

Aneta L. Zygulska¹, Krzysztof Krzemieniecki²

¹Klinika Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

²Klinika Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Długoletnie leczenie trastuzumabem chorej na raka piersi z przerzutami do skóry — opis przypadku

Long-term treatment with trastuzumab of patient with skin metastatic breast cancer — a case report

Adres do korespondencji:

Dr med. Aneta L. Zygulska
 Klinika Onkologii Szpitala
 Uniwersyteckiego
 ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
 Tel.: +48 (12) 424 89 14
 Faks: +48 (12) 424 89 10
 e-mail: zygulska@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Trastuzumab jest lekiem z wyboru w przypadku uogólnionego procesu nowotworowego w przebiegu raka piersi z nadekspresją receptora HER2. Terapia jest dobrze tolerowana. Jednak pomimo powszechnego stosowania trastuzumabu, dotychczas jednoznacznie nie określono czasu leczenia u chorych z rozsia-
 wem nowotworu. W artykule przedstawiono przypadek 46-letniej chorej leczonej nieprzerwanie przez 5 lat trastuzumabem.

Słowa kluczowe: przerzutowy rak piersi, trastuzumab

ABSTRACT

Trastuzumab is the treatment of choice for HER2-overexpressing metastatic breast cancer. The treatment is well tolerated. Despite the fact that trastuzumab is used commonly, duration of the treatment has not been defined. Case of 46-year old female patient on continuous 5 year trastuzumab was described.

Key words: metastatic breast cancer, trastuzumab

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 3: 113–115

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2010, tom 6, nr 3, 113–115
 Copyright © 2010 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Nadekspresja receptora HER2 występuje zazwyczaj w 20–25% raków piersi i jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym [1]. Trastuzumab (humanizowane przeciwciało monoklonalne) stosuje się jako leczenie uzupełniające u chorych na raka piersi z nadekspresją receptora HER2. Jest również lekiem z wyboru — zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią — u chorych na przerzutowego raka piersi z nadekspresją receptora HER2. Leczenie jest dobrze tolerowane [1–3]. Dotychczas dokładnie nie określono czasu podawania trastuzumabu w przypadku choroby przerzutowej. W piśmiennictwie pojawiają się doniesienia o kilkuletnim stosowaniu tego leku [4].

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek obecnie 46-letniej chorej na raka piersi z rozległym naciekiem skóry leczonej nieprzerwanie przez 5 lat trastuzumabem.

Opis przypadku

W listopadzie 2001 roku u 38-letniej pacjentki rozpoznano cytologicznie raka piersi lewej w stadium zaawansowania klinicznego T3 N2 M0. W okresie od listopada 2001 roku do stycznia 2002 roku podano 3 cykle indukcyjnej chemioterapii według schematu FAC (5-fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid), uzyskując częściową remisję guza piersi i pakietu węzłów chłonnych w lewej pasze. W tym samym miesiącu przeprowadzono zabieg operacyjny sposobem Pateya. Na podstawie badania

histopatologicznego materiału operacyjnego rozpoznano naciekającego raka przewodowego. W naczyniach krwionośnych i limfatycznych stwierdzono liczne zatopy z komórek raka. We wszystkich 23 usuniętych węzłach chłonnych były obecne przerzuty. Badanie immunohistochemiczne nie wykazało receptorów hormonalnych przy dodatnim wyniku testu na nadekspresję receptora HER2. Po zabiegu operacyjnym pacjentkę poddano leczeniu systemowemu — otrzymała kolejne 3 cykle chemioterapii według schematu FAC. Następnie przeprowadzono typowe uzupełniające leczenie napromienianiem zakończone w czerwcu 2002 roku. Przez 2 lata u chorej nie występowały objawy i była ona objęta stałymi kontrolami w Poradni Przyklinicznej Kliniki Onkologii CMUJ w Krakowie. W czerwcu 2004 roku stwierdzono nacieki nowotworowy skóry klatki piersiowej w rejonie blizny pooperacyjnej i grzbietu po lewej stronie. Weryfikacja mikroskopowa wycinka potwierdziła diagnozę przerzutu do skóry w przebiegu raka piersi. Z tego powodu włączono chemioterapię według schematu AT (docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną), do wyczerpania dawki antracykliny. W okresie od czerwca do października 2004 roku podano łącznie 6 cykli według powyższego schematu, uzyskując częściową remisję zmian skórnych. Od listopada 2004 roku do momentu powstania niniejszego opisu przypadku chora otrzymuje trastuzumab w standardowej dawce. W trakcie terapii uzyskano całkowitą remisję nacieku skórno- (po 5 miesiącach stosowania terapii ukierunkowanej molekularnie). Tolerancja leczenia trastuzumabem jest dobra. Regularnie (tj. co 3–4 miesiące) u chorej przeprowadza się badanie echokardiograficzne potwierdzające prawidłową frakcję wyrzutową. W dotychczasowych kontrolnych badaniach obrazowych nie potwierdzono obecności przerzutów do narządów mięszowych.

