Опыт лечения капецитабином и трастузумабом метастатического поражения головного мозга при раке молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu

Д.Р.Насхлеташвили, Г.Е.Чмутин, В.Б.Карахан, В.А.Алешин, Р.Г.Фу, Е.А.Москвина, Д.М.Белов, А.Б.Лукьянченко, Е.А.Иванова
РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Метастазы в головной мозг выявляются у 10–20% больных раком молочной железы (РМЖ). В общей группе больных с метастатическим поражением головного мозга РМЖ занимает 2-е место, уступая только раку легкого. При аутопсии метастазы в головной мозг диагностируются в 30% случаев. У больных РМЖ метастазы в мозг редко (в 1% случаев) выявляются синхронно с первичной опухолью молочной железы. Интервал от установления диагноза РМЖ до манифестации метастазов в головной мозг составляет в среднем 34 мес [1]. Отмечаются различия в отдельных группах больных РМЖ. Так, при Her-2/neu-положительном РМЖ интервал от выявления первичной опухоли до прогрессирования в центральной нервной системе (ЦНС) составляет в среднем 21 мес, при Her-2/neu-отрицательном – 48 мес. Метастазы РМЖ в головной мозг ассоциируются с агрессивным течением заболевания. Риск поражения ЦНС выше у больных с отрицательным гормонорецепторным статусом, у молодых женщин в пременопаузе и часто сочетается с метастатическим поражением легких и печени. У больных диссеминированным РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu риск метастазирования в головной мозг достигает 28–43%. В большинстве исследований не установлено взаимосвязи между размером первичной опухоли молочной железы, числом пораженных регионарных лимфатических узлов и частотой метастазов в головной мозг [2–9].

Лучевая терапия на область головного мозга является стандартным методом лечения больных с метастатическим поражением головного мозга. Режим лечения включает 14 фракций по 2,5 Гр до суммарной очаговой дозы 35 Гр (или 10 фракций по 3,0 Гр до суммарной очаговой дозы 30 Гр). Лучевая терапия снижает неврологический дефицит, зависимость от стероидов. У большинства (60%) больных удается достичь объективного эффекта в головном мозге (полной или частичной регрессии опухоли). Использование лучевой терапии позволяет увеличить среднюю продолжительность жизни больных РМЖ с 2–3 (больные, получающие симптоматическую терапию стероидами) до 4,2–6,0 мес. Прогностически значимыми факторами являются состояние больного (по шкале Карновского или ECOG) и наличие экстракраниальных метастазов [10–12].

Учитывая низкие результаты выживаемости, проводятся исследования по изучению новых химиопрепаратов и схем комбинированной химиотерапии (ХТ) у больных с метастазами РМЖ в головной мозг.

Препарат капецитабин (Кселода) оказался эффективным в монорежиме в ряде исследований у больных диссеминированным РМЖ. Частота объективных ответов (частичные и полные регрессии) в этой группе больных варьирует и, по разным данным, составляет от 15 до 47%. В 4 исследовательских центрах описаны клинические случаи эффективности ХТ капецитабином при лечении больных РМЖ с метастазами в головной мозг. У 4 больных были зарегистрированы частичные регрессии в головном мозге [13–16].

Изучаются новые лекарственные препараты при лечении больных РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu в опухоли. Многие исследования указывают на высокую вероятность метастатического поражения головного мозга у этой группы больных, несмотря на проводимую адъювантную терапию трастузумабом (Герцептин). Это связано в основном с агрессивным течением заболевания при гиперэкспрессии Her-2/neu [2, 3, 5, 8, 9]. В последние годы проводятся исследования по изучению ингибитора EGFR- и Her-2-тирозинкиназы – препарата лапатиниб. Двойной ингибитор EGFR- и HER-2-тирозинкиназы лапатиниб показал умеренную активность в исследовании II фазы у больных с рецидивами метастазов в головной мозг и гиперэкспрессией Her-2/neu. Lin и соавт. описали 2 частичные регрессии, 6 минимальных эффектов и 5 стабилизаций в головном мозге длительностью более 16 нед у 34 больных РМЖ [17].

В ряде исследований показано увеличение продолжительности жизни больных, которым в случае прогрессирования заболевания на фоне таргетной терапии трастузумабом режим ХТ был изменен, но трастузумаб при этом продолжал применяться в комбинированной терапии.

Отметим, что общая выживаемость больных РМЖ с гиперэкспрессией Her-2 с метастазами в головной мозг на фоне терапии трастузумабом составляет 22,4 мес, в то время как для больных с Her-2-отрицательным статусом – 9,4 мес (p=0,0002) [2, 5, 18].

По данным ретроспективных исследований, отмечено, что метастазы в ЦНС развиваются позже у больных, которые ранее получали терапию трастузумабом по поводу экстракраниальных метастазов, чем у пациенток, не получавших трастузумаб (19 мес против 7 мес; p<0,001). Продолжение лечения трастузумабом и после выявления метастазов в головной мозг позволяет значительно увеличить медиану времени до прогрессирования интракраниальных метастазов с 3,9 до 7,8 мес (p<0,006).

