

Dorota Nowak

Oddział Onkologii Klinicznej, Zachodniopomorskie Centrum Onkologii w Szczecinie

Zastosowanie hormonoterapii u pacjentki z rakiem piersi w stadium uogólnienia

Hormonal therapy in metastatic breast cancer — a case study

Adres do korespondencji:

Lek. Dorota Nowak
 Oddział Onkologii Klinicznej
 Zachodniopomorskie Centrum Onkologii
 Tel.: +48 (91) 425 15 10
 Faks: +48 (91) 425 15 09
 ul. Strzałowska 22, 71-730 Szczecin
 e-mail: dnowak@onkologia.szczecin.pl

STRESZCZENIE

Hormonalnie pozytywny nowotwór złośliwy piersi stanowi najczęściej występujący podtyp raka piersi we wszystkich stopniach zaawansowania. Leczenie hormonalne, jako jeden z elementów terapii raka piersi, istotnie wpływa na losy pacjentek z tym typem nowotworu. Poniżej przedstawiony opis przypadku stanowi przykład leczenia chorej na raka piersi hormonalnie wrażliwego, w którym na poszczególnych jego etapach wykorzystano leki hormonalne o różnych mechanizmach działania. Leki te, przy zachowaniu dobrej jakości życia, wpływają zarówno na wydłużenie czasu do progresji, jak i poprawę przeżyć całkowitych.

Słowa kluczowe: hormonalnie pozytywny rak piersi, hormonoterapia, rak piersi przerzutowy

ABSTRACT

Hormone receptor-positive breast cancer is the most common subtype of breast cancer in all the stages of advancement. Hormone therapy, as one of the elements of breast cancer therapy, considerably influences this type of cancer patients' future. The case described below is an example of treatment of a patient with hormone receptor-positive cancer when hormone medicines with different mechanisms of action were used at each stage of treatment. These medicines while preserving patients quality of life improve time to progression and overall survival.

Key words: Hormone receptor- positive breast cancer, hormonal therapy, metastatic breast cancer

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2014, tom 10, supl. F, F1-F4
 Copyright © 2014 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, supl. F: F1-F4

Wstęp

Rak piersi jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych wśród kobiet krajów rozwiniętych. W Polsce rocznie zachorowuje na niego około 16 000 kobiet, z których 80% to osoby po 50. roku życia [1]. Według prognoz należy spodziewać się wzrostu zachorowań we wszystkich grupach wiekowych, jednak w największym stopniu wzrost ten będzie dotyczył kobiet w wieku 50–69 lat — to grupa objęta badaniami profilaktycznymi w kierunku raka piersi [1].

Zdecydowaną większość podtypów raków piersi, zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym stadium choroby, stanowią nowotwory hormonalnie wrażliwe. Ekspresję receptorów estrogenowych i progesterono-

wych ocenia się w przypadku każdego nowo rozpoznanego, a w niektórych przypadkach nawrotowego raka piersi [2].

Wśród różnych metod leczenia nowotworów bardzo istotną rolę odgrywa hormonoterapia, stosowana zarówno na etapie leczenia wczesnej, jak i w zaawansowanej postaci choroby. Ten rodzaj leczenia wpływa na wydłużenie czasu do progresji, skutkuje także wydłużeniem przeżyć całkowitych [3].

Tamoksyfen, selektywny modulator receptora estrogenowego, który wszedł do codziennej praktyki klinicznej w latach 70. ubiegłego stulecia, stał się lekiem, mającym przełomowy wpływ na losy pacjentek w stadium generalizacji choroby. Kolejne lata przyniosły doświadczenia i dowody skuteczności inhibitorów aromatazy,

a także fulwestrantu — kompetycyjnego antagonisty receptora estrogenowego. W ciągu ostatnich kilku lat wykazano skuteczność skojarzenia połączenia ewerolimusu (inhibitora kinazy serynowo-treoninowej mTOR) z inhibitorem steroidowym aromatazy — eksemestanem w wybranej grupie pacjentek.

