



CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ



Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ

ISSN 1734-3542

2011, tom 7, supl. D



**Lapatynib w leczeniu chorych na raka piersi
z nadmierną ekspresją lub amplifikacją HER2
i przerzutami do ośrodkowego
układu nerwowego**

Pod redakcją

Renaty Duchnowskiej

www.opk.viamedica.pl


VIA MEDICA

ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.opk.viamedica.pl

Redaktor Naczelny/Editor-in-Chief

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski

Zastępca Redaktora Naczelnego/Deputy Editor

dr hab. med. Krzysztof Krzemieniecki

Redaktorzy Działów/Editorial Board

Diagnostyka biochemiczna
prof. dr hab. med. Jan Kulpa

Diagnostyka obrazowa
prof. dr hab. med. Jerzy Walecki

Ginekologia onkologiczna
prof. dr hab. med. Jan Kornafel

Opieka paliatywna
dr med. Jerzy Jarosz

Leczenie wspomagające
prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawidziak

Medycyna rodzinna
dr med. Janusz Meder

Onkohematologia
prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha

Onkologia kliniczna
dr med. Piotr Siedlecki

Patologia
prof. dr hab. med. Włodzimierz Olszewski

Radioterapia
doc. dr hab. med. Andrzej Kawecki

Statystyka
dr Ryszard Szydło (Londyn)

Przewodniczący Rady Naukowej/Scientific Board President

prof. dr hab. med. Marek Pawlicki

Rada Naukowa/Scientific Board

prof. dr hab. med. Witold Bartnik

dr med. Renata Duchnowska

prof. dr hab. med. Jacek Jassem

prof. dr hab. med. Arkadiusz Jeziorski

prof. dr hab. med. Radzisław Kordek

dr hab. med. Maria Litwiniuk

dr med. Aleksandra Łacko

dr hab. med. Sergiusz Nawrocki

dr hab. med. Piotr Potemski

prof. dr hab. med. Tadeusz Robak

prof. dr hab. med. Kazimierz Roszkowski

dr hab. med. Piotr Rutkowski

dr med. Ewa Sierko

prof. dr hab. med. Jan Walewski

prof. dr hab. med. Marek Wojtukiewicz

Redaktor Prowadzący/Managing Editor

Teresa Moroz

Redaktor Wydania/ /Editor in Chief for issue 2011; 7, suppl. D

dr med. Renata Duchnowska

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Onkologia w Praktyce Klinicznej (ISSN 1734-3542) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez „Via Medica sp. z o.o.” sp.k. ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk
Tel.: (058) 320 94 94, faks: (058) 320 94 60
e-mail: redakcja@viamedica.pl, dim@viamedica.pl,
<http://www.viamedica.pl>, wap.viamedica.pl

Adres Redakcji:

Klinika Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków
e-mail: krzemieniecki@plusnet.pl
Tel.: (012) 424 89 12, faks: (012) 424 89 10

Prenumerata: W roku 2011 cena prenumeraty (6 numerów) dla instytucji z Polski wynosi 220 zł (z zagranicy: EUR 220), dla prenumeratorów indywidualnych z Polski — 110 zł (z zagranicy: EUR 110). Istnieje możliwość zamówienia pojedynczego numeru (sprzedaz@viamedica.pl). Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przesyłać na konto: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Fortis Bank Polska SA oddz. Gdańsk 24 1600 1303 0004 1007 1035 9150
Zamówienia drogą elektroniczną: www.opk.viamedica.pl

Reklamy: należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica, tel.: (058) 326 78 20; dsk@viamedica.pl
Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Czasopismo indeksowane w Index Copernicus (4,62) i CAS.
Za prenumeratę czasopisma Onkologia w Praktyce Klinicznej przysługują 5 pkt edukacyjnych*
Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego przyznawana za umieszczoną publikację naukową: 4 pkt

Opinions presented in the articles do not necessarily represent the opinions of the Editors

Onkologia w Praktyce Klinicznej (ISSN 1734-3542) is published six times a year by Via Medica Medical Publishers ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, Poland
Tel.: (+48 058) 320 94 94, fax: (+48 058) 320 94 60
e-mail: redakcja@viamedica.pl, dim@viamedica.pl,
<http://www.viamedica.pl>, wap.viamedica.pl

Editorial Address:

Klinika Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków
e-mail: krzemieniecki@plusnet.pl
Tel.: (+48 12) 424 89 12, fax: (+48 12) 424 89 10

Subscription Rates: The subscription price for 2011 (6 issues) is 220 PLN for institutions and 110 PLN for individual subscribers from Poland and EUR 220 for foreign institutions and EUR 110 for foreign individual subscribers. The above prices are inclusive of regular postage costs. Payment should be made to: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Fortis Bank Polska SA, Gdańsk, Poland, Acc.: 15 1600 1303 0004 1007 1035 9021; SWIFT: PPABPLPK
Single issues, subscriptions orders and requests for sample copies should be sent to e-mail: prenumerata@viamedica.pl
Electronic orders option available at: www.opk.viamedica.pl

Advertising: For details on media opportunities within this journal please contact the advertising sales department, ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, Poland, tel.: (+48 58) 326 78 20; e-mail: dsk@viamedica.pl
The Editors accept no responsibility for the advertisement contents.

All rights reserved, including translation into foreign languages. No part of this periodical, either text or illustration, may be used in any form whatsoever. It is particularly forbidden for any part of this material to be copied or translated into a mechanical or electronic language and also to be recorded in whatever form, stored in any kind of retrieval system or transmitted, whether in an electronic or mechanical form or with the aid of photocopying, microfilm, recording, scanning or in any other form, without the prior written permission of the publisher. The rights of the publisher are protected by national copyright laws and by international conventions, and their violation will be punishable by penal sanctions.

Indexed in Index Copernicus (4,62) and CAS.

*na podstawie rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia z dnia 6 października 2004 r. w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów (Dz.U. 04.231.2326 z dnia 22 października 2004 r.)



Spis treści

PRACE PRZEGLĄDOWE (REVIEW ARTICLES)

Diagnostyka kliniczna w neuroonkologii

Halina Rudnicka D1

Lapatynib w leczeniu przerzutów do mózgu u chorych na raka piersi z nadmierną ekspresją lub amplifikacją genu *HER2*

Renata Duchnowska D6

PRACE KAZUISTYCZNE (CASE REPORTS)

Lapatynib z kapecytabiną w leczeniu chorej na raka piersi z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego

Bogumiła Czartoryska-Arlukowicz D10

Ponad 3-letnia odpowiedź na leczenie lapatynibem z kapecytabiną u chorej na rozsialego raka piersi z nadekspresją *HER2* z obecnością przerzutów do mózgu

Anna Czerepińska D11

Leczenie anty-*HER2* u chorej na raka piersi z przerzutami do mózgu i wątroby

Ewa Kilar D13

Leczenie lapatynibem z kapecytabiną u chorej na rozsialego raka piersi z przerzutowymi ogniskami w mózgu

Adrianna Makarewicz, Bogdan Żurawski D15

Korzystny efekt celowanej terapii u chorej na rozsialego raka piersi z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego

Anna Polakiewicz-Gilowska, Elżbieta Nowara D17

Lapatynib w leczeniu chorej na raka piersi z nadmierną ekspresją receptora *HER2* z przerzutami do naczyń oka

Anna Skrzypczyk, Agnieszka Jagiełło-Gruszczyńska D19

Całkowita regresja zmian w mózgu u chorej na raka piersi z nadmierną ekspresją *HER2* po radioterapii i leczeniu lapatynibem z kapecytabiną

Joanna Streb D21

Szanowni Państwo,

Niniejszy suplement w całości jest poświęcony zagadnieniu roli lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego u chorych na raka piersi z nadmierną ekspresją lub amplifikacją genu *HER2*. Rak piersi o tym fenotypie wiąże się ze szczególnie wysokim ryzykiem przerzutów do mózgu, jednak przyczyny tego zjawiska nie są do końca wyjaśnione. Uważa się, że mózgowa lokalizacja przerzutów u chorych z tym podtypem jest uwarunkowana jego swoistymi cechami biologicznymi oraz rodzajem stosowanego leczenia.

Pierwsze z wymienionych zjawisk jest związane z XIX-wieczną hipotezą Pageta *seed and soil*, to znaczy swoistego tropizmu komórek raka (*the seed*) do poszczególnych narządów (*the soil*), przejawiającego się predylekcją poszczególnych nowotworów lub ich podtypów do tworzenia przerzutów w wybranych narządach. Z kolei związek pomiędzy częstą mózgową lokalizacją przerzutów *HER2*-dodatniego raka piersi a leczeniem dotyczy w szczególności stosowanego w tej postaci nowotworu monoklonalnego przeciwciała — trastuzumabu. Lek ten pozwala uzyskać dobry efekt w odniesieniu do ognisk nowotworu poza ośrodkowym układem nerwowym, ale z powodu dużej masy cząsteczkowej i innych właściwości fizykochemicznych tylko w niewielkim stopniu przenika barierę krew–mózg i z tego powodu jest nieskuteczny w zapobieganiu oraz leczeniu przerzutów do mózgu. W efekcie przerzuty te u chorych na raka piersi z cechą *HER2* występują często także w okresie systemowej stabilizacji lub regresji ognisk nowotworu uzyskanej pod wpływem leczenia trastuzumabem. Zjawisko to w mniejszym stopniu dotyczy drugiego dostępnego obecnie leku anti-*HER2*, lapatynibu, który jako drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej ma większą zdolność przenikania bariery krew–mózg. Ocenę skuteczności lapatynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z kapecytabiną u chorych na *HER2*-dodatniego raka piersi z przerzutami do mózgu przeprowadzono w kilku prospektywnych badaniach klinicznych, których wyniki omówiono szczegółowo w pracy przeglądowej zawartej w niniejszym suplemencie.

Wysokie ryzyko przerzutów w mózgu lub w oponach mózgowo-rdzeniowych należy uwzględnić w monitorowaniu leczenia chorych z cechą *HER2*, choć objawy neurologiczne mogą być również przejawem zajęcia gałki ocznej oraz stanowić jeden z zespołów paranowotworowych. Przybliżenie symptomatologii zmian w ośrodkowym układzie nerwowym znajdują Państwo w zawartej w tym suplemencie pracy przeglądowej Doktor Haliny Rudnickiej oraz w opisie 7 przypadków. Pochodzą one z polskich ośrodków onkologicznych i dotyczą chorych, u których pod wpływem terapii anti-*HER2* 2. linii z zastosowaniem lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną uzyskano wielomiesięczną kontrolę zmian nowotworowych zarówno w ośrodkowym układzie nerwowym, jak i w innych lokalizacjach. Na uwagę zasługują także względnie dobra tolerancja leczenia i zadowalająca jakość życia chorych. Wydaje się zatem, że postępowanie to stanowi postęp w leczeniu przerzutów do mózgu w przebiegu *HER2*-dodatniego raka piersi, jakkolwiek problem ten pozostaje nadal wyzwaniem terapeutycznym.

Mamy nadzieję, że lektura niniejszego suplementu przybliży Państwu zagadnienie roli lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu przerzutów do mózgu u chorych na raka piersi z cechą *HER2* i okaże się przydatna w codziennej praktyce klinicznej.

