

Bevacizumab v terapii metastatického karcinomu prsu

Marta Holíková

Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice Liberec, Oddělení klinické onkologie

Metastatický karcinom prsu je nevléčitelné onemocnění, ale použití nových léčebných možností může zmírnit obtíže pacientky, prodloužit dobu do progresu a prodloužit celkové přežití. Léčba protinádorovou chemoterapií je často doprovázena řadou závažných nežádoucích účinků a v průběhu léčení časem dojde k rezistenci na chemoterapii. Nové naděje se tedy vkládají do kombinace chemoterapie s cílenou léčbou. Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) je jedním z nejdůležitějších regulátorů angiogeneze. Humanizovaná monoklonální protilátka proti VEGF – bevacizumab prokázal účinnost u řady nádorových onemocnění. Uvádíme kazuistiku ukazující naši zkušenost s efektem léčby kombinace bevacizumabu s chemoterapií u pacientky s triplet negativním karcinomem prsu.

Klíčová slova: metastatický karcinom prsu, angiogeneze, antiangiogenní terapie, bevacizumab.

Bevacizumab in Treatment of Metastatic Breast Cancer

Metastatic breast cancer is incurable disease, but application of new therapeutic options reduce complaint of patient, extend time to progression and extend overall survival. Treatment of chemotherapy is often concomitant with undesired effects and during of the treatment come to pass chemoresistance. New chance of treatment is combination of chemotherapy with targeted treatment. The vascular endothelial growth factor (VEGF) is the main regulator of angiogenesis. The humanized monoclonal antibody antiVEGF – bevacizumab – evidenced efficiency in series cancer diseases. The case report presents a our experience of the combined treatment of bevacizumab with chemotherapy at patient with chemoresistant triple negative breast cancer.

Key words: metastatic breast cancer, angiogenesis, antiangiogenic therapy, bevacizumab.

Onkologie 2014; 8(1): 42–43

Kazuistika

Pacientka J.K., narozena v r. 1963, byla odeslána na naše pracoviště po absolovované adjuvatní léčbě při zjištění generalizace.

Pacientce byl diagnostikován v 5/2010 lokálně pokročilý karcinom prsu vpravo (velikost 3,5 cm), původní klinické stadium T3 N1 M0. Byla provedena punkční biopsie – výsledek histologie: invazivní duktální karcinom, Grade 3, ER-, PR-, HER-2-, to znamená triplet negativní typ karcinomu prsu. Nemocná absolvovala neoadjuvantní chemoterapii v režimu TAC (docetaxel, adriamycin, cyclophosphamid), bylo podáno celkem 6 cyklů od 6/2010 – 9/2010. Došlo k regresi tumoru na velikost 1,5 cm a pacientka byla indikována k operaci. Byla provedena ablace pravého prsu a exenterace axilly, pooperačně klinické stadium pT1c pN0 pM0. Dále byla indikována pooperační radioterapie v dávce 2/50 Gy na oblast hrudní stěny a 2/44 Gy na oblast spádových lymfatických uzlin. Remise trvala necelý 1 rok. Při pravidelné dispenzární kontrole v 6/2011 byla zjištěna elevace TU markerů: CEA na 65 a Ca 15–3 na 42. V rámci restagingu byl proveden rtg S+P s normálním nálezem, dále byla provedena sonografie břicha, kde byl bohužel prokázán mnohočetný metastatický proces jater a dále dle scintigrafie skeletu – zde byla prokázána i generalizace do skeletu. Poté byla pacientka předána na naše pracoviště k další terapii.

Zvolili jsme v 1. linii paliativní chemoterapie režim carboplatina+gemcitabin, bylo podáno 6 cyklů od 6–10/2011. Během této chemoterapie pacientka udávala nevolnosti a léčba byla komplikována leukopenií a trombocytopenií.

Parciální remise trvala 3 měsíce – v 2/2012 dle elevace tumorových markerů CEA a Ca 15–3 a sonografie břicha byl zjištěn mnohočetný ložiskový proces jater v progresi.

V další 2. linii paliativní léčby jsme zahájili chemoterapii s docetaxelem ve weekly režimu společně s podáním bevacizumabu ve 14denních intervalech 10mg/kg od 3–6/2012.

Bylo dosaženo parciální remise dle SONO jater, pokles TU markerů CEA ze 406 na 37, Ca 15–3 z 85,9 na 12. Bevacizumab byl poté dále podáván v monoterapii 1x za 14 dní 10mg/kg do progresu, která nastala v 1/2013. Současně byly podávány z důvodu kostních metastáz bisfosfonáty i.v. Remise tedy trvala celkem 11 měsíců, po celou dobu byla pacientka ve velmi dobrém stavu a léčbu absolvovala bez jakýchkoliv obtíží. V lednu 2013 došlo k progresi jaterních metastáz, která se projevila elevací jaterních testů, obstrukčním ikterem, byl zaveden stent do žlučových cest. Po ústupu ikteru a úpravě jaterních enzymů jsme pacientce nabídli 3. linii paliativní chemoterapie – kapecitabin v monoterapii, po 3 sériích došlo k další progresi jaterních metastáz a v březnu 2013 pacientka zemřela.

