

Magdalena Wiśniewska

Oddział Chemioterapii, Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

Zastosowanie fulwestrantu w kolejnej linii hormonoterapii u pacjentki z przerzutami do płuc i wątroby w przebiegu raka piersi

Fulvestrant as a subsequent endocrine therapy in a patient with lung and liver metastases in the course of breast cancer

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Magdalena Wiśniewska
 Oddział Chemioterapii
 Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka
 w Bydgoszczy
 ul. Romanowskiej 2, 85–796 Bydgoszcz
 Tel.: +48 (52) 374 33 63
 Faks: +48 (52) 374 33 63
 e-mail: magdalena_wisniewska@vp.pl

STRESZCZENIE

Pomimo rozwoju diagnostyki i nowych opcji terapeutycznych w leczeniu raka piersi nadal u wielu pacjentek dochodzi do nawrotu choroby. Hormonoterapia paliatywna stanowi skuteczną, związaną ze stosunkowo niewielką liczbą powikłań, wygodną i akceptowaną przez pacjentki metodę leczenia, a odpowiedź można uzyskać u około połowy chorych z ekspresją receptorów hormonalnych. W niniejszym artykule przedstawiono przypadek pacjentki w podeszłym wieku z przerzutami do płuc i wątroby, u której zastosowano fulwestrant jako trzecią linię hormonoterapii uogólnionego raka piersi. Chora po amputacji lewej piersi w 2007 roku z powodu *carcinoma papillare invasivum* ER(+), PR(+), bez nadekspresji receptora HER2 w leczeniu uzupełniającym otrzymała tamoksyfen, po 3,5 roku terapii stwierdzono zmiany przerzutowe w płucach i wątrobie. Pacjentkę zakwalifikowano do hormonoterapii drugiej linii letrozolem pomimo wystąpienia przerzutów w narządach miękkich ze względu na stan ogólny, niewielką dynamikę choroby oraz brak objawów związanych z obecnością zmian przerzutowych. Po roku i 7 miesiącach stwierdzono progresję zmian przerzutowych w płucach. Odstawiono letrozol i włączono fulwestrant, który chora przyjmuje do tej pory (12. miesiąc terapii). Zmiany w płucach są stabilne. Zastosowane leczenie okazało się skuteczne i było dobrze tolerowane. Od 2,5 roku u chorej obserwuje się kontrolę uogólnionego raka piersi. Zastosowanie fulwestrantu okazało się skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną trzeciej linii u pacjentki w podeszłym wieku, z astmą i nadciśnieniem tętniczym.

Słowa kluczowe: rak piersi, przerzuty do narządów miękkich, fulwestrant, hormonoterapia

ABSTRACT

Despite the recent development of diagnostics and new therapeutic options in treating breast cancer still many patients suffer from recurrence of the disease. Palliative endocrine therapy is efficient and relatively low risk of adverse effects, comfortable and acceptable for patients method of treatment. The response may be gained in about half of patients with hormone receptor expression tumor. In this paper there is presented a case of using fulvestrant as a third line of endocrine therapy of metastatic breast cancer in an elderly patient with metastases in lungs and liver. The patient after the radical mastectomy of left breast in 2007 because of *carcinoma papillare invasivum* ER(+), PR(+), without HER2 receptor overexpression received tamoxifen as the adjuvant therapy. After three and a half years of treatment there were found metastatic lesions in lungs and liver in diagnostic imaging. The patient received subsequent endocrine therapy — letrozole in spite of visceral metastases because of the general condition, slow disease dynamics and lack of symptoms of metastatic disease. After one year and seven months of treatment diagnostic imaging showed progression of lung lesions therefore letrozole therapy was withdrawn and the patient has started treatment with fulvestrant which has been continued for twelve months. The metastatic lesions in her lungs are stable. The endocrine therapy administered in this patient was efficient and well-tolerated,

metastatic breast cancer is under control from two and a half years. Fulvestrant seems to be safe and efficient third-line endocrine therapy in an elderly patient with asthma and hypertension.

Key words: breast cancer, visceral metastases, fulvestrant, endocrine therapy

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. I: 11–14

Wstęp

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce i drugą po raku płuca przyczyną zgonów spowodowaną przez nowotwory złośliwe. W ostatnich latach liczba zachorowań przekroczyła 16 500 rocznie [1]. Pomimo rozwoju diagnostyki i nowych opcji terapeutycznych w leczeniu raka piersi nadal u wielu pacjentek dochodzi do nawrotu choroby. Około 80% przypadków raka piersi w krajach rozwiniętych stanowią pacjentki z dodatnimi receptorami hormonalnymi [2]. Chore po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych są odpowiednimi kandydatkami do leczenia hormonalnego [3]. W związku z tym, że u większości pacjentek dochodzi po jakimś czasie do progresji, niezbędne stało się wprowadzenie terapii ograniczających ryzyko oporności krzyżowej, takich jak różne formy hormonoterapii [4].