Renata Duchnowska

Halina Rudnicka

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii w Warszawie

Diagnostyka kliniczna w neuroonkologii

Nowotwory przerzutowe

Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Paraneoplastyczne zespoły neurologiczne

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. D: D1–D5

Nowotwory przerzutowe

Nowotwory przerzutowe są najliczniejszą grupą nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Występują częściej niż pierwotne nowotwory neuroepitelialne. O ile wcześniej uważano, że stanowią one 4,1–29,6% nowotworów OUN, o tyle obecnie podaje się odsetek rzędu 40%. Z danych sekcyjnych wynika, że co drugi chory umierający na raka ma wewnątrzczaszkowe ognisko wtórne [1].

Głównym źródłem przerzutów do mózgu u dorosłych są: nowotwory płuc (50%), piersi (15–20%), czerniak (10%); w dalszej kolejności: nowotwory jelita grubego, układu moczowego, gruczołu krokowego, trzustki, macicy oraz białaczki i chłoniaki.

Komórki nowotworowe docierają do mózgu drogą krwionośną; rzadziej przez ekspansję przerzutów z kości i opony twardej. Przerzut umiejscawia się zwykle na granicy istoty białej i kory mózgowej oraz w rejonach końcowego unaczynienia (tzw. łąki końcowej). Około 80% przerzutów do mózgu lokalizuje się w półkulach mózgu, 15% w mózdzku, 5% w pniu mózgu [1, 2].

Symptomatologia przerzutów do mózgu

Symptomatologia przerzutów do mózgu to głównie zespół wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Mogą wystąpić objawy ogniskowe, napady padaczkowe, w 5–10% przypadków początek choroby ma charakter udarowy, spowodowany krwawieniem do guza. Przerzuty

umiejscowione na podstawie czaszki mogą powodować porażenia nerwów czaszkowych [1].

Zespół wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego

Objawia się zwykle bólami głowy. Towarzyszą im nudności, wymioty, zawroty głowy, zaburzenia równowagi. Może wystąpić sztywność karku, bradykardia i zwyżka ciśnienia tętniczego. Narastają senność i zaburzenia świadomości, a w końcowym okresie zaburzenia oddechowe. W przeciwieństwie do pierwotnych guzów mózgu tarcza zastoinowa na dnie oczu rozwija się w guzach przerzutowych niezwykle rzadko.

Objawy ogniskowe

Objawy ogniskowe wywołane przez nowotwory wewnątrzczaszkowe są spowodowane bezpośrednim oddziaływaniem na otaczające tkanki mózgowe. W większości przypadków są to przerzuty mnogie; przerzuty pojedyncze mogą dawać objawy charakterystyczne dla ich umiejscowienia.

Nowotwory płata czołowego to przede wszystkim zmiany osobowości, spowolnienie intelektualne, zaburzenia koncentracji, apatia. Mogą też wystąpić objawy morii czołowej, wtedy chory jest niespokojny, drażliwy i labilny emocjonalnie. W przypadku uszkodzenia drogi czołowo-mostowo-mózdkowej pacjentowi trudno utrzymać pozycję pionową (astazja), jego chód jest ataktyczny, na szerokiej podstawie, a czasem w ogóle

niemożliwy (abazja). Mogą wystąpić niewielkie niedowładności kończyn, nietrzymanie moczu, zaburzenia mowy o typie afazji ruchowej, napady padaczkowe.

Nowotwory płata skroniowego w półkuli dominującej powodują afazję, agrafię, aleksję, akalkulię. Może wystąpić niedowidzenie ćwiartkowe i napady skroniowe.

W **nowotworach płata ciemieniowego** występują głównie połowiczne zaburzenia czucia po przeciwnej stronie ciała, zaburzenia czucia ułożenia i upośledzenie rozpoznania przestrzennego.

Nacieki w płacie potylicznym powodują zaburzenia w polu widzenia; od ubytków w polu widzenia po niedowidzenie połowiczne jednoimienne, aż do całkowitej ślepoty korowej. Mogą wystąpić zaburzenia widzenia barw, jak również omamy wzrokowe w postaci sensacji wzrokowych.

Nowotwory pnia mózgu stanowią przyczynę uszkodzenia długich dróg nerwowych i nerwów czaszkowych. Ucisk na wodociąg mózgu może powodować wodogłowie. Nacieki w śródmózgowiu objawiają się też podwójnym widzeniem, nierównością źrenic, opadaniem powiek, niedowładami, sztywnością, drżeniem, niezdolnością, sennością i w końcu może wystąpić mutyzm akinetyczny.

Nowotwory mózdzku manifestują się głównie objawami wzmoczonego ciśnienia śródczaszkowego. Zlokalizowane w robaku mózdzku powodują głównie zaburzenia chodu, ataksję i oczopląs, natomiast w półkuli mózdzku — dysmetrię, ataksję i dyzartrię (mowa skandowana).

Diagnostyka obrazowa [tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*)/rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*)] pozwala z dużą dokładnością zlokalizować przerzuty wewnątrzczaszkowe.

Przerzuty nowotworowe mogą atakować OUN, nie dając żadnych objawów; przebieg bezobjawowy występuje u ponad połowy chorych.

Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych powstaje w następstwie rozsiewu choroby nowotworowej do przestrzeni podpajęczynówkowej. Najczęściej występuje w przebiegu takich nowotworów litych, jak rak piersi, płuca, żołądka, a także czerniaka, oraz nowotworów układowych, krwiopochodnych, jak białaczki i chłoniaki [3–5].

Przerzuty odległe z nowotworów litych do opon mózgowo-rdzeniowych mogą przebiegać pod postacią miejscowo ograniczonych guzków w oponach (rakowatość opon) lub rozsiewu komórek nowotworowych do płynu mózgowo-rdzeniowego (nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych).

Rakowatość opon rdzenia kręgowego ma charakter guzkowy, ograniczony do opon, zwykle bez obecności krążących komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym. Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ma burzliwy przebieg, cechuje się obecnością krążących komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz płaskimi lub guzkowymi naciekami na powierzchni struktur nerwowych.

Objawy kliniczne

Charakterystyczne jest jednoczesowe, wielogniskowe występowanie nieprawidłowości na więcej niż jednym poziomie OUN, co wynika z przypadkowego osadzania się komórek nowotworowych w różnych częściach przestrzeni podpajęczynówkowej [4–8].

Do objawów mózgowych zalicza się: silne bóle głowy, nudności, wymioty, zaniki pamięci, zaburzenia świadomości, zmiany zachowania, zaburzenia równowagi, zaburzenia mowy, objawy podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych, śpiączkę. Uszkodzenia nerwów czaszkowych i korzeni nerwowych następują wskutek ucisku i destrukcji nerwów przez nacieki nowotworowe. Często pierwszym objawem, poza bólem głowy, jest osłabienie wzroku i słuchu prowadzące z czasem, mimo podjętego leczenia, do ślepoty i całkowitej głuchoty.

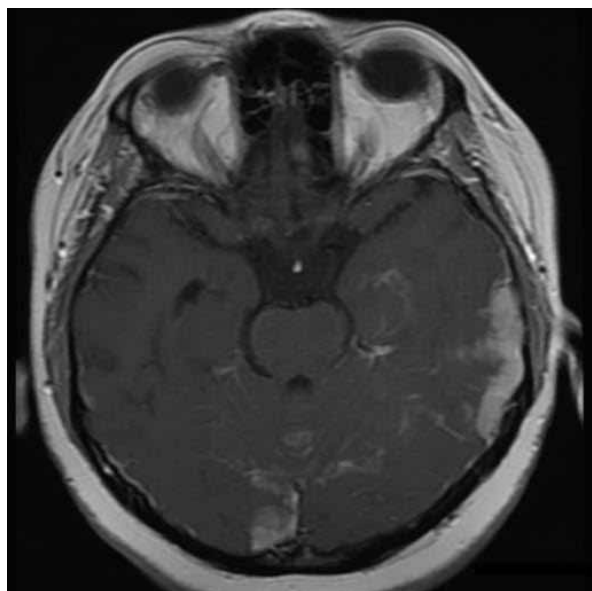
Stwierdza się też objawy ze strony rdzenia kręgowego. Należą do nich: osłabienie siły mięśniowej, zwłaszcza kończyn dolnych, bóle korzeniowe szczególnie w odcinku lędźwiowo-krzyżowym, parestezje i bóle kończyn. Ponadto występują zaburzenia funkcji zwieraczy, bóle pleców i karku oraz zaburzenia czucia [3–5, 7–10].

Rozpoznanie zajęcia nowotworowego opon mózgowo-rdzeniowych dokonuje się na podstawie obrazu klinicznego, obecności typowych zmian radiologicznych w badaniu MR i obecności komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym [5, 6, 11] (ryc. 1 i 2).

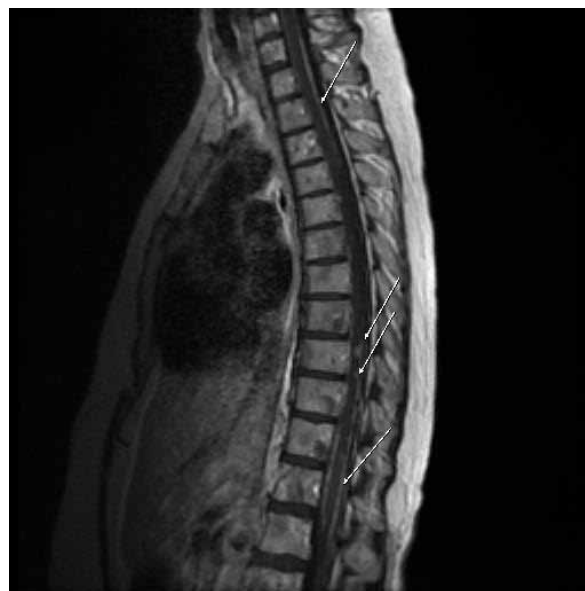
Wczesne wykrycie przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych stanowi ważny czynnik poprawy jakości życia chorych, gdyż łatwiej jest opóźnić lub zahamować zniszczenie tkanki nerwowej niż przywrócić na nowo jej prawidłową funkcję [3, 9].

Paraneoplastyczne zespoły neurologiczne

Neurologiczne zespoły paranowotworowe to odrębna pod względem klinicznym grupa zespołów paranowotworowych (paraneoplastycznych) obejmująca zaburzenia funkcjonowania układu nerwowego u chorych z nowotworem umiejscowionym poza układem nerwowym, niezwiązane zatem z przerzutami ani miejscowym działaniem guza. Paraneoplastyczne zespoły neurologiczne (PZN) mogą dotyczyć wszystkich struktur układu nerwowego, zarówno



Rycina 1. Linijne wzmocnienie opon mózgowo-rdzeniowych w obrazie MR



Rycina 2. Linijno-guzkowe nacieki opon rdzenia kręgowego w obrazie MR

obwodowego, jak i ośrodkowego, a także połączeń nerwowo-mięśniowych i mięśni.

Wystąpienie objawów neurologicznych jest następstwem uszkodzenia struktur układu nerwowego wskutek odpowiedzi immunologicznej wywołanej ekspresją w tkance nowotworowej antygenów onkoneuronalnych, to jest takich, które normalnie występują tylko w obrębie układu nerwowego. Paraneoplastyczne zespoły neurologiczne mogą się pojawić jako powikłanie każdego nowotworu złośliwego z wyjątkiem guzów mózgu.

Rozpoznanie PZN nakazuje diagnostykę nowotworową (o ile dotychczas nowotwór nie był stwierdzony), a u chorych, u których nastąpiła regresja choroby, wystąpienie PZN stanowi wskazanie do poszukiwania przerzutu lub wznowy nowotworu. Rodzaj przeciwciał przeciweuronalnych w surowicy może być pomocny w ukierunkowaniu tych poszukiwań. Do najczęściej obserwowanych przeciwciał przeciweuronalnych towarzyszących PZN należą przeciwciała: anty-Hu, anty-Ri, anty-Ma2, anty-CV2 i anty-Tr [12–14] (tab. 1).

