

Katarzyna Gabalewicz<sup>1</sup>, Marcin Ekiert<sup>1, 2</sup>, Emilia Filipczyk-Cisarż<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddział Onkologii Klinicznej Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu

<sup>2</sup>Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

# Odpowiedź na hormonoterapię III rzutu (fulwestrant) u pacjentki z rozsiałym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia chemioterapią i inhibitorami aromatazy. Opis przypadku

Response to third line hormone therapy (fulvestrant) in patient with metastatic breast cancer after the failure of chemotherapy and treatment with aromatase inhibitors. Case report

## Adres do korespondencji:

Lek. Katarzyna Gabalewicz  
 Oddział Onkologii Klinicznej  
 Dolnośląskiego Centrum Onkologii  
 pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław  
 Tel.: +48 (71) 368 93 61  
 e-mail: kasia.d@interia.pl

## STRESZCZENIE

Hormonoterapia paliatywna jest skuteczną metodą leczenia chorych z hormonozależnym rakiem piersi z przerzutami, pozwalającą na utrzymanie dobrej jakości życia pacjentek. Leczenie hormonalne kolejnych linii uważa się za uzasadnione w przypadku dobrej skuteczności poprzednio prowadzonej hormonoterapii. Obserwacje kliniczne wskazują jednak, że może istnieć korzyść z podejmowania prób powrotu do stosowania leków hormonalnych o różnych mechanizmach działania, nawet w odległych liniach leczenia, mimo niepowodzenia w poprzednich rzutach. W niniejszej pracy zaprezentowano przypadek pacjentki, u której uzyskano długotrwałą odpowiedź na leczenie fulwestranem, pomimo braku skuteczności leczenia inhibitorami aromatazy.

**Słowa kluczowe:** rak piersi, fulwestrant, antagonist receptor estrogenowy, leczenie, hormonoterapia

## ABSTRACT

Hormone therapy is an effective palliative treatment in patients with metastatic, hormone-dependent breast cancer, which improves the quality of life of these patients. Next line hormone therapy is considered to be reasonable in the case of good efficacy of primary hormonal treatment. Clinical observations indicate the potential benefit of returning to the hormone therapy even if the first line fails. The paper presents a case of a patient who has achieved long-term clinical response to therapy with fulvestrant, despite the failure of treatment with aromatase inhibitors.

**Key words:** breast cancer, fulvestrant, estrogen receptor antagonist, treatment, hormone therapy

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 4: 151-154

## Wstęp

Rak piersi w stadium rozsiewu pozostaje chorobą nieuleczalną, jednak odpowiednio prowadzona terapia może przynieść wymierne korzyści w postaci hamowania choroby, a tym samym wydłużenia czasu do progresji, co w niektórych przypadkach przekłada się na wydłużenie życia. Bardzo istotne są zysk kliniczny i poprawa jakości życia chorych, dlatego najbardziej wartościowe jest leczenie dobrze tolerowane, które nie powoduje poważnych toksyczności.

Powszechnie uznaną i skuteczną, choć nadal rzadko wykorzystywaną metodą postępowania u chorych z zaawansowanym hormonozależnym rakiem piersi jest hormonoterapia.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek pacjentki z rakiem piersi z przerzutami do wątroby, opornym na leczenie cytostatyczne, a także niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (IA), u której uzyskano długotrwałą odpowiedź po zastosowaniu fulwestrantu.

## Opis przypadku

65-letnia kobieta w styczniu 2003 roku zauważyła guzek w lewym dole pachowym. W wykonanej mammografii opisano zmianę w lewym sutku wymagającą weryfikacji histopatologicznej.

W lutym 2003 chora została przyjęta na Oddział Chirurgii Onkologicznej Dolnośląskiego Centrum Onkologii. Przy przyjęciu stwierdzono na granicy kwadrantów wewnętrznych lewego sutka ruchome zgrubienie wielkości 1,5 cm, a w lewym dole pachowym powiększone węzły chłonne średnicy 2 cm. Po wykonaniu niezbędnych badań wysunięto podejrzenie nowotworu złośliwego piersi w zaawansowaniu IIA ( $T_1N_1M_0$ ) i zakwalifikowano pacjentkę do leczenia operacyjnego. W dniu 14 lutego 2003 roku w śródoperacyjnie wykonanym badaniu histopatologicznym potwierdzono raka i przeprowadzono lewostronną mamektomię sposobem Pateya.