Hormonoterapia paliatywna stanowi skuteczną, związaną ze stosunkowo niewielką liczbą powikłań, wygodną i akceptowaną przez pacjentki metodę leczenia [5]. Pozwala na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u około połowy pacjentek z ekspresją receptorów hormonalnych. Do czynników związanymi z większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na paliatywną hormonoterapię należą długi czas od początku menopauzy, starszy wiek, długi czas od rozpoznania do nawrotu choroby, choroba ograniczona do narządów innych niż mięszkowe, czyli do kości i tkanek miękkich, a także odpowiedź na wcześniejszą terapię hormonalną [6]. Wybór leku stosowanego w terapii paliatywnej zależy od obecności subiektywnych objawów oraz parametrów obiektywnych, takich jak: wiek, stan ogólny chorej, lokalizacja przerzutów i dynamika choroby [7]. Z powodu korzystnego indeksu terapeutycznego hormonoterapia jest leczeniem paliatywnym z wyboru, zwłaszcza u bezobjawowych i starszych pacjentek [6]. W pierwszej linii leczenia u chorych po menopauzie stosuje się tamoksyfen lub niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol lub letrozol). W drugiej linii terapii, w zależności od leku zastosowanego uprzednio, można sięgnąć po inhibitory aromatazy — niesteroidowe lub steroidowe (eksemestan), tamoksyfen lub fulvestrant. W kolejnych liniach leczenia można stosować eksemestan, fulvestrant, octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu [1].

Fulvestrant jest czystym antagonistą receptorów estrogenowych, o innym mechanizmie działania niż

tamoksyfen. Blokując on kompetycyjnie receptor estrogenowy i prowadzi do spadku ekspresji receptora estrogenowego [8, 9]. Ponadto jest także antagonistą wszystkich transaktywujących funkcji tego receptora, podczas gdy tamoksyfen blokuje tylko jedną z nich, związaną z aktywnością agonisty estrogenów w niektórych tkankach [9]. W badaniach klinicznych fulvestrant okazał się co najmniej tak samo skuteczny jak anastrozol u chorych na rozsianego raka piersi po niepowodzeniu terapii tamoksyfenem [4]. W badaniu CONFIRM wykazano skuteczność i bezpieczeństwo dawki 500 mg, podawanej w odstępach 1-miesięcznych z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki u kobiet z zaawansowanym rakiem piersi, po menopauzie, wykazujących ekspresję receptora estrogenowego, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyestrogenem [10].

Poniżej przedstawiono przypadek pacjentki, u której zastosowano fulvestrant jako skuteczną kolejną linię hormonoterapii uogólnionego raka piersi.

Opis przypadku

Pacjentka w wieku 73 lat zgłosiła się do Centrum Onkologii w Bydgoszczy w sierpniu 2007 roku z wynikiem badania mammograficznego, w którego obrazie w kwadrancie dolnym wewnętrznym piersi lewej widoczny był guz wielkości 35 mm o zatartych zarysach. W badaniu palpacyjnym stwierdzono guz o średnicy 1,5 cm w piersi lewej na godzinie ósmej, wciągający skórę. W dołach pachowych palpacyjnie nie stwierdzono zmian.

W dniu 10.08.2007 roku wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową guza piersi. Na podstawie jej wyniku stwierdzono *cellulae carcinomatosae*. Chorą z astmą i nadciśnieniem tętniczym zakwalifikowano do amputacji lewej piersi. Zabieg jednostronnego poszerzonego prostego odjęcia piersi wykonano 10.10.2007 roku. W badaniu histopatologicznym materiału operacyjnego stwierdzono guz wielkości 3,7 × 3,5 × 3 cm, położony w kwadrancie dolnym wewnętrznym piersi lewej *carcinoma papillare invasivum G2*, w wypreparowanych 19 węzłach lewego dołu pachowego znaleziono w pojedynczo węzle dolnym przerzuty raka wykraczające poza torebkę węzła. Patologiczny stopień zaawansowania nowotworu oceniono na pT2N1a, kliniczny — CS IIA. W badaniu immunohistochemicznym stwierdzono ekspresję receptora estrogenowego (ER+) i proge-

steronowego (PR+), nie stwierdzono nadekspresji HER2 (HER2+).

