

Trastuzumab (Herceptin) jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym o udowodnionej skuteczności w leczeniu rozsialego raka piersi wykazującego nadekspresję receptora HER2. Chociaż lek ten jest stosowany powszechnie od ponad 10 lat, wiele pytań związanych z jego użyciem pozostaje bez odpowiedzi. Jedną z wątpliwości jest postępowanie w przypadku stwierdzenia progresji w trakcie leczenia. W takiej sytuacji możliwe jest kontynuowanie leczenia trastuzumabem i zmiana cytostatyku lub stosowanie chemioterapii kolejnego rzutu bez trastuzumabu. W ostatnim czasie pojawiła się kolejna możliwość w postaci nowego doustnego leku – lapatynibu, który jest inhibitorem receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu i receptora HER2. W pracy przedstawiono interesujący przypadek chorej na raka piersi z nadekspresją receptora HER2, leczonej trastuzumabem z powodu nawrotu choroby. Leczeniem uzyskano całkowitą remisję, która utrzymywała się przez 35 miesięcy. Po tym czasie rozpoznano pojedynczy przerzut do mózgu, bez obecności zmian w innych narządach (w badaniach obrazowych – tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny i pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa połączona z tomografią komputerową – nie znaleziono przerzutów poza ośrodkowy układ nerwowy). Pacjentka miała wykonany radykalny zabieg chirurgiczny, badanie histopatologiczne potwierdziło przerzutowy charakter zmiany. Postanowiono kontynuować leczenie trastuzumabem, które bez większych działań ubocznych prowadzone jest do chwili obecnej. Po 40 miesiącach leczenia utrzymuje się całkowita remisja. Łącznie od chwili rozpoczęcia leczenia trastuzumabem pacjentka przeżyła 76 miesięcy.

**Słowa kluczowe:** rozsiany rak piersi, trastuzumab, przerzutu do mózgu.

## Kontynuacja terapii trastuzumabem po operacyjnym leczeniu przerzutu do mózgu – opis przypadku

*Continuing trastuzumab therapy after surgical treatment of brain metastase – a case report*

Piotr Kolenda, Maria Litwiniuk

Oddział Chemioterapii, Klinika Onkologii, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Wstęp

Trastuzumab (Herceptin) jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy Ig1, które wybiórczo łączy się z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2). Przeciwciało to stosuje się w leczeniu raka piersi z nadekspresją receptorowego białka HER2 lub amplifikacją genu HER2. Nadekspresję *HER2* stwierdza się w ok. 20–30% przypadków inwazyjnego raka piersi, jej obecność jest negatywnym czynnikiem prognostycznym [1]. Wprowadzenie trastuzumabu, zarówno do leczenia choroby rozsianej, jak i jako leczenia uzupełniającego, znacząco poprawiło rokowanie w tej grupie pacjentek [2, 3].

Trastuzumab zastosowany w rozsianym raku piersi wydłuża czas wolny od choroby oraz całkowity czas przeżycia. Początkowo lek stosowano w monoterapii, późniejsze doświadczenia wykazały, że leczenie skojarzone, tzn. łączenie trastuzumabu z lekami cytostatycznymi, jest bardziej efektywne [3, 4]. Chociaż skuteczność trastuzumabu w leczeniu raka piersi nie budzi żadnych wątpliwości, to wiele pytań związanych ze stosowaniem tego leku pozostaje bez odpowiedzi. Jednym z nich jest celowość kontynuowania terapii po stwierdzeniu progresji.

W takiej sytuacji zaleca się odstawienie trastuzumabu i zastosowanie chemioterapii drugiego rzutu lub kontynuację terapii trastuzumabem i zmianę cytostatyku. W ostatnim czasie pojawiła się kolejna możliwość: zastosowanie innego leku blokującego receptor HER2 – lapatynibu. Wątpliwości dotyczą również czasu trwania leczenia trastuzumabem u pacjentów, u których utrzymuje się całkowita remisja.

Poniżej przedstawiono interesujący przypadek chorej na raka piersi z nadekspresją receptora HER2, u której, w trakcie leczenia trastuzumabem pojawił się pojedynczy przerzut do mózgu. Po operacyjnym leczeniu przerzutu ponownie włączono leczenie trastuzumabem, które jest kontynuowane od 40 miesięcy. Utrzymuje się całkowita remisja.

### Opis przypadku

Pacjentka, lat 44, zgłosiła się w 2004 r. do Kliniki Onkologii w Poznaniu z zaawansowanym rakiem prawej piersi. Chorobę rozpoznano w listopadzie 1999 r. i wtedy też wykonano amputację prawej piersi. Wynik histopatologiczny po zabiegu chirurgicznym: rak przewodowy inwazyjny (G3 wg Blooma i Richardsona). Naciek nowotworowy naczyń limfatycznych. Przerzuty w węzłach pachowych (IV/X) z naciekiem torebki węzłów i tkanki tłuszczowej okołowężłowej. Badanie immunohistochemiczne: odczyn na receptory estrogenowe – negatywny, na progesteronowe – słabo pozytywny. Oznaczono białko HER2 za pomocą testu HercepTest firmy Dako, w komórkach rakowych silnie pozytywny (3+).

