

METASTATİK HER-2/NEU POZİTİF MEME KANSERİNDE TRASTUZUMAB SONRASI PROGRESYON: İKİNCİ SEÇİM VE ÖTESİNDE TRASTUZUMAB-BAZLI TEDAVİLERİN ETKİNLİĞİ

Yeşim Eralp

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Medikal Onkoloji, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Trastuzumab sonrası progrese olan Her-2/neu pozitif metastatik meme kanserinde trastuzumab-bazlı kombinasyonlar ile tedaviye devam edilmesi progresyona dek geçen süre açısından avantaj sağlayabilir. Ancak, yapılan meta-analizlerde adjuvan veya metastatik hastalıkta trastuzumab kullanılan hastalarda beyin metastazı gelişim riskinin arttığı gösterilmiştir. Trastuzumabın yüksek molekül ağırlığı nedeniyle kan-beyin bariyerini geçememesi ve bu nedenle kraniyal mikrometastatik hastalığın ilerlemesini engellemekte yetersiz kalması beyin metastazlarını arttıran en önemli mekanizma olarak öne sürülmektedir. Yine de, bu hastaları içeren retrospektif verilere ait çok-değişkenli analizlerde total kraniyal ışınlama sonrasında trastuzumab-bazlı tedavilerin uygulanmasının, trastuzumab içermeyen seçeneklere göre metastaz sonrası sağkalım yararı sağlayabileceği gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlar, gerek beyin, gerekse beyin-dışı progresyon sonrası, çoğul seçim tedavilerde trastuzumab uygulanmasının mantıklı bir seçenek olduğuna işaret etmektedir. Aralarında lapatinib, pertuzumab gibi yeni moleküler ajanların trastuzumab veya başka ilaçlarla kombinasyonları trastuzumab-sonrası progresyon olan hastalarda gelecekte iyi alternatifler oluşturabilir. Ancak, hasta ve hekim açısından oldukça kısıtlı seçenekler olan bu süreçte optimal tedavi için kesin yargılara varmadan önce, henüz yürümekte olan randomize çalışmaların sonuçları beklenmelidir.

Anahtar sözcükler: metastatik Her-2/neu pozitif meme kanseri, trastuzumab, ikinci-seçim tedavi ve ötesi, beyin metastazı

TRASTUZUMAB BEYOND PROGRESSION IN PATIENTS WITH HER-2/NEU POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER

ABSTRACT

Limited data from small retrospective analyses investigating the role of second-line trastuzumab-based treatment suggests a beneficial effect in terms of time to progression for the management of progressive disease following first-line trastuzumab use in patients with Her-2/neu positive disease. However, evidence from recent meta-analyses have shown an increased risk for central nervous system involvement with prolonged trastuzumab use, which has been linked to inability of trastuzumab to penetrate the blood-brain barrier, leading to inadequate control of intracranial micrometastases. Nevertheless, studies that have evaluated the outcome of patients with brain metastases have shown that re-introduction of trastuzumab-based regimens appears to provide prolonged post-progression survival following total cranial irradiation. Available data from these retrospective studies and early interim results from randomized trials justify continuation of trastuzumab beyond failure after first-line treatment with this agent. Novel molecular agents such as lapatinib, pertuzumab or everolimus, in combination with different cytotoxic agents or trastuzumab are being investigated for multiple lines of treatment in this context. Final results from prospective randomized trials are awaited to elucidate optimal therapeutic options in patients who have progressed following trastuzumab-based regimens.

Key words: metastatic Her-2/neu positive breast cancer, trastuzumab, second-line treatment and beyond, brain metastasis

Trastuzumab (Herceptin®) rekombinant teknolojiyle oluşturulmuş humanize bir monoklonal antikordur. Meme kanserli hastaların yaklaşık %15-20'sinde yüksek oranda eksprese edilen Her-2/neu geninin bir ürünü ve EGFR ailesinin bir üyesi olan p185Her-2/neu transmembran reseptörünü bloke eder (1). İleri evre Her-2/neu (+) hastalıkta mortalitede yaklaşık %20 oranında azalma sağladığı gösterilen trastuzumab için 1998 yılında metastatik meme kanserinde taksanlarla birlikte 1. seçim tedavide kullanılmak üzere FDA onayı verilmiştir. Metastatik hastalıkta alınan bu olumlu sonuçlar erken evre hastalığa da taşınmıştır. Günümüzde trastuzumab, Her-2/neu

pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisinde standart olarak kullanılmaktadır.

