

## *Kdaj me boste zdravili s Herceptinom®?*

**Bojana Pajk**

Rak dojke je pri ženskah v razvitih državah najpogostejši rak in tudi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Po operaciji se kljub zdravljenju z dopolnilno sistemsko terapijo pri okoli polovici bolnic pojavijo oddaljene metastaze. Metastatski rak dojke je še vedno neozdravljiva bolezen. Povprečno preživetje teh bolnic je okoli 2 leti.

Z zdravljenjem metastatske bolezni skušamo zmanjšati simptome bolezni in izboljšati kvaliteto življenja. Standardni način zdravljenja sta sistemsko zdravljenje (kemoterapija ali hormonsko zdravljenje) in paliativno obsevanje metastatskih lokalizacij.

Vse hitrejši razvoj molekularne biologije vodi ne le k boljšemu poznavanju bioloških lastnosti tumorja, ampak tudi k hitrejšemu razvoju novih zdravil. Eno izmed takih je humanizirano mišje monoklonalno protitelo trastuzumab (Herceptin®), pridobljeno z rekombinantno tehnologijo.

Kakšno zdravilo je Herceptin® in kdaj bi se odločili za zdravljenje z njim, bom skušala prikazati v pogovoru z eno od bolnic.

### **PRIKAZ BOLNICE**

42-letno bolnico smo zaradi raka desne dojke leta 1997 na Onkološkem inštitutu zdravili s kvadrantektomijo in z disekcijo aksile. Histopatološko smo dokazali slabo diferenciran invazivni duktalni karcinom. V nobeni od 15 odstranjenih pazdušnih bezgavk ni bilo zasevkov. Hormonski receptorji, tako estrogenski kot progesteronski, so bili negativni, HER-2 v primarnem tumorju takrat še nismo določali. Bolnica je kooperativno dobivala dopolnilno kemoterapijo po shemi CMF (ciklofosfamid, metotreksat in 5-fluorouracil). Zaradi vrste operacije smo ji obsevali predel desne dojke. Po prostem intervalu dveh let je bolnica ob kontrolnem pregledu navajala suh kašelj. S kliničnim pregledom smo ugotovili supraklavikularno desno povečano bezgavko. Drugih sprememb nismo odkrili. Z aspiracijsko biopsijo smo v bezgavki dokazali zasevek karcinoma dojke. V laboratorijskih izvidih ni bilo odstopanj, tudi tumorski marker CA 15-3 je bil v običajnih mejah. Na rentgenski sliki pljuč smo odkrili številne okrogle lezije, tipične za metastaze. Z dodatnimi preiskavami (scintigrafijo skeleta in ultrazvokom trebuha) metastaz v okostju ali jetrih nismo potrdili.

Bolnica je iz medijev izvedela za novo zdravilo - Herceptin®, ki ni citostatik in tako nima toksičnih učinkov in učinkovito pozdravi rak dojke. S tem v zvezi jo je zanimala cela vrsta vprašanj. Predstavljam najbolj tipična skupaj z odgovori.

### ***Ali se še lahko pozdravim?***

Ko se bolezen ponovi in se torej pojavijo oddaljeni zasevki, ozdravitev ni več možna, lahko pa jo dokaj uspešno zazdravimo, v vašem primeru s citostatiki. Rak dojke sodi namreč med tiste tumorje, ki so v večini primerov dobro občutljivi na zdravljenje s citostatiki.

### ***Kakšno zdravljenje mi predlagate?***

Primerno bi bilo zdravljenje s kemoterapijo, ki vključuje citostatik iz skupine antraciklinov - doksorubicin, ki velja za enega izmed najbolj učinkovitih citostatikov pri raku dojke. Pri bolnicah s prvo ponovitvijo bolezni dosežemo s takim zdravljenjem popolno ali vsaj delno zmanjšanje metastaz pri več kot 50%.

### ***Kakšni pa so stranski učinki takega zdravljenja?***

Tako kot pri kemoterapiji, ki ste jo dobili po operaciji, vam bo lahko nekaj dni slabo. Bruhanje je ob dobrih zdravljenjih proti slabosti in bruhanju, ki so danes na voljo (ondansetron, tropisetron), zelo redko. Pride tudi do izpada las – alopecije. Po končanem zdravljenju s kemoterapijo lasje zopet zrastejo, v vmesnem času pa nosite lasuljo. Omenjeno zdravilo lahko poškoduje srčno mišico, vendar je to ob odmerkih, ki jih uporabljamo, zelo redko (v 2 do 4%). Zaplet je odvisen od skupnega odmerka citostatika in od prejšnje okvare srca. Zato vam bomo pred pričetkom zdravljenja ocenili delovanje srca z dodatnimi preiskavami. Med zdravljenjem s citostatiki ste tudi nekoliko bolj dovzetni za okužbe, posebej med 7. in 14. dnevom po aplikaciji kemoterapije, to je v času, ko število levkocitov v krvi najbolj pade.

