 4,2 mes.) (15). Vzhľadom na nedostatok prospektívnych údajov svedčiacich pre predĺženie prežívania pacientov liečených kombinovanými režimami ich preto rezervujeme ozaj pre situácie, kedy potrebujeme dosiahnuť výraznú odpoveď v čo najkratšom čase (9).

**Antracyklínové kombinácie** vykazujú vyššiu efektivitu v zmysle percenta dosiahnutých odpovedí u nepredliečených

pacientok s mBC (ORR ~ 60 %). Pri ich použití u predliečených pacientok s mTNBC platia rovnaké pravidlá ako v prípade monoterapie, a to nevyčerpaná kumulatívna dávka, vyhovujúci kardiálny status a DFS aspoň jeden rok (34). Za najefektívnejšiu považujeme kombináciu antracyklín-taxán. Porovnaním kombinácie antracyklín/taxán a antracyklín/non-taxán boli preukázané lepšie odpovede pri prvej kombinácii (ORR, TTP), ale bez vplyvu na dlhodobé prežívanie (35). Bežne používané antracyklínové kombinácie: DXR/DCT (ORR 40 %), EPI/DCT, DXR/PTX (ORR 40 %), DXR/CPO (ORR 47 - 54 %), EPI/CPO, lipozomálny DXR/CPO, DXR/DCT/CPO (ORR 77 %). Hoci kombinované režimy vykazujú lepšie výsledky oproti monochemoterapii, problémom väčšiny prác je chýbajúce priame porovnanie so sekvenčnou monochemoterapiou (9, 10).

V situácii, kedy antracyklíny nie sú vhodné, aplikujeme zväčša taxánové režimy. V prípade predliečenia docetaxelom či paklitaxelom v adjuvantnom či neoadjuvantnom režime je vhodné pri liečbe mBC voliť alternatívny preparát. U taxán naivných pacientok sa riadime potenciálnymi vedľajšími účinkami. Používané taxánové kombinácie: DCT/GEM (ORR 43 %), PTX/GEM (ORR 41 %), DCT/CAPE (ORR 42 %).

**Platinové režimy** sa používajú v liečbe mTNBC najmä v asociácii s BRCA1/2 mutáciami, čo je vlastne jediné „špecifické“ odporúčenie z posledných rokov (34), a to aj napriek absencii údajov poukazujúcich na zlepšenie dlhodobého prežívania (36). Percento odpovedí je v skupine TNBC vyššie ako pri nonTNBC (ORR 33 % vs 22 %) (37). Dôvod na ich použitie v tejto skupine pacientok vychádza logicky z mechanizmu ich pôsobenia. Keďže triple negatívny fenotyp sa často vyskytuje v skupine BRCA asociovaných karcinómov prsníka, ktoré majú narušený mechanizmus opravy DNA, použitie platinových liečiv porušujúcich štruktúru DNA sa zdá rozumným krokom. Niektoré práce naznačujú sľubné výsledky s platinovými režimami pri mTNBC (38), väčšina údajov je však odvodená z neoadjuvantných štúdií, kde platinové režimy vykazujú vysoké percento patologických kompletných odpovedí a remisii. Odtiaľ teda vyplýva predpoklad efektivity aj v metastatic-

kom štádiu. Použiteľné platinové režimy: cDDP/GEM, CBDCA/GEM, cDDP/VNB.

Ďalšie použiteľné kombinácie najmä u antracyklín a taxán predliečených alebo rezistentných pacientok zahŕňajú ixabepilón/kapecitabín (PFS 6,2 vs 4,2 mes. pri CAPE v monoterapii) (39), CMF (cyklofosfamid, metotrexát, fluorouracil) vhodný u starších pacientok, vzájomné kombinácie kapecitabínu či gemcitabínu a vinorelbínu. Miesto má aj metronomická liečba kombináciou metotrexát/cyklofosfamid či kapecitabín/cyklofosfamid a niektoré ďalšie režimy používané bežne pri HER2 negatívnych mBC (34).