Przedstawiony poniżej opis przypadku stanowi przykład leczenia pacjentki, u której na różnych etapach leczenia choroby nowotworowej stosowano leki hormonalne o różnych mechanizmach działania.

Opis przypadku

W lutym 2007 roku 66-letnia chora, w okresie naturalnej menopauzy, wyczuła guza w lewej piersi. Do tej pory poważnie nie chorowała. W poradni onkologicznej, do której się zgłosiła, przeprowadzono badanie przedmiotowe. W piersi lewej stwierdzono guz o średnicy 5 cm, ruchomy w stosunku do ściany klatki piersiowej; skóra nad guzem była niezmienną. W lewej jamie pachowej i lewej okolicy nadobojczykowej wyczuwalne były powiększone do 1 cm węzły chłonne. W badaniu ultrasonograficznym (USG), wykonanym w marcu 2007 roku, stwierdzono w piersi lewej na pograniczu górnych kwadrantów hipoechogeniczny guz o charakterze *carcinoma mammae* o średnicy 5 cm. W lewej jamie pachowej wykazano obecność zmienionych patologicznie, powiększonych do 2 cm węzłów, a w lewej okolicy nadobojczykowej węzły chłonne o wyglądzie przerzutowym, długości do 11 mm. Pobrano materiał do badania histopatologicznego: z guza lewej piersi za pomocą biopsji gruboigłowej, z węzłów chłonnych pachowych po stronie lewej — za pomocą biopsji cienkoigłowej.

Na podstawie badania histopatologicznego nr G. 9986/07 rozpoznano *carcinoma ductale invasivum* II stopnia według Blooma i Richardsona, ER (+), HER (1+) ujemny, MIB-1 8,22% oznaczony za pomocą przeciwciał Ki-67. Potwierdzono zajęcie węzłów pachowych po stronie lewej (Gc 1063-6/07 *Cellulae carcinomatosae*). W celu oceny stopnia zaawansowania choroby nowotworowej wykonano badania obrazowe: zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, scyntyografię kości. W badaniach tych nie wykazano rozsiewu choroby nowotworowej. Stopień zaawansowania klinicznego oceniono jako cT3 N3 M0. Pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii indukcyjnej według schematu FEC (epirubicyna, 5-fluorouracyl, cyklofosfamid). Przed planowanym leczeniem cytostatykami wykonano echokardiografię serca, która wykazała prawidłową frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) 67%.

Od kwietnia do maja 2007 roku przeprowadzono leczenie 3 cyklami chemioterapii FEC, które chora dobrze tolerowała. W dniu 18 czerwca 2007 roku pa-

centka przebyła zmodyfikowaną radykalną mastektomię. W ocenie histopatologicznej gruczołu piersiowego wraz z zawartością jamy pachowej z dnia 30 czerwca 2007 roku (nr badania G 17860-92/07) stwierdzono na granicy kwadrantów górnych nieostro odgraniczony guz o średnicy 13 mm. W ocenie mikroskopowej wykazano utkanie *carcinoma lobulare invasivum* (80%) *et carcinoma ductale invasivum*, z rozległymi polami włóknienia, naciekanie tkanki tłuszczowej przez komórki rakowe. Spośród 14 pobranych węzłów chłonnych 13 zajętych było przez przerzuty raka, w części z nich widać było rozległe zmiany włókniste, ale również gniazda komórek raka naciekające tkankę tłuszczową okołowęzłową.

Od lipca do września pacjentka otrzymała 4 cykle chemioterapii pooperacyjnej według schematu FEC. W okresie od października do listopada 2007 roku zastosowano uzupełniające napromienianie na okolicę ściany klatki piersiowej oraz regionalnych węzłów chłonnych dawką 50 Gy/T. Wdrożono wówczas leczenie uzupełniające tamoksyfenem doustnie w dawce 20 mg na dobę, które pacjentka kontynuowała, z dobrą tolerancją, do października 2010 roku.