W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono inwazyjnego raka przewodowego w stopniu złośliwości II według Bloom, o średnicy 1,2 cm, a w 7 z 20 węzłów chłonnych przerzuty raka z naciekiem tkanki tłuszczowej okołowęzłowej ( $pT_{1c}N_2M_0$ , pIIIA). Ponadto wykazano ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych ER(+++), PgR(++) oraz brak nadekspresji receptora Her2neu(1+).

Do lipca 2003 roku, w ramach leczenia uzupełniającego, pacjentka otrzymała 4 kursy leczenia według schematu EC (epirubicyna i cyklofosfamid) i 2 kursy według schematu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl). Następnie przeprowadzono radioterapię uzupełniającą na ścianę klatki piersiowej i pole nadobojczykowo-pachowe oraz pole mostkowe do dawki

odpowiednio 50 i 46 Gy. W lipcu 2003 roku rozpoczęto hormonoterapię uzupełniającą tamoksyfenem. Po 2 latach z powodu przerostu endometrium tamoksyfen zmieniono na anastrozol, lek z grupy niesteroidowych IA. Po roku, w maju 2006 roku, w badaniach obrazowych stwierdzono wieloogniskowy rozsiew do wątroby i pacjentkę zakwalifikowano do leczenia cytostatycznego. Po 6 kursach chemioterapii według schematu AT (doksorubicyna i docetaksel) uzyskano stabilizację zmian w wątrobie. Biorąc pod uwagę toksyczność w postaci neutropenii i osłabienia, zmęczenie chorej leczeniem oraz hormonowrażliwość nowotworu, zdecydowano o powrocie do hormonoterapii. Od września 2006 do marca 2007 roku pacjentka przyjmowała anastrozol. W kontrolnym badaniu stwierdzono progresję zmian w wątrobie i zdecydowano o leczeniu chemioterapią według schematu NF (winorelbina, 5-fluorouracyl). Po 3 cyklach uzyskano przejściową odpowiedź, jednak po 6 kursach stwierdzono progresję ognisk w wątrobie i włączono kapecytabinę. W badaniach wykonanych po 4 kursach wykazano dalszą progresję choroby w wątrobie.

Z powodu braku zgody pacjentki na leczenie dożylnie podjęto próbę powrotu do stosowania winorelbiny w formie doustnej. Po 3 kursach w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono nowe zmiany w wątrobie.

Kontynuowano leczenie według schematu Coopera w modyfikacji Ansfielda (metotreksat, fluorouracyl, winkrystyna, cyklofosfamid, prednizon). Po 16 tygodniach stwierdzono progresję i włączono leczenie cisplatyną, zakończone po 5 kursach ze względu na pojawienie się nowych ognisk przerzutowych w wątrobie.

Biorąc pod uwagę nieskuteczność leczenia cytostatycznego, podjęto próbę hormonoterapii paliatywnej fulwestrantem.

Od stycznia 2009 do maja 2010 roku pacjentce podano łącznie 17 dawek leku z bardzo dobrą tolerancją. Klinicznie wycofały się objawy hepatomegalii, w kolejnych badaniach obrazowych zaobserwowano znaczną regresję choroby.

W maju 2010 roku w badaniu radiologicznym kości miednicy stwierdzono rozsiew do kośćca. Pacjentkę poddano radioterapii paliatywnej na obszar prawej kości kulszowej oraz kości krzyżowej. Z powodu znacznego pogorszenia sprawności pacjentki zakończono leczenie systemowe. Chorą skierowano do poradni medycyny paliatywnej w celu leczenia objawowego. Pacjentka zmarła w sierpniu 2010 roku.

