

Aktywność rybocyklibu i hormonoterapii u chorych na zaawansowanego, luminalnego HER2-ujemnego raka piersi w praktyce klinicznej — opisy przypadków

Streszczenie

Selektywne inhibitory kinaz zależnych od cyklin CDK4 i CDK 6 (iCDK4/6, *cyclin-dependent kinase inhibitors*) — palbocyklib, rybocyklib i abemacyklib — stanowią nową grupę leków zmniejszających proliferację przez zahamowanie przejścia komórek w cyklu komórkowym z fazy G1 do S. Leki te są obecnie standardem postępowania u chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych (ER, *estrogen receptor*) i progesteronowych (PR, *progesterone receptor*) bez nadekspresji receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor type 2*) w skojarzeniu z jednym z inhibitorów aromatazy lub fulwestrantem w pierwszej linii leczenia lub po niepowodzeniu wcześniejszej hormonoterapii.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono opisy przypadków chorych na raka piersi leczonych rybocyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią w ramach programu rozszerzonego dostępu (MAP, *managed access program*).

Słowa kluczowe: rak piersi; hormonozależność; cecha HER2-/-; hormonoterapia; inhibitory CDK4/6; rybocyklib

Wprowadzenie

Rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet [1]. W 2016 roku stwierdzono ponad 18 tysięcy nowych zachorowań i około 7000 zgonów z powodu raka piersi [1]. Wśród raków naciekających około 75% wykazuje ekspresję receptorów dla hormonów steroidowych (ER i PR) oraz nieobecność nadekspresji HER2. Rokowanie chorych na raka piersi i wybór leczenia uzależniony jest od wielu czynników (między innymi — stopnia zaawansowania, objawów związanych z chorobą, podtypu biologicznego, stanu ogólnego i menopauzalnego, obecności chorób współistniejących, dostępności i kosztów terapii oraz preferencji chorych) [2].

U chorych na raka piersi w stadium uogólnienia choroby leczenie ma charakter paliatywny, ale u części z nich udaje się uzyskać wieloletnie przeżycie. Od lat w grupie chorych na raka hormonozależnego i z cechą HER2-/- leczeniem z wyboru pozostaje hormonoterapia. Wskazaniem do chemioterapii jest szybka progresja choroby i stanowiące bezpośrednie zagrożenie życia masywne zajęcie narządów miękkich (tzw. *visceral crisis*) [3]. Wprowadzenie selektywnych iCDK w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w pierwszej linii leczenia lub po niepowodzeniu wcześniejszej hormonoterapii, u chorych na miejscowo zaawansowanego

lub uogólnionego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych i cechą HER2-/- wpłynęło na dalszą poprawę wskaźników przeżycia i jest obecnie standardem postępowania [4, 5].

W niniejszym opracowaniu przedstawiono opisy przypadków chorych na raka piersi leczonych rybocyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią w ramach programu rozszerzonego dostępu (MAP, *managed access program*).

Przypadek 1

Ewa Chmielowska, Monika Olejniczak

Specjalistyczny Szpital Onkologiczny NU-MED, ul. Jana Pawła 35, 97-200 Tomaszów Mazowiecki

W grudniu 2006 roku u 50-letniej kobiety po menopauzie ustalono rozpoznanie raka prawej piersi. Leczenie rozpoczęto od radykalnej amputacji. W badaniu patomorfologicznym stwierdzono nowotwór z ekspresją ER i PR (odpowiednio w 80% i 90% komórek) bez ekspresji HER2 i w stopniu zaawansowania pT2N1M0. Nie określono wskaźnika proliferacji Ki-67. W leczeniu uzupełniającym zastosowano 6 cykli chemioterapii według schematu FAC (doksorubicyna, fluorouracyl, cyklofosfamid) oraz następnie przez 6 lat sekwencyjną hormonoterapię tamoksyfenem i anastrozolem. Nie