Trastuzumab ile oluşan anti-tümöral etkinlik mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, hücre-içi sinyal ileti yollarının blokajı yoluyla tümör proliferasyonunun inhibisyonu, antikora bağlı hücrel sitotoksik etki ve angiogenez inhibisyonu gibi birkaç mekanizmanın birlikte etkileşiminden oluşan multifaktöriyal bir süreç olduğu düşünülmektedir. Preklinik çalışmalarda trastuzumab etkisi altında büyümesi durdurulan tümör kolonilerinde ajan çekildiğinde tekrar proliferasyonun başladığı; ajan ye-

niden verildiğinde tümör büyümesinin yeniden durdurulabildiği gösterilmiştir (2). Bu veriler trastuzumabın etkinliğinin daha çok sitostatik olduğuna işaret etmektedir. Metastatik Her-2/neu pozitif hastalıkta sitotoksik ajanlarla birlikte uygulandığında yaklaşık %50'ye ulaşan yanıt oranları göz önüne alınarak, tüm dünyada metastatik Her-2/neu pozitif meme kanseri tedavisinde standart tedavi olarak onay verilmiştir (3). Son yıllarda elde edilen sonuçlar, trastuzumaba bağlı sağkalım yararının sadece objektif yanıt alınanlarla sınırlı olmadığını, uzun süreli hastalık stabilizasyonu sağlananların da uzatılmış tedaviden yararlanabileceklerini göstermiştir (4). Her-2/neu pozitif hastalıkta progresyona dek trastuzumab uygulaması lehine çok sayıda kanıt bulunmakla birlikte, trastuzumab tedavisi sonrası progresse hastalıkta çoğul seçim tedavilerde aynı monoklonal antikorun kullanılmasına ilişkin çelişkili veriler bulunmaktadır. Bu konuda herhangi bir randomize çalışma bulunmamasına karşın, uzun süreli kullanımda tolerans sorunu olmaması ve in-vitro çalışmalarda çeşitli sitotoksik ajanlarla sinerjistik etkileşim olması nedeniyle birçok hekim tarafından trastuzumab sonrası gelişen progresyon halinde de trastuzumab-bazlı tedaviler tercih edilmektedir. Bu sorunun yanıtının arandığı bir in-vitro çalışmada trastuzumaba dirençli meme kanserli farelerde trastuzumab ile kombine paklitaksel ve dosetaksel ile anti-tümör yanıtın arttığı gösterilmiştir (5). Buna karşın elimizde konuyla ilgili klinik veriler küçük ölçekli, retrospektif çalışmalara dayanmakta olup, kesin sonuçlara varmak için son derece yetersizdir.

Retrospektif çalışmalar

Trastuzumabın progresyon sonrası ikinci seçim kullanımında güvenirlilik konusunda ilk veriler Tripathy ve ark (6) tarafından yürütülen H0659g-Uzatılmış Trastuzumab çalışmasında elde edilmiştir. H0659g, metastatik hastalıkta trastuzumabın etkinliğini kanıtlayan ilk çalışmadır. Bu çalışmada randomize edilen 469 hastanın %66'sı (n:247) trastuzumab ile uzatılmış tedavi koluna alınmışlardır. Söz konusu olan 247 hastanın 93'ü daha önceden kemoterapi ve trastuzumab uygulanan grupta olup, bunların 71'ine ikinci seçim tedavide trastuzumab ve kemoterapi kombinasyonu, kalanına sadece trastuzumab kullanılmıştır. Yapılan yan etki değerlendirmelerinde hastaların %2'sinde asemptomatik veya semptomatik kardiyak disfonksiyon saptanmıştır. Araştırmacılar, bu çalışmanın verilerine dayanarak uzatılmış trastuzumab tedavisinin toksisite açısından güvenilir olduğu sonucuna varmışlardır (6). Bu cesaret verici sonuçların ardından günümüze dek çok sayıda, çoğu retrospektif verilere dayanan gözlemsel çalışma yayınlanmıştır.

Bunlardan biri olan Fransız HERMINE çalışmasında, 2002 yılından beri toplum bazında tedavi edilmiş olan 623 hastanın 2 yıllık takip sonuçları bildirilmiştir. Bağımsız hakemler tarafından değerlendirilen verilere göre trastuzumab tedavisi progresyon sonrası devam eden hastalarda 2 yıllık sağkalım oranı %73.7; progresyon sonrası tedavisi kesilen hastalarda ise %24.7 olarak izlenmiştir ($p < 0.0001$) (7). Aynı çalışmada hastaların %3'ünde kalp yetersizliği gözlenmiş, ancak toksik ölüm olmamıştır (8). Buna karşın daha küçük ölçekli bir başka çalışmada birinci seçim trastuzumab altında progresse olan 132 hastanın uzun dönem sonuçları bildirilmiştir. Toplam 40 hastanın ikinci seçim trastuzumab ile tedavi edildiği gözlemsel

