

## **Implikacje kliniczne obecności mutacji CHEK2 u pacjentki z rakiem piersi – opis przypadku. Od cech molekularnych komórki nowotworowej w raku piersi do powstania przerzutów modyfikowanych przez leczenie systemowe.**

**dr n. med. Ewa Kilar**

Pacjentka w 63 r. zachorowała na raka piersi lewej

Rozpoznanie:

Nowotwór złośliwy piersi lewej (T1cN0M0)

Mutacja konstytucyjna - W testach DNA wykryta mutacja CHEK 2 (1100delC) (17.01.2014r.)

Biopsja diagnostyczna (usunięcie guza piersi lewej)

Wynik hist. pat. - Guz średnicy 15 mm carcinoma ductale invasivum G III.

Receptory: ER/++/(do 50%,do 8pkt) i PgR/+/ (do10%, do3pkt), Her -2/neu/+3/.

### **Procedury diagnostyczne:**

1. Zmiana w mammografii w sutku lewym do dalszej diagnostyki w USG (MMG 23.08.11r. )
2. Powtórzenie mammografii 06.09.2011r. - w piersi lewej zagęszczenie o wym 30 mm. Doły pachowe bez cech patologii. BIRADS - 4.
3. USG piersi - W usg w piersi lewej na g.12-3cm od otoczki dwie zmiany lite, nieostro odgraniczone wlk. 14 i 6mm-do BMU.(7.09.2011r. BIRADS 5)
4. Usunięcie guza piersi lewej (8.10.2011r.)

Wynik hist. pat. - Guz średnicy 15 mm carcinoma ductale invasivum G III.

Receptory: ER/++/(do 50%,do 8pkt) i PgR/+/ (do10%, do3pkt), Her -2/neu/+3/.

### **Informacje dodatkowe, istotne przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych:**

- wzrost 162, waga 92
- piersi duże
- po usunięciu narządu rodnoego z przydatkami z powodu mięśniaków w 2001r.
- przez 10 lat stosowała hormonalną terapię zastępczą

### **Przebieg procedury terapeutycznej:**

#### **Leczenie radykalne**

**1. Chirurgiczne** - Kwadrantektomia lewostronna piersi lewej i limfoscyntygrafia węzłów chłonnych pachy lewej z wycięciem węzła chłonnego wartowniczego /SLNB/ (24.10.2011r.)

Wynik hist. pat. nr 1207K/11 I-XI

I. Kwadrant piersi lewej z bliźną po tumorectommii-Łoża srednicy 20mm.

W zakresie łoży i wyżej rozsiany proces zapalno resorbcyjny włókniejący, adenosia sclerosans i mastopathia. Podobne zmiany w zakresie trzech zgrubień łoży o średnicy 10mm, 12mm i 7mm. Czwarte zgrubienie łoży srednicy 5mm to mikroskopowo **drobne ognisko carcinoma ductale invasivum GI cum calcificationibus**. Odległe jest ono od granicy cięcia 10mm.

II. Węzeł chłonny wartowniczy pachy lewej - Lymphonodulitis chronica sine neoplasmate.

2. Chemioterapia - IV kursy chemioterapii uzupełniającej wg programu AC ( 16.11.11r-17.01.12r).

3. Radioterapia - na obszar piersi lewej (50Gy/25fr + boost na łożę po guzie 10 Gy/4fr. Dc + 60 Gy/29fr. (27.02-5.04.2012r.)

4. Terapia przeciwciałem monoklonalnym – Trastuzumabem (Herceptyną) - XVIII kursów (przez rok) (08.05.2012 do 07.05.2013r.)

5. Hormonoterapia IA (06.2013 do 03. 2014r.)

### **Badania diagnostyczne z uwagi na podejrzenie rozsiewu procesu nowotworowego do piersi i do kości : PET – 12.08.2013r.**

Patologiczne złamanie prawego wyrostka poprzecznego kręgu Th1. Nie stwierdza się innych ognisk patologicznego metabolizmu 18F-FDG mogących odpowiadać zmianom rozrostowym.

### **Rtg kręgosłupa piersiowego - 27.08.2013r.**

Poprzeczna szczelina złamania wyrostka poprzecznego prawego kręgu Th1

### **MRI kręgosłupa – 2.09.2013r.**

Zmiany zwyrodnieniowe kręgów piersiowych pod podtacią nierówności powierzchni granicznych, osteofitów i ognisk zwyrodnienia tłuszczowego. Nie wykazano innych zmian ogniskowych w trzonach kręgowych.

Podwyższony sygnał z wyrostka poprzecznego Th1 po prawej – Stan po złamaniu.

Krażki międzykręgowe na poziomach Th5-Th6 są nieco spłaszczone o obniżonym sygnale, co również jest wyrazem zmian zwyrodnieniowych.

