

Łukasz Kwinta, Wojciech Melerowicz

Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Długotrwałe leczenie fulwestrantem chorej z przerzutami raka piersi do wątroby i układu kostnego

Long-term treatment with fulvestrant in breast cancer patient with metastases in liver and bones

Adres do korespondencji:

Lek., mgr biotech. Łukasz Kwinta
 Oddział Chemioterapii
 Wielkopolskie Centrum Onkologii
 ul. Garbary 15, 61–866 Poznań
 e-mail: lukasz.kwinta@wp.pl

STRESZCZENIE

Rak piersi jest najczęstszym kobiecym nowotworem złośliwym, w związku z czym stanowi bardzo istotny problem w codziennej praktyce onkologicznej. Systemowe leczenie tego nowotworu obejmuje hormonoterapię, chemioterapię oraz leczenie ukierunkowane molekularnie, głównie przeciwko receptorom dla naskórkowego czynnika wzrostu. W leczeniu hormonowrażliwego uogólnionego raka piersi kluczową rolę odgrywa leczenie hormonalne. Niejednokrotnie pozwala ono uzyskać długotrwałe odpowiedzi na leczenie przy jego niskiej toksyczności. W prezentowanym opisie przypadku przedstawiono przebieg leczenia u chorej, u której zastosowanie fulwestrantu pozwoliło na uzyskanie długotrwałej obiektywnej odpowiedzi klinicznej.

Słowa kluczowe: rak piersi, hormonoterapia, fulvestrant

ABSTRACT

Breast cancer is the most common female malignancy, and therefore it is a very important problem in daily oncological practice. Systemic treatment of breast cancer involves hormonal therapy, chemotherapy and therapy targeted against receptors for epidermal growth factor. Hormonal therapy plays crucial role in treatment of hormone receptor-positive metastatic breast cancer. It often allows to achieve long-term response with low toxicity of treatment. In this case report we present description of course of treatment in patient in whom fulvestrant allowed to obtain long-term objective clinical response.

Key words: breast cancer, hormonal therapy, fulvestrant

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, supl. F: F13–F15

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2014, tom 10, supl. F, F13–F15
 Copyright © 2014 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym wśród kobiet. Pomimo stałego wzrostu zachorowalności na ten nowotwór w ostatnim czasie obserwuje się tendencję spadkową dotyczącą umieralności związanej z rakiem piersi [1]. Jednym z czynników wpływających na to zjawisko jest niewątpliwie większa świadomość społeczna zagrożeń związanych z tym nowotworem, co skutkuje większym odsetkiem raków piersi zdiagnozowanych na wczesnym etapie. Czynnikiem wpływającym z kolei na wydłużenie przeżyć chorych z zaawansowaną chorobą jest lepsze rozumienie biologii raka piersi, czego

wymiernym efektem jest opracowywanie kolejnych leków o odmiennych mechanizmach działania. Stosowanie tych substancji zarówno w formie terapii sekwencyjnej, jak i w skojarzeniach pozwala niejednokrotnie uzyskać długotrwałe odpowiedzi obiektywne, co skutkuje wydłużeniem przeżyć, a także poprawia jakość życia chorych. Niniejszy opis przypadku klinicznego dotyczy chorej, u której po stwierdzeniu uogólnienia nowotworu zastosowano paliatywne leczenie chirurgiczne, radioterapię oraz leczenie systemowe w formie chemioterapii i hormonoterapii. Zastosowanie fulwestrantu pozwoliło na uzyskanie wielomiesięcznej obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Opis przypadku

