

# KONJUGAT ZDRAVILA IN PROTITELESA V ZDRAVLJENJU BOLNICE Z RAKOM DOJK, KI JE ZA ZDRAVLJENJE RAZSEJANE BOLEZNI PREJELA ŠTEVILNE LINIJE PREDHODNE TERAPIJE

Kaja Cankar, dr. med.<sup>1</sup>, Katja Dejanović, dr. med.<sup>1</sup>,

Erika Matos, dr. med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

---

## **Predstavitev primera**

Danes 70-letna bolnica je bila v maju 2005 zdravljena zaradi zgodnjega raka dojke. Bila je operirana, opravljena je bila kvadrantektomija desno in biopsija varovalnih bezgavk. Histopatološki izvid je pokazal, da gre za invazivni duktalni karcinom, gradusa 1, velik 2 cm, ER 70 %, PR 80 %, HER2 je bil imunohistokemično ocenjen kot 2+, gen HER2 pomnožen. Odstranjene so bile tri bezgavke, v eni najdene izolirane tumorske celice. Prejemala je dopolnilno hormonsko zdravljenje z zaviralcem aromataze, skupno 5 let, in bila dopolnilno obsevana (TD 50 Gy in dodatno obsevana na ležišče tumorja, 10 Gy). Ob redni kontroli je bila v novembru 2013 ugotovljena rezistenca v predelu prsnice desno in povečane bezgavke v desni supraklavikularni loži. Citološka punkcija bezgavke na vratu je potrdila zasevek adenokarcinoma, hormonsko neodvisen, HER2-pozitiven, radiološke preiskave pa skeletni zasevek v predelu prsnice. Od januarja do junija 2014 je prejemala prvo linijo zdravljenja za razsejano bolezen, kombinacijo docetaksela in trastuzumaba, skupno prejela 7 ciklov. Prejemala je tudi zoledronsko kislino. Nadaljevala je z vzdrževalnim zdravljenjem s trastuzumabom in zaviralcem aromataze, glede na izhodiščno hormonsko odvisno bolezen. Radiološka ocena učinka zdravljenja v junija 2014 je pokazala stabilno bolezen v prsnici, klinično pa smo ugotavljali popolno remisijo v področju desne supraklavikularne lože. Ob progresu bolezni v mehkih tkivih, skeletu in pljučih v decembru 2014 je bila uvedena druga linija zdravljenja z

lapatinibom in ekzemestanom. Ob uvedbi zdravljenja lapatiniba je imela nekaj težav z diarejo (gradus 2) in luščenjem kože po dlaneh (gradus 1). Glede maligne bolezni je bila brez simptomov. Po enem letu zdravljenja z omenjeno terapijo je bil dokazan progres bolezni v mehkih tkivih in razsoj bolezni v jetra. Laboratorijsko smo ugotavljali blag porast alkalne fosfataze, gamaGT, aminotransferaz (vse gradus 1) in porast tumorskega označevalca Ca 15-3 (43 kU/L), ki je bil prej ves čas v normalnem območju (<30 kU/L). Decembra 2015 je pričela zdravljenje s tretjo linijo systemskega zdravljenja s kombinacijo trastuzumaba in kapecitabina, prejela je tri cikle omenjene terapije, nato pa je bila systemska terapija ob laboratorijskem, kliničnem in radiološkem progresu bolezni v jetrih zamenjana za doksorubicin v tedenskih odmerkih. Tega je prejemale od marca 2016 do julija 2016. Dosežena je bila stabilna bolezen, nato pa je nadaljevala z vzdrževalnim zdravljenjem z trastuzumabom in tamoksifenom, ki ga je prejemale vse do septembra 2020. V vmesnem času je zaradi oligoprograsa zasevka v predelu prsnice področje obsevala (maj 2019, april 2020). Ob nadaljnjem progresu zasevka v mehkih tkivih nad prsnico je pričela zdravljenje pete linije s trastuzumab-emptanzinom (TDM-1), ki ga je prejemale do junija 2021. Z zdravljenjem smo takrat prenehali zaradi neželenih učinkov (difuzen pojav pajkastih nevousov, refraktarna anemija, pozitivni hematesti blata ob negativnem endoskopskem izvidu). Najboljši odziv na zdravljenje je bil stabilna bolezen. Junija 2021 je nadaljevala s trastuzumabom v kombinaciji s paklitakselom (6. linija), ki smo ga uvedli ob nakazanem kliničnem progresu v predelu prsnice. Zdravljenje je prejemale do oktobra 2021. Slikovno in klinično smo ugotavljali delni odziv na zdravljenje, vendar smo z zdravljenjem morali prekiniti zaradi hude kožne toksičnosti, bolnica je imela zaplete s paronihijo, potrebovala je antibiotično zdravljenje, odpadli so ji praktično vsi nohti (gradus 3). Kot vzdrževalno zdravljenje je nato do aprila 2022 prejemale fulvestant in trastuzumab. S slikovno diagnostiko smo ponovno potrdili lokoregionalni progres bolezni. Ponovno je bila predstavljena radioterapevtom z vprašanjem o možnostih dodatnega lokalnega zdravljenja z obsevanjem, ki pa zaradi že dosežene maksimalne tolerančne doze za kožo, rebra in mehka tkiva ni bilo možno. Svetovana je bila menjava systemskega zdravljenja. Aprila 2022 je pričela s 7. linijo systemskega zdravljenja s trastuzumab-derukstekom (T-Dxd), zaradi povišanih vrednosti transaminaz (gradus 2) v odmerku 75 %. Že po dveh aplikacijah se je mehko tkivni zasevek nad prsnico izrazito zmanjšal, pomembnih neželenih učinkov ob uvedenem zdravljenju nismo ugotavljali. Septembra 2023 je bil na kontrolni CT-preiskavi ponovno