### ***Vsega tega me je strah. Zakaj pa me ne zdravite z novim zdravilom Herceptinom®?***

Herceptin® je res novejšo zdravilo, ki pa ni primerno za vse bolnice z rakom dojke. Za odločitev, ali bomo uporabili Herceptin®, moramo najprej vedeti, ali je v celicah karcinoma dojke prekomerno izražen protein, ki ga imenujemo HER-2 in ki ga kodira poseben gen, onkogen HER-2. Ta protein je vsidran v membrani tumorske celice in deluje kot receptor. Nanj se lahko vežejo drugi proteini in sprožijo v celici vrsto reakcij, te pa pospešijo rast tumorske celice. Več proteina HER-2 so odkrili v tumorskih celicah pri približno 25% žensk z rakom dojke.

Na Onkološkem inštitutu določamo protein HER-2 pri vseh operiranih bolnicah z rakom dojke. Uporabljamo imunohistokemično metodo (pozitivna reakcija je označena

kot 2+ in zelo pozitivna kot 3+). HER-2 lahko določimo tudi kasneje in ne samo ob operaciji, in to iz koščka tumorja, shranjenega v tako imenovanem parafinskem bloku. Tako bomo storili tudi v vašem primeru. Za zdravljenje s Herceptinom® so primerne samo tiste bolnice, pri katerih je v tumorju HER-2 močno pozitiven (3+). Pri bolnicah, pri katerih je HER-2 le zmerno pozitiven (2+), pa priporočajo, da prisotnost proteina HER-2 preverimo še z drugo metodo, t.i. fluorescentno in situ hibridizacijo (FISH).

Trastuzumab (Herceptin®) je monoklonsko protitelo proti predelu HER-2 receptorja na zunanji strani celične membrane. Če se zdravilo veže na receptor, bo s tem blokiralo rast vseh tistih tumorskih celic, ki imajo prav ta receptor.

### ***Kakšni pa so uspehi zdravljenja s Herceptinom®?***

V kliničnih raziskavah so ugotovili, da bolnice, ki so bile zaradi napredovanja rakave bolezni že zdravljene z dvema ali s tremi vrstami kemoterapije in so imele v primarnem tumorju močno izražen HER-2, odgovorijo na zdravljenje s Herceptinom® v okoli 15%. Odgovor na zdravljenje pomeni, da zasevki popolnoma izginejo ali se vsaj delno zmanjšajo. Pri bolnicah s prvo ponovitvijo bolezni in pozitivnim HER-2 so ob zdravljenju samo s Herceptinom® ugotovili odgovor na zdravljenje le v približno 26%. Boljši rezultat da kombinirano zdravljenje s kemoterapijo in Herceptinom®. Tako so bolnice, ki so bile zdravljene s kemoterapijo, ki je vključevala antracikline, in Herceptinom®, odgovorile na zdravljenje v 60%. Žal pa so ob tej sicer zelo uspešni kombinaciji zdravil ugotavljali tudi več neželenih učinkov na srce, saj so odkrili simptome srčnega popuščanja kar v 26-28%. Zaradi prevelike toksičnosti za srce omenjene kombinacije v zdravljenju ne uporabljamo več.

Visok delež odgovorov (49%) so ugotovili pri zdravljenju bolnic z močno izraženim HER-2 s citostatikom paklitakselom v kombinaciji s Herceptinom®. Preživetje teh bolnic je bilo nekaj mesecev daljše kot bolnic, zdravljenih samo s paklitakselom. Kombinacija paklitaksela in Herceptina® je tudi priporočena kombinacija za zdravljenje bolnic z močno izraženim HER-2 takrat, ko pride po zdravljenju z antraciklini do napredovanja bolezni.

### ***Kako poteka zdravljenje s Herceptinom® in ali res nima toksičnih pojavov?***

Herceptin® dajemo v obliki intravenske infuzije enkrat tedensko, vse dokler ne ugotovimo napredovanja bolezni. Včasih moramo zdravljenje prekiniti zaradi neželenih učinkov.