### Targetová liečba a imunoterapia

Vďaka intenzívnemu výskumu posledných rokov boli načrtnuté určité špecifické molekulárne črty, a teda možné terapeutické ciele a mechanizmy aj pri mTNBC. Prebiehajú práce s potenciálne účinnými novšími liekmi vrátane cielených liekov a imunoterapie (15). Spomenieme len tie, pri ktorých nachádzame pozitívny ohlas.

Vysoká intratumorálna aktivita VEGF v TNBC je predpokladom na možné fungovanie bevacizumabu. Metaanalýza troch veľkých štúdií (E2100, RIBBON a AVADO) však neprinesla pozitívne závery pri použití bevacizumabu pri mTNBC (zlepšenie RR a PFS, bez vplyvu na OS) (40). Naopak, analýza časti pacientok s mTNBC v rámci štúdie ATHENA považuje kombináciu prvolíniovej chemoterapie s bevacizumabom za prínosnú (ORR 49 %, TTP 7,2 %, OS 18,3 mes.) (41). V štúdií IMELDA bola udržiavacia liečba bevacizumab/kapecitabín oproti samotnému bevacizumabu hodnotená aj ako prínosná (PFS 11,9 vs 4,3 mes., OS 39 vs 23,7 mes.) (42).

Zaujímavým je koncept PARP inhibície pri TNBC, negatívne interferujúcej s opravou poškodennej DNA. PARPi vo všeobecnosti neprinesli väčšiu efektivitu u neselektovanej skupiny TNBC. Ich prínos však badať v skupine BRCA mutovaných TNBC, najmä v paliatívnej liečbe metastatickej choroby. PARP s BRCA sú proteíny zabezpečujúce opravy zlomov DNA (PARP - jednovláknové zlomy, BRCA - dvojevláknové zlomy). BRCA mutovaná bunka má funkčný len PARP



systém opráv DNA, preto je princíp PARP inhibície v skupine BRCA deficientných pacientok, pochopiteľne, lákavý. Práce s olaparibom preukázali signifikantné zlepšenie PFS oproti bežne používanej monochemoterapii (43, 44). Vzhľadom na absenciu údajov o dlhodobom prežívaní, absenciu priameho porovnania PARPi, absenciu údajov o dlhobohéj toxicite, otázku správneho načasovania či kombináciu s inými postupmi je potrebný ďalší výskum. Sľubné výsledky preukázal aj veliparib s dosiahnutým vysokým percentom objektívnych odpovedí a trendom k zlepšeniu PFS (45). Žiadna definitívna štúdia s PARPi zatiaľ nepreukázala zlepšenie dlhodobého prežívania. Otázne je, čo prinesú nové štúdie, špeciálne v podskupine BRCA mutovaných TNBC.

Androgénové receptory (AR) sú prítomné u 30 % TNBC, uvažuje sa o ich úlohe v patogenéze TNBC. Luminálny AR pozitívny subtyp karcinómu prsníka sa považuje za najosbitejší a najlepšie diferencovaný subtyp vykazujúci črty „non-basal“ karcinómu. Na základe prác s bicalutamidom a enzalutamidom sa AR javia ako teoretický cieľ a koncept androgénnej blokády ako jeden z nových liečebných prístupov v podskupine AR+ mTNBC pacientok. Predpokladá sa väčšia efektívnosť pri nádoroch s vyššou expresiou AR (nad 10 %) (46, 47). Novšie študovanými liečivami v tejto podskupine pacientov sú orteronel (NCT01990209) a seviteronel (CLARITY-01).

Ďalšou zaujímavou oblasťou je imunoterapia. Imunitný systém so svojím potenciálom zničiť nádorové bunky a inhibovať rast nádoru je pod kontrolou fyziologických regulačných mechanizmov. Tie sa podieľajú na udržiavaní vlastnej tolerancie, primeranej imunitnej reakcie, ochrane pred autoimunitnými aj nádorovými ochoreniami. Kľúčovými miestami týchto regulácií sú kontrolné body, ktorých blokovaním môže dôjsť k ovplyvneniu predpokladanej reakcie. V tejto súvislosti hovoríme o tzv. checkpoint inhibítoroch. A hoci karcinóm prsníka nie je prototypom nádoru s významnou mutačnou náložou, dostupné sú už prvé pozitívne údaje o imunoterapii aj v prípade tejto diagnózy. V rámci nádorov prsníka sa percento mutácií

