

Maria Lange-Garbacz, Aleksandra Łacko

Breast Unit, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Obustronny hormonozależny rozsiały rak piersi u kobiety w wieku pomenopauzalnym — wybór optymalnej terapii pierwszej linii

Bilateral hormone-receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal woman — selection of optimal first-line therapy

Adres do korespondencji:

Lek. Maria Lange-Garbacz
Breast Unit
Dolnośląskie Centrum Onkologii
pl. Hirsfelda 12, 53-413 Wrocław
Tel.: 71 368 96 67
e-mail: lange.maria@dco.com.pl

Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Nowotwory z ekspresją receptorów hormonalnych są najczęstszym podtypem molekularnym nowotworów piersi. Szacuje się, że w krajach zachodnich stanowią około 75% przypadków raka piersi, spośród których nawet do 10% to pacjentki z chorobą pierwotnie rozsiałą. Rozsiały rak piersi pozostaje poza zasięgiem wyleczenia. Ustalenie optymalnej sekwencji terapii oraz możliwość prowadzenia jej z odpowiednią skutecznością przy zachowaniu zadawalającej jakości życia należą do najistotniejszych wyzwań przyczynowej terapii paliatywnej. W pracy przedstawiono przypadek kobiety w wieku pomenopauzalnym, ze zdiagnozowanym hormonozależnym rozsiałym rakiem piersi. W leczeniu pierwszej linii zastosowano skojarzoną terapię rybocyklibem z letrozolem, uzyskując szybką i długotrwałą korzyść kliniczną, zarówno w zakresie kontroli choroby, jak i poprawy jakości życia pacjentki.

Słowa kluczowe: rak piersi, hormonoterapia, rybocyklib, letrozol

ABSTRACT

Hormone-receptor-positive tumors are the most common molecular subtype of breast cancer. It is estimated that in western countries they constitute about 75% of all breast cancer cases, of which up to 10% are patients with primary disseminated disease. Metastatic breast cancer is beyond the curability range. Establishing the optimal therapy sequence, the possibility of conducting therapy with adequate effectiveness while maintaining a satisfactory quality of life is one of the most important challenges of causative palliative therapy. This work presents a case of a postmenopausal woman with diagnosed hormone-dependent metastatic breast cancer. Combination therapy with ribociclib and letrozole was used in the first-line treatment obtaining a quick and long-term clinical benefit in terms of both disease control and quality of life improvement.

Key words: breast cancer, endocrine treatment, ribociclib, letrozole

Wprowadzenie

Nowotwory z ekspresją receptorów hormonalnych są najczęstszym podtypem molekularnym nowotworów piersi. Szacuje się, że w krajach zachodnich stanowią około 75% przypadków raka piersi. Nawet w 10% przypadków to pacjentki z chorobą pierwotnie rozsiałą, natomiast u 50% chorych leczonych z powodu wczesne-

go raka piersi dochodzi do jego rozsiewu. Rozsiały rak piersi pozostaje poza zasięgiem wyleczenia [1–3].

Wykluczając przypadki kryzy narządowej lub konieczności uzyskania natychmiastowej odpowiedzi na leczenie w sytuacji gwałtownej progresji choroby czy nasilonych objawów, hormonoterapia jest leczeniem pierwszego wyboru u kobiet z zaawansowanym hormonozależnym rakiem piersi [4, 5]. Nowym strategiom te-

rapeutycznym opartym na hormonoterapii dała początek identyfikacja poszczególnych wewnątrzkomórkowych szlaków promujących hormonoooporność [6].

Hamowanie kinazy 4/6 zależnej od cyklin (CDK 4/6, *cyclin-dependent kinase 4/6*) ma potencjał przełamania lub opóźnienia oporności na leczenie hormonalne w zaawansowanym hormonozależnym raku piersi [7]. Ustalenie optymalnej kolejności hormonoterapii czy leczenia opartego na hormonoterapii, ograniczenie toksyczności oraz wydłużenie czasu do wdrożenia chemioterapii pozostają największymi wyzwaniem dla klinicysty w paliatywnym leczeniu przyczynowym zaawansowanego HR-dodatniego (HR, *hormone receptor*)/HER2-ujemnego (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*) raka piersi [6].

