

Beata Kaleta, Elżbieta Nowara, Izolda Mrochen-Domin

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

## Wielomiesięczna regresja zmian nowotworowych umożliwiająca pełną aktywność zawodową u chorej na raka piersi w stadium rozsiewu, u której prowadzono leczenie anty-HER2

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. A: A27–A29

Chora w wieku 51 lat zgłosiła się do Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, w grudniu 2001 r. z powodu podejrzenia nowotworu piersi prawej, które ustalono na podstawie mammografii (zmiana nie była badalna fizykalnie). Po przeprowadzonej diagnostyce w dniu 13 lutego 2002 r. usunięto guza prawej piersi metodą ROLL (*radio-guided occult lesion localization*), a po uzyskaniu wyniku doraźnego badania histopatologicznego potwierdzającego złośliwy charakter zmiany poszerzono zabieg, docinając marginesy, oraz w sposób typowy usunięto zawartość prawego dołu pachowego.

Wynik badania histopatologicznego potwierdził obecność guza nowotworowego o średnicy 1 cm (rak przewodowy naciekający, II stopień wg klasyfikacji Blooma). W 11 usuniętych węzłach chłonnych pachy prawej nie stwierdzono przerzutów. Wynik badania immunohistochemicznego wykluczył obecność receptorów steroidowych (ER–, PR–). Nie wykonano wówczas oznaczenia ekspresji receptora HER2. Ustalono ostateczne rozpoznanie — pT1pN0 M0. Jako leczenie uzupełniające zastosowano radioterapię; chora otrzymała dawkę 50 Gy na obszar piersi prawej oraz *boost* 10 Gy na okolicę blizny.

We wrześniu 2003 r. stwierdzono wznowę miejscową — guzek w okolicy blizny pooperacyjnej w linii pachowej prawej. W dniu 15 października 2003 r. usunięto zmianę. W wykonanym badaniu histopatologicznym potwierdzono obecność utkania nowotworowego. Oznaczono wówczas również receptor HER2 — stwierdzono jego nadmierną ekspresję (HER2+ + + w badaniu immunohistochemicznym). Po zabiegu operacyjnym od 2 kwietnia 2004 r. do 30 września 2004 r. chora otrzymała 6 cykli chemioterapii według schematu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl). Następnie przeprowadzono radioterapię na okolicę wznowy — podano 45 Gy w 18 frakcjach elektronami 15 MeV.

Pacjentkę objęto obserwacją do 18 kwietnia 2005 r., wówczas w badaniu mammograficznym stwierdzono kolejną wznowę miejscową w polu napromienianym. Po potwierdzeniu nowotworowego charakteru zmiany (biopsja cienkoigłowa) w dniu 11 maja 2005 r. wykonano amputację prawej piersi. W badaniu histopatologicznym stwierdzono guz o średnicy 1,5 cm, *Ca infiltrans*, kanceryzację przewodów, zmiany wsteczne po chemioterapii. W kolejnym etapie postępowania w okresie od 20 czerwca 2005 r. do 25 listopada 2005 r. chora otrzymała 6 cykli chemioterapii według schematu FAC (fluorouracyl,

Adres do korespondencji: Beata Kaleta

Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44–101 Gliwice

Tel.: +48 (32) 278 86 66, +48 (32) 278 87 77 (centrala), faks: +48 (32) 278 87 17

e-mail: ata19@o2.pl

dokсорubicyna, cyklofosfamid). Nie wdrożono leczenia trastuzumabem ze względu na brak możliwości refundacji leczenia w takiej sytuacji klinicznej.

Chorą objęto obserwacją. Wykonywane wówczas badania obrazowe nie wykazywały cech rozsiewu procesu nowotworowego.

Od początku maja 2008 r. nastąpiło pogorszenie stanu pacjentki, szybko narastająca duszność wysiłkowa, a następnie spoczynkowa. Chora zgłosiła się do Szpitala Miejskiego w Gliwicach, gdzie w dniu 7 czerwca 2008 r. wykonano punkcję lewej jamy opłucnowej i ewakuowano 1900 ml płynu.

W wykonanych 10 czerwca 2008 r. badaniach obrazowych tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej i jamy brzusznej wykazano przerzuty w płucach w postaci zmian podopłucnowych oraz śródmiąższowych o wymiarach do 1,1 cm, ponadto przerzutowo zmienione węzły chłonne śródpiersia o wymiarach do 2,5 cm, płyn w lewej jamie opłucnowej, dwa ogniska przerzutowe w wątrobie o średnicy 2,7 cm oraz 1,2 cm. Po przyjęciu do Centrum Onkologii w Gliwicach w dniu 25 czerwca 2008 r. wykonano kolejną punkcję lewej jamy opłucnowej, ewakuowano 3150 ml płynu. W dniu 26 czerwca 2008 r. rozpoczęto leczenie skojarzone z zastosowaniem trastuzumabu i chemioterapii według schematu NF1 (winorelbina, fluorouracyl). Chorej zaproponowano chemioterapię z wykorzystaniem taksoidów, jednak ze względu na nadwrażliwość na wiele leków oraz na przeżyty wstrząs polekowy, nie wyraziła ona zgody na taką terapię. Pacjentka z zawodu była lekarzem i wybór metody terapii uzależniła od możliwości prowadzenia aktywnego życia zawodowego. Po podaniu pierwszej dawki trastuzumabu i wchłonięciu się winorelbiny chora zgłosiła dreszcze, bóle w klatce piersiowej, odnotowano także wzrost temperatury. Objawy te ustąpiły po zastosowaniu hydrokortyzonu. Odstąpiono jednak od podania 5-fluorouracylu.

