

Roman Dubiański, Iwona Głogowska

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

Zaawansowany rak piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 — opis przypadku

HER2 overexpressing advanced breast cancer — a case report

Adres do korespondencji:

Lek. Roman Dubiański
 Klinika Nowotworów Piersi
 i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 Tel.: +48 (22) 546 24 35
 Faks: +48 (22) 644 00 24
 e-mail: r.dubianski@hotmail.com

STRESZCZENIE

Mimo stosowania wciąż udoskonalanych metod wczesnego wykrywania oraz wprowadzania nowych sposobów leczenia rak piersi pozostaje główną przyczyną zgonów u kobiet chorych na nowotwory złośliwe w Polsce. W około 20% przypadków rozpoznaje się raka z nadmierną ekspresją/amplifikacją receptora HER2, co wiąże się z większym ryzykiem nawrotu oraz krótszym czasem przeżycia całkowitego. Wprowadzenie do terapii uogólnionego raka piersi nowych leków ukierunkowanych molekularnie — trastuzumabu i lapatynibu — znacząco poprawiło wyniki leczenia w tej grupie chorych. Przedstawiono opis przypadku 44-letniej pacjentki z uogólnionym rakiem piersi, którą leczono zarówno z zastosowaniem trastuzumabu, jak i lapatynibu, uzyskując każdorazowo długotrwałą odpowiedź na leczenie. Przypadek jest także przykładem możliwości bezpiecznego wznowienia terapii trastuzumabem po wystąpieniu powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz dokanałowego leczenia chorej ze stosunkowo rzadko występującym nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych.

Słowa kluczowe: rak piersi, nadekspresja HER2, trastuzumab, lapatynib

ABSTRACT

Despite the improvement in early detection and new therapeutic agents breast cancer remains the most frequent cause of death among women with cancer in Poland. About 20% of patients have tumors overexpressing HER2, which is associated with the higher risk of relapse and shorter overall survival. Introducing to the therapy of metastatic breast cancer two molecularly targeted agents — trastuzumab and lapatinib — significantly improved the results of the therapy in this subgroup of patients in metastatic setting. We are presenting the case of a 44-years-old patient with metastatic breast cancer who was treated sequentially with trastuzumab and lapatinib with long responses. This case also shows that reinduction of trastuzumab after cardiac adverse event is possible and safe and is an example of an intrathecal therapy of carcinomatous meningitis.

Key words: breast cancer, overexpression HER2, trastuzumab, lapatinib

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 1: 48–51

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2010, tom 6, nr 1, 48–51
 Copyright © 2010 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce [1]. Mimo stosowania wciąż udoskonalanych metod wczesnego wykrywania oraz wprowadzania do leczenia nowych leków cytotoksycznych i terapii ukierunkowanych molekularnie progresja raka pozostaje główną przyczyną zgonów u kobiet chorych na ten nowotwór [1].

U około 20% [2] wszystkich chorych na raka piersi stwierdza się nadmierną ekspresję receptora HER2. Receptor HER2 należy do rodziny transbłonowych receptorów naskórkowego czynnika wzrostu o aktywności kinazy tyrozynowej, a jego pobudzenie powoduje stymulację podziału komórki. Nadmierna ekspresja receptora HER2 na komórkach raka wiąże się z większym ryzykiem nawrotu oraz krótszym czasem przeżycia całkowitego [2–5]. Trastuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko zewnątrzkomórkowej domenie receptora HER2. Wprowadzenie trastuzumabu do terapii uogólnionego, a następnie wczesnego raka piersi znacząco poprawiło wyniki leczenia w tej grupie chorych [6, 7]. Skojarzenie trastuzumabu z lekiem cytostatycznym w porównaniu z samą chemioterapią zwiększa medianę czasu do progresji, medianę czasu przeżycia całkowitego oraz istotnie poprawia odsetki odpowiedzi [7–10]. W przypadku niepowodzenia leczenia trastuzumabem obecnie można zastosować kolejną linię terapii ukierunkowanej molekularnie — inhibitor kinazy tyrozynowej HER1/HER2 — lapatynib. W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy wykazano skuteczność lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną u chorych po przebytych leczeniu antracyklinami, taksoidami i trastuzumabem [11], uzyskując statystycznie znamienne zwiększenie mediany czasu do progresji.

