

Kapecitabín a jeho význam v liečbe pokročilého HER2-pozitívneho karcinómu prsníka

MUDr. Radovan Barilla, PhD.¹, doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc.²

¹ Odd. onkológie a rádioterapie NsP Štefana Kukuru, Michalovce

² Východoslovenský onkologický ústav, Košice

Metastatický karcinóm prsníka je najčastejšou príčinou úmrtia v ženskej populácii pre nádorové ochorenie. (1) Približne 20 – 25 % pacientok s karcinómom prsníka má nadmernú amplifikáciu génu a nadmernú expresiu HER2 proteínu, ktorý je považovaný za prediktor kratšej doby do progresie a kratšieho prežívania oproti ženám s HER2 negatívnym ochorením. (2, 3, 4). HER2 je preto samozrejme považovaný za dôležitý terapeutický cieľ u týchto pacientok. Dnes sú v tejto indikácii u metastatickej formy tohto ochorenia registrované 2 molekuly zo skupiny cielenej liečby – trastuzumab a lapatinib a ďalšie sú predmetom intenzívneho klinického skúšania (pertuzumab, neratinib a ďalšie). (5, 6) Liečba ťažko predliečených pacientok s metastatickým karcinómom prsníka je liečba paliatívna a kladie si za hlavný cieľ predĺženie celkového prežívania a zmiernenie symptómov choroby v súlade s čo najmenším vplyvom na zhoršenie kvality života. Napriek ére cielenej liečby, v ktorej sa dnes u viacerých nádorových ochorení nachádzame, je však zrejme, že sa u HER2-pozitívneho karcinómu prsníka ešte dlhý čas nezaobídeme bez klasickej chemoterapie.

Kľúčové slová: HER2 pozitívny karcinóm prsníka, chemoterapia, trastuzumab, kapecitabín, čas do progresie, celkové prežívanie, toxicita.

Capecitabine and its role in the treatment of advanced HER2 positive breast cancer

Metastatic breast cancer is the leading cause of death from cancer among women worldwide. Approximately 20 % women with breast cancer that overexpress HER2, considered to be strong predictor for disease progression and death, are at greater risk than women whose tumors do not overexpress HER2. It represents an important therapeutic target in this population. We currently have 2 registered targeted drugs in this setting (trastuzumab and lapatinib) and others are being investigated in clinical trials (pertuzumab, neratinib etc.). (5, 6) The treatment of intensively pretreated breast cancer is essentially palliative with the aim of providing antitumor activity and prolonging survival but without significant deterioration in quality of life. Despite the era of targeted therapies in several cancer types with certainty we cannot omit cytotoxic chemotherapy in these patients.

Key words: HER2 positive breast cancer, chemotherapy, trastuzumab, capecitabine, time to progression, overall survival, toxicity.

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (1): 39–40

Fluorované pyrimidíny sú štandardnou súčasťou chemoterapeutických kombinovaných režimov a kapecitabín, ako ich dôležitý predstaviteľ, má významnú úlohu u metastatického karcinómu prsníka aj v monoterapii, a to bez ohľadu na HER2 stav. U pacientok, nepredliečených antracyklínmi a taxánmi vo včasnejších líniiach liečby, má monoterapia kapecitabínom liečebné odpovede 22 – 37 %, medián času do progresie 3,9 – 6,0 mesiaca a medián celkového prežívania 10,0 – 24,0 mesiacov. U pacientok nepredliečených antracyklínmi a taxánmi sa liečebné odpovede pohybujú v rozmedzí 15 – 35 %, medián času do progresie 3,0 – 5,8 mesiaca a celkové prežívanie v rozmedzí 10,1 – 15,9 mesiaca, teda podobné výsledky.

