

Łukasz Hajac

Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Hormonoterapia fulwestrantem u pacjentki z rozsiewem raka piersi do ośrodkowego układu nerwowego

Fulvestrant endocrine therapy in patient with CNS dissemination of breast cancer

Adres do korespondencji:

lek. Łukasz Hajac
Dolnośląskie Centrum Onkologii
we Wrocławiu
pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław
e-mail: hajac.l@dco.com.pl

STRESZCZENIE

Postęp w medycynie sprawia, że coraz łatwiej diagnozować i leczyć chore na raka piersi. Niestety, między innymi z powodu niskiego poziomu wiedzy i świadomości zdrowotnej w Polsce wciąż wiele kobiet zgłasza się do lekarza bardzo późno, kiedy chorobę trudno już opanować. U wielu pacjentek występuje wtórny rozsiew choroby, w tym do mózgowia — jest to jeden z najbardziej niekorzystnych czynników rokowniczych, który w porównaniu z innymi lokalizacjami przerzutów zwykle w krótkim czasie prowadzi do śmierci. Zmianom chorobowym często towarzyszy deterioracja stanu ogólnego chorych oraz pojawienie się mniejszego lub większego deficytu neurologicznego. Taki stan rzeczy w istotny sposób ogranicza możliwości leczenia przyczynowego, a szczególnie prowadzenia pełnowartościowej chemioterapii z zastosowaniem leków cytostatycznych. Dlatego bardzo cenną opcję terapeutyczną stanowi wdrożenie zwykle znakomicie tolerowanego leczenia hormonalnego, które niekiedy pozwala wyraźnie zahamować dynamikę procesu nowotworowego. W niniejszym artykule przedstawiono opis długotrwałej stabilizacji chorej leczonej fulwestrantem w trzeciej linii hormonoterapii z powodu rozsiewu raka piersi do ośrodkowego układu nerwowego.

Słowa kluczowe: rak piersi, przerzuty do mózgu, fulvestrant

ABSTRACT

With constant improvement of medicine we can diagnose and treat breast cancer in more and more effective way. Unfortunately, due to low level of social knowledge and consciousness about our own health status in our country many women visit physicians too late, when the disease is difficult to cope with. For this and other reasons there is a substantial number of patients that cannot be fully cured. In many of them cancer spreads, sometimes involving brain metastases, which are considered to be one of the most unfavorable risk factors and usually causes death in shorter time perspective than other localization of dissemination. It is often followed by deterioration of patients' condition and appearance of some kind of neurological deficit. It can further limit possibility of treatment, especially prescribing cytotoxic chemotherapy. Usually well-tolerated endocrine therapy is a valuable option here and it can stabilize disease. This case study is about encouraging effect of fulvestrant treatment as a third-line endocrine therapy in patient with breast cancer with dissemination to central nervous system.

Key words: breast cancer, brain metastases, fulvestrant

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. I: 18–110

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2015, tom 11, supl. I, 18–110
Copyright © 2015 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Leczenie zaawansowanego raka piersi to dla każdego onkologa codzienne wyzwanie kliniczne — jest to najczęstszy nowotwór złośliwy u kobiet będący najczęstszymi przyczyną zgonów z powodów onkologicznych [1, 2]. Dzięki dostępowi do różnorodnych metod terapii coraz częściej udaje się prowadzić długotrwałe i skuteczne leczenie, co pozwala traktować rozsiany nowotwór niemal jak niektóre inne choroby przewlekłe. Dotyczy to szczególnie hormonozależnego raka piersi, w przypadku którego terapia hormonalna stanowi wraz z chemioterapią jeden ze standardów leczenia systemowego [3].

Aktualnie dostępne leki hormonalne stosowane w leczeniu raka piersi to steroidowe (eksamestan) i niesteroidowe (letrozol, anastrozol) inhibitory aromatazy (AI, *aromatase inhibitor*), antyestrogeny (tamoksyfen, fulwestrant), gestageny (octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu) oraz substancje powodujące supresję czynności jajników u chorych premenopauzalnych (goserelina, leuprorelina) [2, 3].

Fulwestrant jest nieodwracalnym blokerem receptora estrogenowego. Powoduje całkowite wyłączenie jego funkcji oraz prowadzi do degradacji receptora w komórkach nowotworowych. Z uwagi na mechanizm działania nie wykazuje krzyżowej oporności z innymi lekami hormonalnymi oraz tendencji do budowania hormonooporności. Jego skuteczność w leczeniu paliatywnym jest przy tym podobna do AI, choć optymalnej sekwencji użycia tych leków wciąż ostatecznie nie zdefiniowano [3, 4].