W październiku 2010 roku u chorej doszło do złamania patologicznego szyjki lewej kości udowej, które zostało zaopatrzone operacyjnie przez wszczępienie endoprotezy stawu biodrowego lewego. W badaniu scyntygrafii kośćca z listopada 2010 roku wykazano liczne ogniska patologicznego rozsiewu, odpowiadające przerzutom do kości. W badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono obecność rozsiewu choroby nowotworowej do wątroby. W RTG klatki piersiowej nie odnotowano zmian. Stężenie surowicze Ca_{15.3} wynosiło wówczas 22,96 j./ml.

Wspólnie z pacjentką podjęto decyzję o wdrożeniu leczenia hormonalnego niesteroidowym inhibitorem aromatazy (anastrozol w dawce 1 mg doustnie codziennie), włączono także dożylny preparat pamidronianu w dawce 90 mg 1 raz na 28 dni.

W styczniu 2011 roku pojawiły się dolegliwości bólowe pleców. W zdjęciach RTG kręgosłupa uwidoczniło przebudowę struktury kostnej trzonu 1. kręgu lędźwiowego, spowodowaną przerzutami o charakterze osteoblastycznym. W badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono progresję zmian przerzutowych w wątrobie. Odstawiono leczenie hormonalne.

Od lutego do czerwca 2011 roku pacjentka otrzymała 6 podań docetakselu. Jednocześnie kontynuowano leczenie pamidronianem. W wyniku zastosowanego leczenia docetakselem wystąpiły objawy niepożądane w postaci troficznych zmian paznokci. Badanie USG z kwietnia 2011 roku wykazało zmniejszenie wielkości ognisk w wątrobie. W czerwcu, po zakończeniu 6. cyklu chemioterapii, w wykonanych badaniach obrazowych stwierdzono progresję zmian przerzutowych w wątrobie. Od czerwca 2011 roku włączono leczenie hormonalne fulwestrantem w dawce 250 mg domięśniowo (zgodnie

z obowiązującymi w tym czasie wskazaniami rejestracyjnymi) oraz kontynuowano leczenie pamidronianem. Kontrolne badanie USG jamy brzusznej przeprowadzone w styczniu, a następnie w lipcu 2012 roku uwidocznilo pojedyncze ogniska przerzutowe o średnicy do 14 mm do wątroby, co odpowiadało klinicznej odpowiedzi na zastosowane leczenie. Stężenie Ca^{15.3} w surowicy wynosiło w styczniu 21,89 j./ml, a w lipcu 20,00 j./ml. Od lipca 2012, zgodnie ze zmianą wskazań rejestracyjnych, zwiększono dawkę fulwestrantu do 500 mg domięśniowo, 1 raz na 4 tygodnie. Leczenie było bardzo dobrze tolerowane i kontynuowane do marca 2013 roku. Wykonane w marcu badania kontrolne wykazały obecność w wątrobie słabo odgraniczających się zmian przerzutowych wielkości do 20 mm oraz wzrost stężenia Ca^{15.3} do 67,53 j./ml, co odpowiadało progresji procesu nowotworowego. Pacjentka została zakwalifikowana do leczenia chemioterapią. W kwietniu rozpoczęła monoterapię kapecytabiną. Po 2 cyklach leczenia w badaniu USG wykazano całkowitą remisję zmian patologicznych. Obserwowano toksyczność leczenia pod postacią wzrostu stężenia transaminaz w stopniu 2. W lipcu pojawił się obrzęk, zaczerwienie i ból lewego podudzia. W badaniu USG z oceną przepływów doplerem rozpoznano zapalenie zakrzepowe żył powierzchownych lewego podudzia. Stężenie D-dimerów było podwyższone do 4,32 ug/FEU/ml. Włączono leczenie heparyną drobnocząsteczkową. Leczenie kapecytabiną kontynuowano po ustąpieniu klinicznych objawów zapalenia żył. W sierpniu leczenie chemioterapią opóźniono z powodu toksyczności 3. stopnia — wysokie wartości transaminaz. Do chwili obecnej chora otrzymała 6 cykli terapii. Utrzymuje się regresja zmian w wątrobie.

