

## ONKOLOGIA

## Szansa na całkowite

O postępach w leczeniu systemowym HER2+ raka piersi mówi dr n. med. Agnieszka Jagiełło-Grusfeld z Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie.

**| Jakie są rokowania w przypadku HER2+ raka piersi?**

Podtyp raka piersi HER2+ występuje u ok. 20–25 proc. kobiet. Ten nowotwór charakteryzuje się nadmierną ekspresją receptora HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) i należy do rodziny białkowych receptorów naskórkowych czynników wzrostu (EGFR). Powierzchniowe białka HER2 są zaangażowane w przekazywanie komórkom sygnałów związanych z kontrolą ich wzrostu. Nadekspresja receptora HER2 jest wyjątkowo niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. To szczególnie agresywna postać raka, która charakteryzuje się dużą dynamiką wzrostu i często daje przerzuty odległe. Dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak stan węzłów chłonnych i receptorów hormonalnych, mogą u niektórych kobiet prowadzić do wystąpienia wcześniejszej wznowy. Dlatego wykrycie tego podtypu nowotworu we wczesnym stadium jest niezwykle ważne. Im szybciej zostanie zdiagnozowany, tym większa szansa, że leczenie przyniesie korzyści.

**| W jakim stadium zaawansowania choroba jest najczęściej wykrywana?**

Coraz więcej pacjentek zgłasza się do lekarza z niewielkimi zmianami nowotworowymi. Mają one ogromne szanse na całkowite wyleczenie. Trzeba jednak pamiętać, że rak HER2+ to nowotwór, który szybko rośnie, już przy małych guzach mogą się pojawić przerzuty do węzłów chłonnych pachowych. To oczywiście nie przesądza, że nie uda się pacjentki wyleczyć, ale leczenie jest znacznie trudniejsze i bardziej złożone w porównaniu z innymi podtypami biologicznymi czy przypadkami bez przerzutów do węzłów chłonnych.

**| W ostatnich latach dokonał się duży postęp w leczeniu HER2+ raka piersi.**

Obecnie możliwe jest całkowite wyleczenie chorych z tym nowotworem, co jeszcze jakieś 10 lat temu, do czasu refundacji pierwszej terapii anty-HER2, było niezwykle trudne, a w większości przypadków wręcz niemożliwe, gdyż ten typ raka generalnie jest uznawany za oporny na leczenie. Dobrze reaguje jednak na terapię celowane anty-HER2. Dzięki leczeniu celowanemu rokowania bardzo się poprawiły. W tej chwili możemy powiedzieć, że są one zbliżone do pacjentek, u których stwierdzamy raki z podtypem luminalnym. Wyniki leczenia HER2+ raków w Polsce są obecnie o kilka punktów procentowych gorsze niż w bogatych krajach Europy, ale trudno jednoznacznie określić, czy wynika to z faktu, że nie mamy pełnej



Fot. Archiwum Termedi



Do zabiegu chirurgicznego z pominięciem leczenia neoadjuwantowego kwalifikuje się też pacjentki z bardzo małymi guzami, poniżej 1 cm, i bez przerzutów do węzłów chłonnych

refundacji wszystkich opcji leczenia, czy też z faktu, że Polki niestety zwlekają ze zgłoszeniem się na leczenie onkologiczne.

**| Jakie znaczenie ma leczenie okołoperacyjne w tym podtypie nowotworu?**

W rakach HER2+ bardzo ważne jest systemowe leczenie przedoperacyjne. Większość pacjentek jest kwalifikowana do chemioterapii połączonej z leczeniem celowanym anty-HER2. Leczenie neoadjuwantowe ma na celu zmniejszenie rozmiarów guza, aby ułatwić jego operacyjne usunięcie i przeprowadzenie zabiegu oszczędzającego piersi. Stosuje się je również ze względu na wysoki potencjał wystąpienia mikroprzerzutów. Terapia neoadjuwantowa zwiększa szanse wyleczenia poprzez osiągnięcie tzw. całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR). Skuteczność tej procedury nie budzi wątpliwości, została potwierdzona w badaniach klinicznych oraz zyskała poparcie między-

narodowych i polskich towarzystw naukowych. Schemat: leczenie przedoperacyjne – operacja – leczenie uzupełniające przynosi większe korzyści niż schemat, w którym leczenie systemowe stosuje się dopiero po operacji.