Rdzeń kręgowy piersiowy bez zmian ogniskowych.

## **Kliniczne podejrzenie wznowy miejscowej w zakresie piersi lewej (08.2013r.)**

### **USG piersi. 5.09.2013**

Usg piersi.

Stan po częściowej resekcji GPL.

Obie piersi o utkaniu tłuszczowo-włóknistym bez zmian ogniskowych miększu.

Doły pachowe bez patologii.

**BAC** z nacieku zlokalizowanego w kwadrancie górnym zewnętrznym sutka prawego (09.10.2013r.)

Wynik hist-pat 100715733

Fragmenty łącznotkankowo- tłuszczowego podścieliska bez elementów nabłonkowych.

### **Biopsja diagnostyczna skóry i tkanki podskórnej piersi lewej (05.11.2013r.)**

Wynik hist. pat 100717010

skóra-fragment skóry i tkanki podskórnej: Skóra i tkanka podskórna z cechami włóknienia, z dość obfitym naciekiem immunologicznym. Cech choroby nowotworowej nie stwierdzono.

### **MMG 9.12.2013r.**

Stan po BCT piersi lewej. W zakresie kwadrantów górnych widoczne pozabiegowe zaburzenie architektury utkania i metaliczne cienie klipsów chirurgicznych. W KGZ w/w gruczołu zniekształcenie i pogrubienie zarysów skóry oraz obszar słabo wysyconego, zagęszczonego utkania ok.2.0x1.5cm., najpewniej o charakterze zwłóknienia. Zmiany te nie były widoczne w badaniu z 2012r. i najprawdopodobniej odpowiadają ewolucji zmian związanych z przebytych leczeniem.

Wyodrębnionych zmian ogniskowych oraz skupisk mikrozwapnień obustronnie nie stwierdza się.

BIRADS3 wskazana ocena piersi lewej także w badaniu usg, rozważenie kontrolnego zdjęcia w projekcji CC za 6 miesięcy.

### **Scyntygrafia kości 30.12.2013r.**

W badaniu scyntygraficznym kośćca wykonanym techniką planarną oraz SPECT-CT uwidocznił obszar patologicznie wzmożonego metabolizmu kostnego obejmujący prawą część trzonu oraz prawy wyrostek boczny trzonu TH1 z widoczną a LDCT przebudową osteolityczną. Obraz w pierwszej kolejności sugeruje zmianę typu 'meta'. Nierównomiernie wzmożone gromadzenie radioznacznika w przyśrodkowych przedziałach stawów kolanowych- najpewniej zmiany przeciążeniowo-zwyrodnieniowe.

## **17.01.2014r. W testach DNA wykryto - CHEK2 (1100delC) mutation**

### **MRI kregoslupa szyjnego i piersiowego - 12.02.2014**

W projekcji strzałkowej w obrębie trzonu TH1 widoczna jest hypointensywna zmiana, powodująca zniekształcenie trzonu kręgowego oraz ubytek w jego górnej płycie granicznej.

Po podaniu środka kontrastowego powyżej opisana struktura uległa intensywnemu wzmocnieniu patologicznemu.

W projekcji poprzecznej powyżej opisana zmiana obejmuje 1/2 trzonu kręgowego po stronie prawej oraz węzinę łuku, łuk przedni trzonu kręgowego, wyrostek poprzeczny oraz częściowo łuk tylny.

Powyżej opisana zmiana patologiczna częściowo wpukła się do światła kanału kręgowego od strony prawej, powodując modelowanie worka oponowego oraz wpukła się do prawego otworu międzykręgowego dla nerwów rdzeniowych.

Obraz zmiany przemawia za obrazem zmian typu meta.

Zmiany zwyrodnieniowe kregoslupa w odcinku objętym badaniem.

### **PET 14.02.2014**

W badaniu PET stwierdza się aktywne metaboliczne przerzuty do węzłów chłonnych pachowych lewych oraz pojedynczy przerzut do kości - Th1. Wznowa raka gruczołu piersiowego.

### **Leczenie paliatywne - progresja choroby (2013/2014r.)**

1. Radioterapia paliatywna - fot. 6 MeV na obszar kregoslupa Th1 do Dc=20 Gy/5 fr (12.03-16.03.2014)

2. Terapia bifosfonianami (02.2014) i kwasem zoledronowym (od 03.2014r.)

3. Hormonoterapia antyestrogenami (03/04.2014r.)

4. I kurs chemioterapii paliatywnej wg programu Docetaxel w monoterapii ( 04.04.2014)

5. Hormonoterapia Fulwestrantem (Faslodex) - V kursów terapii paliatywnej od 04.14 do 08.2014r.) ( dawka podtrzymująca 1 raz na 4 tygodnie)

## **USG piersi - 5.05.2014**

Usg piersi.