## Dyskusja

Fulwestrant jest substancją o budowie steroidowej i czystym działaniu antyestrogenowym. W przeciwieństwie do tamoksyfenu nie wykazuje częściowych wła-

ściwości agonistycznych. Wiąże, blokuje i degraduje receptory estrogenowe, całkowicie hamując przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych związanych z tymi receptorami. Unikatowy mechanizm działania sprawia, że nie występuje oporność krzyżowa z innymi lekami hormonalnymi [1–3].

Lek ten jest wskazany w terapii raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u pacjentek po menopauzie, z receptorami estrogenowymi w komórkach guza, w przypadku gdy nastąpił nawrót choroby podczas lub po zakończeniu leczenia uzupełniającego lekiem z grupy antyestrogenów lub gdy nastąpiła progresja choroby podczas terapii lekiem z grupy antyestrogenów.

Wykazano, że skuteczność fulwestrantu jest porównywalna do innych leków hormonalnych, to znaczy tamoksyfenu i IA [4]. Skutecznie wydłuża czas do progresji co najmniej tak jak anastrozol [5–8].

Profil tolerancji leku jest podobny do tamoksyfenu i IA, jednak w trakcie leczenia IA częściej występują dolegliwości stawowe [4]. W przeciwieństwie do tamoksyfenu nie wykazuje on agonistycznego efektu w stosunku do endometrium, a zatem prawdopodobnie nie powoduje zwiększonego ryzyka raka endometrium [9, 10]. Forma podania leku, iniekcje domięśniowe, ma zdecydowaną przewagę nad leczeniem doustnym u pacjentek słabo współpracujących lub z zaburzeniami wchłaniania.

Odpowiedź na leczenie hormonalne zależy przede wszystkim od obecności w komórkach guza receptora estrogenowego (ER), którą stwierdza się w badaniu immunohistochemicznym w około 75% raków piersi. Ponad 50% guzów ER-dodatnich wykazuje także ekspresję receptora progesteronowego (PgR). Współistnienie obu receptorów może świadczyć o prawidłowej aktywności ER i zwiększa jego wartość predykcyjną [11–13]. W przypadku nadekspresji receptora Her2neu na komórkach raka receptor estrogenowy występuje w około 25% (ER+, PgR–), natomiast jedynie w 10% przypadków stwierdza się obecność obydwu receptorów (ER+, PgR+), co prawdopodobnie jest spowodowane aktywnością receptora Her2neu, który hamuje transkrypcję genu kodującego PgR, poprzez pobudzenie szlaku PI3K-Akt-mTor. Warto podkreślić, że guzy o fenotypie ER-dodatnim i PgR-ujemnym są uważane za nieco odmienne biologicznie niż ER i PgR-dodatnie, a u pacjentek z takim guzem częściej dochodzi do wystąpienia oporności na tamoksyfen [12, 13].

W przypadku rozsiewu, a szczególnie ograniczonego nawrotu po radykalnym leczeniu pierwotnym, należy rozważyć (w miarę możliwości) biopsję ogniska przerzutowego i powtórne oznaczenie receptorów, gdyż z obserwacji klinicznych i heterogenności nowotworu wynika, że w przebiegu choroby może dojść do zmiany stanu receptorowego komórek nowotworowych. Obecnie uważa się, że przypadki ER-ujemne i PgR-dodatnie są prawdopodobnie artefaktem (błędnie ujemny odczyn

ER lub błędnie dodatni odczyn PgR), co powinno być przesłanką do powtórzenia badania, jeśli wynik miałby wpłynąć na decyzję o włączeniu hormonoterapii [14, 15].

Chociaż obecnie każdy guz nowotworowy zawierający receptory estrogenowe, nawet w niewielkiej ilości (1% komórek), w badaniu immunohistochemicznym jest uważany za wrażliwy na leczenie hormonalne, to czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na terapię nadal pozostaje jednak siła ekspresji tych receptorów na powierzchni komórek, co jest istotne przy wyborze metody leczenia systemowego [16].

Decyzję o rodzaju terapii podejmuje się także, biorąc pod uwagę lokalizację i liczbę przerzutów, dynamikę choroby, a także okres wolny od choroby i skuteczność poprzednich linii leczenia. Wskazania do rozpoczęcia leczenia paliatywnego opartego na cytostatykach istnieją przy zajęciu narządów mięszowych, ośrodkowego układu nerwowego, rozsiewu drogą naczyń limfatycznych płuc (*lymphangitis carcinomatosa*), dużej dynamice procesu chorobowego oraz nasilonych objawach [17].

