

ONKOLOGIA

Czy pacjentki z rakiem piersi na przerzuty do mózgu?



Fot. Termedia

Podczas tegorocznego XXV Kongresu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej dr n. med. Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld z Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej w Centrum Onkologii w Warszawie przedstawiła wykład pt. „Tukatynib a nowy standard leczenia u chorych z przerzutowym rakiem piersi HER2+”. Dużą część prezentacji poświęciła terapii przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. To niezwykle istotne zagadnienie, gdyż przerzutów do mózgu doświadcza zdecydowana większość chorych z rozsiałym rakiem HER2+, a leczenie miejscowe, np. za pomocą radioterapii, wiąże się z wieloma niekorzystnymi konsekwencjami, między innymi zmianami degeneracyjnymi mózgowia. Rozwiązaniem może być zastosowanie nowego leku – tukatynibu.

Obecność nadekspresji receptora HER2 w komórkach nowotworu piersi wiąże się z bardziej agresywnym i szybszym przebiegiem choroby nowotworowej. Pobudzenie tego receptora prowadzi bowiem do aktywacji szlaków metabolicznych, które biorą udział w podziałach komórkowych, i proliferacji. Z tego powodu HER2+ rak piersi często daje przerzuty do narządów miękkich, a szczególnie do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Kobiety z HER2+ rakiem piersi stanowią ok. 20 proc. wszystkich pacjentek z przerzutowym rakiem piersi i szacuje się, że aż 80 proc. z nich doświadcza na różnym etapie choroby przerzutów do OUN. To bardzo wysoki odsetek. U niektórych chorych przerzuty do OUN pojawiają się już na początku choroby rozsianej, u innych później. Ta grupa pacjentek – z zaawansowanym, przerzutowym HER2+ nowotworem piersi – wciąż ma w Polsce ograniczone możliwości terapii, choć w ciągu ostatnich 5 lat pojawiło się kilka nowych, rekomendowanych propozycji leczenia. Terapie te są jednak u nas nier refundowane, a zatem niedostępne dla pacjentek.

Aktualnie przerzuty do mózgu są leczone przede wszystkim za pomocą terapii miejscowych – w przypadku pojedynczych zmian możliwe jest leczenie neurochirurgiczne lub radioterapia stereotaktyczna, jednak w przypadku większej liczby zmian przerzutowych konieczna jest radioterapia na cały OUN, która niestety powoduje zmiany degeneracyjne w mózgowiu. Efektem jest znaczne upośledzenie funkcji poznawczych

”

Tukatynib działa znacznie silniej niż lapatynib, co wykazano w badaniach przedklinicznych. Stwierdzono w nich, że tukatynib w połączeniu z trastuzumabem hamował podział komórek HER2+ raka piersi w niezwykle wysokim stopniu

i pogorszenie jakości życia. Z tego powodu wiele pacjentek nie chce się poddać radioterapii i oczekuje od lekarza innych form pomocy.

– U chorych z rozsiałym rakiem piersi, których nie możemy wyleczyć z choroby nowotworowej, zależy nam nie tylko na wydłużeniu życia, lecz także na utrzymaniu odpowiedniej jego jakości. Dlatego analizując dane z badań klinicznych, skupiamy się na wynikach dotyczących przeżyć całkowitych i przeżyć do progresji choroby, ale również na wskaźnikach dotyczących jakości życia. Już od dawna obserwowano, że w przypadku przerzutów do OUN bardzo korzystne są inhibitory kinaz tyrozynowych. Są to małe cząstki, które pokonują barierę krew-mózg i bez trudu przenikają do OUN. Takim lekiem jest lapaty-

”

dr Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld:
Kandydatkami do leczenia tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną są pacjentki z aktywnymi przerzutami do OUN niewymagające natychmiastowego leczenia miejscowego tych zmian

Agnieszka Paculanka

HER2+ są skazane

nib, którym dysponujemy już od dawna, a wśród nowych leków tukatynib – mówiła dr Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld.

Korzystne wyniki badania klinicznego

Tukatynib, podobnie jak lapatynib, jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2). Lek ten działa na receptor HER2 od wnętrza komórki, hamując go i blokując cały wewnętrzkomórkowy szlak metaboliczny związany z pobudzeniem tego białka. Tukatynib działa jednak znacznie silniej niż lapatynib, co wykazano w badaniach przedklinicznych. Stwierdzono w nich, że tukatynib w połączeniu z trastuzumabem hamował podział komórek HER2+ raka piersi w niezwykle wysokim stopniu.