Kryteria diagnostyczne i klasyfikacja PZN zostały ustalone przez europejską grupę ekspertów pod przewodnictwem Grausa w 2002 roku [15]. Wyróżniono „klasyczne” i „nieklasyczne” PZN — „klasyczne” to te, które najczęściej występują w powiązaniu z chorobą nowotworową, zaś „nieklasyczne” PZN to takie, które rzadziej mogą mieć podłoże paraneoplastyczne, ale etiologię tę należy również rozważać w diagnostyce różnicowej [15] (tab. 2).

Istotną rolę w diagnostyce PZN, oprócz standardowych badań, to jest neuroobrazowania, badania płynu mózgowo-rdzeniowego czy też testów neurofizjologicznych, odgrywa badanie surowicy krwi chorego w kierunku przeciwciał przeciweuronalnych. Obecnie zidentyfikowano około 20 przeciwciał, większość z nich może być wykryta za pomocą technik immunohistochemii, immunofluorescencji pośredniej oraz testów Western-Blot, natomiast przeciwciała anty-VGCC — metodą immunoprecypitacji [12–14].

Podsumowanie

Wczesna diagnostyka i stała obserwacja kliniczna pacjentów z nowotworowymi powikłaniami w obrębie OUN odgrywa bardzo ważną rolę w procesie terapeutycznym. Należy pamiętać, że wykrycie i leczenie przerzutów do mózgu nie wyklucza w późniejszym okresie wystąpienia nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i odwrotnie — rozsiew do przestrzeni podpajęczynówkowej może w trakcie leczenia dokanałowego lub po jego zakończeniu dać objawy ogniskowego uszkodzenia mózgu. Również wystąpienie paraneoplastycznego zespołu neurologicznego może zarówno wyprzedzać ujawnienie się procesu nowotworowego, jak i pojawić się u pacjentów ze stwierdzonym i leczonym już rozsiewem do centralnego układu nerwowego.

Tabela 1. Główne przeciwciała w stanach paraneoplastycznych i związane z nimi nowotwory [16]

Przeciwciało (inna nazwa)	Zespół paraneoplastyczny	Nowotwory
Hu-Ab (ANNA1-Ab)	Neuropatia czuciowa <i>Encephalomyelitis</i> Ataksja mózdkowa Zapalenie układu limbicznego	Drobnokomórkowy rak płuca
Yo-Ab (PCA1-Ab)	Podostra ataksja mózdkowa	Nowotwory jajnika, piersi, macicy
CV2-Ab (CRMP5-Ab)	Ataksja mózdkowa Neuropatia czuciowo-ruchowa Zapalenie naczyń i retinopatia <i>Encephalomyelitis</i>	Drobnokomórkowy rak płuca Grasizak
Ri-Ab (ANNA2-Ab)	Mioklonia/opsoklonia Ataksja mózdkowa	Rak piersi Drobnokomórkowy rak płuca
Amphiphysin-Ab	Zespół sztywnego człowieka Neuropatia czuciowa <i>Encephalomyelitis</i>	Rak piersi Drobnokomórkowy rak płuca
Tr-Ab	Ataksja mózdkowa	Choroba Hodgkina
Ma2-Ab (Ta-Ab)	Zapalenie układu limbicznego	Guzy jąder
CAR-Ab	Retinopatia	Rak piersi Drobnokomórkowy rak płuca

Tabela 2. Objawy kliniczne klasycznych zespołów paranowotworowych [17]

Zespół	Objawy
Paranowotworowe zwyrodnienie mózdku (PCD, <i>paraneoplastic cerebellar degeneration</i>)	Nagły początek (od godziny do tygodni), ataksja tułowia i kończyn, zawroty głowy, nudności, podwójne widzenie, zaburzenia połykania, objawy z górnego i dolnego neuronu ruchowego, oczopląs
Paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia (PEM, <i>paraneoplastic encephalomyelitis</i>)	Podostre zmiany stanu psychicznego, ubytki świeżej pamięci, labilność emocjonalna, drgawki
Opsoklonie-mioklonie (POM, <i>paraneoplastic opsoclonus-myoclonus</i>)	Opsoklonie — zrywania gałek ocznych o dużej amplitudzie i inne objawy oczne, często związane z ataksją, ale nie z miokloniami w raku piersi Mioklonie — skurcze mięśni, obniżone napięcie, drażliwość, występują w połączeniu z opsokloniami, często towarzyszą im ataksja i encefalopatia, która może przejść w śpiączkę
Retinopatia związana z nowotworem (CAR, <i>cancer-associated retinopathy</i>)	Nadwrażliwość na światło i utrata wzroku, może zaczynać się jednostronnie i postępować do obustronnej ślepoty w ciągu 6–8 miesięcy
Retinopatia związana z czerniakiem (MAR, <i>melanoma-associated retinopathy</i>)	Nagłe wzrokowe błyski, migotanie, nocna ślepotą, stopniowa utrata obwodowego pola widzenia, niepostępująca do całkowitej ślepoty
Zespół uogólnionej sztywności (SPS, <i>stiff person syndrome</i>)	Sztywność osiowa, deformacje kręgosłupa, deskowaty brzuch, bolesne skurcze mięśni wyzwalane przez nagłe ruchy, hałas, niepokój emocjonalny
Zapalenie zwojów korzeni grzbietowych	Zaburzenia czucia (ból, temperatury, dotyku i czucia głębokiego)
Polineuropatia czuciowo-ruchowa	Zaburzenia czuciowe i/lub ruchowe, często z drżeniami i zaburzeniami chodu
Neuropatia autonomiczna	Niedociśnienie ortostatyczne, impotencja, pseudoniedrożność jelit
Neuromiotonia	Drżenia pęczkowe, opóźniony rozkurcz mięśni, osłabienie
Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (LEMS, <i>Lambert-Eaton myasthenic syndrome</i>)	Oslabienie mięśni bliższych odcinków kończyn, u niektórych pacjentów ulegające poprawie wraz z powtarzaniem czynności
Miopatia	Oslabienie mięśni odcinków bliższych kończyn

Piśmiennictwo

1. Jaskólski D.J., Papierz W., Biernat W., Liberski P.P. Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego. W: Kozubski W., Liberski P. (red.). Choroby układu nerwowego. PZWL 2004: 146–191.
2. Kordek R., Fijuth J. Przerzuty do mózgu. W: Liberski P., Kazubski W., Biernat W., Kordek R. (red.). Neuroonkologia kliniczna. Wydawnictwo Czelej 2011: 359–365.
3. Rudnicka H., Nawińska A., Gruszfeld A., Pierńkowski T. Diagnostyka i leczenie nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wyzwaniem dla neurologa i onkologa. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2003; 37: 811–824.
4. De Angelis L.M., Rogers L.R., Foley K.M. Leptomeningeal metastasis. W: Harris J.R., Lippman M.E., Morrow M., Osborne C.K. *Diseases of the breast*. Second edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000: 867.
5. Grossman S.A. Advances in the treatment of central nervous system metastases: treatment of neoplastic meningitis. *Materiały American Society of Clinical Oncology, 37th Annual Meeting, May 12–15 2001, San Francisco, California. Program/Proceedings*, 598
6. Chamberlain M.C., Corey-Bloom J. Leptomeningeal metastases: 111 Indium-DTPA CSF flow studies. *Neurology* 1991; 41: 1765.
7. Johnson K.A., Kramer B.S., Crane J.M. Management of central nervous system metastases in breast cancer. W: Bland K.I., Copeland E.M. *The breast. Comprehensive management of benign and malignant diseases*. Second edition. WB Saunders Company Philadelphia 1998: 1389.
8. Wasserstrom W.R., Glass J.P., Posner J.B. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis from solid tumours: Experience with 90 patients. *Cancer* 1982; 49: 759.
9. Rudnicka H., Nawińska A., Murawska M. Breast cancer leptomeningeal metastases — the role of multimodality treatment. *J. Neurooncol.* 2007; 84: 57–62.
10. Grossman S.A., Moynihan T.J. Neurologic complication of systemic cancer: Neoplastic meningitis. *Neurol. Clin.* 1991; 9: 843.
11. Fisher R., De Angelis L.M. Leptomeningeal metastasis. W: Harris J.R., Lippman M.E., Morrow M., Osborne C.K. *Diseases of the breast*. Fourth edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009: 1001.
12. Gromadzka G., Łysiak Z., Członkowska A. Paraneoplastyczny zespół neurologiczny: patomechanizm, kryteria rozpoznania, postępowanie. *Nowotwory Journal of Oncology* 2006; 56: 414–431.
13. Rees J.H. Paraneoplastic syndromes: when to suspect, how to confirm, and how to manage. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75 (supl. 2): 43–50.
14. Michalak S. Klasyfikacja i rozpoznawanie neurologicznych zespołów paranowotworowych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2008; 4 (4): 163–167.
15. Graus F., Delattre J.Y., Antoine J.C. i wsp. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 1135–1140.
16. Honnorat J., Antoine J.C. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J. Rare Dis.* 2007; 2: 22.
17. Ruddy K.J., Hochberg F.H. Paraneoplastic zespoły neurologiczne. W: Chabner B., Lynch T., Longo D. Harrison. *Onkologia*. 2009; 12 (65): 421–422.

Renata Duchnowska

Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Lapatynib w leczeniu przerzutów do mózgu u chorych na raka piersi z nadmierną ekspresją lub amplifikacją genu *HER2*

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. D: D6–D9

STRESZCZENIE

Rak piersi z nadmierną ekspresją lub amplifikacją genu *HER2* jest związany ze szczególnie wysokim ryzykiem przerzutów do mózgu. Uważa się, że mózgową lokalizacją przerzutów u chorych z tym podtypem jest uwarunkowana jego swoistymi cechami biologicznymi oraz rodzajem stosowanego leczenia. Obecnie standardowym elementem systemowego leczenia u chorych na HER2-dodatniego raka piersi jest trastuzumab — monoklonalne przeciwciało skierowane przeciw zewnątrzkomórkowemu receptorowi HER2 — i lapatynib — drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej hamujący wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe HER2 i EGFR. Trastuzumab pozwala uzyskać spektakularny efekt w odniesieniu do ognisk nowotworu poza ośrodkowym układem nerwowym, ale z powodu dużej masy cząsteczkowej i innych właściwości fizykochemicznych tylko w niewielkim stopniu przenika barierę krew–mózg i w efekcie jest nieskuteczny w zapobieganiu i leczeniu przerzutów do mózgu. Lapatynib ma większą zdolność przenikania bariery krew–mózg, ale jego aktywność w monoterapii w przypadku ustabilizowanych przerzutów w tym narządzie jest ograniczona. Skojarzenie tego leku z kapecytabiną pozwala natomiast uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi w tej lokalizacji i stanowi pewien postęp w leczeniu przerzutów do mózgu w przebiegu HER2-dodatniego raka piersi. Niezależnie od tego, problem ten pozostaje nadal wyzwaniem terapeutycznym.

