Bevacizumab v terapii triple negativního karcinomu prsu

Jana Pukyová, David Šulc, Martina Chodacká

Onkologické oddělení Masarykovy nemocnice Ústí nad Labem, Krajská zdravotní a. s.

Karcinom prsu v diseminovaném stadiu je nevyléčitelné onemocnění s definovanou dobou přežití, která v případě viscerálních metastáz dosahuje jen několika měsíců. U pacientek s viscerálním postižením, symptomatických a hormonálně nezávislých je základem léčby chemoterapie. U pacientek HER2 negativních (resp. triple negativních) má své místo antiangiogenní léčba bevacizumabem, která je schválena v I. linii léčby metastatického HER2 negativního karcinomu prsu v kombinaci s paclitaxelem, a to na základě významného prodloužení PFS ve studii III. fáze E2100 (1).

Kazuistika: 53letá pacientka onemocněla triple negativním karcinomem prsu v roce 2008. Absolvovala neoadjuvantní chemoterapii, radikální mastektomii s exenterací axilly s pooperačním stagingem ypT1a ypN1. Následovala adjuvantní chemoterapie, ozáření. V květnu 2012 prokázány metastázy v plicích a v mediastinálních uzlinách dle CT. Provedena bronchoskopie a histologicky verifikovány metastázy ductálního karcinomu, triple negativního, dle FISH nebyla nalezena amplifikace genu HER2. Indikována ke kombinované léčbě paclitaxel + bevacizumab. Došlo ke kompletní remisi onemocnění. Léčba samotným bevacizumabem pokračuje dosud. Pacientka přežívá od zjištění generalizace dosud 43 měsíců! Kvalita života je výborná.

Klíčová slova: triple negativní karcinom prsu, bevacizumab, paclitaxel, kazuistika.

Triple negative breast cancer treated with bevacizumab

Metastatic breast cancer is an incurable disease with a defined time of survival. This time is limited to only a few months when visceral metastases are present. Chemotherapy is the crucial treatment for patients with visceral involvement, symptomatic and hormone-independent disease. There is a role as well for an antiangiogenic therapy with bevacizumab in HER2-negative disease. Bevacizumab is approved for the treatment of metastatic HER2-negative breast cancer in combination with paclitaxel. This approval is based on significant improvement in PFS reported in phase III trial E2100.

Case report: 53-years old patient, female, was diagnosed with triple-negative breast cancer in 2008. Chemotherapy was delivered in neoadjuvant setting, followed by radical mastectomy with dissection of axilla. Pathological staging was ypT1a ypN1. Adjuvant chemotherapy was applied as well as radiation therapy. In May 2012 the evidence of metastatic disease in lung and mediastinal lymph nodes was proved by CT scan. Triple negative breast cancer was verified from bronchology exam. FISH analysis of HER2 was also negative. Combination treatment with paclitaxel + bevacizumab was indicated. There is an evidence of complete remission of disease. Up to date the survival is 43 months a quality of life is excellent.

Key words: triple negative breast cancer, bevacizumab, paclitaxel, case report.

Úvod

Klinicky se v případě triple negativního karcinomu prsu (TNBC) jedná o agresivní nádory s horší prognózou a vysokým rizikem vzniku vzdálených metastáz (orgánové a mozkové

metastázy) ve srovnání s ostatní populací pacientek (medián doby od diagnózy do recidivy je 18,8 měs. vs 30,7 měs. u pacientek s non triple negativním karcinomem prsu). Doba od diagnózy do úmrtí je taky kratší (7,5 měs. vs

17,5 měs. v neprospěch triple negativního karcinomu prsu) (2). S ohledem na uvedené plyne nutnost identifikace cílové struktury pro léčbu i u triple negativního karcinomu prsu. Byla definována řada struktur včetně vimentinu a basal

Obr. 1. Přínos léčby bevacizumabem v kombinaci s taxany byl pozorován nezávisle na výchozích charakteristikách pacientů (podle 1)

cytokeratinů apod. Jednou z možných cílových struktur je i VEGF (vascular endothelial growth factor). Některé práce prokázaly vyšší hladinu VEGF v séru u pacientek s triple negativním karcinomem prsu ve srovnání s pacientkami s jiným fenotypem nádoru (3).

