

Joanna Placzke, Renata Sienkiewicz-Kozłowska, Iwona Głogowska

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

## Typowy przebieg choroby u pacjentki z rozsiałym rakiem piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. A: A23–A24

Na początku października 2004 r. do gabinetu chirurgicznego Centrum Onkologii — Instytutu zgłosiła się pacjentka w wieku 60 lat z klinicznie wyczuwalnym guzem lewej piersi, zlokalizowanym na pograniczu kwadrantów dolnych, o średnicy około 4 cm, ruchomym względem powięzi, lekko chwytającym skórę, ze współistniejącym w lewym dole pachowym pakietem powiększonych, ruchomych węzłów chłonnych o wymiarach  $1,5 \times 4$  cm. Obecność guza potwierdzono również w mammografii wykonanej poza Centrum Onkologii. Kliniczny stopień zaawansowania określono na IIA — T2N1M0.

Wykonano biopsję gruboigłową wyczuwalnej zmiany, w której potwierdzono rozpoznanie kliniczne inwazyjnego raka piersi. Na podstawie wywiadów ustalono, że pacjentka od 3 miesięcy stosowała doustne leki przeciwcukrzycowe; glipizyd 1  $\times$ /dz. z powodu wykrytej w bieżącym roku cukrzycy typu 2, insulinoniezależnej. Status hormonalny chorej określono jako pomenopauzalny — ostatnia miesiączka w 55. rż. Pacientka rodziła czterokrotnie, nie stosowała żadnej hormonoterapii.

W momencie zgłoszenia się do kliniki jej stan ogólny (PS, *performance status*) określono jako dobry — PS 0. Poza wyżej opisywanymi zmianami w lewej piersi i dole pachowym nie stwierdzono odchyłań w zakresie badania fizykalnego.

W ramach przeprowadzonej diagnostyki w wykonanych badaniach: rentgenogramie (RTG) klatki piersiowej, ultrasonograficznym badaniu (USG) jamy brzusznej i scyntygrafii kośćca, nie stwierdzono obecności zmian przerzutowych. W wykonanym echokardiogramie serca

nie obserwowano zaburzeń kurczliwości, wartość frakcji wyrzutowej lewej komory mięśnia sercowego (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) wynosiła 62%.

Pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii przedoperacyjnej według schematu AC (doksorubicyna  $60 \text{ mg/m}^2$  oraz cyklofosfamid  $600 \text{ mg/m}^2$ ) w rytmie co 21 dni. Łącznie podano 6 kursów leczenia przedoperacyjnego. Nie obserwowano neutropenii. Nie stosowano czynników wzrostu. Subiektywna tolerancja leczenia była dobra. Uzyskano kliniczną częściową regresję guza w piersi.

Pacjentkę zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego — radykalnej amputacji piersi lewej, który przeprowadzono w dniu 20 kwietnia 2005 r. Wynik pooperacyjnego badania histopatologicznego był następujący: *carcinoma ductale in situ CDIS, lymphonodulitis chronica 0/9, pTisN0*, cechy znacznego uszkodzenia po chemioterapii, ER (–), PgR (–), HER2 (+++).

Następnie w dniach od 14 czerwca 2005 r. do 5 lipca 2005 r. przeprowadzono radykalną radioterapię na obszar blizny; podano dawkę 4250 cGy w 17 frakcjach, stosując *boost*, bez przerw i bez powikłań.

Chorą objęto obserwacją do listopada 2008 r., wówczas w badaniu fizykalnym wykryto powiększony nadobojczykowy węzeł chłonny po lewej stronie o wymiarach około  $3 \times 4$  cm. Za pomocą punkcji cienkoigłowej potwierdzono wstępne rozpoznanie nawrotu choroby.

W wykonanym badaniu RTG klatki piersiowej stwierdzono zagęszczenia u podstawy płuca lewego, niewielką ilość płynu w lewej jamie opłucnowej. W badaniu USG jamy brzusznej wykryto pojedyncze ogniska prze-

Adres do korespondencji: Joanna Placzke

Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej

ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Tel.: +48 (22) 546 21 19, faks: +48 (22) 546 24 86

e-mail: asiaplaczke@poczta.onet.pl

rzutowe w wątrobie, największe o średnicy 23 mm w segmencie 4. Wynik scyntygrafii był następujący — ognisko patologicznego wychwytu radioizotopu w mostku, prawym IX żebrze oraz w kręgu L5. W badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej nie wykryto zmian ogniskowych w mięszu płucnym. Znaleziono powiększone węzły chłonne okna aortalno-płucnego do 11 mm oraz przytchawicze po prawej stronie do 9 mm. W badaniach RTG kości, zgodnie ze scyntygramem, wykazano obecność licznych ognisk przerzutowych: destrukcję tylnego odcinka żebra VIII ze złamaniem patologicznym, podejrzenie ognisk patologicznych w trzonie mostka i w łopatce, zmienioną strukturę kostną w kręgach L3, L4, L5. W wykonanym badaniu echokardiograficznym (ECHO) serca z dnia 7 stycznia 2009 r. nie stwierdzono zaburzeń kurczliwości, wartość LVEF wynosiła 56%. Odnotowano nieprawidłową podatność lewej komory. Za tylną ścianą lewej komory oraz za ścianą boczną wykazano separację blaszek osierdzia — płyn 3–4 mm.