Słowa kluczowe: rak piersi, inhibitor kinaz tyrozynowych, lapatynib, receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2, HER2, kapecytabina

Wprowadzenie

Rak piersi jest wśród litych nowotworów drugim po raku płuca źródłem przerzutów do mózgu [1–3]. Szczególnie wysokie ryzyko przerzutów w tej lokalizacji dotyczy chorych na raka piersi z nadmierną ekspresją receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (*HER2*, *human epidermal growth factor receptor 2*) lub amplifikacją genu *HER2* (nazywanego w dalszej części pracy „rakiem HER2-dodatnim”) [4–6]. Przyczyny zwiększonego ryzyka przerzutów do mózgu w tej grupie nie są do końca wyjaśnione. Wydaje się, że zjawisko to jest uwarunkowane swoistymi cechami genetycznymi zarówno guza, jak i chorej, a także rodzajem zastosowanej

terapii. W ostatnich latach standardowym elementem systemowego leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi stał się trastuzumab — monoklonalne przeciwciało skierowane przeciw zewnątrzkomórkowemu receptorowi HER2. Lek ten jest jednak nieskuteczny w zapobieganiu i terapii przerzutów do mózgu. Jest to spowodowane jego dużą masą cząsteczkową (ok. 145 kDa) i właściwościami fizykochemicznymi, które sprawiają, że tylko w niewielkim stopniu przenika on barierę krew–mózg [7, 8]. W efekcie w trakcie leczenia trastuzumabem zaawansowanego raka piersi u 10–48% chorych dochodzi do rozwoju objawowych przerzutów do mózgu [9–12], a średnie roczne ryzyko tego zdarzenia wynosi 10% [13]. Przerzuty do mózgu w tej grupie

Adres do korespondencji: Renata Duchnowska, Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego, ul. Szaserów 128, 00–909 Warszawa, tel.: +48 22 681 71 10, faks: +48 22 681 84 37, e-mail: rdt@wp.pl

chorych niejednokrotnie pojawiają się w okresie, kiedy w wyniku leczenia trastuzumabem pozaczaszkowe ogniska nowotworu znajdują się w okresie stabilizacji lub regresji. Innym lekiem anti-HER2 stosowanym w raku piersi jest lapatynib — drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej. Lapatynib ma większą zdolność przenikania bariery krew–mózg (masa cząsteczkowa ok. 581 Da), ale jego aktywność w monoterapii w odniesieniu do ustabilizowanych przerzutów w tym narządzie jest niewielka. Większa jest natomiast skuteczność skojarzenia tego leku z kapecytabiną — schemat ten pozwala poprawić odsetek uzyskiwanych odpowiedzi i stanowi pewien postęp w leczeniu przerzutów do mózgu w przebiegu HER2-dodatniego raka piersi.

W niniejszej pracy przedstawiono najważniejsze badania kliniczne dotyczące lapatynibu w terapii chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi z przerzutami do mózgu.

Lapatynib w monoterapii

Lapatynib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej, hamującym wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe HER2 i EGFR. Skuteczność monoterapii lapatynibem u chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami do mózgu oceniono w dwóch prospektywnych badaniach klinicznych (tab. 1). W pierwszym z nich, mającym charakter pilotowy, lapatynib stosowano u chorych z progresją przerzutów do mózgu po wcześniejszej paliatywnej radioterapii (stereotaktycznej lub obejmującej cały mózg) lub z obecnością wcześniej nienapromienianych bezobjawowych przerzutów (5% chorych) [14]. W drugim (EGF105084) lek ten stosowano po wcześniejszym niepowodzeniu radioterapii [15]. W badaniu tym, w przypadku niepowodzenia monoterapii lapatynibem, kontynuowano podawanie tego leku w skojarzeniu z kapecytabiną. W obu badaniach u większości chorych (odpowiednio 64% i 81%) we wcześniejszym systemowym leczeniu zastosowano więcej niż 2 schematy chemioterapii z trastuzumabem. W pierwszym z badań odpowiedź na leczenie oceniano przy użyciu zmodyfikowanych kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST), według których częściowa regresja odpowiada zmniejszeniu sumy

najdłuższych wymiarów wskaźnikowych zmian o co najmniej 30%, z dodatkowym warunkiem zmniejszenia średnicy przynajmniej jednej wskaźnikowej zmiany o co najmniej 5 mm. Udział częściowych regresji przerzutów w mózgu wyniósł 2,6%, a stabilizacji choroby bez progresji w każdym, jakichkolwiek ogniskach (*free of any progression*) przez co najmniej 16 tygodni — 18%. Nie potwierdzono zatem oczekiwanego wskaźnika 20-procentowych odpowiedzi w przerzutach do mózgu. Niezależnie od tego, u chorych ze zmniejszeniem objętości przerzutów o co najmniej 10%, według kryterium tak zwanej odpowiedzi objętościowej, uzyskano wydłużenie czasu do progresji (3,5 v. 1,8 miesiąca; $p = 0,04$). Dodatkowo, pod wpływem lapatynibu u około 25% chorych doszło do regresji zmian pozaczaszkowych. Oznacza to, że u znaczącej części chorych odpowiedzi na leczenie lapatynibem w ogniskach pozaczaszkowych nie towarzyszyła odpowiedź w obrębie mózgu. Co istotne jednak, rozsiew poza mózgiem nie był warunkiem włączenia do tego badania i w efekcie jedynie u 41% chorych obecne były mierzalne ogniska pozaczaszkowe. Progresa wyłącznie w obrębie mózgu była przyczyną zakończenia leczenia u 61% chorych, a wyłącznie poza mózgiem — u 10%.

Wyniki drugiego badania (EGF105084), w którym lapatynib stosowano w leczeniu przerzutów do mózgu po wcześniejszej radioterapii, są podobne [15]. W badaniu tym odpowiedź na leczenie oceniono przy użyciu metody *CNS Composite Response Criteria*, uwzględniającej poza stopniem zmniejszenia objętości zmian przerzutowych także kontrolę neurologicznych objawów i potrzebę stosowania leków objawowych, w tym steroidów kory nadnercza. Chorych podzielono na dwie grupy w zależności od stanu ogólnego i liczby wcześniejszych schematów leczenia zawierających trastuzumab. Wyniki w obu grupach były podobne; częściową regresję stwierdzono ogółem u 6% chorych, a stabilizację choroby — u 37%. Zmniejszenie objętości wszystkich ognisk w mózgu o co najmniej 20% i co najmniej 50% uzyskano odpowiednio u 21% i 8% chorych. U chorych odpowiadających na leczenie mediana czasu do progresji była dłuższa niż u chorych, u których odpowiedzi nie uzyskano — odpowiednio 3,6–3,4 v. 2 miesiące [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*): 0,51; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,36–0,72 i HR: 0,61; 95% CI: 0,37–1,01].

Tabela 1. Lapatynib w leczeniu przerzutów do mózgu u chorych na raka piersi z cechą HER2. Badania prospektywne

Badanie	n	Kryteria odpowiedzi	ORR (%)	TTP/PFS (m)	OS (m)
Lin i wsp. [14]	39	RECIST	2,6	3	NR
Lin i wsp. [15]	237	VR*	6	2,4	6,4

*dodatkowe wskaźniki odpowiedzi: kontrola objawów neurologicznych, konieczność stosowania steroidów, odpowiedź w ogniskach pozaczaszkowych; ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych regresji; TTP (*time to tumor progression*) — czas do progresji nowotworu; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia bez progresji; OS (*overall survival*) — czas całkowitego przeżycia; m — miesiące; RECIST (*response evaluation criteria in solid tumors*) — kryteria oceny odpowiedzi w litych nowotworach; VR (*volumetric response*) — odpowiedź objętościowa

Tabela 2. Lapatynib z kapecytabiną w leczeniu przerzutów do mózgu u chorych na raka piersi z cechą HER2

Badanie	n	Kryteria odpowiedzi	ORR (%)	TTP/PFS (m)	OS (m)
Lin i wsp.* [15]	50	VR**	20	3,6	BD
Boccardo i wsp. [16]	138	Ocena badacza#	18	BD	BD
Sutherland i wsp. [17]	34	RECIST	21	5,1	BD
Huang i wsp. [18]	26	RECIST	35	8,5	BD
Ro i wsp. [19]	52	Ocena badacza	9***	7,7	13
Metro i wsp. [20]	22	WHO	32	5,1	27,9
Bachelot i wsp.* [21]	45	VR**	67	5,5	BD
Lin i wsp.* [22]	13	VR**	38	BD	BD

*ocena na podstawie retrospektywnej analizy badania; *badania prospektywne; **dodatkowe parametry odpowiedzi: kontrola objawów neurologicznych, konieczność stosowania steroidów, odpowiedź obwodowa; ***CR — brak danych dotyczących odsetka PR; ORR (*objective response rate*) — odpowiedź w obrębie ognisk pozaczaszkowych; TTP (*time to tumor progression*) — czas do progresji nowotworu; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia bez progresji; OS (*overall survival*) — czas całkowitego przeżycia; m — miesiące; VR (*volumetric response*) — odpowiedź objętościowa; RECIST (*response evaluation criteria in solid tumors*) — kryteria oceny odpowiedzi w litych nowotworach; BD — brak danych; WHO — *World Health Organization*

Lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną

W cytowanym wcześniej badaniu EGF105084 u 50 chorych w momencie progresji w trakcie monoterapii lapatynibem lek ten (w dawce 1250 mg/d.) podawano nadal, dodając do niego z kapecytabinę (w zmniejszonej dawce 1000 mg/m² 2 × dziennie przez 14 dni, w 21-dniowych cyklach) (tab. 2) [15]. Pod wpływem dwulekowej terapii u 40% chorych uzyskano zmniejszenie objętości ognisk w mózgu o co najmniej 20%, w tym u 22% — o co najmniej 50%. U chorych z odpowiedzią objętościową stwierdzono wydłużenie czasu do progresji nowotworu w obrębie mózgu (PFS, *progression-free survival*) w porównaniu z chorymi bez odpowiedzi; czas ten u chorych ze zmniejszeniem objętości ognisk w mózgu o co najmniej 50% i o co najmniej 20% wynosił odpowiednio 6,2 i 4,6 miesiąca.

Podobny odsetek obiektywnych odpowiedzi w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (20–35%) oraz poprawę stanu neurologicznego uzyskano w retrospektywnych analizach zrealizowanych w ramach programu rozszerzonego dostępu do lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną (LEAP, *Lapatinib Expanded Access Program*) (tab. 2) [16–18]. Co ciekawe, korzyść z tej formy terapii odniosły również chore, które wcześniej otrzymywały kapecytabinę [16, 17]. W doniesieniu angielskich ośrodków uczestniczących w programie LEAP, mediana PFS w ośrodkowym układzie nerwowym w tej grupie chorych była jednak krótsza niż u pacjentek, które nie otrzymywały wcześniej tego leku (odpowiednio 3,9 i 6,9 miesiąca; $p = 0,06$) [17]. Z kolei w obserwacji pochodzącej z koreańskich ośrodków, czas przeżycia chorych był silnie związany z odpowiedzią na leczenie w obrębie mózgu i w ogniskach pozaczaszkowych (HR: 4,5; $p < 0,0001$) oraz ekspresją receptorów steroidowych (HR: 3,10; $p = 0,0014$) [19].

