

Amplifikacja genu HER2 i/lub nadekspresja receptora HER2 występuje w 20–30 proc. inwazyjnych raków piersi i w 60 proc. raków śródprzewodowych. U chorych na inwazyjnego raka piersi zaburzenia genu HER2 związane są z bardziej agresywnym przebiegiem choroby, większym prawdopodobieństwem nawrotu i krótszym czasem przeżycia. Trastuzumab (herceptyna) jest przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym wybiórczo przeciwko receptorowi błonowemu naskórkowego czynnika wzrostu, HER2. Wprowadzenie tego preparatu do terapii rozlanego raka piersi, wykazującego nadekspresję i/lub amplifikację HER2, pozwoliło zwiększyć udział częściowych i całkowitych remisji nowotworu oraz wydłużyło czas do progresji i czas całkowitego przeżycia. Jedną z częstszych form niepowodzenia leczenia trastuzumabem są powstające się w trakcie terapii przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Najprawdopodobniej jest to wynikiem nieprzenikania trastuzumabu przez barierę krew-mózg, związane z dużą masą cząsteczkową tej substancji (ok. 145 kDa). Efekt ten może być jednak również spowodowany wydłużeniem czasu przeżycia chorych w wyniku lepszej kontroli innych ognisk choroby nowotworowej, przy równoczesnym rozwoju przerzutów w OUN jako tzw. *chronionym obszarze* (ang. *sanctuary site*). Wysuwana jest także hipoteza, że obecność receptora HER2 stanowi czynnik predisponujący do rozwoju przerzutów do OUN. Celem pracy jest omówienie patomechanizmu tego zjawiska oraz jego implikacje kliniczne.

Słowa kluczowe: rak piersi, receptor HER2, trastuzumab, bariera krew-mózg, przerzuty do mózgu.

Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego u chorych na rozlanego raka piersi leczonych trastuzumabem

Central nervous system metastases in advanced breast cancer patients treated with trastuzumab

Renata Duchnowska, Cezary Szczylik

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

Wstęp

Gen ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu jest protoonkogenem, zlokalizowanym w chromosomie 17q11-q21 [1]. W warunkach fizjologicznych gen ten koduje przezbłonową glikoproteinę o masie cząsteczkowej 185 kDa (p185), nazwaną receptorem HER2 lub białkiem HER2 [1, 2]. Receptor HER2 odgrywa ważną rolę w transdukcji (przekazywaniu) sygnału podczas wzrostu komórek [3]. Amplifikacja genu HER2 i/lub nadekspresja receptora HER2 występuje w 20–30 proc. inwazyjnych raków piersi i w 60 proc. przedinwazyjnych raków przewodowych (*ductal carcinoma in situ*, DCIS). Obecność tych zaburzeń genetycznych w inwazyjnym raku piersi wiąże się z agresywnym przebiegiem choroby, przejawiającym się większym prawdopodobieństwem nawrotu i krótszym czasem przeżycia [4–7].

Trastuzumab (herceptyna) jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łącząc się wybiórczo z receptorem ludzkiego nabłonkowego czynnika wzrostu (HER2), hamuje rozplam komórek guza. Oprócz tego substancja ta jest silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC – *ang. antibody dependent cellular cytotoxicity*), skierowanej wybiórczo przeciw komórkom guza z nadekspresją HER2, a także hamuje angiogenezę poprzez wpływ na ekspresję czynników proangiogennych, m.in. VEGF [8, 9].

Zastosowanie trastuzumabu pozwoliło u chorych na rozlanego raka piersi z nadekspresją i/lub amplifikacją receptora HER2 zwiększyć udział częściowych i całkowitych remisji oraz wydłużyć czas do progresji i czas całkowitego przeżycia [10, 11]. Połączenie trastuzumabu z paklitakselem w rozlanym raku piersi zwiększyło udział odpowiedzi na leczenie z 17 do 41 proc., a medianę czasu odpowiedzi z 4,5 do 10,5 mies., w porównaniu z wyłączną chemioterapią [11]. W tym samym badaniu połączenie trastuzumabu ze schematem AC (doksorubicyna z cyklofosfamidem) pozwoliło zwiększyć udział odpowiedzi na leczenie z 42 do 56 proc., a medianę czasu trwania odpowiedzi z 6,7 do 9,1 mies. W obu grupach otrzymujących trastuzumab stwierdzono wydłużenie całkowitego czasu przeżycia o 25 proc. (z 20,3 do 25,1 mies.; $p < 0,05$) w porównaniu z wyłączną chemioterapią. Podobną korzyść wykazano również w przypadku skojarzenia trastuzumabu z docetakselem [12]. Podczas kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w 2005 r. przedstawiono pierwsze wyniki trzech dużych badań z losowym doбором chorych, w których trastuzumab stosowano w uzupełnieniu kooperacyjnej chemioterapii (Romon E, Perez E, Piccart M; dane nieopublikowane). Wszystkie trzy badania wykazały znaczące zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w grupach otrzymujących trastuzumab.

