

UPORABA SACITUZUMAB-GOVITEKANA PRI PREDHODNO MOČNO ZDRAVLJENI BOLNICI Z RAZSEJANIM TROJNO NEGATIVNIM RAKOM DOJK

Nina Privšek¹, dr. med., doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar^{2,3}, dr. med.

¹Oddelek za onkologijo Univerzitetni klinični center Maribor

²Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za internistično onkologijo

³Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod

Trojno negativni rak dojk (TNRD) je patološko in molekularno heterogena skupina raka dojk, ki jo označuje imunohistokemična (IHK) odsotnost estrogenskih (ER) in progesteronskih (PR) receptorjev ter normalna IHK izraženost proteina oz. gena *HER2* (angl. human epidermal growth factor 2). Značilen je agresiven potek, prognoza razsejane bolezni je slaba, s srednjim preživetjem okrog 14 mesecev. V prispevku predstavljamo primer bolnice z razsejanim rakom dojk, ki smo jo po več redih zdravljenja s klasično kemoterapijo zdravili s sacituzumab-govitekanom (konjugatom monoklonskega protitelesa in citostatika) in dosegli 9-mesečno stagnacijo bolezni.

Predstavitev primera

Sedaj 69-letna bolnica je bila leta 2004, v starosti 50 let, operirana (mastektomija in disekcija pazdušnih bezgavk) zaradi raka desne dojke. Histološki izvid je pokazal trojno negativni invazivni duktalni karcinom stadija pT2pN1cM0. Prejela je 6 ciklov adjuvantne kemoterapije z antraciklini (shema EC: (epirubicin, ciklofosamid)). V letu 2012 je imela mastektomijo in biopsijo varovalne bezgavke zaradi raka leve dojke (stadij pT3pN0(ITC)cM0), histološko invazivni lobularni karcinomom, luminalni-A podtip (ER 100 %, PR 30 %, HER2 2+, MIB 1-2 %). Opravljeno genetsko testiranje ni pokazalo morebitnih zarodnih mutacij v genih za ogroženost za raka dojk. Med dopolnilnim hormonskim zdravljenjem (1,5 let letrozol, 4,5 let tamoksifen) smo v novembru 2018 pri asimptomatski bolnici, v splošno odlični kondiciji (PS po WHO 0), zaznali porast tumorskega označevalca CA 15-3. Zamejitvena diagnostika je pokazala karcinozo plevre z manjšim plevralnim izlivom

levo in nejasno 7-mm lezijo v jetrih. Histološka verifikacija plevre je potrdila zasevek lobularnega karcinoma, ki je transformiral v trojno negativno obliko (ER < 1 %, PR 0 %, HER2 2+, MIB 15 %). V sklopu zdravljenja metastatske bolezni je do 2023 prejela več redov zdravljenja:

- 1. red kapecitabin (28. 1. 2019 – 21.9.2019) – najboljši odziv: delni odziv
- 2. red vinorelbin (24. 9. 2019 – 9. 9.2 020) – najboljši odziv: delni odziv

Oktobra 2020 je UZ srca pokazal mejno znižan iztisni delež levega prekata (LVEF 47-50 %), bila je asimptomatska, uvedena je bila terapija srčnega popuščanja.

- 3. red tedenski paklitaksel (17. 11. 2020 – 4. 5. 2021) – najboljši odziv: delni odziv, terapija prekinjena zaradi utrujenosti gradus 3
- 4. red gemcitabin/cisplatin (15. 11. 2021 – 9. 3.2 022) – najboljši odziv: stagnacija

Dne 16. 12. 2022 je opravila kontrolni UZ srca, ki je pokazal normalni iztisni delež levega prekata.

- 5. red pegiliran-doksorubicin (14. 12. 2022 – 3. 3. 2023) – najboljši odziv: progres bolezni, terapijo je težko prenašala.

