

Pacientka s úplnou odpovědí jaterních a kostních metastáz při léčbě paclitaxelem + bevacizumabem

Dagmar Brančíková, Markéta Protivánková, Lenka Ostřížková, Pavel Szturz, Otakar Bednařík, Zdeněk Mechl

Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno

Východiska: Názor na přidání bevacizumabu do algoritmu léčby metastatického karcinomu prsu (MBC) je nejednoznačný, i když studie fáze III (E2100, RIBBON-1) prokázaly přínos kombinace proti standardní chemoterapii 1. linie. V těchto studiích bylo dosaženo zvýšení četnosti odpovědí a prodloužení přežití bez progresu.

Kazuistika: Uvádíme případ nemocné léčené bevacizumabem v kombinaci s paclitaxelem v paliativní léčbě metastatického karcinomu prsu, u které bylo dosaženo výborného léčebného efektu – kompletní remise při léčbě symptomatického onemocnění v první linii. Šestapadesátiletá nemocná měla zjištěn nádor prsu metastazující do jater, plic a skeletu, histologicky invazivní duktální triple negativní karcinom s mucinózní grade 3, klinicky s výraznou symptomatikou bolesti, nevolnosti a hubnutí. Byla léčena chemoterapií v kombinaci paclitaxel/bevacizumab celkem po dobu 26 měsíců. Léčbou bylo dosaženo úplné odpovědi na játrech a plicích a zlepšení nálezu ve skeletu. V souvislosti s léčbou bevacizumabem nebyly zaznamenány jiné nežádoucí příhody než flebotrombóza bérce po 26 měsících léčby, bez závažných komplikací, dobře zvládnutá konzervativní léčbou. Kompletní remise potvrzena CT/PET vyšetřením byla po 11 měsících léčby a trvala 48 měsíců.

Závěr: Celkově dosažený interval přežití naší pacientky byl 53 měsíců ve velmi dobré kvalitě života. Z důvodu toxicity nebyla nutná hospitalizace ani podání transfuze.

Klíčová slova: metastatický karcinom prsu, bevacizumab, paclitaxel, kompletní remise, chemoterapie.

Patient with metastatic breast cancer and complet response during treatment with regimen paclitaxel and bevacizumab

Background: The role of the bevacizumab in the treatment metastatic breast cancer (MBC) is not clear. The studies fase III (E2100, RIBBON-1) can declare profit for groups of patients treated with bevacizumab and standart first line of chemotherapy (high number of responses and longer overall survival).

Case: We present the case of a patient with MBC triplet negative high grade with imperative symptoms (nausea, anorexia, weight loss and pain) The patient was treated with chemotherapy bevacizumab and paclitaxel within 26 months. Complet remission was declared by CT/PET scan and first progression we detected 48 months later.

Conclusion: A good quality of life and long-term persistent complete remission (16 months) was achieved, no transfusion, no hospitalization. Overall survival was 61 months.

Key words: metastatic breast cancer (MBC), complete remission, bevacizumab, paclitaxel, chemotherapy.

Onkologie 2013; 7(5): 256–258

Úvod

Incidence nádorů prsu v ČR a ve vyspělých zemích postupně narůstá, zatímco mortalita klesá. Je to dáno hlavně zavedením preventivním programům pro záchyt nádorů v nižších klinických stádiích, ale důležitý podíl má i zavádění nových léčiv a lékových kombinací do systémové léčby pokročilého onemocnění. Dle údajů UZIS bylo primárně metastatických nádorů zachyceno v České republice 9,5 % v roce 1994, v roce 2010 je to téměř o třetinu méně, tedy jen 6,5 %. Odhadovaný počet pacientek pro rok 2013 je ovšem 437 nově diagnostikovaných pacientek a 1 441 relapsů z předchozích let (1). Tato čísla samozřejmě představují i značné léčebné výlohy, a i proto je třeba individuálně zvážit rizika a profit zvažovaného postupu u konkrétního pacienta. Metastatický karcinom prsu je one-