çalışmada, yanıt oranları (%18'e karşı %27) ve progresyona dek geçen süreleri (6'ya karşı 7 ay) trastuzumab uygulanmayan grupta karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur (9). Bartsch ve ark. (10) tarafından yapılan değerlendirmede 2. seçim tedavi ile %68.5 oranında klinik yarar oranı (tam yanıt, kısmi yanıt ve 6 aydan uzun süreli stabil hastalık) sağlanmış; yazarlar ilk seçim tedavide olduğu gibi progresyona dek geçen sürenin (TTP) 6 ay olması ve kardiyo-toksik yan etki görülmemesi nedeniyle bu sonuçların kayda değer olduğunu ve randomize çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Benzer şekilde Adamo ve ark. (11) 70 hastada 2. seçim tedavide devam edilen trastuzumab-bazlı kombinasyonlar ile %85 klinik yarar ve 9 aylık TTP bildirmişlerdir. Yeni bildirilen bir diğer seride ikinci seçim trastuzumab kombinasyonları ile %62.2 klinik yarar ve 6.7 aylık TTP elde edilmiştir (12). Oysa Bartsch ve ark. (13,14) tarafından yapılan iki farklı alt grup çalışmasında daha önce yoğun tedavi uygulanmış olan 29 hastada, trastuzumab ve gemsitabin kombinasyonu ile %46.2; trastuzumab ve kapesitabin kombinasyonu uygulanan 40 hastada %70 klinik yarar oranı elde etmişlerdir. Bu çalışmalarda TTP sırasıyla 3 ve 8 ay olarak gerçekleşmiştir (13,14). Bu çelişkili sonuçlar, çalışmaların retrospektif olmasının yanı sıra, uygulanan kombinasyonlardaki ve hasta özelliklerindeki farklılıkları yansıtmaktadır. Beklendiği gibi daha yoğun tedavi uygulanan ve ikinci seçim ötesi trastuzumaba devam edilen hastalarda klinik yarar oranları azalmakta; TTP 3 aya kadar gerilemektedir.

Ancak, tüm serilere genel olarak bakıldığında ilk seçim trastuzumab-bazlı tedavilerle progresse olan hastalarda ikinci seçim trastuzumab kombinasyonlarıyla ortalama %60-70 oranlarında klinik yarar, ve 6-9 ay arası TTP sağlanabildiği dikkati çekmektedir. Bu çalışmaların verileri Tablo 1'de özetlenmiştir (7-9, 12-23).

Prospektif çalışmalar

Bu konudaki sorulara yanıt arayan iki küçük ölçekli prospektif çalışma yayınlanmıştır. Bunlardan ilki, Morabito ve ark. (22) tarafından yürütülen, ikinci seçim tedavide trastuzumab-gemcitabin-vinorelbin kombinasyonunun etkinliğinin araştırdığı bir çalışmadır. Bu tedavi ile klinik önemi olan kardiyak yan etki gözlenmemiş olup; yanıt oranı %73.3, ortalanca progresyonsuz sağkalım 7 ay olarak gerçekleşmiştir. Diğer çalışmada ise daha önce yoğun tedavi edilmiş hastalarda, trastuzumab ile birlikte düşük doz-metronomik siklofosamid ve metotrexat kombinasyonu uygulanmıştır. Bu çalışmada, %18 kısmi regresyon gözlenmiş olup, trastuzumaba duyarlı hastalarda %46 oranında klinik yarar elde edilmiştir (23). Özellikle trastuzumab dirençli grupta %27 klinik yarar sağlanmış olması nedeniyle, araştırmacılar bu kombinasyonun daha büyük sayılı hasta grupları üzerinde yapılacak randomize çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiğini ifade etmişlerdir.

Yürümekte olan randomize çalışmalar

Trastuzumabın ikinci seçim ve ötesindeki yerini araştıran randomize bir çalışmaya ait ilk veriler bu yıl içinde gerçekleştirilen American Society of Clinical Oncology (ASCO 2008) kongresinde bildirilmiştir. Bu çalışmada, daha önce en az 1 seçim trastuzumab-bazlı

Tablo 1. Trastuzumab sonrası progresyonda ikinci seçim ve ötesinde trastuzumab-bazlı tedavilerin etkinliği

Çalışma (referans)	Hasta sayısı	Genel yanıt oranı (%)	TTP (ay)
Extra 2007(8)	117	-	9.0
Montemurro 2006(9)	40	18	6.3
Fabi 2008(12)	37	22	6.7
Bartsch 2006(13)	54	26	6.0
Bartsch 2007(14)	21	19	7.0
Tokajuk 2006(15)	14	50	5.1
Stemmler 2005(16)	23	39	NR
Gelmon 2004(17)	65	32	6.0
Bachelot 2007(18)	17	29	NR
Metro 2007(19)	37	29	6.7
García-Sáenz 2005(20)	31	26	3.0
Fountzilaz 2003(21)	80	24	5.2
Orlando 2006*(23)	22	18	6.0