Dyskusja

Przeprowadzono liczne badania nad skutecznością leków hormonalnych w pierwszej linii leczenia uogólnionego raka piersi u pacjentek po menopauzie. Udowodniły one skuteczność takiego postępowania przy braku jednoczesnego dowodu na wyższość któregoś z leków. W europejskim badaniu TARGET porównywano skuteczność anastrozolu (niesteroidowego inhibitora aromatazy) i tamoksyfenu (antyestrogenu wykazującego częściową aktywność estrogeną), zarówno w ocenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*), który wynosił odpowiednio 8,3 vs. 8,2 miesiąca, jak i przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) skuteczność była podobna [4]. W dwóch innych badaniach — PO25 z 2007 roku i badaniu EORTC z 2008 roku — w których porównywano leczenie odpowiednio letrozolem (niesteroidowy inhibitor aromatazy) i eksemestanem (steroidowy inhibitor aromatazy) z leczeniem tamoksyfemem, nie wykazano ich wyższości w wydłużeniu długości OS, mimo istotnie

dłuższych czasów do progresji uzyskanych po leczeniu inhibitorami aromatazy [5, 6]. Podobnie przedstawia się sytuacja w leczeniu hormonalnym drugiej linii. Badania porównujące octan megestrolu z inhibitorem aromatazy w okresie progresji choroby, do której doszło w trakcie lub po leczeniu tamoksyfemem, wykazały nieznaczną przewagę tych drugich w okresie dłuższych obserwacji. Badania porównujące inhibitory niesteroidowe aromatazy — anastrozol wobec letrozolu nie wykazały przewagi żadnego z leków [7]. Stosowanie letrozolu częściej pozwalało uzyskać obiektywną odpowiedź (19,1% vs. 12,3%), bez różnicy w czasie całkowitego przeżycia, jak i czasie do progresji choroby.

Fulwestrant, kompetycyjny antagonist receptoru estrogenowego, wykazuje powinowactwo porównywalne z estradiolem. Łącząc się z receptorem estrogenowym, zmienia jego strukturę przestrzenną, hamuje jego dimeryzację oraz nasila degradację — tak zwany mechanizm *down-regulation*. Blokuje wiązanie estrogenu z receptorem oraz jego translokację do jądra komórek. Zmniejsza również ekspresję receptora progesteronowego. Blokując troficzne działanie estrogenów, nie wykazuje częściowego (estrogenopodobnego) działania agonistycznego. Nie wpływa na markery obrotu kostnego i — w przeciwieństwie do inhibitorów aromatazy — nie nasila osteoporozy, nie zwiększa ryzyka złamań kości. Nie ma także niekorzystnego wpływu na słuźówkę macicy [8]. Aktualnie zarejestrowany jest do leczenia pacjentek, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia uzupełniającego antyestrogenem, lub gdy nastąpiła progresja choroby uogólnionej podczas leczenia antyestrogenem. W dwóch badaniach trzeciej fazy porównujących efekt terapeutyczny fulwestrantu w dawce 250 mg co 28 dni domięśniowo oraz anastrozolu w dawce 1 mg codziennie doustnie u chorych, u których doszło do progresji choroby po uprzednim leczeniu uzupełniającym antyestrogenem, wykazano podobną skuteczność. W obu przypadkach średni czas do wystąpienia zgonu wynosił około 27 miesięcy [8].