mocnění nevyléčitelné, ale s možností dosažení několikaletého přežití při správně vedené léčbě. Jedná se o skupinu onemocnění fenotypicky i klinicky zcela odlišných: luminal A a B, triple negativní, HER-2 pozitivní, které mají významně odlišnou prognózu a léčebné možnosti. Nádory bez pozitivitu hormonálních receptorů a HER-2 antigenu (triple-negativní karcinomy) jsou bez možnosti hormonální a anti-HER terapie, typický je pro ně rychlý rozvoj mozkových a viscerálních metastáz. V léčbě užívána chemoterapie má dobrý efektu u časných a lokálně pokročilých nádorů, u karcinomů metastatických lze však očekávat významně kratší efekt a menší procento odpovědí, medián přežití je udáván 9 až 13,3 měsíce (3). Výzkum se u této podskupiny nádorů prsu v posledních letech zaměřil na ovlivnění angiogeneze a opravných systémů

DNA poškození. Nejdéle používanou a z hlediska studií a klinické praxe prozkoumanou léčbou je působení na vaskulární endoteliální růstový faktor (2). Bevacizumab je používán v léčbě MBC od roku 2007 a výsledky studií jsou rozporuplné. Přehled studií je uveden v tabulce 1. Při analýze podskupin se u velkých studií prokázala výhoda především pro triplet negativní karcinomy. Největší zkušenosti jsou s užitím kombinace s paclitaxelem.

Kazuistika

Popisujeme protinádorovou léčbu, její toxicitu a způsoby, kterými byla řešena v případě 56leté pacientky, u které byl v roce 2004 diagnostikován karcinom prsu pT2pN2M0 triple negativní G3 invazivní duktální s mucinózní složkou. Pacientka podstoupila totální mastektomii a exenteraci axily

Tabulka 1. Přehled hlavních studií s bevacizumabem v léčbě karcinomu prsu

	Standard/pac	PFS	Zkoušený	Počet pac.	PFS	Stadium
E2100	Paclitaxel	5,3	Paclitaxel + bevacizumab	122	10,6	IV
AVADO	Docetaxel	5,4	Docetaxel + bevacizumab	58	8,2	IV
RIBBON 1	Paclitaxel+antracyklin	6,2	Paclitaxel + antracyklin + bevacizumab	96	6,5	IV
	Capecitabin	4,2	capecitabin + bevacizumab	87	6,1	IV
ATHENA	Paclitaxel	5,3	Paclitaxel + bevacizumab	122	7,2	IV
RAD 001	Paclitaxel + cisplatina	5,3	Paclitaxel + cisplatina + bevacizumab			II+III
Turandot	Paclitaxel+ bevacizumab	11	Capecitabin + bevacizumab	265	8,1	IV

Tabulka 2. Nežádoucí účinky použité terapie

	Hypertenze	ONJ	VTE	Hepatopatie	Neuropatie senz. motor.	Epistaxe
2008	G1	0	0	0	G1	G1
2009	G1	0	0	G1	G2	G2
2010	G1	0	0	G1	G2	G2
2011	G1	0	0	G2	G3	G2
2012	G2	+	+	G2	G3	G2

G1, G2, G3 – stupně toxicity dle CTCAE v4.0 Open Comment Period, O – příznak nepřítomen, + – příznak přítomen; ONJ – osteonekroza čelisti; VTE – tromboembolická příhoda

Tabulka 3. Přehled léčby pacientky

	Režim	Start	Stop
Adjuvance	FAC	12. 3. 2004	24. 10. 2004
Radioterapie na oblast prsu pooperační	50Gy	26. 11. 2004	8. 1. 2005
Paliace 1. linie	Paclitaxel AVASTIN Zometa	12. 7. 2008 12. 7. 2008 12. 7. 2008	6. 11. 2011 11. 3. 2012 Pokračuje á 6m
Paliace 2. linie	Carboplatina/docetaxel	18. 7. 2012	16. 8. 2012
Paliace 3. linie	XENA	23. 8. 2012	19. 10. 2012

