

Karcinom prsu

Kazuistická sdělení

Dlouhodobá stabilizace kostních metastáz při léčbě kombinací ribociclibu (Kisqali) a letrozolu (Letmylan)

MUDr. Ivana Bustová | MUDr. Taťana Karpianusová

Standard první linie léčby metastatického ER+, HER2/neu-karcinomu prsu

MUDr. Renata Koževnikovová

Pacientka s pokročilým generalizovaným karcinomem prsu léčená hormonoterapií a inhibátorem cyklin dependentní kinázy

MUDr. Milan Brychta

Léčba postmenopauzální pacientky s primárně metastatickým HR+, HER- karcinomem prsu kombinací hormonální terapie a ribociclibu

MUDr. Karolína Hovorková

Výborná účinnost ribociclibu v léčbě generalizovaného karcinomu prsu

MUDr. Petra Jarolímová

Ribociclib v léčbě primárně metastatického HR+, HER2-karcinomu prsu

MUDr. Tereza Hrabalová

Dlouhodobý efekt ribociclibu u SR+, generalizovaného HER2-karcinomu prsu

MUDr. Michaela Zábojníková

Pacientka s metastatickým karcinomem prsu – význam spolupráce ROC a KOC

doc. MUDr. David Vrána, Ph.D.

Dlouhodobá stabilizace kostních metastáz při léčbě kombinací ribociclibu (Kisqali) a letrozolu (Letmylan)

MUDr. Ivana Bustová | MUDr. Taťána Karpianusová Onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice

Souhrn: Inhibitory cyklin dependentní kinázy (CDK4/6) hrají důležitou roli v léčbě hormonálně dependentních (HR+) a HER2 negativních (HER2-) lokálně pokročilých a metastatických karcinomů prsu. Jejich zařazení do standardní léčby spolu s hormonální terapií vede jak k prodloužení doby do progresu nemoci (PFS), tak u ribociclibu i k prodloužení celkového přežití (OS).

Klíčová slova: kostní metastázy, dlouhodobá stabilizace, ribociclib, Kisqali, letrozol, letmylan

Popis případu: 46leté pacientce byl v roce 2019 diagnostikován karcinom pravého prsu T2N1M1, KS IV, G2. Jednalo se o primárně generalizovaný karcinom prsu do skeletu.

Histologie: invazivní duktální karcinom G2, Ki-67 10% ER, 100% PR, 100% HER2/neu skóre 0.

Z anamnézy

- Rodinná anamnéza: bez onkologické zátěže v rodině.
- Osobní anamnéza: asthma bronchiale, migrény.
- Operace: 1998 resekce pravého ovaria pro cystu, 2008, 2014, 2016 operace varixů dolních končetin, 2018 LAVH + SE bilaterálně pro uterus myomatosus a hypermenoreu.
- Rizikové faktory: nekuřačka.
- Gynekologická anamnéza: 2 porody spontánní, kojila 6 a 15 měsíců.
- Genetické vyšetření: nebyla nalezena žádná patogenní sekvenční varianta v genech, nebyla detekována žádná vysoce riziková bodová mutace ani integrovaná delece/inzerce.

Screeningová vyšetření

- 1/2019 MMG: retrakce v HZK pravého prsu velikosti 17 mm a suspektní uzliny v pravé axile, dle UZ hypoechogenní infiltrát v HZK pravého prsu s pakem uzlin v pravé axile o velikosti 30 mm.
- 2/2019 RTG srdce + plíce a UZ jater: negativní.
- 2/2019 scintigrafie skeletu: vícečetný smíšený metastatický proces skeletu (Th páteř, obě acetabula, v Th3 až obraz destrukce s hrozcí kompresí).
- 3/2019 MR krční a hrudní páteře: mnohočetný metastatický proces skeletu smíšeného charakteru, nejtěžší postižení na obratli Th2, kde již prolomení horní krycí ploténky. Přítomnost extraoseální tumorózní měkkotkáňové složky na skeletu neprokázána, kanál páteřní volný, mícha bez signálových změn.