– Najważniejszym badaniem klinicznym dotyczącym tukatynibu było badanie III fazy HER2CLIMB. Wzięło w nim udział 612 pacjentek z HER2+ rakiem piersi po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem, pertuzumabem i trastuzumabem emtanzyną (T-DM1). Było to badanie kontrolowane placebo, czyli pacjentki przydzielone do jednego z ramion otrzymywały tukatynib w połączeniu z trastuzumabem i kapecytabiną, a pacjentki z drugiego ramienia – placebo, trastuzumab i kapecytabinę. Warto więc podkreślić, że grupa kontrolna też była bardzo aktywnie leczona – zwłaszcza kapecytabina wpływała na to, że przerzuty do OUN były pod dobrą kontrolą. Badanie HER2CLIMB było bardzo dobrze zaprojektowaną próbą kliniczną. Randomizacja była w stosunku 2 : 1, co oznacza, że

większość pacjentek trafiła do ramienia z tukatynibem. To pozwoliło na lepsze statystyczne przeanalizowanie uzyskanych wyników – relacjonowała dr Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld.

Jakie były wyniki tego badania? Mediana czasu wolnego od progresji choroby (*progression free survival* – PFS) wzrosła w grupie z tukatynibem o 7,8 miesiąca w porównaniu z ramieniem placebo. Obserwowano też statystycznie istotne wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego, która w ramieniu z tukatynibem wyniosła prawie 2 lata. Obserwowane działania niepożądane były zgodne z oczekiwaniami, a głównym była biegunka, tak jak przy stosowaniu innych inhibitorów kinazy tyrozynowej.

Co z chorymi z przerzutami do OUN?

Zgodnie z założeniami badaczy dokładniej przyjrano się grupie pacjentek z przerzutami do OUN, które stanowiły 48 proc. wszystkich chorych włączonych do badania HER2CLIMB.

– Trzeba podkreślić, że do badania HER2CLIMB mogły być włączane pacjentki, które wcześniej nie otrzymywały żadnego leczenia miejscowego na OUN, czyli nie zgadzały się na radioterapię z powodu obaw o wystąpienie powikłań. W naszej praktyce klinicznej często spotykamy się z takimi pacjentkami. Włączano też chore wcześniej leczone miejscowo z powodu przerzutów do OUN zarówno chirurgicznie, jak i za pomocą radioterapii, a także pacjentki wymagające leczenia steroidami, czyli takie, które były wykluczane z badań klinicznych innych leków – zauważa ekspertka.



Fot. Termedia



dr Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld: Zastosowanie tukatynibu pozwoli opóźnić moment, w którym pacjentkę trzeba poddać radioterapii z powodu progresji choroby w obrębie mózgu

Mediana całkowitych przeżyć w tej grupie była bardzo wysoka – ponad 18 miesięcy, a mediana czasu wolnego od progresji choroby wyniosła ponad 7 miesięcy. Korzyść z leczenia tukatynibem odniosły pacjentki z przerzutami do OUN ze wszystkich analizowanych podgrup, również powyżej 65. roku życia.

Rekomendacje ESMO

Wyniki badania HER2CLIMB, a także dostępne porównania i metaanalizy sprawiły, że schemat leczenia tukatynibem w połączeniu z trastuzumabem i kapecytabiną znalazł się w przygotowanych w ubiegłym roku wytycznych *European Society of Medical Oncology* (ESMO) dotyczących leczenia chorych na raka piersi.

– Kandydatkami do leczenia tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną są pacjentki z aktywnymi przerzutami do OUN niewymagające natychmiastowej interwencji w postaci leczenia miejscowego tych zmian, zarówno te, u których nie było jeszcze stosowane leczenie lokalne OUN, jak i te, które już otrzymały takie leczenie i uzyskano u nich stabilizację. Zastosowanie tukatynibu pozwoli opóźnić moment, w którym pacjentkę trzeba poddać radioterapii z powodu progresji choroby w obrębie mózgu – podkreśliła dr Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld.

Tukatynib znalazł się na wykazie innowacyjnych technologii lekowych, które mogą być finansowane z Funduszu Medycznego, opracowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. ■



W badaniu HER2CLIMB mediana czasu wolnego od progresji choroby wzrosła w grupie z tukatynibem o 7,8 miesiąca w porównaniu z ramieniem placebo. Obserwowano też statystycznie istotne wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego, która w ramieniu z tukatynibem wyniosła prawie 2 lata



Fot. iStockphoto