W opisanym przypadku do rozsiewu doszło w trakcie hormonoterapii uzupełniającej, a podczas hormonoterapii paliatywnej IA progresja choroby wystąpiła już po 6 miesiącach. Trudno określić skuteczność tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym, gdyż zmiana leku nastąpiła z powodu wystąpienia powikłań po dwuletnim okresie jego przyjmowania.

Wobec postępu choroby podczas kolejnych rzutów chemioterapii zastosowano fulwestrant, mimo że uważa się, że hormonoterapia drugiej i trzeciej linii jest uzasadniona w przypadkach uzyskania obiektywnej odpowiedzi lub długotrwałej stabilizacji po hormonoterapii pierwszej linii [17]. Uzyskany efekt, w postaci 17 miesięcy wolnych od progresji i bardzo dobrej jakości życia, może jednak wskazywać na potencjalną korzyść z podejmowania prób powrotu do leków hormonalnych o różnych mechanizmach działania nawet w odległych liniach leczenia, pomimo niepowodzenia w I rzucie.

U opisywanej pacjentki fulwestrant stosowano w dawce 250 mg domięśniowo co 28 dni. Obecnie zalecana i zarejestrowana, dawka fulwestrantu to 500 mg co 28 dni z nasyceniem w pierwszym cyklu, to znaczy dodatkowym podaniem 500 mg w 14. dniu. W badaniu III fazy (CONFIRM) porównano schemat stosowania fulwestrantu w dawkach 250 i 500 mg. U chorych leczonych lekiem w większej dawce uzyskano wydłużenie czasu do progresji, bez wpływu na czas przeżycia [18]. Nie wiadomo, czy zwiększenie dawki leku w przypadku braku jego skuteczności w trakcie leczenia niższą dawką może spowodować uzyskanie odpowiedzi. W przytoczonym badaniu nie stwierdzono istotnych różnic w odsetku uzyskiwanych odpowiedzi w zależności od dawki leku.

Dotychczas nie ustalono optymalnej sekwencji leków stosowanych w hormonoterapii zaawansowanego raka piersi. Ugruntowana i najlepiej udokumentowana jest

pozycja tamoksyfenu jako skutecznego i bezpiecznego w długotrwałej terapii. Istnieją jednak sytuacje kliniczne, w których wybór innego leku mógłby przynieść większą korzyść. Wciąż istnieje potrzeba dobrze zaplanowanych badań w tym zakresie.

Interesujące są doniesienia pokazujące brak wpływu dodatniego statusu receptora Her2neu na efektywność leczenia fulwestrantem [19], szczególnie przy sugerowanej w tych przypadkach mniejszej skuteczności tamoksyfenu. Dotychczas nie zostało to potwierdzone w dużych badaniach (m.in. ATAC i BIG 1-98), w których oceniono wpływ nadekspresji Her2neu na wyniki leczenia uzupełniającego tamoksyfenem i IA, w związku z czym czynnik ten nie powinien wpływać na przewidywanie odpowiedzi na określony lek hormonalny i jego wybór [20].

Obecnie w trakcie badania III fazy jest zastosowanie skojarzenia fulwestrantu z lapatinibem (NCT00390455), zakończyło się badanie II fazy z trastuzumabem — oba istotne ze względu na stale nie do końca jasne oddziaływanie pomiędzy receptorem estrogenowym a szlakami sygnałowymi receptora HER2neu [21]. Być może przyczynią się one do lepszej znajomości tych i innych zależności na poziomie wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałów wpływających na funkcjonowanie komórek nowotworowych, co zaowocuje bardziej skutecznym leczeniem raka piersi.