Herceptin® je relativno varno zdravilo. Sopojavi, kot sta bruhanje in alopecija, ki so značilni za zdravljenje s citostatiki, so ob zdravljenju samo s Herceptinom® zelo redki. Skoraj 40% bolnic navaja ob prvi infuziji Herceptina® mrzlico in zvišano temperaturo. V prvih nekaj urah po infuziji lahko pride do težkega dihanja, spazma bronhijev in nenadne dihalne stiske. Pri nekaj bolnicah (manj kot 1%), je prišlo med zdravljenjem celo do smrti. Tudi Herceptin®, podobno kot antraciklini, učinkuje na srčno mišico in v redkih primerih povzroči srčno

popuščanje. Sočasno aplikacijo antraciklinov in Herceptina® odsvetujemo prav zaradi neželenih učinkov na srčno mišico.

### ***Iz vsega mi je sedaj jasno, da omenjeno zdravilo ni čudežno in tudi ne povsem brez neželenih učinkov. V kateri fazi moje bolezni bi me torej zdravili s Herceptinom®?***

Herceptin® prihaja v poštev le za bolnice z močno izraženim HER-2 (3+). V Evropi je zdravilo registrirano nekaj mesecev za bolnice z metastatskim rakom dojke z močno izraženim HER-2. V Sloveniji je zdravilo v postopku registracije.

Če bi vaša bolezen po zdravljenju s kemoterapijo, ki vključuje antraciklin, napredovala, vam bomo določili navzočnost HER-2 v primarnem tumorju. Nato se bomo glede na vaše klinično stanje in na simptome odločili o vrsti nadaljnjega zdravljenja. Če bo HER-2 v tumorskih celicah močno pozitiven in če se bomo odločili, da je za vas najprimernejše zdravljenje kombinacija citostatika paklitaksela in Herceptina®, vas bomo zdravili s tako kombinacijo. Druga možnost je, da boste dobili Herceptin® ob napredovanju bolezni, ko zdravljenje s citostatiki ne bo več uspešno, seveda le v primeru, da boste v zadovoljivem stanju zmogljivosti in bomo od omenjenega zdravljenja pričakovali korist.

### ***V času, ko sem bila zdravljena z operacijo, HER-2 še niso določali. Ali ga danes upoštevate pri odločitvi o vrsti dopolnilne sistemske kemoterapije? Ali bolnice z močno izraženim HER-2 zdravite s Herceptinom® že po operaciji?***

Danes upoštevamo HER-2 vsaj deloma pri odločitvi za dopolnilno zdravljenje, seveda skupaj z drugimi napovednimi dejavniki, kot so starost, menopavzno stanje, velikost tumorja, stopnja malignosti, zasevki v pazdušnih bezgavkah in hormonski receptorji. Močno izražen HER-2 v primarnem tumorju je glede na izsledke zadnjih raziskav nedvomno povezan s slabšo prognozo.

V okviru dopolnilnega sistemskega zdravljenja uporabljajo Herceptin® zaenkrat le v kliničnih raziskavah, ne pa v vsakdanji praksi. Šele rezultati teh raziskav bodo pokazali, kakšno dobrobit ima omenjeno zdravilo pri zdravljenju raka dojke.

### **SKLEP**

Herceptin® ima nedvomno mesto v zdravljenju bolnic z metastatskim rakom dojke in z močno izraženim HER-2, še zdaleč pa ni čudežno zdravilo. Glede na rezultate kliničnih raziskav je pri bolnicah izboljšal odgovor na zdravljenje že sam, še bolj pa v kombinaciji s citostatikom paklitakselom. Ob sočasni uporabi antraciklinov in Herceptina® pa je prepogosto prišlo do neželenih učinkov na srce, zato kljub dobremu odgovoru na zdravljenje uporabo te kombinacije odsvetujejo. Herceptin® je poleg odgovora na zdravljenje podaljšal tudi čas do progressa bolezni in nekajmesečno preživetje, ne pa tudi kvalitete življenja. Nedvomno pa bo najpomembnejša uporaba Herceptina® v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo pri bolnicah z operabilnim rakom

dojke in močno izraženim HER-2, če bodo raziskave, ki pri takih bolnicah že potekajo, potrdile, da kombinacija Herceptina® in kemoterapije zviša delež ozdravljenih bolnic.

2. Vogel C et al. First line, non-hormonal treatment of women with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer with Herceptin (Trastuzumab, humanized anti HER-2 antibody). Proc ASCO 2000; 19: 71a (abstr. 275).
3. M.D. Anderson Conference on Trastuzumab. Semin Oncol 1999; 26, suppl 12.

**Literatura:**

1. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. N Engl J Med 1998; 339:974-84. ■