

## Ewa Kilar

Oddział Onkologii Klinicznej, Regionalny Specjalistyczny Szpital „Latawiec” w Świdnicy

# Hormonoterapia paliatywna fulwestrantem

Hormonotherapy in palliative treatment using fulvestrant

### Adres do korespondencji:

Dr n. med. Ewa Kilar  
 Oddział Onkologii Klinicznej,  
 Regionalny Specjalistyczny  
 Szpital „Latawiec” w Świdnicy  
 ul. Leśna 27–29, 58–100 Świdnica  
 e-mail: ewakilar@post.pl

### STRESZCZENIE

Hormonoterapia jako metoda leczenia systemowego jest jedną z najwcześniejszych stosowanych terapii onkologicznych. Wskazują na to obserwacje związane ze zmniejszoną ekspansją rozwoju „guzów” piersi u niektórych pacjentek po okresie menopauzy lub usunięciu narządu rodnego. Struktura gruczołu sutkowego kobiet w okresie prokreacyjnym ulega zmianom co 2 tygodnie poza okresem ciąży. Ma na to wpływ przede wszystkim układ neurohormonalny. Gdy w gruczole sutkowym w wyniku wielu zmian metabolicznych dojdzie do transformacji nowotworowej, zmienione komórki nadal mogą być wyposażone w receptory estrogenowe i progesteronowe, tak jak komórki zdrowe. Zatem i w tej grupie pacjentek istnieje możliwość zastosowania hormonoterapii. Właściwości terapeutyczne leków nowej generacji (przeciwciał monoklonalnych) pod wieloma względami przypominają działanie leków hormonalnych. Priorytet stanowi określenie celu ich oddziaływania na receptory czy szlaki metaboliczne, w konsekwencji DNA komórek nowotworowych, a częściowo także zdrowych.

Lekiem nieodwracalnie blokującym receptor estrogenowy w komórkach nowotworowych jest fulwestrant. Skuteczność jego działania zostanie przedstawiona na przykładzie pacjentki z zaawansowaną chorobą nowotworową, leczonej paliatywnie. Istotną rolę odgrywa również ocena jakości życia pacjentki podczas terapii onkologicznej z zastosowaniem fulwestrantu.

**Słowa kluczowe:** receptory estrogenowe, rak piersi, fulwestrant

### ABSTRACT

Hormone therapy as a system treatment is one of the earliest cancer therapeutic treatments. This is indicated by observations of reduced expansion of breast “tumour” in some women during menopause period and in some women who underwent removal of reproductive organs, which was a reason for this reduced expansion. The structure of the mammary gland in women during the reproduction changes every 2 weeks beyond the period of pregnancy. The above changes are primarily affected by neuro hormonal system. When in the mammary gland, as a result of a number of metabolic changes, occurs cancer transformation altered cells can still be equipped with oestrogens and progesterone receptors as normal cells. Thus for this group of patients the possibility of hormonal medicines’ treatment occurred. There is a similarity in therapeutic properties in the currently created new generation of drugs (monoclonal antibodies) and effects of hormonal drugs . The Priority is a definition of “purpose of its impact” on the receptors or metabolic pathways and consequently its impact on tumour cells’ DNA and partially healthy cells.

Fulvestrant is a drug/medicine which irreversibly blocks oestrogens receptor in cancer cells, and its effectiveness will be presented in the description of the course of treatment of a patient with advanced cancer disease who is under palliative treatment. Good quality of life of the patient in the course of the therapy is also important and fulvestrant provides it.

**Key words:** estrogen receptors, breast cancer, fulvestrant

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. I: I5–I7

## Wstęp

Celem badań naukowych jest poszukiwanie coraz bardziej skutecznych metod leczenia chorób nowotworowych. Aby polepszyć rokowanie chorych, obecnie analizuje się geny odpowiedzialne za zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory [1]. W Polsce od 2002 roku realizowane są następujące programy profilaktyczne wprowadzone przez Ministerstwo Zdrowia, obejmujące osoby ze zwiększoną predyspozycją do zachorowania na nowotwory złośliwe na podstawie diagnozy rodowodowej i/lub molekularnej:

- „Program profilaktyki nowotworów dziedzicznych w populacji kobiet” (2002 r.);
- „Program opieki nad osobami z predyspozycją dziedziczną do nowotworów piersi i jajnika”, moduł I (od 2003 r.);
- „Program opieki nad osobami z predyspozycją dziedziczną do nowotworów przewodu pokarmowego i trzonu macicy”, moduł II (od 2003 r.).

Wykonywane zarówno w ramach programów badania molekularne DNA na obecność mutacji w genach *BRCA1*, *BRCA2*, jak i niezależnie od powyższych programów badania na obecność mutacji *CHEK2*, *NOD2*, *CYP1B1*, *P16* nie dają jednak odpowiedzi na pytanie, jak skutecznie modyfikować lub leczyć chorobę nowotworową [2].

