

PRIKAZ PRIMERA: BOLNICA Z RAZSEJANIM RAKOM DOJK Z ZASEVKI V CENTRALNEM ŽIVČNEM SISTEMU

Neža Režun, dr. med.¹, doc. dr. Erika Matos, dr. med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Opis primera

Leta 2015 je takrat 34-letna gospa prvič imela obravnavo na Onkološkem inštitutu Ljubljana zaradi obojestransko lokalno napredovalega raka dojke. Gospa je bila do tedaj zdrava, imela je redne menstruacije, urejeno družino, dva otroka. Patohistološki izvid debeloigelne biopsije tumorja desne dojke je pokazal invazivni duktalni karcinom, slabo diferenciran, ER 90 %, PR 1-2 %, MIB-1 20-30 %, HER2- pozitiven (IHK 3+). Patohistološki izvid debeloigelne biopsije tumorja leve dojke je bil podoben: invazivni duktalni karcinom, slabo diferenciran, ER 100 %, PR 10 %, MIB-1 20 %, HER2-pozitiven (IHK 3+). Obojestransko so bili citološko potrjeni zasevki v pazdušnih bezgavkah. Gospa je bila z mamarnega konzilija napotena na zdravljenje k internistu onkologu. Oddaljeni zasevki s CT-slikanjem vratu, prsnega koša in trebuha niso bili potrjeni, okvare v genih *BRCA1/2* niso bile dokazane. Gospa je v sklopu predoperativnega zdravljenja prejela 4 cikle kemoterapije z antraciklini (shema FEC-100) in nato nadaljevala s trastuzumabom in docetakselom, 4 cikle. Odziv na predoperativno zdravljenje je bil zelo dober, zdravljenje je potekalo brez neželenih učinkov gradusa 3 ali več. Junija 2016 je bila narejena obojestranska mastektomija z ohranitvijo kožnega pokrova ter obojestranska limfadenektomija pazdušnih bezgavk, vstavljena sta bila tkivna razširjevalca. Patohistološki izvid pooperativno desno: zelo dober odziv na predoperativno zdravljenje z 10-% ostankom bolezni v dojki, območje regresivnih sprememb 5 cm, 0/19 pozitivnih pazdušnih bezgavk, v 5 vidne regresivne spremembe. Patohistološki izvid pooperativno levo: zelo dober odziv na predoperativno zdravljenje z manj kot 10-% ostankom bolezni v dojki, 0/17 pozitivnih bezgavk, v 16 vidne regresivne spremembe. V sklopu dopolnilnega zdravljenja je nadaljevala s trastuzumabom do skupnega trajanja eno leto, uvedeno je bilo dopolnilno hormonsko zdravljenje z goserelinom in tamoksifenom,

dopolnilno je bila obsevana na področju prsne stene in regionalnih bezgavk levo in desno, 25 frakcij, 50 Gy. Po zaključenem zdravljenju s trastuzumabom je nadaljevala s kombiniranim hormonskim zdravljenjem.

Julija 2019, dobri dve leti po zaključenem zdravljenju s trastuzumabom, tri leta po operaciji, še na dopolnilnem hormonskem zdravljenju, je gospa doživela epileptičen napad. Slikovne preiskave (CT in MR glave) so potrdile dva zasevka v centralnem živčnem sistemu (zasevek levo parietalno in v ponsu z obsežnim vazogenim okolnim edemom). Uvedeno je bilo zdravljenje z levetiracetamom in deksametazonom. Razsoj zunaj centralnega živčnega sistema ni bil dokazan. Pri bolnici je bila opravljena hipofrakcionirana stereotaktična radiokirurgija (SRS) obeh zasevkov v centralnem živčnem sistemu (avgust 2019), uvedeno je bilo zdravljenje s kombinirano anti-HER2-terapijo (trastuzumab in pertuzumab), nadaljevala je z goserelinom, namesto tamoksifena smo bolnici predpisali letrozol. Predlagali smo ji ovariektomijo, vendar se za poseg ni odločila.

Kontrolni MR glave (junij 2020) je pokazal regres obeh predhodno vidnih metastaz, ob tem pa pojav limfangiokarcinomatose v zadnji možganski kotanji. Gospa je bila ob tem brez simptomov, v stanju zmogljivosti 0 po lestvici WHO. Od spremljajočih zdravil je prejela samo bupropion in levetiracetam. Dokumentacija bolnice je bila obravnavana na konziliju za možganske tumorje, ki je svetoval lokalno obsevanje zadnje možganske kotanje. Obsevana je bila v oktobru, prejela je 10 frakcij, TD 30 Gy. Ob odsotnosti odkazanega systemskega razsoja je nadaljevala z enakim systemskim zdravljenjem. Zdravljenje je prenašala dobro, navajala je le nekaj psihičnih težav v smislu nižje razpoloženjske lege ter suho, drobno luščečo kožo po rokah in nogah s številnimi bolečimi drobnimi razpokami predvsem po prstih rok.

