

Katarzyna Górską, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld

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

Długotrwała odpowiedź na leczenie rybocyklibem u pacjentki z rozsiałym rakiem piersi

Long-term response to ribociclib in a patient with metastatic breast cancer

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld
 Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii
 Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut
 Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
 — Państwowy Instytut Badawczy
 ul. Wawelska 15, 02–781 Warszawa
 e-mail: agruszfeld@wp.pl

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450–1646

STRESZCZENIE

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym wśród kobiet na świecie i w Polsce. Około 60% rozsiałych raków piersi stanowią nowotwory hormonozależne, bez nadmiernej ekspresji receptora HER2. W tej grupie pacjentek terapia hormonalna jest postępowaniem z wyboru, a obecność przerzutów w narządach mięszowych nie stanowi przeciwwskazania do takiej terapii.

W badaniach randomizowanych III fazy wykazano, że skojarzenie inhibitora kinaz cyklozależnych (CDK) 4/6 z inhibitorem aromatazy w pierwszej linii hormonoterapii obniża o prawie 50% ryzyko progresji w porównaniu z wyłączną hormonoterapią. W grupie kobiet w okresach przed- i okołomenopauzalnym dowiedziono także wpływu na całkowite przeżycia leczenia rybocyklibem z inhibitorem aromatazy lub tamoksyfenem.

Słowa kluczowe: uogólniony rak piersi, inhibitor CDK 4/6, hormonoterapia

ABSTRACT

Breast cancer is the most common malignancy among women in the world. About 60% of metastatic breast cancers are hormone dependent, HER2-negative.

In this group of patients, hormonal therapy is the treatment of choice, and the presence of visceral disease is not a contraindication to such therapy. In phase III randomized trials, it was demonstrated that the combination of a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor with an aromatase inhibitor in the first line treatment reduces the risk of progression by almost 50% compared with aromatase inhibitor alone. In the pre- and perimenopausal women, an effect on overall survival was also demonstrated with ribociclib with an aromatase inhibitor or tamoxifen.

Key words: metastatic breast cancer, CDK 4/6 inhibitors, hormone therapy

Wprowadzenie

Według aktualnych danych około 60% uogólnionych raków piersi w Polsce stanowią nowotwory hormonozależne, bez nadmiernej ekspresji receptora HER2 [1]. Od wielu lat podkreśla się rolę hormonoterapii w tej grupie pacjentek. Zgodnie z zaleceniami wielu towarzystw naukowych ten rodzaj leczenia powinien być preferowany u wszystkich pacjentek, u których stwierdza się hormonozależnego raka piersi z wyjątkiem chorych z masywnymi przerzutami do narządów mięszowych [2–4].

Opis przypadku

W kwietniu 2009 roku do ambulatorium Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie zgłosiła się 32-letnia kobieta zaniepokojona obecnością guza lewej piersi. Pacjentka regularnie wykonywała badania ultrasonograficzne (USG) piersi z powodu obciążonego wywiadu rodzinnego: u jej siostry w 37. roku życia zdiagnozowano obustronny rak piersi, a u ojca w 71. roku życia — rak żołądka.

Klinicznie w lewej piersi był wyczuwalny twardy guz o wymiarach około 35 × 35 mm; w badaniu mamмоgraficznym miał średnicę 40 mm — kategoria 5. według *Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)*.

Wykonano biopsję gruboigłową zmiany, na podstawie której rozpoznano raka inwazyjnego o następującym profilu immunohistochemicznym: 75-procentowa ekspresja receptorów estrogenowych (ER, *estrogen receptors*), 75-procentowa ekspresja receptorów progesteronowych (PgR, *progesterone receptors*), HER2- (2+) ocenione metodą immunohistochemiczną. Oceniono status genu *HER*, nie stwierdzając amplifikacji. W chwili rozpoznania pacjentka była w dobrym stanie ogólnym — 0 punktów w skali sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*, obciążona cukrzycą typu 1 rozpoznaną w 13. roku życia, na stałe korzystająca z pompy insulinowej.

Chorę zaproponowano chemioterapię według schematu docetaksel z doksorubicyną wraz z profilaktyką pierwotną czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (GCSF, *granulocyte colony-stimulating factor*). Otrzymała 6 kursów chemioterapii. Następnie wykonano mastektomię lewostronną i limfadenektomię pachową. W badaniu pooperacyjnym stwierdzono raka inwazyjnego przewodowego po leczeniu — pT4 pN0 R0. Guz o największym wymiarze 8 cm wykazywał cechy uszkodzenia po leczeniu. Rak naciekał skórę właściwą w okolicy brodawki.

