

# Dlouhodobé přežití u pacientky s generalizovaným HER-2 pozitivním, hormonálně independentním karcinodem prsu – význam multimodálního přístupu

Markéta Pospíšková, Milan Kohoutek

KOC Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Zlín

Metastatický karcinom prsu je až na výjimky inkurabilní onemocnění. V posledních letech došlo sice k mírnému snížení diagnostiky ve stadiu IV, ale mortalita zůstává stále vysoká (graf 1). Díky novým poznatkům o chování a biologii nádorů se rozšířily terapeutické možnosti a to u všech fenotypů. Nejlepší prognózu stále mají hormonálně dependentní nádory. V pozadí však nezůstávají ani HER-2 pozitivní tumory, ať už hormonálně dependentní či nikoliv. U těchto nádorů dochází díky biologické léčbě k prodloužení přežití až na 56 měsíců. V terapii by měl být zohledňován multidisciplinární přístup a využita by měla být nejen onkologická léčba, ale i radioterapie a chirurgie.

**Klíčová slova:** karcinom prsu, cílená léčba, trastuzumab, trastuzumab emtansin, lapatinib, stereotaktická radiochirurgie.

## Long-term survival in the patient with generalized HER-2 positive, hormone-independent breast cancer – the importance of a multimodal approach

Metastatic breast cancer is, with few exceptions, an incurable disease. Although there has been a slight decrease in stage IV diagnosis in recent years, but mortality remains high (Chart 1). Thanks to new knowledge about the behavior and biology of tumors, therapeutic possibilities have expanded for all phenotypes. Hormone-dependent tumors still have the best prognosis. However, HER 2-positive tumors, whether hormone-dependent or not, do not remain in the background. These tumors prolong survival up to 56 months thanks to biological treatment. The therapy should take into account a multidisciplinary approach and should use not only oncological treatment, but also radiotherapy and surgery.

**Key words:** breast cancer, targeted therapy, transtuzumab, trastuzumab emtansin, lapatinib, sterotactic radiosurgery.

## Popis případu

53leté pacientce s negativní rodinnou anamnézou léčené jen pro hypothyreózu byl v roce 2006 diagnostikován karcinom prsu vpravo. Byla provedena parciální mastektomie a extirpace sentinelové lymfatické uzliny. Z operace byl potvrzen špatně diferencovaný duktální karcinom s extenzivní intraduktální komponentou 40% ve formě high grade DCIS (duktální karcinom in situ), formace DCIS zasahovaly do blízkosti dolního resekčního okraje, v jedné excizi přítomná četná ložiska DCIS, vnitřní okraj není

volný, 1 sentinelová uzlina s metastázou prorůstající přes pouzdro a 2 negativní. Byla doplněna mastektomie a exenterace axily s nálezem zbytků DCIS, okraje negativní a 18 negativních uzlin. Z imunohistochemie ER (estrogenní receptor) negativní, PR (progesteronový receptor) negativní, KI-67: 20%, c-erb-2: 2+. Následně byla pacientka léčena šesti cykly chemoterapie CMF (cyclofosamid, metotrexát, fluorouracil) a byla provedena radioterapie na jizvu po mastektomii a axilu III a nadkliček 49Gy/25 fr. a dále byla dispenzarizována.

Na naše pracoviště byla odeslána v únoru 2010 obvodním lékařem pro metastázy v játrech zjištěné na ultrazvuku a elevaci TUM (nádorové markery) CA 15-3 343 kU/l. U nás jsme doplnili staging (CT plic – malé pánve), scinti skeletu. Na CT byly potvrzeny mnohočetné metastázy jater (obr. 1). U pacientky byla indikována I. linie paliativní chemoterapie epirubicin + docetaxel a bylo odesláno vyšetření FISH (fluorescenční in situ hybridizace ke stanovení amplifikace HER-2 neu). Celkem byly aplikovány 4 série chemoterapie, od 3 série musel být docetaxel reduko-