W pracy zaprezentowano przypadek chorej na uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, u której zastosowano leczenie trastuzumabem w skojarzeniu z paklitakselem, a następnie — z powodu progresji z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) — lapatynib z kapecytabiną. W trakcie leczenia trastuzumabem wystąpiła toksyczność kardiologiczna, która była przyczyną czasowego przerwania terapii. Jednocześnie po zastosowanym leczeniu objawowym możliwe było kontynuowanie terapii trastuzumabem, a następnie lapatynibem.

Opis przypadku

U 44-letniej kobiety w kwietniu 2004 roku rozpoznano raka piersi w stadium zaawansowania klinicznego IIB. W Centrum Onkologii w Warszawie 26 kwietnia 2004 roku wykonano zmodyfikowaną ma-

stektomię radykalną lewostronną. W badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego rozpoznano raka przewodowego inwazyjnego G3, z przerzutami do 5 spośród 6 usuniętych węzłów chłonnych (zaawansowanie patologiczne pT2N2M0). W ocenie stanu receptorowego komórek guza stwierdzono: estrogenowe ER(-), progesteronowe PgR(-), HER2 (3+.) Jako leczenie uzupełniające zastosowano 6 cykli chemioterapii według schematu AC (doksorubicyna 60 mg/m² i.v., cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. co 21 dni), następnie przeprowadzono uzupełniającą radioterapię blizny po mastektomii, lewej okolicy nadobojczykowej oraz lewego pola pachowego. Na tym etapie zakończono leczenie uzupełniające.

W marcu 2006 roku w kontrolnych badaniach obrazowych rozpoznano uogólnienie choroby nowotworowej do płuc (w konwencjonalnym badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdzono limfangiozę), węzłów chłonnych szyi oraz kości. Ze względu na obecność nadmiernej ekspresji receptora HER2 stwierdzonej w badaniu immunohistochemicznym (IHC, *immunohistochemistry*) w kwietniu 2006 roku rozpoczęto leczenie trastuzumabem w skojarzeniu z paklitakselem. Przed rozpoczęciem leczenia trastuzumabem wykonano rutynowe badanie echokardiograficzne, w którym oceniono frakcję wyrzutową lewej komory serca (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) na 74%. Wywiad w kierunku chorób sercowo-naczyniowych u pacjentki był negatywny. Zastosowano następujący schemat i rytm leczenia: trastuzumab w dawce nasycającej 4 mg/kg mc., następnie w dawkach podtrzymujących 2 mg/kg mc. podawanych co 7 dni w skojarzeniu z paklitakselem w dawce 175 mg/m² podawanym w rytmie co 21 dni.

W kontrolnym badaniu radiologicznym klatki piersiowej przeprowadzonym w sierpniu 2006 roku — po 20 tygodniach leczenia — stwierdzono znaczną regresję zmian w płucach. Kontynuowano leczenie, podając łącznie 9 cykli chemioterapii paklitakselem.

W kontrolnym badaniu echokardiograficznym serca wykonanym we wrześniu 2006 roku zaobserwowano spadek frakcji wyrzutowej lewej komory do wartości 53% (spadek o 21 punktów procentowych w stosunku do badania wyjściowego). Zmniejszeniu LVEF nie towarzyszyły żadne objawy kliniczne. Z tego powodu przerwano leczenie trastuzumabem. Po konsultacji kardiologa chorej zalecono enalapryl w dawce 2 × 2,25 mg na dobę oraz karwedilol w dawce 2 × 3,125 mg na dobę. W kontrolnym badaniu echokardiograficznym wykonanym po 4 tygodniach stwierdzono wzrost wartości LVEF do 60%, w związku z czym powrócono do terapii trastuzumabem. Ponownie podano dawkę nasycenia 4 mg/kg. mc., ze względu na ponad 4-tygodniową przerwę w leczeniu.

Po kolejnych dwóch, a w sumie po 7 miesiącach leczenia, w listopadzie 2006 roku u chorej w ramach

