

# Časný relaps HER2-pozitivního onemocnění po ukončení adjuvantní léčby

MUDr. Michaela Zábojníková | Onkologické centrum, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

## Úvod

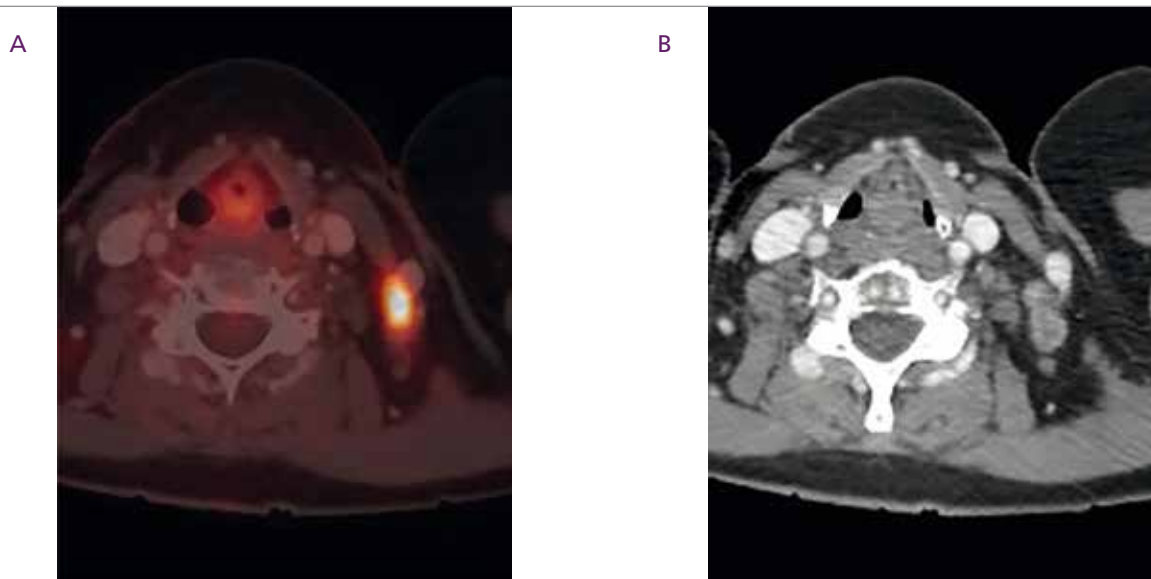
Trastuzumab emtansin (T-DM1) je konjugát protilátky trastuzumabu a chemoterapeutika emtansinu. V České republice je hrazen v monoterapii u pacientek s HER2-pozitivním neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, které byly dříve léčeny trastuzumabem a taxanem (samostatně nebo v kombinaci). Pacientky byly buď dříve léčeny pro lokálně pokročilé či metastazující onemocnění, nebo měly onemocnění, k jehož progresi došlo v průběhu adjuvantní léčby nebo do 6 měsíců po jejím ukončení. Předchozí léčba hormonální terapií u pacientek s pozitivitou steroidních receptorů ani léčba jinou zavedenou chemoterapií (zejména antracykliny nebo vinorelbinem) není na překážku, trastuzumab emtansin však není hrazen u nemocných předléčených lapatinibem nebo pertuzumabem. Emtansin je označení pro komplex MCC-DM1. Vazba DM1 na trastuzumab zajišťuje selektivní účinek cytotoxické látky na nádorové buňky nadměrně exprimující HER2, čímž se zvyšuje intracelulární průnik DM1 přímo do nádorových buněk.

## Popis případu

Pacientkou je 61letá žena, která byla v roce 2016 vyšetřována pro pohmatový nález v oblasti levého prsu. Při mamografii a UZ vyšetření provedeném v květnu 2016 byla v horním zevním kvadrantu popsána hypoechogenita velikosti 19 x 19 mm s nálezem většího počtu patologicky zvětšených lymfatických uzlin (LU) v axile, biopsicky byl prokázán low grade duktální karcinom. Imunohistochemické vyšetření dokumentovalo pozitivitu ER 50 % a negativitu PR, proliferační index Ki-67 činil 20 % a HER2 3+, doplněné vyšetření fluorescenční *in situ* hybridizací (FISH) potvrdilo vysokou amplifikaci HER2. Dle klasifikace TNM se jednalo o karcinom prsu I. sin., stadium cT1cN1M0.