zastosowano radioterapii uzupełniającej. W czerwcu 2016 roku (10 lat po pierwotnym zachorowaniu) chora zgłosiła się z powodu postępującego zmniejszenia masy ciała i duszności. W badaniu przedmiotowym stan ogólny chorej — oceniony według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) — był dobry (ECOG 1). Poza obrzękiem limfatycznym prawej kończyny górnej związanej z przebytym leczeniem miejscowym stwierdzono stłumienie szmeru płuczkowego do kąta łopatki po stronie prawej. W badaniu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej stwierdzono guz prawego płuca 21 × 13 × 12 mm i płyn w prawej jamie opłucnej. Ponadto stwierdzono wzrost stężenia markerów nowotworowych (Ca 15.3 — 520 j./ml i Ca 125 — 131 j./ml). Na podstawie cytologicznego badania materiału uzyskanego podczas biopsji transtorakalnej potwierdzono rozsiew raka piersi o fenotypie luminalnym B (ER — 100%, PR — 80%, HER2 — 0, Ki-67 — 15%). W pierwszej linii leczenia chora otrzymała tamoksyfen w dawce 20 mg na dobę. Po ustaleniu podejrzenia obecności ognisk przerzutowych w kościach na podstawie scyntygrafii (w tym — rozległy ubytek osteolityczny w obrębie mostka) do leczenia dołączono kwas zoledronowy. Leczenie tamoksyfenem i kwasem zoledronowym kontynuowano do maja 2017 roku i zakończono z powodu masywnej oraz objawowej progresji w układzie kostnym i płucach. Od grudnia 2017 roku chora była leczona w Specjalistycznym Szpitalu Onkologicznym NU-MED w Tomaszowie Mazowieckim. Stan ogólny chorej był średni (ECOG 2) — chora była osłabiona, zgłaszała skargi na ból i ograniczenie poruszania się. W morfologii krwi stwierdzono niedokrwistość i małopłytkowość. W ramach diagnostyki wykonano trepanobiopsję szpiku i w badaniu histopatologicznym stwierdzono nacieki raka gruczołowego, który stanowił 95% biopatu. Komórki raka zachowały ekspresję receptorów hormonalnych. Wobec niejednoznacznego wyniku scyntygrafii układu kostnego wykonano badanie pozytonowej tomografii emisyjnej w fuzji z TK (PET-KT, *positron emission tomography/computed tomography*), które poza ogniskami przerzutowymi w układzie kostnym [SUV 8 (*standardized uptake value*; wystandaryzowany wychwyty znacznika)] wykazało nacieki opłucnej prawej (SUV 17,0). W kolejnej linii leczenia chora otrzymała fulwestrant w dawce 500 mg domięśniowo (początkowo — pierwsze 3 podania co 2 tygodnie, następnie — co 4 tygodnie). Leczenie fulwestrantem nie spowodowało ustąpienia objawów związanych z wyparciem szpiku kostnego. Chora nadal z powodu objawowej niedokrwistości wymagała przetoczeń masy erytrocytarnej, a w badaniu morfologii krwi utrzymywała się małopłytkowość 1. stopnia według CTC-AE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*; powszechnie kryteria terminologiczne zdarzeń niepożądanych). Modyfikacja leczenia przeciwbólowego, zastosowanie opioidów oraz radioterapii na obszar kości biodrowej prawej wpłynęło na zmniejszenie

bólu i poprawę w zakresie poruszania. W kontrolnym badaniu PET-KT stwierdzono progresję zmian w prawej opłucnej (SUV 25,3). W maju 2018 roku do fulwestrantu dołączono rybocyklib (program rozszerzonego dostępu) doustnie w dawce 600 mg na dobę w schemacie 21 dni leczenia z 7-dniową przerwą. Początkowo chora dwukrotnie wymagała odroczeń podania kolejnej dawki rybocyklibu z uwagi na leukopenię i neutropenię. Po pierwszym cyklu leczenia uzyskano poprawę stanu ogólnego chorej i tolerancji wysiłku, chora nie wymagała przetaczania masy erytrocytarnej oraz stosowania opioidów. Chora kontynuuje leczenie, obecnie jest w trakcie 20. cyklu leczenia rybocyklibem z fulwestrantem, wróciła do pracy. W kontrolnym badaniu PET-KT — wykonanym 3 miesiące od włączenia rybocyklibu — stwierdzono znaczną regresję zmian jednak bez zmniejszenia nacieków raka w szpiku. Obecnie chora wobec ewidentnej poprawy stanu ogólnego i ustąpienia objawów choroby nie wyraża zgody na kolejne badanie szpiku.

Przebieg leczenia wskazuje, że w drugiej linii leczenia skojarzenie hormonoterapii z iCDK4/6 jest skuteczniejsze niż wyłączna hormonoterapia. Zajęcie szpiku kostnego nie stanowi przeszkody do stosowania iCDK4/6 — w opisanym przypadku nie wiązało się z nasileniem powikłań.

Adres do korespondencji: dr n. med. Ewa Chmielowska;
ewa.chmielowska@nu-med.pl

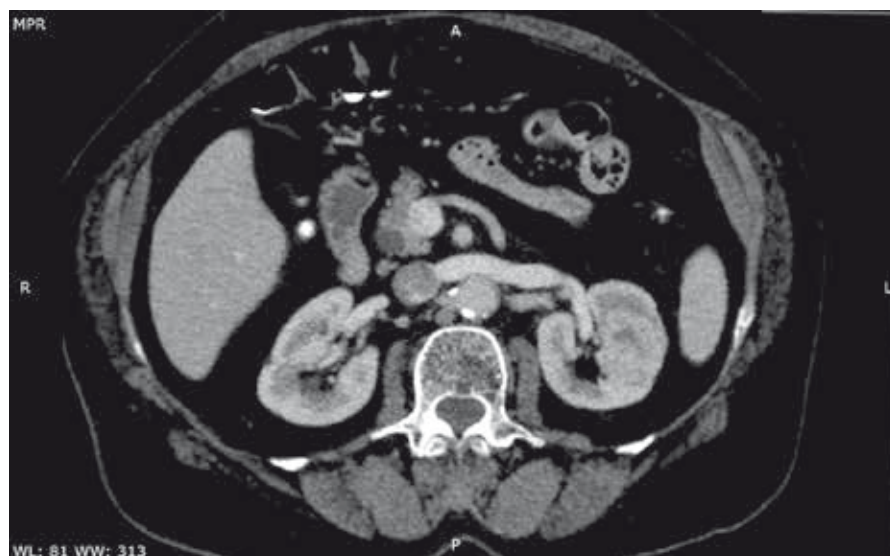
Przypadek 2

**Katarzyna Kulig-Gołębiowska¹,
Katarzyna Walkiewicz¹, Angelika Copija^{1,2},
Ewa Nowakowska-Zajdel^{1,2}**

¹Oddział Onkologii Klinicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 4 w Bytomiu