W następnej kolejności rozpoczęto hormonoterapię tamoksyfenem wraz z analogiem hormonu uwalnającego hormon luteinizujący (LHRH, *luteinizing-hormone-releasing hormone*), a ponadto chorą zakwalifikowano do radioterapii na obszar lewych węzłów nadobojczykowych fotonami X 6 MeV dawką 4500 cGy w 20 frakcjach oraz ścianę klatki piersiowej elektronami 6 MeV dawką 4500 cGy/90%. Leczenie przeprowadzono zgodnie z planem, bez powikłań. Ze względu na obciążony wywiad rodzinny oraz młody wiek chorej skierowano ją do poradni genetycznej.

Na podstawie wykonanych badań nie stwierdzono patogenicznej mutacji w badanych eksonach genów *BRCA1* i *BRCA2* ani mutacji słowiańskiej w genie *NBS1* (zespół Nijmegen, *nijmegen breakage syndrome*).

Pacjentka kontynuowała hormonoterapię, a w 2012 roku poprosiła o rekonstrukcję piersi. Poddaną ją konsultacji zespołu chirurgów kliniki; z powodu wieloletniej cukrzycy typu 1 i obecności pompy insulinowej została zdyskwalifikowana z rekonstrukcji z użyciem tkanek własnych oraz wszczepów syntetycznych, zakwalifikowano ją natomiast do przeszczepienia tkanki tłuszczowej oraz komórek macierzystych do celów regeneracji skóry klatki piersiowej w obszarze po napromienianiu. Zabieg odbył się bez powikłań.

W styczniu 2013 roku po 3 latach hormonoterapii, zważywszy na plany macierzyńskie pacjentki, przerwano

hormonoterapię. W sierpniu 2015 roku drogą cięcia cesarskiego urodziła zdrowe dziecko. Pozostawała pod obserwacją.

W marcu 2016 roku w czasie laktacji w USG prawej piersi uwidoczniło w zewnętrznym kwadrancie górnym 25-milimetrowy guzek BI-RADS 4B. W badaniu histopatologicznym stwierdzono raka naciekającego bez specjalnego typu G2, ER — 95%, PgR — 98%, HER2-ujemnego; wskaźnik Ki-67 — 30%. W kwietniu 2016 roku wykonano mastektomię prawostronną z procedurą węzła wartowniczego. W badaniu pooperacyjnym zaawansowanie choroby oceniono jako pT2N0. W ramach leczenia uzupełniającego chora otrzymała 4 kursy chemioterapii według schematu docetaksel z cyklofosfamidem. Następnie kontynuowała hormonoterapię tamoksyfenem.

W lutym 2018 roku pacjentka doznała urazu kręgosłupa piersiowego w wypadku komunikacyjnym i od tego czasu uskarżała się na dolegliwości bólowe kręgosłupa. W marcu tego samego roku wykonała ambulatoryjnie badanie rezonansu magnetycznego kręgosłupa, w którym opisano liczne zmiany osteolityczne kręgów Th12 i L4 z ich kompresyjnym złamaniem oraz wysunięto podejrzenie zmiany naciekowej prawego żebra i podejrzenie zmiany meta w kręgach S1 i L3.

W kwietniu 2018 roku pacjentka została przyjęta do Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej CO-I w celu przeprowadzenia radioterapii zmian w kośćcu. Wykonano wówczas także scyntyografię układu kostnego, w którym opisano: patologiczne gromadzenie radioizotopu o charakterze meta w kościach czołowej i ciemieniowej, w kręgach Th7, Th9–Th12 i L3, w obu kościach krzyżowo-biodrowych, w kościach biodrowych, w proksymalnym odcinku lewej kości udowej z dużym prawdopodobieństwem złamania oraz w trzonie tej kości, w kościach prawego śródstopia, w obu łopatkach, żebrze 5. prawym i 7. po prawej stronie, podejrzaną wychwyty znacznika w odcinku szyjnym kręgosłupa oraz w obu kościach kulszowych.

W kwietniu 2018 roku wykonano także badanie tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, stwierdzając rozsiew choroby także do płuc i wątroby (mnogie zmiany przerzutowe). Metodą laparoskopową przeprowadzono owariektomię obustronną, po czym rozpoczęto leczenie kwasem zoledronowym, włączono hormonoterapię inhibitorem aromatazy (letrozolem). Ponadto, ze względu na dolegliwości bólowe, chora wymagała leczenia fentanylem w systemie transdermalnym.

W maju 2018 roku rozpoczęto leczenie inhibitorem kinaz cyklinozależnych (CDK, *cyclin-dependent kinase*) 4/6 w ramach programu rozszerzonego dostępu. Pacjentka przyjmowała rybocyklib (preparat Kisqali®) w dawce 600 mg na dobę doustnie przez 21 dni w cyklu 28-dniowym. Leczenie tolerowała dobrze; w grudniu 2018 roku

wykonano kolejne badanie CT służące ocenie skuteczności dotychczasowej terapii. W badaniu stwierdzono częściową odpowiedź na zastosowane leczenie, zmniejszenie zmian przerzutowych w narządach miękkich. W badaniach laboratoryjnych utrzymywała się niedokrwistość 2. stopnia i z tego powodu pacjentka otrzymywała preparat żelaza doustnie, a następnie — od marca 2019 roku — dożylnie. Kilka tygodni później w związku z nasileniem niedokrwistości (stężenie hemoglobiny 7,4 g/dl) do 3. stopnia przetoczono 2 j. ubogoleukocytarne koncentratu krwinek czerwonych (UKKCz).