Trastuzumab (Herceptin), a recombinant humanized monoclonal antibody, has proved efficiency in the treatment of the overexpressed HER2 metastatic breast cancer. Although it has been commonly applied for over 10 years, there are still many questions on its application without answers. The way one should treat patients with this antibody when a cancer progression appears is one of them. In a such situation one may either apply a trastuzumab free second-line chemotherapy or continue a trastuzumab-based therapy with a different cytostatic. The oral drug lapatinib is another treatment option, an inhibitor directed against the epidermal growth factor receptor and the intracellular HER 2 receptor domain. An interesting case of a patient with the overexpressed HER 2 breast cancer has been presented in this work. Trastuzumab-based therapy has been applied to the patient because of the recurrence of the disease and it resulted in a 35-month complete remission of the disease. Then a single metastasis to the brain has been diagnosed with no metastases to other body organs (computed tomography, magnetic resonance and positron emission tomography (PET) confirmed the test results). The patient had a radical surgery and the histopathological examination of the surgical specimen showed metastatic character. Having stated no serious side effects, the treatment with trastuzumab is being continued up to now. After 40 months of the treatment a total remission of the disease continues. In total, the overall survival time for the patient under trastuzumab therapy is 76 months.

**Key words:** metastatic breast cancer, trastuzumab, brain metastases.

Po operacji zastosowano uzupełniającą chemioterapię wg schematu: CMF (cyklofosfamid, metotretksat, 5-fluorouracyl) – 6 kursów, a następnie AC (doksorubicyna, cyklofosfamid) – 4 kursy (leczenie prowadzono poza Kliniką Onkologii). Po zakończeniu chemioterapii chora została poddana radioterapii uzupełniającej, później włączono leczenie hormonalne tamoksyfenem. W marcu 2003 r. wykryto przerzut w okolicy nadobojczykowej po stronie lewej. Zastosowano chemioterapię wg schematu FEC (fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid) – 6 kursów. W styczniu 2004 r. na oddziale torakochirurgii usunięto przetrwały węzeł chłonny (w badaniu tomografii komputerowej miał on wielkość 1,6 cm × 2,4 cm). W krótkim czasie po wykonaniu tego zabiegu w lewej okolicy nadobojczykowej pojawił się naciek nowotworowy (nowotworowy charakter zmian potwierdziło badanie cytologiczne materiału pobranego w trakcie punkcji cienkoigłowej). W chwili zgłoszenia się do Kliniki Onkologii stwierdzono w lewej okolicy nadobojczykowej naciek o wymiarach 7 cm × 6 cm przechodzący na ścianę klatki piersiowej okolicy podobojczykowej. W badaniu klinicznym naciek był twardy, z zaczerwienieniem skóry oraz obrzękiem o nieostrych granicach. Rozpoczęto leczenie trastuzumabem (program terapeutyczny, dawka nasycająca 4 mg/kg m.c., a następnie 2 mg/kg m.c. raz w tygodniu). Po ok. 3 miesiącach nastąpiła całkowita remisja w okolicy nadobojczykowej i na ścianie klatki piersiowej. Na początku 2005 r. zmieniono rytm podawania leku – z raz w tygodniu na raz na 3 tyg. (dawką 6 mg/kg m.c.). Pacjentka była pod stałą kontrolą lekarza prowadzącego, a badania przeprowadzono wg wymogów programu terapeutycznego.

W grudniu 2006 r. u pacjentki wystąpiły bóle głowy, nudności i okresowe wymioty. Wykonano tomografię komputerową (*computed tomography* – CT) głowy i stwierdzono zmianę guzową w okolicy czołowej prawej. Badania rezonansem magnetycznym (RM) oraz za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (PET-CT) wykluczyły istnienie innych ognisk przerzutowych. W styczniu 2007 r. pacjentka została poddana radykalnemu zabiegowi neurochirurgicznemu – drogą kraniotomii z użyciem neuronawigacji usunięto guz prawej okolicy czołowej. Badanie histopatologiczne potwierdziło przerzutowy charakter zmiany.

Otrzymano zgodę Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) na kontynuowanie leczenia trastuzumabem w ramach programu terapeutycznego. Lekarz prowadzący umotywował prośbę o przedłużenie leczenia brakiem badań CT głowy w momencie rozpoczęcia terapii tym lekiem. W zaistniałej sytuacji nie można było jednoznacznie stwierdzić, czy przerzut do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) był progresją w trakcie immunoterapii, czy być może istniał przed włączeniem leczenia.

