



Kombinasi *Vinorelbine*, *Pertuzumab*, *Trastuzumab* untuk Pasien Kanker Payudara Lokal Lanjut atau Metastatik HER2 Positif



Overekspresi/amplifikasi HER2 terjadi pada 15-20% dari kanker payudara dan dikaitkan dengan prognosis buruk. *Trastuzumab* dan *pertuzumab* merupakan antibodi monoklonal *humanized* yang mengikat HER2 subdomain IV dan II. Terapi dengan kedua agen tersebut menghasilkan hambatan *signaling* yang lebih komprehensif dibandingkan agen tunggal karena mekanisme kerja yang berbeda tetapi saling melengkapi.

Dalam uji klinik *pivotal* CLEOPATRA, terapi lini pertama dengan *pertuzumab* dalam kombinasi dengan *trastuzumab* dan *docetaxel* secara bermakna meningkatkan *progression free survival* (PFS) sebesar 6,1 bulan ($p < 0,001$) dan *overall survival* (OS) sebesar 15,7 bulan ($p < 0,001$) dibandingkan *trastuzumab* dan *docetaxel* pada pasien kanker payudara metastatik HER2 positif. *Docetaxel* termasuk kemoterapi yang efektif untuk pasien tertentu, tetapi para klinisi mungkin lebih memilih

kemoterapi berbeda karena telah mendapat *docetaxel* sebelumnya atau profil toksisitasnya yang kurang sesuai untuk pasien tertentu.

Vinca alkaloid, *vinorelbine* menunjukkan aktivitas sinergis dengan *trastuzumab* terhadap sel kanker payudara overekspresi HER2. Banyak uji klinik telah menunjukkan bahwa terapi lini pertama dengan *vinorelbine plus trastuzumab* efektif dan dapat ditoleransi dengan baik untuk kanker payudara metastatik HER2 positif. Studi HERNATA menunjukkan bahwa *docetaxel* dan *trastuzumab* tidak superior dibandingkan *vinorelbine* dan *trastuzumab* dalam hal efikasi untuk kanker payudara stadium lanjut HER2 positif dengan efek samping derajat 3-4 lebih sering dijumpai pada pasien kelompok *docetaxel*.

Studi VELVET (fase II, multisenter, label terbuka) merupakan studi yang dilakukan untuk menilai efikasi dan keamanan *pertuzumab*, *trastuzumab*, dan *vinorelbine* sebagai terapi lini pertama pasien kanker payudara lokal lanjut atau metastatik HER2 positif. Studi ini terdiri dari 2 kohort di mana dalam kohort 1, *trastuzumab* dan *pertuzumab* diberikan sebagai infus terpisah, sedangkan dalam kohort 2, *trastuzumab* dan *pertuzumab* diberikan dalam satu infus. *Trastuzumab* dan *pertuzumab* kemudian diikuti *vinorelbine*. Hasil yang dilaporkan saat ini adalah hasil kohort 1.

Pasien mendapat *pertuzumab* dosis muat 840 mg hari 1 siklus 1 diikuti 420 mg hari 1 pada siklus berikutnya (setiap 3 minggu), *trastuzumab* dosis muat 8 mg/kg hari 2 siklus 1 diikuti 6 mg/kg hari 1 atau 2 pada siklus berikutnya (setiap 3 minggu). *Vinorelbine* diberikan dengan dosis inisial 25 mg/m² hari 2 dan 9 siklus 1 diikuti 30-35 mg/m² hari 1 dan 8 atau hari 2 dan 9 pada siklus berikutnya (setiap

3 minggu). Semua obat diberikan secara intravena sampai progresif atau toksisitas tidak dapat ditoleransi.

Hasil dari studi kohort 1: (n= 106)

- *Investigator-assessed* ORR (*objective response rate*) 74,2%.
- Median PFS 14,3 bulan.
- Median waktu sampai terdapat respons 2,1 bulan.
- Di antara pasien yang berespons, median durasi respons 13,3 bulan.
- Median OS belum tercapai saat studi berakhir; saat itu 78,3% pasien masih hidup.
- Terapi dapat ditoleransi dengan baik. Efek samping yang paling sering dijumpai adalah diare (57,5%) dan neutropenia (50,9%). Neutropenia (31,1%) dan leukopenia (13,2%) termasuk efek samping derajat ≥ 3 yang paling sering dijumpai.
- Efek samping serius dilaporkan pada 30,2% dari pasien.
- Efek samping menyebabkan obat dihentikan pada 34% dari pasien.
- Sejumlah 17% pasien mungkin memiliki efek samping gagal jantung kongestif, namun tidak terbukti gagal jantung kongestif.

Simpulan dari studi kohort 1 ini adalah kombinasi *vinorelbine*, *pertuzumab*, dan *trastuzumab*, yang diberikan terpisah, aktif, dan dapat ditoleransi dengan baik. Regimen ini mungkin menjadi alternatif terhadap terapi standar (*pertuzumab*, *trastuzumab*, dan *docetaxel*) untuk pasien yang tidak bisa mendapat *docetaxel*. Hasil studi kohort 2 akan dianalisis secara terpisah. (HLI)

REFERENSI:

1. Perez EA, Lopez-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;18:126.
2. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro JS, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:724-34.