W badaniu CT z marca 2019 roku stwierdzono utrzymującą się częściową regresję zmian przerzutowych, zarówno w kośćcu, jak i narządach miękkich. Począwszy od 10. kursu leczenia, ze względu na toksyczność hematologiczną (niedokrwistość 3. stopnia oraz przejściowo neutropenia 1. stopnia) dawkę rybocyklibu zmniejszono do 400 mg na dobę.

W badaniu CT z sierpnia 2019 roku utrzymywała się odpowiedź na leczenie. Do tej pory (maj 2020 r.) pacjentka kontynuuje leczenie rybocyklibem w zmniejszonej dawce i pozostaje w dobrym stanie ogólnym — ECOG 1.

Należy też podkreślić, że pacjentka przez cały okres leczenia pracuje zawodowo i opiekuje się dzieckiem.

Dyskusja

Opisany wyżej przypadek ukazuje bardzo dobrą odpowiedź na leczenie rybocyklibem w połączeniu z letrozolem u chorej na hormonozależnego, HER2-ujemnego, przerzutowego raka piersi. Uzyskano częściową remisję choroby mimo masywnych przerzutów do wątroby, płuc i układu kostnego. Odpowiedź na leczenie trwa już 18 miesięcy. Pacjentka pracuje zawodowo i realizuje się w życiu osobistym.

Obecnie są dostępne wyniki badania MONALEESA-2 (*Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer*) — badania III fazy, w którym chore w wieku pomenopauzalnym z hormonozależnym HER2-ujemnym rakiem piersi z przerzutami w pierwszej linii leczenia otrzymywały letrozol lub letrozol w połączeniu z rybocyklibem. Mediana czasu do progresji w tym badaniu w grupie poddanej leczeniu skojarzonemu wydłużyła się o ponad 10 miesięcy (14,7 vs. 25,3 miesiąca, hazard względny [HR, *hazard ratio*] 0,56) [5]. Podobne wyniki opisują również Tripathy i wsp. [6] w publikacji badania MONALEESA-7, w którym chore przed menopauzą

również poddano leczeniu pierwszej linii. Otrzymywały one goserelinę z rybocyklibem i letrozolem lub tamoksyfenem lub goserelinę z letrozolem lub tamoksyfenem. Wykazano wyraźną korzyść z dodania rybocyklibu pod postacią wydłużenia mediany czasu do progresji choroby (13,0 vs. 23,8 miesiąca, HR = 0,55) [6].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas leczenia rybocyklibem były neutropenia, nudności, osłabienie, leukopenia, wyłysienie, biegunki, bóle stawów i wymioty [5, 6]. Niedokrwistość w stopniach 1.–4. obserwowano tylko u około 18,6% leczonych rybocyklibem, natomiast niedokrwistość w stopniu 3. wystąpiła tylko u 0,9% chorych. W opisywanym przypadku niedokrwistość stanowiła najbardziej istotny problem podczas terapii. Pacjentka wymagała przetoczenia KKCz. Być może wynikało to z obciążeń chorobami towarzyszącymi, w tym przypadku trwającą od lat cukrzycą typu 1.

Podsumowanie

Prezentowany przypadek potwierdza skuteczność rybocyklibu w połączeniu z letrozolem w pierwszej linii leczenia chorych na hormonozależnego HER2-ujemnego raka piersi. Jak wykazano, wykorzystując tę opcję leczenia, można zarówno wydłużyć życie pacjentki, jak i zapewnić jej dobrą jakość.

Piśmiennictwo

- Cardoso F, Spence D, Mertz S, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005–2015). *Breast*. 2018; 39: 131–138, doi: 10.1016/j.breast.2018.03.002, indexed in Pubmed: 29679849.
- Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018; 29(8): 1634–1657, doi: 10.1093/annonc/mdy192.
- National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 4.2107. 2017. https://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/pdf/breast. (November 18, 2018).
- Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2016; 34(25): 3069–3103, doi: 10.1200/JCO.2016.67.1487, indexed in Pubmed: 27217461.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(18): 1738–1748, doi: 10.1056/NEJMoa1609709, indexed in Pubmed: 27717303.
- Tripathy D, Bardia A, Hurvitz SA, et al. Phase III randomized double-blind placebo-controlled study of ribociclib in combination with either tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor and goserelin for the treatment of premenopausal women with HR+HER2– advanced breast cancer: MONALEESA-7. *J Clin Oncol*. 2017; 33: tps625.