opisan progres bolezni lokalno, brez napredovanja bolezni drugje. Ker je bilo lokalno zdravljenje z obsevanjem že izčrpano, smo bolnici, glede na mnenje konzilija, predstavili možnost lokalnega zdravljenja z elektrokemoterapijo. Postopek je bil izveden oktobra 2023, ob aplikaciji bleomicina. Ob dobrem nadzoru bolezni drugje smo nadaljevali z enakim sistemskim zdravljenjem, T-DXd. V decembru 2023 je imela opravljene kontrolne slikovne preiskave za oceno učinka zdravljenja, lokalno gre za stabilno bolezen, vidna pa so področja ploščatih konsolidacij obojestransko, relativno simetrična, v teh področjih vidne tudi majhne nodularne spremembe, lahko zasevki, drugo. Ves čas zdravljenja razsejane bolezni je v dobrem stanju zmogljivosti, 0-1, krajša obdobja ocene splošnega stanja zmogljivosti 2 (angl. performance statut, po WHO), predvsem na račun neželenih učinkov zdravljenja. Opravlja redne preglede srčne funkcije (UZ srca), ki je ves čas v mejah normale.

### **Dokazi za sprejete odločitve glede sistemskega zdravljenja**

Glede na podatke raziskave avtorja Grinde T. in sodelavcev je pričakovano preživetje z razsejanim HER2-pozitivnim+ rakom dojk v zadnjem desetletju drastično naraslo. Za bolnike, ki so za metastatsko boleznijo zboleli leta 2013, je poročano pričakovano srednje preživetje 58,0 mesecev, v primerjavi z 39,1 meseci za bolnike, ki so zboleli leta 2008. Za zbolele v kasnejših letih srednje celotno preživetje ni bilo doseženo. Prispevek nekaterih novih zdravil, med njimi je tudi T-DXd, v navedeni raziskavi še ni zajet. Predstavljena bolnica prejema zdravljenje za metastatsko bolezen že 11 let.

### **Učinkovitost T-DXd**

T-DXd je konjugat zdravila in protitelesa (ADC) in predstavlja revolucionaren pristop k zdravljenju bolnic z rakom dojk, saj ponuja nov princip delovanja zdravil. Gre za usmerjeno dostavo citotoksičnih zdravil v tumorske celice in hkrati omogoča manjšo toksičnost za zdrava tkiva. Rezultati raziskave DESTINY-Breast02 potrjujejo učinkovitost zdravila tudi pri že predhodno obsežno zdravljenih bolnicah. V primerjavi s kemoterapijo po izboru onkologa zdravljenje s T-DXd podaljša srednji čas celotnega preživetja (mOS) za 12,7 mesecev (39,2 mesecev v primerjavi z 24,5 meseci), srednji čas do napredovanja bolezni (mPFS) pa za 10,9 mesecev (17,8 mesecev proti 6,9 meseci). Čas do prvega oligoprograsa pri naši bolnici je znašal 17 mescev. Uporaba T-DXd je povezana z edinstvenimi neželenimi učinki. Potrebno je skrbno spremljanje bolnikov ter nenehno izobraževanje o strategijah za njihovo preprečevanje in obvladovanje. O pljučni toksičnosti so v raziskavi

DESTINY-Breast02 in DESTINY-Breast03 poročali v 10 oziroma 10,5 %, večinoma gradusa 1 ali 2.

## Načrt nadaljnega zdravljenja

Na zadnjem CT-slikanju naše bolnice vidne spremembe po pljučih ne izključujejo možnosti pljučne toksičnosti ob zdravljenju, bolnica na dihalih sicer nima znakov bolezni. V luči tega, je ob naslednji kontroli, predvidena menjava sistemskega zdravljenja. Možnosti so naslednje: kombinacija pertuzumaba, trastuzumaba s kemoterapijo, na primer vinorelbinom (učinkovitost in varnost kombinacije raziskana v raziskavi VELVET), eribulinom, derivati platine. Druga možnost je zdravljenje s tukatinibom v kombinaciji s trastuzumabom in kapecitabinom (na podlagi rezultatov HER2CLIMB). Raziskav o učinkovitosti kombinacije s tukatinibom po zdravljenju s T-DXd nimamo, prav tako je bolnica že prejemale kombinacijo s kapecitabinom, zato si od te kombinacije obetamo manjšo dobrobit.

## Literatura

1. Grinda T, Antoine A, Jacot W, Blaye C, Cottu PH, Diéras V, et al. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *ESMO Open* 2021.6(3):100114.
2. Di Prata C, Mascherini M, Ross AM, Silvestri B, Kis E, Odili J, et al. Efficacy of Electrochemotherapy in Breast Cancer Patients of Different Receptor Status: The INSPECT Experience. *Cancers (Basel)* 2023. 8;15(12):3116.
3. André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, 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* 2023.27;401(10390):1773-1785.
4. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022.24;386(12):1143-1154.
5. Perez EA, López-Vega JM, Petit T, Zamagni C, Easton V, Kamber J, et al. Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final results. *Breast Cancer Res* 2016.13;18(1):126.
6. Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, 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.T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loria Y, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;33(3):244-258.
7. Ascione CM, Napolitano F, Esposito D, Servetto A, Belli S, Santaniello A, et al. Role of FGFR3 in bladder cancer: Treatment landscape and future challenges. *Cancer Treat Rev*. 2023;115:102530.