

Лапатиниб (тайверб) в сочетании с капецитабином у больных раком молочной железы с изолированным метастатическим поражением головного мозга и гиперэкспрессией Her-2/neu

Д.Р. Насхлеташвили, А.Х. Бекашев, В.Б. Карахан, В.А. Алешин, Е.А. Москвина, Д.М. Белов
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Давид Романович Насхлеташвили nas-david@yandex.ru

Проведение таргетной терапии лапатинибом (тайверб) и сочетанной химиотерапии капецитабином в 3 случаях из 4 позволило достичь частичных регрессий при изолированном метастатическом поражении головного мозга у больных раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и длительной выживаемости (более 1 года) без прогрессирования болезни. При этом отмечено улучшение качества жизни благодаря регрессии симптомов болезни, хорошей переносимости лечения.

Ключевые слова: метастазы, головной мозг, рак молочной железы, гиперэкспрессия Her-2/neu

Lapatinib (tyverb) in combination with capecitabine in Her-2/neu-hyperexpressing breast cancer patients with isolated metastatic brain involvement

D.R. Naskhletashvili, A.Kh. Bekyashev, V.B. Karakhan, V.A. Aleshin, E.A. Moskvina, D.M. Belov
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Lapatinib (tyverb) targeted therapy and capecitabine chemotherapy allow partial regressions in isolated metastatic brain involvement in 3 of 4 patients with Her-2/neu-hyperexpressing breast cancer and long survival (more than a year) without disease progression. At the same time, there was improved quality of life due to regression of the symptoms of the disease and good treatment tolerability.

Key words: metastases, brain, breast cancer, Her-2/neu hyperexpression

Метастазы в головной мозг выявляются у 10–20% больных раком молочной железы (РМЖ). В общей группе больных с метастатическим поражением головного мозга (ГМ) РМЖ занимает 2-е место, уступая только раку легкого. При аутопсии метастазы в ГМ 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 ГМ составляет в среднем 34 мес [4]. 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 ГМ ассоциируются с агрессивным течением заболевания. Риск поражения ЦНС выше у больных с отрицательным гормоно-рецепторным статусом, у молодых женщин в перименопаузе и часто сочетается с метастатическим поражением легких и печени. У больных диссеминированным РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu риск метастазирования в ГМ достигает 28–43%. В большинстве исследований не установлено взаимосвязи между размером первичной опухоли молочной

железы, числом пораженных регионарных лимфатических узлов и частотой метастазов в ГМ. У операбельных больных РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu, получавших ранее лечение трастузумабом, метастатическое поражение ГМ в 10% случаев является первым проявлением диссеминации опухолевого процесса. При этом в 4% случаев метастазы в ГМ (изолированное поражение ГМ) являются первым и единственным проявлением опухолевого процесса [1, 3, 5, 7, 10, 12, 16, 17].

Лучевая терапия (ЛТ) на область ГМ является стандартным методом лечения больных с метастатическим поражением ГМ. 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). ЛТ снижает неврологический дефицит, зависимость от стероидов. У большинства больных (60%) удается достичь объективного эффекта в ГМ (полная или частичная регрессия опухоли). Использование ЛТ позволяет увеличить среднюю продолжительность жизни больных РМЖ с 2–3 мес (больные, получающие симптоматическую терапию стероидами) до 4,2–6,0 мес. Прогностически значимыми факторами являются состояние больного (по шкале Карновского или шкале ECOG) и наличие экстракраниальных метастазов [2, 9, 14].

С учетом низких результатов выживаемости проводятся исследования по изучению новых химиопрепаратов и схем комбинированной химиотерапии (ХТ) у больных с метастазами РМЖ в ГМ.