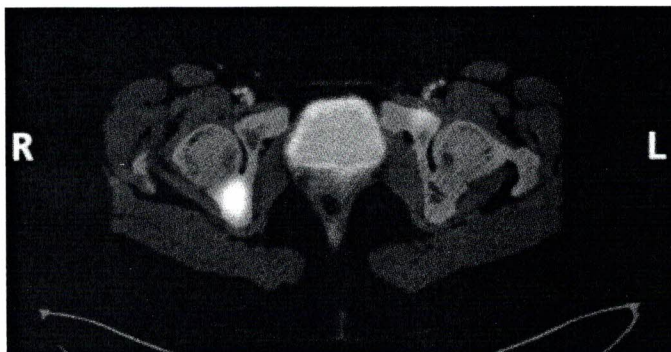
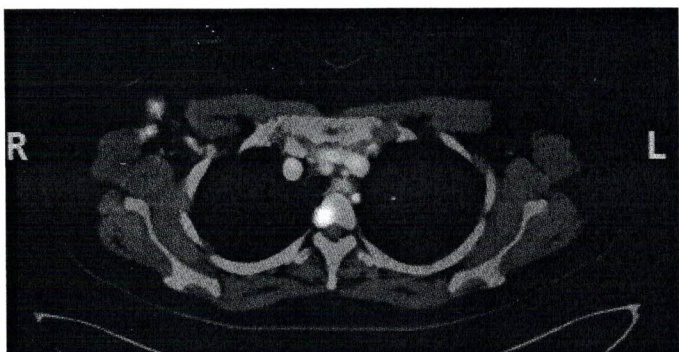
Léčba

Pro výraznou bolestivost v oblasti Th páteře, špatně reagující na analgetickou terapii, byla léčba zahájena aktinoterapií a aplikací goserelinu (Zoladex).

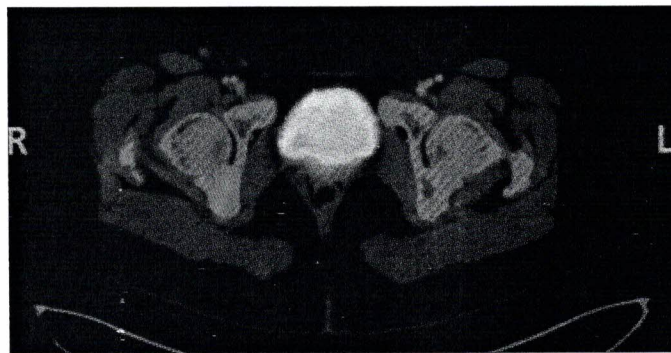
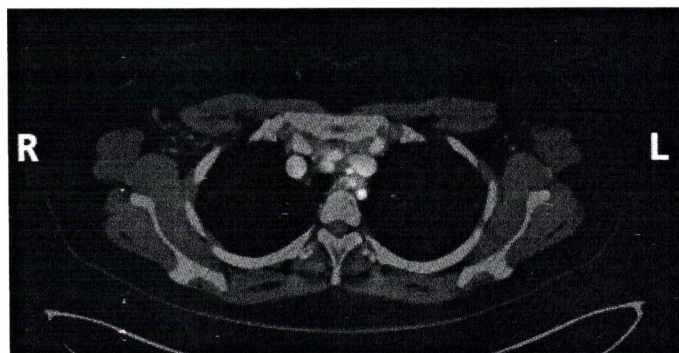
- 21. 3. – 1. 4. 2019 aktinoterapie na oblast Th1–Th3 a Th11–L2 do celkové dávky 30 Gy.

- 4/2019 byla zahájena terapie kostní nemoci denosumabem (Xgeva) 1 amp. s. c. každých 28 dní + Calcichew 1 tbl. denně
 - Poté byl stanoven léčebný plán pro primární generalizaci hormonálně senzitivního karcinomu prsu – pacientka byla indikována k léčbě CDK4/6 inhibítorem ribociclibem, k hormonální léčbě letrozolem a bilaterální adnexektomií.
 - Po ukončení aktinoterapie bylo dne 9. 4. 2019 provedeno kontrolní FDG PET/CT se závěrem: Maligně imponující ložiskové změny v HZK a na rozhraní HK pravého prsu 20 mm s maligně infiltrovanými uzlinami v pravé axile 24 × 16 mm, částečně proces přechází infraklavikulárně a v pravém podklíčku, mnohočetné hypermetabolické léze ve skeletu, některé bez patologie v CT, jiné s vyjádřenou osteolýzou: C7, Th2–Th6, Th10–L2, L5, kost křížová, skelet obou acetabul, krček pravého femuru, obě lopatky. Nejvýraznější nález je na těle obratle Th2, celý intenzivně akumuluje FDG, strukturálně přestavba s reaktivní sklerózou (obr. 1, 2).
 - 17. 4. 2019 byla zahájena terapie ribociclibem 600 mg denně 21 dní (+ týden pauza) a letrozolem 2,5 mg tbl. 1× denně nepřetržitě.
 - 9. 5. 2019 byla provedena laparoskopická ovariectomie bilaterálně, následně byla ukončena terapie goserelinem.
- Pokračuje monitorace rozsahu onemocnění pomocí FDG PET/CT každé 3 měsíce, kde je stav hodnocen jako stabilizace onemocnění. Pacientka v průběhu léčby udávala jen větší únavu, mírné nechutenství a bolesti již byly tlumené.
- 1. 10. 2019 bylo provedeno třetí kontrolní FDG PET/CT, kde byl popsán další pokles metabolické aktivity patologických ložiskových změn pravé prsní žlázy a skeletových metastáz. Reziduální uzliny v pravé axile a podklíčku s nízkou aktivitou (obr. 3, 4).
 - 3. 10. 2019 byla provedena kontrolní mamografie a UZ prsů a axil, kde došlo také ke zmenšení nálezu.
- Vzhledem k poklesu metabolické aktivity ve sledovaných lokalizacích byla monitorace léčby dále prováděna pomocí CT vyšetření v pravidelných intervalech 3–4 měsíce.
- 17. 12. 2019 bylo nutno terapii ribociclibem 600 mg přerušit pro neutropenii G3, léčba letrozolem pokračovala (1 tbl. denně). Neutropenie se do týdne upravila a léčba pokračovala dle zavedeného plánu, bez nutnosti redukce dávky.