Kobieta w wieku 55 lat w sierpniu 2004 roku zgłosiła się do lekarza rodzinnego zaniepokojona wciągnięciem brodawki sutkowej piersi prawej. Kobieta była otyła, nie chorowała na nowotwory, 5 lat wcześniej rozpoznano u niej nadciśnienie tętnicze, które dobrze kontrolowano farmakologicznie. Wywiad rodzinny pacjentki w kierunku chorób nowotworowych był nieobciążony. W badaniu przedmiotowym lekarz stwierdził objaw skórki pomarańczowej, palpacyjnie nie stwierdzono guza. Chora została skierowana do Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu w celu dalszej diagnostyki. W badaniu mammograficznym z USG stwierdzono zabrodawkowy guz średnicy około 2 cm oraz 2 hipoechogenne węzły chłonne prawego dołu pachowego o charakterze przerzutowym. W materiale z biopsji cienkoigłowej guza piersi stwierdzono komórki nowotworowe, w wykonanych badaniach obrazowych (RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej) nie odnotowano zmian podejrzanych o charakter przerzutowy. We wrześniu 2004 roku na Oddziale Chirurgii Onkologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii przeprowadzono zabieg operacyjny mastektomii prawostronnej metodą Pateya. W badaniu histopatologicznym stwierdzono raka przewodowego inwazyjnego oraz *in situ* NHG2, pT4b, pN1a (przerzuty w 2/16 węzłów chłonnych), w badaniu immunohistochemicznym nie wykazano odczynu na receptory estrogenowe i progesteronowe, natomiast ekspresję HER2 oceniono na 2+ (w weryfikacji metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* — brak amplifikacji genu *HER2/neu*). W związku z powyższym w leczeniu uzupełniającym zaplanowano zastosowanie chemioterapii i radioterapii. W okresie od listopada 2004 roku do marca 2005 roku pacjentka otrzymała 6 kursów adiuwantowej chemioterapii według schematu CMF, podczas której wystąpiły nudności i wymioty w 2. stopniu według kryteriów *Common Toxicity Criteria* (CTC), jednorazowo odroczone podanie chemioterapii z powodu leukopenii w 2. stopniu według CTC. Po zakończeniu leczenia cytostatykami w okresie od kwietnia do maja 2005 roku chorą poddano uzupełniającej radioterapii na okolicę blizny i węzłów chłonnych z dobrą tolerancją.

Po zakończeniu leczenia uzupełniającego pacjentka pozostawała w obserwacji onkologicznej, nie zgłaszała dolegliwości, w badaniu przedmiotowym oraz w wykonywanych okresowo kontrolnych badaniach obrazowych (mammograficznych, RTG klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej) nie obserwowano cech wznowy ani uogólnienia procesu nowotworowego.

W wykonanym w styczniu 2010 roku badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono pojedynczą zmianę ogniskową lewego płata wątroby średnicy 45 mm o cechach zmiany przerzutowej, co potwierdziło badanie cytologiczne materiału z biopsji cienkoigłowej. Po przedyskutowaniu

z pacjentką możliwości terapeutycznych oraz wobec braku jej zgody na leczenie cytostatykami zdecydowano o przeprowadzeniu paliatywnego zabiegu operacyjnego. W celu wykluczenia obecności innych zmian przerzutowych przez zabiegiem wykonano badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączone z tomografią komputerową — PET-KT (w segmencie 2. wątroby obszar hipodensyjny średnicy 44 mm, wykazujący obwodowo wysoką aktywność FDG — SUV max do 9,0 — cechy przerzutu procesu nowotworowego, poza tym bez zmian nowotworowych). W lutym 2010 roku przeprowadzono zabieg resekcji lewego płata wątroby (wynik badania histopatologicznego: przerzut raka piersi morfologicznie odpowiadający ognisku pierwotnemu, ER i PR > 75%, białko HER2 1+). W związku z wykazaniem wysokiej hormonowrażliwości komórek przerzutu raka piersi po zabiegu operacyjnym wdrożono leczenie hormonalne tamoksyfenem. Chora dobrze tolerowała leczenie, kontynuowała hormonoterapię do sierpnia 2012 roku, kiedy wystąpiły u niej dolegliwości bólowe kręgosłupa na pograniczu odcinków piersiowego i lędźwiowego, promieniujące do lewej kończyny dolnej. W badaniach obrazowych (tomografia komputerowa) stwierdzono masywną przebudowę kostną kręgu Th12 oraz zmiany osteolityczne wielkości około 10 mm w kręgach Th10, Th11, L1. Ponadto badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej uwidoczniło zmianę przerzutową w 5. segmencie wątroby. Dolegliwości bólowe wymagały wdrożenia opioidowych leków przeciwbólowych. W związku z progresją choroby zakończono leczenie tamoksyfenem i rozpoczęto hormonoterapię drugiego rzutu letrozolem. Ponadto wdrożono leczenie pamidronianem. Pacjentkę poddano paliatywnej radioterapii zmian przerzutowych kręgosłupa — otrzymała dawkę 8 Gy w 1 frakcji, co pozwoliło zmniejszyć dolegliwości bólowe, jednak pacjentka nadal wymagała leczenia opioidami.

