

Anna Skrzypczyk, Iwona Głogowska

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Leczenie systemowe i miejscowe u starszej chorej na uogólnionego raka piersi o wieloletnim przebiegu — opis przypadku

Local and systemic treatment in elderly patient with long term course of metastatic breast cancer — case report

## Adres do korespondencji:

Lek. Anna Skrzypczyk  
 Klinika Nowotworów Piersi  
 i Chirurgii Rekonstrukcyjnej  
 Centrum Onkologii  
 — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie  
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
 Tel.: +48 (22) 546 24 35  
 e-mail: anna.skrzypczyk@gmail.com

## STRESZCZENIE

Prezentowany przypadek przedstawia wieloletni przebieg leczenia obecnie 77-letniej chorej na uogólnionego, hormonozależnego, HER2-dodatniego raka piersi. U chorej z powodzeniem stosowano leczenie chirurgiczne, radioterapię, hormonoterapię oraz chemioterapię, w tym dwie linie w skojarzeniu z lekami anti-HER2. Leczenie było dość dobrze tolerowane, uzyskano kontrolę objawów związanych z chorobą oraz częściową odpowiedź obiektywną.

Indywidualizacja postępowania, modyfikacja dawek i rytmu leczenia pozwoliły na prowadzenie bezpiecznej i skutecznej terapii u chorej w podeszłym wieku. Korzyścią z leczenia była znacząca poprawa jakości życia oraz wydłużenie przeżycia.

**Słowa kluczowe:** pacjentka w wieku podeszłym, HER2-dodatni rak piersi, chemioterapia, hormonoterapia, radioterapia

## ABSTRACT

This case report presents the long-term course of treatment of 77-year old women with metastatic hormone-responsive, HER2-positive breast cancer. The patient has been treated with surgery, radiotherapy, hormonal therapy, chemotherapy and agents targeting HER2. Overall treatment was well tolerated and control of symptoms associated with disease, as well as partial objective response was achieved.

Due to treatment individualization, modifications of chemotherapy doses and regimens antineoplastic therapy in this elderly women was safe and effective. She benefits from the treatment in terms of significant quality of life improvement and prolongation of survival.

**Key words:** elderly patient, HER2-positive breast cancer, chemotherapy, hormonal therapy, radiotherapy

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 2: 67–70

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
 2012, tom 8, nr 2, 67–70  
 Copyright © 2012 Via Medica  
 ISSN 1734-3542  
 www.opk.viamedica.pl

## Wstęp

Blisko połowa zachorowań na raka piersi występuje u kobiet po 65. roku życia. Wybór leczenia zależy w pierwszym rzędzie od ekspresji receptorów hormonalnych [ER (estrogen receptor) — receptor estrogenowy, PgR (progesterone receptor) — receptor progesteronowy] oraz stanu receptora HER2 (*human*

*epidermal growth factor receptor 2*). Ze względu na dobrą tolerancję leczeniem z wyboru nowotworów ER/PgR-dodatnich jest hormonoterapia. Jeśli natomiast receptorowy profil guza uniemożliwia zastosowanie hormonoterapii lub jej możliwości wyczerpały się racjonalną opcją leczenia jest chemioterapia stosowana samodzielnie lub — w przypadku guzów HER2-dodatnich — w skojarzeniu z lekami ukierunkowanymi

molekularnie. Prowadzenie przewlekłego leczenia przeciwnowotworowego u osób starszych wymaga starannej oceny chorych, monitorowania działań niepożądanych, optymalnego leczenia wspomagającego i doboru metod o jak najlepszej tolerancji.

## Opis przypadku

W listopadzie 1998 roku do Ambulatorium Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii w Warszawie zgłosiła się 64-letnia chora, zaniepokojona pojawieniem się zgrubienia tkanek nad brzością po mastektomii. Pacjentka przeżyła radykalne leczenie operacyjne (mastektomia metodą Pateya) z powodu inwazyjnego raka piersi lewej w 1995 roku. W dostarczonym wyniku badania histopatologicznego opisano raka zrazikowego, bez przerzutów w 21 zbadanych pachowych węzłach chłonnych. Inne dane z badania mikroskopowego nie były dostępne. U chorej nie zastosowano leczenia pooperacyjnego.

W wywiadzie odnotowano współistnienie stabilnej choroby niedokrwiennej serca oraz żyłaków kończyn dolnych. Chora stale przyjmowała jedynie kwas salicylowy (75 mg/dobę).