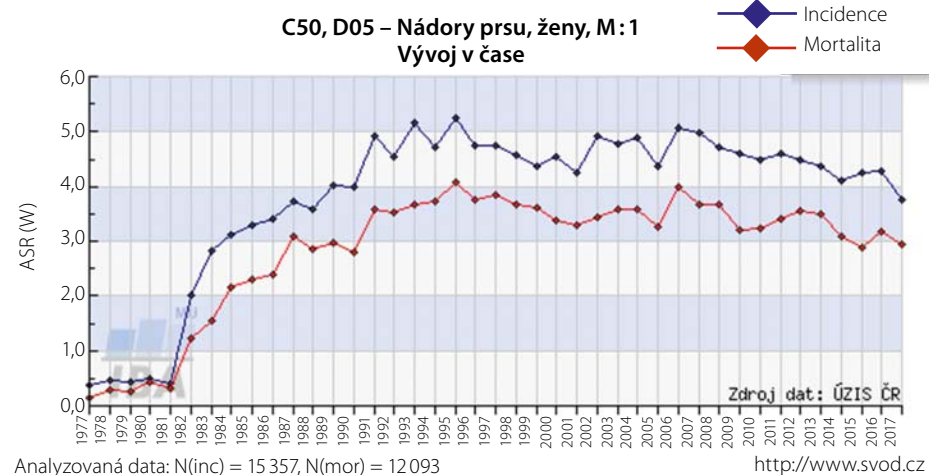
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Markéta Pospíšková, pospiskova@bnzlin.cz  
KOC KNTB a.s., Havlíčkovo nábřeží 600, 760 01 Zlín

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. F): 156–158

Článek přijat redakcí: 16. 7. 2020

Článek přijat k publikaci: 11. 8. 2020

**Obr. 1.** CT před zahájením chemobioterapie**Obr. 2.** CT po 4 cyklech chemobioterapie**Graf 1.** Incidence a mortalita C50, D05

ván na 80 % pro opakovanou hematologickou a slizniční toxicitu – neutropenie grade 4, přes GSF (granulocyty stimulující faktor) a aftózní stomatitida grade 2. Po 1. sérii chemoterapie se objevila alopecie a únava, pacientka musela být na pracovní neschopnosti. Po 4 sériích došlo k poklesu CA 15–3 z 343 kU/l na 150 kU/l.

Během chemoterapie byla potvrzena HER-2 neu amplifikace a od května 2010 byla zahájena kombinace docetaxel + trastuzumab, po 4 sériích došlo k negativizaci CA 15–3 a na CT bylo dosaženo CR (kompletní odpověď) (obr. 2). Citace popisu CT: „levý jaterní lalok nepřítomen, předpokládám stav po resekci, jednoznačná metastatická ložiska jater neprokázána“. Pacientka neabsolvovala chirurgický zákrok, levý jaterní lalok byl celý spotřebován tumorem a k atrofii laloku došlo po chemoterapii a biologické léčbě.

Od srpna 2010 bylo pokračováno trastuzumabem v monoterapii. Pacientka léčbu velmi dobře tolerovala a opět začala chodit do za-