Po kolejnych 3 miesiącach w badaniu tomografii komputerowej stwierdzono progresję zmian w wątrobie (powiększenie poprzednio opisywanej zmiany oraz pojawienie się kolejnej) oraz w kręgosłupie. Pacjentce zaproponowano wdrożenie leczenia cytostatykami, jednak nie wyraziła na to zgody. W związku z tym w listopadzie 2012 roku wdrożono kolejną linię paliatywnej hormonoterapii z zastosowaniem fulwestrantu. Leczenie to pozwoliło uzyskać częściową odpowiedź w zakresie przerzutowych zmian trzewnych oraz stabilizację dotyczącą zmian kostnych. Leczenie było dobrze tolerowane, odpowiedź utrzymywała się 20 miesięcy. W lipcu 2014 roku stwierdzono kolejną progresję choroby (powiększenie się obserwowanych zmian w wątrobie oraz pojawienie się nowych zmian przerzutowych zarówno w wątrobie, jak i w układzie kostnym). W tej sytuacji pacjentka wyraziła zgodę na leczenie cytostatykami, w związku z czym rozpoczęto skojarzoną chemiotera-

pię docetakselem z cyklofosfamidem. Chora otrzymała 3 kursy leczenia, podczas którego wystąpiły nudności i wymioty 2. stopnia według klasyfikacji CTC oraz niedokrwistość w stopniu 2. Pacjentka nie zgłosiła się na kolejną wizytę w Poradni Chemioterapii, podczas której planowano wykonanie badań obrazowych oceniających efekty leczenia cytostatykami. Skontaktowano się z rodziną chorej, która poinformowała, że u pacjentki wystąpiła żółtaczka i doszło do pogorszenia stanu ogólnego. Kobieta została przyjęta na oddział opieki paliatywnej, gdzie po 2 tygodniach zmarła.

Dyskusja

Zaprezentowany przypadek kliniczny dotyka kilku istotnych aspektów leczenia raka piersi. Ogólna zasada dotycząca paliatywnej hormonoterapii uzasadnia wdrażanie leczenia kolejnych linii w sytuacji uzyskania obiektywnej odpowiedzi lub długotrwałej stabilizacji po zastosowaniu wcześniejszego leczenia hormonalnego. W przypadku opisanej chorej zastosowanie hormonoterapii fulwestrantem pozwoliło uzyskać długotrwałą obiektywną odpowiedź pomimo braku skuteczności poprzedniej linii hormonoterapii. Ponadto należy podkreślić, że leczenie hormonalne stanowi wartościową opcję terapeutyczną także u chorych z ograniczonym zajęciem narządów trzewnych.

Bardzo istotnym aspektem biologii każdego nowotworu złośliwego, w tym raka piersi, jest niestabilność genetyczna komórek nowotworowych. Na każdym etapie kancerogenezy dochodzi do kumulacji kolejnych zmian genetycznych i selekcji klonów komórek o cechach umożliwiających dalszą inwazję. Odzwierciedleniem tego procesu jest zróżnicowanie profilu immunohistochemicznego komórek raka piersi, które można zaobserwować, porównując profil ekspresji ER, PR i HER2 pomiędzy komórkami pochodzącymi ze zmian pierwotnych, guzów nawrotowych oraz przerzutowych. Jedno z ostatnich badań dotyczących tego zagadnienia potwierdza znaczące różnice w ekspresji tych cząsteczek (18,8% dla ER, 33,8% dla PR i 6,8% dla HER2), przy czym rozpatrując jedynie guzy przerzutowe, wartości te dla receptorów hormonalnych są jeszcze wyższe (odpowiednio 20,0%, 38,1% i 6,7%) [2]. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku opisanej chorej, co umożliwiło zastosowanie długotrwałej i skutecznej hormonoterapii.

Piśmiennictwo

1. Jassem J., Krakowski M. (red.). Rak piersi — praktyczny przewodnik dla lekarzy. Wydanie 2. Via Medica, Gdańsk 2014.
2. Yang Y.F., Liao Y.Y., Yang M. i wsp. Discordances in ER, PR and HER2 receptors between primary and recurrent/metastatic lesions and their impact on survival in breast cancer patients. *Med. Oncol.* 2014; 31: 214.