

Karcinom prsu chronické onemocnění? – Anti HER2 terapie

Markéta Pospíšková, Milan Kohoutek

KOC KNTB a.s., Zlín

Generalizovaný karcinom prsu je až na vzácné případy nevyléčitelné onemocnění. Díky novým znalostem o biologii nádorů, které přinesly do léčby nové terapeutické možnosti, došlo k signifikantnímu prodloužení přežití u určitých imunofenotypů karcinomu prsu. Především zařazením anti HER2 léčby (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtasin, lapatinib) došlo k prodloužení hrubého přežití u pacientek s amplifikací HER2 až na 56 měsíců. Stále se ale jedná o inkurabilní onemocnění a je nutné, kromě snahy o prodloužení přežití, myslet hlavně na zlepšení či alespoň zachování kvality života pacienta.

Klíčová slova: karcinom prsu, cílená léčba, HER2, trastuzumab, lapatinib.

Breast cancer a chronic disease? The Anti-HER2 therapy

Advanced breast cancer is up on rare cases generally incurable disease. Thanks to new knowledge about the biology of tumors, which have brought to the treatment of new therapeutic options, an significant extension of survival for this diagnosis. Mainly inclusion of anti HER2 treatments (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtasin, lapatinib), thanks to which the OS in patients with HER2 gene amplification extended up to 56 months. But it is still an incurable illness and must, in addition to the efforts to extend survival, think mainly to improve or at least maintain the quality of life of the patients.

Key words: breast cancer, HER2, targeted therapy, trastuzumab, lapatinib.

Kazuistika

Pětašedesátiletá pacientka ročník 1943 byla na naše pracoviště odeslána v roce 2008 k biologické léčbě.

V říjnu 2001 jí byl diagnostikován karcinom levého prsu a byla provedena lumpectomie s exenterací axily I. sin. s nálezem středně diferencovaného invazivního duktálního karcinomu bez angioinvasze a lymfango-invasze (obrázek 1), IHC: PCNA 50–75 %, ER 50–75 %, PR 10 %, c-erbB-2 2–3 +, G2, FISH pozitivní, pT2pN1mi (1/13) M0. Pooperačně absolvovala 6 sérií adjuvantní chemoterapie v kombinaci ADM + CFA a levý prs byl ozářen 50 Gy v 25 frakcích s boostem na lůžko tumoru do 66 Gy. Následně byla pacientka 5 let léčena adjuvantní hormonoterapií tamoxifenem.

Na podzim 2008 byla pacientka přešetřována pro bolesti zad a elevaci tumorových

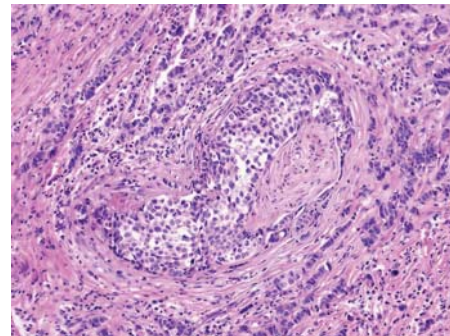
markerů (CA 15–3 66). Na PET/CT (obrázek 2) byl zjištěn relaps ve skeletu hrudní páteře (obratle 5 a 6), postižení pleury s maligním výpotkem a metastázy v játrech. U pacientky KI 90 %, bez významnějších komorbidit (hypertenze, hypercholesterolemie) byla zahájena I. linie léčby v kombinaci paliativní chemoterapie docetaxel + biologická léčba trastuzumab a dále byly vzhledem k postižení skeletu nasazeny bisfosfonáty – kyselina zolendronová a 28 dní. Pro špatný žilní systém byl zaveden před druhou sérií venózní port (obrázek 3).

Po šesti sériích kombinované léčby došlo k vymizení metastáz na játrech a regresi postižení pleury, byla konstatována parciální odpověď. Pro trvající bolesti páteře byl konzultován ortoped a byla provedena transpedikulární stabilizace hrudních obratlů 5 a 6 (obrázek 4). Následně

bylo vzhledem k regresi postižení a nepřítomnosti příznaků choroby pokračováno jen v udržovací terapii trastuzumabem, ke kterému byl pro pozitivitu hormonálních receptorů přidán steroidní inhibitor aromatázy exemestan.