Stan ogólny pacjentki był dobry — PS 0. Nie stwierdzono zaburzeń w układzie krążeniowym i oddechowym. Chora przyjmowała leki przeciwcukrzycowe i kardiologiczne: glipizyd w dawce 10 mg 1 ×/dz., metforminę w dawce 1 × 1 g, pentoksyfilinę w dawce 0,4 g 1 × 1, bisoprolol w dawce 1 × 2,5 mg.

Leczenie z powodu rozsiewu raka piersi według schematu docetaksel (w dawce 75 mg *i.v.*/m<sup>2</sup>) plus trastuzumab (w dawkach: nasycającej — 8 mg *i.v.*/kg mc., podtrzymującej — 6 mg *i.v.*/kg mc.) w rytmie co 3 tygodnie rozpoczęto w dniu 12 stycznia 2009 r. Terapię według tego schematu kontynuowano do 20 lipca 2009 r. Podano 8 kursów skojarzonej chemioterapii — docetaksel z trastuzumabem w dawkach należnych, bez redukcji.

Dzięki zastosowanemu leczeniu uzyskano dobrą odpowiedź kliniczną, całkowitą regresję zmiany w okolicy nadobojczykowej, poprawę rysunku płuca lewego, ustąpienie płynu potwierdzone w RTG klatki piersiowej oraz całkowitą regresję zmian w wątrobie wykazaną za pomocą USG. Odpowiedź na leczenie według klasyfikacji *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) uznano za całkowitą (CR, *complete response*).

Następnie kontynuowano leczenie trastuzumabem w monoterapii w rytmie co 3 tygodnie w dawce podtrzymującej. Monitorowano funkcję serca za pomocą echokardiografii — kurczliwość była zachowana, a wartość LVEF mieściła się w zakresie 60–63%.

Stosowano leczenie trastuzumabem w dawce 6 mg/kg mc/dz. podawanym w rytmie co 3 tygodnie w monoterapii, nie obserwując objawowej ani bezobjawowej kardiotoxyczności do stycznia 2010 r. Wówczas stwierdzono kliniczną progresję choroby, potwierdzoną 1 lutego 2010 r. w badaniu RTG klatki piersiowej — odnotowano płyn w lewej jamie opłucnowej sięgający do VIII lewego

żebra, przy utrzymującej się całkowitej regresji zmian w wątrobie wykazywanej w badaniu USG. Zakończono leczenie trastuzumabem, które prowadzono przez 51 tygodni, do czasu progresji choroby (11,7 miesiąca).

W lutym 2010 r. pacjentkę zakwalifikowano do leczenia lapatynibem z kapecytabiną w ramach programu terapeutycznego (dawki należne leków: lapatynib 1250 mg/dobę przez 21 dni, kapecytabina 2000 mg/m<sup>2</sup>/dobę przez 14 dni, w rytmie 3-tygodniowym). Po 3 cyklach leczenia skojarzonego stwierdzono częściową regresję płynu w jamie opłucnowej lewej (odpowiedź nie-CR/nie-PD wg RECIST), nie wykazano zmian ogniskowych w wątrobie. Kontynuowano leczenie. Dotychczas podano 12 cykli skojarzonego leczenia lapatynibem z kapecytabiną z dobrą tolerancją, bez redukcji dawek. Podczas stosowanego leczenia okresowo utrzymywała się zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej i dehydrogenazy mleczanowej oraz podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej — bez znaczenia klinicznego, niewpływające na rytm leczenia.

Dotychczas obserwuje się kliniczną dobrą odpowiedź na leczenie — według klasyfikacji RECIST częściowa odpowiedź (PR, *partial response*) — znajdującą odzwierciedlenie w badaniach obrazowych: RTG klatki piersiowej [niekompletna odpowiedź (nie-CR/nie-PD)] i badaniach USG jamy brzusznej (utrzymująca się całkowita regresja zmian), trwającą 47 tygodni (10,8 miesiąca). Chora kontynuuje leczenie lapatynibem z kapecytabiną.

## Podsumowanie

1. Zaprezentowano typowy przypadek przebiegu choroby u pacjentki z rozsianym rakiem piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2. Zastosowano terapię celowaną w połączeniu z chemioterapią: w pierwszym rzucie leczenia trastuzumab z taksoidem, następnie w drugim rzucie leczenia — lapatynib z kapecytabiną. Tolerancja obu rzutów leczenia, łącznie z kardiologiczną, była dobra.
2. Łączny czas leczenia choroby uogólnionej wynosi 98 tygodni. W pierwszym rzucie leczenia uzyskano całkowitą odpowiedź trwającą 51 tygodni (11,7 miesiąca).
3. W drugim rzucie leczenia uzyskano natomiast dotychczas 47-tygodniowy czas trwania częściowej odpowiedzi na leczenie (10,8 miesiąca).
4. Obecnie chora kontynuuje leczenie drugiego rzutu ze względu na uzyskanie częściowej odpowiedzi na stosowaną terapię lapatynibem z kapecytabiną.
5. Uzyskane czasy trwania odpowiedzi na leczenie choroby uogólnionej w pierwszym jak i drugim rzucie terapii uzyskane u opisaney chorej są zgodne z doniesieniami literaturowymi, omówionymi w pracy „Lapatynib w leczeniu chorych na raka piersi” pana prof. dr hab. med. Tadeusza Pieńkowskiego.