

Czy u chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutem do mózgu rozpoznanym w trakcie leczenia trastuzumabem należy zmienić lek? Głos na NIE

Bogumiła Czartoryska-Arlukowicz

We should not change the current treatment in HER2-positive breast cancer patients with brain metastases developed during trastuzumab administration

Wstęp

Rak piersi jest po raku płuca drugą w kolejności przyczyną występowania przerzutów do mózgu [1]. Odsetek przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) stwierdzanych autopsyjnie u chorych na raka piersi może wynosić nawet ponad 30%, ale u około 70% są to zmiany bezobjawowe. Objawowe przerzuty do OUN stwierdza się u 6–16% chorych na raka piersi w stadium uogólnienia [2]. Nadmierna ekspresja receptora HER2 jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia przerzutów do OUN [3]. U 24–48% chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi dochodzi do wystąpienia przerzutów do mózgu pomimo kontroli choroby poza OUN [2]. Wśród innych czynników ryzyka przerzutów do OUN u chorych na raka piersi wymienia się: młody wiek (poniżej 40 r.ż.), brak ekspresji receptorów steroidowych oraz aktywną chorobą nowotworową poza OUN [4]. W retrospektywnej analizie 284 chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi, pochodzących z kilku polskich ośrodków, wykazano, że jedynym czynnikiem związanym z istotnym wzrostem ryzyka wystąpienia przerzutów do mózgu był czas od diagnozy do nawrotu w postaci wystąpienia przerzutów odległych krótszy niż 2 lata (HR — 1,55) [5]. Jednocześnie ryzyko wystąpienia przerzutów do mózgu było niższe u chorych z przerzutami w tkankach miękkich lub układzie kostnym niż u chorych z przerzutami do narządów mięsnych [5].

W ostatnich latach intensywnie poszukuje się molekularnych czynników ryzyka wystąpienia przerzutów do

mózgu. Jednym z bardziej obiecujących biomarkerów jest ocena ilościowa ekspresji HER2 (tzw. H2T) [6]. Wykazano, że u chorych z wysoką wartością wskaźnika H2T czas do wystąpienia przerzutów do mózgu był krótszy.

Co ciekawe, leczenie trastuzumabem znacząco wpływa na opóźnienie wystąpienia przerzutów do OUN. W retrospektywnym badaniu obejmującym 280 chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami do mózgu, w grupie chorych nieotrzymujących wcześniej trastuzumabu czas do wystąpienia przerzutów do mózgu był znacznie krótszy niż w grupie chorych otrzymujących lek w 1. linii leczenia (mediana 2,1 vs 13,1 miesiąca; $p = 0,0008$) [7].

Rokowanie po wystąpieniu przerzutów do OUN jest złe. Mediana czasu całkowitego przeżycia (*overall survival* — OS) po rozpoznaniu przerzutów do mózgu wynosi od 3 do 6 miesięcy, przy czym 12 miesięcy przeżywa jedynie około 20% chorych [2]. W przypadku pojedynczych przerzutów do mózgu zawsze należy rozważyć leczenie operacyjne lub radioterapię stereotaktyczną/radiochirurgię (*stereotactic radiosurgery* — SRS). U chorych niekwalifikujących się do tego rodzaju leczenia lub w złym stanie ogólnym metodą z wyboru pozostaje radioterapia całego mózgowia (*whole brain radiation therapy* — WBRT), najczęściej w całkowitej dawce 30 Gy, w 10 frakcjach.

Ważnym i niezbędnym elementem terapii jest kontynuacja leczenia systemowego, a do prognostycznych czynników wpływających na OS należą: stan ogólny, obecność pozamózgowych aktywnych ognisk choroby,

Oddział Onkologii Klinicznej im. dr E. Pileckiej z Pododdziałem Chemioterapii Diennej
Białostockie Centrum Onkologii

Wystąpienie podczas II Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory* „Debaty onkologiczne” 11–12 kwietnia 2014 roku

a zwłaszcza przerzutów do narządów mięsaszowych oraz rodzaj systemowego leczenia stosowanego po leczeniu miejscowym [8].