Opis przypadku

Pacjentka w wieku 45 lat, bez istotnej przeszłości chorobowej poza łagodną postacią nadciśnienia tętniczego dobrze kontrolowaną jednorazową terapią we wrześniu 2010 roku zgłosiła się do lekarza z olbrzymim guzem piersi lewej 12 × 15 cm, owrzodzonym, całkowicie zniekształcającym sutek, nieruchomym względem klatki piersiowej z guzkami satelitarnymi w otaczającej skórce, pakietami powiększonych węzłów chłonnych w pasze oraz nadobojczu, a także stanem po samoamputacji piersi prawej, najprawdopodobniej w przebiegu raka. W wywiadzie nie stwierdzono zachorowań na nowotwory złośliwe w rodzinie. Chora obserwowała narastające zmiany przez kilka lat, zanim rodzina zauważyła zmianę i nakłoniła ją do wizyty u lekarza onkologa w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu.

Wykonano biopsję chirurgiczną zmian — w badaniu histopatologicznym stwierdzono *carcinoma ductale invasivum*. Wykonano badania immunohistochemiczne, stwierdzające dodatni status receptorów dla hormonów steroidowych zarówno estrogenowych (2+), jak

i progesteronowych (2+). Nie wykazano nadekspresji Her-2-neu (1+). W badaniach dodatkowych oceniono stopień zaawansowania nowotworu. W mammografii oraz w badaniu ultrasonograficznym (USG) stwierdzono zajęcie całej piersi przez zlewające się obszary hipoechogeniczne, liczne pakiety patologicznych węzłów chłonnych w pasze do 2 cm, stwierdzono zmianę złośliwą BI-RADS 6. Wykonano RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej — nie zaobserwowano rozsiewu do narządów mięsaszowych. W scyntygrafii kości z zastosowaniem izotopu technetu-99m (Tc^{99m}) i tomografii komputerowej (KT) klatki piersiowej stwierdzono nacieki na ścianę klatki piersiowej z destrukcją mostka oraz żeber, zajęcie węzłów chłonnych pachowych i nadobojczykowych. W kontrolnym badaniu ginekologicznym bez istotnych odchyleń, status chorej — premenopauzalny. W badaniach laboratoryjnych zwracała uwagę leukocytoza $11,8 \times 10^3/\mu l$ oraz trombocytoza 980 tys. w mm^3 ; marker CA15-3 pozostawał w normie. Stan ogólny chorej pomimo dramatycznego zaawansowania lokoregionalnego choroby pozostawał dobry.

Z uwagi na zasięg zmian i aktywne owrzodzenie chora nie kwalifikowała się wyjściowo nawet do paliatywnej chirurgii i/lub radioterapii. Rozpoczęto chemioterapię paliatywną w październiku 2010 roku — podano 1 kurs według schematu AC (doksorubicyna i cyklofosfamid) z dobrą tolerancją po adekwatnej premedykacji (ondansetron i deksametazon), a następnie w celu uzyskania możliwie dobrej odpowiedzi na leczenie intensyfikowano do schematu AT (doksorubicyna i docetaksel) z profilaktyką pierwotną filgrastymem. Razem z chemioterapią z uwagi na osteolizę stosowano również dożylnie bisfosfoniany (pamidronian disodowy) i leczenie objawowe przeciwbólowe oparte o tramadol i niesterydowe leki przeciwzapalne.

Chora otrzymała w sumie 8 kursów AT do kwietnia 2011 roku, leczenie było dobrze tolerowane, uzyskano odpowiedź kliniczną — zaobserwowano całkowitą remisję w pasze i nadobojczach, zagojenie się owrzodzeń, pozostało jedynie wyczuwalne palpacyjnie rozmyte zgrubienie w piersi lewej. W badaniach KT klatki piersiowej oraz USG potwierdzono ponownie brak dalszego rozsiewu choroby, wobec czego pacjentkę zakwalifikowano do paliatywnej radioterapii. Otrzymała w sumie 50 Gy na ścianę klatki piersiowej. Równolegle — z uwagi na potencjalną hormonowrażliwość guza, wyjściowy status premenopauzalny — po zakończeniu chemioterapii wdrożono hormonoterapię tamoksyfenem w dawce 20 mg/dobę. Tolerancja leczenia była bardzo dobra.

Stabilizacja choroby utrzymywała się do lutego 2012 roku, kiedy nastąpiła progresja zmian w piersi oraz w węzłach chłonnych pachowych. W kontrolnych badaniach KT klatki piersiowej i jamy brzusznej wciąż bez cech dalszego rozsiewu. Ponieważ chora już nie miesiączkowała, po kontroli osi hormonalnej w ba-

daniach laboratoryjnych stwierdzono zmianę statusu chorej na pomenopauzalny. Z uwagi na brak rozsiewu do narządów trzewnych, niewielką dynamikę procesu oraz długotrwałą i dobrą odpowiedź na pierwszą linię hormonoterapii wdrożono leczenie drugiej linii anastrozolem w dawce 1 mg/dobę.