Amplification or overexpression of HER2 receptor is present in 20-30% of invasive breast cancers and in 60% of intraductal cancers. Patients with HER2 gene aberrations have more aggressive disease, frequent disease recurrence and a shorter survival. Trastuzumab (herceptin) is a monoclonal antibody selectively directed against the HER2 epidermal growth factor receptor. Adding herceptin to therapy of metastatic breast cancer patients with overexpression and/or amplification of HER2 has increased complete and partial response rates, as well as prolonged time to progression and overall survival. A common failure site during trastuzumab therapy is brain. Brain dissemination is probably related to the lack of CNS penetration of trastuzumab, a consequence of its high molecular weight (145 kDa). Another hypothesis includes improved systemic disease control outside the brain, leading to prolonged survival without brain protection (a "sanctuary site"). It was also postulated that HER2 overexpression and/or amplification might predispose to brain metastases. The aim of this article is to discuss the pathomechanism of this phenomenon and its clinical implications.

Key words: breast cancer, receptor HER2, trastuzumab, blood-brain barrier, brain metastases.

Bariera krew-mózg

Pojęciem bariery krew-mózg określa się wybiórczość transportu pomiędzy łożyskiem naczyniowym a tkankami ośrodkowego układu nerwowego. Za anatomiczny wykładnik mechanizmów barierowych uważa się obecnie komórki śródbłonna naczyń włosowatych. To ich swoista budowa, istnienie ścisłych złączy pomiędzy komórkami (ang. *tight junction*), brak fenestracji, niska pinocytoza, a także tzw. bariera enzymatyczna komórek śródbłonna, są odpowiedzialne za precyzyjną kontrolę transportu związków wnikających i opuszczających OUN. Związkami barierowymi są zarówno substancje wielkocząsteczkowe, jak i małowcząsteczkowe, przy czym graniczna masa cząsteczkowa wynosi 200 da [13]. Transport przez złącze naczyniowo-mózgowe odbywa się drogą dializy, filtracji i pinocytozy. Bariera enzymatyczna istniejąca w śródbłonku naczyń włosowatych ogranicza lub uniemożliwia przenikanie niektórych związków do OUN. Dzieje się tak, np. w przypadku amin katecholowych, które ulegają rozkładowi poprzez enzymy: DOPA-dekarboksylazę i monoaminooksydazę. Natomiast obecna w komórkach śródbłonna P-glikoproteina, produkt genu MDR-1 (ang. *multi drug resistance-1*), odpowiedzialna jest za usuwanie z komórek egzogennych toksyn lub endogennych metabolitów o działaniu toksycznym.

Przerzuty do OUN u chorych na raka piersi

Przerzuty do OUN występują u 14–20 proc. chorych na raka piersi [14]. W badaniach autopsyjnych udział ten wynosi 18–30 proc. [15, 16], co wskazuje, że znaczna część zmian przerzutowych w OUN przebiega bezobjawowo. W praktyce klinicznej nie wykonuje się rutynowo kontrolnych badań OUN u chorych bez objawów klinicznych, sugerujących przerzuty do mózgu, ponieważ celowość ich wczesnego rozpoznawania i niezwłocznego leczenia jest kontrowersyjna. Całkowite przeżycie chorych z bezobjawowym i objawowym przebiegiem przerzutów do OUN jest podobne, a przyczyną niepowodzenia leczenia jest progresja pozamózgowych ognisk choroby [17]. Zastosowanie chemioterapii ogólnoustrojowej w leczeniu raka piersi zmieniło dotychczasowy przebieg choroby. Wydłużyło całkowity czas przeżycia chorych i paradoksalnie – zwiększyło możliwość ujawnienia się przerzutów do OUN. Równocześnie nowoczesne metody diagnostyczne pozwoliły zwiększyć wykrywalność tych zmian. Pojawiły się pierwsze doniesienia o zwiększonym ryzyku występowania przerzutów do OUN u chorych leczonych taksoidami i antracyklinami, tj. lekami uważanymi za najbardziej aktywne w raku piersi [18, 19]. Ponadto wiadomo, że leki te, podobnie jak alkaloidy *Vinca*, są w największym stopniu podatne na rozwój oporności krzyżowej w wyniku nadekspresji MDR-1 (ang. *multi drug resistance-1*). Produkt genu MDR-1, P-glikoproteina, która jest pompą usuwającą z komórek egzogenne toksyny lub endogenne metabolity o działaniu toksycznym, jest obecna w komórkach śródbłonna naczyń włosowatych OUN i jest najprawdopodobniej odpowiedzialna za nieprzenikanie taksoidów do OUN [20].

