

**Anna Czerepińska**

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie

## Uzyskanie całkowitej długotrwałej remisji u chorej na rozsiały raka piersi z nadekspresją HER2 po leczeniu lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. A: A15–A16

Chora w wieku 36 lat zgłosiła się do Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej, gdzie objęto ją leczeniem od lipca 2002 r. z powodu raka lewej piersi, wyjściowo w stopniu zaawansowania klinicznego według TNM–IIIB (T4N1M0). Rozpoznanie ustalono na podstawie badania fizykalnego, w którym stwierdzono guz o średnicy 4 cm naciekający skórę na pograniczu kwadrantów dolnych piersi lewej oraz ruchomy węzeł chłonny w dolnym pięttrze pachy lewej o średnicy 2 cm, potwierdzonego wynikiem biopsji cienkoigłowej (*Cellulae et foci carcinomatosi* w badaniu cytologicznym).

Po ustaleniu stopnia zaawansowania klinicznego pacjentkę zakwalifikowano do indukcyjnej chemioterapii według schematu FAC (5-fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid). W okresie od 24 lipca 2002 r. do 3 września 2002 r. chora otrzymała 3 cykle wymienionej chemioterapii w dawkach należnych, a następnie po stwierdzeniu częściowej remisji, w dniu 7 października 2002 r. wykonano lewostronną radykalną mastektomię.

W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono guz piersi lewej o utkaniu *Ca ductale apocrinale partim desmoplasticum et necroticans* Bloom III, MBR IV, G III, w węzłach chłonnych wszystkich piętter lewej pachy — *Ca ductale apocrinale metastaticum* (przerzuty w 7 spośród 12 przebadanych węzłów chłonnych).

W przeprowadzonym badaniu immunohistochemicznym (IHC, *immunohistochemistry*) uzyskano dodatni odczyn w kierunku obecności receptorów estrogenowych, ujemny w kierunku obecności receptorów progesteronowych oraz stwierdzono nadekspresję receptora HER2 [wynik badania immunocytochemicznego (ICH, *immunocytochemistry*) — +++].

W okresie od 30 października 2002 r. do 14 lutego 2003 r. chorą poddano leczeniu uzupełniającemu. Ze względu na wystąpienie w czasie stosowania schematu FAC w leczeniu neoadjuwantowym ostrego zapalenia pęcherza moczowego z towarzyszącymi dolegliwościami dysurycznymi zdecydowano o zaprzestaniu terapii według wymienionego schematu z powodu nieakceptowanej toksyczności cyklofosfamidu. W leczeniu uzupełniającym zastosowano 4 cykle chemioterapii według schematu NA (winorelbina, doksorubicyna) oraz napromienianie na obszar lewej strony klatki piersiowej oraz obwodowych okolic węzłowych [fotony X 4 MeV w dawce łącznej 50 Gy + miejscowe podwyższenie dawki (*boost*) elektronami w dawce 10 Gy na okolicę blizny po mastektomii], a następnie pacjentkę zakwalifikowano do adiuwantowej hormonoterapii z zastosowaniem gosereliny (3,6 mg co 4 tygodnie).

W październiku 2003 r. u chorej stwierdzono wznowę procesu nowotworowego w postaci zmian przerzutowych w węzłach chłonnych prawej pachy (przeciwległej), po-

Adres do korespondencji: Anna Czerepińska

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej, I Oddział Chemioterapii z Pododdziałem Radioterapii, Pododdział Chemioterapii Diennej

ul. Dr. K. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin

Tel.: +48 (81) 747 75 11 w. 229, faks: +48 (81) 747 75 11 w. 123

e-mail: aczerepinska@cozl.pl

twierdzoną wynikiem biopsji cienkoigłowej (*Cellulae et foci carcinomatosi multiplices metastatici*). Z tego powodu przeprowadzono u niej radioterapię prawej okolicy pachowej (fotonami X 4 MeV w dawce łącznej 30 Gy), po czym w okresie od 17 grudnia 2003 r. do 15 kwietnia 2004 r. chora otrzymała 5 cykli chemioterapii według schematu TN (docetaksel, winorelbina), co pozwoliło na uzyskanie przejściowej stabilizacji zmian przerzutowych.

W związku ze stwierdzoną w maju 2004 r. progresją procesu nowotworowego (nowe zmiany przerzutowe w postaci wysiewu drobnych zmian guzkowych w skórze piersi prawej obok utrzymujących się zmian w węzłach chłonnych prawej pachy) pacjentkę zakwalifikowano do terapii celowanej trastuzumabem (w dawce nasycającej 4 mg/kg mc., a następnie 2 mg/kg mc. w odstępach tygodniowych) w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> podawanej w odstępach 3-tygodniowych. W okresie od 19 maja 2004 r. do 18 września 2004 r. pacjentka otrzymała 6 cykli leczenia, po czym — po stwierdzeniu całkowitej remisji zmian przerzutowych — kontynuowano podawanie trastuzumabu w monoterapii. W październiku 2007 r. do leczenia dołączono inhibitor aromatazy — anastrozol.