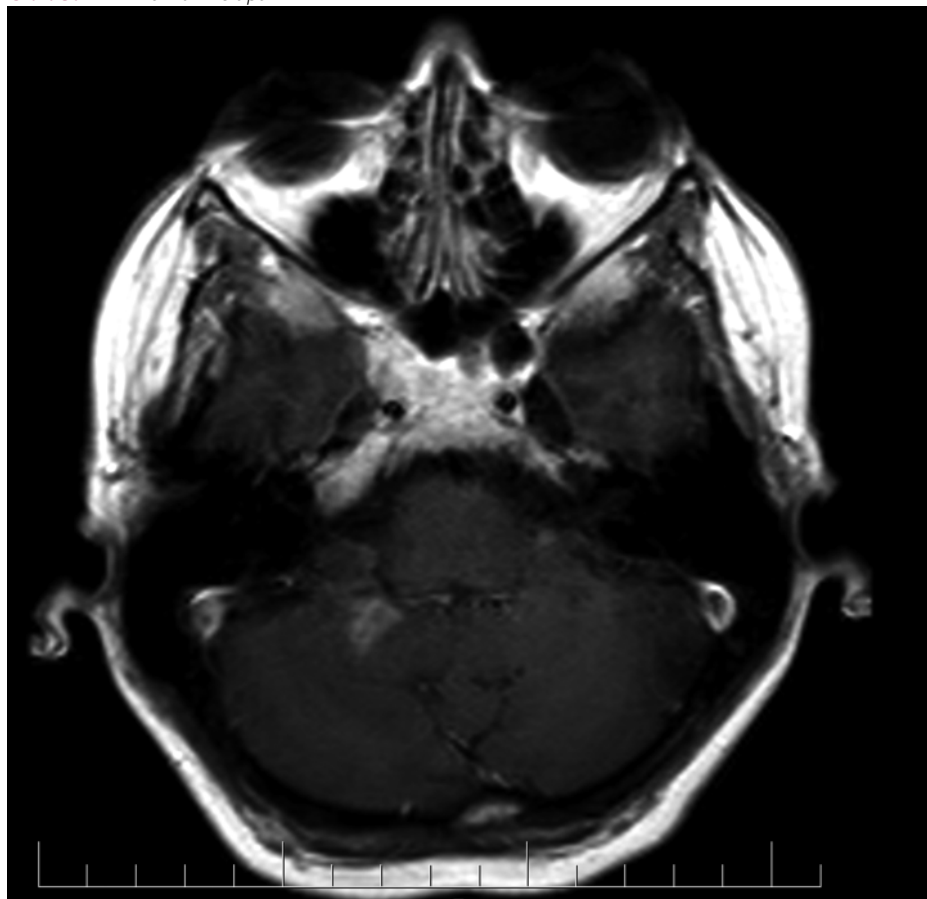
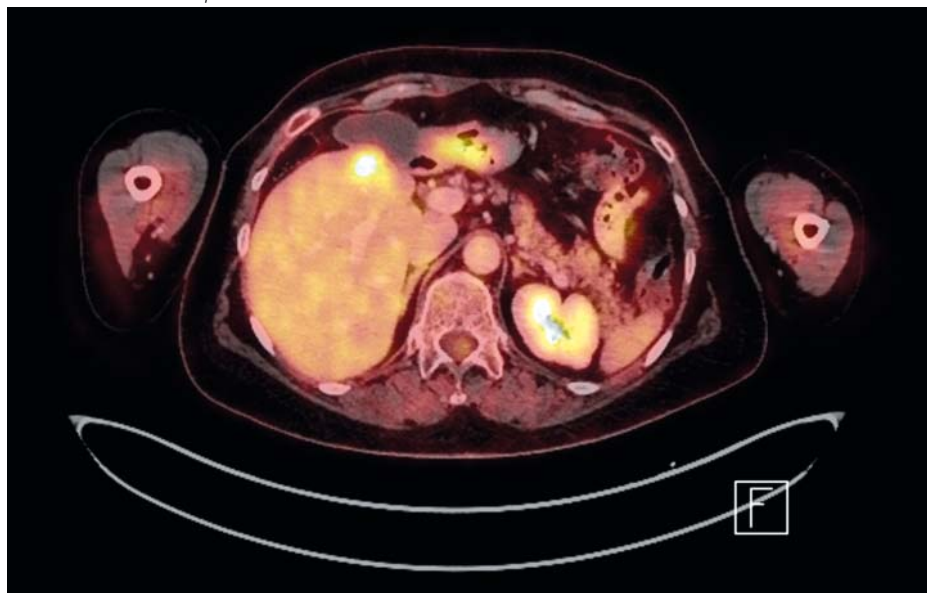
městnání. Po 33 aplikacích v srpnu 2012 bylo provedeno přešetření CT plic až MP a CT mozku. CT mozku bylo v té době indikováno u terapie trastuzumabem až rok. Na CT bylo zjištěno nově solitární ložisko pravého mozečku s perifokálním edémem. Ostatní nález v rozsahu hrudníku až pánve byl ve srovnání s CT z 04/2012 bez podstatných změn. Byla doplněna magnetická rezonance mozku s nálezem 2 ložisek. Pacientka byla odeslána na Leksellův gama nůž. V polovině září 2012 proběhla stereotaktická radiochirurgie na 2 ložiska 21 Gy na 60 % izodózu. Kontrolní magnetická rezonance byla bez patologie. Pacientka byla dále dispenzarizována, TUM stále negativní.

V lednu 2014 byla na magnetické rezonanci mozku zjištěna nejasná drobná léze (obr. 3) – bylo doplněno PET/CT mozku, kde byl nález drobného ložiska zvýšené mitotické aktivity v anteromediokaudální okraji pravé hemisféry. Byla doporučena reiradiace, která proběhla opět na gama noži Praha Homolka 18 Gy na

50 % izodóze, Dmax 36 Gy. Dále byla pacientka opět dispenzarizována. Veškerá léčba proběhla s maximálně dvoudenní hospitalizací.

V červenci 2014 byla zjištěna elevace CA 15–3 90 Ukat/l, poprvé od vymizení metastáz z jater. Bylo doplněno PET/CT, na kterém nebyl prokázán relaps onemocnění. Vzhledem k opakovanému relapsu v mozku a potvrzenému efektu lapatinibu + capecitabinu u mozkových metastáz (studie Landscape) jsme požádali VZP o schválení úhrady této terapie z veřejného zdravotního pojištění. Úhrada byla schválena a od září 2014 byla zahájena II. linie terapie v této kombinaci. Capecitabin musel být od 2 série opakovaně redukován, pro průjem grade 3 a hand foot syndrom grade 2. Během léčby došlo k postupné negativizaci TUM a doplněné přešetření bylo negativní. Od září 2015 byla pro opakovaný hand foot syndrom gr. 3 terapie capecitabinem ukončena a pacientka pokračovala v terapii lapatinibem. Během celé léčby pacientka chodila do zaměstnání.