Stan po częściowej resekcji GPLna godz 2 widoczna cienka struktura hipoechogenna odpowiadająca bliźnie pooperacyjnej

Obie piersi o utkaniu tłuszczowo-włóknistym bez zmian ogniskowych mięszu.

Doły pachowe bez patologii.

## **USG piersi ( 09.05.2014) obce**

USG obu dołów pachowych. W obu dołach pachowych nie stwierdza się patologicznych węzłów chłonnych.

## **MR odcinka piersiowego kręgosłupa (13.05.2014)obce**

Zniekształcenie trzonu TH1, w obrębie którego widoczne są nieprawidłowe masy, obejmujące 1/2 trzonu kręgowego, łuk przedni oraz łuk tylny i częściowo wyrostek poprzeczny kręgu. Po podaniu środka kontrastowego widoczne są cechy dyskretnego wzmocnienia w obrębie powyżej opisanych zmian. Powyżej opisane zmiany powodują zniekształcenie trzonu kręgowego TH1 i obniżenie jego wysokości. Tylna krawędź trzonu TH1 wpukła się do światła kanału kręgowego po stronie prawej na ok. 4 mm i uciska na przednią powierzchnię worka opony twardej od przodu, jak również powoduje cechy zwężenia prawego zachyłka bocznego w otworze międzykręgowym na poziomie C7-TH1 oraz TH1-2.

Zmiany zwyrodnieniowe trzonów kręgowych odcinka TH kręgosłupa pod postacią niewielkiej osteofity brzeżnej.

Wnioski:

1. Zmiana patologiczna w obrębie trzonu TH1, powodująca jego złamanie odpowiada procesowi o charakterze meta.

2. Dyskretne uwypuklenie krążka międzykręgowego w lokalizacji podanej w opisie powyżej.

3. Cechy choroby zwyrodnieniowej odcinka TH kręgosłupa.

W porównaniu z badaniem poprzednim z dnia 12.02.2014 obraz pozostaje stabilny.

## **Wynik PET (13.06.2014)**

Wynik badania FDG PET-CT wskazuje na zmniejszenie się aktywności metabolicznej zmiany przerzutowej w kręgu Th1.

Obraz węzłów chłonnych pachowych lewych stabilny.

Nie uwidoczniło nowych ognisk choroby.

## **MRI kręgosłupa odcinka szyjnego i piersiowego ( 05.08.2014 )**

Zasięg i morfologia zmian pozostają stabilne w porównaniu do badania poprzedniego.

Pozostałe kości w obszarze badania bez zmian mogących odpowiadać meta.

## **Przebieg leczenia onkologicznego:**

Pacjentka o dużych gruczołach piersiowych.

W kontrolnej MMG w ramach programu profilaktycznego wykonanej w dniu 23.08.2011r. stwierdzono zmianę w piersi lewej wymagającą dalszej diagnostyki. W USG z dnia 7.09.2011r. w sutku prawym na g. 12 - 3 cm od otoczki dwie zmiany lite, nieostro ograniczone włk. 14 i 6 mm.

Następnie po 2 krotnej BCI z wynikiem niejednoznacznym wykonanym w ONKOMED, 8.10.2011r. przeprowadzono wycięcie guza.

Wynik hist. pat. - nr 1109 K/11 I-IV - Średnicy 15 mm carcinoma ductale invasivum G III.

24.10.2011 wykonano kwadrantektomię lewostronną piersi lewej i limfoscintygrafię węzłów chłonnych pachy lewej z wycięciem węzła chłonnego wartowniczego (SLNB). Następnie pacjentka otrzymała uzupełniającą chemioterapię wg programu AC, radioterapię, terapię wg programu lekowego przeciwciałem monoklonalnym TZB (trastuzumab) oraz hormonoterapię IA.

W sierpniu 2013r. badanie PET wykazało obecność "Patologicznego złamania prawego wyrostka poprzecznego kręgu Th1". Po powyższym badaniu przeprowadzone zostały liczne konsultacje w Polsce neurochirurgiczne i ortopedyczne, bez istotnych zaleceń. Również przeprowadzono weryfikację hist. pat. zmiany piersi lewej okolicy operowanej celem wykluczenia nawrotu. Wyniki nie potwierdziły wznowy miejscowej choroby nowotworowej. W grudniu 2013r. wykonano scyntygrafię kości. W badaniu progresja zmiany w TH 1. Diagnostykę w lutym 2014r. poszerzono o PET i MRI kręgosłupa. Z uwagi na kliniczne cechy progresji proc. npl przeprowadzono w DCO we Wrocławiu radioterapię paliatywną, na przerzuty do kości włączono bifosfoniany.