Stručně bych zmínila několik studií s bevacizumabem v I. linii léčby HER2 negativních pokročilých, resp. metastatických karcinomů prsu. Nejprve známé dvě studie III. fáze: E2100, které se zúčastnilo 722 pacientek, které obdržely v I. linii léčby mBC buď chemoterapii paclitaxel nebo paclitaxel + bevacizumab s PFS 11,8 versus 5,9 měsíce ve prospěch ramene s bevacizumabem. Dále studie AVADO se 736 pacientkami, které byly léčeny chemoterapií docetaxel s nebo bez bevacizumabu (PFS 10,1 versus 8,2 měsíce). Další studie: RIBBON-1 s využitím cytostatik kapecitabin, nab-paclitaxel, docetaxel či antracyklin s nebo bez bevacizumabu a například ještě studie ATHENA, kdy

k chemoterapii s taxanem byl přidán bevacizumab v dávce 10 mg/kg nebo 15 mg/kg každé 2 týdny. Ve všech studiích nebylo prokázáno prodloužení celkového přežití. Dle metaanalýzy studií AVADO, E2100, RIBBON-1 došlo ale k 36% snížení rizika progresu nebo smrti po zařazení bevacizumabu k chemoterapii v 1. linii léčby pokročilého karcinomu prsu (4).

Kazuistika

Rádi bychom prezentovali pacientku narozenou v r. 1962, která onemocněla karcinomem pravé mammy v dubnu r. 2008, tedy ve svých 46 letech. Pacientka byla tehdy vyšetřována pro píchavé bolesti v prsu a neurčitě zatvrdnutí. Mammografie a ultrazvuk prsu byly ale s negativním nálezem. Pacientce pak byla provedena core cut biopsie s histologickým nálezem: karcinomová lymfangiopatie. Imunohistochemicky ER a PR negativní, HER2 1+ (negativní). Prs vstupně neoperován, tehdejší klinický nález zněl:

pravý prs větší, s centrálně uloženou rezistencí a počínající fixací bradavky. Rezistence cca 10 cm v průměru, fixována ke kůži, kdy byla místy charakteru peau d'orange. Uzliny nehmavné. Proto klasifikována dle TNM jako cT4bN0M0. Vzdálené metastázy tehdy standardními metodami prokázány nebyly. Indikována k neoadjuvanci. Od 5–8/2008 absolvovala neadjuvantní chemoterapii 4x FAC. Následně pro klinickou regresi provedena v srpnu 2008 radikální mastektomie s exenterací axily vpravo. Pooperační histologie zněla: makroskopicky nález negativní. Mikroskopicky zjištěny cysty s intraduktální propagací špatně diferencovaného adenokarcinomu, s angioinvasí. Z 19 axilárních uzlin byly ve dvou z nich přítomny metastázy stejného typu karcinomu. Imunohistochemicky byl nádor ER + PR negativní, HER2/neu 1+ – negativní. Ki67 40%. FISH: nebyla nalezena amplifikace genu HER2/neu. Pooperační TNM staging: yp-T1a ypN1. Následně v rámci adjuvantní léčby podány ještě 4 cykly docetaxelu + provedena adjuvantní radioterapie X 6MV do 50Gy na oblast hrudní stěny + nadklíček/axila X 6MV 44/54Gy na lineárním urychlovači. Léčba byla dokončena v únoru 2009.

Poté byla pacientka pravidelně sledována. MG, UZ, rtg a scintigrafie kostí opakovaně negativní. Jako následek terapie se u pacientky rozvinul lymfedém celé PHK. V kompletní remisi byla pacientka 39 měsíců.

Na CT v květnu 2012 byla ale nalezena tři ložiska v pravé plicí, největší 21 × 26 mm, v levé plicí další dvě ložiska + mediastinální lymfadenopatie až 17 mm. Následně byla u pacientky provedena bronchoskopie. Vzorky pro cytologické a histologické vyšetření byly odebrány z plicního ložiska. Cytologicky přítomny atypické buňky, u nichž nelze tumor vyloučit, PAP III + atypické buňky svědčící pro středně diferencovaný karcinom, PAP V. Histologický závěr: částky plicního parenchymu s metastatickými strukturami duktálního karcinomu mléčné žlázy (ověřeno imunohistochemickým vyšetřením). ER a PR 0%. MIB nebyl stanoven. Doplněno i vyšetření FISH: nebyla nalezena amplifikace genu HER2. Potvrzen triple negativní tumor, nyní s histologicky ověřenou generalizací do plic a mediastinálních uzlin.

Pacientka jinak v dobrém stavu, fyzicky schopná, bez komorbidit, PS dle WHO 0. Indikována k I. linii terapie paclitaxel + bevacizumabem.

Obr. 1. Vstupní CT vyšetření, kde je zachyceno největší ložisko plicního metastatického postižení **Obr. 2a, b.** CT snímky uvedené pacientky ukazují na dosažení kompletní remise onemocnění v průběhu r. 2012–2015

zumab (5). Léčba byla zahájena v červnu 2012. Bevacizumab byl k chemoterapii přidán po administrativní průtahy mezi nemocnicí a pojišťovnou ohledně úhrady léčby až od 5. série chemoterapie. Pacientka zvládla 7 cyklů chemoterapie paclitaxelem, poté byla chemoterapie pro narůstající neurotoxicitu ukončena. V léčbě samostatným bevacizumabem pacientka pokračovala v dávce 15 mg/kg dále každé 3 týdny, protože dle restagingových CT vyšetření bylo

dosaženo prakticky kompletní regrese ložisek v plicích a vymizení lymfadenopatie. Nádorové markery (konkrétně Ca15–3) měla pacientka po celou dobu na horní hranici normy. Léčba bevacizumabem pokračuje dosud, aplikován již 57x. Pacientka je ve výborném fyzickém a psychickém stavu, asymptomatická, schopná bez omezení – PS 0. Lymfédem pravé horní končetiny přetrvává, zmenšen po rehabilitaci.