Препарат капецитабин показал эффективность в монорежиме в ряде исследований у больных диссеминированным РМЖ. Частота объективных ответов (частичные и полные регрессии) в этой группе больных варьирует, по различным данным, от 15 до 47%. В 4 исследовательских центрах описаны клинические случаи эффективности ХТ капецитабином в лечении больных РМЖ с метастазами в ГМ. У 4 больных были зарегистрированы частичные регрессии в ГМ [6, 8, 13, 15].

Изучаются новые лекарственные препараты в лечении больных РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu в опухоли. Многие исследования указывают на высокую вероятность метастатического поражения ГМ у больных этой группы, несмотря на проводимую адъювантную терапию трастузумабом. Это связано, в том числе, с низкой способностью трастузумаба проникать через гематоэнцефалический барьер и агрессивным течением заболевания при гиперэкспрессии Her-2/neu [1, 3, 7, 16, 17]. В последние годы проводятся исследования по изучению ингибитора EGFR и Her-2 тирозинкиназы — препарата лапатиниб (тайверб) у больных с резистентностью к трастузумабу. Двойной ингибитор EGFR и Her-2 тирозинкиназы лапатиниб показал умеренную активность в исследовании по фазе II у больных с рецидивами метастазов в ГМ и гиперэкспрессией Her-2/neu. Lin et al. описали 2 частичные регрессии, 6 минимальных эффектов и 5 стабилизаций в ГМ длительностью более 16 нед у 34 больных РМЖ [11].

У больных с гиперэкспрессией Her-2/neu в случае прогрессирования болезни в виде метастатического поражения ЦНС возможно применение комбинированного режима лапатиниб (тайверб) + капецитабин.

В отделении нейрохирургии (онкологическом) 4 больным РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu с изолированным метастатическим поражением ГМ проводилась лекарственная терапия по схеме лапатиниб (тайверб) + капецитабин. Все больные ранее, до выявления метастазов в ГМ, получали таргетную терапию трастузумабом.

На фоне комбинированной терапии по схеме лапатиниб (тайверб) + капецитабин в первом случае зарегистрирована частичная регрессия опухоли в ГМ, больная получила с декабря 2009 г. по настоящее время 18 курсов ХТ. После 6-го курса ХТ лечение было дополнено ЛТ на область ГМ. Больная жива более 18 мес, без прогрессирования болезни. В настоящее время лечение продолжается.

Во 2-м случае больная получила с апреля 2010 г. по настоящее время 10 курсов ХТ по схеме лапатиниб (тайверб) + капецитабин, с частичной регрессией.

После 4-го курса ХТ дополнительно проведена ЛТ на весь ГМ. Больная жива более 12 мес от начала лечения метастатического поражения ГМ, без прогрессирования болезни. Лечение продолжается в настоящее время.

В 3-м случае после одного курса ХТ по схеме лапатиниб (тайверб) + капецитабин у больной отмечено прогрессирование болезни в виде метастатического поражения оболочек ГМ и спинного мозга. Больная умерла через 1 мес после начала лечения метастазов в ГМ.

Приводим подробно 4-й клинический случай успешного лечения больной РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu, получавшей ХТ капецитабином в сочетании с лапатинибом по поводу изолированного метастатического поражения ГМ.

Больная К., 51 год, поступила в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в апреле 2007 г. с жалобами на гиперемию и зуд в области соска правой молочной железы. При обследовании установлен диагноз: рак Педжета правой молочной железы в сочетании с инфильтративным протоковым раком (мультицентрический рост), T4N3M0. При иммуногистохимическом исследовании: рецепторы эстрогенов (0 баллов), рецепторы прогестерона (0 баллов), Her-2/neu+++.

С 20.03.2007 по 22.05.2007 проведено 4 курса неoadъювантной ХТ по схеме CAF. 15.06.2007 выполнена радикальная мастэктомия справа. При гистологическом исследовании — без признаков лечебного патоморфоза. С 20.07.2007 по 24.10.2007 адъювантно проведено 4 курса ХТ паклитаксолом. С 19.11.2007 по 19.12.2007 проведен курс ЛТ на область послеоперационного рубца правой половины грудной клетки, правую парастернальную зону, правую шейно-надключичную зону (РОД=2 Гр, СОД=40 Гр). С июля 2007 г. по июль 2008 г. в течение года проводилась таргетная терапия трастузумабом — 6 мг/кг 1 раз в 3 нед.