*Praca nie była finansowana z żadnych źródeł.*

## Piśmiennictwo

- Moy B., Goss P.E. Estrogen receptor pathway: resistance to endocrine therapy and new therapeutic approaches. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 4790–4793.
- Howell A. Pure oestrogen antagonists for the treatment of advanced breast cancer. *Endocr. Relat. Cancer* 2006; 13: 689–706.
- Robertson J.F., Nicholson R.I., Bundred N.J. i wsp. Comparison of the short-term biological effects of 7alpha-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfanyl)-nonyl]estra-1,3,5,(10)-triene-3,17beta-diol (Faslodex) versus tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *Cancer Res.* 2001; 61: 6739–6746.
- Valachis A., Mauri D., Polyzos N.P., Mavroudis D., Georgoulas V., Casazza G. Fulvestrant in the treatment of advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Rev. Oncol./Hematol.* 2010; 73: 220–227.
- Robertson J.F.R., Gutteridge E., Cheung K.L., Pinder S., Wakeling A. Clinical efficacy of fulvestrant and effects on estrogen receptor levels during first-line endocrine treatment of patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2004; 88 (supl. 1): 236–237.
- Osborne C.K., Pippen J., Jones S.E. i wsp. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3386–3395.
- Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J. i wsp. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3396–3403.
- Mauriac L., Pippen J.E., Albano Q., Gertler S.Z., Osbourne C.K. Fulvestrant (Faslodex) versus anastrozole for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases: combined results from two multicentre trials. *Eur. J. Cancer* 2003; 39: 1228–1233.
- Addo S., Yates R.A., Laight A. A phase I trial to assess the pharmacology of new oestrogen receptor antagonist fulvestrant on the endometrium in healthy postmenopausal volunteers. *Br. J. Cancer* 2002; 87: 1354–1359.
- Bergman L., Beelen M.L., Gallee M.P. i wsp. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centers' ALERT Group. Assessment of liver and endometrial cancer risk following tamoxifen. *Lancet* 2000; 356: 881–887.
- Dębska S., Potemski P. Leczenie hormonalne chorych na raka piersi z nadekspresją receptora HER2. *Onkol. Prakt. Klin.* 2010; 6: 301–310.
- Wojtukiewicz M., Sierko E., Hempel D. Biologia receptora progesteronowego i jego rola w raku piersi. *Hormonoterapia chorych na raka piersi Via Medica, Gdańsk* 2011; 24–39.
- Olszewski W.P., Olszewski W.T. Ocena receptorów steroidowych — estrogenowego i progesteronowego w raku piersi. W: Wojtukiewicz M.Z., Sierko E. (red.). *Hormonoterapia chorych na raka piersi Via Medica, Gdańsk* 2011; 52–62.
- Ibrahim M., Dodson A., Barnett S. i wsp. Potential for false-positive staining with a rabbit monoclonal antibody to progesterone receptor (SP2): findings of the UK national External Quality Assessment scheme for Immunocytochemistry and FISH highlight the need for correct validation of antibodies on introduction to the laboratory. *Am. J. Clin. Pathol.* 2008; 129: 398–409.
- Hammond M.E.H., Hayes D.F., Dowsett M. i wsp. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer (Unabridged Version). *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134: 48–72.
- Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D. i wsp. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1319–1329.
- Jassem J. (red.), Bobek-Bilewicz B., Krzakowski M. i wsp. *Rak piersi. W: Krzakowski M. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk* 2009; 185–230.
- Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L. i wsp. Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250 mg With Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1285–1291.
- Steger G.G., Gips M., Simon S.D. i wsp. Fulvestrant ("Faslodex"): clinical experience from the Compassionate Use Programme. *Cancer Treat Rev.* 2005; 31 (supl. 2): 10–16.
- Pieńkowski T., Welnicka-Jaśkiewicz M., Szczególne sytuacje kliniczne związane z hormonoterapią chorych na raka piersi. W: Wojtukiewicz M.Z., Sierko E. (red.). *Hormonoterapia chorych na raka piersi Via Medica, Gdańsk* 2011; 87–89.
- Arpino G., Wiechmann L., Osborne C.K. i wsp. Cross talk between the estrogen receptor and the tyrosine kinase receptor family; molecular mechanism and clinical implications for endocrine therapy resistance. *Endocr. Rev.* 2008; 29: 217–233.