zvyšuje smerom od hormón pozitívnych, cez HER2 negatívne až po TNBC nádory. Tie okrem iného charakterizuje aj vyššia prítomnosť tumor infiltrujúcich lymfocytov (TILs), čo predpokladá vyššiu imunitnú odpoveď pri týchto ochoreniach. Blokáda receptora programovanej bunkovej smrti (PD1) na povrchu T lymfocytov monoklonálnou protilátkou pembrolizumab bola predmetom niekoľkých prác (48, 49, 50). Ich záverom je zdokumentovaný efekt pembrolizumabu v skupine PD-L1 pozitívnych aj negatívnych TNBC, predpoklad efektivity a bezpečnosti aj v prvej línii, a to dokonca vyššej než v neskorších líniiach. A hoci pembrolizumab fungoval len v malej skupine pacientok, efekt v tejto skupine bol výrazný a pretrvávajúci. Pozitívne výsledky priniesla aj blokáda ligandu receptora programovanej bunkovej smrti PD-L1 atezolizumabom. Jeho efektívnosť bola zaznamenaná u nepredliečených aj predliečených pacientok s mTNBC, pričom bolo preukázané doteraz najdlhšie celkové prežívanie (OS 9,3 mes., trvanie odpovede až 21 mes.) (51), čo je veľmi významný údaj vzhľadom na známe literárne udávané celkové prežívanie pacientok s mTNBC. Subset odpovedajúcich pacientok by tak mohol z liečby atezolizumabom profitovať práve predĺžením prežívania. Posledným z testovaných je avelumab, selektívne sa viažuci na PD-L1 ligand, ktorý preukázal sľubné výsledky v skupine PD-L1 pozitívnych karcinómov prsníka, najmä TNBC (52). Niekoľko prác naznačilo synergické pôsobenie kombinácie imunoterapie a konvenčnej chemoterapie. Príkladom je práca kombinujúca atezolizumab s nab-paklitaxelom (ORR 42 %) (53), či pembrolizumab s eribulínom (ORR 26 %) (54). Prebieha ďalšie overovanie predpokladaného synergizmu týchto dvoch liekových skupín v randomizovaných štúdiách (KEYNOTE 355, IMPassion 130, 131, 132).

Pri karcinóme prsníka vrátane významnej časti TNBC dochádza často k aktivácii či alterácii dráhy PI3K/Akt/mTOR. Je to hlavná signálna dráha zodpovedná za proliferáciu, prežívanie, metabolizmus a motilitu buniek. Samotná inhibícia mTOR a PI3K nepreukázala väčší význam. Naopak, sľubnou sa javí skupina Akt inhibítorov. V práci LOTUS s ipatasertibom bol zaznamenaný síce mier-

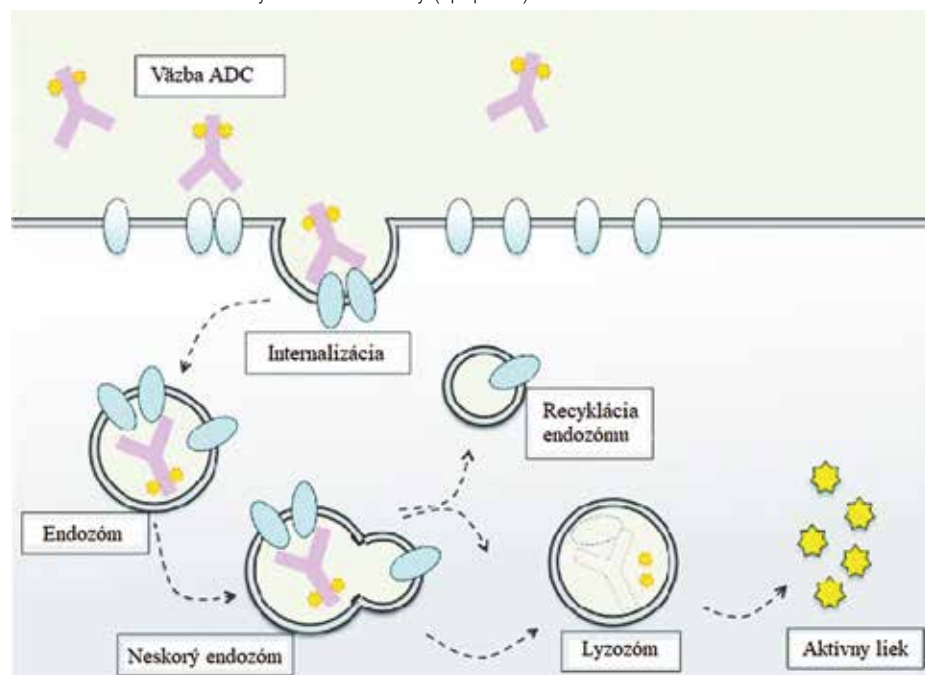
ny, ale štatisticky zaujímavý výsledok v prospech kombinácie ipatasertibu a paklitaxelu pri pokročilých TNBC (PFS 6,2 vs 4,9 mes.) (55). Prebiehajú mnohé ďalšie práce, spomeňme štúdiu III.f. obdobne s ipatasertibom pri lokálne pokročilých či metastatických TNBC (IPAtunity130).