**| Nie każda pacjentka kwalifikuje się do terapii przedoperacyjnej.**

Leczenia systemowego nie mogą otrzymać jedynie dwie grupy chorych. Pierwsza to pacjentki, u których przeciwwskazaniem do zastosowania chemioterapii i leków anty-HER2 jest poważna choroba serca, gdyż w tym wypadku leczenie mogłoby spowodować niewydolność krążenia. Do zabiegu chirurgicznego z pominięciem leczenia neoadjuwantowego kwalifikuje się też pacjentki z bardzo małymi guzami, poniżej 1 cm, i bez przerzutów do węzłów chłonnych. W tym przypadku leczenie polega na usunięciu guza piersi i wykonaniu procedury oceny węzła chłonnego wartowniczego w celu wykluczenia przerzutów, a następnie radioterapii uzupełniającej lub chemioterapii i radioterapii. Pacjentki z guzami mniejszymi niż 1 cm nie mają w Polsce dostępu do leczenia celowanego anty-HER2, chociaż w wielu krajach uzupełniająco leczenie trastuzumabem otrzymują również chore z guzami o średnicy powyżej 5 mm. Pamiętajmy jednak, że HER2+ rak piersi rośnie szybko, w związku z czym większość guzów w momencie postawienia diagnozy jest większa niż 1 cm.

**| Jakie mamy możliwości leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego?**

W Polsce od ponad 10 lat w terapii adjuwantowej refundowany jest trastuzumab. To humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 przyłącza się do IV domeny zewnątrzkomórkowej receptora HER2 i zapobiega przekazywaniu sygnału transdukcji, a przez to zmniejsza proliferację komórek nowotworowych. Dodatkowy mechanizm działania tego leku opiera się na cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała. Badanie NOAH wykazało, że trastuzumab znacząco poprawia przeżycie wolne od progresji choroby w 3-letnim okresie obserwacji: 71 proc. vs 56 proc. dla leczenia neoadjuwantowego. Stał się on więc przełomowym lekiem poprawiającym odległe wyniki leczenia HER2+ raka piersi. Terapia trastuzumabem została uznana za złoty standard neoadjuwantowego leczenia HER2+ raka piersi. W Polsce jest refundowana od kilku lat w przypadku guzów większych niż 1 cm lub w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych.

# wyleczenie

Rozmawiała Monika Stelmach



Fot. istockphoto

**Kolejnym lekiem celowanym stosowanym w leczeniu neoadjuwantowym jest pertuzumab, o którego refundację walczyło środowisko onkologów.**

W Polsce początkowo ten lek wprowadzono do terapii paliatywnej, w leczeniu chorych z przerzutami odległymi. Środowisko lekarskie i organizacje pacjenckie zabiegały o rozszerzenie warunków refundacyjnych. Obecnie stosowany jest też w leczeniu przedoperacyjnym większych guzów, o średnicy ponad 2 cm, w przypadku raka HER2+ nieluminalnego oraz w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych. Dzięki temu pacjentki mają zdecydowanie większe szanse na to, że w przyszłości nie dojdzie do nawrotu choroby. Zastosowanie trastuzumabu w leczeniu adjuwantowym pozwoliło na zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o ok. 50 proc. Jednak według szacunków nadal u ok. 25–30 proc. chorych dochodzi do nawrotu i uogólnienia nowotworu. Zastosowanie w terapii neoadjuwantowej skojarzonego leczenia anty-HER2 (pertuzumab i trastuzumab) u pacjentek z wysokim ryzykiem

”

Obecnie możliwe jest całkowite wyleczenie chorych na nowotwór HER2+, co jeszcze jakieś 10 lat temu, do czasu refundacji pierwszej terapii anty-HER2, było niezwykle trudne, a w większości przypadków wręcz niemożliwe, gdyż ten typ raka generalnie jest uznawany za oporny na leczenie

nawrotu pozwoliło na znamienne wydłużenie przeżycia bez progresji choroby. Badanie z 2017 r. w ponad 4-letnim okresie obserwacji potwierdziło 19-procentowe zmniejszenie ryzyka wznowy i zgonu.

**Nie wszystkie nowoczesne terapie stosowane na świecie są dostępne w Polsce.**

Niestety nie mamy możliwości leczenia pacjentek, u których po przebytej terapii neoadjuwantowej i zabiegu chirurgicznym obecna jest choroba resztkowa, czyli nie doszło do całkowitej remisji patomorfologicznej. Na refundację czeka trastuzumab emtanzyna – koniugat przeciwciała anty-HER2 z cytostatykiem (*antibody drug conjugate* – ADC). Lek ten poprawia możliwości leczenia kobiet, które słabo zareagowały na terapię neoadjuwantową. U chorych z resztkową chorobą po leczeniu neoadjuwantowym rokowanie jest gorsze niż u tych bez wykrywalnej choroby. Celem terapii uzupełniającej jest wyeliminowanie wszystkich pozostałych komórek nowotworowych z organizmu, aby zredukować ryzyko nawrotu raka. Obecnie terapia trastuzumabem emtanzyną jest zatwierdzona w tym wskazaniu w prawie 30 krajach świata. W Polsce w takich przypadkach pacjentki kontynuują terapię trastuzumabem w ramach leczenia uzupełniającego stosowanego przez rok. Kolejną opcją, która w Polsce nie jest jeszcze dostępna, jest tzw. przedłużony adjuwant z zastosowaniem neratynibu.