Opis przypadku

Kobieta w wieku 67 lat, dotychczas nieleczona onkologicznie, zgłosiła się we wrześniu 2018 roku do Poradni Chirurgii Onkologicznej *Breast Unit* Dolnośląskiego Centrum Onkologii z powodu postępującego obrzęku limfatycznego prawej kończyny górnej, z towarzyszącym owrzodzeniem skóry prawej piersi w przebiegu obserwowanego od około 3 lat guza prawej piersi. W wywiadzie stwierdzono brak istotnych obciążeń internistycznych oraz palenie tytoniu w przeszłości (40 paczkolet). Wywiad rodzinny był obciążony rakiem piersi u matki (zdiagnozowanym w wieku pomenopauzalnym).

Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki rozpoznano obustronny rak piersi w stadium rozsiewu. W badaniach obrazowych uwidoczniono mnogi rozsiew kostny, naciek nowotworowy struktur mięśniowych ściany klatki piersiowej po prawej stronie, naciek mięśni podstawy szyi po prawej stronie, obrzęk limfatyczny prawej kończyny górnej i prawej okolicy nadobojczykowej oraz zmianę ogniskową lewej piersi. W obrębie struktur jamy brzusznej i miednicy małej nie było zmian.

Przeprowadzona jednocześnie obustronna biopsja gruboigłowa piersi wykazała: w prawej piersi raka zrazikowego z wysoką ekspresją receptora estrogenowego (ER, *estrogen receptor*), wysokim wskaźnikiem proliferacji Ki-67 oraz ujemnym statusem ekspresji receptora progesteronowego (PgR, *progesterone receptor*) i receptora HER2 (podtyp luminalny B, HER2-ujemny), natomiast w lewej piersi wysokozróżnicowanego raka bez specjalnego typu — podtyp luminalny A z niskim wskaźnikiem proliferacji Ki-67. Mimo zaawansowania choroby pacjentka pozostawała w dość dobrej kondycji ogólnej, stan sprawności według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oceniono jako 1. W badaniach laboratoryjnych, poza miernie podwyższonym mianem markera CA 15-3, nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości. Badaniami wyjściowymi do dalszego

monitorowania były tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej, badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej oraz scyntygrafia kośćca.

Wykluczając ryzyko kryzy narządowej, chorej — zgodnie z obowiązującymi standardami — w leczeniu pierwszej linii zaproponowano hormonoterapię (obustronnie luminalny rak piersi z wyraźną dysproporcją dynamiki progresji po stronie raka zrazikowego). Leczenie oparto na letrozolu, natomiast w terapii wspomagającej zaproponowano zoledronian; chora nie wymagała terapii przeciwbólowej.

W ramach krajowego programu rozszerzonego dostępu do leku rybocyklib zoptymalizowano leczenie, rozpoczynając jednoczasową terapię inhibitorem CDK 4/6 — rybocyklibem — w skojarzeniu z letrozolem. Leczenie to (2,5 mg/d. letrozolu w leczeniu ciągłym; 600 mg/d. rybocyklibu w cyklu 21-dniowym, 7 dni przerwy) rozpoczęto pod koniec listopada 2018 roku.