Po zakończeniu radioterapii planowana była paliatywna terapia taksanami. Jednakże toksyczność leczenia (silna polineuropatia obwodowa, która wystąpiła po podaniu Docetaxelu, obserwowana również przez rodzinę pacjentki) zdecydowała o zmianie decyzji terapeutycznej - powrót do hormonoterapii. Decyzja oparta o status receptorowy.

## **Podsumowanie:**

### **Pacjentka z mutacją konstytucyjną.**

#### **W testach DNA z 17.01.2014r. wykryta mutacja CHEK2 (1100delC).**

1/ Poza zmianą przerzutową do kręgu TH1 - obecną w PET, MRI kręgosłupa piersiowego, scyntygrafii kości, nie potwierdzono innych przerzutów pomimo klinicznego podejrzenia wznowy miejscowej w zakresie piersi lewej i przerzutów do węzłów chłonnych pachy lewej.

2/ Weryfikacji hist. pat. węzłów chłonnych pachy lewej z uwagi na ich aktywność metaboliczną w PET z 14.02.2014rr. nie podjęto gdyż nie były one obecne w badaniu przedmiotowym i innych badaniach obrazowych (MMG, USG piersi)

3/ Badania laboratoryjne – morfologia, biochemia, markery nowotworowe Ca 15.3 i Ca 125 przez cały okres leczenia utrzymują się w granicach normy.

4/ Przerzuty do kości powstają w wyniku oderwania się komórek nowotworowych z pierwotnego guza nowotworowego (piersi) i wędrują drogą układu krwionośnego.

Na uwagę zasługuje małe zaawansowanie kliniczne procesu npl. i intensywne leczenie onkologiczne w tym Trastuzumabem, które jednak nie zahamowało rozsiewu choroby.

5/ Zdolność do migracji mają komórki układu odpornościowego, stacjonarne zarodkowe komórki nabłonkowe nazwane tranzycją (EMT – epithelial-to-mesenchymal transition) i komórki nowotworowe (w przebiegu choroby stwierdzono transformację nowotworową).

6/ Zdrowe komórki mogą czynnie wspomagać migrację, wydzielając potrzebne do niej proteiny w odpowiedzi na sygnały z komórek nowotworowych.

Migracja pomaga dostać się komórkom nowotworowym do krwiobiegu i powstawania przerzutów odległych.

### **Problemy badawcze**

1/ Pacjentka otrzymała terapię celowaną Trastuzumabem (Herceptyną). Herceptyna zakłóca szlaki metaboliczne na poziomie komórkowym odpowiedzialne za proces onkogenezy i hamuje nadekspresję receptorów Her2 na powierzchni komórek nowotworowych, a przez to zaburza przekaz sygnału do jądra komórkowego i wpływa na zahamowanie onkotworzenia.

Powstaje jednak pytanie, jaki wpływ ma Trastuzumab na hamowanie przerzutów do kości?

2/ Być może przy nadekspresji receptora Her 2 neu jak u pacjentki, pomimo małego klinicznego zaawansowania procesu npl (T1cN0M0) i obecności mutacji konstytucyjnej w genie CHEK2 (1100delC), w badaniach wyjściowych przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego w standardzie postępowania diagnostycznego, należy również wykonać badanie kośćca np. – scyntygrafię.

3/ O tkance tłuszczowej mówi się obecnie jako kolejnym gruczole wydzielania wewnętrznego, w którym cały czas zachodzą różne reakcje biochemiczne i powstają substancje jak w stanie zapalnym.

Pacjentka od początku leczenia miała wysokie BMI (body mass index). Nie można wykluczyć, że enzymy proteolityczne towarzyszące „stanom zapalnym” ułatwiły migrację komórek nowotworowych do kości.

4/ U pacjentek z obecnością receptorów estrogenowych i progesteronowych istotne znaczenie dla zahamowania rozwoju komórek nowotworowych ma zahamowanie ich szlaków metabolicznych poprzez zastosowanie leków hormonalnych – inhibitorów aromatazy i blokujących receptory estrogenowe. Obecnie stosowana jest jednakowa dawka leków niezależnie od wagi ciała czy powierzchni ciała.

Zostały rozpoczęte badania, czy u osób z nadwagą powinna być zastosowana większa dawka Inhibitora Aromatazy. Pierwsze wyniki wskazują, że tak.

5/ Włączenie leczenia u pacjentki lekiem hormonalnym Fulwestrantem (Faslodex) i jednocześnie stosowanie kwasu zoledronowego na przerzuty do kości po radioterapii, pomimo innych niekorzystnych czynników rokowniczych jak nadekspresji receptora Her2 i także obecności mutacji konstytucyjnej CHEK2 (1100delC) spowodowało stabilizację choroby.