Po označení tumoru klipem a doplnění dalších vyšetření (UZ břicha, rtg plic, scintigrafie skeletu, echokardiografie – ejekční frakce levé komory [EF LK] 0,63) s fyziologickým nálezem byla u pacientky v souladu s doporučením onkomamární komise zahájena neoadjuvantní chemoterapie kombinací doxorubicin + cyklofosamid (od června do srpna 2016 byly podány 4 cykly) následovaná sekvenční léč-

obrázek 1 Vyšetření PET/CT (A) a CT (B) v březnu 2018 – patologické lymfatické uzliny na krku vlevo



bou docetaxelem a trastuzumabem. Tato terapie byla aplikována do října 2016, v jejím průběhu bylo nutné podávání růstových faktorů pro hematologickou toxicitu. Kontrolní mamografie v listopadu 2016 dokumentovala zřetelnou regresí nálezu v prsu i axile.

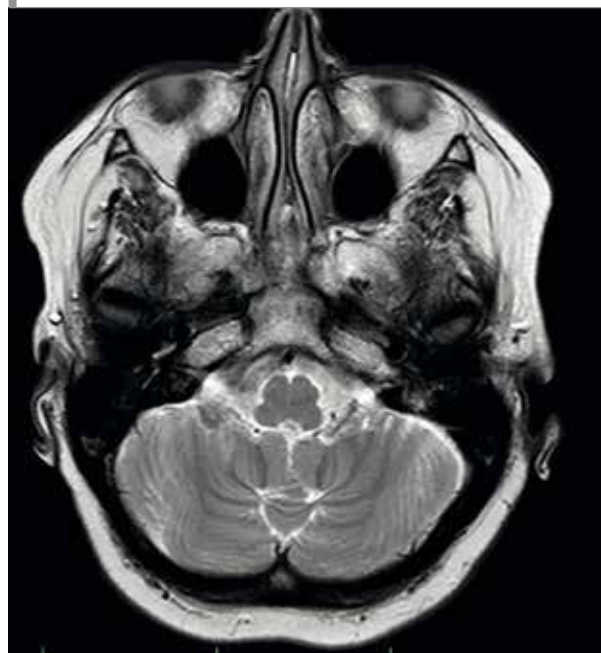
V prosinci 2016 pacientka podstoupila chirurgický zákrok (kvadrantektomie I. sin a EA) s nálezem kompletní regrese nádorové tkáně s ložisky projizvení, stupeň regrese Chevallier 1, Mandard 1, jedna sentinelová LU byla negativní a dalších sedm bylo rovněž negativních; stav byl klasifikován jako ypT0ypN0(0/7). Pacientka pokračovala v adjuvantní cílené terapii trastuzumabem v dávce 600 mg s. c. až do srpna 2017; od prosince 2016 byla léčena současně adjuvantní hormonoterapií inhibítorem aromatázy (letrozol) a od února do března 2017 byla léčena adjuvantní radioterapií na oblast levého prsu (+ dosycení lůžka).

Při ambulantní kontrole v únoru 2018 byla u pacientky zjištěna rezistence v oblasti krku vlevo. Bylo doplněno UZ vyšetření a biopsie s nálezem patologických LU, histologicky byla potvrzena metastáza invazivního duktálního karcinomu prsu (pozitivita ER 50 %, negativita PR, HER2 3+ a Ki-67 40 %). Následné vyšetření PET/CT odhalilo patologické uzliny v nadklíčku (obrázek 1) a metastázu v zadní jámě lební v pravé mozečkové hemisféře o velikosti 25 x 18 x 20 mm. Po doplnění vyšetření MR (obrázek 2) a konzultaci pracoviště disponujícího gama nožem (Nemocnice Na Homolce) podstoupila pacientka v březnu 2018 radioterapii na oblast pravé mozečkové hemisféry (19 Gy na 47% izodózu) a dále pro suspektní karcinomatózu mening (20 Gy na 50% izodózu).

obrázek 2 Vyšetření MR v březnu 2018 – metastáza v pravé mozečkové hemisféře



obrázek 3 Vyšetření MR v dubnu 2018 – reziduum metastázy v pravé mozečkové hemisféře



Při kontrolním vyšetření MR mozku za měsíc, v dubnu 2018, bylo patrné pouze reziduum metastázy v pravé mozečkové hemisféře po ozáření gama nožem o velikosti 9 x 6 x 11 mm (obrázek 3).