Januarja 2022 se je bolnica zaradi glavobolov, dvojnega vida ter nestabilnosti pri hoji zglasila na pregled predčasno. Ob pregledu je bila prisotna ataksija. Narejen je bil MR glave, ki je potrdil progres karcinoze mening infratentorialno. Predstavljena je bila radioterapevtom z vprašanjem ponovnega obsevanja zasevkov v centralnem živčnem sistemu. Glede na to, da je bolnica že bila obsevana in je bil učinek predvsem drugega obsevanja kratkotrajen, se za obsevanje niso odločili. Gospe smo ponovno uvedli deksametazon, nadaljevala je z levetiracetamom. Simptomi so se ob tem umirili, a niso povsem izzveneli. Zasevki zunaj centralnega živčnega sistema tudi tokrat niso bili dokazani. Gospe smo predlagali menjavo systemskega zdravljenja, uvedli smo zdravljenje s trastuzumab-emtanzinom. Prejela je 5

odmerkov, klinično je bila ob tem stabilna. Kontrolni MR glave (junij 2022) je pokazal napredovanje karcinoze mening cerebelarno, metastazo posteriorno v mezencefalonu ter meningealni zasevek v olfaktornem sulku desno. Konzilij je predlagal paliativno obsevanje cele glave. Obsevana je bila julija 2022, prejela je 10 frakcij, TD 25 Gy. Za čas obsevanja smo zdravljenje s T-DM1 prekinili, nato pa z zdravljenjem nadaljevali.

V maju 2023 je kontrolni MR glave pokazal ponovni progres bolezni v centralnem živčnem sistemu, nevroloških izpadov ob tem nismo opažali, prisoten pa je bil kognitivni upad (upočasnen govor in razmišljanje), najverjetneje kot posledica obsevanja cele glave. Konzilij za možganske tumorje je bil mnenja, da glede na že prejeto dozo sevanja dodatno obsevanje zasevkov v centralnem živčnem sistemu ni več možno.

Gospo smo 13. 6. 2023 uvedli zdravljenje s kombinacijo tukatiniba, trastuzumaba in kapecitabina. Pred uvedbo zdravljenja smo opravili genotipizacijo gena *DPYD*, ki je pokazala dobro sposobnost presnavljanja 5-fluorouracila. Konec oktobra 2023 (4 mesece po uvedbi te kombinacije zdravil) je kontrolni MR pokazal stabilno bolezen v centralnem živčnem sistemu. Zdravljenje je prenašala brez neželenih učinkov gradusa 3 ali več. Od drugega ciklusa dalje je navajala občasne težave z vidom, ki jih je opisala kot težave pri izostritvi slike. Težava ni bila stalna, poslabšala se je ob utrujenosti in večji telesni obremenitvi. Glavobolov ni imela. Oftalmolog s pregledom in opravljenimi meritvami ni odkril nepravilnosti. Težave se niso stopnjevale. Tudi koža na dlaneh in podplatih je ostala enaka, predvsem na prstih rok je vztrajalo drobno, suho luščenje.

Gospa se še vedno redno ukvarja s športom, dnevno kolesari, sama zdravljenje ocenjuje kot dobro prenosljivo. V februarju 2024 ima predvideno kontrolno slikanje glave.

HER-2 pozitiven rak dojk in zasevki v centralnem živčnem sistemu

Centralni živčni sistem je predilekcijsko mesto za razsoj pri bolnicah s HER2-pozitivnim rakom dojk. Do razsoja v centralni živčni sistem pride pri 1 od 3 bolnic s HER2-pozitivnim rakom dojk. Pri približno 10 % je centralni živčni sistem prvo in edino mesto razsoja. Srednje preživetje bolnic z zasevki v centralnem živčnem sistemu HER2-pozitivnega raka dojk po podatkih iz prospektivne raziskave »registHER« je 26,3 mesecev. V to raziskavo so bili vključeni bolniki, ki so bili zdravljeni s trastuzumabom, drugih zdravil anti-HER2 pa v tistem obdobju še ni bilo na voljo. Preživetje bolnic z zasevki v leptomeningah je po podatkih iz literature še slabše, od 4 tedne do 4 mesece, 1-letno preživetje 20 %.