Poslední přešetření: nádorové markery listopad 2015: Ca15–3: 271; CEA: 1,01–stále stabilizované, prakticky v normě. CT hrudníku a břicha září 2015: bez známek generalizace v zachyceném rozsahu.

Závěr

Pacientka s prognosticky velmi nepříznivým onemocněním přežívá od zjištění generalizace onemocnění k dnešnímu dni 43 měsíců! Kombinovanou léčbou jsme dosáhli kompletní remise onemocnění za výborné kvality života pacientky. Oproti chemoterapii paclitaxelem, kdy měla pacientka výrazné nežádoucí účinky (neurotoxicita až gr. 3) je snášenlivost bevacizumabu (Avastinu) u této pacientky excelentní. Synergní efekt obou léčiv výrazně prodloužil přežívání pacientky bez progresu a léčba nadále pokračuje.

Diskuze

Pro úplnost je nutné uvést, že léčba bevacizumabem je zpravidla dobře tolerována a v kombinaci nezvyšuje signifikantně toxicitu chemoterapie. Je však důležité vyloučit z léčby nemocné, u nichž by tato léčba mohla způsobit závažné komplikace. Absolutní kontraindikací je těhotenství a přecitlivělost na léčivou či pomocnou látku v preparátu a je diskutabilní jeho využití u nemocných s mozkovými metastázami. Je nutná opatrnost u nemocných s dobou od operace kratší než 28 dnů po výkonu, u nemocných s těžkou a nekorigovanou hypertenzí a u nemocných užívajících antikoagulační léčbu v terapeutických dávkách (6). Bevacizumab může způsobit různé nežádoucí účinky jako jsou hypertenze, arteriální a žilní tromboembolismus, proteinurie, gastrointestinální krvácení, píštěle a perforace, zhoršení hojení ran, srdeční selhání, cytopenie, únava a astenie.

Triple negativní karcinom prsu se vyskytuje především u mladších žen (do 50 let). Častěji je u nich přítomna i mutace BRCA1. V úvodu článku je uvedeno, že jedním z možných cílových struktur u TNBC je i VEGF, jehož vyšší hladina byla právě u této skupiny pacientek zaznamenána a je spojena s horší prognózou. Léčba bevacizumabem významně prodloužila PFS, ale nestačí to. Je nutné dále hledat jiné cílové struktury. Příkladem může být biomarker MET (c-MET tyrosine kinase), který hraje důležitou roli ve vývoji buněk. Studie prokázaly, že pacientky s vyšší hladinou tohoto biomarkeru měly 3x vyšší riziko recidivy onemocnění do 5 let od diagnózy ve srovnání s těmi, které měly nižší hladinu MET proteinů (7). Nadějně by mohou být též inhibitory PARP (poly ADP-ribose polymerázy). Studuje se i přidání cetuximabu z rodiny anti EGFR k platinovému derivátu nebo sorafenibu do kombinace s taxany apod. Než bude další výzkum dokončen, mělo by se u nemocných s pokročilým HER2 negativním nádorem prsu vždy zvažovat zařazení bevacizumabu do terapie.

LITERATURA

1. Petraková K. Bevacizumab v léčbě karcinomu prsu, Farmakoterapie 2008, 11: 48–51.
2. Palácová M, Vyskočil J, Macková D. Triple negativní karcinom prsu – chemorezistentní onemocnění? Abstrakt 007, BOD 2010 [online] 2010–04–22 dostupné z www.linkos.cz [cit 2015–10–27].

3. Betlachová L. Triple negativní karcinom prsu-problematika terapie, Lékařské listy 2011, č.4 Speciál (onkologie), 6–7.
4. Abrahámová J. Pokročilý karcinom prsu. Je zde indikace pro použití bevacizumabu? Postgraduální medicína 2015; 02: 47.
5. Modrá kniha ČOS na www.linkos.cz: Zhoubný novotvar prsu, 82–99, platnost od 1.9. 2015, 21. aktualizace.

6. Kleiner P. Nové možnosti využití bevacizumabu v protinádorové léčbě, Remedia, 2008, 1: 70–75.
7. Zagouri F, Bago-Horvath Z. et al. (2013). High MET expression is an adverse prognostic factor in patients with triple-negative breast cancer. British Journal of Cancer, 2013 Mar 19, 108(5):1100–5. doi:10.1038/bjc.2013.31. Epub 2013 Feb 19.