**Co wnosi do leczenia chorych z tym nowotworem neratynib?**

Neratynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej i stosunkowo nowym lekiem, podawanym w formie doustnej. Cząsteczka przyłącza się kowalencyjnie do reszty cysteinowej w wiązaniu



Fot. Archiwum Termedii

”

Gdybyśmy dysponowali wszystkimi dostępnymi na świecie możliwościami leczenia, to można założyć, że 80–85 proc. pacjentek, u których zdiagnozowano raka HER2+, miałyby szansę na całkowite wyleczenie. Możemy mówić o olbrzymim sukcesie terapeutycznym, który nastąpił w ciągu ostatnich 20 lat

ATP – zarówno w receptorach HER2, jak i EGFR oraz HER4. W ten sposób blokuje ich aktywność i szlak sygnałowy, co prowadzi do śmierci komórki nowotworowej. Neratynib jest zarejestrowany u chorych na HER2+ raka piersi, z dodatnimi receptorami hormonalnymi, u których zakończono trwające rok leczenie trastuzumabem. Przedłużone leczenie adjuwantowe neratynibem również trwa rok. Wieloośrodkowe badanie kliniczne ExteNET trzeciej fazy z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z placebo pokazało, że włączenie do terapii neratynibu istotnie zmniejszyło odsetek nawrotów raka piersi. Działaniem ubocznym leku jest głównie biegunka, którą można całkowicie albo prawie całkowicie opanować, stosując profilaktycznie leki przeciwbiegunkowe. Lek ten w USA oraz w części krajów europejskich jest już refundowany. Czekaemy na jego refundację w Polsce.

**Jak ważna jest refundacja tych nowych opcji terapeutycznych?**

Jak już powiedziałam, mimo leczenia trastuzumabem u ok. 25–30 proc. chorych dochodzi do nawrotu i uogólnienia nowotworu. Dlatego potrzebne są nam kolejne opcje terapeutyczne. Szczególnie że w ostatnich latach znacznie wzrosła liczba opcji terapeutycznych w HER2+ raku piersi. Gdybyśmy dysponowali wszystkimi dostępnymi na świecie możliwościami leczenia, to można założyć, że 80–85 proc. pacjentek, u których zdiagnozowano raka HER2+, miałyby szansę na całkowite wyleczenie. Przed pojawieniem się leków anty-HER2 proporcje były odwrotne. Mniej więcej 80 proc. chorych nie miało szans na wyleczenie, nawet jeśli nowotwór został wykryty stosunkowo wcześniej. Możemy mówić o olbrzymim sukcesie terapeutycznym, który nastąpił w ciągu ostatnich 20 lat.

Możliwości leczenia chorych na HER2+ raka piersi określa obowiązujący w Polsce program lekowy B.9. W ramach tego programu są dostępne:

– **terapia neoadjuwantowa (przedoperacyjna):**

- opcja I – w pierwszym etapie leczenia chore dostają 4 cykle chemioterapii zawierające antracykliny (grupa antybiotyków stosowanych jako leki przeciwnowotworowe), po których są kwalifikowane do leczenia taksoidami (to również część chemioterapii) oraz lekiem biologicznym, który blokuje receptor HER2;
- opcja II – zastosowanie leczenia bez antracyklin – od początku pacjentki dostają leczenie celowane anty-HER2 i dwa cytostatyki (czyli leki, które działają toksycznie na komórki nowotworowe charakteryzujące się szybkim podziałem);
- opcja III i IV – dodanie drugiego leku anty-HER2 odpowiednio do I lub II schematu, jest to tzw. podwójna blokada;

– **terapia adjuwantowa (pooperacyjna):**

- opcja I – w pierwszym etapie leczenia chore dostają 4 cykle chemioterapii zawierające antracykliny (grupa antybiotyków stosowanych jako leki przeciwnowotworowe), po których są kwalifikowane do leczenia taksoidami (to również część chemioterapii) oraz lekiem biologicznym, który blokuje receptor HER2;
- opcja II – zastosowanie leczenia bez antracyklin – od początku pacjentki dostają leczenie celowane anty-HER2 i dwa cytostatyki (czyli leki, które działają toksycznie na komórki nowotworowe charakteryzujące się szybkim podziałem).