*: prospektif çalışma, TTP: progresyona dek geçen süre

kemoterapi uygulanmış olan metastatik veya lokal ileri meme kanserli hastalar trastuzumab (6 mg/kg 3 haftada bir) + 3 haftada bir uygulanan 14 günlük kapesitabin 2500 mg/m² veya aynı şekilde tek ajan kapesitabin kollarına randomize edilmişlerdir. Hedef sonlanım noktası TTP olan çalışma, sonuçları daha önce bildirilen lapatinib çalışması nedeniyle yavaş hasta alımı gerçekleştiğinden, toplam 156 hasta alınarak erken kapatılmıştır. Toplam 111 hastada ikinci seçim tedavi için randomizasyon yapılmış ve yan etkiler açısından anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Kombinasyon kolunda hastaların %3'ünde grad 3 kardiyak olay gözlenmiş, ancak hiç ölüm bildirilmemiştir (24). Bu çalışmaya ait etkinlik verileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Birinci seçim ötesinde uzatılmış trastuzumab tedavisinin yararını araştıran diğer üç çalışma halen hasta alımı aşamasındadır. Bunlardan biri olan THOR (ML18742), İtalya'da; diğeri olan PANDORA (ML 19944) ise uluslararası düzeyde yürüyen faz III nitelikli çalışmalardır. Bu çalışmalar, hastaların trastuzumab içermeyen bir kola randomize edildiklerinde oluşabilecek etik kaygılar nedeniyle güçlükle ilerleyebilmektedir.

Daha farklı bir formatta planlanan RHEA çalışmasında ise adjuvan veya neoadjuvan dönemde 10 aylık trastuzumab bazlı tedavi uygulanan ve en az 12 aylık hastalısız sağkalım süresi olan hastalar, progresyona dek uzatılmış trastuzumab ve trastuzumab-bazlı taksan kemoterapi kollarına randomize edilmektedir.

Tablo 2. GBG-26 çalışmasının etkinlik verileri (G. Von Minckwitz ve ark. tarafından yapılan bildiriden uyarlanmıştır, 24)

	Kapesitabin	Kapesitabin+ Trastuzumab	HR	P
Medyan TTP (ay)	5.6	8.2	0.69	0.034
Medyan GS (ay)	20.4	25.5	0.76	0.26
GYO (%)	27	48	-	0.011
KYO (%)	54	75	-	0.0068

TTP: progresyona dek geçen süre, GS: genel sağkalım, GYO: genel yanıt oranı, KYO: klinik yarar oranı, HR: risk oranı

Çoğul seçim tedavilerde diğer moleküler ajanların rolü

Moleküler tedavilerdeki yenilikler Her-2/neu pozitif meme kanserli hastalar için trastuzumab-dışı alternatifler getirmiştir. Son yıllarda trastuzumab sonrası progresyonda lapatinib başta olmak üzere, pertuzumab ve RAD001 ile yapılan çeşitli düzeyde çalışmalar bildirilmiştir.

Lapatinib (Tykerb®, Glaxo-Smith Kline), EGFR-1 ve Her-2/neu reseptörlerinin hücre içi fosforilasyonunu engelleyerek, sinyal iletilişini engelleyen dual etkili bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Başlangıçta hasta seçmeksizin yapılan çalışmalarda çok yüksek yanıt oranları sağlanamamasına karşın, alt grup analizleri sonucunda Her-2/neu pozitif hastalıkta daha etkili olduğu saptanmıştır (25). Bu çalışmalardan birinde, lokal ileri hastalık ile başvuran 24 hastanın Her-2/neu pozitif olanlarında %62 kısmi regresyona karşın, Her-2 negatif olanlarda bu oran sadece %8 olarak gerçekleşmiştir. Beyin metastaz riskinin yüksek olduğu metastatik hastalıkta küçük molekül ağırlığı nedeniyle potansiyel yararı olabileceği ifade edilmektedir.

Lapatinib ile yapılan ilk faz III randomize çalışmada, kapesitabin ve lapatinib kombinasyonu, tek ajan kapesitabin ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya, daha önce antrasiklin-, taksan-ve trastuzumab-bazlı kombinasyonlar kullanılmış metastatik 399 hasta alınmıştır. Lapatinib 1250 mg/gün dozunda, kapesitabin ise kombine kolda 2000 mg/m²; tek ajan olarak 2500 mg/m² dozda 14 gün boyunca 3 haftada bir uygulanmıştır. Ana sonlanım noktası TTP olan çalışmada, lapatinib ile anlamlı TTP avantajı sağlandığı gösterilmiştir (HR:0.57, p<0.001). Genel sağkalım için anlamlılık yolunda eğilim sağlanmış olup, kombine kolda ilk beyin nükslerinde anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir (4 vs 13, p:0.045) (26). Lapatinibin trastuzumab sonrası progresyonda rolünün araştırıldığı bir diğer çalışma, bu yıl içinde yapılan ASCO konferansında sözlü sunum olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada, daha önce antrasiklin, taksan ve trastuzumab kullanılan metastatik hastalar, 1500 mg/gün lapatinib ve lapatinib (1250 mg/gün) + trastuzumab kollarına randomize edilmişlerdir. Ana sonlanım noktası progresyonsuz sağkalım olup, tek ajan lapatinib kolunda olan hastalarda 4 haftalık tedavi sonrasında progresif hastalık görülmesi halinde kombine kola çapraz-geçiş izni verilmiştir. Toplam 291 hastanın verilerinin değerlendirildiği