Pacjentka powróciła do leczenia trastuzumabem w rytmie 6 mg/kg m.c. raz na 3 tyg. Wyniki wszystkich badań wykonywanych wg schematu podanego w programie terapeutycznym pozostają w granicach normy, bez cech czynnego procesu nowotworowego. W czerwcu 2010 r. po 40 miesiącach od operacji, pacjentka nadal była leczona trastuzumabem, z utrzymującą się całkowitą remisją. Łącznie od chwili rozpoczęcia leczenia trastuzumabem do czerwca 2010 r. minęło 76 miesięcy.

## Dyskusja

Opisano przypadek kobiety chorej na raka piersi z nadekspresją receptora HER2, u której w trakcie leczenia trastuzumabem rozpoznano pojedynczy przerzut do mózgu. Po radykalnej operacji neurochirurgicznej ponownie włączono leczenie trastuzumabem, które prowadzone jest od 40 miesięcy przy całkowitej remisji choroby.

Przypadek ten wydaje się interesujący z kilku powodów. Przede wszystkim uzyskano bardzo dobry efekt na pierwszym etapie leczenia. Trastuzumab był zastosowany w monoterapii, po progresji po leczeniu wg schematu FEC. Po 3 miesiącach terapii uzyskano całkowitą remisję, która utrzymywała się przez 35 miesięcy. Z dzisiejszej perspektywy wynik leczenia należy uznać za bardzo dobry. Obecnie wiadomo, że lepsze efekty uzyskuje się, łącząc tra-

stuzumab z lekami cytostatycznymi. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami National Comprehensive Cancer Network (NCCN) najlepiej kojarzyć trastuzumab z docetakselem, paklitakselem, analogami platyny, winorelbina i kapecytabiną [5]. Trastuzumab najczęściej stosuje się z jednym cytostatykiem. Nie jest jednak jednoznacznie ustalony najlepszy sposób podawania tego leku. W badaniu III fazy, w którym porównywano 2 schematy leczenia – trastuzumab/paklitaksel/cisplatyna (TPC) ze schematem dwulekowym TP, lepsze wyniki osiągnięto w grupie pacjentek, które otrzymywały również cisplatynę (TPC) [6]. W przedstawionym przypadku udało się osiągnąć całkowitą i długotrwałą remisję po zastosowaniu samego trastuzumabu. Być może wynikało to z lokalizacji zmian (naciek w tkankach miękkich). Pacjentka rozpoczęła leczenie w 2004 r., w tym czasie często stosowano trastuzumab w monoterapii.

Remisje całkowite po takim leczeniu występują rzadko i zwykle trwają krócej niż w opisanym przypadku. W jednym z pierwszych badań, w którym trastuzumab stosowano u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi po wcześniejszym leczeniu cytostatykami, całkowitą remisję osiągnięto u 4% pacjentek, a częściową remisję u 17% chorych. Średni czas odpowiedzi wynosił 9 miesięcy, a średni czas przeżycia wszystkich pacjentów 13 miesięcy [7]. W przedstawionym przypadku w trakcie leczenia trastuzumabem i przy utrzymującej się całkowitej remisji miejscowej stwierdzono przerzut do mózgu. Wielkość i lokalizacja pojedynczego przerzutu były takie, że możliwe było przeprowadzenie radykalnego zabiegu operacyjnego. Badanie histologiczne potwierdziło przerzutowy charakter zmiany w mózgu. U pacjentek na raka piersi z nadekspresją HER2 relatywnie często występują przerzuty do mózgu. W jednym z badań wykazano, że nadekspresja HER2 stanowi niezależny czynnik ryzyka częstszego występowania przerzutów do mózgu [8].

Często stwierdza się również przerzuty do mózgu u pacjentek leczonych trastuzumabem. Uważa się, że wynika to stąd, że pacjentki leczone trastuzumabem dzięki skutecznemu leczeniu systemowemu żyją dłużej niż chore z nadekspresją HER2 bez tego leczenia [9]. Co ciekawe, pacjentki z guzami wykazującymi nadekspresję HER2, mając częściej przerzuty do mózgu, żyją z nimi dłużej niż pacjentki z przerzutami do mózgu i guzami bez nadekspresji HER2 [10]. W grupie opisaną przez Kircha pacjentki z przerzutami do mózgu zdiagnozowanymi w trakcie leczenia trastuzumabem żyły średnio ponad 22 miesiące od chwili rozpoznania przerzutów, podczas gdy średnie przeżycie pacjentek z przerzutami do mózgu i guzami bez nadekspresji HER2 wynosiło 9,4 miesiąca od chwili rozpoznania ( $p = 0,0002$ ) [11]. W ostatnim czasie wydłużył się średni czas życia pacjentek z przerzutami do mózgu w przebiegu raka piersi. W jednej z opisywanych wcześniej grup średnie przeżycie po leczeniu neurochirurgicznym wynosiło 12 miesięcy i tylko jedna spośród 29 pacjentek przeżyła 20 miesięcy [12]. Poprawa wyników leczenia w grupie chorych z przerzutami do mózgu wynika m.in. z tego, że – zgodnie z rekomendacjami – częściej stosuje się leczenie systemowe. Chore z przerzutami do mózgu i obecnymi przerzutami w narządach mięjszowych umierają często z powodu progresji w narządach mięjszowych i stąd konieczność stosowania obok metod miejscowych również leczenia systemowego [13].