Kombinácie kapecitabínu s anti HER2 terapiou boli predmetom viacerých klinických štúdií. V roku 2007 boli publikované výsledky štúdie Bartscha s kolektívom autorov, kde sa liečilo 40 pacientok s metastatickým HER2 pozitívnym karcinómom prsníka kombináciou kapecitabínu a trastuzumabu. (7) Išlo o ženy, ktoré boli v minulosti predliečené antracyklínmi, taxánmi alebo vinorelbínom, pričom minimálne v jednej línii bol súčasťou terapeutického režimu trastuzumab. Pacientky boli liečené kapecitabínom v štandardnej dávke 1 250 mg/m² 2 x denne D1-14 každé 3 týždne a trastuzumabom v úvodnej dávke 8 mg/kg a následne 6 mg/kg

v rovnakom dávkovacom intervale až do progresie ochorenia. Medián času sledovania bol 19 mesiacov. Primárnym cieľom bol čas do progresie ochorenia, ktorý bol 8 mesiacov a čas celkového prežívania 24 mesiacov, pričom klinický benefit liečby (teda zaznamenané kompletne remisie, parciálne remisie a stabilizácie choroby viac ako 6 mesiacov) až 70 %. Zároveň sa zistil priaznivý toxický profil s prítomnosťou toxicity stupňa 3/4 iba v parametroch hand-foot syndrómu a hnačky. Nezaznamenal sa žiaden prípad kongestívneho srdcového zlyhania alebo poklesu ejekčnej frakcie ľavej komory o 15 % alebo viac.

Podobne boli liečené pacientky v Schallerovej štúdií publikovanej v tom istom roku. (8) Pacientky boli predliečené jednou alebo dvomi líniami chemoterapie s použitím antracyklínov a taxánov. Tieto pacientky však predtým nemali v liečbe podávaný trastuzumab. Taktiež boli liečené štandardným liečebným režimom kapecitabínu a trastuzumab im bol aplikovaný na úvod v dávke 4 mg/kg a ďalej 2 mg/kg 1 x týždenne. Zistil sa medián času prežívania bez progresie ochorenia na úrovni 6,7 mesiaca a celkové prežívanie až 28 mesiacov. Klinický benefit podobne ako pri predchádzajúcej klinickej štúdií bol 63 %. Ďalšie prejavy liečby stupňa 3/4, ktoré sa zaznamenali, boli v najčastejšie v parametroch

očakávaného hand and foot syndrómu a hnačky. U jednej pacientky bolo pozorované zlyhanie srdca na základe vopred definovaných, známych kritérií.

Zmena protinádorovej liečby pri progresii je všeobecne prijatou koncepciou v onkologickej praxi. Ukazuje sa však, že minimálne pri niektorých ochoreniach a pri používaní cielenej liečby môže byť táto koncepcia chybná. Vo viacerých pozorovaniach sa totiž preukázalo, že vyradenie trastuzumabu z liečby u pacientok vedie k rýchlemu obnoveniu rastu a proliferácii nádorových buniek.

Von Minckwitz s kolektívom autorov z Ne-mecka publikovali v roku 2009 výsledky klinickej štúdie fázy III German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 u pacientok s metastatickým HER2 pozitívnym karcinómom prsníka, kde sa snažili rozhodnúť, či takýto postup zlepšuje výsledky. (9) Pacientky boli liečené štandardnou liečbou kapecitabínom v obvyklej dávke (78 pacientok) alebo kombináciou kapecitabínu s trastuzumabom na úvod v dávke 8 mg/kg a následne 6 mg/kg raz za 3 týždne (78 pacientok). Primárnym cieľom bola doba do progresie choroby. Všetky pacientky boli v minulosti predliečené taxánovým režimom a trastuzumabom, mali ejekčnú frakciu ľavej komory viac ako 50 % a maximálne 6 týždňov trvajúci interval od poslednej dávky trastuzumabu. Išlo teda o koncept pokračovania