Pacjentkę zakwalifikowano do uzupełniającej hormonoterapii tamoksyfenem w dawce 20 mg na dobę. Leczenie rozpoczęto w listopadzie 2007 roku i kontynuowano bez powikłań do kwietnia 2011 roku, kiedy w kontrolnym badaniu radiologicznym (RTG) klatki piersiowej wykonanym 18.04.2011 roku uwidoczono cienie okrągłe wielkości do 15 mm w polu dolnym płuca prawego. Ponadto w badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej z 27.04.2011 roku w prawym płacie wątroby uwidoczono zmianę wielkości 12 × 12 mm, którą opisano jako prawdopodobnie niestłuszczały miąższ wątroby — do kontroli. Chorej wykonano 11.05.2011 roku tomografię komputerową (KT) klatki piersiowej, w której stwierdzono w obu płucach rozsiane zmiany przerzutowe o wielkości do 19 × 15 mm oraz bardzo liczne obustronne ogniskowe zgrubienia opłucnej o średnicy do 26 mm. Ze względu na obciążenia internistyczne chorej nie zakwalifikowano do diagnostyki inwazyjnej zmian w płucach. U pacjentki nie stwierdzono objawów niewydolności oddechowej ani innych dolegliwości związanych z obecnością zmian przerzutowych.

Odstawiono tamoksyfen, chorą zakwalifikowano do leczenia drugiej linii inhibitorem aromatazy. W maju 2011 roku rozpoczęto terapię letrozolem w dawce 2,5 mg na dobę. W kontrolnym badaniu USG jamy brzusznej wykonanym w sierpniu 2011 roku wykazano w prawym płacie wątroby ogniska przerzutowe wielkości 11 mm, 23 × 14 mm i 28 mm. Kolejne badania kontrolne zaplanowano na listopad 2011 roku. W wykonanym 25.11.2011 roku USG jamy brzusznej stwierdzono poprawę — jedno ognisko przerzutowe o średnicy 12 mm. W kolejno wykonywanych badaniach RTG klatki piersiowej stwierdzano stabilizację zmian w płucach, w USG jamy brzusznej wykonanym 04.10.2012 roku nie uwidoczono zmian przerzutowych w wątrobie. Chora kontynuowała leczenie letrozolem z dobrą tolerancją do grudnia 2012 roku, kiedy stwierdzono progresję zmian przerzutowych w płucach w RTG wykonanym 14.12.2012 roku — po stronie prawej w polu dolnym cień średnicy 25 mm, w rzucie kąta przeponowo-żebrowego cień średnicy 12 mm oraz przyściennie średnicy 14 mm, na zdjęciu bocznym w rzucie serca nadprzeponowo cień średnicy 37 mm.

Odstawiono letrozol, pacjentkę zakwalifikowano do trzeciej linii hormonoterapii fulwestrantem, którą rozpoczęto 03.01.2013 roku w dawce 500 mg domięśniowo w 1., 14. i 28. dniu, następnie co 28 dni. Leczenie było dobrze tolerowane, nie obserwowano działań niepożądanych. Również poziom transaminaz i wartości poszczególnych parametrów morfologii krwi obwodowej w kolejnych badaniach podczas leczenia były prawidłowe. Co 2 miesiące wykonywano RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej, stwierdzając

stabilizację zmian w płucach oraz prawidłowy obraz narządów jamy brzusznej. W przezpochwowym badaniu USG wykonanym 27.02.2013 roku grubość endometrium wynosiła 3 mm, nie było zmian w przydatkach. W wykonanej 12.06.2013 roku scyntygrafii kości nie stwierdzono zmian przerzutowych, jedynie zmiany o charakterze przeciążeniowo-zwyrodnieniowym. W ostatnim badaniu USG jamy brzusznej nie uwidoczono zmian przerzutowych w wątrobie, a w RTG klatki piersiowej z 28.11.2013 roku stwierdzono stabilny obraz zmian w płucach. Pacjentka kontynuuje terapię fulwestrantem.

Dyskusja

Rodzaj stosowanego leczenia systemowego w uogólnionym raku piersi zależy przede wszystkim od rodzaju guza, ekspresji receptorów hormonalnych, stanu menopauzalnego i stanu ogólnego chorej. Standardowym postępowaniem w przypadku pacjentek z objawowymi przerzutami do narządów miękkich jest chemioterapia, gdyż pacjentki te wymagają szybkiego opanowania objawów choroby. Hormonoterapię zwykle stosuje się w przypadku hormonowrażliwego raka piersi z przerzutami do kości i tkanek miękkich u chorych z niewielką dynamiką choroby. W przypadku hormonoterapii pacjentki często odnoszą korzyść z leczenia sekwencyjnego, podobnie jak w opisanym przypadku. Hormonoterapię drugiej i kolejnych linii stosuje się jednak wyłącznie u chorych, które odniosły korzyść z wcześniejszego leczenia hormonalnego [1].