Poslednou spomenutou bude skupina testovaných liečiv zameraná proti jedinečným epitelovým antigénom exprimovaným vo zvýšenej miere pri TNBC. Konjugát protilátky a liečiva (ADCs - antibody drug conjugates) sacituzumab govitecan preukázal významnú klinickú aktivitu pri relabujúcich či refraktérnych mTNBC (ORR 34 %, medián trvania odpovede 7,6 mes., PFS 5,5 mes.) (obrázok 2) (56). Ide o zmes imunoglobulínu G (IgG) cielenej proti Trop-2 antigénu, exprimovanému na viac ako 80 % TNBC a aktívneho metabolitu irinotekanu. Uvedené výsledky sú aktuálne overované v prebiehajúcej randomizovanej štúdiu III.f. (ASCENT). Glembatumumab vedotin je opäť konjugát, a to monoklonálnej protilátky z triedy IgG2 cielenej proti extracelulárnej doméne glykoproteínu NMB (non-metastatic B), neporovnateľne častejšie exprimovanému pri TNBC oproti zdravému tkanivu a mikrotubulovému inhibítoru monometyl auristatínu E. Liek preukázal aktivitu pri mTNBC, najmä ak bola prítomná overexpresia gpNMB (ORR 18 vs 0 % pri TNBC, 40 vs 0 % pri TNBC s overexpresiou gpNMB). Porovnával sa glembatumumab s chemoterapiou podľa voľby lekára (57). Výsledky sa aj v tomto prípade overujú v ďalších prebiehajúcich prácach (METRIC). Toto sú jedny z dôkazov toho, že testovanie zamerané na odhalenie cielenej štruktúry v nádore bude v budúcnosti základom na stratifikáciu a následne voľbu personalizovanej liečby. Vzhľadom na pokračujúci výskum zoznam uvedených potenciálne aktívnych liečiv rozhodne nie je definitívny.

## Záver

Metastatický TNBC je ochorenie s pomerne agresívnym priebehom a limitovanými liečebnými možnosťami. Vzhľadom na absenciu štandardných terapeutických cieľov je jedinou schválenou liečebnou

**Obrázok 2.** Mechanizmus účinkovania ADCs – konjugát protilátky a liečiva („fialové Y so žltými hviezdami“) je po väzbe na receptor na povrchu bunky („modré ovály“) internalizovaný endocytózou, kaskádou premeny včasného endozómu, cez neskorý endozóm a lyzozóm dochádza k uvoľneniu aktívneho liečiva s následným zánikom bunky (apoptóza)