v liečbe trastuzumabom po progresii, pričom sa chemoterapia zmenila na kapecitabín. Jednoznačne sa dokázali zlepšené výsledky v parametri času do progresie pre skupinu pacientok s pokračovacou liečbou trastuzumabom (8,2 vs. 5,6 mesiaca) a medián celkového prežívania (25,5 vs. 20,4 mesiaca). Klinický benefit bol pozorovaný u 75,3 % vs. 54,1 %. Bola zaznamenaná mierne vyššia toxicita stupňa 3/4 v parametroch hand and foot syndrómu, resp. hnačky. U jednej pacientky bol zaznamenaný pokles ejekčnej frakcie ľavej komory na hodnoty pod 40 %, nezaznamenalo sa však nijaké úmrtie na kardiálnu toxicitu.

Medzi najúčinnšie cytostatiká na liečenie HER2 pozitívneho karcinómu prsníka patria taxány. Kombinácia paclitaxelu alebo docetaxelu v kombinácii s trastuzumabom sa považuje u metastatickej choroby za režim voľby.

Minulý rok bola publikovaná klinická štúdia fázy II s názvom CHAT, ktorej cieľom bolo zistiť, či pridanie kapecitabínu do tejto liečebnej schémy dokáže zlepšiť liečebné výsledky. (10) Zaradené pacientky nemali v minulosti podávané nijaký taxán ani anti HER2 liečbu, ale boli predliečené antracyklínmi. Obe skupiny liečených mali trastuzumab v štandardnej dávke 8 mg/kg na úvod, následne 6 mg/kg a docetaxel 100 mg/m², alebo 75 mg/m², všetko raz za 3 týždne. Pacientky v porovnávanej skupine oproti štandardu mali k terapii pridaný kapecitabín v dávke 950 mg/m² D1-14 raz za 3 týždne (s nižšou dávkovacou schémou docetaxelu). Bola pozorovaná približne rovnaká miera liečebných odpovedí, avšak bolo pozorovaných 32,2 oproti 16,4 % kompletných remisii a miera progresie bola 9,1 vs. 3,6 % v prospech trojkombinácie. Pridanie kapecitabínu okrem toho zlepšilo parameter času do progresie z 13,6 na 18,6 mesiacov a prežívanie bez progresie z 12,8 na 17,9 mesiaca. Pokiaľ ide o vedľajšie prejavy liečby, v súlade s očakávaniami bola zistená výrazne vyššia miera prítomnosti hand and foot syndrómu v skupine liečených kapecitabínom (17 % vs. 10 %), febrilná neutropénia bola zase vyššia v skupine, kde sa podával docetaxel v dávke 100 mg/m² (27 % vs. 15 %). Kardiotoxicita bola bez významného rozdielu, pokles zo vstupnej hodnoty ejekčnej frakcie ľavej komory o $\geq$ 15 % bol 19 vs. 17,2 %, pokles pod 40 % 2,0 vs. 2,1 %, bez prejavov kongestívneho srdcového zlyhania u ktorýchkoľvek pacientky.

Z viacerých štúdií v minulosti sú známe dobré výsledky kombinácie kapecitabínu s trastuzumabom, ako sa uvádza v predošlej stati tohto článku, ale tiež je známa kombinácia trastuzumabu s vinorelbínom. (11) Tiež je známa kombinácia kapecitabínu s vinorelbínom u metastatického karcinómu prsníka, a to aj u starších pacientok. (12) Pred 2 rokmi boli publikované výsledky klinickej štúdie, kde sa pacientky s metastatickou HER2 pozitívnu chorobou liečili trojkombináciou uvedených preparátov v prvej línii chemoterapie. (13) Trastuzumab

bol podávaný ako známa týždňová dávkovacia schéma, kapecitabín v dávke 1 000 mg/m² 2 x denne D1-14 raz za 3 týždne a vinorelbín 60 mg/m² D1,8, všetko raz za 3 týždne. Tento režim priniesol pacientkam liečebnú odpoveď až v 77 % a klinický benefit až u 93 % pacientok, medián trvania liečebnej odpovede bol 13,3 mesiacov a medián prežívania bez progresie bol 12,8 mesiacov. Najvýraznejšou toxicitou bola podľa očakávania neutropénia u viac ako 60 % liečených.