W opisanym przypadku chorą zakwalifikowano do hormonoterapii pomimo wystąpienia przerzutów w narządach miękkich ze względu na dobry stan ogólny, niewielką dynamikę choroby oraz brak objawów związanych z obecnością zmian przerzutowych. Zastosowane leczenie było skuteczne i dobrze tolerowane. Od 2,5 roku u chorej możliwa jest kontrola uogólnionego raka piersi.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem fulwestrantu zwykle mają łagodne nasilenie, jeśli są nasilone, wymagają zaprzestania terapii zaledwie u 1% chorych. Najczęściej obejmują one nudności, osłabienie, bóle głowy i bóle w miejscu wkłucia [11]. U opisanej pacjentki nie stwierdzono innych działań niepożądanych poza bólem w miejscu iniekcji domięśniowej.

Dowiedziano, że fulwestrant jest co najmniej tak samo skuteczny jak anastrozol u pacjentek z rakiem piersi, także tych z przerzutami do narządów miękkich [11, 12]. W badaniu belgijskim wykazano skuteczność fulwestrantu jako trzeciej lub kolejnej linii leczenia, w tym również w podgrupie pacjentek z przerzutami do narządów miękkich. Korzyść kliniczną pod postacią częściowej odpowiedzi lub stabilizacji choroby przez okres co najmniej 6 miesięcy uzyskano

u 29,9% pacjentek [13]. W badaniu Howella i wsp. 38,2% chorych z przerzutami do narządów mięszo- wych odniosło korzyść kliniczną z drugiej linii terapii paliatywnej fulwestrantem w porównaniu z 37,4% pacjentek leczonych anastrozolem [14]. W badaniu EFECT w około 57% przypadków stwierdzono przerzuty do narządów mięszo- wych. Wykazano, że w trakcie terapii fulwestrantem korzyść kliniczną odniosło 29,1% pacjentek, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 13,5 miesiąca (u chorych leczonych anastrozolem korzyść kliniczną odniosło 27,2% pacjentek, a czas trwania odpowiedzi wynosił 10,8 miesiąca — różnice nieznamiennie statystycznie) [12]. W analizie Mauriaca i wsp. odsetek obiektywnych odpowiedzi u pacjentek z przerzutami wyłącznie do narządów mięszo- wych wynosił 18,8% (w przypadku leczenia anastrozolem — 14,0%). Podobne wyniki uzyskano w przypadku porównania korzyści klinicznych [15].

Podsumowując, fulwestrant okazał się skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną trzeciej linii u pacjentki w starszym wieku, obciążonej internistycznie. Wyniki przedstawionych badań świadczą o tym, że hormonoterapia jest wartościową metodą paliatywnego leczenia systemowego także u chorych z zajęciem narządów mięszo- wych.

Piśmiennictwo

1. Jassem J, Krzakowski M. Rak piersi. W: Warzocha K., Krzakowski M.K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Via Medica, Gdańsk 2013.
2. Barrios C., Forbes J.F., Jonat W. i wsp. The sequential use of endocrine treatment for advanced breast cancer: where are we? *Ann. Oncol.* 2012; 23: 1378–1386.
3. Cruz Jurado J., Richart Aznar P., Garcia Mata J. i wsp. Management of patients with metastatic breast cancer. *Adv. Ther.* 2011; 28 (supl. 6): 50–65.
4. Howell A., Sapunar F. Fulvestrant revisited: efficacy and safety of the 500 mg dose. *Clin. Breast Cancer* 2011; 11: 204–210.
5. Kimmick G.G., Muss H.B. Endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat. Res.* 1998; 94: 231–254.
6. Kimmick G., Muss H.B. Current status of endocrine therapy for metastatic breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 1995; 9: 877–886, 889–890; discussion 892–874.
7. Paepke S., Kiechle M. Palliative therapy of breast cancer. *Onkologie* 2003; 26 (supl. 7): 4–10.
8. Oakman C., Moretti E., Santaripa L., Di Leo A. Fulvestrant in the management of postmenopausal women with advanced, endocrine-responsive breast cancer. *Future Oncol.* 2011; 7: 173–186.
9. 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.
10. 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: 4594–4600.
11. McKeage K., Curran M.P., Plosker G.L. Fulvestrant: a review of its use in hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women with disease progression following antiestrogen therapy. *Drugs* 2004; 64: 633–648.
12. Mauriac L., Romieu G., Bines J. Activity of fulvestrant versus exemestane in advanced breast cancer patients with or without visceral metastases: data from the EFECT trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 117: 69–75.
13. Neven P., Paridaens R., Pelgrims G. i wsp. Fulvestrant (Faslodex) in advanced breast cancer: clinical experience from a Belgian cooperative study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 109: 59–65.
14. Howell A., Robertson J., Vergote I. A review of the efficacy of anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer with visceral metastases. *Breast Cancer Res. Treat.* 2003; 82: 215–222.
15. Mauriac L., Pippen J., Quaresma Albano J. i wsp. 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.