W retrospektywnej pracy Metro i wsp. [20] stwierdzono, że odpowiedź na leczenie lapatynibem w połączeniu z kapecytabiną w obrębie mózgu może się wiązać z przebytych miejscowym leczeniem, w tym z radioterapią. W badaniu tym największą korzyść z leczenia odniosły chore, które nie otrzymywały wcześniej radioterapii na obszar całego mózgu. Obserwacja ta jest zgodna z wynikami prospektywnego badania francuskiej grupy badawczej *French National Federation of Cancer (FNCLCC)* przedstawionymi podczas ostatniego kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [*American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2011*] [21]. W badaniu tym oceniono odpowiedź na leczenie lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną u chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami do mózgu, u których wcześniej nie stosowano paliatywnej radioterapii na tę okolice. W grupie tej aż u 67% chorych uzyskano zmniejszenie objętości ognisk przerzutowych o co najmniej 50% (95% CI: 52–81) i często towarzyszyła temu poprawa stanu neurologicznego (59%; 95% CI: 37–78). Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła w tym badaniu 5,5 miesiąca (95% CI: 4,3–6), a czasu do napromieniania mózgu — 7,8 miesiąca (95% CI: 5,4–9,1). Udział 6-miesięcznych przeżyć wynosił aż 91% (95% CI: 77–97), mimo że u większości chorych mózg stanowił pierwszą lokalizację niepowodzenia leczenia. Wyniki tego badania wskazują, że zastosowanie wspomnianego schematu może stanowić atrakcyjną alternatywę dla niezwłocznej radioterapii przerzutów do mózgu u chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Konieczne są jednak dalsze badania kliniczne, także z losowym doborem chorych, aby ustalić optymalną sekwencję postępowania w tej grupie chorych.

W kolejnym badaniu II fazy (EGF107671) oceniono odpowiedź na leczenie lapatynibem w skojarzeniu

z kapecytabiną lub topotekaniem [22]. W badaniu tym skojarzenie lapatinibu z topotekaniem okazało się mało skuteczne, podczas gdy częściową odpowiedź stwierdzono u 5 z 13 chorych, które otrzymały lapatinib z kapecytabiną.

Wnioski

W leczeniu przerzutów do mózgu u chorych na raka piersi z cechą HER2 i progresją po wcześniejszej radioterapii na obszar całego mózgu lapatinib w monoterapii ma ograniczoną aktywność, natomiast jego skojarzenie z kapecytabiną pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi. U chorych spełniających kryteria objętościowej odpowiedzi, poza poprawą stanu neurologicznego pozwala on również na wydłużenie czasu do progresji nowotworu w obrębie mózgu. Interesujące są wyniki badań sugerujące, że zastosowanie wspomnianego schematu może stanowić alternatywę dla niezwłocznej radioterapii przerzutów do mózgu u chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Konieczne są jednak dalsze badania kliniczne, także z losowym doбором chorych, aby ustalić optymalną sekwencję postępowania. Obecnie wskazaniem do zastosowania lapatinibu z kapecytabiną u chorych z cechą HER2 jest niepowodzenie leczenia z udziałem trastuzumabu.

Piśmiennictwo

- Zimm S., Wampler G.L., Stablein D. i wsp. Intracerebral metastases in solid tumors patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 1981; 48: 384–394.
- Tsakada Y., Fouad A., Pickren J.W., Lane W.W. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. *Autopsy study*. *Cancer* 1983; 52: 2349–2354.
- Schouten L.J., Ruten J., Huveneres H.A.M. i wsp. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002; 94: 2698–2705.
- Hicks D.G., Short S.M., Prescott N.L. i wsp. Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30: 1097–1104.
- Gabos Z., Sinha R., Hanson J. i wsp. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5658–5663.
- Gonzalez-Angulo A.M., Cristofanilli M., Strom E.A. i wsp. Central nervous system metastases in patients with high-risk breast carcinoma after multimodality treatment. *Cancer* 2004; 101: 1760–1766.
- Grossi P.M., Ochiai H., Archer G.E. i wsp. Efficacy of intracerebral microinfusion of trastuzumab in an athymic rat model of intracerebral metastatic breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9: 5514–5520.
- Pestalozzi B.C., Brignoli S. Trastuzumab in CSF. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2349–2351.
- Bendell J.C., Domchek S.M., Burstein H.J. i wsp. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab — based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 2972–2977.
- Clayton A.J., Danson S., Jolly S. i wsp. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab with trastuzumab for metastatic breast cancer. *Br. J. Cancer* 2004; 91: 639–643.
- Lai R., Dang C.T., Malkin M.G., Abrey L.E. The risk of central nervous system metastases after trastuzumab therapy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2004; 15: 810–816.
- Gori S., Rimondini S., De Angelis V. i wsp. Central nervous system metastases in HER-2 positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab: incidence, survival, and risk factors. *Oncologist* 2007; 12: 766–773.
- Duchnowska R., Dziadziuszko R., Czartoryska-Arlukowicz B. i wsp. Risk factors for brain relapse in HER2-positive metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 117: 297–303.
- Lin N.U., Carey L.A., Liu M.C. i wsp. Phase 2 trial of lapatinib for brain metastases in patients with HER2-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1993–1999.
- Lin N.U., Dieras V., Paul D. i wsp. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain from HER2-positive breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 1452–1459.
- Boccardo F., Kauffman B., Baselga J. i wsp. Evaluation of lapatinib plus capecitabine in patients with brain metastases from Her2+ breast cancer enrolled in the expanded access program (LEAP) and French authorization temporaire d'utilisation (ATU). *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 64.
- Sutherland S., Ashley S., Miles D. i wsp. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases — the UK experience. *Br. J. Cancer* 2010; 102: 995–1002.
- Huang C., Chen S., Liu M. i wsp. Taiwanese patients with breast cancer with brain metastasis (BM) enrolled in the Lapatinib Expanded Access Program (LEAP). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 15 (supl.; abstr. 1111).
- Ro J., Park S., Kim S.B. i wsp. Clinical outcomes of brain metastasis by lapatinib (L) and capecitabine (C) in an open-label expanded access study among Korean patients with HER2 positive metastatic breast cancer. *Cancer Res.* 2010; 40: 181 (supl.; abstr. P1–14–04).
- Metro G., Sperduti I., Russillo M., Milella M., Cognetti F., Fabi A. Clinical utility of continuing trastuzumab beyond brain progression in HER-2 positive metastatic breast cancer. *Oncologist* 2007; 12: 1467–1469.
- Bachelot T.D., Romieu G., Campone M. i wsp. LANDSCAPE: a FNCLCC phase II study with lapatinib and capecitabine in patients with brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer before whole brain radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (supl.; abstr 509).
- Lin N.U., Eierman W., Greil R. i wsp. Randomized phase II study of lapatinib plus capecitabine or lapatinib plus topotecan for patients with HER2-positive breast cancer brain metastases. *J. Neurooncol.* 2011 [w druku].

Bogumiła Czartoryska-Arlukowicz

Białostockie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

Lapatynib z kapecytabiną w leczeniu chorej na raka piersi z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. D: D10

W 2004 roku u 49-letniej chorej rozpoznano miejscowo zaawansowanego raka prawej piersi. W ramach leczenia indukcyjnego podano 2 cykle chemioterapii według schematu AC (doksorubicyna, cyklofosfamid), a następnie — ze względu na brak regresji guza — kontynuowano leczenie, stosując docetaksel i doksorubicynę, do łącznej liczby 6 cykli. Pod wpływem indukcyjnego leczenia uzyskano częściową regresję guza, co pozwoliło na wykonanie zmodyfikowanej radykalnej amputacji piersi. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono inwazyjnego raka przewodowego w stopniu zaawansowania γ T3N0, o pośrednim zróżnicowaniu (G2), bez ekspresji receptorów steroidowych: ER (–), PgR (–) i z nadekspresją HER2 (3+). Po zabiegu chora została poddana radioterapii na obszar blizny po mastektomii w standardowej dawce 50 Gy.

Po zakończeniu radioterapii w kontrolnym badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdzono rozsiew do płuc, a w toku dalszej diagnostyki wykazano również obecność ognisk przerzutowych w kośćcu. W leczeniu 1. linii uogólnionego procesu nowotworowego chora otrzymała trastuzumab z winorelbina oraz bifosfoniany. Leczenie prowadzono przez 42 miesiące, przy utrzymującej się stabilizacji choroby i bardzo dobrej tolerancji. Przyczyną zakończenia terapii była objawowa progresja choroby w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). W badaniu tomografii komputerowej stwierdzono zmiany o charakterze przerzutowym w prawym płacie potylicznym o wymiarach 17×14 mm oraz przy sierpie mózgu w lewym płacie ciemieniowym o wymiarach 18×12 mm.

Chora została poddana napromienianiu na obszar mózgu w całkowitej dawce 30 Gy w 10 frakcjach, co pozwoliło na ustąpienie objawów neurologicznych. Następnie, po zakończeniu radioterapii, w 2. linii systemowego leczenia uogólnionej choroby zastosowano lapatynib z kapecytabiną w standardowych dawkach. Dzięki temu postępowaniu uzyskano zmniejszenie zmian w OUN oraz regresję zmian w płucach. Leczenie lapatynibem z kapecytabiną było dobrze tolerowane i kontynuowano je przez 17 miesięcy. Z powodu progresji zmian w mózgu, przy utrzymującej się regresji zmian w płucach i stabilizacji zmian w kośćcu, zakończono leczenie celowane 2. linii.

Chora otrzymała stereotaktyczną radioterapię na obszar przerzutowych ognisk w mózgu, po której uzyskano niewielkie przejściowe ustąpienie objawów neurologicznych. Z powodu pogorszenia ogólnego stanu chorej podjęto decyzję o rezygnacji z przyczynowego leczenia i rozpoczęciu leczenia objawowego.

Podsumowanie

1. Przerzuty do mózgu stanowiły pierwszą lokalizację niepowodzenia leczenia 1. linii z zastosowaniem trastuzumabu z winorelbina.
2. Skojarzenie radioterapii z następnie zastosowanym leczeniem lapatynibem i kapecytabiną pozwoliło uzyskać trwającą 17 miesięcy kontrolę ognisk nowotworu w OUN oraz w pozostałych lokalizacjach.

Anna Czerepińska

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie

Ponad 3-letnia odpowiedź na leczenie lapatynibem z kapecytabiną u chorej na rozsialego raka piersi z nadekspresją HER2 z obecnością przerzutów do mózgu

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. D: D11–D12

Chora w wieku 57 lat zgłosiła się do Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej (COZL) w marcu 2005 roku z powodu potwierdzonego w kontrolnych badaniach tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) oraz pozytonowej tomografii emisyjnej rozszewu procesu nowotworowego do wątroby oraz do układu kostnego.

Cztery lata wcześniej, poza COZL, u chorej przeprowadzono zmodyfikowaną radykalną amputację piersi sposobem Pateya. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono przewodowego raka inwazyjnego z komponentem raka przedinwazyjnego o typie comedo, o pośrednim stopniu zróżnicowania (G2, Bloom II), z potwierdzoną w badaniu immunohistochemicznym ekspresją receptorów steroidowych: ER (+), PgR (+), w stopniu zaawansowania klinicznego II A (pT2N0M0). Po zabiegu chora otrzymała 6 cykli chemioterapii według schematu CMF, a następnie tamoksyfen, którego przyjmowanie kontynuowała do momentu stwierdzenia progresji choroby.

