

Tomasz Koziński, Iwona Głogowska

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

Typowy przebieg leczenia u chorej na pierwotnie uogólnionego, HER2 zależnego raka piersi

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. A: A25–A26

Chora w wieku 56 lat zgłosiła się w październiku 2008 r. do Poradni Onkologicznej Centrum Onkologii w Warszawie z powodu guza prawej piersi, który obserwowano od kilku miesięcy. Nie zgłaszała innych istotnych dolegliwości. Dotychczas nie leczyła się przewlekłe, nie przyjmowała na stałe żadnych leków. Nie miesiączkowała od około 5 lat.

Stan sprawności chorej był dobry, oceniono go jako 1 według klasyfikacji *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). W kwadrancie górnym zewnętrznym prawej piersi stwierdzono twarde guz o wymiarach 4 × 5 cm. Skóra nad guzem była zaciągnięta i nacieczona. Ponadto w badaniu palpacyjnym stwierdzono obecność twardego, słabo ruchomego węzła chłonnego o średnicy około 1,5 cm w dole pachowym prawym oraz odnotowano twarde, słabo ruchomy pakiet węzłowy o wymiarach 2 × 2 cm w okolicy nadobojczykowej prawej. W wykonanej biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej potwierdzono w nim obecność komórek raka. W mammografii uwidoczniło się w piersi prawej spikularną zmianę o średnicy 50 mm z mikrozwapieniami. Zmianę tę przyporządkowano według systemu *Breast Imaging-Reporting and Data System* (BIRADS) do kategorii 5. Za pomocą badania histopatologicznego materiału z biopsji gruboigłowej guza piersi stwierdzono inwazyjnego raka piersi — receptory ER 0%, PgR 0%, HER2 (+++).

W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej stwierdzono w wątrobie obecność dwóch ognisk o morfologii odpowiadającej przerzutom, z największym obszarem o średnicy 45 mm. W toku diagnostyki wstęp-

nej ustalono kliniczne zaawansowanie raka piersi prawej na T4N3M1 (*meta ad hepar*).

Ze względu na rozpoznanie i zaawansowanie kliniczne rozpoczęto paliatywną chemioterapię według programu AT (doksorubicyna 50 mg/m², docetaksel 75 mg/m² co 21 dni), stosując pierwotną profilaktykę neutropenii czynnikami wzrostu dla granulocytów. Pacjencie wszczepiono port naczyniowy.

Po 6 kursach leczenia obserwowano znaczną regresję guza prawej piersi oraz w badaniu USG jamy brzusznej zmniejszenie wymiarów zmian przerzutowych w wątrobie, spełniające kryteria częściowej odpowiedzi (PR, *partial response*) według klasyfikacji *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST). Tolerancja subiektywna i hematologiczna chemioterapii była bardzo dobra. Leczenie kontynuowano do 9 cykli AT, czyli do osiągnięcia maksymalnej dawki kumulacyjnej doksorubicyny (450 mg/m²).

Chemioterapię paliatywną pierwszego rzutu zakończono planowo w maju 2009 r. Średnica guza piersi prawej uległa zmniejszeniu do około 3 cm. Węzły chłonne pachowe i nadobojczykowe nie były wyczuwalne w badaniu palpacyjnym. W USG jamy brzusznej uwidoczniła się tylko jedna zmiana o wielkości 29 × 19 mm. W tomografii komputerowej jamy brzusznej poza tym stwierdzono jeszcze dwa ogniska o średnicy 8 mm i 9 mm.

W czerwcu i lipcu 2009 r. przeprowadzono paliatywną radioterapię techniką modulacji intensywności dawki (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*) na obszar guza i węzłów chłonnych fotonami X 6MeV do dawki 5000 cGy/G w 25 frakcjach w czasie 5 tygodni z bolusem

Adres do korespondencji: Tomasz Koziński
 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: tomekkoziński@gmail.com

na skórę piersi prawej elektronami 15 MeV do dawki 1000 cGy/90% w 5 frakcjach w ciągu 1 tygodnia. Chora dobrze tolerowała leczenie. Uzyskano dalszą regresję guza piersi.

W sierpniu 2009 r. z powodu progresji choroby w wątrobie pacjentka rozpoczęła leczenie drugiego rzutu — w ramach programu terapeutycznego otrzymała trastuzumab (dawka nasycająca 4 mg/kg mc., podtrzymujące 2 mg/kg mc. dożylnie co 7 dni) w skojarzeniu z winorelbina (30 mg/m² dożylnie co 7 dni). W wykonanym po trzech miesiącach leczenia, w listopadzie 2009 r., USG jamy brzusznej stwierdzono całkowitą remisję zmian przerzutowych w wątrobie. W badaniu palpacyjnym stwierdzono całkowitą remisję zmian w prawej piersi. Po 3 miesiącach leczenia uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie według klasyfikacji RECIST — całkowita remisja (CR, *complete response*). W trakcie leczenia nie odnotowano istotnego zmniejszenia wartości frakcji wyrzutowej lewej komory serca ani objawowej niewydolności krążenia. Z powodu neutropenii drugiego stopnia według klasyfikacji *World Health Organization* (WHO) czterokrotnie odraczano terminy podania kolejnych kursów winorelbiny, zredukowano jej dawkę do 70% dawki początkowej. Trastuzumab podawano zgodnie z rytmem bez przerw i w dawkach należnych.