Przerzuty do OUN występują częściej u chorych w młodszym wieku, z agresywnym przebiegiem nowotworu oraz w okresie jego uogólnienia. Nie są one związane z zaawansowaniem guza pierwotnego (cecha T), jego lokalizacją i liczbą zajętych węzłów chłonnych, natomiast występują częściej w guzach niezawierających receptorów steroidowych [21, 22]. Wydaje się, że guzy tworzące przerzuty do OUN charakteryzują się bardziej agresywnym fenotypem. Nie jest jednak wykluczone, że obecne w OUN neureguliny – substancje należące do rodziny ligandów dla receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (np. neuregulina-1), które w mechanizmie parakrynnym mogą pobudzać migrację w OUN komórek glejaków, wpływają również na migrację do OUN komórek nowotworowych posiadających określone receptory [23, 24].

W 80 proc. przypadków zmiany przerzutowe w OUN stwierdza się po rozpoznaniu choroby uogólnionej. Średni czas od rozpoznania raka piersi do pojawienia się przerzutów w OUN wynosi 34 mies., natomiast od rozpoznania

choroby rozsianej – 16 mies. [25]. Objawy kliniczne, pod postacią napadu drgawkowego, w przebiegu udaru niedokrwienego lub rzadziej krwotocznego, ubytki neurologiczne, bóle głowy, zaburzenia pojmowania i poznawania stwierdza się u 2/3 chorych z przerzutami do OUN. Przerzuty do OUN w 80 proc. lokalizują się w półkulach, w 15 proc. w mózdzku, w 5 proc. w pniu mózgu i w 2–5 proc. w oponach mózgowych [26–28]. W badaniu tomokomputerowym (TK) w 56 proc. są to zmiany pojedyncze, a w 44 proc. mnogie. Po weryfikacji w badaniu rezonansem magnetycznym (MRI), które jest bardziej czułe i pozwala na dokładniejszą ocenę tylnego dołu czaszki i stanu opon mózgowo-rdzeniowych, przerzuty pojedyncze stanowią 1/3 do 1/4 ogółu przypadków [29–32].

Leczenie przerzutów do mózgu uzależnione jest od ich lokalizacji, liczby, stanu neurologicznego, wieku chorego, stanu wydolności ogólnej (KPS), w tym wydolności pozostałych narządów oraz zaawansowania choroby podstawowej i związanej z tym przewidywanej lub uzyskanej odpowiedzi na leczenie ogólnoustrojowe. Średni czas przeżycia chorych nieleczonych wynosi miesiąc, zastosowanie hormonów steroidowych wydłuża ten okres do 2 mies., a radioterapia OUN wydłuża przeżycie do 3–6 mies. [33–36]. Chore z pojedynczą zmianą w OUN oraz *niewielką* chorobą rozsianą osiągną po leczeniu operacyjnym i radioterapii na obszar OUN czas przeżycia w granicach od 10 do 16 mies. [36–39]. W porównaniu do danych z lat 1979–1990, kiedy całkowity czas przeżycia chorych z przerzutami do OUN wynosił średnio 5 mies., osiągnięto niewielką poprawę wyników leczenia [40]. Korzystnymi czynnikami rokowniczymi w przerzutach do OUN są brak innych ognisk rozsiewu, wiek poniżej 60 lat, dobry stan ogólny (KPS \geq 70), długi czas do rozsiewu choroby, resekcja chirurgiczna przerzutu i obecność receptorów steroidowych [37, 39, 41].

Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego w trakcie leczenia trastuzumabem

Zaburzenia receptorów rodziny naskórkowego czynnika wzrostu, występujące w komórkach nowotworów złośliwych związane są z pobudzeniem proliferacji komórek nowotworowych, zaburzeniem procesów apoptozy, pobudzeniem angiogenezy i tworzeniem przerzutów, a tym samym z agresywniejszym przebiegiem choroby [5, 42–50].