Przedklinicznych i klinicznych prób zahamowania rozwoju guzów nowotworowych i przerzutów dokonuje się za pomocą wielu związków, takich jak metaloproteiny, kininy, cystatyny, które korygują lub modyfikują zaburzony metabolizm komórkowy itd. [3].

Enzymy proteolityczne towarzyszące rozpadającym się komórkom nowotworowym uaktywniają kaskadę reakcji zapalnej. Jednocześnie obecne w organizmie cystatyny hamują działanie wielu enzymów proteolitycznych i starają się ochronić organizm przed zaburzeniem równowagi i proliferacją komórek nowotworowych.

Poza podejściem medycznym dotyczącym rozwoju chorób onkologicznych funkcjonuje również podejście kognitywistyczne (Prof. dr hab. T. Kobierzycki) mówiące o tym, że rak nie jest tylko chorobą w sensie medycznym, lecz stanowi metaforę ewolucyjnej zmiany metabolizmu energetyczno-informacyjnego. Powstaje jako efekt agregacji i akceleracji procesów dezorganizujących dotychczasowy proces metaboliczny, który przyjmuje nazwę lub postać choroby nazywanej rakiem.

Przedstawiony poniżej opis przypadku — od rozpoznania choroby nowotworowej piersi u pacjentki w 1988 roku poprzez skuteczne leczenie do 2015 roku — skłania do refleksji na temat metaklinicznych składników choroby i terapii.

## Opis przypadku

Pacjentka w wieku 51 lat rozpoczęła w 1988 roku leczenie onkologiczne w szpitalu powiatowym w województwie łódzkim. Rozpoznano u niej wówczas nowotwór złośliwy piersi lewej, a podstawowymi kryteriami przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych były dane kliniczne oraz wynik badania histopatologicznego (nie oznaczano wtedy jeszcze receptorów czy indeksu proliferacji Ki 67). Wykonano radykalną amputację piersi lewej z limfadenektomią. W badaniu histopatologicznym stwierdzono *carcinoma ductale infiltrans* (guz średnicy 1,5 cm) według Blooma II stopnia, w pobranych 13 węzłach chłonnych nie stwierdzono zmian przerzutowych.

Po 22 latach z powodu płynu w lewej jamie opłucnowej pacjentkę leczono w szpitalu w Kutnie. Wówczas jedyna rodzina chorej mieszkająca na Dolnym Śląsku podjęła się opieki, w związku z czym rozpoczęto terapię w pobliżu miejsca jej zamieszkania. Istotny wpływ na podejmowane decyzje terapeutyczne u pacjentki miały schorzenia współistniejące — cukrzyca typu 2, uchyłkowość esicy, przebyte wirusowe zapalenie wątroby, stan po laparoskopowym usunięciu pęcherzyka żółciowego, stan po przewlekłym zapaleniu trzustki, stan po operacji przepukliny pępkowej, udar mózgu w 1995 r., nadciśnienie tętnicze, zwyrodnienie mięśnia sercowego w okresie niewydolności krążenia w klasie II/III według *New York Heart Association* (NYHA), otyłość.

Chorą konsultowano w poradni onkologicznej w 2010 r. w Świdnicy. W wywiadzie pojawiły się elementy wskazujące na możliwość nawrotu choroby — bez standardowych odchyłań klinicznych. Zdecydowano o wykonaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*). Jej wynik z 19.10.2010 roku potwierdził aktywny proces nowotworowy — wznowa w ścianie klatki piersiowej, naciek opłucnej, przerzuty do węzłów chłonnych i kości.

Biorąc pod uwagę konieczność włączenia jak najmniej obciążającego leczenia onkologicznego, zdecydowano o oznaczeniu receptorów w materiale histopatologicznym raka piersi z 1988 roku, jednak ze względów technicznych nie udało się oznaczyć receptorów.

Wobec klinicznych przesłanek hormonowrażliwości włączono tamoksyfen. Dzięki terapii antyestrogenami uzyskano stabilizację choroby na 10 miesięcy. W sierpniu 2011 roku doszło do progresji — stwierdzono wysięk płynu do jamy opłucnowej lewej. Dwukrotnie wykonano jej drenaż (sierpień i wrzesień 2011 r.). W badaniu cytologicznym pobranego płynu z lewej jamy opłucnowej odnotowano podejrzenie komórek nowotworowych.

Uwzględniając jednocześnie wzrost markera Ca 15.3, włączono chemioterapię kapecytabiną (wrzesień

2011–kwiecień 2012). Pacjentkę leczono równocześnie bisfosfonianami (październik 2010–lipiec 2012).