Tablo 3. Trastuzumab ile progresyon sonrası trastuzumab + lapatinib kombinasyonuna ait etkinlik verileri (J. O'Shaughnessy ve ark. tarafından yapılan bildiriden uyarlanmıştır, 27)

	Trastuzumab+ Lapatinib	Lapatinib	HR	P
Medyan PFS (hafta)	12	8.1	0.73	0.008
Medyan GS (hafta)	51.6	39	0.75	0.106
GYO (%)	10	7	1.5	0.46
KYO (%)	25	12	2.2	0.01

TTP: progresyona dek geçen süre, GS: genel sağkalım, GYO: genel yanıt oranı, KYO: klinik yarar oranı, HR: risk oranı

çalışmada, kombine kolda 8 hastada (n:149), tek ajan ile 3 hastada (n:146) kardiyak olay görülmüş; kombine tedaviyle gelişen kalp toksisitesi bir hastada ölümlü sonuçlanmıştır. Kalp dışı yan etkiler arasında kombine tedavi ile anlamlı farklılık gözlenen tek olay diare olmuştur (%60'a karşı %48) (27). Bu çalışmaya ait etkinlik verileri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Bir başka monoklonal antikor olan pertuzumab, Her-2/neu reseptörüne daha distal bir uçtan bağlanarak, Her-2'nin EGFR-1 ve Her-3 ile heterodimerizasyonunu engeller. Fumoleau ve ark. (28) tarafından henüz bildiri halinde sunulmuş olan bir faz II çalışmada trastuzumab ve pertuzumab (420 mg 3 haftada bir) kombinasyonu objektif yanıt oranı %18 olarak izlenmiştir. Ana yan etkilerin diyare, yorgunluk, bulantı, halsizlik ve cilt döküntüsü olarak gerçekleştiği bu çalışma sonucunda, araştırmacılar iki monoklonal antikorun kombine kullanımı konusunda olumlu görüş bildirmişlerdir. Trastuzumab sonrası progresyon görülen hastalarda yürütülen benzer farklı iki çalışmada, klinik yarar oranları %39 ve %50 olarak gerçekleşmiş olup, elde edilen 6 aylık ortalama progresyonsuz sağkalım süresi dikkate alındığında araştırmacılar trastuzumab ve pertuzumab kombinasyonunun dikkat çekici ve prospektif çalışmalarla değerlendirilmesi gereken bir rejim olduğu sonucuna varmışlardır (29,30).

Hücrelerin protein sentezini kontrol eden bir hücre-içi molekül olan mTOR inhibitörleri, bir rapamisin prekürsörü olan temsirolimus ve türevleridir (everolimus-RAD001). Everolimusun etkinliğinin değerlendirildiği daha önceden tedavi uygulanmış, moleküler özellikleri yönünden seçilmemiş 109 metastatik hasta üzerinde yapılan bir çalışmada %9 yanıt oranı ve %14 klinik yarar oranı sağlanmıştır. Trastuzumab sonrası progresyonda trastuzumab ve RAD001 kombinasyonunun fizibilitesinin değerlendirildiği faz I çalışmada %86 klinik yarar oranı saptanmıştır (31). Bu ajanla yapılan değişik kombinasyonlar çeşitli düzeylerde yürütülen çalışmalarda değerlendirilmektedir.