Trastuzumab w leczeniu przerzutów do mózgu

Przyczyną zgonu 50% chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi są przerzuty pozamózgowe [9], dlatego kontrola ognisk nowotworu poza ośrodkowym układem nerwowym jest kluczowym elementem skutecznego leczenia. W 2013 roku została opublikowana metaanaliza badań dotyczących stosowania trastuzumabu i lapatynibu u chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami do mózgu [10]. W metaanalizie uwzględniono dane z 18 nierandomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem trastuzumabu po wystąpieniu przerzutów do OUN. Wszystkie te badania — poza jednym — były badaniami retrospektywnymi, a grupy chorych były dość heterogenne. W niektórych badaniach oceniano ogólnie chorych na przerzutowego raka piersi, a grupa chorych z przerzutami do mózgu była poddawana w tym przypadku odrębnej analizie. Jedynie kilka z tych badań obejmowało wyłącznie chorych z przerzutami do OUN. Badania uwzględnione w metaanalizie obejmowały zarówno chore, które otrzymywały trastuzumab przed, w trakcie, jak i po wystąpieniu przerzutów do OUN. Dane dotyczące stanu ogólnego (*performance status* — PS) chorych były dostępne w przypadku 9 badań. Do pięciu z tych badań włączano jedynie chore w dobrym stanie ogólnym ECOG 0–2 (*Eastern Cooperative Oncology Group*), a do dwóch innych — w stanie ogólnym ECOG ≤ 2 , kolejno 54 i 37% chorych. We wszystkich badaniach, OS określano jako czas od rozpoznania przerzutów do mózgu do chwili zgonu. Należy podkreślić, iż mediana OS wynosiła od 8 do 25 miesięcy w grupie chorych leczonych z udziałem trastuzumabu po wystąpieniu przerzutów do mózgu, w porównaniu z 2–9 miesiącami w grupie pacjentek, u których nie kontynuowano tego leczenia. Najdłuższą medianę OS, wynoszącą 25,4 miesiąca, stwierdzono w badaniu Montagny i wsp. obejmującym grupę 36 chorych [11]. W tej grupie chorych stosowano trastuzumab przed, jak i po wystąpieniu przerzutów do OUN. Podobnie w badaniu Metro i wsp.: kontynuowanie podawania trastuzumabu po stwierdzeniu przerzutów do OUN wpłynęło na wydłużenie OS (mediana OS nie została osiągnięta w okresie 17 miesięcy obserwacji) [12]. W pozostałych badaniach mediana OS wynosiła od 11,9 do 21 miesięcy. W jedynym prospektywnym badaniu registHER Brufsky'ego i wsp. przeanalizowano wyniki leczenia 377 chorych z przerzutami do mózgu [13]. W grupie chorych leczonych trastuzumabem po wystąpieniu przerzutów do mózgu mediana OS wyniosła 17,5 vs 3,8 miesiąca w grupie chorych, u których nie kontynuowano terapii z udziałem trastuzumabu. Co więcej, kontynuacja trastuzumabu była niezależnym czynnikiem związanym z wydłużeniem OS (HR 0,33; $p < 0,001$).

Lapatynib w leczeniu przerzutów do mózgu

Do wymienionej powyżej metaanalizy włączono 6 opublikowanych badań dotyczących stosowania lapatynibu w leczeniu chorych na raka piersi z przerzutami do mózgu (1 badanie retrospektywne i 5 prospektywnych) [10]. We wszystkich badaniach stan ogólny chorych był dobry (ECOG ≤ 2) i w większości chore wcześniej otrzymywały co najmniej 2 linie leczenia z trastuzumabem (w jednym z badań 72% pacjentek otrzymało więcej niż dwie linie) [14]. Należy podkreślić, że ocenę OS przeprowadzono jedynie w dwóch badaniach: w badaniu prospektywnym Lin i wsp. oraz w badaniu retrospektywnym Metro i wsp., do których włączono kolejno 242 i 30 chorych. Mediana OS wynosiła od 5,5 miesiąca w badaniu Lin i wsp. do 11 miesięcy w jednym z badań retrospektywnych [14, 15]. Poprawę OS obserwowano u chorych w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0 lub 1), otrzymujących lapatynib z kapecytabiną. Z kolei krótszy OS stwierdzono w grupie chorych leczonych lapatynibem w monoterapii i w gorszym stanie sprawności, wcześniej otrzymujących dwie lub więcej linii leczenia z udziałem trastuzumabu [14]. Nie jest wykluczone, że wyniki leczenia w tej grupie chorych są odzwierciedleniem bardziej agresywnego przebiegu choroby. Istotne wydaje się, że OS obserwowane w badaniach z udziałem lapatynibu w leczeniu chorych po wystąpieniu przerzutów do mózgu jest krótsze, w porównaniu z wynikami badań z udziałem trastuzumabu [10]. Jednak retrospektywne obserwacje mogą być obarczone znaczącym błędem systemowym, wynikającym z braku randomizacji chorych. Z tego też powodu nie mogą być ostatecznym argumentem za zmianą leczenia w przypadku wystąpienia przerzutów do mózgu u chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi, leczonych trastuzumabem. Interesująca wydaje się być koncepcja podwójnej blokady z zastosowaniem trastuzumabu w skojarzeniu z lapatynibem. W opublikowanych trzech badaniach czas całkowitego przeżycia chorych poddawanych temu rodzajowi leczenia był najdłuższy (21,4–25,9 miesiąca) [15–18], brak jest jednak badań prospektywnych oceniających kliniczną przydatność podwójnej blokady u chorych na HER2-dodatniego raka piersi po wystąpieniu przerzutów do mózgu. Z tego powodu nie może ono być rekomendowane do stosowania w codziennej praktyce klinicznej.