Dyskusja

Stosowanie trastuzumabu w monoterapii jest skutecznym leczeniem zarówno w pierwszej linii w przerzutowym raku piersi, jak i w przypadku chorych uprzednio leczonych z powodu rozsiewu [2, 5]. Odsetek odpowiedzi wynosi średnio 26% [5]. Użycie trastuzumabu w monoterapii jest opcją w przypadku choroby bez przerzutów narządowych [3]. Skojarzenie tego leku z chemioterapią znacząco poprawia medianę czasu do progresji i całkowity czas przeżycia [6]. Leczenie trastuzumabem jest dobrze tolerowane [1–3, 5]. Rzadko stwierdza się gorączkę, dreszcze, duszność i ból, jeśli występują, to głównie w trakcie pierwszego wlewu [1]. Anafilaksja zagrażająca życiu i zgony związane z leczeniem trastuzumabem stanowią zaledwie 0,25% powikłań [6]. Według danych z piśmiennictwa przypadki ciężkiej niewydolności serca rozpoznaje się u 2% leczonych trastuzumabem,

a bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory u kolejnych 6–18% pacjentek [7]. Czynnikiem sprzyjającym powstawaniu kardiotoxyczności jest jednoczesne podanie antracyklin [1, 6, 7]. Szacuje się, że ich jednoczesne stosowanie skutkowało 27-procentowym odsetkiem powikłań kardiologicznych [6]. Istniejąca dysfunkcja lewej komory serca, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, arytmia, wady zastawek serca również należą do czynników ryzyka kardiotoxyczności w przebiegu leczenia trastuzumabem [6, 8]. Cukrzyca, otyłość i napromienianie ściany klatki piersiowej uważa się za niekardiologiczne czynniki ryzyka uszkodzenia mięśnia sercowego [8]. Wprawdzie istnieją doniesienia na temat braku powikłań kardiologicznych po kilkunastomiesięcznej obserwacji po adiuwantowym leczeniu trastuzumabem i lewostronnym napromienianiu ściany klatki piersiowej, ale dotyczą one niewielkich grup chorych [9]. W niniejszym opisie przypadku chora — z wyjątkiem przebytego napromieniania ściany klatki piersiowej po stronie lewej — nie była obciążona innymi czynnikami zwiększającymi ryzyko kardiotoxyczności. W trakcie 5-letniego leczenia trastuzumabem nie rozwinęły się powikłania kardiologiczne.

Brak odpowiednich czynników predykcyjnych, jak również brak zależności między dawką a toksycznością powodują, że wystąpienie kardiotoxyczności związanej ze stosowaniem trastuzumabu jest bardzo trudne do przewidzenia. Dlatego wszystkich chorych otrzymujących ten lek powinno się uważać za pacjentów z grupy ryzyka i należy objąć ich odpowiednim monitorowaniem [8]. Konieczne jest wykonywanie badania echokardiograficznego oceniającego frakcję wyrzutową w odstępach około 3-miesięcznych.

W piśmiennictwie pojawiają się doniesienia na temat kilkuletniego stosowania trastuzumabu u chorych na raka piersi z przerzutami mięszowymi [4]. W omawianym przypadku terapię trastuzumabem nieprzerwanie kontynuuje się od 5 lat. Z powodu braku randomizowanych badań klinicznych dotychczas nie poznano optymalnego czasu podawania trastuzumabu po uzyskaniu całkowitej remisji w przebiegu przerzutowego raka piersi [10]. Zatem kwestia długości terapii trastuzumabem w sytuacji uzyskania całkowitej remisji pozostaje nadal otwarta.

Piśmiennictwo

1. Jones R.L., Smith I.E. Efficacy and safety of trastuzumab. *Expert Opin. Drug Saf.* 2004; 3: 317–327.
2. Adamo V., Franchina T., Adamo B. i wsp. Safety and activity of trastuzumab-containing the treatment of metastatic breast cancer: our long-term clinical experience (GOIM study). *Ann. Oncol.* 2007; 18 (supl. 6): vi11–vi15.
3. Sawaki M., Ito Y., Tada K., Mizunuma N. i wsp. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in heavily pretreated patients with HER-2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Tumori.* 2004; 90: 40–43.

4. Eichbaum M.H., Schneeweiss A., Bastert G. Long-term remission of excessive liver metastases in a breast cancer patient with chronic alcohol abuse using a monotherapy with trastuzumab. *Anticancer Drugs* 2005; 16: 199–200.
5. Vogel C.L., Cobleigh M.A., Tripathy D. i wsp. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 719–726.
6. McKeage K., Perry C.M. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Drugs* 2002; 62: 209–243.
7. Ewer M.S., O'Shaughnessy J.A. Cardiac toxicity of trastuzumab-related regimens in HER2-overexpressing breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 2007; 7: 600–607.
8. Strevel E.L., Siu L.L. Cardiovascular toxicity of molecularly targeted agents. *JCO* 2009; 318–331.
9. Shaffer R., Tyldesley S., Rolles M., Chia S., Mohamed I. Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and radiotherapy including internal mammary chain nodes: a retrospective single-institution study. *Radiother. Oncol.* 2009; 90: 122–126.
10. Beda M., Basso U., Ghiotto C., Monfardini S. When should trastuzumab be stopped after achieving complete response in HER2-positive metastatic breast cancer patients? *Tumori.* 2007; 93: 491–492.