W badaniu przedmiotowym stwierdzono zgrubienie o średnicy 1 cm w okolicy podbrzojczykowej lewej. Wykonano biopsję cienkoigłową (BCI) — obraz cytologiczny odpowiadał zmianom pooperacyjnym: ziarniniakowi resorpcyjnemu i ogniskowej martwicy tkanki tłuszczowej. Chorą pozostawiono w dalszej obserwacji.

Podczas wizyty kontrolnej 4 miesiące później, z powodu stwierdzenia nieznacznego powiększenia się zmiany i wątpliwości co do jej charakteru, powtórzono BCI. W badaniu cytologicznym wykazano obecność komórek raka. W kontrolnych badaniach obrazowych [konwencjonalny rentgenogram (RTG) klatki piersiowej, badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej, mammografia (MMG) drugiej piersi oraz scyntygrafia kości z badaniami RTG kości] nie stwierdzono innych ognisk nawrotu choroby. W związku z tym wykonano resekcję zmiany. W makroskopowym badaniu histopatologicznym opisano obecność 5-milimetrowego guzka w skórze oraz drugiego o średnicy 1,3 cm na pograniczu tkanki tłuszczowej i mięśniowej. W opisie mikroskopowym mniejszą zmianę zidentyfikowano jako ognisko resorpcyjne odczynu zapalnego, większa natomiast okazała się naciekiem raka obejmującym tłuszczową tkankę podskórną oraz tkankę mięśniową. Dodatkowo stwierdzono obecność zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych. Usunięcie zmiany uznano za mikroskopowo radykalne. W związku z potwierdzonym nawrotem choroby rozpoczęto hormonoterapię tamoksyfenem oraz napromieniono okolicę brzości pooperacyjnej wraz z węzłami chłonnymi zmostkowymi (dawka całkowita: 4500 cGy).

Po 2 latach stosowania hormonoterapii pacjentka odmówiła dalszego przyjmowania tamoksyfenu z powodu okresowego zaostrzenia się dolegliwości bólowych ze strony żyłaków kończyn dolnych i nieznacznego pogrubienia błony śluzowej macicy (7 mm) w rutynowym kontrolnym transwaginalnym badaniu USG.

W kwietniu 2003 roku w przyśrodkowym końcu brzości po mastektomii pojawił się twardy, słabo ruchomy guzek o średnicy około 5 mm. W ocenie cytologicznej materiału pobranego drogą BCI rozpoznano kolejną wznowę miejscową, natomiast w badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej i nadbrzusza zmiana ta została opisana jako niewielki guzek leżący na mostku, bez cech naciekania kości. Zdecydowano o powtórnym leczeniu operacyjnym, wycinając, podobnie jak uprzednio, zajęty fragment tkankowy. Histopatologicznie rozpoznano nacieki zrazikowego raka piersi, obejmujący tkankę mięśniową, zatory z komórek raka w naczyniach oraz obecność komórek nowotworowych w linii cięcia. Oceniono status receptorowy wznowy w badaniu immunohistochemicznym (IHC): ER 90%, PgR (receptor progesteronowy) 0%, HER2 (3+). Wobec hormonozależności guza rozpoczęto hormonoterapię drugiej linii — anastrozolem.

Podczas leczenia inhibitorem aromatazy u chorej wystąpiły działania niepożądane typowe dla tej grupy leków w postaci nasilonych bólów kostnych, zwłaszcza drobnych stawów rąk i stóp, z towarzyszącym okresowo niewielkim obrzękiem tych stawów. Z tego powodu chora kilkakrotnie przerywała leczenie na okres kilku tygodni. W marcu 2006 roku pacjentka przeżyła zapalenie żył powierzchownych kończyny dolnej lewej, leczone diosminą i indometacyną.