Podsumowanie

Określenie optymalnego postępowania u chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi po wystąpieniu przerzutów do mózgu na podstawie opublikowanych dotychczas badań jest trudne, niemniej jednak kontynuacja leczenia anty-HER2 po wystąpieniu progresji choroby (w tym w przypadku: wystąpienia przerzutów do OUN) jest uwzględniana jako jedna z opcji w międzynarodowych zaleceniach [19]. Dostępne obecnie dane z przeprowadzonych badań klinicznych sugerują istotny wpływ leczenia z udziałem tra-

stuzumabu na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia chorych na przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi, w tym także chorych z przerzutami do mózgu. Efekt wydłużenia czasu przeżycia w tej ostatniej grupie chorych osiągany jest głównie poprzez kontrolę pozamózgowych ognisk choroby. Dane te mogą stanowić argument za stosowaniem terapii z udziałem trastuzumabu po wystąpieniu przerzutów do OUN w tej grupie chorych w celu kontroli pozaczaskowych ognisk choroby, w połączeniu ze stosowaniem metod miejscowych (leczenie chirurgiczne, radioterapia). Inną z opcji leczenia anty-HER2 jest lapatynib, jednak dane dotyczące czasu całkowitego przeżycia chorych otrzymujących lek po progresji w obrębie OUN są ograniczone. Duże nadzieje są pokładane w nowych terapiach anty-HER2 (pertuzumab, TDM-1 i inne), jednak nadal brak jest badań z wykorzystaniem ww. leków u chorych z obecnością przerzutów do OUN.

Leczenie chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi po wystąpieniu przerzutów do mózgu powinno być indywidualizowane, dostosowane do klinicznego przebiegu i rozległości choroby. Na podstawie dostępnych obecnie danych wydaje się, że kontynuacja trastuzumabu w tej grupie chorych jest najlepszą opcją.

Lek. Bogumiła Czartoryska-Arlukowicz

Oddział Onkologii Klinicznej im. dr E. Pileckiej

z Pododdziałem Chemioterapii Diennej

Białostockie Centrum Onkologii

e-mail: barlukowicz@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo

- Preusser M, Capper D, Ilhan-Mutlu A i wsp. Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies. *Acta Neuropathol* 2012; 123: 205–222.
- Pieńkowski T, Zielinski CC. Trastuzumab treatment in patients with breast cancer and metastatic CNS disease. *Ann Oncol* 2010; 21: 917–924.
- 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.
- Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN i wsp. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 2006; 17: 935–944.
- 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.
- Duchnowska R, Biernat W, Szostakiewicz B i wsp. Correlation between quantitative HER-2 protein expression and risk for brain metastases in HER-2+ advanced breast cancer patients receiving trastuzumab-containing therapy. *Oncologist* 2012; 17: 26–35.
- Dawood S, Broglio K, Esteva FJ i wsp. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol* 2008; 19: 1242–1248.
- Niwińska A, Murawska M, Pogoda K. Breast cancer subtypes and response to systemic treatment after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases. *Cancer*. 2010; 116: 4238–4247.
- Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ i wsp. Central nervous system metastases in woman who receive trastuzumab — based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 2972–2977.
- Larsen P, Kumler B, Nielsen D. A systematic review of trastuzumab and lapatynib in the treatment of women with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2013; 39: 720–727.
- Montagna E, Cancellato G, D'Agostino O i wsp. Central nervous system metastases in a cohort of metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63: 275–280.
- Metro G, Sperduti I, Rusillo M i wsp. Clinical utility of continuing trastuzumab beyond brain progression in HER2-positive metastatic breast cancer. *Oncologist* 2007; 12: 1467–1469.
- Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS i wsp. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4834–4843.
- Lin NU, Dieras V, Paul D i wsp. Multicenter phase II study of lapatynib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1452–1459.
- Metro G, Foglietta J, Rusillo M i wsp. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatynib and capecytabine. *Ann Oncol* 2011; 22: 625–630.
- Bartsch R, Berghoff A, Plushing U i wsp. Impact of anti-HER2 therapy on overall survival in HER2-overexpressing breast cancer patients with brain metastases. *Br J Cancer* 2012; 106: 25–31.
- Kaplan MA, Isikodan A, Koca D i wsp. Lapatynib or trastuzumab? Which antiHER2 treatment is more effective in the treatment of patients with HER2-positive breast cancer with brain metastases? An Anatolian Society of Medical Oncology *J Clin Oncol* 2012 (Suppl. 30).
- Yap YS, Cornelio GH, Devi BC i wsp. Brain metastases in Asian HER2-positive breast cancer patients: anti-HER2 treatments and their impact on survival. *Br J Cancer* 2012; 107: 1075–1082.
- Cardoso F, Costa A, Norton I i wsp. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer(ABC2). *Breast* 2014; 23: 489–502.