badania obserwacyjnego prowadzonego w Klinice wykonano badanie rezonansem magnetycznym (MR, *magnetic resonance*) mózgu. Wykryto kilka drobnych ognisk przerzutowych na granicy warstwy korowej i podkorowej obu półkul. Obecności tych zmian nie towarzyszyły objawy kliniczne. Ponieważ trastuzumab jako substancja wielkocząsteczkowa nie przenika przez barierę krew–mózg, jego podawanie nie zmniejsza ryzyka powstania przerzutów w OUN. W opisywanym przypadku rozpoznanie bezobjawowych przerzutów do mózgu w trakcie terapii trastuzumabem nie oznaczało oporności na leczenie. Dodatkowo u pacjentki obserwowano udokumentowaną klinicznie i radiologicznie odpowiedź na leczenie trastuzumabem zmian przerzutowych w lokalizacjach pozaośrodkowych (płuca). Kontynuowano więc dotychczasowe leczenie. W styczniu 2007 roku w kolejnym badaniu MR mózgu stwierdzono wzrost liczby i wielkości obserwowanych zmian, nadal bez objawów klinicznych. W związku z tym przeprowadzono paliatywne napromienianie mózgu fotonami X 6 MEV w 10 frakcjach do dawki całkowitej 3000 cGy, jednocześnie kontynuując leczenie trastuzumabem, które prowadzono do kwietnia 2007 roku. Podczas leczenia kontrolowano regularnie w badaniach echokardiograficznych czynność skurczową mięśnia sercowego, nie obserwując istotnych zmian w wartości LVEF.

W kwietniu 2007 roku ze względu na dyskretne objawy neurologiczne pod postacią osłabienia siły mięśniowej obu kończyn górnych wykonano kontrolne badanie MR mózgu oraz nakłucie lędźwiowe, potwierdzając progresję w OUN. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono obecność dużej liczby komórek atypowych (cytoza 77/mm³), zweryfikowanych w badaniu histopatologicznym jako komórki raka.

Przerwano leczenie trastuzumabem i rozpoczęto dokanałowe podawanie metotreksatu (MTX) w dawce 10 mg co 7 dni. Wykonano 13 nakłuć lędźwiowych z jednoczasowym podaniem MTX, uzyskując w czerwcu 2007 roku cytozę na poziomie 7/mm³ oraz znaczne zmniejszenie nasilenia zgłaszanych uprzednio dolegliwości. Jednocześnie w okresie od kwietnia 2006 roku do lipca 2007 roku obserwowano stabilizację w obrazach radiologicznych płuc.

W lipcu 2007 roku rozpoczęto leczenie lapatynibem oraz kapecytabiną w dawkach, odpowiednio: 1250 mg/dobę codziennie oraz 2000 mg/m²/dobę w dniach 1.–14. co 21 dni. W związku z wystąpieniem po pierwszym kursie leczenia zespołu ręka–stopa w III stopniu zredukowano dawkę kapecytabiny do 75% dawki należącej. Wśród działań niepożądanych odnotowywano biegunkę w II stopniu toksyczności według kryteriów *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0* (NCICTC), co było przyczyną 3-krotnego odroczenia kolejnych cykli leczenia

oraz zmniejszenia dawki lapatynibu o 25%. Toksyczność leczenia była możliwa do zaakceptowania.

Leczenie kapecytabiną oraz lapatynibem zakończono w listopadzie 2007 roku ze względu na wystąpienie nasilonych zmian zapalnych żołądka oraz dwunastnicy, potwierdzonych w wykonanej gastroduodenoskopii. Chorą objęto obserwacją, stosując jedynie leczenie objawowe. W wykonywanych badaniach radiologicznych klatki piersiowej obserwowano stabilizację choroby w płucach.

W maju 2008 roku w kolejnym badaniu kontrolnym MR opisano znaczną progresję przerzutów w mózgu pod postacią wzrostu liczby i wielkości zmian. Ze względu na dobry stan ogólny i silną motywację chorej podjęto próbę leczenia kolejnego rzutu, podając dokсорubicynę liposomalną w dawce 60 mg/m². Stan pacjentki uległ jednak pogorszeniu. W lipcu 2008 roku, po podaniu 2 kursów, zakończono leczenie przyczynowe. Chora zmarła 9 października 2008 roku. Od chwili rozpoznania pacjentka przeżyła 54 miesiące, a od wystąpienia uogólnienia choroby 33 miesiące.

Dyskusja

Opisany przypadek stanowi przykład uzyskania długotrwałej odpowiedzi na leczenie uogólnionego raka piersi u pacjentki z nadmierną ekspresją receptora HER2. Ponadto potwierdza konieczność wykonywania u chorych przyjmujących trastuzumab regularnych kontrolnych badań echokardiograficznych serca [13]. Jest to szczególnie istotne u chorych po przebytych leczeniu chemioterapią na bazie antracyklin, zwłaszcza przy przekroczeniu dawki kumulacyjnej dokсорubicyny 300 mg/m², a także u chorych napromienianych na lewą połowę ściany klatki piersiowej, stanowiące czynniki ryzyka kardiotoxyczności [14]. Opisany przypadek stanowi dobry przykład możliwości i celowości bezpiecznej kontynuacji leczenia trastuzumabem, a następnie lapatynibem, mimo uprzedniego wystąpienia spadku wartości frakcji wyrzutowej lewej komory mięśnia sercowego [15, 16].

