

Bogumiła Czartoryska-Arlukowicz^{1, 2}

¹Białostockie Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Białymstoku

²Oddział Onkologii Klinicznej im. dr Ewy Pileckiej z Pododdziałem Chemioterapii Diennej w Białymstoku

Odpowiedź na leczenie fulwestrantem hormonowrażliwego raka piersi z masywną chorobą przerzutową

Durable response to fulvestrant therapy in a hormone receptor-positive metastatic breast cancer patient with massive metastatic disease

Adres do korespondencji:

Lek. Bogumiła Czartoryska-Arlukowicz
Białostockie Centrum Onkologii
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok
e-mail: barlukowicz@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Wybór sposobu leczenia przerzutowego raka piersi zależy od wielu czynników, takich jak: stan ogólnej sprawności pacjenta, choroby współistniejące, wiek, lokalizacja i liczba ognisk przerzutowych. Decyzja terapeutyczna zależy przede wszystkim od statusu receptorów hormonalnych i receptora HER2. Prezentowany przypadek dotyczy pomenopauzalnej chorej z masywnymi przerzutami hormonozależnego raka piersi leczonego fulwestrantem, po uprzednim niepowodzeniu chemioterapii. Leczenie fulwestrantem wiązało się ze znaczącą poprawą stanu ogólnego, zwiększeniem masy ciała, poprawą aktywności pacjentki oraz wyraźnym zmniejszeniem nasilenia bólu. Co więcej, odpowiedź na leczenie nadal trwa.

Słowa kluczowe: rak piersi, hormonoterapia, fulwestrant

ABSTRACT

The choice of treatment modality in metastatic breast cancer depends on an age, performance status of the patient, comorbidities, disease dynamics, localization and number of metastatic lesions as well as an expression of hormonal receptors and HER2 receptor. Here we present the case of hormone receptor-positive postmenopausal metastatic breast cancer patient with the massive extension of the disease at presentation who were treated with fulvestrant, an estrogen receptor antagonist, after the failure of initial chemotherapy. Treatment with fulvestrant was associated with a significant improvement in physical status of the patient, weight gain, mobility and reduction of bone pain. Moreover, remission of the metastatic disease was durable.

Key words: breast cancer, hormonotherapy, fulvestrant

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 6: 344–346

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2014, tom 10, nr 6, 344–346
Copyright © 2014 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Wyniki leczenia uogólnionego raka piersi są nadal złe. Mediana przeżycia całkowitego wciąż wynosi jedynie 2–3 lata. Największy postęp osiągnięto w przypadku HER dodatnich raków piersi, co wiąże się z wprowadzeniem leków blokujących receptor HER2. Natomiast wyniki leczenia raków hormonowrażliwych, występujących najczęściej, pozostają na stałym poziomie od ponad 30 lat.

Wybór metody leczenia zaawansowanego raka piersi zależy od wielu czynników. Najważniejsze z nich to: podtyp raka piersi [hormonowrażliwy, HER2 (+), trójjemny], stan menopauzalny chorej, dynamika choroby, obecność objawów klinicznych. Najlepszej odpowiedzi na hormonoterapię należy się spodziewać w przypadku raka piersi z wysoką ekspresją receptora estrogenowego i progesteronowego, bez nadekspresji receptora HER2 oraz z niskim indeksem mitotycznym (Ki-67 < 14–20%), czyli w podtypie luminalnym A.

W przypadkach z wysokim indeksem mitotycznym (Ki-67 > 20%) lub z ujemnym receptorem progesteronowym odpowiedź na zastosowanie terapii hormonalnej może być wątpliwa.