Niestety, już w kwietniu 2012 roku stan chorej się pogorszył, doszło do osłabienia siły mięśniowej prawej połowy ciała, wystąpiła mowa dysartryczna. W trybie pilnym wykonano KT głowy — w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) stwierdzono zmiany przerzutowe zlokalizowane w konarze mózgu, móżdżku, płatach ciemieniowym i skroniowym — do 1,4 cm. Z uwagi na wieloogniskowość i niekorzystną lokalizację zmian po konsultacji neurochirurgicznej pacjentkę zdyskwalifikowano od próby zabiegu neurochirurgicznego. Wdrożono steroidoterapię jako leczenie objawowe oraz paliatywną radioterapię — napromieniowano mózgowie do dawki 20 Gy. Niestety, stan chorej nie poprawił się istotnie i między innymi z uwagi na deficyty neurologiczne pozostawał średnio ciężki.

Z uwagi na szybką progresję na dotychczasowych dwóch liniach hormonoterapii w czerwcu 2012 roku wdrożono chemioterapię paliatywną opartą na kapecytabinie. W kontrolnych KT już po 3 miesiącach obserwowano częściową regresję zmian w OUN oraz węzłach chłonnych. Podano w sumie 17 kursów z dość dobrą tolerancją do czerwca 2013 roku.

W lipcu 2013 roku z uwagi na *plateau* odpowiedzi, długotrwałą paliatywną chemioterapię i zmęczenie chorej zdecydowano o wdrożeniu kolejnej linii paliatywnej hormonoterapii — włączono fulwestrant w dawce 500 mg/miesiąc, zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego początkowo w dawkach nasycających, następnie w odstępach miesięcznych.

W wykonanym w sierpniu 2013 roku rezonansie magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*) głowy wykryto pojedyncze nowe zmiany w śródmózgowiu. Ponownie zastosowano paliatywną radioterapię, tym razem celowaną na zmiany. Biorąc pod uwagę bardzo krótki czas leczenia fulwestrantem, badanie to uznano za punkt odniesienia dla dalszej oceny skuteczności terapii fulwestrantem, a nie progresję choroby w jego trakcie. W dodatku stan ogólny chorej ograniczał znacznie możliwość zastosowania chemioterapii. Tolerancja leczenia była bardzo dobra, w kolejnych kontrolnych badaniach MRI OUN z listopada 2013 roku oraz lutego 2014 roku, a także w KT klatki piersiowej i jamy brzusznej stwierdzono dobry efekt leczenia w postaci stabilizacji choroby, bez żadnych cech klinicznej progresji. Chora kontynuuje leczenie fulwestrantem z powodzeniem, obecnie już 25 miesięcy, a jej stan pozostaje stabilny bez cech progresji w obrazie klinicznym oraz badaniach dodatkowych.

Dyskusja

Sposób prowadzenia farmakoterapii zaawansowanego raka piersi zależy między innymi od statusu receptorowego guza, stanu ogólnego chorej, rodzaju wcześniejszych terapii oraz oceny odpowiedzi na nie. Zwykle postępowaniem z wyboru u pacjentek z przerzutami do narządów mięszowych i/lub objawami choroby jest chemioterapia, przede wszystkim jako próba opanowania objawów choroby. Zastosowanie hormonoterapii drugiej i kolejnych linii jest ograniczone z reguły do chorych z mniejszą dynamiką choroby, które odniosły korzyść z wcześniejszego leczenia hormonalnego [1–3].

W przedstawionym przypadku chorą zakwalifikowano do leczenia hormonalnego trzeciej linii fulwestrantem pomimo niepowodzenia drugiej linii hormonoterapii z uwagi na średni stan ogólny oraz dodatkowe deficyty neurologiczne, które utrudniały logistycznie prowadzenie chemioterapii — jako leczenie znacznie mniej obciążające. W badaniu EFECT wykazano, że fulwestrant jest przynajmniej tak samo skuteczny jak anastrozol u chorych na raka piersi [4], natomiast w badaniu CONFIRM ustalono między innymi jego optymalne dawkowanie [5]. W badaniach tych wykazano też bardzo dobrą tolerancję wyżej wymienionej terapii.

Podsumowując, fulwestrant stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną trzeciej linii u pacjentki w średnio ciężkim stanie ogólnym i niekiedy pozwala nawet na wieloletnią kontrolę bardzo zaawansowanych procesów nowotworowych hormonozależnych pomimo ogólnie bardzo niekorzystnego rokowania dla grupy chorych z nawrotowym rozsiewem do OUN. Jest to leczenie tym bardziej wartościowe, że cechuje się znakomitą tolerancją i nie upośledza w żaden odczuwalny sposób funkcjonowania pacjentki, co odgrywa szczególnie istotną rolę w leczeniu paliatywnym.

Piśmiennictwo

1. Jassem J., Krzakowski M. Rak piersi. W: Warzocha K., Krzakowski M. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Via Medica, Gdańsk 2013.
2. Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. (red.). Onkologia kliniczna. Tom 2. Via Medica, Gdańsk 2015.
3. DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology). 10th edition, Wolters Kluwer, Philadelphia 2014.
4. 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.
5. 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.