²Katedra Profilaktyki Chorób Metabolicznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

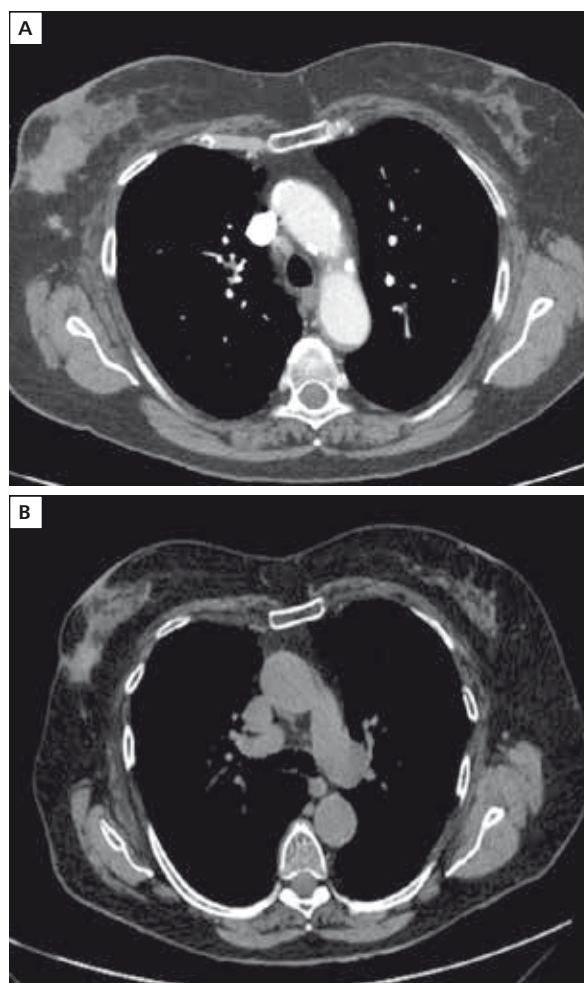
W maju 2018 roku 72-letnia chora zgłosiła się do ginekologa z powodu spoistego guza wyczuwalnego w prawej piersi. W badaniu ultrasonograficznym (USG) stwierdzono zmianę ogniskową w piersi prawej o wymiarach 35 × 26 × 27 mm oraz powiększone węzły chłonne w okolicy międzypiersiowej, podobojczykowej prawej i w prawym dole pachowym. W związku z podejrzeniem choroby nowotworowej wykonano biopsję aspiracyjną gruboigłową (BAG) guza piersi i biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC) powiększonych węzłów chłonnych prawego dołu pachowego i prawej okolicy podobojczykowej. W badaniu histologicznym i cytologicznym stwierdzono inwazyjnego raka przewodowego piersi o podtypie luminalnym A (ER 90% komórek, PR 30% komórek, HER2/-/, pośredni stopień zróżnicowania G2 i Ki-67 10%). W BAC potwierdzono obecność komórek nowotworowych w węzłach chłonnych prawej okolicy



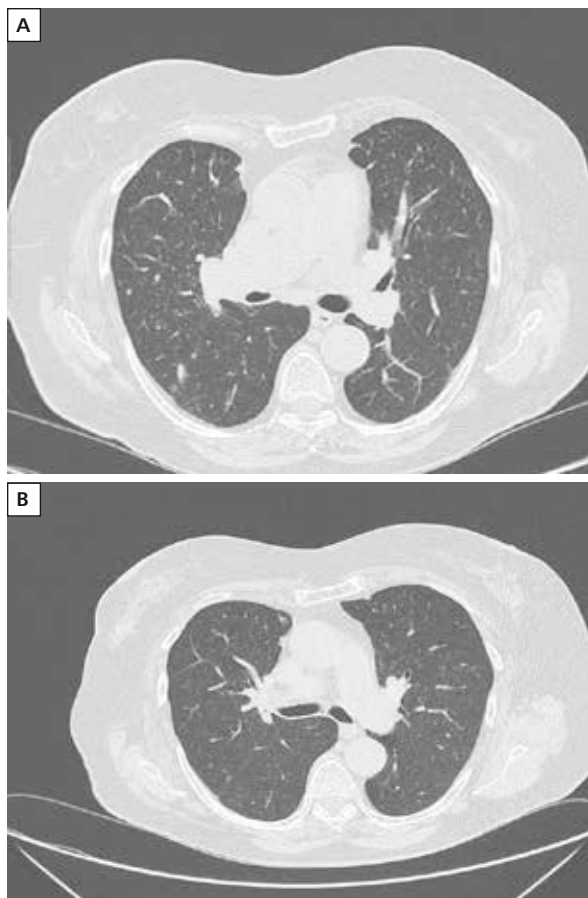
Rycina 1. Obraz tomografii komputerowej jamy brzusznej ze stycznia 2019 roku — guz lewej nerki o średnicy około 38 mm

