

Artur Drobniak

Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

Przykład efektywnej terapii celowanej u chorej w starszym wieku z przerzutowym rakiem piersi

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. A: A21–A22

Pacjentka w wieku 71 lat zgłosiła się do poradni chorób piersi w marcu 2003 r. z powodu guza lewej piersi. Dotychczas nie leczono jej z powodu poważniejszych chorób. W rodzinie nie było zachorowań na nowotwory złośliwe.

W badaniu fizykalnym stwierdzono guz o średnicy 4 cm w kwadrancie górno-zewnętrzny lewej piersi, ruchomy, niebolesny. W ocenie mammograficznej guz z cechami złośliwości według systemu *Breast Imaging-Reporting and Data System* (BIRADS) przyporządkowano do kategorii 5. W wykonanej w trybie pilnym biopsji cienkoigłowej stwierdzono komórki nowotworowe.

Chorą skierowano do szpitala w celu poszerzenia diagnostyki i ewentualnego leczenia operacyjnego. W badaniach dodatkowych nie stwierdzono cech rozsiewu choroby nowotworowej. Pacjentkę zakwalifikowano do radykalnej mastektomii — operowano ją w maju 2003 r. W lipcu 2003 r. chora zgłosiła się do poradni chemioterapii z wynikiem badania histopatologicznego: *rak przewodowy G2, maksymalny wymiar raka naciekającego wynosi 25 mm; nie stwierdzono zatorów z komórek raka w światłach naczyń wokół guza; z dołu pachowego prawego wypreparowano 23 węzły chłonne bez przerzutów raka; pT2N0; receptory ER i PGR — ujemne, HER2 — nie oznaczono.*

Biorąc pod uwagę rozpoznanie patomorfologiczne, zaawansowanie choroby, dobry stan kliniczny oraz brak chorób współistniejących, zdecydowano o włączeniu leczenia uzupełniającego cytostatykami. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia systemowego według schematu

AC (doksorubicyna, cyklofosfamid). Terapię rozpoczęto 9 tygodni po zabiegu operacyjnym.

Chora źle tolerowała leczenie: zgłaszała nudności, wymioty [III stopnia według skali Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*)], osłabienie, brak apetytu. Nie obserwowano powikłań hematologicznych. Po trzech kursach przerwano leczenie na żądanie pacjentki. Swoją decyzję motywowała ona pogorszeniem samopoczucia wynikającym ze złej tolerancji terapii.

Mimo zaleceń regularnych badań kontrolnych chora ponownie zgłosiła się do ośrodka onkologicznego dopiero w lipcu 2006 r. Nie stwierdzono wówczas klinicznych cech nawrotu choroby. Nie wskazywały na to również badania obrazowe — mammografia, USG jamy brzusznej, RTG klatki piersiowej.

W styczniu 2008 r. chora zgłosiła się z powodu zmiany skórnej w okolicach blizny po mastektomii. Była to zmiana o średnicy 4 cm, żywczerwona z nieregularnym brzegiem i centralnym owrzodzeniem. Zdecydowano o jej chirurgicznym usunięciu. Badanie patomorfologiczne potwierdziło wznówę miejscową choroby: *rak przewodowy skóry. Obraz patomorfologiczny przemawia za wznową raka piersi. Receptory ER i PGR ujemne, HER2 (+ + +)*. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdzono zmiany w płucach — okrągłe ogniska w płatach górnych obu płuc o wielkości 8 mm po stronie prawej i 10 mm po stronie lewej. W wykonanym badaniu tomograficznym klatki piersiowej potwierdzono przerzuty do płuc — w badaniu wykazano rozsiane zmiany o charakterze przerzutowym w obu płucach; największe

Adres do korespondencji: Artur Drobniak

Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej

ul. Artwińskiego 3, 25–734 Kielce

Tel.: +48 (41) 36 74 208, faks: +48 (41) 34 56 882

e-mail: arturdr@interia.pl

w prawym płucu w segmencie 2 o średnicy 12 mm oraz w płucu lewym w segmencie 1/2 o średnicy 14 mm. Nie stwierdzono znamienne powiększonych węzłów chłonnych w śródpiersiu.

Uwzględniając bardzo dobry stan kliniczny chorej, jej wysoki stopień sprawności, brak odchyłeń w badaniach laboratoryjnych zdecydowano, mimo wieku, o wdrożeniu chemioterapii taksoidami. Pacjentkę poinformowano o planowanym leczeniu i ewentualnych działaniach niepożądanych — chora wyraziła zgodę na terapię. Pierwszy kurs leczenia rozpoczęto w marcu 2008 r. — podano docetaxel w dawce 75 mg/m². Równocześnie wdrożono profilaktykę neutropenii — po każdym kursie pacjentka otrzymywała pegfilgrastim.