Pro lepší komfort pacientky (bisfosfonát a 4 týdny, trastuzumab a 3 týdny) byla v únoru

Obr. 1. HV



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

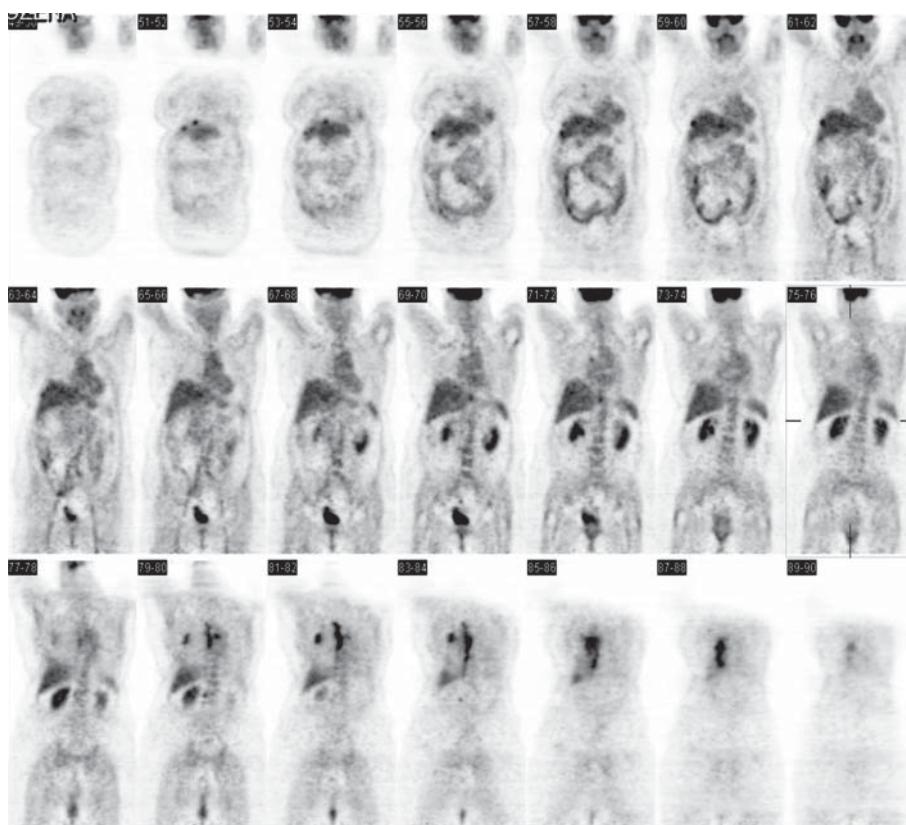
MUDr. Markéta Pospíšková, pospiskova@bnzlin.cz

KOC KNTB a.s. Zlín, Havlíčkovo nábřeží 600, 760 01 Zlín

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2016; 30(4): 28–30

Článek přijat redakcí: 28. 7. 2016

Článek přijat k publikaci: 20. 12. 2016

Obr. 2. PET/CT 11/2008

2011 změněna terapie bisfosfonáty na perorální formu kyselinou ibandronovou. Po 10 měsících léčby došlo k vytvoření osteonekrózy pod špatně doléhající zubní protézou. Bisfosfonát byl vysazen a ve spolupráci se stomatochirurgy byla pacientka léčena antibiotiky (dalacin) a lokální chirurgickou léčbou. Po 4 měsících došlo ke kompletnímu vyhojení nekrózy a opět byl nasazen bondronát.

Během léčby v kombinaci s trastuzumabem a exemestanem bylo v listopadu 2012 dosaženo mimo hrudní obratle kompletní regrese (obrázek 5). V září 2013 byla zjištěna trombóza venózního portu, po přeléčení nízkomolekulárními hepariny (LMWH) byla provedena extrakce portu a zavedení nového při třídní hospitalizaci.

V březnu 2014 se na PET/CT opět objevila ložiska vyšší aktivity v mediastinální uzlině vpravo a parakardiálně vpravo a ložiska v plicích (obr. 7), byla konstatována progresse onemocnění a trastuzumab byl po 4,5 letech vysazen.