W wykonanym wówczas oznaczeniu metodą immunohistochemiczną pooperacyjnych preparatów wykazano nadekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu, HER2 (3+) w komórkach guza pierwotnego. W leczeniu 1. linii uogólnionej choroby pacjentka otrzymała 6 cykli chemioterapii zawierającej dokсорubicynę z docetaksem (schemat AT) z jednoczesnym leczeniem wspomagającym bifosfonianem (kwas zoledronowy); uzyskano częściową regresję nowotworu. Leczenie za pomocą opisanego schematu zakończono z powodu uzyskania maksymalnej odpowiedzi i narastającej toksyczności. Włączono leczenie trastuzumabem w dawce

4 mg/kg mc., a następnie 2 mg/kg mc. co tydzień w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 100 mg/m² co 3 tygodnie. Po 4 cyklach leczenia, w związku z hematologiczną toksycznością, odstąpiono od dalszego podawania cisplatyny i kontynuowano leczenie trastuzumabem z winorelbina w dawce 30 mg/m² co tydzień. Pod wpływem leczenia uzyskano całkowitą regresję ognisk przerzutowych w wątrobie oraz stabilizację zmian w kośćcu. Z powodu złej tolerancji hematologicznej leczenia winorelbina odstąpiono od kontynuacji chemioterapii, utrzymując podawanie trastuzumabu w połączeniu z inhibitorem aromatazy — anastrozolem — oraz wspomagające leczenie bifosfonianem. Po kolejnych 8 miesiącach leczenia w ramach przeprowadzonej okresowej oceny zaawansowania choroby, przy utrzymującej się regresji zmian w wątrobie, w CT mózgu stwierdzono bezobjawowe przerzuty do mózdzku i lewego płata ciemieniowego.

U chorej przeprowadzono napromienianie na obszar mózgowia; podano dawkę 30 Gy z miejscowym podwyższeniem dawki na obszar zmian przerzutowych, tzw. *boost*, metodą stereotaktycznej radioterapii (10 Gy na obszar przerzutowego ogniska w lewym płacie ciemieniowym i 16 Gy na obszar zmiany w mózdzku).

Po zakończeniu radioterapii podjęto decyzję o zastosowaniu w terapii celowanej 2. linii z użyciem lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną. Leczenie rozpoczęto w czerwcu 2008 roku w dawkach należnych (lapatynib podawano w dawce 1250 mg/d. w sposób ciągły, a kapecytabinę w dawce 2000 mg/m²/d. przez 14 dni w cyklach co 3 tygodnie), utrzymano leczenie bifosfonianami dożylnymi. W monitorującym badaniu

tomograficznym w lipcu 2008 roku stwierdzono znaczną częściową regresję zmian w mózgu, przy utrzymywaniu się całkowitej regresji zmian w wątrobie oraz stabilizacji zmian w kośćcu. W grudniu 2008 roku w kolejnym badaniu CT mózgu wykazano całkowitą regresję zmian.

Chora kontynuuje leczenie lapatynibem z kapecytabiną. Działania niepożądane pod postacią erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej 2. stopnia spowodowały konieczność modyfikacji intensywności dawki kapecytabiny (wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami), przy zachowaniu należytnej dawki lapatynibu.

Obecnie, po 38 miesiącach leczenia, chora pozostaje w dobrym stanie ogólnym, bez klinicznych objawów aktywnego procesu nowotworowego oraz przy utrzymującym się dobrym efekcie leczenia (w wykonywanych regularnie kontrolnych badaniach CT utrzymuje się całkowita regresja zmian w mózgu, całkowita regresja w wątrobie oraz częściowa regresja zmian w kośćcu).

Należy podkreślić, że zastosowane leczenie lapatynibem z kapecytabiną pozwoliło na zachowanie dobrej jakości życia chorej, utrzymanie codziennej aktywności i kontynuację pracy zawodowej.

Podsumowanie

1. Niniejszy opis przypadku potwierdza istotną długotrwałą korzyść kliniczną z zastosowania lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu chorych na rozsiały raka piersi z nadekspresją HER2, u których doszło do niepowodzenia po uprzednim leczeniu celowanym z udziałem trastuzumabu [1–3].
2. Napromienianie mózgu u chorych z HER2-pozytywnym przerzutowym rakiem piersi, u których jedynym niepowodzeniem leczenia z udziałem trastuzumabu była progresja procesu nowotworowego w ośrodko-

wym układzie nerwowym (OUN) (przy zachowanej odpowiedzi w zakresie obwodowych ognisk przerzutowych), pozwala na skuteczną kontrolę przebiegu choroby w obrębie OUN [4].

3. Nie można również wykluczyć wpływu leczenia lapatynibem z kapecytabiną na kontrolę przerzutów do mózgu [5, 6].
4. O ile w analizowanym przypadku uzyskanie całkowitej regresji zmian w mózgu można wiązać ze skutecznością przeprowadzonej radioterapii, o tyle długotrwałość utrzymywania się całkowitej regresji procesu nowotworowego w zakresie OUN i wątroby oraz częściowej regresji zmian w kośćcu świadczy o skuteczności prowadzonego aktualnie leczenia systemowego.
5. Zwraca uwagę dobra tolerancja tak długotrwale prowadzonej terapii.

Piśmiennictwo

1. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. i wsp. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2733–2743.
2. Cameron D., Casey M., Press M. i wsp. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 112: 533–543.
3. Capri G., Chang J., Chen S.C. i wsp. An open-label expanded access study of lapatinib and capecitabine in patients with HER2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 474–480.
4. Nawińska A., Tacikowska M., Pieńkowski T. Occult brain metastases in HER2-positive breast cancer patients: frequency and response to radiotherapy. *Acta Oncol.* 2007; 46: 1027–1029.
5. Lin N.U., Dieras V., Paul D. i wsp. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15 (4): 1452–1459.
6. Sutherland S., Ashley S., Miles D. i wsp. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases — the UK experience. *Brit. J. Cancer* 2010; 102: 995–1002.

Ewa Kilar

Oddział Onkologii Klinicznej, Regionalny Szpital Specjalistyczny „Latawiec” w Świdnicy

Leczenie anty-HER2 u chorej na raka piersi z przerzutami do mózgu i wątroby

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. D: D13–D14

U kobiety w wieku 54 lat z licznymi obciążeniami internistycznymi: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, reumatoidalne zapalenie stawów, niedoczynność tarczycy, alergia i depresja, w ramach prowadzonego skriningu raka piersi stwierdzono guz lewej piersi.

W wyniku przeprowadzonej diagnostyki ustalono rozpoznanie miejscowo zaawansowanego raka lewej piersi (TN1Mx), o zrazikowym typie i niskim zróżnicowaniu (G3). Na Oddziale Onkologii Klinicznej w Świdnicy chora otrzymała 4 kursy indukcyjnej chemioterapii zawierającej dokсорubicynę i cyklofosfamid, co pozwoliło na przeprowadzenie radykalnej amputacji piersi sposobem Pateya. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono utkanie inwazyjnego raka przewodowego z cechami uszkodzenia po przebytym leczeniu systemowym o zaawansowaniu yT2N1Mx, bez ekspresji receptorów steroidowych ER i PgR oraz nadekspresji receptora HER2. Chora otrzymała w uzupełniającym leczeniu kolejne 2 kursy według schematu AC do łącznej dawki dokсорubicyny 580 mg, a następnie radioterapię (Dc = 45 Gy w 20 frakcjach).

Po 4 miesiącach od zakończenia radykalnego leczenia w tomografii komputerowej jamy brzusznej stwierdzono pojedynczą zmianę w wątrobie o wymiarach 2,7 × 3,0 × 3,6 cm oraz pojedynczy węzeł chłonny o nieostrych granicach o średnicy 1,2 cm w okolicy lewego dołu pachowego, budzący podejrzenie wznowy regionalnej. W przeprowadzonej szczegółowej diagnostyce, obejmującej mammografię, RTG klatki piersiowej oraz pozytonową tomografię emisyjną (PET-CT, *positron emission tomography-computed tomography*), potwierdzono wznowę choroby w wymienionym węźle chłonnym i wątrobie. W związku z progresją choroby, a jednocześnie licznymi współistniejącymi schorzeniami, podjęto

decyzję o paliatywnym leczeniu według schematu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl). Leczenie zakończono po 3 kursach z powodu stwierdzonej w kontrolnym badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej progresji przerzutowego ogniska w wątrobie. Po konsultacji chirurgicznej pacjentka została zakwalifikowana do usunięcia III i IVB segmentu wątroby. W badaniu histopatologicznym stwierdzono guz przerzutowy o średnicy 9 cm, o morfologii odpowiadającej inwazyjnemu rakowi przewodowemu o wysokim stopniu złośliwości, z umiarkowaniem nasiloną reakcją desmoplastyczną podścieliska, bez ekspresji receptorów steroidowych ER i PgR, natomiast z nadekspresją receptora HER2 oraz wysokim stopniem amplifikacji genu HER2 we fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH, *fluorescent in situ hybridization*).

Po kolejnych konsultacjach chorą zakwalifikowano do leczenia paliatywnego według schematu trastuzumab w skojarzeniu z paklitakselem. W okresie od marca 2009 roku do stycznia 2010 roku otrzymała ona 17 kursów leczenia z dobrą tolerancją. W lutym 2010 roku, z powodu zgłaszanych przez pacjentkę zawrotów głowy i zaburzeń równowagi, wykonano badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w których wykazano obecność ogniskowej zmiany w lewej półkuli mózdzku. Wobec kontroli systemowej choroby i zadowalającego stanu ogólnego chorej wykonano resekcję ogniska. Badanie histopatologiczne potwierdziło przerzutowy charakter zmiany o fenotypie HER2 zgodnym z fenotypem przerzutu do wątroby. W badaniu rezonansu magnetycznego OUN wykonanym przed uzupełniającą radioterapią stwierdzono wznowę w łożu po usuniętym przerzucie i nowe zmiany ogniskowe w oponach mózgowych. Pacjentka otrzymała paliatywną radioterapię na obszar OUN w dawce całkowitej 30 Gy.

Z powodu dalszej progresji zmian w mózgu po radioterapii podjęto decyzję o systemowym leczeniu lapatynibem z kapecytabiną w standardowych dawkach. W kolejnych badaniach kontrolnych potwierdzono całkowitą regresję przerzutów w wątrobie oraz częściową zmian w mózgu z dobrą tolerancją leczenia. Leczenie zakończono po 7 miesiącach z powodu pogorszenia stanu neurologicznego chorej. Ponowna weryfikacja preparatów z chirurgicznej biopsji guza pierwotnego piersi potwierdziła rozpoznanie raka piersi o zrazikowym typie, niskim stopniu zróżnicowania oraz z ekspresją PgR i graniczną nadekspresją HER2 wymagającymi dalszego postępowania diagnostycznego.

Podsumowanie

1. Niniejszy przypadek stanowi przykład występującej odmienności fenotypowej pomiędzy guzem pierwotnym a ogniskami przerzutowymi w różnych lokalizacjach narządowych. Zjawisko to dotyczy około 30% przy-

padków raka piersi i może wynikać z heterogenności guza lub promocji opornych klonów pod wpływem systemowego leczenia [1–3]. Weryfikacja stanu receptorowego w przypadku wznowy choroby jest pomocna w wyborze metody leczenia.

2. Leczenie lapatynibem z kapecytabiną pozwoliło na uzyskanie całkowitej regresji ognisk przerzutowych w wątrobie oraz częściowej regresji zmian w mózgu, utrzymującej się przez 7 miesięcy przy dobrej tolerancji.

Piśmiennictwo

1. Guarneri V., Giovannelli S., Ficarra G. i wsp. Comparison of HER-2 and hormone receptor expression in primary breast cancers and asynchronous paired metastases: impact on patient management. *The Oncologist* 2008; 13: 838–844.
2. Liedtke C., Broglio K., Moulder S. i wsp. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1953–1958.
3. Hoefnagel L.D., van de Vijver M.J., van Slooten H.J. i wsp. Receptor conversion in distant breast cancer metastases. *Breast Cancer Res.* 2010; 12: R75.