možnosťou systémová chemoterapia s použitím bevacizumabu alebo bez jeho použitia (1). Ochorenie síce odpovedá na chemoterapiu, odpovede sú však často veľmi krátke a liečba je zaťažovaná výraznou toxicitou. Prežívanie pacientok s mTNBC je pri použití konvenčných cytostatík priemerne 9 – 12 mesiacov. Budúcnosť liečby mTNBC stojí na presnejšom členení TNBC a vývoji špecifických liekov pre jednotlivé jeho podkategórie (34). Predmetom štúdií sú dnes najmä PARPi pri BRCA mutovaných nádoroch, AR terapia pri AR pozitívnych nádoroch, imunoterapia pri PD-L1 pozitívnych nádoroch a iných nádoroch s imunoreaktívnym fenotypom (TILs), Akt inhibítory pre nádory s vysoko aktivovanou PI3K/Akt/mTOR dráhou a konjugáty protilátok s liečivami pri nádoroch exprimujúcich špecifické povrchové antigény. Cieľom tejto snahy je prednostne zvýšenie percenta liečebných odpovedí s následným pozitívnym ovplyvnením prežívania týchto pacientok.

## Literatúra

1. Khosravi-Shahi P, Cabezon-Gutiérrez L, Custodio-Cabello S. Metastatic triple negative breast cancer: Optimizing treatment option, new and emerging targeted therapies. *Asia-Pac J Clin Oncol.* 2018;14(1):32-39.
2. Lehmann BD, Bauer JA, Xi Chen, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2750-2767.

3. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(7):1688-1698.
4. Jézéquel P, Loussouarn D, Guérin-Charbonnel C, et al. Gene-expression molecular subtyping of triple-negative breast cancer tumours: importance of immune response. *Breast Cancer Research.* 2015;17:43.
5. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol* 2010;4(3):192-208.
6. Stockler M, Wilcken NR, Ghersi D, et al. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2000;26(3):151-168.
7. Osoba D. Health-related quality of life as a treatment endpoint in metastatic breast cancer. *Can J Oncol.* 1995;5(Suppl 1):47-53.
8. Piccart M., Viale G, Ellis P, et al. Tips and tricks in triple-negative breast cancer: how to manage patients in real-life practice? *Ecancermedicalscience.* 2011;5:217.
9. Carrick S, Parker S, Thornton CE, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2:CD003372.
10. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, et al. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:CD008792.
11. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2144.
12. Park YH, Jung KH, Im SA, et al. Phase III, multicenter, randomized trial of maintenance chemotherapy versus observation in patients with metastatic breast cancer after achieving disease control with six cycles of gemcitabine plus paclitaxel as first-line chemotherapy: KCSG-BR07-02. *J Clin Oncol.* 2013;31(14):1732-1739.
13. Muss HB, Case LD, Richards F, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *The Piedmont Oncology Association. N Engl J Med.* 1991;325(19):1342-1348.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Breast Cancer. Version 1.2018*
15. Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A Review of systemic treatment in metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer (Auckl).* 2016;10:25-36.

16. Wahba HA, El-Hadaad HA. Current approaches in treatment of triple-negative breast cancer. *Cancer Biol Med* 2015;12(2):106-116.
17. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(3):440-449.
18. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5542-5251.
19. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7794-7803.
20. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3611-3619.
21. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011;377(9769):914-923.
22. Manso-Sánchez LM, Antón FM, Perón YI et al. Single arm, multicentre, non-randomized open-label trial to evaluate the safety of eribulin in third line chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic or locally advanced breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: Onsite study (ONCOSUR 2012-02). *Annals of Oncology,* 2016;27(Suppl 6):1
23. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):594-601.
24. Perez EA, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol.* 2007;25(23):3407-3414.
25. Isakoff SJ, Mayer EL, Tiffany LH, et al. TBCRC009: A Multi-center Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy With Biomarker Assessment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015;17:1902-1909.
26. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, et al. Abstract S3-01: The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). *Cancer Res May* 2015;75(9):Supplement.
27. Byrski T, Dent R, Blecharz P, et al. Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patients with BRCA1-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2012;14(4):R110.
28. Bertelsen C, Ji L, Garcia AA, et al. Efficacy of very-low-dose capecitabine in metastatic breast cancer. *AJHO.* Feb 2015.
29. O'Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2001;12(9):1247-1254.
30. Rha SY, Moon YH, Jeung HC, et al. Gemcitabine monotherapy as salvage chemotherapy in heavily pretreated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;90(3):215-221.
31. Feher O, Vodvarka P, Jasseem J, et al. First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multi-center, randomized, phase III study. *Ann Oncol.* 2005;16(6):899-908.
32. Saphner T, Weller EA, Tormey DC, et al. 21-day oral etoposide for metastatic breast cancer: a phase II study and review of the literature. *Am J Clin Oncol.* 2000;23(3):258-262.
33. Pusztai L, Walters RS, Valero V, et al. Daily oral etoposide in patients with heavily pretreated metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 1998;21(5):422-426.
34. ESMO Oncology Clinical Practice Guidelines. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC3)

35. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and Doxorubicin Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide as First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results of a Randomized, Multicenter, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(6):968-975.
36. Carrick S, Ghersi D, Wilcken N, et al. Platinum containing regimens for metastatic breast cancer *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD003374.
37. Staudacher L, Cottu PH, Diéras V, et al. Platinum-based chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer: the Institut Curie experience. *Annals of Oncology*. 2011;22(4):848-856.
38. Sirohi B, Arnedos M, Popat S, et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology*. 2008;19(11):1847-1852.
39. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3256-3263.
40. Miles DW, Diéras V, Cortés J, et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Annals of Oncology*. 2013;24(11):2773-2780.
41. Thomssen C, Pierga JY, Pritchard KI, et al. First-line bevacizumab-containing therapy for triple-negative breast cancer: analysis of 585 patients treated in the ATHENA study. *Oncol*. 2012;82(4):218-227.
42. Gligorov J, Dinesh D, Bines J, et al. Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (IMELDA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Onc*. 2014;15(12):1351-1360.
43. Tutt A, Robson M, Gerber JE, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010;376(9737):235-244.
44. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*; 2017;377(6):523-533.
45. Han HS, Diéras V, Robson ME, et al. Abstract S2-05: Efficacy and tolerability of veliparib (V; ABT-888) in combination with carboplatin (C) and paclitaxel (P) vs placebo (Plc)+C/P in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and metastatic breast cancer: A randomized, phase 2 study. *Cancer Research*. 2017;77(4)Supplement.
46. Gucaip A, Tolanev S, Isakoff SJ, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor positive, estrogen receptor negative metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(19):5505-5512.
47. Traina TA, Miller K, Yardley DA, et al. Enzalutamide for the treatment of androgen receptor expressing triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(9):884-890.
48. Nanda R, Chow LQM, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2460-2467.
49. Adams S, Schmidt P, Rugo HS, et al. Phase 2 study of pembrolizumab (pembro) monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): KEYNOTE-086 cohort A. *Ascopubs Abs* 10.1200.
50. Adams S, Loi S, Toppmeyer D, et al. Phase 2 study of pembrolizumab as first-line therapy for PD-L1-positive metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Preliminary data from KEYNOTE-086 cohort B. *Ascopubs Abs* 10.1200.
51. Schmidt P, Cruz C, Braiteh FZ, et al. Abstract 2986: Atezolizumab in metastatic TNBC (mTNBC): Long-term clinical outcomes and biomarker analyses. *Cancer Res*. 2017;77(13):Supplement.
52. Dirix LY, Takacs I, Jerusalem G, et al. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN Solid Tumor study. *Breast Cancer Res Treat*. 2018. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(3):671-686.
53. Adams S, Diamond JR, Hamilton EP, et al. Phase Ib trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol*. 2016;34(15):suppl. 1009.
54. Tolanev SM, Kalinsky K, Kaklamani V, et al. Phase 1b/2 study to evaluate eribulinmesylate in combination with pembrolizumab in patients with metastatic triple-negative breast cancer (ENHANCE 1). *Cancer Res*. 2018;72(Suppl 1):S16.
55. Kim SB, Dent R, Im SA, et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1360-1372.
56. Bardia A, Mayerl A, Diamond JR, et al. Efficacy and safety of anti-Trop-2 antibody drug conjugate sacituzumab govitecan (IMMU-132) in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(19):2141-2148.
57. Rose AA, Grosset AA, Dong Z, et al. Glycoprotein nonmetastatic B is an independent prognostic indicator of recurrence and a novel therapeutic target in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(7):2147-2156.

**MUDr. Emília Fatkulínová**

Ambulancia klinickej onkológie I  
Onkologická klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta  
Nám. L. Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica  
efatkulinova@nspbb.sk