Opisywanej pacjentce po leczeniu operacyjnym przerzutu do mózgu zaproponowano uzupełniającą radioterapię, jednak chora nie wyraziła zgody na proponowane leczenie. Rola radioterapii po operacyjnym leczeniu pojedynczego przerzutu nie jest jednoznacznie ustalona. Badania retrospektywne i z randomizacją wskazują, że zastosowanie radioterapii zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej, jednak nie wszystkie potwierdzają, że wpływa na przeżycie całkowite [13, 14].

W sytuacji stwierdzenia progresji w trakcie leczenia trastuzumabem zaleca się odstawienie tego leku i zastosowanie chemioterapii drugiego rzutu lub kontynuację terapii trastuzumabem i zmianę cytostatyku bądź też zastosowanie innego leku blokującego receptor HER2 [15].

W opisanym przypadku nie można było jednak jednoznacznie stwierdzić, że obecność przerzutu do OUN oznacza progresję, ponieważ opisywana pacjentka nie miała wykonanego żadnego badania obrazowego głowy przed rozpoczęciem leczenia trastuzumabem. Jest więc możliwe, że przerzut istniał jeszcze przed tym leczeniem, jednak lek, który nie przekracza bariery krew-mózg, nie mógł zadziałać w OUN. Taką interpretację zaproponował zespół leczący i zgodził się z tym NFZ, wyrażając zgodę na dalsze leczenie w ramach programu terapeutycznego. O tym, że była to decyzja słuszna, świadczy dalszy przebieg choroby – po 40 miesiącach od zabiegu neurochirurgicznego utrzymuje się całkowita remisja, a łącznie od chwili rozpoczęcia leczenia trastuzumabem minęło 76 miesięcy.

#### Piśmiennictwo

1. Ferretti G, Felici A, Papaldo P, Fabi A, Congnetti F. HER2/-enu role i breast cancer: from a prognostic foe to a predictive friend. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 56-62.
2. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
3. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-72.
4. Brufsky A. Trastuzumab-based therapy for patients with HER2-positive breast cancer. From early scientific development to foundation of care. *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 186-95.
5. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer: The trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007; 110: 965-72.
6. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Phase III comparative study of trastuzumab and paclitaxel with and without carboplatin in patients with HER-2/neu positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76 (abstract 35).
7. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2639-48.
8. Kallioniemi OP, Holli K, Visakorpi T, Koivula T, Helin HH, Isola JJ. Association of c-erbB-2 protein over-expression with high rate of cell proliferation, increased risk of visceral metastasis and poor long-term survival in breast cancer. *Int J Cancer* 1991; 49: 650-5.
9. Burstein HJ, Lieberman G, Slamon DJ, et al. Isolated central nervous system metastases in patients with HER-2-overexpressing advanced breast cancer treated with first-line trastuzumab-based therapy. *Ann Oncol* 2005; 16: 1772-7.

10. Sawrie SM, Meredith RF, Spencer SA, et al. HER-2-neu status as a predictor of survival in patients with brain metastases from primary breast adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 36s.
11. Kirsch DG, Ledezma CJ, Mathews CS, et al. Survival after brain metastases from breast cancer in trastuzumab era. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2114-6.
12. Litwiniuk M, Łojko A, Markowska J. Przerzuty do mózgu u chorych na raka piersi. *Współ Onkol* 2004; 8: 390-4.
13. Niwińska A, Pieńkowski T, Rudnicka H. Algorytm postępowania z chorymi na raka piersi z przerzutami do mózgu. Rekomendacje Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii w Warszawie. Polskie Towarzystwo do Badań nad Rakiem Piersi. Warszawa 2009.
14. Smalley SR, Schray MF, Laws ER, et al. Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastasis: association with pattern of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1611-6.
15. Dębska S, Potemski P. Kontynuowanie leczenia trastuzumabem po progresji u chorych na raka piersi – argumenty za i przeciw. *Onkol Prak Klin* 2009; 5: 189-97.

#### Adres do korespondencji

dr med. **Piotr Kolenda**  
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Długa 1/2  
61-848 Poznań  
e-mail: kolendnik@wp.pl