podobojczykowej i pachowej. Diagnostykę poszerzono o badania obrazowe klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej z kontrastem, w których stwierdzono przerzuty odległe w opłucnej ściennej, przeponowej i szczelinie międzypłatowej prawego płuca. W wyniku przeprowadzonej diagnostyki ustalono IV stopień zaawansowania klinicznego raka piersi — cT4N3M1 — według klasyfikacji TNM 8 (*tumour, node, metastasis* — guz, węzeł chłonny, przerzuty) (cT4N3M1). Ponadto w badaniu TK jamy brzusznej stwierdzono guz lewej nerki o średnicy około 38 mm i radiologicznych cechach typowych dla raka nerkowokomórkowego (ryc. 1). W oczekiwaniu na konsultację urologiczną w celu określenia wskazań i możliwości radykalnego zabiegu operacyjnego chorą zakwalifikowano do leczenia systemowego. Stan ogólny chorej był dobry (ECOG 1). W 2016 roku chora przeżyła ostry zespół wieńcowy i pozostawała pod kontrolą internistyczną z powodu choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego, nadciśnienia tętniczego i napadowego migotania przedsionków oraz była leczona operacyjnie z powodu choroby wrzodowej żołądka i kamicy pęcherzyka żółciowego. Z uwagi na stopień zaawansowania raka piersi i podtyp biologiczny nowotworu od listopada 2018 roku rozpoczęto leczenie rybocyklibem w ramach MAP, w dawce standardowej 600 mg/dobę przez 21 dni, w cyklach co 28 dni w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg/dobę przyjmowanym w sposób ciągły. Tryb kwalifikacji i monitorowanie oparto na wytycznych towarzystw naukowych i informacjach zawartych w charakterystyce produktu leczniczego.

W ocenie po 3 miesiącach leczenia stwierdzono regresję wielkości guza prawej piersi [częściowa odpowiedź kliniczna wg kryteriów RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*)]. W międzyczasie



Rycina 2. Obraz tomografii komputerowej klatki piersiowej — regresja guza prawej piersi (A. styczeń 2019 r., B. sierpień 2019 r.)



Rycina 3. Obraz tomografii komputerowej klatki piersiowej — zmniejszenie rozsiewu drobnoguzkowego w szczelinie międzypłatowej skośnej (A. styczeń 2019 r., B. sierpień 2019 r.)

chorą zakwalifikowano do usunięcia guza lewej nerki. W okresie okołooperacyjnym na około 4 tygodnie przerwano leczenie rybocyklibem. W lutym 2019 roku przeprowadzono nefrektomię lewostronną i w badaniu patomorfologicznym potwierdzono rozpoznanie raka jasnokomórkowego nerki (stopień II wg skali Fuhrmana, guz o średnicy 2,5 cm ograniczony do nerki — pT1a). Po radykalnym leczeniu operacyjnym zalecono, zgodnie ze standardami postępowania, dalszą obserwację w poradni. Chora kontynuuje leczenie rybocyklibem w należnych dawkach (od 1 września 2019 r. w ramach programu lekowego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia).

Leczenie jest dobrze tolerowane — w okresie 11 miesięcy odraczano dwukrotnie z powodu bezobjawowych neutropenii i niedokrwistości (stopnie G3 i G2 wg CTC-AE). Ponadto, z uwagi na obniżenie stężenia klirensu kreatyniny chora jest okresowo kontrolowana w poradni nefrologicznej. W kolejnych kontrolnych badaniach obrazowych stwierdzano po wstępnej częściowej odpowiedzi klinicznej stabilizację choroby (ryc. 2 i 3). Obecnie chora nadal pozostaje w dobrym stanie spraw-

ności (ECOG 1) i bez objawów choroby nowotworowej, a dobra tolerancja leczenia pozwala chorej na kontynuację pracy zawodowej.

Adres do korespondencji: lek. Katarzyna Kulig-Gołębiowska; katarzynakulig01@gmail.com

Przypadek 3

Joanna Kufel-Grabowska¹, Thomas Kiebalo²

¹Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Katedra i Zakład Elektroradiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu;

²student Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

W grudniu 2018 roku do Poradni Onkologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii zgłosiła się 72-letnia kobieta z powodu wrzodziejącego guza piersi prawej i dolegliwości bólowych kręgosłupa narastających od wielu miesięcy. Chora wyczuła zmianę w piersi kilka lat wcześniej, ale nie wykonywała badań. Kiedy doszło do zmiany kształtu piersi, wciągnięcia brodawki sutkowej i owrzodzenia skóry, zdecydowała się zasięgnąć opinii onkologa. Poza ograniczeniem codziennych czynności życiowych wynikających z dolegliwości bólowych kręgosłupa chora była bez istotnych klinicznie objawów, w dobrym stanie ogólnym, bez obciążonego wywiadu rodzinnego oraz czynników klinicznych zwiększających ryzyko zachorowania na raka piersi, z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała. Chora od wielu lat leczona z powodu astmy oraz nadciśnienia tętniczego — leki przyjmowała regularnie, a wartości ciśnienia tętniczego utrzymywały się w zakresie normy. W wykonanych badaniach obrazowych (mammografia — MMG i USG piersi) stwierdzono nieostro ograniczoną zmianę ogniskową, hipoechogenną, ze zwapnieniami, o wymiarach około 18 × 24 mm w prawej piersi i rozległą masę węzłową w prawym dole pachowym o wymiarach 25 × 30 mm. Badanie z dużym prawdopodobieństwem sugerowało obecność raka piersi — ustalono kategorię BIRADS 5 według skali *Breast Imaging-Reporting and Data System*. W badaniu TK klatki piersiowej oraz jamy brzusznej i miednicy stwierdzono rozsiane zmiany osteolityczne w trzonach kręgów krzyżowych, lędźwiowych, kości krzyżowej, biodrowej oraz na kilku poziomach przykręgosłupowych odcinków żeber, z obecnością złamań patologicznych w Th6, i Th12. W scyntygrafii układu kostnego stwierdzono wzmożony wychwyty izotopu w kręgosłupie, obustronnie w żebrach, w mostku, w łopatkach, w prawym obojczyku, w kościach miednicy oraz w kościach czaszki. Ponadto w badaniu TK stwierdzono kilka ognisk o charakterze przerzutowym o średnicy 5–8 mm w prawym płucu oraz 4 mm w lewym płucu i na przedniej powierzchni prawej komory serca guzek średnicy 10 mm, prawdopodobnie przerzut do osierdzia oraz kilka dużych ognisk przerzutowych w wątrobie. Wy-