V lednu 2016 byla na PET/CT (obr. 4) zjištěna akumulace radiofarmaka pod játry v blízkosti žlučníku. TUM byly negativní. Vzhledem k solitární lézi, která nemusela mít vzhledem k negativním markerům vztah ke karcinomu prsu, byla doporučena operace. V únoru 2016 byla provedena laparotomie, kde intraabdominálně byl nález bez palpační patologie až na kompletní atrofii levého laloku jater. V lůžku žlučníku byla nalezena objemná metastáza a na játrech vícečetné fibrózní uzly, pravděpodobně pozůstatky metastáz. V hepatoduodenálním vazby byly suspektní uzliny. Vzhledem k předpokladu lokálně diseminovaného onemocnění a předléčivosti pacientky byla provedena lymfadenektomie a na játrech parenchym šetřící výkon. Z histolo-

**Obr. 3.** MRI mozku – relaps**Obr. 4.** PET/CT s relapsem v lůžku žlučníku

gie vyšel překvapivě duktální karcinom prsu, do žlučníku neprorůstal, odebrané lymfatické uzliny byly negativní a ve tkáni jater bylo několik různých velikých ložisek metastatického duktálního karcinomu mammy s angioinvasí (E-cadherin a GATA3+). Nádor dosahoval velmi těsně k okrajům excize, hranice vzorku ale nepřesahoval. IHC vyšetření na receptory: PR a ER negativní, c-erbB-2 onkoprotein 3+ pozitivní, index Ki67 až 90 %.

Vzhledem těsnému okraji resekátu a Ki67 90 % byla doporučena III. linie terapie trastuzumab emtansinem (TDM1). Ta byla zahájena v březnu 2016. Během léčby se objevila únava grade 2 a progredující trombocytopenie maximálně grade 2. Po aplikacích TMD1 měla pacientka opakovaně bolesti hlavy, na CT opakovaně edém mozku v terénu po SRS (stereotaktická radiochirurgie) s nutností aplikace kortikosteroidů. Pacientka byla přešetře-

na, PET/CT i MRI mozku bez nálezu metastáz, na mozku jen postradiační změny, a terapie byla po 10 aplikacích v listopadu 2016 ukončena.

Od roku 2016 byla pacientka bez léčby, jen dispenzarizována. Poslední přešetření PET/CT v dubnu 2020 bez nálezu generalizace, MRI mozku v květnu 2020 bez progresu. Pacientka byla celou dobu léčby v dobrém celkovém stavu PS1 (performans status) a mimo období kombinované chemoterapie ET chodila do zaměstnání.

## Diskuze

U HER-2 pozitivního karcinomu prsu došlo díky zařazení nové biologické léčby k prodloužení přežití až na 56,5 měsíců (1). V první linii léčby je dnes na základě studie Cleopatra indikována trojkombinace pertuzumab, trastuzumab s docetaxel, která vedla proti dvojkominci docetaxel + trastuzumab k prodloužení doby do progresu z 12 měsíců na 18 měsíců (1). Ve druhé linii léčby byl dříve využíván lapatinib s capecitabinem s TTP (doba do progresu) 8,4 měsíců (2). V současných standardech je lapatinibu nyní předřazen trastuzumab emtansin (TDM1) díky studii Emila (3), která prokázala prodloužení doby do progresu na terapii TDM1 proti kombinaci s lapatinib + capecitabine o 3 měsíce. TTP byl 9,6.

Naše pacientka patří k pacientům mimo medián. Na I. linii léčby byla 30 měsíců (téměř 3x delší), v II. linii byl lapatinib bez progresu podáván 16 měsíců (vs. 8,4) a TDM1 9 měsíců bez dosažení progresu.

Velký význam vidím ve využití včasné a opákané radiochirurgie, která při primárním využití přináší až 70 % lokální kontrolu v prvním roce od terapie. U HER-2 pozitivního karcinomu prsu dochází k výskytu mozkových metastáz až u 12 % pacientů, při léčbě trastuzumabem až ve 35 % (4).

Dalším přínosem pro naši pacientku byla překvapivě i metastázektomie solitární léze jater. Dle standardů je zvažována spíše u asymptomatických pacientů s hormonální pozitivitou (4).

## Závěr

Díky využití všech možností onkologické léčby a spolupráci s radioterapií a chirurgií žije naše pacientka s minimálním omezením kvality života 10 let od zjištění generalizovaného onemocnění.

Literatura u autora a na [www.onkologics.cz](http://www.onkologics.cz)