Pacjentka otrzymywała trastuzumab, początkowo w skojarzeniu z paklitakselem, a następnie w monoterapii, z dobrym efektem terapeutycznym przez 13 miesięcy.

Kolejna linia leczenia systemowego z zastosowaniem terapii ukierunkowanej molekularnie lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną jest przykładem leczenia systemowego chorych z rozsiewem do mózgu i nowotworowym zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych. Rokowanie w tej grupie chorych jest bardzo złe. Jedną z proponowanych metod leczenia, poza paliatywną radioterapią, jest podawanie dokanałowe metotreksatu [17], które początkowo stosowano u tej cho-

rej. Jednocześnie wykazano, iż leczenie systemowe wpływa na poprawę wyników w tej grupie chorych [17–20]. Wybór skojarzonej terapii lapatynibem z kapecytabiną wiązał się z możliwością leczenia doustnego w warunkach ambulatoryjnych i wynikał z doniesień naukowych na temat skuteczności tego skojarzenia po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem z taksoidem [11], zgodnie z zaleceniami rejestracyjnymi. Ponadto istniały wówczas przesłanki i nieliczne dane z piśmiennictwa dotyczące aktywności lapatynibu w ośrodkowym układzie nerwowym [12], co wpłynęło na podejmowane decyzje terapeutyczne.

Przypadek jest przykładem względnie długiego (54 miesiące) przeżycia chorej z uogólnionym rakiem piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 i obecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym oraz zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych, które uważa się za szczególnie złe czynniki rokownicze. Od rozpoznania bezobjawowych przerzutów do mózgu do zgonu minęły 23 miesiące, natomiast od rozpoznania objawowego zajęcia OUN — 18 miesięcy. Jednocześnie warto podkreślić, że w trakcie terapii zachowana została dobra jakość życia, z możliwością prowadzenia przez chorą normalnej aktywności zawodowej.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii, Warszawa 2008.
2. Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A. i wsp. Studies of the HER2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707–712.
3. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A., McGuire W.L. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177–182.
4. Ross J.S., Fletcher J.A. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem cells* 1998; 16: 413–428.
5. Seshardi R., Firgaira F.A., Horsfall D.J., McCaul K., Setlur V., Kitchen P. Clinical significance of HER2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 1936–1942.
6. 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.
7. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. i wsp. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 783–792.
8. Eiermann W. Trastuzumab combined with chemotherapy for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: pivotal trial data. *Ann. Oncol.* 2001; 12 (supl. 1): 57–62.
9. Pegram M., Konecny G.E., O'Callaghan C., Beryt M., Pietras R., Slamon D.J. Rational combinations of trastuzumab with chemiotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96: 739–749.
10. Seidman A.D., Fornier M.N., Esteva F.J. i wsp. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2587–2595.
11. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. i wsp. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Eng. J. Med.* 2006; 355: 2733–2743.
12. Lin N.U., Carey L.A., Liu M.C. i wsp. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1993–1999.
13. Ewer S.M., Ewer M.S. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf.* 2008; 31: 459–467.
14. Hooning J.M., Botma A., Aleman B. i wsp. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 365–375.
15. de Azambuja E., Bedard P.L., Suter T., Piccart-Gebhart M. Cardiac toxicity with anti-HER2 therapies — what have we learned so far? *Target Oncol.* 2009; 4: 77–88.
16. Suter T.M., Cook-Bruns N., Barton C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast* 2004; 13: 173–183.
17. Rudnicka H., Nawińska A., Gruszfeld A., Pieńkowski T. Diagnosis and treatment of carcinoid meningitis: a challenge to the neurologist and oncologist. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2003; 37: 811–824.
18. Rudnicka H., Nawińska A., Murawska M. Breast cancer leptomeningeal metastasis—the role of multimodality treatment. *J. Neurooncol.* 2007; 84: 57–62.
19. Rosner D., Nemoto T., Lane W.W. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986; 58: 832–839.
20. Boogerd W., Dalesio O., Bais E.M., van der Sande J.J. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer* 1992; 69: 972–980.