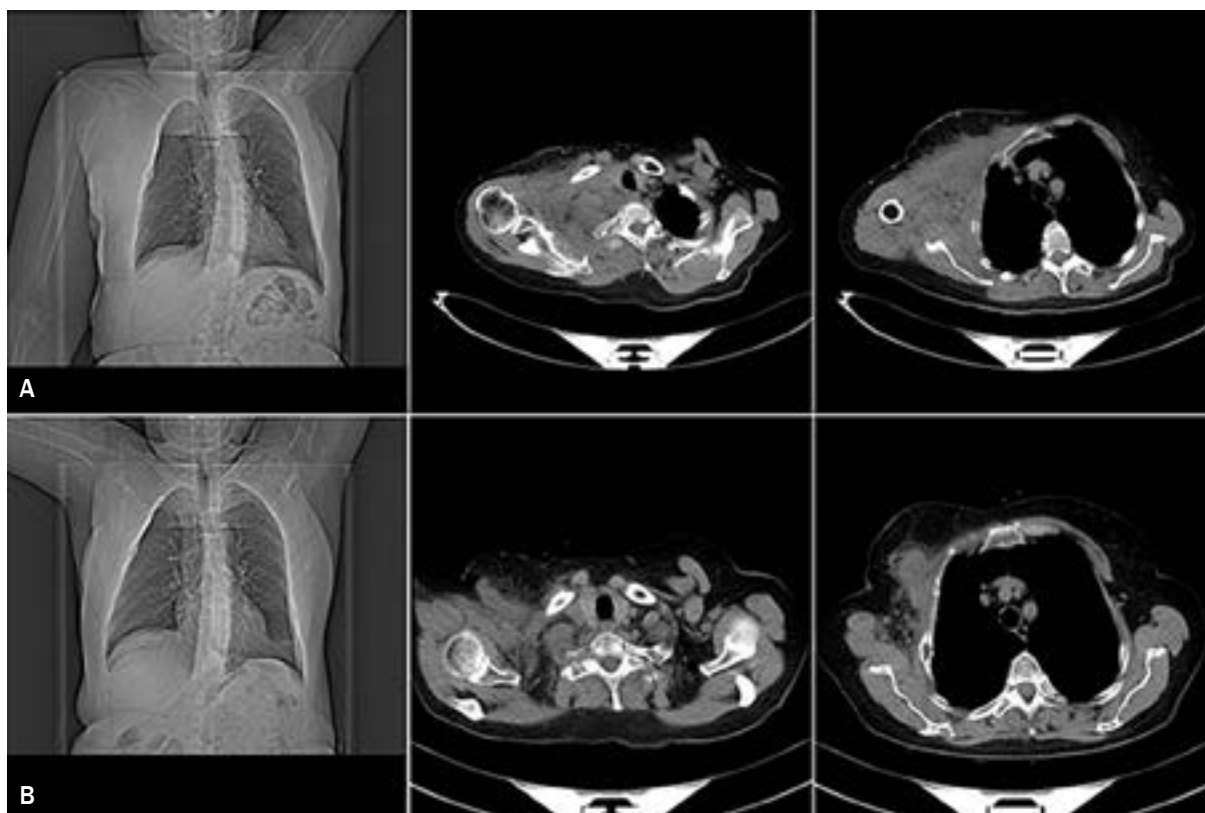
We wczesnej ocenie toksyczności, 15. dnia terapii, w badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych klinicznie nieprawidłowości: w morfologii ujawniono bezobjawową neutropenię w 2. stopniu toksyczności (wg klasyfikacji *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]), a zapis elektrokardiograficzny pozostawał prawidłowy (nie odnotowano wydłużenia odstępu QT).

Już po pierwszym miesiącu terapii w badaniu przedmiotowym obserwowano pełną remisję obrzęku limfatycznego — owrzodzenie prawej piersi w częściowej remisji. W wywiadzie stwierdzono znamienne poprawę jakości życia — chora powróciła do codziennych obowiązków. Terapię tolerowała bardzo dobrze, nie zgłaszała działań niepożądanych.

W 3. miesiącu leczenia zaobserwowano hepatotoksyczność w 1. stopniu toksyczności (wg CTCAE) pod postacią izolowanego wzrostu wartości transaminaz. Spośród objawów współtowarzyszących chora podawała świąd skóry, w badaniach biochemicznych nie stwierdzono hiperbilirubinemii. Po włączeniu leczenia hepatoprotekcyjnego (tymonacykiem) w ciągu 4. tygodni parametry wątrobowe uległy normalizacji. Toksyczność ta nie zaburzyła ciągłości terapii.

Toksyczność hematologiczna obserwowana w kolejnych badaniach kontrolnych nie przekraczała 2. stopnia toksyczności; pozostawała i pozostaje nieistotne klinicznie. Badania obrazowe przeprowadzone w 4. miesiącu terapii uwidocznily remisję zmian obrzękowych powłok, w tym prawej piersi, guza prawej piersi, nacieku struktur mięśniowych i guzków satelitarnych.

Co godne uwagi, podczas wyjściowego badania CT klatki piersiowej (przed leczeniem), ze względu na obrzęk limfatyczny, chora nie była w stanie unieść prawej kończyny górnej do pozycji optymalnej dla badania. W pierwszym badaniu kontrolnym uniesienie kończyny



Rycina 1A, B. Porównanie obrazów tomografii komputerowej przed terapią (A) oraz w 4. miesiącu leczenia (B)

nie stanowiło już żadnego problemu (ryc. 1). W równolegle przeprowadzonym badaniu przedmiotowym odnotowano całkowitą remisję owrzodzenia, dalszą remisję rozmiarów guza, a ponadto — co równie istotne — stan sprawności chorej w 4. miesiącu terapii oceniono na 0 w skali ECOG (wyjściowo 1). Osiągnięto również normalizację markera CA 15-3. Chora kontynuuje leczenie według niezmiennego schematu.