Obrázky 1, 2 FDG PET/CT v dubnu 2019.



Obrázky 3, 4 FDG PET/CT v říjnu 2019.



► 21. 6. 2021 byla léčba ribociclibem 600 mg podruhé přerušena pro neutropenii G3, léčba letrozolem 2,5 mg 1 tbl. denně pokračovala.

► Po týdenní pauze léčba ribociclibem 600 mg denně 21 dní (+ týden pauza) a letrozolem 2,5 mg 1 tbl. denně pokračovala.

Při kontrole v říjnu 2021 pacientka udávala větší únavu při běžných aktivitách, trpěla poruchou spánku a intermitentně byly bolesti žaludku.

► 12. 10. 2021 byla pacientka akutně ošetřena cestou neurologické ambulance pro akutní VAS C a TH páteře. Objektivně byla pacientka bez neurologického deficitu, uzavřeno jako migrenózní cefalea. Proveden obstřík šíje a horního úseku TH páteře. Byly podány myorelaxační infuze.

► Po dobu neurologické léčby byla terapie ribociclibem přechodně přerušena, léčba letrozolem pokračovala.

► 7. 12. 2021 byla léčba ribociclibem potřetí přerušena pro neutropenii G3. Po úpravě neutropenie byla léčba 16. 12. 2021 obnovena již v redukované dávce ribociclibu 400 mg denně 21 dní (+ týden pauza) a letrozol 2,5 mg 1 tbl. denně.

Pokračuje monitorace onemocnění pomocí CT vyšetření a mamografie – stav opakovaně hodnocen jako stabilizace nemoci.

Začátkem prosince 2022 pacientka udávala bolestivost v oblasti dolní čelisti na pravé straně, na RTG snímku byla potvrzena osteonekróza čelisti. Terapie denosumabem byla přerušena. Stomatochirurgy byla doporučena konzervativní léčba. Při kontrole v lednu 2023 na stomatochirurgické ambulanci bylo zjištěno pokračování osteonekrotického procesu v místě 45/44. Stav byl

indikován k operačnímu řešení za hospitalizace. Koncem ledna 2023 se pacientka dostavila pro výrazné zhoršení bolestí a otok v oblasti čelisti.

► Byla indikována antibiotická terapie clindamycinem 300 mg po 8 hodinách. Terapie ribociclibem 400 mg byla přechodně přerušena, užívání letrozolu pokračovalo.

► 16. 2. 2023 sekvestrotomie reg. 45–43, extrakce zubů 44 a 43. Po operačním výkonu byla pacientka zcela bez obtíží, bez bolestí. Léčba ribociclibem 400 mg byla obnovena.

Poslední CT vyšetření bylo provedeno 16. 5. 2023, kde se nález v porovnání s předchozím vyšetřením zásadně nemění. V květnu 2023 proběhla kontrolní mamografie bez progresu nálezu.

Stabilizace nemoci tedy trvá.

Závěr

Pacientka je léčena více než 4 roky kombinací ribociclibu a letrozolu dle stanovaného plánu pro primárně generalizovaný hormonálně senzitivní karcinom pravého prsu.

Během léčby došlo:

- k opakované neutropenii G3, která vedla ke snížení dávky ribociclibu ze 600 mg na 400 mg;
- ke vzplanutí migrenózní bolesti hlavy, která byla upravena analgetickou terapií neurologem;
- v průběhu léčby byla zjištěna osteonekróza následkem léčby denosumabem.

Po dávkové redukci ribociclibu pacientka v terapii pokračuje bez progresu nemoci, s plnohodnotnou kvalitou života.