Rok później, podczas jednej z wizyt kontrolnych, w badaniu przedmiotowym stwierdzono obrzęk lewej okolicy nadbrzojczykowej, z wyczuwalnym spoistym węzłem chłonnym o średnicy około 1,5 cm oraz obrzęk lewego ramienia — rozpoznano kolejną progresję choroby. Nadal nie stwierdzano przerzutów w innych narządach. Włączono zatem hormonoterapię kolejnej linii fulwestrantem (w dawce 250 mg *i.m.* co 28 dni). Po 3 miesiącach leczenia stwierdzono znaczną regresję zmian w okolicy nadbrzojczykowej i zmniejszenie obrzęku lewej kończyny górnej. Najlepszą odpowiedź na leczenie obserwowano od października 2007 roku, tj. po 8 cyklach terapii. Po 21 miesiącach leczenia doszło do dynamicznej miejscowej progresji choroby. Na ścianie klatki piersiowej, wokół brzości po mastektomii, pojawiły się liczne drobne guzki przerzutowe. W pobranym w celu powtórnej oceny statusu receptorowego materiale tkankowym opisano odmienny niż uprzednio stan receptorów steroidowych: ER 10% (PS2, IS1), PgR 0%, utrzymywała się natomiast nadmierna ekspresja receptora HER2 (3+) w badaniu IHC.

Ze względu na niską ekspresję receptorów, dużą dynamikę choroby i wyczerpanie możliwości hormono-

terapii chorej zaproponowano leczenie cytotoksyczne. Pacjentka miała wówczas 74 lata. Po konsultacji kardiologicznej i badaniu echokardiograficznym (ECHO) serca (frakcja wyrzutowa 70%) chorą zakwalifikowano do leczenia doksorubicyną konwencjonalną w dawce 20 mg *i.v.* w rytmie co 7 dni, które rozpoczęła w sierpniu 2008 roku. Początkowo terapia była dobrze tolerowana. Chora zgłaszała jedynie osłabienie oraz nudności w stopniu 1. według CTC (*Common Toxicity Criteria*). Po 2 miesiącach leczenia z powodu nawracających infekcji górnych dróg oddechowych i zapalenia spojówek kilkakrotnie konieczne było odroczenie kolejnych podań leku. Ponieważ uzyskano prawie całkowitą remisję zmian na ścianie klatki piersiowej, w marcu 2009 roku zdecydowano o zakończeniu chemioterapii i ponownym podjęciu próby hormonoterapii inhibitorem aromatazy (letrozolem).

Chora kontynuowała hormonoterapię z bardzo dobrą tolerancją do progresji choroby w lutym 2010 roku. Na ścianie klatki piersiowej ponownie pojawiły się liczne drobne guzki przerzutowe. Skóra w tym miejscu była zaczerwieniona i pogrubiła, a w dołach nadobojczykowych stwierdzono spoiste węzły chłonne wielkości około 3 cm. Zmianom tym towarzyszył znaczny obrzęk lewej kończyny górnej. W tomografii komputerowej klatki piersiowej opisano obecność płynu w lewej jamie opłucnowej oraz guzków w opłucnej szczelin międzypłatowych. W USG jamy brzusznej wykluczono rozsiew do narządów mięszkowych. Wobec takiego obrazu klinicznego za optymalne leczenie systemowe uznano terapię trastuzumabem z paklitaksellem. Ze względu na współistnienie przewlekłej choroby niedokrwiennej serca chorą skierowano na konsultację kardiologiczną w celu oceny możliwości wdrożenia leczenia skojarzonego dwoma potencjalnie kardiotoksycznymi lekami.

Kardiolog stwierdził utrzymujące się od dawna stabilne zmiany odcinka ST-T w badaniu elektrokardiograficznym (EKG), a w badaniu ECHO serca — frakcję wyrzutową lewej komory 66%, bez zaburzeń kurczliwości. W kwietniu 2010 roku 76-letnia wówczas pacjentka rozpoczęła leczenie trastuzumabem w dawce należytnej, w rytmie co 7 dni, w skojarzeniu z paklitaksellem w dawce zredukowanej, tj. 65 mg *i.v.* (40 mg/m<sup>2</sup>) w dniach 1., 8., 15. co 28 dni.

W ocenie odpowiedzi na leczenie przeprowadzonej po 3 miesiącach stwierdzono częściową remisję choroby — znaczną regresję zmian w obrębie ściany klatki piersiowej, okolic nadobojczykowych, zmniejszenie obrzęku lewej kończyny górnej i poprawę jej ruchomości w stawie barkowym oraz całkowitą remisję zmian opłucnowych w badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej. Przez pierwszych 5 miesięcy leczenie było bardzo dobrze tolerowane. We wrześniu 2010 roku, w 6. miesiącu terapii skojarzonej wystąpiły działania niepożądane w postaci zapalenia błony śluzowej nosa oraz zapalenia spojówek w stopniu 2. według CTC. Wstrzymano poda-

wanie paklitakselu, kontynuując leczenie trastuzumabem w monoterapii. Jednocześnie chora skarżyła się na pogorszenie tolerancji wysiłku w stopniu 1. według CTC.