Z obawy przed kolejną reakcją uczuleniową chora wyraziła zgodę na leczenie jedynie winorelbina w postaci doustnej oraz kontynuację terapii trastuzumabem, który podawano ze zintensyfikowaną premedykacją (metylprednizolon, clemastyna) w rytmie 7-dniowym, zgodnie z wytycznymi programu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Do 10 października 2008 r. pacjentka otrzymała 6 cykli winorelbiny i 15 podań trastuzumabu. W czasie leczenia ustąpiła duszność, poprawiła się sprawność ogólna chorej, co pozwoliło jej we wrześniu 2008 r. na powrót do pracy zawodowej w charakterze lekarza internisty. W wykonanych 16 października 2008 r. badaniach CT wykazano jednak progresję przerzutów w płucach, czyli zwiększenie wymiarów zmian o 40%, oraz zmian w kośćcu — o 60%. Zdecydowano o zakończeniu prowadzonej terapii.

Do czasu wdrożenia kolejnej linii leczenia stan chorej pogarszał się, nasiliła się duszność, pojawił się męczący

kaszel. Dodatkowo stwierdzono objawy infekcji dróg oddechowych. Zastosowano antybiotykoterapię, uzyskując ustąpienie cech infekcji. Po uzyskaniu zgody NFZ na terapię niestandardową w dniu 11 grudnia 2008 r. rozpoczęto leczenie lapatynibem w dawce 1250 mg dziennie w rytmie ciągłym oraz kapecytabiną w dawce 2000 mg/m<sup>2</sup> na dobę przez 14 dni w 2 dawkach w rytmie co 21 dni. Od 23 października 2008 r. chora regularnie otrzymywała bifosfoniany (kwas pamidronowy). Do 28 kwietnia 2010 r. pacjentka otrzymała 18 cykli leczenia skojarzonego lapatynibem z kapecytabiną. Tolerancja leczenia była średnia, występowały powikłania w postaci zapalenia śluzówek jamy ustnej, biegunki, erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa, osłabienie, które nasilały się podczas przyjmowania kapecytabiny i były powodem redukcji dawki leku (do 1500 mg/m<sup>2</sup> w 2 dawkach podzielonych przez 14 dni) oraz wydłużenia rytmu leczenia do co 28 dni. Nie zredukowano natomiast dawki lapatynibu, pozostała ona stała przez cały okres leczenia (1250 mg na dobę).

W pierwszej ocenie w badaniu CT przeprowadzonym 20 lutego 2009 r. wykazano częściową regresję zmian w płucach i w śródpiersiu, całkowitą regresję płynu w jamie opłucnowej, przebudowę osteosklerotyczną zmiany przerzutowej w mostku oraz stabilizację przerzutów w wątrobie. Utrzymującą się odpowiedź na leczenie potwierdzały regularnie wykonywane badania CT. Chora zgłaszała wyraźną poprawę stanu ogólnego i ustąpienie dolegliwości związanych z zajęciem układu oddechowego. Mimo działań niepożądanych przez cały 18-miesięczny okres leczenia lapatynibem i kapecytabiną chora kontynuowała pracę zawodową jako lekarz internista. W regularnie wykonywanych badaniach ultrasonokardiograficznych (UKG) nie wykazywano cech uszkodzenia mięśnia sercowego.

W maju 2010 r. w badaniu CT klatki piersiowej oraz w scyntygrafii kośćca wykazano progresję choroby — wzrost liczby przerzutów do kości, wzrost liczby i wielkości przerzutów w płucach. Chorej zaproponowano kolejną linię leczenia z zastosowaniem cisplatyny lub taksoidów, jednak nie wyraziła ona zgody na dalsze leczenie systemowe. Pacjentkę objęto obserwacją. Trzy miesiące później w wykonanym 17 sierpnia 2010 r. z powodu objawów neurologicznych (zawroty głowy i zaburzenia równowagi) badaniu CT mózgu ujawniono obecność przerzutów w prawym płacie czołowym i w moście. Rozpoczęto napromienianie paliatywne na obszar mózgowia, którego chora nie ukończyła ze względu na dalsze szybkie pogarszanie się stanu ogólnego, pomimo prowadzonego leczenia przeciwozbrękowego. W dniu 25 września 2010 r. chora zmarła.

## Podsumowanie

1. Chora z nowotworem w pierwszym stopniu zaawansowania klinicznego, z niekorzystnymi czynnikami

histoprogностycznymi, przeżyła niemal 10 lat. Wznowę miejscową stwierdzono w drugim roku obserwacji, natomiast od momentu uogólnienia procesu nowotworowego, po zastosowaniu leczenia anty-HER2 u pacjentki uzyskano 27-miesięczne przeżycie.

2. W okresie trwającego 18 miesięcy leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną uzyskano utrzymu-

jącą się częściową regresję zmian w płucach i śródpiersiu, całkowitą regresję płynu w jamie opłucnowej oraz stabilizację przerzutów w wątrobie. Obserwowano wyraźną poprawę stanu ogólnego i ustąpienie dolegliwości związanych z zajęciem układu oddechowego.

3. Przez cały 18-miesięczny okres leczenia lapatynibem i kapecytabiną pacjentka kontynuowała pracę zawodową.