konano BAG guza piersi, która potwierdziła obecność raka inwazyjnego bez specjalnego typu (NST, *invasive carcinoma of no special type*) o stopniu histologicznej złośliwości G1. W wykonanych badaniach immunohistochemicznych (IHC) stwierdzono ekspresję ER w ponad 75% jąder komórek nowotworowych oraz nie wykazano ekspresji PR i HER2. Wskaźnik proliferacji Ki-67 był niski i wyniósł 2%. Określono kliniczne zaawansowanie choroby nowotworowej według klasyfikacji TNM 8 na cT₂N₂M₁. Chora chciała uniknąć chemioterapii, obawiała się toksyczności związanej z leczeniem (zwłaszcza utraty włosów). Uwzględniając zaawansowanie choroby oraz zachowaną wydolność narządów, dobry stan ogólny i wolę chorej, podjęto decyzję o zastosowaniu w pierwszej linii leczenia letrozolu w dawce 2,5 mg na dobę oraz rybocyklilu w dawce 600 mg na dobę przez 21 dni (cykle powtarzane co 28 dni). W leczeniu wspomagającym zastosowano dożylnie kwas zoledronowy w dawce 4 mg co 28 dni oraz paliatywną radioterapię na obszar bolesnych kręgów Th6 i Th12. Wstępne badania laboratoryjne i elektrokardiograficzne (EKG) z pomiarem odcinka QTcF nie wykazały istotnych klinicznie odchyleń od normy. W badaniu echokardiograficznym (ECHO) nie uwidoczniło guzka związanego z osierdziem opisanego w TK klatki piersiowej, a frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 65%. Prowadzona w trakcie pierwszych 2 cykli leczenia co 2 tygodnie kontrola morfologii krwi obwodowej, stężenia transaminaz i bilirubiny oraz długość odcinka QTcF w EKG nie wykazała istotnych klinicznie odchyleń od zakresu normy. Po około 2 miesiącach leczenia i radioterapii chora nie wymagała leczenia przeciwbólowego. Po konsultacji ortopedycznej chora przeszła wertebroplastykę kręgów odcinka piersiowego i lędźwiowego kręgosłupa. W kontrolnych badaniach USG piersi wykonanych w 4., 6. i 9. miesiącu leczenia letrozolem z rybocyklilem stwierdzono początkowo niewielką regresję wymiarów guza pierwotnego, a następnie stabilizację choroby. Podobnie w kontrolnej scytygrafii układu kostnego i TK klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej uzyskano odpowiedź w zakresie stabilizacji. Ponadto w monitorowaniu skuteczności leczenia wykorzystano ocenę stężenia markera nowotworowego Ca-15.3 (badanie co miesiąc). W kolejnych pomiarach stwierdzono zmniejszenie stężenia Ca-15.3 z wyjściowej wartości 78,8 j./ml do 51,8 j./ml w 9. miesiącu leczenia.

Adres do korespondencji: dr n. med. Joanna Kufel-Grabowska;
joannakufel@googlemail.com

Przypadek 4

Renata Duchnowska, Bartosz Szymanowski

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Chora 45-letnia, przed menopauzą, zgłosiła się do Poradni Kliniki Onkologii Wojskowego Instytutu Me-

dycznego w Warszawie z wynikiem badania materiału uzyskanego za pomocą BAG zmiany w piersi prawej. Guz w piersi prawej chora zauważyła przed rokiem, ale — mimo stopniowego powiększania się — z powodu problemów rodzinnych i lęku przed chemioterapią nie zgłosiła się do lekarza. W badaniu MMG stwierdzono guz piersi prawej o średnicy 30 mm (BIRADS 4) oraz liczne powiększone węzły chłonne pachowe po stronie guza. W badaniu patomorfologicznym stwierdzono obecność raka NST o pośrednim stopniu złośliwości histologicznej (G2) i wskaźniku proliferacji Ki-67 wynoszącym 15%. Badania IHC wykazały średnią i wysoką ekspresję ER i PR (odpowiednio — 60% i 100% komórek) oraz brak nadekspresji HER2. W badaniu cytologicznym z BAC węzłów pachowych po stronie guza stwierdzono liczne komórki nowotworowe. Chora nie miała obciążonego genetycznie wywiadu rodzinnego i chorób współistniejących, nie paliła papierosów, wskaźnik masy ciała był prawidłowy, a w wywiadzie nie było ekspozycji na skojarzoną hormonoterapię zastępczą. Chora była aktywna społecznie i zawodowo, urodziła 2 dzieci. Poza bólem w odcinku piersiowym kręgosłupa pojawiającym się podczas ćwiczeń fizycznych chora nie zgłosiła innych objawów. W badaniu TK klatki piersiowej i scytygrafii kości stwierdzono liczne, drobne zmiany w mięszu płuc i pojedynczą zmianę w odcinku piersiowym kręgosłupa (Th10) — zmiany były podejrzane o charakter przerzutowy. Uogólnienie procesu do płuc i Th10 potwierdzono w badaniu PET-KT). Wyniki wykonanych badań dodatkowych (morfologia krwi, parametry funkcji wątroby i nerek, stężenie wapnia, zapisy EKG i ECHO serca) nie wykazały istotnych klinicznie odchyleń od normy.