Wiadomo, że przerzuty do OUN częściej występują u kobiet przed menopauzą, w przypadku guzów bez receptorów steroidowych, z bardziej agresywnym przebiegiem choroby oraz w okresie jej uogólnienia, a więc w grupie chorych o charakterystyce mogącej odpowiadać nadekspresji HER2. W badaniu Kallioniemi i wsp. [42], obejmującym 319 chorych na raka piersi, nadekspresja HER2 okazała się niezależnym czynnikiem zwiększonego ryzyka rozwoju przerzutów, w tym również do OUN. Natomiast w pracy Lai i wsp. [51], w którym porównano retrospektywnie częstość występowania przerzutów do OUN pomiędzy grupą chorych z nadekspresją i bez nadekspresji HER2 w okresie uogólnienia choroby, różnica pomiędzy porównywanymi grupami nie osiągnęła znamienności.

Ze względu na krótki okres, jaki upłynął od wprowadzenia trastuzumabu do praktyki klinicznej doniesienia na temat występowania przerzutów do OUN w trakcie leczenia tym preparatem są nieliczne. W kilku badaniach, u chorych leczonych trastuzumabem w okresie uogólnienia choroby, zaobserwowano częstsze występowanie przerzutów do OUN w porównaniu z historycznymi danymi dotyczącymi przerzutów do OUN wśród ogółu chorych na raka piersi [14, 52–58]. W grupie chorych leczonych trastuzumabem średni czas wystąpienia zmian przerzutowych do OUN w poszczególnych badaniach zawarty był w granicach od 4 do 24 mies. od rozpoczęcia leczenia, niezależnie od wysokiego odsetka odpowiedzi w obrębie innych ognisk rozsiewu [52–55, 58, 59]. Na tej podstawie wysunięto hipotezę, że zaburzenia receptora HER2 mogą predysponować do rozwoju przerzutów do OUN. Obserwacjom tym przeczą jednak dwa duże badania, w których nie wykazano zwiększonego ryzyka występowania przerzutów do OUN u chorych na raka piersi otrzymujących trastuzumab [59, 60]. W jednym z tych badań [59] w grupie z nadekspresją HER2 kwalifikowanych do leczenia trastuzumabem stwierdzono natomiast wyższy udział przerzutów do OUN przed rozpoczęciem leczenia w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 16 proc. i 3 proc.), co może potwierdzać hipotezę szczególnie agresywnych cech fenotypowych raków piersi z nadekspresją HER2.

W większości doniesień wykazano, że przerzuty do OUN wykazują oporność na leczenie trastuzumabem i rozwijają się niezależnie od leczenia tym preparatem [13, 52–61]. Zjawisko to występuje także u chorych z regresją pozamózgowych ognisk nowotworu. Wyjaśnienia *mieszanej* odpowiedzi na leczenie trastuzumabem, tj. rozwoju przerzutów do OUN przy równoczesnej remisji lub stabilizacji innych ognisk rozsiewu, szukano m.in. w zmianie stanu receptora HER2 komórek tworzących przerzuty. Zjawisko utraty bądź nabycia nadekspresji receptora HER2 w trakcie rozwoju choroby stwierdzono w kilku nowotworach, w tym również w opornym na leczenie trastuzumabem raku piersi [62–66]. Z drugiej strony, w analizie porównującej wycinki z guza pierwotnego i ogniska przerzutowego do OUN, podobnie jak w analizie porównawczej guza pierwotnego i ognisk przerzutowych w innych lokalizacjach, wykazano dużą zgodność w ocenie stanu receptora HER2. W badaniu Fuchs i wsp. [57] 13 HER2-dodatnich przerzutów do OUN pochodziło z HER2-dodatnich guzów pierwotnych, a spośród 16 HER2-ujemnych przerzutów do OUN, 15 pochodziło z HER2-ujemnych guzów pierwotnych. W pojedynczym przypadku różnicy pomiędzy guzem pierwotnym a przerzutem do OUN, w guzie pierwotnym stwierdzono pośrednią nadekspresję HER2 (++) z potwierdzoną w badaniu FISH amplifikacją genu, przy słabej ekspresji (IHC+) i amplifikacji genu w przerzucie do OUN. Zgodność pomiędzy ICH a FISH w ocenie stanu HER2 zarówno w guzie pierwotnym, jak i w przerzutach, mieści się w granicach 75–96 proc. [67–74]. W większości przypadków różnica dotyczy pośredniej nadekspresji receptora, ocenianej na (++) w badaniu IHC. Badanie FISH, pomimo związanych z nim kosztów i mniejszej dostępności, wydaje się być metodą z wyboru określenia stanu genu HER2 w celu kwalifikacji do leczenia trastuzumabem chorych,