FAC – Fluorouracil 500mg/m² + doxorubicin 50mg/m² + cyclophosphamid 500mg/m², Gy-gray, Taxol – paclitaxel 90 mg/m² dden +18 + 15 Avastin 10mg/kg den 1+15 co 21 dní, Zometa – zoledronat 4 mg co 28 dní, CBDCA/docetaxel : carboplatin AUC 5 a docetaxel 75mg/m², XENA: Capecitabin 1000 mg/m² den 1–14 Navelbin 60 mg/m² den 1 + 8

Tabulka 4. Přehled kontrolních vyšetření u pacientky

	Datum	Játra	Kosti
CT/PET	7. 7. 2008	Mnohočetné	Mnohočetné
CT	16. 12. 2008	Regrese 40 %	Nehodnoceny
CT/PET	8. 6. 2009	Regrese kompletní	Regrese kompletní
CT/PET	26. 5. 2010	Bez detekce viabilní tkáně	Bez detekce viabilní tkáně
CT/PET	1. 10. 2010	Bez detekce viabilní tkáně	Bez detekce viabilní tkáně
CT/PET	16. 2. 2011	Regrese	Regrese
CT/PET	26. 10. 2011	Regrese	Regrese
UZV	12. 7. 2012	Mnohočetné	Nehodnoceny

CT/PET – computer tomograf; + – pozitron emission tomograf fuse; UZV – ultrazvuk jater

na sektorové chirurgii a potom byla podána adjuvantní chemoterapie na sektorové onkologii 6x FAC a provedena radioterapie na oblast prsu a svodných lymfatických uzlin 46 Gy normální frakcionací. Po ukončení kurativní léčby byla pacientka i nadále sledována. Po čtyřech letech, v červnu 2008, došlo k relapsu onemocnění s postižením

jater a plic mnohočetným inoperabilním procesem a skeletu. Pacientka byla výrazně symptomatická s bolestmi lokalizovanými v pravém hypogastriu, po jídle i v klidu, bolesti v zádech byly částečně tlumeny opioidy, měla večerní pocení a váhový úbytek asi 8 kg za 6 týdnů. Potíže započaly plíživě, ale postupně narůstaly,

byla vyšetřena sonograficky bez patologického nálezu, rtg hrudní a bederní páteře a pánve bez známek osteolýzy, měla laboratorně zjištěnou elevaci jaterních obstrukčních enzymů a negativní sérologii hepatitid. Po doplnění CT skenu byla potvrzena diseminace jaterní s mnohočetnými drobnými ložisky oboustranně s obtížnými možnostmi eventuální verifikace, hepatomegalie a při scintigrafickém vyšetření zjištěno i podezření na mnohočetné postižení skeletu s maximem v hrudní a bederní páteři a žebrech. Postižení páteře bylo potvrzeno magnetickou rezonancí, nebyla porušena ani ohrožena statika páteře a ortopedem byl doporučen jen konzervativní přístup a korzet. Laboratorně kromě elevace jaterních testů s normální hladinou bilirubinu byla zjištěna i elevace markeru Ca 15.3. V červenci 2008 byla v našem centru zahájena léčba týdenním režimem paclitaxelu v dávce 90 mg/m² týden den 1 + 8 + 15 a bevacizumabu 10 mg/kg den 1+15 interval 28 dní + Zoledronat 4mg/kg v intervalu 28 dní. U pacientky došlo postupně během 3 měsíců léčby k redukci klinické symptomatologie, hlavně ústupu bolestí a poklesu spotřeby opioidů z 300 mg tramadolu na den až k 50 mg tramadolu na den a za 5 měsíců byla dostatečná léčba jen nesteroidními antiflogistiky příležitostně. Zlepšil se i perorální příjem, váhový přírůstek byl zaznamenán za 4 měsíce léčby. Hematologická toxicita léčby byla zanedbatelná, problémem byla ale po 13 měsících neurotoxicita senzorická stupně 3 na horních i dolních končetinách s maximem bolestí hlavně v noci a motorická stupně 2 na dolních končetinách. Léčba neurotoxicity zahrnovala běžné postupy – vitaminy a kyselinu thioctovou, gabapentin, ale přesto se ukázala jako limitující. Po léčbě trvající 28 měsíců byla zastavena v listopadu 2011 léčba paclitaxelem a bylo pokračováno bevacizumabem a zoledronatem samostatně v dávce 7,5mg/kg co 21 dní. Léčba byla podávána do března 2012, kdy byla vysazena pro osteonekrozu čelisti (nežádoucí účinek zoledronatu), která nereagovala na konzervativní léčbu a pacientka byla ošetřena radikální resekci a ATB a flebotrombóze bérce (nežádoucí účinek bevacizumabu). Přehled nežádoucích účinků udává tabulka 2. V červenci 2012 se objevily znovu klinické obtíže s hubnutím a bolestí břicha, již na sonografii byla zjištěna masivní progres v játrech a dle rtg plic i rozsáhlé postižení oboustranně drobnými mnohočetnými ložisky. Znovu jsme započali systémovou chemoterapií kombinací carboplatina/docetaxel s efektem progresu a značnou toxicitou po 2 seriích, potom capecitabin, Navelbin ale bez příznivé léčebné odpovědi. Pacientka zemřela na progresi onemocnění v prosinci 2012.