W wyniku przeprowadzonej diagnostyki ustalono rozpoznanie raka piersi o fenotypie luminalnym A w stadium uogólnienia choroby (cT₂N₁M₁). Uwzględniając fenotyp raka piersi i skąpoobjawowy przebieg choroby, po omówieniu z chorą standardów leczenia podjęto decyzję o zastosowaniu w pierwszej linii hormonoterapii w skojarzeniu z iCDK4/6. Z uwagi na stan przed menopauzą leczenie rozpoczęto od analogu hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH, *luteinizing hormone release hormone*) — zastosowano goserelinę w dawce 3,6 mg podskórnie w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (letrozol w dobowej dawce 2,5 mg). Po miesiącu przeprowadzono kastrację chirurgiczną i do letrozolu dołączono doustny rybocyklil w dobowej dawce 600 mg (3 tabletki po 200 mg) przez 21 dni (cykle powtarzane co 28 dni). Leczenie rybocyklilem zastosowano w ramach MAP. W postępowaniu objawowym zmodyfikowano leczenie przeciwbólowe — zlecono tramadol w dawce 75 mg i paracetamol w dawce 650 mg 2 razy dziennie, zastosowano dożylnie kwas zoledronowy w dawce 4 mg w odstępach co 4 tygodnie, zlecono suplementację witaminy D3 i wapnia. Przeprowadzono radioterapię na obszar Th10 — podano dawkę całkowitą 2000 cGy w 4 frakcjach po 500 cGy. Prowa-

dzona w odstępach co 14 dni w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia rybocyklibem kontrola parametrów morfologii krwi i funkcji wątroby poza bezobjawową i niewymagającą modyfikacji dawki neutropenią w zakresie 1100–1300/mm³ (2. stopień wg CTC-AE) nie wykazała odchylenia od normy. W kolejnych 2 kontrolnych badaniach EKG nie stwierdzono wydłużenia odstępu QTcF powyżej 480 ms. W wyniku zastosowanego leczenia — po około 4 tygodniach — uzyskano ustąpienie bólu kręgosłupa. W kolejnych badaniach TK klatki piersiowej i scyntygrafii kości stwierdzono stabilizację choroby według kryteriów RECIST 1.1. z tendencją do zmniejszania się guza pierwotnego w prawej piersi. Od 12 miesięcy chora kontynuuje letrozol z rybocyklibem z bardzo dobrą tolerancją leczenia, nie wymaga stosowania leków przeciwbólowych, wróciła do pracy zawodowej. W dostarczonym wyniku badania genetycznego nie stwierdzono mutacji germinacyjnej w genach *BRC1/2* w panelu podstawowym i poszerzonym o sekwencjonowanie nowej generacji (NGS, *next generation sequencing*).

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Renata Duchnowska, prof. nadzw. WIM; rdt@wp.pl; rduchnowska@wim.mil.pl

Omówienie

Przerzuty do szpiku kostnego w przebiegu nowotworów litych są wyrazem zaawansowania choroby i wskazują na złe rokowanie. W piśmiennictwie brak jest zaleceń dotyczących systemowego leczenia u chorych na raka piersi z przerzutami do szpiku kostnego (w tym — nie ma informacji dotyczących bezpieczeństwa i aktywności iCDK4/6) [6–10]. Najczęstszym symptomem „wyparcia” prawidłowego utkania hematopoetycznego szpiku przez naciek nowotworowy jest objawowa niedokrwistość i krwawienia w przebiegu małopłytkowości oraz pancytopenia [6, 7, 9]. *Chmielowska i wsp.* prezentują przypadek chorej na zaawansowanego raka piersi z cechą ER+/HER2- i pancytopenią, u której w celu potwierdzenia obecności przerzutów i oceny fenotypu raka wykonano biopsję szpiku. Wobec zachowanej ekspresji receptorów dla hormonów steroidowych w nacieku raka, uwzględniając około 10-letni czas wolny od nawrotu choroby (DFS, *disease-free survival*), w drugiej linii leczenia zastosowano fulwestrant w skojarzeniu z rybocyklibem. Typowym objawem niepożądanym związanym z leczeniem iCDK4/6 jest zmniejszenie stężenia leukocytów i granulocytów obojętnochłonnych w krwi obwodowej (rzadziej — niedokrwistość) [11–19]. W badaniu MONALEESA-3 neutropenię stwierdzono u 69,6% (w tym — stopnie 3. i 4. wg CTC-AE u 46,6% i 6,8% chorych), a leukopenię i niedokrwistość u — odpowiednio — 28,4% i 17,2% chorych [18]. W opisanym przypadku — mimo wyjściowo znacznego zajęcia szpiku kostnego przez naciek raka — nie obserwowano nasi-

lonej mielotoksyczności rybocyklibu. Uzyskano regresję zmian przerzutowych i znaczną poprawę stanu ogólnego chorej. W obecnie obowiązującym programie lekowym B.9. kryteria kwalifikacji do leczenia rybocyklibem nie uwzględniają wskaźników czynności szpiku [www.gov.pl]. Zgodnie z opracowaniem Charakterystyka Produktu Leczniczego odchylenia od normy w zakresie 1. i 2. stopnia według klasyfikacji CTC-AE nie są przeciwwskazaniem do stosowania rybocyklibu w należnych dawkach [20]. Niemniej jednak ocena skuteczności iCDK4/6 w skojarzeniu z hormonoterapią u chorych z przerzutami do szpiku wymaga dalszych badań.