Медиана общей выживаемости больных, получавших трастузумаб и после выявления метастазов в головной мозг, составляет 13,6 мес, а для больных, которые завершили получать трастузумаб после выявления метастазов в головной мозг, – 4 мес (p<0,001) [19].

Результаты представленных данных свидетельствуют о том, что терапия трастузумабом увеличивает время до развития метастазов в головной мозг и, кроме того, общую выживаемость больных с уже развившимися метастазами в головной мозг.

В нейрохирургическом (онкологическом) отделении 4 больным РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu с метастатическим поражением головного мозга проводилась терапия по схеме капецитабин + трастузумаб. Все больные ранее уже получали трастузумаб до прогрессирования заболевания в виде метастазов в головной мозг. В 2 случаях зарегистрирована частичная регрессия в головном мозге, в 3-м случае отмечена стабилизация состояния длительностью 4 мес и в 4-м случае – прогрессирование заболевания. Следует отметить, что во всех случаях больные прожили более 12 мес от начала лечения по схеме капецитабин + трастузумаб по поводу метастатического поражения головного мозга.

Приводим клинический случай успешного лечения больной РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu, получавшей

ХТ капецитабином в сочетании с трастузумабом по поводу метастатического поражения головного мозга.

Больная Т., 52 года, поступила в онкологический диспансер г. Нальчик в ноябре 1998 г. с диагнозом: рак правой молочной железы T2N1M0. Проведено комплексное лечение: предоперационная лучевая терапия на правую молочную железу (СОД=42 Гр) и на правую подключичную область (СОД=40 Гр), радикальная мастэктомия справа по Пейти – 19.01.1998 г., адъювантно проведено 6 курсов CMF. Гистологически: инфильтративный протоковый рак с метастазами в 3 лимфоузлах.

В 2001 г. выявлен рецидив в области послеоперационного рубца. Проведено комбинированное лечение: иссечение рецидива (28.05.2001 г.), 6 курсов ХТ по схеме CAF. В декабре 2004 г. отмечено прогрессирование заболевания: множественные метастазы в печень. По месту жительства (г. Нальчик) проведено 2 курса ХТ по схеме: доцетаксел + доксорубицин с частичным эффектом относительно метастазов в печени. В мае 2005 г. направлена в ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. Выявлены метастазы в костях скелета, в легких. Правосторонний плеврит. При пересмотре гистологических препаратов: рецепторы эстрогенов отрицательные, рецепторы прогестерона отрицательные, отмечена гиперэкспрессия Her-2/neu+++.

С мая 2005 г. начата ХТ по схеме: доцетаксел – 75 мг/м^2 внутривенно в 1-е сутки каждые 3 нед + трастузумаб – 2 мг/кг еженедельно, терапия бисфосфонатами. Всего проведено 8 курсов ХТ доцетакселом. Достигнуты полный эффект в печени, частичная регрессия в легких. Продолжена терапия трастузумабом. В мае 2007 г. отмечено прогрессирование заболевания: увеличение числа и размеров метастазов в легких. С мая 2007 г. по октябрь 2007 г. проведено 7 курсов ХТ винорельбином, продолжена терапия трастузумабом. Отмечены частичная регрессия в легких, стабилизация в костях, сохранялся полный эффект в печени. С октября 2007 г. по март 2008 г. продолжалась терапия трастузумабом. С марта по октябрь 2008 г. больная специального лечения не получала.

При обследовании в октябре 2008 г. отмечено прогрессирование заболевания: увеличение числа и размеров метастазов в легких, правосторонний плеврит. Появились жалобы на головокружение и головные боли. Состояние по Карновскому – 70 баллов. При магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастным усилением выявлен единичный метастаз в стволе головного мозга до 4,5×2,5 см (рис. 1).

С октября 2008 г. по май 2009 г. проведено 8 курсов ХТ по схеме: капецитабин – 2000 мг/м^2/сут внутрь 1–14-е дни каждые 3 нед + трастузумаб – 6 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 нед. При обследовании в феврале 2009 г. зарегистрирована частичная регрессия в головном мозге, опухолевый узел уменьшился до 2,8×1,8 см (рис. 2) регрессировала неврологическая симптоматика. Состояние по Карновскому – 90 баллов. В дальнейшем частичная регрессия в головном мозге была подтверждена повторно.

Отмечена стабилизация опухолевого процесса в легких и в костях скелета, уменьшился плеврит справа, сохранялся полный эффект в печени. Во время проведения ХТ капецитабином и трастузумабом значимых явлений токсичности не наблюдалось, гематологическая токсичность не превышала II степени. Отмечался ладонно-подошвенный синдром I степени. Больная продолжала лечение. В июле 2009 г. отмечено прогрессирование заболевания в виде появления новых метастазов в головном мозге и увеличения размеров метастазов в печени. Больной рекомендовано проведение лучевой терапии на головной мозг и смена режима ХТ (гемцитабин).