Pacientka byla v dobrém celkovém stavu, bez známek nemoci KI 90 %, proto byla zahájena II. linie léčby v kombinaci lapatinib+kapecitabin a bylo pokračováno v terapii bondronátem. Po třech měsících léčby došlo k vymizení drobných ložisek na plicích.

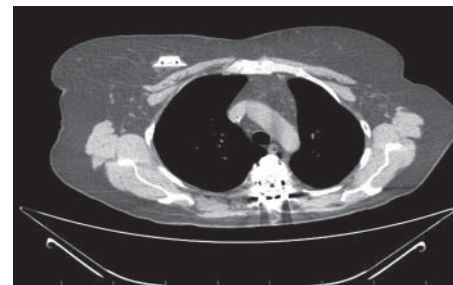
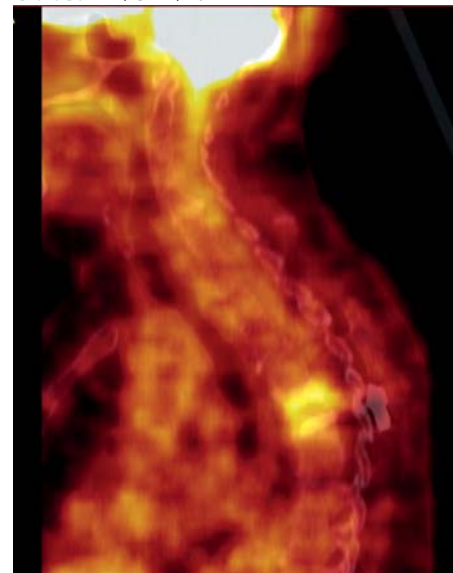
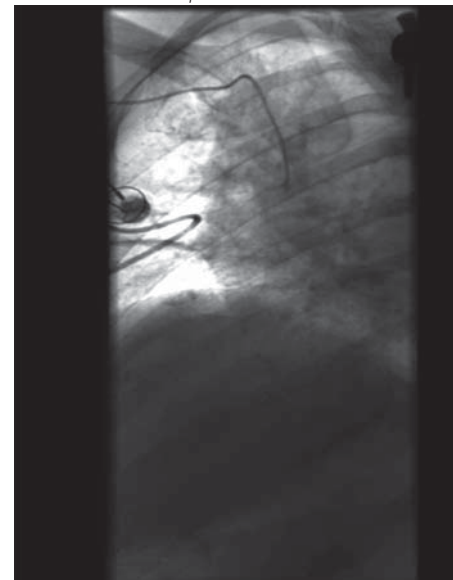
Po 4 měsících terapie bylo nutné zredukovat kapecitabin na 80 % pro hand foot syn-

drom a panaritida. Přechodně došlo ke zlepšení, ale v prosinci 2014 byla terapie kapecitabinem pro hand foot syndrom grade 3 a zhoršení panarití (obrázek 8) ukončena. Dále bylo pokračováno v terapii lapatinibem a po schválení revizním lékařem byl do kombinace přidán letrozol. Během léčby došlo k regresi hand foot syndromu, ale panaritida přetrvávala, proto byla dávka lapatinibu postupně zredukována na 3 tablety denně, při které nálezy na prstech zregredoval.

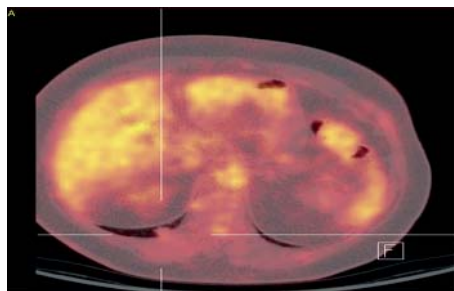
V říjnu 2015 byla popsána na CT další regrese lymfatických uzlin, v březnu 2016 pak stabilizace (obrázek 9). Echokardiografie byla pravidelně prováděna během celé léčby a 3 měsíce bez zhoršení EF a dále dle standardu našeho centra po revizních kontrolách bylo 1x ročně prováděno CT mozku. Nyní je pacientka na II. linii 30 měsíců, je ve výborném stavu, bez známek nemoci a bez vedlejších účinků léčby.