Trastuzumab altında gelişen beyin metastazlarının tedavisinde trastuzumab

Metastatik meme kanserli hastalarda yapılan retrospektif değerlendirmeler, özellikle Her-2/neu pozitif hastalarda beyin metastazlarının diğer histolojik subtiplerden daha sık görüldüğüne işaret etmektedir. Bunun yanısıra, trastuzumab ile tedavi sırasında beyin metastazı gelişme riskinin arttığını bildiren çalışmalar literatürde giderek daha sık olarak yer almaktadır. Bunlar arasında yer alan ve 1 yıllık adjuvan trastuzumab tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği üç randomize çalışmanın (HERA, NSABP B-31, N9831) sonuçlarının toplandığı bir metaanalizde beyin metastazı gelişme riskinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (HR:1.87, p:0.009) (32). Konuyla ilgili olarak yapılan spekülasyonlarda, trastuzumabın kan-beyin bariyerini geçmesini engelleyen yüksek molekül ağırlığı nedeniyle beyin dokusuna penetrasyonunun azaldığı ve merkezi sinir sistemi dışındaki bölgelerde mikroskopik metastazlarının kontrol edilebilmesine karşın, beyin dokusunda yeterli hastalık kontrolü sağlanamadığı ifade edilmektedir. Özellikle beyin-dışı metastazların kontrol altında olduğu dönemlerde beyin metastazlarının gelişmesi, mekanizma olarak tedavi direncinin söz konusu olmadığını düşündürmektedir. Yapılan in-vivo çalışmalarda, total beyin ışınlaması ile trastuzumabın beyin dokusuna penetrasyonunun düzeltilebileceği gösterilmiştir. Gerçekten de, BOS ve serumdaki trastuzumab düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, serum/BOS trastuzumab düzeylerinin oranları radyoterapi öncesi, sonrası ve meningeal karsinomatosis durumunda sırasıyla 420, 76 ve 49 olarak izlenmiştir (33). Bu verilere dayanarak, merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu riskinin azaltılması amacıyla profilaktik beyin ışınlamasının etkinliği konusunu araştıran birkaç randomize çalışma yürütülmektedir.

Trastuzumab sonrası MSS tutulumunda tedaviye trastuzumab-bazlı rejimlerle devam edilmesine ilişkin birçok spekülatif veri literatürde yerini almıştır. Konuyla ilgili yapılan retrospektif değerlendirmelerde beyin metastazı sonrası trastuzumab uygulaması devam eden hastalarda 1-33 ay arasında değişen (ortalama: 4.8-6 ay) TTP süreleri bildirilmiştir. Hasta sayıları uygun olan çalışmaların çok değişkenli analiz sonuçları, trastuzumab altında beyin metastazları gelişen hastalarda uzatılmış trastuzumab tedavisi ile sağkalım süresinde anlamlı avantaj sağlanabileceğine işaret etmektedir (34,35).

Beyin metastazlı tüm hastaların değerlendirildiği ülkemize ait bir çalışmada, trastuzumab altında ekstrakranial hastalıkları tam yanıtla kontrolde olan hastalarda izole beyin metastazı gelişme riski Her-2/neu negatif hastalara göre daha sık olarak izlenmiştir (n:24'e karşı 15; p:0.036). Bu hastalarda gelişen beyin metastazlarının da trastuzumab-bazlı tedavilere yanıtı olduğu gözlenmiş olup, beyin metastazları saptandıktan sonra sağkalım süreleri, trastuzumab uygulanan Her-2/neu pozitif grupta 7 ay; Her-2/neu negatif grupta ise 4 ay olarak gerçekleşmiştir (36). Bu veriler genel olarak literatürle uyumlu olmanın yanısıra, beyin metastazları gelişiminden sonra uygulanan trastuzumab-bazlı tedavilerin etkin olduğu yönünde kanıt sağlamaktadır.

Sonuç

Trastuzumab sonrası ilerleyen metastatik meme kanserinde trastuzumab-bazlı kombinasyonlar ile tedaviye devam edilmesi, progresyona dek geçen süre ve klinik yarar hedefleri açısından anlamlı avantaj sağlayabilir. Bu hastalarda akıldta bulundurulması gereken önemli bir nokta, trastuzumab altında beyin metastazı gelişim riskinin arttığı gerçeğidir. Ancak, retrospektif verilere ait çok değişkenli analizlerde total beyin ışınlanması sonrasında trastuzumab-bazlı tedavilerin uygulanmasının, trastuzumab içermeyen seçeneklere göre metastaz sonrası sağkalm yararı