Po 8 kursach chemioterapii nastąpiła progresja markerowa. Odstąpiono od kontynuacji chemioterapii z powodu toksyczności i włączono inhibitory aromatazy (IA) (maj 2012–październik 2012).

W kontrolnym badaniu PET z 18.06.2012 roku nie wykluczono aktywnego procesu nowotworowego w tkance podskórnej okolicy po amputacji piersi lewej.

W trakcie leczenia IA obserwowano dalszy wzrost markera Ca 15.3 — 226,80 j./ml (0,00–31,30) (wrzesień 2012 r.), a w październiku 2012 roku doszło do nawrotu choroby w okolicy blizny po amputacji piersi lewej — stwierdzono liczne guzki metastatyczne z przejściem w kierunku pachy, o wielkości od 0,5 do 1,5 cm.

W dniu 5.10.2012 roku wykonano biopsję otwartą guza klatki piersiowej z okolicy blizny pooperacyjnej. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego potwierdzono przerzut raka sutka do skóry. Ponadto w badanym materiale oznaczono status receptorowy. Wykazano obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz ujemny receptor Her-2 neu.

Kolejną decyzją terapeutyczną było włączenie fulwestrantu. Zgodnie z rejestracją i refundacją wyjściowo podano dawkę nasycającą 500 mg *i.m.*, następnie podtrzymującą [4]. Od października 2012 roku do października 2015 roku pacjentka otrzymała 38 podań fulwestrantu. Odpowiedź kliniczną ocenia się regularnie w badaniach przedmiotowych i obrazowych oraz za pomocą oznaczania markera Ca 15.3.

Można stwierdzić związek między odpowiedzią kliniczną wyrażającą się pod postacią całkowitej regresji guzów przerzutowych lewej strony klatki piersiowej i pachy a obniżaniem się poziomu markera Ca 15.3.

Przed włączeniem fulwestrantu we wrześniu 2012 roku stężenie markera Ca 15.3 wynosiło 226,80 j./ml (norma: 0,00–31,30), w czerwcu 2013 roku — 43,60 j./ml (przy całkowitej regresji zmian przerzutowych w badaniu przedmiotowym), w lutym 2014 roku — 27,80 j./ml, zaś w styczniu 2015 roku — 22,60 j./ml.

U 78-letniej obecnie pacjentki nie występują cechy aktywnego procesu nowotworowego w zakresie tkanek miękkich i kości (ostatnią scyntyografię kości wykonano w sierpniu 2015 r.) [6].

## Dyskusja

Długi czas przeżycia pacjentki bez cech wznowy po leczeniu wyłącznie operacyjnym — 22 lata — wskazuje na naturalny przebieg nowotworu piersi, który ma charakter indywidualny.

Na jakość życia podczas prowadzonego leczenia onkologicznego ma wpływ profil toksyczności leków i schorzenia współistniejące, a także możliwości obronne organizmu związane ze zmienionym metabolizmem biochemicznym i informacyjnym.

Na ogół hormonoterapia jest skuteczną metodą leczenia, zarówno w leczeniu uzupełniającym, jak i paliatywnym, szczególnie w grupie pacjentek w podeszłym wieku, z obecnością receptorów estrogenowych i progesteronowych, z przerzutami do tkanek miękkich i kości, źle tolerujących leczenie cytostatyczne, z licznymi schorzeniami współistniejącymi.

U opisanej pacjentki zastosowanie fulwestrantu okazało się przyjazną i skuteczną formą leczenia onkologicznego paliatywnego po zastosowaniu i wyczerpaniu odpowiedzi na wcześniejsze linie hormonoterapii — antyestrogenami i IA [2, 5]. Na uwagę zasługuje przyjazna dla pacjentki zarówno droga podania leku (domięśniowa), jak i rytm jego podawania (4-tygodniowy) oraz dobra tolerancja leczenia.

## Podziękowanie

Autorka składa podziękowanie Prof. dr. hab. Tadeuszowi Kobierzyckiemu za konsultację metodologiczną.

## Piśmiennictwo

1. Lubiński J. (red.). Genetyka kliniczna nowotworów. Wydawnictwo Hogben, Szczecin 2014: 21–59.
2. Jassem J., Krzakowski M., Rak piersi. W: Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Tom 1. Via Medica, Gdańsk 2013: 213–258.
3. Lasek W. Immunologia. Podstawowe zagadnienia i aktualności. PWN, Warszawa 2009: 212–240.
4. Europejska Agencja Leków. <http://www.ema.europa.eu>.
5. Wojtukiewicz M.Z., Sierko E. (red.). Hormonoterapia chorych na raka piersi. Via Medica, Gdańsk 2011: 1–98.
6. Pazdur R., Camphausen K.A., Wagman L.D., Hoskins W.J. (red.). Nowotwory złośliwe. Postępowanie wielodyscyplinarne. Czelej, Lublin 2012: 97–171.