Opis przypadku

Kobieta w wieku 57 lat zgłosiła się do Ambulatorium Białostockiego Centrum Onkologii w lipcu 2012 roku z powodu miejscowo zaawansowanego raka piersi lewej. Wykonana w 2004 roku w trakcie skriningu mammografia wykazała obecność podejrzaną zmiany w piersi lewej, przeprowadzono wtedy biopsję cienkoigłową zmiany. Biopsja nie potwierdziła obecności nowotworu, zalecono jednak usunięcie podejrzanego ogniska oraz doraźne badanie histopatologiczne. Chora nie zgłosiła się na zaplanowany zabieg operacyjny i od tego czasu nie zgłaszała się do onkologa. Przez prawie 8 lat leczyła się metodami niekonwencjonalnymi. Przy przyjęciu odnotowano rozległy naciek nowotworowy obejmujący prawie całą pierś z centralnym krwawiącym owrzodzeniem. Pod pachą lewą stwierdzono powiększone, ruchome węzły chłonne o średnicy 3 cm i 1 cm. Chora była wychudzona, schudła w ciągu ostatnich 3 miesięcy ponad 10 kg. Zgłaszała trudności w przełykaniu pokarmów stałych, możliwe było jedynie przełykanie płynów. Zgłaszała również dolegliwości bólowe w okolicy kręgosłupa piersiowego. Te właśnie objawy skłoniły pacjentkę do podjęcia decyzji co do rozpoczęcia diagnostyki i leczenia. W pierwszej kolejności wykonano biopsję gruboigłową guza. Wynik badania histopatologicznego był następujący — *Ca ductale invasivum mamme G2*, naciek obejmuje skórę, receptory hormonalne dodatnie (ER+ 90% komórek, PGR+ 10% komórek), receptor HER2 był ujemny, Ki-67 dodatnie w około 50% komórek. Ze względu na dysfagię wykonano gastroskopię, która wykazała obecność zwężenia przełyku w odległości 15 cm od siekaczy, nieprzepuszczającego panendoskopu, bez widocznych zmian na błonie śluzowej, co sugerowało ucisk z zewnątrz. W badaniu tomograficznym klatki piersiowej i jamy brzusznej stwierdzono obecność zmian przerzutowych w płucach w postaci nieregularnego nacieku do 15 mm grubości. Odnotowano również obecność powiększonych węzłów chłonnych w śródpiersiu oraz naciek przełyku z zewnątrz. W wątrobie potwierdzono obecność zmiany przerzutowej, a w układzie kostnym liczne osteolityczne zmiany przerzutowe. Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki ustalono rozpoznanie: *Ca mammae sin T4N1M1*. Chora była w złym stanie ogólnym — 3 według Światowej Organizacji Zdrowia. Ze względu na dysfagię zdecydowano się w pierwszej kolejności na paliatywną radioterapię na okolicę śródpiersia oraz dolną okolicę przełyku. Chora otrzymała

20 Gy w 5 dawkach. Radioterapia nie przyniosła oczekiwanej poprawy, nadal utrzymywały się trudności w przełykaniu. Chora została więc zakwalifikowana do paliatywnej chemioterapii według programu FAC (epirubicyna, cyklofosfamid, 5-fluorouracyl). Otrzymała jedynie trzy kursy chemioterapii ze względu na bardzo złą tolerancję oraz brak skuteczności leczenia. Obserwowano neutropenię G4, niedokrwistość G3, osłabienie G3, zaburzenia elektrolitowe (hipopotasemia). Z tego powodu zastosowano czynniki wzrostu granulocytów, nawodnienie oraz dwukrotnie przetaczano masę erytrocytarną. Dodatkowo pojawiły się zaburzenia neurologiczne — bóle i zawroty głowy. W tomografii komputerowej głowy wykazano obecność ogniska osteolitycznego w kości potylicznej z naciekiem na oponę. Nadal utrzymywały się objawy dysfagii, pacjentka ważyła jedynie 40 kg. Podjęto decyzję o zakończeniu chemioterapii. U chorej zastosowano hormonoterapię I linii — tamoksyfen w dawce 20 mg/dobę. Została ona skierowana do Kliniki Gastroenterologii w celu ewentualnego zabiegu rozszerzania przełyku lub założenia protezy. Ze względu na brak możliwości przełykania tamoksyfenu od października 2012 roku rozpoczęto leczenie fulwestranem w dawce 500 mg domięśniowo co 28 dni, z powtórzeniem dawki w 14. dniu leczenia. W październiku 2012 roku wykonano dwuetapowy zabieg poszerzenia przełyku balonem ciśnieniowym z bardzo dobrym efektem, chora zaczęła przełykać nawet pokarmy stałe. Stopniowo zaczęła przybierać na wadze. Po miesiącu od zabiegu rozszerzania przełyku jej masa ciała wynosiła już 48 kg. Ze względu na obecność przerzutów osteolitycznych w układzie kostnym z towarzyszącym bólem włączono dożylnie bifosfoniany — kwas pamidronowy w dawce 90 mg we wlewie dożylnym co 28 dni. Jednocześnie kontynuowano leczenie fulwestranem. Tolerancja terapii była bardzo dobra, nie obserwowano żadnych działań niepożądanych. Po 2 miesiącach leczenia fulwestranem chora czuła się bardzo dobrze, nadal przybierała na wadze, owrzodzenie w piersi całkowicie się zagoiło. W lutym 2013 roku wykonano kontrolną tomografię klatki piersiowej i jamy brzusznej, w której potwierdzono regresję choroby zarówno w klatce piersiowej (całkowite cofnięcie zmian naciekowych z płuca prawego oraz węzłów chłonnych i nacieku przełyku), jak i w jamie brzusznej (całkowita regresja zmiany przerzutowej w wątrobie). Obraz zmian przerzutowych w kościach także się zmienił, nastąpiła sklerotyzacja przerzutowych zmian osteolitycznych. Obecnie (czerwiec 2014) leczenie fulwestranem jest kontynuowane, nadal utrzymuje się regresja choroby. Pacjentka jest w bardzo dobrym stanie ogólnym, nie zgłasza żadnych dolegliwości bólowych, waży 57 kg. Powróciła do normalnej aktywności i pracy w gospodarstwie rolnym. Czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosi obecnie 21 miesięcy.