Badanie CONFIRM stało się podstawą aktualnej rejestracji leku [9]. Porównywano w nim wyniki leczenia kobiet w okresie nawrotu choroby, które w terapii uzupełniającej lub w okresie uogólnienia w pierwszej linii otrzymywały antyestrogen lub inhibitor aromatazy. Potwierdzono, że dawka 500 mg (podawana domięśniowo dnia 1., 14., 28., a następnie co 28 dni) wobec dawki 250 mg (domięśniowo co 28 dni) pozwalała uzyskać dłuższy PFS (6,5 vs. 5,5 miesiąca) przy porównywalnej toksyczności. Podgrupą pacjentek, które odniosły większą korzyść z leczenia dawką 500 mg (PFS 8,6 miesiąca), stanowiły pacjentki uprzednio leczone antyestrogenem. Ostanía aktualizacja badania sugerowała większą korzyść w postaci dłuższych czasów przeżycia pacjentek. Najkorzystniejsze wyniki obserwowano w grupie chorych po progresji, po leczeniu antyestrogenami, w podgrupie

otrzymującej 500 mg fulwestrantu (30,6 vs. 23,9 miesiąca). Podgrupa uprzednio leczona inhibitorami aromatazy również odniosła większe korzyści jeśli chodzi o wydłużenie długości życia (24,1 vs. 20,8 miesiąca) przy dawkowaniu 500 mg [10].

Ostatnio zarejestrowana nowa skojarzona forma terapii — inhibitor szlaku mTOR ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem w grupie chorych w okresie nawrotu choroby w trakcie leczenia oraz w ciągu 12-miesięcznego okresu po zakończeniu leczenia uzupełniającego niesteroidowym inhibitorem aromatazy lub w trakcie bądź po paliatywnej hormonoterapii — okazała się korzystna w odniesieniu do wydłużenia PFS (w porównaniu z samym eksemestanem). W badaniu BOLERO mocno przeleczone pacjentki (50% wcześniej otrzymywało tamoksyfen, 100% niesteroidowy inhibitor aromatazy, 68% chemioterapię) uzyskały PFS 6,9 vs. 2,8 w grupie skojarzonego leczenia w porównaniu z eksemestanem, ale nie bez wzrostu toksyczności leczenia.

Na podstawie badań klinicznych brakuje aktualnie jednoznacznych wytycznych co do stosowania określonej sekwencji leków hormonalnych. Wydaje się, że dla wydłużenia życia chorych z rakiem hormonalnie wrażliwym w okresie uogólnienia choroby znaczenie ma wykorzystywanie poszczególnych możliwości hormonoterapii tak długo, dopóki zmiany nowotworowe są hormonalnie wrażliwe [11].

Przedstawiony opis przypadku stanowi przykład leczenia raka piersi, w którym wykorzystano chemioterapię i leczenie hormonalne, starając się nie tylko przedłużyć życie chorej, ale — w obliczu choroby nieuleczalnej — zachować dobrą jakość życia.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J. Epidemiologia — prognozowanie zachorowań, perspektywy w przyszłości. VIII Konferencja Diagnostyka i leczenie raka piersi „Falenty 2013”. 2013; 46–47.
2. Jassem J., Krzakowski M. Rak piersi. W: Krzakowski M., Warzocha K. (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 rok. Via Medica, Gdańsk 2013; 220: 211–263.
3. Wilson S., Chia S.K. Treatment Algorithms for hormon receptor-positive advanced breast cancer: applying the result from recent clinical trials into daily practice — insights, limitation, and moving forward. 2013 ASCO Educational book. e20–e26.
4. Bonnetterre J., Thürlimann B., Robertson J.F. R. i wsp. Anastrozol versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women; result of the Tamoxifen Or Anastrozol Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3748–3757.
5. Mouridsen H. Letrozol in advanced breast cancer: The PO25 trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; supl. 105: 19–29.
6. Paridaens R.J., Dirix L.Y., Beex L.V. i wsp. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4883–4890.
7. Rose C., Vtoraya O., Pluzanska A. i wsp. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. Comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur. J. Cancer* 2003; 39: 2318–2327.
8. Wakeling A.E. Similarities and distinctions in the mode of action of different classes of antiestrogens. *Endocrine-Related Cancer* 2000; 7: 17–28.
9. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzella 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: 4594–4600.
10. Charakterystyka produktu leczniczego Faslodex.
11. 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 North American trial. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3386–3395.