Lapatinib je tyrozínkinázový inhibitor EGFR (HER1) a HER2 s dokázanou efektívnosťou u lokálne pokročilého i metastatického HER2 pozitívneho karcinómu prsníka. (14) Do známej Geyerovej štúdie boli zaradené pacientky, predliečené v minulosti antracyklínmi, taxánmi a trastuzumabom v prvej línii pre metastatickú formu ochorenia. (15) Pacientky neboli predtým liečené kapecitabínom. Jedna skupina dostávala kapecitabín v dávke 1 250 mg/m² D1-14 každé 3 týždne a druhá skupina kapecitabín v nižšej dávke, 1 000 mg/m² a lapatinib 1 250 mg denne kontinuálne. Primárne sledovaným parametrom bol čas do progresie. Medián času do progresie bol 5,5 vs. 4,2 mesiaca a medián celkového prežívania 17 vs. 15,5 mesiaca v prospech kombinovanej liečby. Najčastejšou zaznamenanou toxicitou bola hnačka a hand and foot syndróm, pokles ejekčnej frakcie ľavej srdcovej komory o viac ako 20 % oproti vstupnej hodnote alebo akýkoľvek pokles so symptomatológiou bol u 2,5 vs. 1,0 %.

Záver

Kombinácia klasickej chemoterapie a cielenej liečby predstavuje v súčasnosti optimálny postup v liečbe metastatického HER2 pozitívneho karcinómu prsníka. Medzi najúčinnšie cytostatiká na liečenie HER2 pozitívneho karcinómu prsníka patria taxány. Pridanie kapecitabínu ku kombinácii trastuzumabu a taxánu zlepšilo parameter času do progresie z 13,6 na 18,6 mesiaca a prežívanie bez progresie z 12,8 na 17,9 mesiaca.

Ukazuje sa, že ponechanie trastuzumabu v liečbe aj po progresii umožňuje dosiahnuť lepšie liečebné výsledky pri zmene chemoterapie. Inou možnosťou je použitie lapatinibu v kombinácii s kapecitabínom po zlyhaní trastuzumabu. Výsledky klinických štúdií poukazujú na významné miesto kapecitabínu ako súčasť liečebných režimov. Významným spôsobom zlepšuje prognózu liečených pacientok bez výraznejšej prídavnej toxicity a negatívneho vplyvu na kvalitu života, čo je u metastatického karcinómu prsníka, ktorý považujeme stále za nevyliečiteľné ochorenie, našim základným poslaním. Otvorenou otázkou ostáva optimálne terapeutické načasovanie kapecitabínu v rámci kombinácie s anti HER2 cieľenou liečbou.

Literatúra:

1. Parkin DM, Bray F. Global Cancer Statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.

2. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with the amplification of the HER2/neu oncogene. Science 1987; 235: 177-182.
3. Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Mathieu MC, et al. Incidence and implication of the HER2 and hormonal receptor overexpression in newly diagnosed metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 23: 69s, 2005 (suppl), abstr. 764.
4. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, et al. HER2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: Poor prognosis in node negative-breast carcinomas. J Clin Oncol 1997; 15: 2894-2904.
5. KA Gelomon, P. Fumoleau, S. Verma, A.M. Wardley, P.F. Conte, L. Gianni, G. Ross, J. Baselga. Results of phase II trial of trastuzumab (T) and pertuzumab (P) in patients (pts) with HER2 positive metastatic breast cancer (MBC) who have progressed during trastuzumab therapy
6. Harold J Burstein, Yan Sun, Luc Y Dirix, Zefei Jiang: Neratinib, an Irreversible ErbB receptor Tyrosin Kinase Inhibitor, in patients with Advanced Erb2-Positive Breast Cancer, 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10-14, 2008. San Antonio, TX.
7. Rupert Bartsch, Catharina Wenzel, Gabriela Altorjai, Ursula Plusching, Margaretha Rudas, Robert M Mader, Michael Gnant, Christoph C Zielinski, and Guenther G Steger: Capecitabine and trastuzumab in Heavily Pretreated Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 3853-3858.
8. Gerhard Schaller, Ilka Fuchs, Thomas Gonsch, Jan Weber, Anke-Kleine Tebbe, Peter Klare, Hans Joachim-Hindenburg, Volker Laker, Axel Hinke, and Nikola Bangemann. Phase II Study of Capecitabine plus Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer Pretreated with Anthracyclines or Taxanes. J Clin Oncol 2007; 25: 3246-3250.
9. Gunter von Minckwitz, Andreas Du Bois, Marcus Schmidt, Nicolai Maass, Tanja Cufer, Felix E de Jongh, Eduard Maertense, Christopher Zielinski, Manfred Kaufmann, Wolfgang Bauer, Klaus H Baumann, Michael R Clemens, Ralph Duerr, Christoph Uleer, Michael Andersson, Robert C Stein, Valentina Nekljudova and Sibylle Loibl: Trastuzumab beyond progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast Group 26/ Breast International Group 03-05 Study. J Clin Oncol 2009; 27: 1999-2006.
10. Andrew M Wardley, Flavia-Morales Vasquez, Luis M. Zettina, Maria de Fattima Dias Gau, Douglas Otero Reyes, Jacek Jassem, Claire Barton, Peter Button, Veronica Hersberger and Antonio Anton Torres: Randomized phase II Trial of First-Line Trastuzumab plus Docetaxel and Capecitabine compared with Trastuzumab plus Docetaxel in HER2 positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 2009; 28: 976-983.
11. Mohamad Jahanzeb, Joanne E Mortimer, Furhan Junus, David H Irwin, James Speyer, Alan J Koletsky, Paula Klein, Tariq Sabir, Lori Kronish: Phase II Trial of Weekly Vinorelbine and Trastuzumab as First Line Therapy in Patients with HER2+ Metastatic Breast Cancer. The Oncologist. October 2002, vol. 7, No.5, 410-417.
12. I Carecra, G. Iodice, G.D Aiuto, T. Thomas, R. Costanzo, M. Licenziato, A. Petrillo, L. Maiorino, G. Frasci and G. Comella: Tailored vinorelbine-capecitabine in elderly metastatic breast cancer patients. A SICO phase II study. J Clin Oncol, 2006, vol. 24, No18s, (June 20 Supplement), 10556.
13. A. Chan, V. Ganju, D. Bescquart, P.F. Conte, L. Petruzelka, M. Gil-Gil, M. Morand, M. Vaissiere, G. Villanova, N. Tubiana-Mathieu: High efficacy of the combination of oral vinorelbine (NVBo), Capecitabine (X), and trastuzumab (H) in HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): updated results of an international phase II trial with a median follow-up of 39 months.
14. H.J. Burstein, A. M. Storniolo, S. Franco, J. Forster, S. Stein, S. Rubin, V.M. Salazar, and K. L. Backwell: A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. Annals of Oncology, Volume 19, Issue 6, Pp. 1068-1074.
15. Charles E Geyer, M.D. John Foster, M.Sc. Deborah Lindquist, M.D. Stephen Chan, M.D. Gilles Romieu: Lapatinib plus Capecitabine for HER2 positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2006; 355: 2733-43.

MUDr. Radovan Barilla, PhD.

Odd. onkológia a rádioterapie NsP
Štefana Kukuru, Michalovce, Špitálska 2,
071 01 Michalovce
barilla1470@stonline.sk