Таким образом, проведение ХТ капецитабином (Кселода) и таргетной терапии трастузумабом (Герцептин) при лечении больной, получившей ранее 4 линии ХТ, позволило достичь частичной регрессии в головном мозге (длительность 7 мес), контроля экстракраниальных проявлений опухолевого процесса при метастатическом поражении головного мозга, легких, печени, костей. При этом отмечено улучшение качества жизни благодаря уменьшению выраженности симптомов болезни, хорошей переносимости лечения.

Рис. 1. Больная Т., 28 октября 2008 г. (перед проведением ХТ капецитабином и трастузумабом): при МРТ головного мозга с контрастным усилением выявлен единичный метастаз в области ствола мозга с распространением на мостомозжечковый угол размером 4,5×2,5 см.

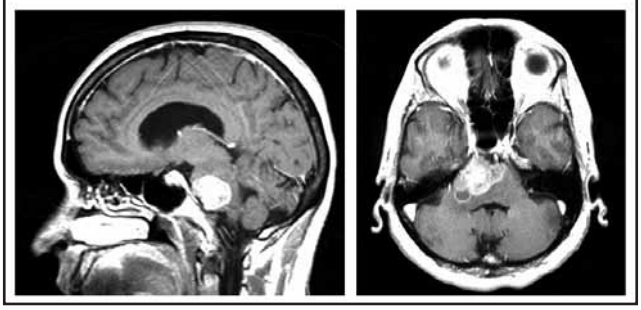
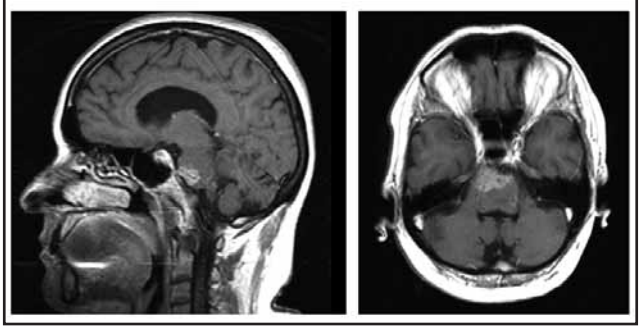


Рис. 2. Больная Т., 18 февраля 2009 г. (после 5 курсов ХТ капецитабином и трастузумабом): при МРТ головного мозга с контрастным усилением единичный метастаз в области ствола мозга уменьшился до 2,8×1,8 см.



Литература

1. Chang E, Lob S. Diagnosis and management of central nervous system metastases from breast cancer. Oncologist 2003; 8 (5): 398–410.
2. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. Cancer 2003; 97: 2972–7.
3. Burstein HJ, Lieberman G, Slamon DJ et al. Isolated central nervous system metastases in patients with HER2-overexpressing advanced breast cancer treated with first-line trastuzumab-based therapy. Ann Oncol 2005; 16: 1772–7.
4. De la Monte SM, Hutchins GM, Moore GW. Estrogen and progesterone receptors in prediction of metastatic behavior of breast carcinoma. Am J Med 1984; 76: 11–17.
5. Heinrich B, Brudler O, Siekiera W et al. Development of brain metastasis in metastatic breast cancer responding to treatment with trastuzumab. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 37 (abstr. 147).
6. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 3608–17.
7. Samaan NA, Buzdar AU, Aldinger KA et al. Estrogen receptor: a prognostic factor in breast cancer. Cancer 1981; 47: 554–60.
8. Wardley AM, Danson S, Clayton AJ et al. High incidence of brain metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer at a large cancer center. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 61a (abstr 241).
9. Weitzen R, Zach L, Kaufman B et al. High incidence of brain metastasis in patients on trastuzumab for advanced breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 316 (abstr 1936).
10. Bezjak A, Adam J, Barton R et al. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. Eur J Cancer 2002; 38: 487–96.
11. Khuntia D, Brown P, Li J et al. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. J Clin Oncol 2006; 24: 1295–304.
12. Tsao MN, Lloyd N, Wong R et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD003869.
13. Fabi A, Vidiri A, Ferretti G et al. Dramatic regression of multiple brain metastases from breast cancer with capecitabine: Another arrow at the bow? Cancer Invest 2006; 24: 466–8.
14. Hikino H, Yamada T, Jobbara K et al. Potential role of chemo-radiation with oral capecitabine in a breast cancer patient with central nervous system relapse. Breast 2006; 15: 97–9.
15. Siegelmann-Danieli N, Stein M, Bar-Ziv J. Complete response of brain metastases originating in breast cancer to capecitabine therapy. Isr Med Assoc J 2003; 5: 833–4.
16. Wang ML, Yung WK, Royce ME et al. Capecitabine for 5-fluorouracil-resistant brain metastases from breast cancer. Am J Clin Oncol 2001; 24: 421–4.
17. Lin NU, Carey LA, Liu MC et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with HER2+ breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24 (suppl. 18): 503a.
18. Kirsch DG, Ledezma CJ, Methews CS et al. Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. J Clin Oncol 2005; 23: 2114–6.
19. Park I, Ro J, Lee K, Nam B et al. Trastuzumab treatment beyond brain progression in HER2-positive metastatic breast cancer. Ann Onc 2008; 10: 1093.