Kaynaklar

1. Nabholz JM, Reese DM, Lindsay MA, Riva A. HER2-positive breast cancer: update on Breast Cancer International Research Group trials. *Clin Breast Cancer*. 2002 Oct;3 Suppl 2:S75-9. (PMID: 12435291)
2. Pietras RJ, Pegram MD, Finn RS, Maneval DA, Slamon DJ: Remission of human breast cancer xenografts on therapy with humanized monoclonal antibody to HER-2 receptor and DNA-reactive drugs. *Oncogene* 1998, 17:2235-2249. (PMID: 9811454)
3. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001, 344:783-792. (PMID: 11248153)
4. Yeon CH, Slamon D, Patel R, Cartmell A, Leyland-Jones B, Klein P, et al. Clinical benefit of trastuzumab among patients with Her2-positive metastatic breast cancer (MBC) not achieving objective responses when treated with trastuzumab plus chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22:680 (abstract).
5. Shirane M, Fujimoto-Ouchi K, Sekiguchi F, Nunomura K, Mori K: Preclinical study of continuous administration of trastuzumab as combination therapy after disease progression with trastuzumab monotherapy. *Eur J Cancer* 2005, (Supplement 3):115; 1018 (abstract).
6. Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, Arnold A, Saleh M, Mortimer JE, Murphy M, Stewart SJ: Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 2004, 22:1063-1070. (PMID: 15020607)
7. Antoine E-C, Extra J-M, Vincent-Salomon A, et al. Multiple lines of trastuzumab provide survival benefit for women with metastatic breast cancer: results from the French Hermine cohort study. *Eur J Cancer Suppl* 2007; 5 (no4):213;2099 (abstract).
8. Extra JM, Antoine EC, Vincent-Salomon A, Bergougnoux L, Campana F, Namer M: Favourable effect of continued trastuzumab treatment in metastatic breast cancer patients: results from the French Hermine cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006, 100(suppl 1):S102 [abstract].
9. Montemurro F, Donadio M, Clavarezza M, Redana S, Jacomuzzi ME, Valabrega G, Danese S, Vietti-Ramus G, Durando A, Venturini M, Aglietta M: Outcome of patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing during trastuzumab-based therapy. *Oncologist* 2006; 11: 318-324. (PMID: 16614227)
10. Bartsch R, Wenzel C, Hussian D, Pluschnig U, Sevela U, Koestler W, Altorjai G, Locker GJ, Mader R, Zielinski CC, Steger GG. Analysis of trastuzumab and chemotherapy in advanced breast cancer after the failure of at least one earlier combination: An observational study. *BMC Cancer* 2006; 6: 63. (PMID: 16539726)
11. Adamo V, Franchina T, Adamo B, Ferraro G, Rossello R, Maugeri Saccà M, Scibilia C, Valerio MR, Russo A. Safety and activity of trastuzumab-containing therapies for the treatment of metastatic breast cancer: our long-term clinical experience (GOIM study). *Ann Oncol*. 2007 Jun;18 Suppl 6:vi11-5. (PMID: 17591801)
12. Fabi A, Metro G, Ferretti G, Giannarelli D, Di Cosimo S, Papaldo P, Mottolese M, Carlini P, Felici A, Russillo M, Cognetti F. Do HER-2 positive metastatic breast cancer patients benefit from the use of trastuzumab beyond disease progression? A mono-institutional experience and systematic review of observational studies. *Breast*. 2008, doi:10.1016/j.breast.2008.03.006. (PMID: 18450443)
13. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, Pluschnig U, Bachleitner-Hoffmann T, Locker GJ, Rudas M, Mader R, Zielinski CC, Steger GG. Results from an observational trial with oral vinorelbine and trastuzumab in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 May;102(3):375-81. (PMID: 17028979)
14. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, Pluschnig U, Rudas M, Mader RM, Gnant M, Zielinski CC, Steger GG. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 1;25(25):3853-8.15. (PMID: 17679724)
15. Tokajuk P et al. Activity of trastuzumab-based therapy beyond disease progression in heavily pretreated metastatic breast cancer patients-Single institution experience. *J Clin Oncol* 2006; 24: 614s, 13159 (abstract).
16. Stemmler HJ, Kahlert S, Siekiera W, Untch M, Heinrich B, Heinemann V: Prolonged survival of patients receiving trastuzumab beyond disease progression for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (MBC). *Onkologie* 2005, 28:582-586. (PMID: 16249644)
17. Gelmon KA, Mackey J, Verma S, Gertler SZ, Bangemann N, Klimo P, Schneeweiss A, Bremer K, Soulieres D, Tonkin K, Bell R, Heinrich B, Grenier D, Dias R: Use of trastuzumab beyond disease progression: observations from a retrospective review of case histories. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 52-58. (PMID: 15140285)
18. Bachelot T, Mauriac L, Delcambre C, Maillart P, Veyret C, Mouret-Reynier M, Van Praagh I, Chollet P. Efficacy and safety of trastuzumab (Herceptin®) plus vinorelbine as second-line treatment for women with HER2-positive metastatic breast cancer beyond disease progression. Poster 1094 presented at the 43rd ASCO Annual Meeting, Chicago, Illinois, USA, 1-5 June, 2007; 25:1132 [abstract].
19. Metro G, Mottolese M, Di Cosimo S, Papaldo P, Ferretti G, Carlini P, Cianciulli AM, Giannarelli D, Cognetti F, Fabi A: Activity of trastuzumab (t) beyond disease progression in HER2 over-expressing metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: 48s, 1066, [abstract].
20. Garcia-Saenz J, Martin M, Bueno C, Sampedro T, Lopez-Tarruella S, Puente J, Villalobos L, Rodriguez L, Garcia B, Casado A, Diaz-Rubio E: Trastuzumab associated with successive cytotoxic therapies beyond disease progression in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2005; 6: 325-329. (PMID: 16277882)
21. Fountzilias G, Razis E, Tsavdaridis D, Karina M, Labropoulos S, Christodoulou C, Mavroudis D, Gogas H, Georgoulis V, Skarlos D: Continuation of trastuzumab beyond disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer: a retrospective analysis of 80 cases by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Clin Breast Cancer* 2003; 4: 120-125. (PMID: 12864940)