Dyskusja

Przedstawiony przypadek leczenia fulwestranem stanowi przykład dobrej odpowiedzi na leczenie hormonalne przerzutowego raka piersi z ekspresją receptorów steroidowych. Fulwestrant jest czystym antagonistą receptora estrogenowego, nie posiada znanej aktywności agonistycznej. Powoduje całkowite wyłączenie funkcji receptora estrogenowego oraz jego zniszczenie w komórkach nowotworowych. Nie wywołuje oporności krzyżowej z innymi lekami. Stosuje się go po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem tamoksyfenu lub inhibitorów aromatazy w leczeniu adjuwantowym lub z progresją choroby w trakcie paliatywnego leczenia hormonalnego. Na podstawie 2 badań III fazy z zastosowaniem fulwestrantu w dawce 250 mg lub anastrozolu u grupy chorych uprzednio leczonych tamoksyfenem uzyskano podobną skuteczność przy lepszej tolerancji leczenia. Badania te stały się podstawą do zarejestrowania fulwestantu w dawce 250 mg jako opcji leczenia hormonozależnego zaawansowanego raka piersi [1, 2]. W kolejnym badaniu III fazy poddano ocenie fulwestrant w dawce 500 mg, z powtórzeniem dawki po 14 dniach, w porównaniu z wcześniej zarejestrowaną dawką 250 mg. W badaniu CONFIRM wykazano znamienne statystycznie wydłużenie czasu do progresji, odnotowano ponad 20-procentowe zmniejszenie ryzyka progresji choroby.

Leczenie fulwestranem w dawce 500 mg nie wiązało się ze zwiększeniem toksyczności i było dobrze tolerowane przez chorych [3].

W opisywanym przypadku terapia fulwestranem okazała się wysoce skuteczna i była bardzo dobrze tolerowana przez chorą. W związku z trudnościami w przełykaniu nie było możliwości zastosowania leczenia w postaci doustnej. Chemioterapia i radioterapia pomimo wysokiej wartości Ki-67 (50%) okazały się nieskuteczne. Fulwestrant zaś, ze względu na drogę podania (iniekcje domięśniowe), okazał się najlepszą opcją u opisanej chorej. Co więcej, w przypadku progresji choroby możliwa będzie dalsza hormonoterapia paliatywna dająca możliwość dalszego wydłużenia życia chorej.

Piśmiennictwo

1. Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J. i wsp. Fulvestrant, formerly ICI 182,780 is as effective as anastrozol in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3396–3403.
2. 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.
3. di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L. i wsp. Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Women with estrogen Receptor Positive Advanced Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4594–4600.