Diskuze

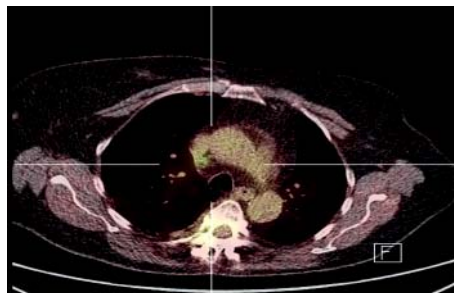
Metastatický karcinom prsu je inkurabilní onemocnění, jehož léčba by měla prodloužit přežití a zmírnit symptomy způsobené onkologickým onemocněním a tak zlepšit či udržet kvalitu života léčeného pacienta. Je potřeba k němu přistupovat komplexně. V rámci systémové léč-

Obr. 3. Port**Obr. 4.** Transpedikulární fixace TH5,6**Obr. 5.** PET/CT 11/2012**Obr. 6.** Trombóza portu

Obr. 7. PET/CT 3/2014



Obr. 8. Kožní toxicita



Obr. 9. CT 3/16



by je to cílená biologická léčba, chemoterapie, hormonální léčba a bisfosfonáty.

V I. linii HER2 neu pozitivního karcinomu prsu je dle současných doporučení indikována kombinace trastuzumab, pertuzumab a taxany dle studie CLEOPATRA (pertuzumab docetaxel + trastuzumab vs. trastuzumab + docetaxel – OS 56,5 měs. vs. 40,8 měs., mTTP 18,5 měs. vs. 12,4 měs.), ve II. linii následuje trastuzumab emtansin dle studie EMILIA (trastuzumab emtansin vs. lapatinib + kapecitabin DFS 9,6 měs. vs. 6,4 měs.). Terapie lapatinibem a kapecitabinem byla posunuta do třetí a další linie (EGF100151, mTTP 8,4 měs.). U hormonálně dependentních tumorů je další možností kombinace s hormonální léčbou (ECG30008, Tanden, Electra). Při kostním postižení je doporučeno nasazení bisfosfonátů k prevenci kostních příhod a dále využití analgetických možností radioterapie a chirurgie.

Zmiňovaná pacientka zahájila léčbu před studií CLEOPATRA. V I. linii v kombinaci s trastuzumabem byla doba do progresu 64 měsíců, což je přibližně 5× delší interval než medián doby do progresu při terapii danou kombinací ve studii CLEOPATRA (12,4 měs.). Delší trvání doby do progresu onemocnění přičítáme dobré odpovědi pacientky na hor-

monální terapii, která byla nasazena do léčby již po 6 cyklech chemoterapie a dosažení parciální odpovědi. Po redukcí masy tumoru jsme terapii změnili na kombinaci s inhibitory aromatáz. Pacientce byl nasazen steroidní IA exemestan, který v té době neměl studie jako nesteroidní IA (Tanden, Electra). Dle zpětného vyhodnocení to byla dobrá volba, která nám umožnila v druhé linii po vysazení kapecitabinu požádat RL o schválení nesteroidního IA – letrozolu, který měl jako jediný studie s lapatinibem, i když jen do I. linie (ECG30008).

Terapie vycházela v té době z platných doporučení, od počátku byla snaha o mezioborovou spolupráci a hlavně o zmírnění příznaků nemoci a omezení vedlejších účinků onkologické léčby (brzký převod na kombinaci s HT).

Závěr

HER2 pozitivní metastatický karcinom prsu se stává chronicky léčitelným onemocněním, proto by měla být preferována maximálně účinná léčba v rámci multimodálního přístupu, s minimální toxicitou, která nezhoršuje kvalitu života pacienta. Naše pacientka s původně masivním postižením jater, plic, kostí žije osm let díky anti HER2 terapii s minimální toxicitou léčby a bez symptomů nemoci.

LITERATURA

1. Tesařová P. Metastatický karcinom prsu – chronické onemocnění s dobrou kvalitou života. *Breast Cancer News*; 2014; 4(3): 3.

2. Cardoso F, Costa A, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Annals of Oncology*. 2014; 1–18. doi:10.1093/annonc/mdu385.

3. Büchler T, Čejková J. Přehled biologické léčby HER2-pozitivního metastatického karcinomu prsu. *Klin Farmakol Farm* 2015; 29(1): 8–12.