Nowotwory synchroniczne stanowią około 6% (0,5–12%) nowotworów złośliwych, występują głównie u osób starszych i wykazują związek z narażeniem na dym tytoniowy i inne czynniki ryzyka kancerogenezy [21]. Najczęściej występują pod postacią dwóch lub więcej ognisk w obrębie tego samego narządu (synchroniczny rak płuca, synchroniczny rak jelita grubego), a rzadziej dotyczą dwóch lub więcej niezależnych procesów nowotworowych [21, 22]. W piśmiennictwie opisano około 30 przypadków współwystępowania pierwotnych nowotworów piersi i nerki oraz kilka przypadków przerzutów raka piersi do nerki [23–26]. W większości opisanych przypadków guz nerki stwierdzono w badaniach obrazowych wykonanych w związku z diagnostyką raka piersi. W zależności od fenotypu raka piersi w leczeniu systemowym stosowano schematy chemioterapii z udziałem antracyklin, fluoropirymidyn, leków alkilujących oraz hormonoterapię. W przypadku braku przeciwwskazań wynikających ze stanu ogólnego chorych w leczeniu guza nerki wykonano radykalną nefrektomię [23, 27, 28]. *Kulig-Golebiowska i wsp.* opisują przypadek chorej na zaawansowanego raka piersi zakwalifikowanej do leczenia rybocyklibem i inhibitorem aromatazy, u której w trakcie leczenia wykonano nefrektomię z powodu nowotworu nerki. Istniała konieczność dostosowania rytmu leczenia systemowego do możliwości wykonania radykalnego zabiegu chirurgicznego. W badaniu patomorfologicznym potwierdzono obecność raka jasnokomórkowego w stopniu zaawansowania pT1a. Jednym z kryteriów uniemożliwiających udział w programie lekowym B.9. dla palbocyklibu jest współwystępowanie innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym [www.gov.pl]. Natomiast podobnego zapisu nie ma w przypadku rybocyklibu. Niewątpliwie rokowanie chorych na nowotwory synchroniczne jest gorsze niż w pozostałej populacji osób z rozpoznaniem chorób nowotworowych [21]. Indywidualizacja podejścia terapeutycznego i rozważenie opcji leczniczych skutecznych wobec każdej z rozpoznanych chorób pozwala osiągnąć korzystny wynik.

Kolejne dwa przypadki dotyczą chorych na raka piersi z bezobjawowym zajęciem narządów mięszkowych (*Kufel-Grabowska i wsp.* oraz *Duchnowska i wsp.*). W obu przypadkach chore z powodu problemów rodzinnych lub lęku przed chemioterapią przez wiele miesięcy nie zgłosiły się do lekarza. U chorych z bezobjawowymi przerzutami w narządach mięszkowych w przebiegu hormonozależnego raka piersi z cechą HER2-/- przez wiele lat standardem leczenia była hormonoterapia. Skojarzenie hormonoterapii z iCDK4/6 w wymienionej grupie chorych pozwoliło prawie dwukrotnie wydłużyć czas do progresji choroby (PFS, *progression-free survival*), czas do konieczności zastosowania chemioterapii [11–19] oraz — w przypadku rybocyklibu — całkowity czas przeżycia (OS, *overall survival*) [29, 30]. Wyniki opublikowanej w 2019 roku metaanalizy obejmującej 140 badań (łącznie ponad 50 000 chorych) wykazały poprawę PFS u chorych po menopauzie otrzymujących leki ukierunkowane molekularnie i hormonoterapię wobec wyłącznej chemioterapii, co dotyczyło pierwszej i drugiej linii leczenia [31]. W przypadku przedstawionym przez *Duchnowską i wsp.* u chorej przed menopauzą w celu włączenia do programu MAP po wstępnym zastosowaniu analogu LHRH przeprowadzono kastrację chirurgiczną. Obecnie program lekowy NFZ B.9. dopuszcza stosowanie rybocyklibu u chorych po menopauzie (wiek przynajmniej 55 lat i przynajmniej rok od ostatniej miesiączki lub wiek poniżej 55 lat i stężenie estradiolu mniejsze niż 20 pg/ml lub stan po obustronnym usunięciu jajników). Jednak w badaniu MONALEESA-7 u chorych przed menopauzą otrzymujących rybocyklib i hormonoterapię połączoną z supresją jajników analogiem LHRH (goserelina) również wykazano możliwość wydłużenia PFS i OS [17]. Obecne wskazania rejestracyjne uwzględniają możliwość skojarzenia rybocyklibu i hormonoterapii z agonistami gonadoliberyny (LHRH) u kobiet w okresie przed- lub około menopauzy [20].