22. Morabito A, Longo R, Gattuso D, Carillio G, Massaccesi C, Mariani L, Bonginelli P, Amici S, De Sio L, Fanelli M, Torino F, Bonsignori M, Gasparini G. Trastuzumab in combination with gemcitabine and vinorelbine as second-line therapy for HER-2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *Oncol Rep* 2006; 16: 393-398. (PMID: 16820921)
23. Orlando L, Cardillo A, Ghisini R, Rocca A, Balduzzi A, Torrissi R, Peruzzotti G, Goldhirsch A, Pietri E, Colleoni M. Trastuzumab in combination with metronomic cyclophosphamide and methotrexate in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2006; 6: 225. (PMID: 16978400)
24. Von Minckwitz G, Zielinski C, Maarteense E, Vogel P, Schmidt M, Eidtmann H, Cufer T, de Jongh FE, Kaufmann M, Loibl S. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). *J Clin Oncol* 2008, 26(suppl):475, 1025 [abstract].
25. Di Leo A, Gomez H, Aziz Z et al. Lapatinib with paclitaxel compared to paclitaxel as first line treatment for patients with metastatic breast cancer: A phase III randomized, double-blind study of 580 patients. 43 rd meeting of the ASCO 2007, Chicago, IL. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 1011[abstract].
26. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 28;355(26):2733-43. (PMID: 17192538)
27. O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H, Storniolo AM, G. Sledge G, Baselga J, Koehler M, Laabs S, Florance A, Roychowdhury D. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 26: 2008, May 20 (suppl); 1015[abstract].
28. Fumoleau P, Wardley A, Miles D, et al. Safety of pertuzumab plus trastuzumab in a phase II trial of patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer which had progressed during trastuzumab therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Suppl 1): S19; 73 [abstract].
29. Baselga J, Cameron D, Miles D, Verma S, Climent M, Ross G, Gimenez V, Gelmon K. Objective response rate in a phase II multicenter trial of pertuzumab (P), a HER2 dimerization inhibiting monoclonal antibody, in combination with trastuzumab (T) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) which has progressed during treatment with T. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: 33s, 1004 [abstract].
30. Gelmon KA, Fumoleau P, Verma S, Wardley AM, Conte PF, Miles D, Gianni L, McNally VA, Ross G, Baselga J. Results of a phase II trial of trastuzumab (H) and pertuzumab (P) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) who had progressed during trastuzumab therapy. *Clin Oncol* 26: 2008, May 20 (suppl); 1026[abstract].
31. André F, Campone M, Hurvitz SA, Vittori L, Pylvaenäinen I, Sahnoud T, O'Regan RM. Multicenter phase I clinical trial of daily and weekly RAD001 in combination with weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer with prior resistance to trastuzumab. *J Clin Oncol* 26: 2008, May 20 (suppl); 1003[abstract].
32. Viani AG, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 2007, 7:153-64. (PMID: 17686164)
33. Stemmler HJ, Schmitt M, Willems A, et al. Ratio of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid is altered in HER2-positive breast cancer patients with brain metastases and impairment of blood-brain barrier. *Anticancer Drugs* 2007; 18: 23-28. (PMID: 17159499)
34. Bartsch R, Rottenfusser A, Wenzel C, Dieckmann K, Pluschnig U, Altorjai G, Rudas M, Mader RM, Poetter R, Zielinski CC, Steger GG. Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from Her2 positive breast cancer. *J Neurooncol*. 2007 Dec;85(3):311-7.37. (PMID: 17557136)
35. Park IH, Ro J, Lee KS, Nam BH, Kwon Y, Shin KH. Trastuzumab treatment beyond brain progression in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2008 Jul 29, doi: 10.1093/annonc/mdn539. (PMID: 18664558)
36. Saip P, Cicin I, Eralp Y, Kucucuk S, Tuzlali S, Karagol H, Aslay I, Topuz E. Factors affecting the prognosis of breast cancer patients with brain metastases. *Breast*. 2008 Apr 30, doi:10.1016/j.breast.2008.03.004. (PMID: 18455400)

İletişim

Yeşim Eralp
Tel : 0(212) 4142434
E-Posta : yeralp@yahoo.com