V březnu 2018 byla ukončena adjuvantní hormonoterapie a v květnu 2018 pacientka zahájila 1. linii paliativní cílené terapie trastuzumab emtansinem v dávce 3,6 mg/kg. Tuto léčbu nemocná snášela výborně, přičemž terapie vedla ke zlepšení uzlinového nálezu, které bylo potvrzeno i na CT vyšetření v srpnu 2018: v porovnání s předchozím vyšetřením (v březnu 2018) došlo ke zmenšení lymfatické uzliny vlevo na krku v lokalizaci V; dvojice nodulů v plicích (vpravo v S4 a vlevo v S1/2) byla stacionární velikosti. Na plicích nebyly prokázány čerstvé ložiskové změny a v rozsahu břicha nebyly popsány žádné patologické změny (obrázek 4).

Během léčby byla pacientka ve výborném výkonnostním stavu (KI 100 %), pracovala na směnný provoz, cestovala. Po 3 měsících opakovaně podstoupila echokardiografické vyšetření, při kterém se EF LK pohybovala kolem 60 %. Kontrolní vyšetření MR mozku bylo pouze s nálezem gliózy a bez nových ložisek, kontrolní vyšetření CT dokumentovalo regresí nálezu v oblasti uzlin na krku. Mamografické a sonografické vyšetření prsu bylo bez průkazu lokálního relapsu.

V dubnu 2020 byl u nemocné zjištěn klinicky němý relaps onemocnění v mozku: na MR byla popsána lokální recidiva a progresse metastatického postižení v pravé mozečkové hemisféře; přítomen byl vazogenní perifokální edém postihující bílou hmotu pravostranné mozečkové hemisféry (arborizace zachována, centrálně ložisko s okružní hemoragií) a další, nespecifická sytící se léze frontálně

obrázek 4 Vyšetření CT v srpnu 2018 – zmenšení lymfatické uzliny vlevo na krku v porovnání s předchozím vyšetřením



bazálně vpravo. Pacientce byla doporučena konzultace v Nemocnici Na Homolce stran možné reiradiace mozku. Vzhledem k progresi onemocnění v mozku tak byla v dubnu 2020 ukončena terapie T-DM1 (celkem bylo podáno 32 cyklů) a následně, v květnu 2020, byla pacientka ošetřena gama nožem v Nemocnici Na Homolce. Aplikována byla radioterapie na recidivu metastázy o velikosti 15 x 12 x 14 mm cerebelárně vpravo (1 frakce/15 Gy) a menin-

geom o velikosti 7 x 7 x 5 mm frontálně bazálně vpravo (1 frakce/12 Gy na 50% izodóze – nejvýše 24 Gy).

Po reiradiaci došlo při kortikoterapii u pacientky ke zhoršení výkonnostního stavu (PS 2) s cushingoidní přeměnou obličeje; vzhledem k tomu, že pacientka žije sama, požádala o pomoc sousedy. Při postupné retrakci kortikosteroidů byla nemocná v průběhu dvou měsíců opět soběstačná (PS 1). Na kontrolním vyšetření MR mozku v červnu 2020 bylo popsáno zmenšení metastázy i perifokálního edému a nebyly odhaleny nové léze.

Následně bylo zažádáno o možnost pokračování v léčbě T-DM1 (pacientka byla po ošetření léze na mozku se stabilizací nálezu v uzlinách na krku a bez nového metastatického nálezu), žádost však byla zamítnuta. Proto byla u nemocné zahájena terapie kapecitabinem s následným přidáním lapatinibu.

#### Závěr

Kazuistika popisuje případ pacientky s časnou recidivou v lymfatických uzlinách na krku vlevo a současně se solitárním metastatickým postižením mozku. Nemocná absolvovala radioterapii gama nožem vedoucí k regresi mozkové metastázy a následně zahájila cílenou léčbu trastuzumab emtansinem, ze které měla prospěch po dobu dvou let při výborném výkonnostním stavu – po celou dobu pacientka pracovala ve směnném provozu a zvládala i společenské aktivity bez omezení. Po relapsu onemocnění v mozku, následně reiradiaci a retrakci kortikoidů pokračuje v další onkologické léčbě kapecitabinem s přidáním lapatinibu v perorálním podání.