Podsumowanie

We wszystkich przedstawionych przypadkach uzyskano wielomiesięczną stabilizację lub remisję choroby oraz poprawę stanu ogólnego chorych. Dane te pokrywają się z wynikami badań klinicznych z udziałem rybocyklibu i hormonoterapii (MONALEESA-2, -3, -7) [15–18]. Profil zdarzeń niepożądanych był typowy dla tej grupy leków, a dobra tolerancja leczenia pozwoliła niektórym chorym na utrzymanie aktywności zawodowej. Należy podkreślić, że w opisanych przypadkach istotną rolę odegrało leczenie wspomagające i radioterapia. Nie ma przeciwwskazań do kojarzenia rybocyklibu z radioterapią i bisfosfonianami. Jednak w kilku doniesieniach wykazano wzrost ryzyka atypowego zapalenia płuc i powikłań hematologicznych u chorych otrzymujących iCDK4/6 i napromienianych na obszar klatki piersiowej lub kości [32, 33].

Chore leczone rybocyklibem w ramach programu MAP i utrzymywaniem się odpowiedzi kontynuują leczenie w ramach programu lekowego NFZ B.9. (www.gov.pl), o ile w chwili rozpoczęcia spełniały przewidziane w programie kryteria kwalifikacji.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Czaderna K., Ciuba A. i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2018.
2. Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i wsp. Breast cancer. *Oncol. Clin. Pract.* 2018; 14 (4): 171–215.
3. Cardoso F., Costa A., Senkus E. i wsp. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann. Oncol.* 2017; 28: 16–33.
4. Cardoso F., Senkus E., Costa A. i wsp. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann. Oncol.* 2018; 29: 1634–1657.
5. www.nccn.org
6. Ingle J.N., Tormey D.C., Bull J.M. i wsp. Bone marrow involvement in breast cancer: effect on response and tolerance to combination chemotherapy. *Cancer* 1977; 39: 104–111.
7. Mohanty S.K., Dash S. Bone marrow metastasis in solid tumors. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2003; 46: 613–616.
8. Pahouja G., Wesolowski R., Reinbolt R. i wsp. Stabilization of bone marrow infiltration by metastatic breast cancer with continuous doxorubicin. *Cancer Treat. Commun.* 2015; 3: 28–32.
9. Jindal V., Patwari A., Bhatlapenumarathi V. i wsp. Pancytopenia: a rare and unusual initial presentation of breast cancer. *Cureus* 2019; 11: e4235.
10. Rahmat C., Ikhwan R. Hormonal treatment for symptomatic bone marrow metastasis in breast cancer patients. *Maedica (Buchar.)* 2018; 13: 238–240.
11. Finn R.S., Crown J.P., Lang I. i wsp. The cyclin-dependent kinase4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 25–35.
12. Turner N.C., Ro J., André F. i wsp. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 209–219.
13. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. i wsp. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 1925–1936.
14. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. i wsp. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 425–439.
15. O'Shaughnessy J., Petrakova K., Sonke G.S. i wsp. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2-advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 2018; 168: 127–134.
16. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. i wsp. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 1738–1748.
17. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M. i wsp. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 904–915.
18. Slamon D.J., Neven P., Chia S. i wsp. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36: 2465–2472.
19. Sledge G.W. Jr, Toi M., Neven P. i wsp. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 2875–2884.
20. Charakterystyka produktu leczniczego; ema.europa.eu
21. Rosso S., DeAngelis R., Carrani E. i wsp. Multiple tumors in survival estimates. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 1080–1094.
22. Romaszko A., Świetlik E., Doboszyńska A. i wsp. Lung cancer and multiple neoplasms: a retrospective analysis. W: Pokorski M. (red.). *Advances in respiratory cancerogenesis. Advances in experimental medicine and biology.* Springer, Cham 2016.

23. Arjunan R., Kumar D., Kumar K.V. i wsp. Breast cancer with synchronous renal cell carcinoma: a rare presentation. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10: XD03–XD05.
24. Alzaraa A., Vodovnik A., Montgomery H. i wsp. Breast metastases from a renal cell cancer. *World J. Surg. Oncol.* 2007; 5: 25.
25. Takehara K., Koga S., Nishikido M. i wsp. Breast cancer metastatic to the kidney. *Anticancer Res.* 1999; 19: 5571–5573.
26. Begara Morillas F., Silmi Moyano A., Rapariz González M. i wsp. Renal metastasis from breast carcinoma: a new case and review of the literature. *Arch. Esp. Urol.* 1995; 48: 199–203.
27. Jiao F., Yao L.J., Zhou J., Hu H., Wang L.W. Clinical features of multiple primary malignancies: a retrospective analysis of 72 Chinese patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15: 331–334.
28. Beisalnd C., Tallaraas O., Bakke A., Norstein J. Multiple primary malignancies in patients with renal cell carcinoma: a national population-based cohort study. *BJU Int.* 2006; 97: 698–702.
29. Im S.A., Lu Y.S., Bardia A. i wsp. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 307–316.
30. Slamon D.J., Neven P., Chia S. i wsp. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019; December 11, doi: 10.1056/NEJMoa1911149 [Epub ahead of print].
31. Giuliano M., Schettini F., Rognoni C. i wsp. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 1360–1369.
32. Ippolito E., Greco C., Silipigni S. i wsp. Concurrent radiotherapy with palbociclib or ribociclib for metastatic breast cancer patients: preliminary assessment of toxicity. *Breast* 2019; 46: 70–74.
33. Kalash R., Iarrobino N.A., Beriwal S. i wsp. Palbociclib enhances pulmonary fibrosis in patients undergoing thoracic radiation therapy: a case series and review of the literature. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018; 102: e610.