16.12.2008 у больной появились жалобы на головокружение, головные боли, шаткость при ходьбе. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) ГМ с контрастным усилением (26.12.2008) выявлены 2 метастатических очага в ГМ: в височной доле слева — 3,2 см, с поражением в височной доле оболочек ГМ (толщиной до 0,8 см), и в теменной доле слева — 2,5 см. При обследовании признаков метастатического поражения других органов не выявлено. Назначен дексаметазон — 16 мг/сутки. Отмечена частичная регрессия неврологической симптоматики.

С 30.12.2008 начата ХТ по схеме: капецитабин — 2000 мг/м²/сутки внутрь 1–14-й дни каждые 3 нед и таргетная терапия по схеме: — лапатиниб (тайверб) 1250 мг/сутки внутрь (постоянно).

При МРТ головного мозга с контрастным усилением после 6-го курса ХТ зарегистрирована частичная регрессия в ГМ (узлы в ГМ уменьшились до 0,8 см). Отмечена полная регрессия неврологической симптоматики, отменен дексаметазон. В дальнейшем с консолидирующей целью больная получила ЛТ на область ГМ (РОД=3 Гр,

СОД=30 Гр) и продолжила лечение по схеме: лапатиниб (тайверб) + капецитабин до ноября 2009 г. Всего проведено 10 курсов ХТ по схеме лапатиниб (тайверб) + капецитабин. При обследовании в декабре 2009 г. признаков прогрессирования болезни не выявлено. В дальнейшем пациентка не получала специального лечения. Больная находится под наблюдением и периодически обследуется в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Признаков прогрессирования болезни в настоящее время не выявлено. Больная жива более 28 мес от начала лечения по схеме лапатиниб (тайверб) + капецитабин, без признаков прогрессирования болезни.

Таким образом, проведение сочетанной таргетной терапии лапатинибом (тайверб) и ХТ капецитабином в 3 случаях из 4 позволило достичь частичных регрессий при изолированном метастатическом поражении головного мозга у больных РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/неу и длительной выживаемости больных (более 1 года), без прогрессирования болезни. При этом отмечено улучшение качества жизни благодаря регрессии симптомов болезни, хорошей переносимости лечения.

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании GlaxoSmithKline.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bendell J.C., Domchek S.M., Burstein H.J. et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:2972–7.
2. 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.
3. Burstein H.J., Lieberman G., Slamon D.J. 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. Chang E., Lob S. Diagnosis and management of central nervous system metastases from breast cancer. *The Oncologist* 2003;8(5):398–410.
5. De la Monte S.M., Hutchins G.M., Moore G.W. Estrogen and progesterone receptors in prediction of metastatic behavior of breast carcinoma. *Am J Med* 1984;76:11–7.
6. 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.
7. 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).
8. Hikino H., Yamada T., Johbara 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.
9. Khuntia D., Brown P., Li J. et al. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol* 2006;24:1295–304.
10. Lin N.U., Bellon J.R., Winer E.P. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3608–17.
11. Lin N.U., Carey L.A., Liu M.C. et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with HER2+ breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(suppl 18):503a.
12. Samaan N.A., Buzdar A.U., Aldinger K.A. et al. Estrogen receptor: A prognostic factor in breast cancer. *Cancer* 1981;47:554–60.
13. 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.
14. Tsao M.N., Lloyd N., Wong R. et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003869.
15. Wang M.L., Yung W.K., Royce M.E. et al. Capecitabine for 5-fluorouracil-resistant brain metastases from breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:421–4.
16. Wardley A.M., Danson S., Clayton A.J. 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).
17. 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).