u których z powodu braku materiału z guza pierwotnego, oznaczenie wykonuje się na podstawie biopsji ogniska przerzutowego [57, 67–75]. W badaniu Lear-Kaul i wsp. [75], spośród 2 przypadków braku zgodności pomiędzy wynikiem IHC i FISH (odpowiednio dodatni i ujemny), w obu stwierdzono pośrednią nadekspresję ICH (++) , przy czym w jednym tylko część komórek w obrębie przerzutu do OUN wykazywała amplifikację genu (33/124 komórek), a w drugim stwierdzono aneuploidię chromosomu 17.

Rozwój przerzutów do OUN w trakcie leczenia trastuzumabem może być związany z nieprzenikaniem tego leku przez barierę krew-mózg, co najprawdopodobniej spowodowane jest jego dużą masą cząsteczkową (145 kDa). W jednym z doniesień oznaczono stężenie trastuzumabu we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym w trakcie leczenia tym preparatem chorej na raka piersi z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych [61]. Kilka godzin po podaniu trastuzumabu, jego stężenie we krwi wahało się w granicach pomiędzy 10 000 i 100 000 ng/ml, podczas gdy w tym samym czasie w płynie mózgowo-rdzeniowym było ono 300-krotnie niższe. Przypadek ten wskazuje, że pomimo uszkodzenia bariery krew-mózg przez nacieki nowotworowe, przechodzenie trastuzumabu do OUN jest bardzo utrudnione. Co ciekawe, mimo ograniczonego przenikania trastuzumabu przez barierę krew-mózg, wydłużenie czasu przeżycia pod wpływem tego leku wydaje się obejmować także chorych, u których doszło do przerzutów do OUN w trakcie terapii. W badaniu Lower i wsp. [59] średni czas przeżycia chorych, u których przerzuty do OUN rozwinęły się w trakcie leczenia trastuzumabem wynosił 1 400 dni, w porównaniu do 2 000 dni u chorych bez przerzutów. W grupie kontrolnej, w której chore otrzymywały chemioterapię bez trastuzumabu, średni czas przeżycia wśród chorych z przerzutami i bez przerzutów do OUN wynosił odpowiednio 639 i 928 dni. Poza tym w badaniu tym w grupie kontrolnej stwierdzono znacznie wyższy udział przerzutów w układzie kostnym (91 proc., w porównaniu z 15 proc. w grupie leczonej trastuzumabem). Tak więc, przy zbliżonej częstości przerzutów do OUN, chore otrzymujące trastuzumab miały dłuższy czas całkowitego przeżycia oraz niższy udział przerzutów do kości w porównaniu z chorymi, które nie były leczone tym preparatem [59]. Natomiast badanie Lai i wsp. [60], podobnie jak badanie Fuchs [57], nie wykazało różnic w całkowitym czasie przeżycia chorych z przerzutami do OUN leczonych lub nieleczonych trastuzumabem. Potwierdza to wcześniejsze obserwacje, że jednym z głównych czynników wpływających na czas przeżycia jest kontrola pozamózgowych ognisk choroby. Z kolei wydłużenie czasu przeżycia poprzez zmianę naturalnego przebiegu choroby wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju przerzutów do OUN, które są poza możliwościami leczenia trastuzumabem.

Sytuacja taka sugeruje potencjalną użyteczność elektrywnego napromieniania OUN u chorych na zaawansowanego raka piersi z nadekspresją lub amplifikacją receptora HER2 i bez przerzutów do mózgu, u których osiągnięto całkowitą odpowiedź kliniczną lub u których po zakończeniu leczenia uzupełniającego. Byłoby to postępowanie analogiczne do PCI (ang. *prophylactic cranial irradiation*), stosowanego

w ograniczonej postaci raka drobnokomórkowego płuca. Celowość stosowania takiej metody u chorych na raka piersi wymagałaby jednak potwierdzenia w badaniach klinicznych z losowym doбором chorych. Obecnie wiadomo natomiast, że wykonywanie badań przesiewowych w kierunku przerzutów do OUN i napromienianie profilaktyczne mózgu u chorych z niekontrolowaną chorobą uogólnioną jest niecelowe [17].