Diskuze

Angiogeneze je jedním ze základních pilířů růstu a metastázování nádorů (1). Jde o komplexní proces, ve kterém hrají roli na jedné straně proangiogenní faktory (VEGF, PDGF, TGF-beta) a na druhé straně inhibitory angiogeneze (angiostatin, trombospondin-1, interferon alfa). VEGF je hlavním angiogenním faktorem, který je jako jediný exprimován nádorovou buňkou po celou dobu jejího života (2). Humanizovaná monoklonální protilátka proti VEGF – bevacizumab – prokázal účinnost u řady nádorových onemocnění.

Například u metastazujícího kolorektálního karcinomu je v kombinaci s chemoterapií běžnou modalitou léčby v první i druhé linii již několik let.

Probíhala a probíhá řada klinických studií, které mají za cíl určit roli blokady VEGF v různých stadiích a u různých fenotypů i u karcinomu prsu. První randomizovanou studií III. fáze v první linii léčby metastatického karcinomu prsu byla studie E2100, která hodnotila význam přidání bevacizumabu k paclitaxelu.

Primární cíl období bez progresu byl splněn – doba do progresu (PFS) byla 11,8 měsíce v rameni s bevacizumabem vs. 5,9 měsíce v rameni se samotným paclitaxelem, významný byl i rozdíl v odpovědi (ORR) 36,9% vs. 21,2%, celkové přežití (OS) se mezi rameny nelišilo – 26,7 vs. 25,2 měsíce (4).

Další studie AVADO srovnávala význam přidání bevacizumabu k docetaxelu a studie RIBBON-1 porovnávala význam přidání bevacizumabu k antiracyklinu, taxanu nebo capecitabinu. U obou studií byl prokázán benefit ve smyslu prodloužení PFS pouze o 0,7–2,9 měsíce, byla lepší celková odpověď, ale bez vlivu na délku celkového přežití (4–5).

Metaanalýza všech těchto studií prokázala 36% snížení rizika progresu nebo smrti, pokud byl zařazen bevacizumab k chemoterapii v první linii léčby metastatického karcinomu prsu (6–8).

Závěr

Pacientky s nádorem prsu bez exprese hormonálních receptorů a bez exprese antigenu HER-2 (triplet negativní) mají kvůli biologické povaze nádoru léčebné možnosti omezené pouze na chemoterapii, ke které je možné v současné době přidat antiangiogenní terapii. Naše zkušenost s antiVEGF léčbou bevacizumabem u generalizovaného karcinomu prsu ukazuje, že zařazení této léčby u výše uvedené skupiny patientek může prodloužit dobu do progresu (v tomto případě PFS byl 11 měsíců) bez zhoršení kvality života.

Literatura

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1): 57–70.
2. Linderholm B, Grankvist K, Wilking N, et al. Correlation of vascular endothelial growth factor content with recurrences, survival and first relapse site in primary node-positive breast carcinoma after adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2000; 18(7): 1423–1431.
3. Gray-Robert, Bhattacharya-Suman, Bowden-Christopher, Miller-Kathy, Comis-Robert-L. Independent Review of E2100: A Phase III Trial of Bevacizumab Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel in Women With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(30): 4966–4972.
4. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, Tomczak P, De-lozier T, Sohn JH, Provencher L, Puglisi F, Harbeck N, Steger GG, Schneeweiss A, Wardley AM, Chlistalla A, Romieu G. Phase III Study of Bevacizumab Plus Docetaxel Compared With Placebo Plus Docetaxel for the First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(20): 3239–3247.
5. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, Perez EA, Yardley DA, Chan SY, Zhou X, Phan SC, O'Shaughnessy J. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29(10): 1252–1260. doi: 10.1200/JCO.2010.28.0982. Epub 2011 Mar 7.
6. O'Shaughnessy J, Miles D, Gray RJ, Dieras V, Perez EA, Zon R, Cortes J, Zhou X, Phan S, Miller K. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab

(BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). 2010 ASCO Annual Meeting – Citation: *J Clin Oncol* 28:7s, 2010(suppl; abstr 1005).

7. Miles DW, Romieu G, Dieras V, Chen D, Duenne A, O'Shaughnessy J. Meta-analysis of patients (pts) previously treated with taxanes from three randomized trials of bevacizumab (bv) and first-line chemotherapy as treatment for metastatic breast cancer (MBC). *Annals of Oncology*, vol. 21, 2010, suppl 8: Abstract Book of the 35th ESMO Congress, abstract 279PD.

8. O'Shaughnessy J, Romieu G, Diéras V, Byrtek M, Duenne A-A, Miles D. Meta-Analysis of Patients with Triple-Negative Disease from Three Randomized Trials of Bevacizumab (BV) and First-Line Chemotherapy as Treatment for Metastatic Breast Cancer (MBC). *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2010, abstract P6–12–03.

Článek přijat redakcí: 14. 11. 2013

Článek přijat k publikaci: 10. 2. 2014

MUDr. Marta Holíková

KNL a.s. – Onkologické oddělení
Husova 10, 460 63 Liberec 1
marta.holikova@nemlib.cz