Výsledky

První efekt léčby byl pozorován na klinickém stavu již po prvních 3 týdnech, kdy byl evidentní ústup bolestí i spotřeba analgetik a zastavení váhového úbytku. Během 3 měsíců se spotřeba analgetik snížila a potřeba opioidů k tlumení bolesti během čtyř měsíců pominula. První efekt na zobrazovací metodě – CT jater by po 13 týdnech, kdy byla dle RECIST regrese nálezu o 40 %, rtg plic byl negativní. Další přezkoušení bylo provedeno CT za 5 měsíců, kdy byla další regrese ložisek na játrech do počtu i velikosti přetrvávaly 3 ložiska do 5 cm a zvažovali jsme v případě mimojaterního postižení i možnost radiofrekvenční ablace jaterních metastáz. Proto jsme doplnili i CT/PET fúzní vyšetření (8. měsíc od počátku léčby), kdy byl záchyt jen drobné aktivity na játrech a v kostech. Od radiofrekvenční ablace jsme upustili a pokračovali jsme v systémové léčbě. Kontrolní CT/PET byl proveden v červnu 2009, tj. 11 měsíců od započetí léčby a bylo zjištěno vymizení aktivity na játrech a v kostech, na CT nálezu nebyla detekovatelná typická metastatická ložiska. V této době již pacientka užívala pouze nesteroidní antirevmatika v léčbě bolesti jen dle potřeby několikrát týdně, chuť k jídlu se obnovila, přibrala 5 kg (celkově 78 kg). Ze závažnějších nežádoucích účinků měla dominantní místo senzorická neuropatie, která vznikla po 5 měsících léčby, a postupně se zhoršovala, potom se přidala i motorická neuropatie na rukou i nohou Grade 2 CTCAE. V léčbě neurotoxicity byl podáván gabapentin v postupně se zvyšující dávce ve spolupráci s neurologem, kyselina thioctová, vitaminy, nicméně nález se stále zhoršoval. Kompletní remise na játrech byla potvrzena CT vyšetřením po 28 měsících léčby, kdy došlo i k vymizení aktivity na scintii kostí. Vzhledem k výrazné neuropatii byla léčba paclitaxelem ukončena a pokračováno jen udržovací léčbou bevacizumabem a zoledronatem. Od listopadu 2011 do března 2012 bylo pokračováno v terapii ve snížené dávce zoledronatu (4 mg 1x za 12 týdnů) a bevacizu-

mabu. V lednu 2012 byl i přes poučení pacientky proveden zubní zákrok na sektorové stomatologii a potom zjištěna osteonekróza čelisti s nutností opakovaného šetrného stomatochirurgického zásahu. Léčba bevacizumabem i zoledronatem byla tedy přerušena v březnu 2012. V červenci 2012 dle sonografie i rentgenu plic zjištěna masivní diseminace, podávaná chemoterapie však již neprokázala efekt.