Wnioski

Wprowadzenie do terapii trastuzumabu pozwoliło na poprawę skuteczności leczenia rozlanego raka piersi u chorych z silną ekspresją lub amplifikacją receptora HER2. Lek ten znajdzie prawdopodobnie wkrótce zastosowanie w uzupełniającym leczeniu tej grupy chorych na raka piersi. W obliczu wzrastającej skuteczności ogólnoustrojowego leczenia, przerzuty do OUN będą więc stanowić narastający problem kliniczny i wyzwanie wymagające nowego podejścia terapeutycznego. Wysokiemu odsetkowi odpowiedzi pod wpływem leczenia trastuzumabem może towarzyszyć rozsiew lub ujawnienie się przerzutów do OUN, najpewniej w wyniku upośledzonego przenikania tego preparatu przez barierę krew-mózg. Równocześnie czas przeżycia tych chorych wydaje się być dłuższy niż w przypadku leczenia bez udziału trastuzumabu. Obserwacja ta mogłaby uzasadniać kontynuację leczenia trastuzumabem, mimo wystąpienia przerzutów do mózgu, jednak zagadnienie to wymaga rozstrzygnięcia w badaniu z losowym doбором chorych.

Otwartym problemem pozostaje, czy u chorych z nadekspresją lub amplifikacją receptora HER2 powinno się przeprowadzać dodatkowe badania kontrolne w celu wykrycia wczesnych, bezobjawowych przerzutów do OUN. Być może postępowanie takie pozwoliłoby uzyskać wydłużenie czasu przeżycia lub uniknięcie zaburzeń neurologicznych, związanych z rozwojem przerzutów w OUN, a w pojedynczych przypadkach nawet wyleczenie. Niezależnie od tego, istnieje potrzeba poszukiwania kolejnych leków o większej skuteczności w odniesieniu do ognisk OUN, który dla wielu metod ogólnoustrojowego leczenia nadal pozostaje *sanctuary site*.

Piśmiennictwo

1. Popescu NC, King CR, Kraus MH. Localization of the human erbB 2 gene on normal and rearranged chromosomes 17 to bands q1221.32. *Genomics* 1989; 4: 362-6.
2. Bargmann CI, Hung MC, Weinberg RA. The neu oncogene encodes an epidermal growth factor receptor-related protein. *Nature* 1986; 319: 226-30.
3. van der Geer P, Hunter T, Lindberg RA. Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways. *Annu Rev Cell Biol* 1994; 10: 251-337.
4. Hynes NE, Stern DF. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1198: 165-84.
5. Revillion F, Bonnetterre J, Peyrat JP. ERBB2 oncogene in human breast cancer and its clinical significance. *Eur J Cancer* 1998; 34: 791-808.
6. Barnes DM, Bartkova J, Camplejohn RS, Gullick WJ, Smith PJ, Millis RR. Overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein: why does this occur more frequently in ductal carcinoma in situ than in invasive mammary carcinoma and is this of prognostic significance? *Eur J Cancer* 1992; 28: 644-8.