Adrianna Makarewicz, Bogdan Żurawski

Ambulatorium Chemioterapii, Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

Leczenie lapatynibem z kapecytabiną u chorej na rozsiały raka piersi z przerzutowymi ogniskami w mózgu

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. D: D15–D16

Chora w wieku 52 lat zgłosiła się do Poradni Chemioterapii Centrum Onkologii w Bydgoszczy z powodu zmiany guzowatej w lewej piersi. W wyniku przeprowadzonej diagnostyki stwierdzono miejscowo zaawansowanego raka (cT4). Po 6 kursach indukcyjnej chemioterapii według schematu FAC (5-fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid) przeprowadzono zabieg zmodyfikowanej radykalnej amputacji piersi sposobem Pateya.

W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono wielogniskowego inwazyjnego raka przewodowego z obecnością przerzutów do 22 usuniętych węzłów chłonnych i naciekiem przekraczającym ich torebkę. W wykonanych badaniach immunohistochemicznych wykazano nadmierną ekspresję HER2 (3+) oraz brak ekspresji receptorów steroidowych (ER i PgR).

W uzupełniającym leczeniu zastosowano 6 kursów chemioterapii według schematu CMF (cyklofosfamid, 5-fluorouracyl, metotreksat), od 3. kursu w osłonie czynników wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*) z powodu wystąpienia neutropenicznej gorączki w trakcie 2. kursu chemioterapii.

Po ponad 2 latach od zakończenia radykalnego leczenia chora zgłosiła się z powodu osłabienia i wysiłkowej duszności. W wykonanej tomografii komputerowej klatki piersiowej stwierdzono przerzutowe ogniska do płuc. W leczeniu 1. rzutu uogólnionej choroby zastosowano 4 kursy paklitakselu z przeciwciałem monoklonalnym — trastuzumabem, po czym kontynuowano monoterapię trastuzumabem.

Po roku od rozpoczęcia leczenia trastuzumabem chora zgłosiła bóle głowy w lewej okolicy skroniowej. W badaniu rezonansu magnetycznego ośrodkowego układu nerwowego (OUN) stwierdzono ogniska o charakterze przerzutowym: 2 zmiany w obrębie mostu po

stronie lewej o średnicy 2 i 6 mm oraz o średnicy 5 mm w dolnej części lewej półkuli mózdzku. Chora otrzymała stereotaktyczną radioterapię fotonami X 6MeV na obszar zmian w obrębie mostu (Dc = 8 Gy/guz w 1 frakcji) oraz na ognisko w mózdzku (Dc = 18 Gy/guz w 1 frakcji).

Po zakończeniu radioterapii zastosowano leczenie lapatynibem w dawce 1250 mg/d. w sposób ciągły i kapecytabiną w dawce 2000 mg/m²/d. przez 14 dni z 7-dniową przerwą w cyklach 21-dniowych. W kontrolnym badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym 5 miesięcy od zakończenia radioterapii i 4 miesiące od rozpoczęcia leczenia lapatynibem z kapecytabiną stwierdzono całkowitą regresję zmian w mózgu. Leczenie systemowe zakończono po kolejnych 8 miesiącach z powodu pogorszenia się stanu ogólnego pacjentki, przejawiającego się wymiotami i dolegliwościami bólowymi w nadbrzuszu. Przeprowadzone badania obrazowe nie wykazały jednak cech progresji choroby ani w obrębie mózgu, ani poza OUN. W związku z pogorszeniem stanu ogólnego chorej nie kontynuowano leczenia.

Podsumowanie

1. W trakcie leczenia trastuzumabem zaawansowanego raka piersi u 10–48% chorych dochodzi do rozwoju objawowych przerzutów do mózgu [1]. Ryzyko to należy uwzględnić w monitorowaniu chorych podczas leczenia.
2. Połączenie radioterapii i systemowego leczenia lapatynibem z kapecytabiną pozwoliło na uzyskanie wielomiesięcznej kontroli przerzutowych ognisk w obrębie mózgu i ustąpienie objawów neurologicznych. U około 20% chorych z objawowymi przerzutami

do mózgu zastosowanie lapatynibu z kapecytabiną po wcześniejszej radioterapii pozwala na osiągnięcie obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz poprawę stanu neurologicznego [2–4].

Piśmiennictwo

1. Duchnowska R., Szczylik C. Central nervous system metastases in breast cancer patients administered trastuzumab. *Cancer Treat. Rev.* 2005; 31: 312–318.
2. Lin N.U., Diéras V., Paul D. i wsp. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15 (4): 1452–1459.
3. Boccardo F., Kauffman B., Baselga J. i wsp. Evaluation of lapatinib plus capecitabine in patients with brain metastases from Her2+ breast cancer enrolled in the expanded access program (LEAP) and French authorization temporaire d'utilisation (ATU). *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 64s.
4. Sutherland S., Ashley S., Miles D. i wsp. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases — the UK experience. *Br. J. Cancer* 2010; 102: 995–1002.

Anna Polakiewicz-Gilowska, Elżbieta Nowara

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Korzystny efekt celowanej terapii u chorej na rozsialego raka piersi z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. D: D17–D18

Chora w wieku 56 lat zgłosiła się w kwietniu 2005 roku do Centrum Onkologii w Gliwicach na badanie kontrolne, zaniepokojona zgrubieniem, które pojawiło się w centralnej części blizny po zmodyfikowanej, radykalnej amputacji prawej piersi. Zabieg operacyjny wykonano 6 lat wcześniej. Wówczas w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono przewodowego raka przedinwazyjnego z komponentem raka inwazyjnego w stopniu zaawansowania pT1N0M0, o wysokim zróżnicowaniu (Bloom I) i bez ekspresji obu receptorów steroidowych. Ze względu na niski stopień zaawansowania klinicznego odstąpiono od systemowego leczenia uzupełniającego.

W biopsji cienkoigłowej zgrubienia w bliźnie potwierdzono miejscową wznowę nowotworu, a w toku dalszej diagnostyki wykazano nacieczenie ściany klatki piersiowej z destrukcją V żebra po prawej stronie i rozsiew do płuc. W badaniu immunohistochemicznym nie wykazano konwersji ekspresji steroidowych receptorów w bliźnie w porównaniu z pierwotnym ogniskiem. Chorą zakwalifikowano do chemioterapii według schematu FAC (fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid). Podano 8 cykli, co pozwoliło uzyskać znaczną częściową regresję zmian zarówno w płucach, jak i w obrębie ściany klatki piersiowej. Następnie obszar resztkowego nacieku ściany klatki piersiowej poddano paliatywnej radioterapii dawką 20 Gy/guz w 5 frakcjach, a na obszar V żebra podano jednorazowo 8 Gy. Zastosowano także bisfosfoniany, początkowo doustnie klodronian, a następnie — z powodu złej tolerancji ze strony przewodu pokarmowego — dożylnie pamidronian.

Po kolejnych 2 latach wolnych od progresji w kontrolnym badaniu tomografii komputerowej stwierdzono

zwiększenie wymiarów zmian w płucach. Weryfikacja statusu HER2 w materiale pooperacyjnym pochodzącym z guza pierwotnego wykazała pośrednią ekspresję receptora HER2 (2+) oraz amplifikację genu HER2. W tej sytuacji w 2. linii leczenia choroby uogólnionej zastosowano paklitaksel z trastuzumabem. Podano łącznie 6 cykli skojarzonego leczenia, co pozwoliło ponownie uzyskać znaczną regresję zmian nowotworowych, a następnie utrzymano trastuzumab w monoterapii w schemacie co tydzień.

Po 14 miesiącach leczenia z udziałem trastuzumabu chora zgłosiła uporczywe bóle głowy i niewielkie zaburzenia równowagi. W badaniu rezonansu magnetycznego mózgowia stwierdzono zmiany o charakterze przerzutowym w lewej półkuli mózdzku i prawym płacie skroniowym. W związku z progresją choroby w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) zakończono leczenie trastuzumabem i zastosowano radioterapię stereotaktyczną — podano jednorazową dawkę 20 Gy/guz na zmiany przerzutowe w lewej półkuli mózdzku i w prawym płacie skroniowym.

Po kolejnych 8 miesiącach obserwacji ponownie pojawiły się zaburzenia równowagi i okresowe bóle głowy. W kontrolnym badaniu rezonansu magnetycznego stwierdzono progresję zmian w mózgowiu. Zastosowano radioterapię na obszar całego mózgowia w całkowitej dawce 20 Gy oraz objawowe leczenie przeciwozrędkowe, co pozwoliło złagodzić objawy neurologiczne.

Po kolejnych 3 miesiącach od napromieniania, w czasie których stan neurologiczny pacjentki był stabilny, z powodu progresji zmian w płucach rozpoczęto leczenie lapatynibem z kapecytabiną w standardowych dawkach. Terapię prowadzono przez 14 miesięcy, przy dość do-

brej tolerancji, niewymagającej zmniejszania należnych dawek. Po 3. cyklu u chorej pojawiła się narastająca duszność, wykonano dodatkowe badania diagnostyczne, na podstawie których rozpoznano zatorowość płucną, włączono leczenie heparyną drobnocząsteczkową, w osłonie której pacjentka kontynuowała terapię systemową. Ponadto w przebiegu leczenia wystąpił pojedynczy epizod drgawkowy wymagający włączenia leków przeciwpadaczkowych i przeciwbrzękowych, wykonano wówczas tomografię głowy i po wykluczeniu progresji w mózgowiu kontynuowano leczenie systemowe. Obserwowano również przejściowy wzrost parametrów wątrobowych oraz biegunkę w II stopniu toksyczności. Leczenie zakończono z powodu stwierdzenia w kolejnych badaniach obrazowych progresji choroby w płucach. Chora przyjmowała lapatynib z kapecytabiną przez 14 miesięcy, uzyskując zadowalającą kontrolę procesu chorobowego.

Mając na uwadze dobry stan ogólny chorej i brak cech progresji zmian w OUN, podjęto decyzję o po-

daniu kolejnej linii chemioterapii z udziałem winorelbiny. Chora kontynuuje leczenie, a łączny czas terapii od stwierdzenia rozsiewu wynosi obecnie 75 miesięcy, w tym 27 miesięcy od rozpoznania przerzutów do OUN.

Podsumowanie

1. U chorej z nowotworem w znacznym stopniu zaawansowania, ze zmianami przerzutowymi w OUN, stabilnymi po zastosowanej radioterapii, uzyskano trwającą ponad 14 miesięcy odpowiedź na leczenie lapatynibem w połączeniu z kapecytabiną.
2. Łączny okres leczenia choroby w stadium rozsiewu, mimo niekorzystnej charakterystyki receptorowej, wynosi 75 miesięcy. Zastosowanie terapii anty-HER2 pozwoliło na uzyskanie względnie długiego całkowitego czasu przeżycia chorej.

Anna Skrzypczyk, Agnieszka Jagiełło-Grusfeld

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

Lapatynib w leczeniu chorej na raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 z przerzutami do naczyńówki oka

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. D: D19–D20

Chora w wieku 60 lat z rozpoznaniem raka piersi zgłosiła się do ambulatorium Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii w Warszawie z powodu duszności spoczynkowo-wysiłkowej, bólu prawej połowy klatki piersiowej i piersiowego odcinka kręgosłupa. Cztery lata wcześniej u kobiety przeprowadzono oszczędzające leczenie z powodu wczesnego raka lewej piersi. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono przewodowego inwazyjnego raka w stopniu zaawansowania pT1cN1(sn)M0 z komponentem przedinwazyjnego raka. W inwazyjnym komponente wykazano ekspresję receptorów steroidowych: ER (+), PGR (+) oraz nadmierną ekspresję (3+) receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu — HER2.