Leczenie drugiego rzutu zakończono po 8 miesiącach terapii w kwietniu 2010 r. z powodu progresji choroby w wątrobie stwierdzonej w badaniu USG jamy brzusznej (3 zmiany o charakterze przerzutowym — największa o wymiarach 39 × 25 mm).

W maju 2010 r. chorą zakwalifikowano do trzeciego rzutu leczenia skojarzonego lapatynibem z kapecytabiną. W oczekiwaniu na zakończenie formalności związanych z uczestnictwem w programie terapeutycznym rozpoczęto monoterapię kapecytabiną w dawce 2000 mg/m² doustnie w dwóch dawkach podzielonych od 1. do 14. dnia cyklu co 21 dni. W lipcu 2010 r. chora rozpoczęła przyjmowanie lapatynibu zgodnie z programem terapeutycznym doustnie w dawce 1250 mg dziennie w jednej dawce w rytmie ciągłym z kapecytabiną dawkowaną jak wyżej. Po pierwszym kursie chemioterapii skojarzonej wystąpił zespół „ręka–stopa” pierwszego stopnia według klasyfikacji WHO na dłoniach i trzeciego stopnia na stopach. Zlecono maść cholesterolową na dłonie i stopy, a następnie po ustąpieniu objawów toksyczności do stopnia pierwszego wznowiono leczenie, redukując dawkę kapecytabiny do 75% należnej. Dawkowanie lapatynibu pozostało bez zmian. Dalsze leczenie ze zredukowaną dawką kapecytabiny chora tolerowała dobrze. Po 9 tygodniach terapii w kontrolnym badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono częściową remisję zmian przerzutowych w wątrobie według klasyfikacji RECIST (PR). W październiku 2010 r.

wystąpiła róża prawego ramienia — zastosowano doustnie ampicylinę z kwasem klawulonowym oraz frakcjonowaną heparynę. Spowodowało to przerwę w leczeniu trwającą 7 dni. W listopadzie 2010 r., po 5 kursach leczenia skojarzonego lapatynibem z kapecytabiną, w kolejnym kontrolnym badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono progresję choroby pod postacią nowych ognisk przerzutowych w wątrobie oraz znacznego wzrostu zmian wcześniej obserwowanych, nadal bez cech istotnego uszkodzenia wątroby w badaniach biochemicznych.

W grudniu 2010 r., ze względu na bardzo dobry stan ogólny chorej, stopień sprawności oceniony jako 1 według ECOG oraz dobrą tolerancję i odpowiedź na dotychczasowe leczenie, zdecydowano o zaproponowaniu pacjentce chemioterapii paliatywnej czwartego rzutu gemcytabiną w dawce 1000 mg/m² podawaną w dniach 1., 8. i 14. co 28 dni. Pacjentka rozpoczęła leczenie z dobrą tolerancją subiektywną oraz hematologiczną. Kontynuuje je do chwili obecnej (styczeń 2011 r.).

Podsumowanie

1. Chora w wieku 56 lat z zaawansowanym rakiem piersi prawej, potwierdzonym histopatologicznie, z pierwotnym zaawansowaniem klinicznym w stopniu IV, z rozsiewem do wątroby, bez obciążeń internistycznych zgłosiła się do leczenia w październiku 2008 r. Stan receptorowy w komórkach raka oceniono jako: ER 0%, PGR 0%, HER2 (+++).
2. W pierwszym rzucie leczenia systemowego pacjentka otrzymała 9 kursów chemioterapii paliatywnej według schematu AT, z dobrą tolerancją i częściową remisją zmian, utrzymującą się 10 miesięcy. Dodatkowo przeprowadzono paliatywną radioterapię w dawkach radykalnych na obszar guza piersi.
3. Podczas leczenia paliatywnego drugiego rzutu trastuzumabem z winorelbina uzyskano najlepszą odpowiedź: całkowitą remisję zmian przy dobrej tolerancji leczenia. Czas trwania odpowiedzi wyniósł 5 miesięcy, a czas do progresji 8 miesięcy.
4. W trzecim rzucie leczenia — lapatynibem z kapecytabiną — obserwowano dość dobrą tolerancję z akceptowalnymi, typowymi dla kapecytabiny objawami toksyczności oraz dobrą odpowiedź przez 5 miesięcy.
5. Dzięki leczeniu systemowemu z zastosowaniem leków celowanych i cytostatyków osiągnięto trwającą ponad 2 lata kontrolę choroby nowotworowej przy dobrej tolerancji subiektywnej i obiektywnej. Stan ogólny chorej nie uległ pogorszeniu i umożliwia rozważenie dalszego leczenia przyczynowego.