7. Hoque A, Sneige N, Sahin AA, Menter DG, Bacus JW, Hortobagyi GN, Lippman SM. Her-2/neu gene amplification in ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 587-90.
8. Pegram MD, Baly D, Wirth C, et al. Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity in breast cancer patients in phase III clinical trials of a humanized anti-HER 2 antibody. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1997; 38: 602 (abstract).
9. Hotaling TE, Reitz B, Wolfgang-Kimball D, et al. The humanized anti-HER 2 antibody rhuMab HER2 mediates antibody dependent cell-mediated cytotoxicity via FcyR III. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1996; 37: 471 (abstract).
10. Slamon DJ, Clark GH, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-182.
11. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus monoclonal antibody against HER 2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
12. Extra J-M, Cognetti F, Chan S, et al. Randomized phase II (M77001) of trastuzumab (Herceptin) plus docetaxel versus docetaxel alone, as a first-line therapy in patients with HER2 positive metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Suppl* 2003; 1: S202 (abstract).
13. Pestalozzi BC. In replay: Baculi RH, Suki S, Nisbett J i wsp. Meningeal carcinomatosis from breast carcinoma responsive to trastuzumab. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3298.
14. Flowers A, Levin VA. Management of brain metastases from breast carcinoma. *Oncology (Williston Park)* 1993; 7: 21-6.
15. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983; 52: 2349-54.
16. Amer MH. Chemotherapy and pattern of metastases in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 1982; 19: 101-5.
17. Miller KD, Weathers T, Haney LG, Timmerman R, Dickler M, Shen J, Sledge GW Jr. Occult central nervous system involvement in patients with metastatic breast cancer: prevalence, predictive factors and impact on overall survival. *Ann Oncol* 2003; 14: 1072-7.
18. Freilich RJ, Seidman AD, DeAngelis LM, et al. Central nervous system progression of metastatic breast cancer in patients treated with paclitaxel. *Cancer* 1995; 76: 232-6.
19. Crivellari D, Pagani O, Veronesi A, et al. High incidence of central nervous system involvement in patients with metastatic or locally advanced breast cancer treated with epirubicin and docetaxel. *Ann Oncol* 2001; 12: 353-6.
20. Rice A, Michaelis ML, Georg G, Liu Y, Turunen B, Audus KL. Overcoming the blood-brain barrier to taxane delivery for neurodegenerative diseases and brain tumors. *J Mol Neurosci* 2003; 20: 339-43.
21. Stewart JF, King RJ, Sexton SA, Millis RR, Rubens RD, Hayward JL. Oestrogen receptors, sites of metastatic disease and survival in recurrent breast cancer. *Eur J Cancer* 1981; 17: 449-53.
22. Sparrow GE, Rubens RD. Brain metastases from breast cancer: clinical course, prognosis and influence of treatment. *Clin Oncol* 1981; 7: 291-301.
23. Carraway KL III, Rossi EA, Komatsu M, et al. An Intramembrane modulator of the ErbB2 receptor tyrosine kinase that potentiates neuregulin signaling. *J Biol Chem* 1999; 274: 5263-6.
24. Richt PA, Carroll SL, Sontheimer H. Neuregulin-1 enhances motility and migration of human astrocytic glioma cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 20971-78.
25. DiStefano A, Yong Yap Y, Hortobagyi GN, et al. The natural history of breast cancer patients with brain metastases. *Cancer* 1979; 44: 1913-8.
26. Schiff D, Batchelor T, Wen PY. Neurologic emergencies in cancer patients. *Neurol Clin* 1998; 16: 449-54.
27. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988; 45: 741-4.
28. Sondak V, Deckers PJ, Feller JH, Mozden PJ. Leptomeningeal spread of breast cancer: report of case and review of the literature. *Cancer* 1981; 48: 395-9.
29. Sze G, Milano E, Johnson C, Heier L. Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 11: 785-91.
30. Wen PY, Black PM, Loeffler JS. Metastatic brain cancer. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, et al. (red.). *Cancer: principles and practices of oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven 2001; 2655-70.
31. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988; 45: 741-4.
32. Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, Hoffman JC Jr. Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12: 293-300.
33. Markesbery WR, Brooks WH, Gupta GD, Young AB. Treatment for patients with cerebral metastases. *Arch Neurol* 1978; 35: 754-6.
34. Cairncross JG, Kim JH, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 1980; 7: 529-41.
35. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, Perez CA, Hendrickson FR. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1-9.
36. Berk L. An overview of radiotherapy trials for the treatment of brain metastases. *Oncology* 1995; 9: 1205-12.
37. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494-500.
38. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; 33: 583-90.
39. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 711-7.
40. Fokstuen T, Wilking N, Rutqvist LE, Wolke J, Liedberg A, Signomklao T, Fernberg JO. Radiation therapy in the management of brain metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62: 211-6.
41. Gelber RD, Larson M, Borgelt BB, Kramer S. Equivalence of radiation schedules for the palliative treatment of brain metastases in patients with favorable prognosis. *Cancer* 1981; 48: 1749-53.
42. 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.
43. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG i wsp. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER 2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.
44. Rosen PP, Lesser ML, Arroyo CD, Cranor M, Borgen P, Norton L. Immunohistochemical detection of HER2/neu in patients with axillary lymph node negative breast carcinoma. A study of epidemiologic risk factors, histologic features, and prognosis. *Cancer* 1995; 75: 1320-6.
45. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-12.
46. Ross JS I Fletcher JA. The HER2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells* 1998; 16: 413-28.
47. Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, McCaul K, Setlur V, Kitchen P. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1936-42.
48. Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, et al. neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1340-9.
49. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2894-904.
50. Gusterson BA, Gelber RD, Goldfish KN i wsp. Prognostic significance of c-erbB2 expression in breast cancer. *J Clin Oncol* 1991; 10: 1049-56.