W kontrolnym badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej, wykonanym we wrześniu 2010 roku, opisano zatorowość płucną. Obrazowi radiologicznemu towarzyszyło narastające pogorszenie tolerancji wysiłku w stopniu 2. według CTC oraz obrzęk lewej kończyny górnej, którego możliwą przyczyną była zakrzepica żył głębokich. Przerwano leczenie systemowe. Pacjentka była hospitalizowana w rejonowym oddziale chorób wewnętrznych i leczona heparyną drobnocząsteczkową.

W październiku 2010 roku chora zgłosiła się, aby kontynuować leczenie systemowe. Ponownie rozpoznano progresję zmian na ścianie klatki piersiowej oraz w uprzednio zajętych okolicach węzłowych, z towarzyszącym obrzękiem kończyny górnej lewej i ograniczeniem jej ruchomości. Rozpoczęto leczenie kapecytabiną (2 × 1000 mg/m<sup>2</sup> *p.o.*/dobę przez 14 dni co 21 dni). Dołączenie lapatynibu do kapecytabiny uzależniono od wyniku oceny kardiologicznej. W kontrolnym badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej wykonanym 12 listopada 2010 roku nie stwierdzano materiału zatorowego w naczyniach płucnych, nadal utrzymywała się całkowita remisja zmian opłucnowych. W ECHO serca opisano graniczne wymiary komory prawej, z dyskretną hipokinezą ściany wolnej i cechami łagodnego nadciśnienia płucnego. Frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 68%. Kardiolog nie stwierdził przeciwwskazań do terapii lapatynibem. W związku z tym do 3. kursu kapecytabiny dołączono lapatynib (1 × 1250 mg *p.o.*/dobę przez 21 dni). Po 2 cyklach leczenia anty-HER2 drugiej linii uzyskano częściową regresję zmian w tkankach miękkich. Po 3. cyklu leczenia skojarzonego lapatynibem wystąpiły objawy zespołu „ręka–stopa” w stopniu 3. według CTC oraz biegunka w stopniu 3., wymagające przerwania leczenia przeciwnowotworowego. Powikłania ustąpiły po leczeniu objawowym (loperamid 6 tabl./dobę, miejscowo maść z kortykosteroidem) z dobrym efektem. Po przerwaniu wznowiono terapię w dawkach zredukowanych (kapecytabiny o 25%, lapatynibu o 250 mg) i kontynuowano ją do czasu wystąpienia progresji w tkankach miękkich w kwietniu 2011 roku. Ze względu na dość dobry stan ogólny chorej i jednocześnie znaczne zaawansowanie miejscowe choroby istotnie pogarszające jakość życia podjęto próbę leczenia systemowego kolejnej linii cisplatiną w monoterapii w dawce 30 mg *i.v.* w rytmie co 7 dni. Po 5 miesiącach, we wrześniu 2011 roku doszło do kolejnej progresji miejscowej oraz nawrotu choroby w opłucnej. Włączono wówczas docetaksel w dawce 45 mg *i.v.* (30 mg/m<sup>2</sup>) podawany w dniach 1., 8., 15. cyklu co 28 dni. Już po pierwszym cyklu leczenia uzyskano poprawę ruchomości lewej kończyny górnej, zmniejszenie obrzęku i zmniejszenie dolegliwości bólowych. Chora kontynuuje leczenie z dobrą tolerancją.

## Podsumowanie

Przedstawiona w niniejszej pracy chora ma obecnie 77 lat. Od 13 lat jest leczona z powodu nawrotu hormonozależnego, HER2-dodatniego raka piersi. Początkowo stosowano leczenie miejscowe oraz wykorzystano wszystkie możliwości hormonoterapii.

Dopiero po 9 latach z powodu nasilenia dynamiki choroby podjęto próbę leczenia cytotatykami, najpierw samodzielnie, następnie w skojarzeniu z lekami anty-HER2. W sumie leczenie przeciwnowotworowe było dość dobrze tolerowane, udało się uzyskać kontrolę objawów związanych z chorobą oraz częściową regresją zmian przerzutowych.