Sistemsko zdravljenje zasevkov raka dojk v centralnem živčnem sistemu

Večina sistemskih zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje raka dojk, slabo prehaja preko hematoencefalne bariere, zato smo z izbiro zdravil pri bolnikih z zasevki v centralnem živčnem sistemu omejeni. Raziskava HER2CLIMB je preučevala učinkovitost dodatka tukatiniba h kapecitabinu in trastuzumabu pri bolnikih s HER2-pozitivnim, razsejanim rakom dojk, po več linijah sistemskega zdravljenja, dovoljeni so bili tudi stabilni zasevki v centralnem živčnem sistemu. 48 % vseh vključenih bolnikov je imelo zasevke v centralnem živčnem sistemu.

V skupini, ki je prejela tukatinib, je bil delež bolnikov brez napredovanja bolezni po dveh letih višji kot v kontrolni skupini (51 % proti 40 %). Srednji čas do napredovanja bolezni (mPFS) je za celotno skupino bolnikov znašal 7,6 mesecev za skupino s tukatinibom in 4,9 mesecev za skupino s placebom (razlika statistično pomembna, HR: 0,57, 95 % CI: 0,47-0,70, $p < 0,00001$). Srednje celotno preživetje (mOS) po 29,6 mesecih spremljanja je bilo 24,7 mesecev v skupini s tukatinibom in 19,2 mesecev v skupini, ki je prejela placebo, prav tako statistično pomembno daljši (HR: 0,73, 95 % CI: 0,59-0,90, $p=0,004$). Ločena, v naprej predvidena analiza učinkovitosti tukatiniba pri bolnikih z zasevki v centralnem živčnem sistemu je potrdila učinkovitost zdravila tudi za to podskupino bolnikov. mPFS je za bolnike, zdravljene s tukatinibom, znašal 9,9 mesecev (95 % CI, 8,4-11,7 mesecev), za primerjalno skupino pa 4,2 meseca (95 % CI, 3,6-5,7 mesecev), razlika je bila statistično pomembna. Statistično pomembno daljše je bilo tudi mOS (21,6 mesecev proti 12,5 mesecev; 95 % CI, 18,1-28,5 vs. 11,2-16,9). Zdravilo je bilo učinkovito tako za bolnike s stabilnimi kot tudi aktivnimi zasevki v centralnem živčnem sistemu.

Učinkovitost zdravljenja s tukatinibom pri predstavljeni bolnici

Bolnica, ki jo predstavljamo, živi z razsejanim rakom dojk, z zasevki v centralnem živčnem sistemu že skoraj 4 leta, kar je precej dlje, kot je pričakovano preživetje glede na podatke iz literature, še posebej ob dejstvu, da ima zasevke po leptomeningah. Tukatinib prejema že 7 mesecev, zdravljenje prenaša dobro, prisotne neželene učinke, ki so nizkega gradusa, zaenkrat brez težav obvladujemo.

Dileme glede sistemskega zdravljenja

Ali bi se pri bolnici z razsejanim HER2-pozitivnim rakom dojk, z zasevki v centralnem živčnem sistemu, lahko odločili tudi za drugo vrsto sistemskega zdravljenja? Ena od novih možnosti zdravljenja bolnikov z

razsejanim HER2-pozitivnim rakom dojk je trastuzumab-derukstekan (T-DXd). Eksplorativna analiza treh raziskav, ki so preučevale učinkovitost T-DXd pri tej podvrsti rak dojk, je potrdila učinkovitost zdravila tudi pri bolnikih z zasevki v centralnem živčnem sistemu. Pri bolnikih s stabilnimi zasevki v centralnem živčnem sistemu je mPFS znašal 12,3 meseca, pri bolnikih z aktivnimi pa 18,5 mesecev. Strokovnjaki pa poudarjajo, da gre za eksplorativno in da nimamo še podatkov o mOS. Zato menijo, da so ti podatki manj trdni. Po drugi strani pa več manjših, tudi prospektivnih raziskav potrjuje učinkovitost T-DXd pri tej populaciji bolnikov. Ena najodmevnejših je, sicer manjša, a prospektivna avstrijska raziskava TUXEDO-1.

Literatura

1. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 Feb 13;382(7):597–609.
2. Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Annals of Oncology*. 2022 Mar;33(3):321–9.
3. Lin NU, Murthy RK, Abramson V, Anders C, Bachelot T, Bedard PL, et al. Tucatinib vs Placebo, Both in Combination With Trastuzumab and Capecitabine, for Previously Treated ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer in Patients With Brain Metastases. *JAMA Oncology*. 2022 Dec 1;
4. Zimmer AS, Van Swearingen AED, Anders CK. HER2-positive breast cancer brain metastasis: A new and exciting landscape. *Cancer Reports*. 2020 Sep 3;
5. Dodati referenco za TUXEDO-1 v vancouver stilu: Bartsch, R., Berghoff, A.S., Furtner, J. et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med* 28, 1840–1847 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01935-8>