Terapię celowaną trastuzumabem zakończono w kwietniu 2008 r. (po okresie wynoszącym 46,8 miesiąca) z powodu wykazania w badaniu tomograficznym klatki piersiowej progresji procesu nowotworowego w postaci wystąpienia nowych zmian przerzutowych w węzłach chłonnych okołotchawicznych i wnek obu płuc, przy utrzymującej się całkowitej remisji obwodowych zmian przerzutowych.

W związku z niepowodzeniem leczenia trastuzumabem pacjentkę zakwalifikowano do terapii celowanej II linii z zastosowaniem lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną. W momencie kwalifikacji do leczenia tym schematem stan ogólny chorej był dobry [stan sprawności według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) — 1], bez cech wznowy miejscowej. W badaniu tomograficznym klatki piersiowej (CT, *computed tomography*), będącym podstawą kwalifikacji chorej do leczenia, stwierdzono obecność zmian przerzutowych w węzłach chłonnych okołotchawicznych o średnicy około 30 mm oraz w węzłach chłonnych wnek obu płuc o średnicy 16–20 mm. W badaniu CT jamy brzusznej i miednicy wykonanym przed rozpoczęciem leczenia nie wykazano obecności cech aktywnej choroby nowotworowej. W badaniach laboratoryjnych (morfologia krwi z rozmazem, pełny panel biochemiczny) nie stwierdzano odchyleń od normy. Według przeprowadzonej oceny stanu układu krążenia (EKG, badanie echokardiograficzne, konsultacja kardiologiczna) nie występowały przeciwwskazania internistyczne do rozpoczęcia leczenia lapatynibem. Wartość wyjściowa frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) wynosiła 58%.

Pacjentka rozpoczęła leczenie celowane według schematu lapatynib z kapecytabiną w czerwcu 2008 r. Lapatynib podawano w dawce 1250 mg/dobę w sposób ciągły, a kapecytabinę w dawce 2000 mg/m<sup>2</sup>/dobę przez 14 dni w cyklach co 3 tygodnie.

W ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia u chorej wystąpiły działania niepożądane w postaci erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej III stopnia, biegunki I stopnia oraz nudności II stopnia oceniane według skali National Cancer Institute *Common Toxicity Criteria* (NCI CTC), co doprowadziło do wydłużenia odstępów czasu pomiędzy kolejnymi cyklami kapecytabiny oraz redukcji jej dawki początkowej o ponad 35%, przy zachowaniu dawki należącej lapatynibu i utrzymaniu ciągłego sposobu podawania tego leku. Po zastosowaniu omówionego postępowania oraz włączeniu leczenia wspomagającego (leki dermatologiczne, ondansetron, leki przeciwbiegunkowe, niestereoidowe leki przeciwzapalne) wymienione działania niepożądane ustąpiły w 3. miesiącu terapii i dotychczas chora bez dalszych powikłań kontynuuje leczenie.

W pierwszym monitorującym skuteczność leczenia badaniu CT klatki piersiowej wykonanym w sierpniu 2008 r. stwierdzono stabilizację opisywanych wyjściowo zmian przerzutowych, co stanowiło podstawę do kontynuacji leczenia. Następną oceną tomograficzną narządów klatki piersiowej wykonana 20 stycznia 2009 r. (po ok. 7 miesiącach terapii) wykazała całkowitą remisję zmian przerzutowych w węzłach chłonnych, potwierdzoną także badaniem CT klatki piersiowej wykonanym w maju 2009 r. oraz badaniem radiologicznym klatki piersiowej przeprowadzonym w sierpniu 2009 r.

Obecnie, po 31 miesiącach leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną, stan ogólny chorej pozostaje dobry (stan sprawności wg WHO — 1), bez cech wznowy miejscowej i przerzutów odległych oraz bez istotnych odchyleń w badaniach laboratoryjnych, wykonywanych w miesięcznych odstępach. Na szczególne podkreślenie zasługuje aktualnie dobra jakość życia chorej umożliwiająca jej kontynuowanie aktywności zawodowej.

## Podsumowanie

1. Niniejszy opis przypadku potwierdza istotną korzyść kliniczną z zastosowania lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu chorych na rozlanego raka piersi z nadekspresją HER2, u których doszło do niepowodzenia po uprzednim leczeniu celowanym z udziałem trastuzumabu.
2. U chorej z wieloletnim wywiadem chorobowym kontynuacja blokowania receptora HER2 z zastosowaniem lapatynibu pozwoliła na uzyskanie całkowitej remisji zmian oraz długotrwałej, ponad 31-miesięcznej odpowiedzi klinicznej przy dobrej tolerancji leczenia.