Chora średnio tolerowała leczenie — mimo stosowanych leków przeciwwymiotnych przez około 5 dni po podaniu cytostatyku obserwowano nasilone nudności (II/III stopień wg skali WHO). Drugi kurs podano w zredukowanych o 20% dawkach oraz zintensyfikowano leczenie przeciwwymiotne (ondansetron do 24 mg/dobę, dimenhidrynat, torecan), uzyskując zmniejszenie nudności (I stopień wg skali WHO). W badaniu tomograficznym klatki piersiowej stwierdzono regresję wymiarów zmian w płucach o około 15%; nie uwidoczniło nowych ognisk. Po dwóch kolejnych kursach uzyskano stabilizację zmian.

Uwzględniając wciąż utrzymujące się nudności towarzyszące podawaniu cytostatyku, wynikającą stąd gorszą jakość życia pacjentki oraz uzyskanie pozytywnej odpowiedzi potwierdzonej w badaniu klinicznym, zdecydowano o zakończeniu chemioterapii, proponując dalsze leczenie trastuzumabem. Konsultujący kardiolog nie stwierdził przeciwwskazań do terapii; wartość frakcji wyrzutowej lewej komory serca wynosiła 55%.

Pierwszą dawkę trastuzumabu — 8 mg/kg mc. — podano w lipcu 2008 r. Następnie podawano 6 mg/kg mc. co 21 dni. Po czterech podaniach wykonano kontrolne badanie tomograficzne klatki piersiowej, stwierdzając nieznaczne zmniejszenie wymiarów zmian ogniskowych w płucach — największe zmiany w lewym płucu o średnicy 10 mm. Tolerancja leczenia była bardzo dobra. Pacjentka pozostawała pod kontrolą kardiologa, nie obserwowano zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory.

W lutym 2009 r. w badaniach kontrolnych stwierdzono pojawienie się nowych ognisk w prawym płucu oraz zwiększenie wymiarów zmian — największe w lewym płucu do 16 mm średnicy. W związku z powyższym odstąpiono od dalszego podawania trastuzumabu.

Stan kliniczny chorej w chwili zakończenia terapii trastuzumabem oceniono jako 80 w skali Karnowskiego — pacjentka zgłaszała męczliwość, osłabienie, duszność wysiłkową. Biorąc pod uwagę długi czas odpowiedzi na terapię lekiem celowanym, wciąż dobry stan kliniczny mimo zgłaszanych dolegliwości, prawidłowe parametry

morfologii krwi oraz biochemiczne, zdecydowano o włączeniu kolejnej linii leczenia celowanego — lapatynibem z kapecytabiną.

Pierwszy kurs podano w kwietniu 2009 r. — lapatynib w dawce 1250 mg na dobę w leczeniu ciągłym, kapecytabinę w dawce 2000 mg/m² na dobę w dwóch dawkach podzielonych w dniach 1.–14. w cyklach co 21 dni. Zmiany w klatce piersiowej monitorowano za pomocą badania tomograficznego. Tolerancja pierwszego kursu była dobra — chora zgłaszała jedynie bóle brzucha o miernym nasileniu. W trakcie drugiego kursu obserwowano zaczerwienie skóry dłoni — uznano, że jest to erytrodistezja dłoniowo-podeszwowa w pierwszym stopniu nasilenia. Zaczerwienienie utrzymywało się przez dwa miesiące — ustąpiło po tygodniowym stosowaniu kremu z hydrokortyzonem. Po trzecim podaniu kapecytabiny wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej — stwierdzono stabilizację zmian: największe ogniska w lewym płucu do 14 mm; brak nowych ognisk. Kontynuowano terapię, utrzymując intensywność dawki.

W badaniach kontrolnych obserwowano stabilizację choroby z tendencją do nieznacznego zwiększania zmian w obu płucach od 6. miesiąca od rozpoczęcia terapii, które jednak nie spełniało kryteriów progresji według klasyfikacji *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST). Nie stwierdzono powikłań hematologicznych. Stan ogólny chorej podczas terapii był dobry — nie podawała ona nasilenia wcześniej zgłaszanych objawów.

W grudniu 2009 r. chora nie zgłosiła się w wyznaczonym terminie podania leków, uzyskano informację, że otrzymuje ona antybiotyk w warunkach ambulatoryjnych z powodu zapalenia oskrzeli z towarzyszącą gorączką. W zaleconym badaniu morfologii krwi obwodowej nie stwierdzono neutropenii.

Do ośrodka onkologicznego pacjentka zgłosiła się w styczniu 2010 r. Obserwowano wyraźne pogorszenie stanu ogólnego, pojawiło się krwioplucie. W wykonanym badaniu tomograficznym klatki piersiowej stwierdzono progresję zmian — maksymalne wymiary zmian przerzutowych wynosiły 32 mm. W związku z wyraźnie pogarszającym się stanem ogólnym pacjentki oraz progresją choroby potwierdzoną w badaniach obrazowych przerwano leczenie przyczynowe, a chorą skierowano do poradni medycyny paliatywnej.

Podsumowanie

1. Zaproponowany sposób terapii lekami celowanymi u 78-chorzej z przerzutowym rakiem piersi, z nadekspresją receptora HER2 okazał się bezpieczny i dobrze tolerowany.
2. Zwraca uwagę długotrwała 9-miesięczny korzyść terapeutyczna, jaką chora uzyskała dzięki leczeniu lapatynibem i kapecytabiną.