Ob ponovnem progresu bolezni (progres karcinoze plevre levo, kronični plevralni izliv in najverjetneje karcinoza perikarda z minimalnim perikardialnim izlivom) smo v marcu 2023 uvedli 6. red zdravljenja s sacituzumab-govitekanom. Ob prvem ciklusu je prišlo do febrilne nevtropenije, zaradi česar je nadaljnje terapije prejemala ob sekundarni profilaksi ravnega dejavnika za granulocitno vrsto, odmerki smo reducirali na 75 %. Od drugih neželenih učinkov smo beležili alopecijo (gradus 2), slabost (gradus 2), anemijo (gradus 1), recidivantna vnetja sečil in žrela ter stopnjujočo se utrujenost, zaradi katerih smo po 3. ciklu opustili B aplikacijo terapije. Ob zabeleženih stagnaciji na kontrolnem CT julija 2023 in prisotni utrujenosti gradusa 3 smo naredili terapevtsko pavzo. Kontrolni CT v decembru 2023 je kazal progres karcinoze plevre in plevralnega izliva, na novo je bila opisana cirkumferentna zadebelitev srednjega dela požiralnika, ki je bolnici povzročala težave s požiranjem. Opravljena je bila ezofagogastroduodenoskopija z biopsijo spremembe požiralnika, histološki izvid je pokazal sluznični zasevek raka dojke. Dne 15. 12. 2023 smo reinducirali zdravljenje s sacituzumab-govitekanom v znižanem odmerku, evalvacija učinka zdravljenja je predvidena po 3. ciklu.

Diskusija

Zdravljenje bolnic s trojno negativnim rakom dojk po več predhodnih redih zdravljenja predstavlja izziv, saj so študije, ki bi vključevale močno predhodno zdravljene bolnice, redke, odzivi na zdravljenje ob vsakem naslednjem citostatiku manjši (10-15 %), čas do progressa pa krajši.

Prikazana bolnica s trojno negativnim rakom dojk je imela v marca 2023 že 4 leta razsejano bolezen in bila zdravljena s petimi linijami kemoterapije za metastatsko bolezen. Ob ponovnem progressu se nam zdravljenje s citostatikom, ob pričakovanem nizkem deležu odzivov, ni zdel najprimernejši. Kot dobri terapevtski možnosti sta se ponujala na novo odobrena konjugata protitelo-zdravilo – sacituzumab-govitekan in trastuzumab-derukstekan. Oba sta v registracijskih študijah izkazala višji in konstanten delež odzivov na zdravljenje (ORR) ne glede na linijo zdravljenja, ob sprejemljivi toksičnosti. Sacituzumab-govitekan je bil preučevan v študijah IMMU-132-01 in ASCENT (1), v obeh dosegel boljši ORR kot kontrolna citostatska skupina (33-35 % vs 5 %), pri dodatni tretjini bolnikov pa stabilno bolezen. V študiji ASCENT, kjer je bil primerjan z monokemoterapijo po izbiri zdravnika (eribulin, vinorelbin, kapecitabin ali gemcitabin), sta bila pri skupini bolnic brez možganskih zasevkov, v skupini s SG daljša čas do napredovanja bolezni (PFS) (5,6 mesecev vs 1,7 mesecev) in celotno preživetje (OS) (12,1 meseca vs 6,7 mesecev). Trastuzumab-derukstekan je bil v študiji DESTINY Breast-04 (2) preučevan pri bolnicah z nizkim HER2-statusom, definiranim kot imunohistokemični status HER2 1+ in 2+. Dobrobit zdravljenja je bila pri bolnicah s hormonsko negativnimi receptorji dosežena v skoraj 80 % (ORR 50 % + stabilna bolezen 30 %). PFS (8,5 meseca vs. 2,9 meseca) in OS (16,8 meseca vs 8,3 meseca) sta bila statistično značilno daljša od kontrolne skupine.

Upoštevanje:

- smernice zdravljenja razsejanega trojno negativnega raka dojk,
- profil toksičnosti, ki je po naši oceni med zdraviloma primerljiv,
- dejstvo, da je bilo v podskupini z negativnimi hormonskimi receptorji v študiji DESTINY-breast-04 zgolj 58 bolnic, kar lahko vpliva na končno statistično analizo, in
- karakteristike naše bolnice – predhodno zabeležen znižan iztisni delež levega prekata, ki se je ob terapiji normaliziral in prejeta polna doza antraciklinov, smo se ob progressu bolezni odločili za sacituzumab-govitekan, za katerega smo menili, da ponuja najboljše razmerje varnosti in učinkovitosti.

Literatura

1. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1529-1541. (citirano 21.1.2024). Dostopno na: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028485>
2. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):9-20. (citirano 25.1.2024). Dostopno na: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2203690>