W uzupełniającym leczeniu systemowym chora otrzymała 4 kursy chemioterapii zawierającej dokсорubicynę, cyklofosamid oraz docetaksel (4 AC → 4 docetaksel), a następnie hormonoterapię letrozolem oraz radioterapię i roczne leczenie trastuzumabem. Pacjentka przerwała hormonoterapię z powodu nieakceptowanych uderzeń gorąca. W przeszłości przeżyła ona usunięcie narządu rodowego z powodu raka *in situ* szyjki macicy z mikroinwazją. Oprócz tego chorowała na zapalenie błony śluzowej żołądka, zakrzepicę żył prawego ramienia oraz przeszła częściową resekcję tarczycy z powodu wola guzowatego. Chora nie przyjmowała żadnych leków na stałe.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono pakiet powiększonych węzłów chłonnych w okolicy nadobojczykowej lewej oraz zmiany osłuchowe nad polami płucnymi pod postacią świstów i fureczń. W dodatkowych badaniach stwierdzono około 1,5-krotny wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate-dehydroge-*

nase), fosfatazy zasadowej (ALP, *alkaline phosphatase*) i GGTP w surowicy krwi, a w tomografii komputerowej duży pakiet węzłów w okolicy nadobojczykowej lewej, powiększone węzły chłonne śródpiersia i węzeł obu płuc oraz zmiany o typie limfangiozy płucnej. Scyntygrafia kośćca wykazała ogniska patologicznego wychwytu izotopu w całym kręgosłupie, w kościach pokrywy czaszki, mostku, żebrach, miednicy oraz obu kościach udowych.

Wobec uogólnienia choroby, uwzględniając fenotyp pierwotnego guza i przebyte leczenie systemowe antracyklinami oraz taksoidami, podjęto decyzję o rozpoczęciu leczenia trastuzumabem z winorelbina. Jednocześnie zastosowano leczenie podawanym doustnie kłodronianem oraz objawową radioterapię na obszar zajętych kości: szyjny odcinek kręgosłupa (C4–C7; Dc = 2000 cGy w 5 frakcjach), lewe żebra (Dc = 600 cGy w 1 frakcji), lewy staw biodrowy (Dc = 600 cGy w 1 frakcji).

Po 14 tygodniach leczenia w kontrolnej tomografii klatki piersiowej stwierdzono progresję choroby — pojawiły się nowe guzki w mięszu płuc, nasilenie limfangiozy, zwiększenie ilości płynu w jamach opłucnowych oraz progresja w kośćcu. Ponadto zaobserwowano nową zmianę w wątrobie. W tej sytuacji zakończono leczenie winorelbina i zastosowano paklitaksel, kontynuując jednocześnie podawanie trastuzumabu. Po 8 tygodniach leczenia wykonano kolejne kontrolne badania obrazowe, w których potwierdzono częściową regresję zmian w płucach oraz stabilizację zmian w kościach. Wkrótce jednak chora zgłosiła zaburzenia widzenia — mroczki i osłabienie ostrości wzroku. W wyniku konsultacji okulistycznej, podczas której wykonano USG gałek ocznych oraz angioscycyngrafię,

stwierdzono w naczyniówce lewego oka dwie zmiany o charakterze przerzutowym.

Zadecydowano o podjęciu kolejnego rzutu leczenia z użyciem kapecytabiny (2000 mg/m²/d. przez 14 dni z 7-dniową przerwą w cyklach 21-dniowych) i lapatynibu (1250 mg/d. w sposób ciągły). W kontrolnych badaniach obrazowych wykonanych po 3 cyklach terapii stwierdzono całkowitą regresję zmian w gałce ocznej, częściową zmian węzłowych w śródpiersiu i okolicy nadobojczykowej oraz stabilizację zmian w płucach i kości. Klinicznie uzyskano zmniejszenie duszności, bólów kostnych oraz ustąpienie zaburzeń widzenia związanych z zajęciem narządu wzroku.

Po 6. cyklu leczenia nasiliła się toksyczność skórna — stwierdzono zmiany o charakterze zespołu „ręka–stopa” w stopniu 3., wymagające wydłużenia przerw pomiędzy cyklami i zmniejszenia dawki kapecytabiny o 25%. Leczenie zakończono po 33 tygodniach z powodu progresji choroby w badaniach kontrolnych oraz pogorszenia stanu ogólnego chorej. Obiektywna odpowiedź na leczenie trwała 23 tygodnie.

Podjęto próbę chemioterapii kolejnego rzutu z wykorzystaniem liposomalnej doksorubicyny, jednak ze względu na złą tolerancję przerwano leczenie. Uwzględniając stan receptorów steroidowych w pierwotnym guzie oraz stan ogólny chorej, zdecydowano o zastosowaniu hormonoterapii z użyciem fulwestrantu. Uzyskano stabilizację choroby, a terapia była dobrze tolerowana. Pacjentka kontynuowała ją do stycznia 2011 roku, kiedy to rozpoznano kolejną progresję choroby i ostatecznie zakończono leczenie systemowe.

Podsumowanie

1. Prezentowany przypadek chorej jest przykładem rzadkiego umiejscowienia przerzutów raka piersi do naczyniówki oka [1–3]. Charakter zgłaszanych przez pacjentkę objawów wymagał wykluczenia ognisk przerzutowych w ośrodkowym układzie nerwowym, występujących u około 30% chorych na raka piersi z nadekspresją receptora HER2.
2. Druga linia leczenia anty-HER2 z wykorzystaniem kapecytabiny i lapatynibu, przy stosunkowo dobrej tolerancji pozwoliła uzyskać częściową regresję choroby potwierdzoną radiologicznie oraz poprawę stanu ogólnego chorej: zmniejszenie duszności, bólów kostnych oraz ustąpienie zaburzeń widzenia związanych z zajęciem narządu wzroku.
3. Potwierdzono aktywność leczenia systemowego kapecytabiną z lapatynibem w tej wyjątkowej lokalizacji przerzutowych ognisk w przebiegu raka piersi.

Piśmiennictwo

1. Reeves D., Levine M.R., Lash R. Nonpalpable breast carcinoma presenting as orbital infiltration: case presentation and literature review. *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2002; 18: 84–88.
2. Leil M., Schulz-Wendtland R., Hafner A., Magener A., Bautz W.A., Tomandl B.F. Bilateral orbital tumor as the presentation of mammographically occult breast cancer. *Neuroradiology* 2004; 46: 682–685.
3. Mohadjer Y., Holds J.B. Orbital metastasis as the initial finding of breast carcinoma: a ten-year survival. *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2005; 21: 65–66.

Joanna Streb

Oddział Kliniczny Kliniki Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Całkowita regresja zmian w mózgu u chorej na raka piersi z nadmierną ekspresją HER2 po radioterapii i leczeniu lapatynibem z kapecytabiną

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. D: D21–D22

Chora w wieku 50 lat zgłosiła się do lekarza internisty z powodu nasilonych dolegliwości bólowych lewego stawu biodrowego oraz narastającego od kilku miesięcy osłabienia lewej kończyny dolnej z towarzyszącym bólem przedniej powierzchni uda. Przeprowadzone badania diagnostyczne wykazały dyskopatię Th12/L1, L5/S1, zwężenie szczeliny międzykręgowej L3/L4 oraz hipodensyjny obszar poniżej odejścia tętnic okalających wzdłuż pęczka naczyniowo-nerwowego lewego stawu biodrowego. W wykonanej tomografii komputerowej miednicy z objęciem stawów biodrowych i przyśrodkowych odcinków kości udowych stwierdzono nacieki nowotworowe przyśrodkowego odcinka lewej kości udowej i otaczających tkanek miękkich, a w badaniu rezonansu magnetycznego kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego — zmiany w trzonach kręgów L4 i S2 budzące podejrzenie procesu nowotworowego. Dalsza diagnostyka pozwoliła na ustalenie rozpoznania raka lewej piersi z obecnością przerzutowych ognisk w kośćcu.

Chora otrzymała paliatywną radioterapię na obszar lewego stawu biodrowego i bliższy odcinek lewej kości udowej (Dc = 20 Gy w 4 frakcjach wiązką fotonową 6 MeV). Jednocześnie podjęto decyzję o rozpoczęciu chemioterapii według schematu AT (doksorubicyna, docetaksel) w połączeniu z klodronianem. Po 3 cyklach chemioterapii wykonano amputację lewej piersi sposobem Maddena. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono inwazyjnego raka przewodowego piersi o niskim zróżnicowaniu (Bloom III), w stopniu zaawansowania γ T2N0M1, z ekspresją steroidowych receptorów: ER (75%) i PGR (10%) oraz nadekspresją HER2. Po zabiegu operacyjnym chora otrzymała kolejne 3 cykle chemioterapii według schematu AT, a następnie przyjmowała tamoksyfen i kontynuowała leczenie klodronianem.

Po około 12 miesiącach leczenia w kontrolnych badaniach obrazowych stwierdzono ogniska przerzutowe w IV i VII segmencie wątroby, progresję zmian w kośćcu oraz liczne zmiany przerzutowe w płucach. Chora została zakwalifikowana do leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z winorelbina i podawania dożylnie dwufosfonianu (pamidronian). Leczenie prowadzono przez 4 miesiące, po czym kontynuowano monoterapię trastuzumabem przez kolejne 3 miesiące.

Z powodu zgłaszanych przez pacjentkę bólów głowy, zawrotów i zaburzeń równowagi wykonano tomografię komputerową ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w której stwierdzono hiperdensyjne ogniska w okolicy prawego kąta mostowo-mózdkowego o wymiarach 20 × 11 mm oraz zmiany o średnicy 16 mm w prawej półkuli mózgu z lokalnym obrzękiem. Po konsultacji neurochirurgicznej odstąpiono od operacyjnego leczenia i przeprowadzono paliatywną radioterapię na obszar OUN w dawce 20 Gy w 5 frakcjach. Następnie w okresie 2 miesięcy od zakończenia radioterapii rozpoczęto leczenie lapatynibem i kapecytabiną w standardowych dawkach. Kontrolne badania obrazowe po 3 miesiącach wykazały całkowitą regresję przerzutów do mózgu oraz częściową regresję ognisk w wątrobie i płucach. Chora kontynuowała leczenie lapatynibem z kapecytabiną łącznie przez 9 miesięcy, z utrzymującą się w badaniach kontrolnych odpowiedzią oraz dobrą tolerancją.

Przy utrzymującej się całkowitej regresji przerzutów do mózgu z powodu progresji zmian w wątrobie, płucach i kośćcu zakończono leczenie. Chorą zakwalifikowano wstępnie do kolejnego rzutu chemioterapii (cisplatyna z gemcytabiną) i paliatywnej radioterapii z powodu bólów lędźwiowego odcinka kręgosłupa.

Podsumowanie

1. Skojarzenie radioterapii z późniejszym leczeniem lapatynibem i kapecytabiną pozwoliło uzyskać całkowitą regresję przerzutów do mózgu utrzymującą się ponad 9 miesięcy.
2. Przerzuty do mózgu stanowiły pierwszą lokalizację niepowodzenia leczenia 2. rzutu trastuzumabem z winorelbina.
3. Zastosowanie chemioterapii i leków celowanych w 2. i 3. rzucie leczenia (odpowiednio 8 i 9 miesięcy) pozwoliło osiągnąć trwającą ponad 3,5 roku kontrolę choroby nowotworowej przy dobrej tolerancji.