Přehled léčby a efektu je uveden v tabulce 2.

Diskuze

I když se jednalo o paliativní léčbu, šlo o relativně chemosenzitivní tumor a léčba byla prováděna za účelem spíše stabilizace onemocnění, dosažení kompletní remise bylo překvapením. Stávající praxe v takovém případě je pro naše pracoviště pokračování v léčbě a redukce dávek při toxicitě, neboť poměr profitu a toxicity musí být zvažován individuálně. U naší pacientky lze dát do souvislosti i relativně dlouhou dobu trvání kompletní remise s podáváním udržovací léčby během ní. Limitní pro dávku podaných cytostatik byla toxicita orgánová, která je léčebně daleko hůře ovlivnitelná a mohla být pro pacientku invalidizující. Nežádoucí účinek bevacizumabu patří mezi nejběžnější v literatuře uváděné, stejně tak jako osteonekróza čelisti u léčby zoledronatem.

Závěr

Správně zvolenou léčbou první linie bylo tedy dosaženo vynikajícího klinického efektu a odezvy i na zobrazovacích metodách. Léčba mohla být vedena ambulantně, nebyla nutná hospitalizace ani transfuze a nedošlo k žádným závažným orgánovým nežádoucím účinkům vyjma rozvoje kombinované (senzorické i motorické) polyneuropatie na horních i dolních končetinách. Vznik polyneuropatie je uváděn jako běžný nežádoucí účinek podaných cytostatik, k zabránění progresu neurologického deficitu do závažnějšího stupně (3/4 dle CTCAE) bylo

nutné postupné redukce jejich dávky a vysazení. Léčba bevacizumabem je však doporučována do progresu, nebo toxicity, proto jsme ještě v monoterapii pokračovali a léčbu vysadili až dle doporučení při vzniku flebotrombózy. Ohledně udržovací léčby bisfosfonáty v případě dobrého efektu a léčby podávané déle než 2 roky není dostatek klinických dat. Vzhledem k riziku nefrotoxicity a vzniklému riziku fraktury jsme zvolili prodloužení intervalu podávání na 12 týdnů, nicméně nepodařilo se zabránit nejčastějšímu nežádoucímu efektu léčby zoledronatem – osteonekroze čelisti.

Dominantní pro přežití pacientky byl efekt léčby I linie, který trval 48 měsíců, po první progresi byla systémová protinádorová léčba již bez efektu. Léčba byla ukončena pro nežádoucí účinky paclitaxelu a bevacizumabu, kompletní remise trvala 20 měsíců při udržovací léčbě. Pacientka zemřela na progresi základního onemocnění v prosinci 2012, celkově dosažený interval přežití (OS) byl 53 měsíců od započetí léčby metastatického karcinomu prsu triplet negativního.

Literatura

1. Dušek L, Vyzula R, Melichar B, et al. Číselné podklady pro plánování nákladů léčebné péče v onkologii – analýzy dostupných populačních dat a predikce pro rok 2013 modra kniha české onkologické společnosti – 16. vydání, platné od 1. 2. 2013: 220–230.
2. Sochor M, Chlebus P. Antiangiogenní bioterapie a chemoterapie v terapii karcinomu prsu: přehled literatury a kazuistika Klinická onkologie, 26, 2013, 2, 91 – 98
3. Hudis CA, Gianni L. Triple-negative breast cancer: an unmet medical need. Oncologist. 2011; 16(suppl 1): 1–11.

Článek přijat redakcí: 19. 7. 2013

Článek přijat k publikaci: 4. 10. 2013

MUDr. Dagmar Brancíková

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 639 00 Brno
dagmar.brancikova@fnbrno.cz