51. Lai RK, Dang C, Thaler H, et al. The incidence of brain metastases in HER 2/neu + stage IV breast cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 66b (abstract).
52. Weitzen R, Zach L, Kaufman B, et al. High incidence of brain metastases in patients on trastuzumab for advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 31b (abstract).
53. Wardley AM, Danson S, Clayton AJ, et al. High incidence of brain metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer AT a large cancer center. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 61a (abstract).
54. Heinrich B, Brudler O, Siekiera W, et al. Development of brain metastasis in metastatic breast cancer responding to treatment with trastuzumab. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 37 (abstract).
55. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab – based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 2972-7.
56. Clayton AJ, Danson S, Jolly S, et al. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 639-43.
57. Fuchs IB, Loebbecke M, Buhler H, Stoltenburg-Didinger G, Heine B, Lichtenegger W, Schaller G. HER2 in brain metastases: issues of concordance, survival, and treatment. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4130-3.
58. Burstein HJ, Lieberman G, Slamon DJ, et al. Isolated central nervous system metastases in patients with HER2 overexpressing advanced breast cancer treated with first-line trastuzumab based therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82: 50-51 (abstract 228).
59. Lower EE, Drosick DR, Blau R, Brennan L, Danneman W, Hawley DK. Increased rate of brain metastasis with trastuzumab therapy not associated with impaired survival. *Clin Breast Cancer* 2003; 4: 114-9.
60. Lai R, Dang CT, Malkin MG, Abrey LE. The risk of central nervous system metastases after trastuzumab therapy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 810-16.
61. Pestalozzi BC, Brignoli S. Trastuzumab in CSF. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2349-51.
62. Edgerton SM, Merkel DE, More DH, et al. HER2/neu/ErbB-2 status by immunohistochemistry and FISH: clonality and progression with recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 64: 55 (abstract).
63. Ishida H, Sadahiro S, Suzuki T, Ishikawa K, Tajima T, Makuuchi H. c-erbB-2 protein expression and clinicopathologic features in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2000; 7: 1229-33.
64. Jimenez RE, Hussain M, Blanco FJ, et al. Her-2/neu overexpression in muscle – invasive urothelial carcinoma of the bladder: prognostic significance and comparative analysis in primary and metastatic tumors. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2440-7.
65. Akatsuka T, Wada T, Kokai Y, Sawada N, Yamawaki S, Ishii S. Loss of ErbB2 expression in pulmonary metastatic lesions in osteosarcoma. *Oncology* 2001; 60: 361-6.
66. Boettcher B, Kahlert S, Bauerfeind I, et al. Loss of HER 2 overexpression during herceptin therapy in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 64: 109 (abstract).
67. Tubbs RR, Pettay JD, Roche PC, Stoler MH, Jenkins RB, Grogan TM. Discrepancies in clinical laboratory testing of eligibility for trastuzumab therapy: apparent immunohistochemical false-positives do not get the message. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2714-21.
68. Nichols DW, Wolff DJ, Self S, Metcalf JS, Jacobs D, Kneuper-Hall R, Cate JC 4th. A testing algorithm for determination of HER2 status in patients with breast cancer. *Ann Clin Lab Sci* 2002; 32: 3-11.
69. Pauletti G, Dandekar S, Rong H, Ramos L, Peng H, Seshadri R, Slamon DJ. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3651-64.
70. Lebeau A, Deimling D, Kaltz C, Sendelhofert A, Iff A, Luthardt B, Untch M, Lohrs U. Her-2/neu analysis in archival tissue samples of human breast cancer: comparison of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *J Clin Oncol* 2001; 19: 354-63.
71. Colbleigh M, Vogel C, Tripathy D, et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) may accurately select patients likely to benefit from herceptin monotherapy. *Eur J Cancer* 2001; 37 (supl. 6): S192.
72. Harris LN, Liotcheva V, Broadwater G, et al. Comparison of methods of measuring HER-2 in metastatic breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1698-706.
73. Wang S, Saboorian MH, Frenkel EP, et al. Assessment of HER-2/neu status in breast cancer. Automated Cellular Imaging System (ACIS)-assisted quantitation of immunohistochemical assay achieves high accuracy in comparison with fluorescence in situ hybridization assay as the standard. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 495-503.
74. Cianciulli AM, Botti C, Coletta AM, Buglioni S, Marzano R, Benevolo M, Cione A, Mottolese M. Contribution of fluorescence in situ hybridization to immunohistochemistry for the evaluation of HER-2 in breast cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 133: 66-71.
75. Lear-Kaul KC, Yoon HR, Kleinschmidt-DeMasters BK, McGavran L, Singh M. Her-2/neu status in breast cancer metastases to the central nervous system. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 1451-7.

Adres do korespondencji

dr med. **Renata Duchnowska**
Klinika Onkologii
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa
tel. +48 22 681 71 10
faks +48 22 682 84 37
e-mail: rdt@wp.pl