W kontrolnym badaniu obrazowym, przeprowadzonym po kolejnych 3 miesiącach terapii, odnotowano dalszą remisję zmian naciekowych oraz struktur guzowatych piersi; chora pozostawała i pozostaje w dobrym stanie ogólnym. Stan sprawności w skali ECOG niezmiennie wynosi 0.

W ostatnim badaniu CT klatki piersiowej (listopad 2019 r.), po trwającej rok terapii skojarzonej, zobrazowano stabilizację choroby z utrzymaną znamioną remisją zmian obrzękowych prawej połowy klatki piersiowej. Nie stwierdzono ewolucji zmian kostnych.

Warto podkreślić, że chora bardzo dobrze toleruje leczenie. Poza obserwowanym świądem skóry w 3. miesiącu terapii nie odczuwała i nie odczuwa działań niepożądanych. Ośmielona postępowaniem terapii zdecydowała się na diagnostykę genetyczną, której początkowo się obawiała.

Kolejny cykl terapii skojarzonej letrozolem z ryboklibem rozpoczęto z końcem listopada 2019 roku. Pacjentka kontynuuje leczenie wspomagające kwasem zoledronowym (obecnie w rytmie co 3. miesiące).

Dyskusja

W podejmowaniu decyzji terapeutycznych kluczowy jest wybór zarówno odpowiedniej terapii, jak i jej sekwencji. Możliwość prowadzenia leczenia z odpowiednią skutecznością przy zachowaniu, a nawet poprawie, jakości życia należy do największych wyzwań przyczynowej terapii paliatywnej.

Spójne dane dotyczące skuteczności zarówno w odniesieniu do czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) [8–10], jak i przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [11–13] zachęcają do wyboru hormonoterapii w skojarzeniu z inhibitorami CDK 4/6 [4]. Dobrze określony i spójny pozostaje również profil bezpieczeństwa tej grupy leków.

Terapia oparta na hormonoterapii jest obiecującą strategią leczenia. Korzystny stosunek skuteczności do bezpieczeństwa ukształtował na nowo krajobraz klasycznej hormonoterapii. Wiele chorych z zaawansowanym

luminalnym rakiem piersi ma szanse uzyskać dobrą kontrolę choroby, zachowując bardzo dobrą jakość życia [6].

Podsumowanie

Prezentowany przypadek ukazuje, że dobrze dobrana terapia pierwszej linii w zaawansowanym hormonozależnym raku piersi pozwala sprawnie opanować najistotniejsze objawy choroby i, przy marginalnej toksyczności, znamiennie poprawić jakość życia chorej.

Piśmiennictwo

1. NIH — SEER Cancer stat facts: female breast cancer. <https://seer.cancer.gov/> (14.02.2020).
2. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(5), doi: 10.1093/jnci/dju055, indexed in Pubmed: 24777111.
3. Brufsky AM. Long-term management of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: concepts for sequential and combination endocrine-based therapies. *Cancer Treat Rev.* 2017; 59: 22–32, doi: 10.1016/j.ctrv.2017.06.004, indexed in Pubmed: 28719836.
4. 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.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (14.02.2020).
6. Salkeni MA, Hall SJ. Metastatic breast cancer: endocrine therapy landscape reshaped. *Avicenna J Med.* 2017; 7(4): 144–152, doi: 10.4103/ajm.AJM_20_17, indexed in Pubmed: 29119080.
7. 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.
8. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2–), advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol.* 2017; 35(15 Suppl): 1038.
9. Ruqo HS, Finn RS, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(20): 1925–1936, doi: 10.1056/NEJMoa1607303, indexed in Pubmed: 27959613.
10. Goetz MP, Toi M, Klise A, et al. MONARCH 3: a randomized phase III study of anastrozole or letrozole plus abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, or placebo in first-line treatment of women with HR+, HER2-locoregionally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol.* 2015; 33(15 Suppl): TPS624.
11. Im S-A, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(4): 307–316, doi: 10.1056/NEJMoa1903765, indexed in Pubmed: 31166679.
12. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival (OS) results of the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). *Ann Oncol.* 2019; 30: v856–v857, doi: 10.1093/annonc/mdz394.007.
13. Sledge G, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: overall survival of abemaciclib plus fulvestrant in patients with HR+, HER2-advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2019; 5(Suppl 5): v851–v934, doi: 10.1093/annonc/mdz394.