



Medexpress, 2021-06-07 08:15

Debata Medexpressu:

## Leczenie okołoperacyjne pacjentek z wczesnym rakiem piersi: wyzwania i możliwości



**Nowoczesne metody leczenia raka piersi pozwalają na uzyskanie całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej, co dla części pacjentek oznacza pełne wyleczenie. Natomiast w przypadku stwierdzenia choroby resztkowej stosowanie nowoczesnych metod pozwala na uzupełnienie terapii, która daje szansę na poprawę rokowań.**

**W debacie udział wzięły:**

**Dr Barbara Radecka**, Opolska Klinika Onkologiczna im. Prof. T. Koszarowskiego, Medyczny Uniwersytet Opolski

**Dr Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld**, Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologii

**Anna Kupiecka**, Fundacja OnkoCafe „Razem lepiej”, wiceprezes Ogólnopolskiej Federacji Onkologicznej

**Iwona Schymalla: Porozmawiamy o wskazaniach przy różnych podtypach raka piersi. O tym co jest istotne przy stawianiu diagnozy i wyznaczeniu odpowiedniej ścieżki terapeutycznej. Jakie mamy podtypy raka piersi i jak zmieniło się leczenie poszczególnych podtypów?**

**Dr Barbara Radecka:** Od zawsze obserwowaliśmy, że rak piersi ma różny przebieg kliniczny. Ale warto pamiętać, że jeszcze kilkanaście lat temu podtypy raka piersi sprowadzały się do ustalenia czy wystąpił on przed menopauzą czy po. Na tej podstawie podejmowaliśmy decyzje terapeutyczne. Natomiast początek XXI wieku przyniósł bardzo istotne zmiany. Dzięki postępowi w naukach podstawowych udało nam się zidentyfikować czynniki molekularne, które decydują o przebiegu choroby. W praktyce dzisiaj podtyp raka piersi określamy na podstawie wyniku badania mikroskopowego tkanki guza. Oceniamy w nim receptory estrogenowe i progesteronowe oraz receptor HER2, dodatkowo ewentualnie oznaczamy amplifikację genu dla tego receptora i wskaźnik proliferacji Ki 67. Na podstawie tych czterech markerów wyróżniamy podtyp luminalny, HER2 dodatni lub potrójnie ujemny. Mówię oczywiście w pewnym uproszczeniu. Doskonale wiemy, że podtypów z molekularnego punktu widzenia jest więcej. Ale podział, który przedstawiłam, ma znaczenie terapeutyczne, pozwala dobierać leczenie, już nie opierając się na statusie menopauzalnym, ale na podtypie biologicznym. Inaczej leczymy chore na raka luminalnego, a inaczej chore na raka HER2 +, i zupełnie inaczej chore na raka potrójnie ujemnego. Warto też powiedzieć, że są pacjentki, u których występują cechy zarówno raka luminalnego, jak i HER2+, wówczas algorytmy postępowania są też dostosowane do tych parametrów.

**Iwona Schymalla: Wobec tego jakie są największe wyzwania w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi? Doktor Radecka mówiła o raku typu HER2+, ale ja zapytam też o HER2- (ujemny). Co w tym przypadku jest wyzwaniem dla lekarza prowadzącego pacjentki z tymi typami raka piersi?**

**Dr Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld:** Raki trójnegatywne i HER2 pozytywne charakteryzują się większą dynamiką rozwoju choroby nowotworowej, a co za tym idzie większym ryzykiem, że samo leczenie chirurgiczne nie spowoduje całkowitego wyleczenia. To dlatego, że w przypadku tych w sumie źle rokujących podtypów biologicznych już w momencie wcześnie rozpoznanego raka piersi mamy obecność mikroprzerzutów na obwodzie, czyli generalnie w całym organizmie. W takim wypadku usunięcie guza nie gwarantuje, że uda się pacjentkę z raka piersi wyleczyć. Od wielu lat stosujemy w tym wypadku terapię uzupełniającą po leczeniu chirurgicznym. Natomiast udowodniono, że w przypadku źle rokujących podtypów biologicznych zastosowanie chemioterapii przed operacją daje większe szanse na całkowite wyleczenie. W związku z tym ustalono, że należy doprowadzić do tego, by udało się całkowicie zniszczyć komórki nowotworowe w obrębie guza w piersi. Tym samym mamy prawie stuprocentową gwarancję, że przy pomocy leczenia systemowego zniszczyliśmy również mikroprzerzuty. W związku z tym zależy nam, żeby leczenie przedoperacyjne prowadzić tak, aby mieć jak największe szanse na wystąpienie całkowitej remisji histopatologicznej. Innymi słowy całkowitego zniknięcia komórek nowotworowych w obrębie piersi. W przypadku raków trójnegatywnych stosujemy chemioterapię, ale w intensywniejszy sposób, niż wcześniej to robiono. Stosujemy chemioterapię o zagęszczonej intensywności dawki. Często też wykorzystujemy dodatkowo karboplatynę jako lek, który dodajemy do taksanów. Wtedy mamy większe szanse na uzyskanie remisji patomorfologicznej. Natomiast w przypadku raków HER2+ w leczeniu przedoperacyjnym stosujemy podwójną blokadę, czyli pertuzumab/trastuzumab i do tego chemioterapię. Chemioterapia może być schematem zawierającym antracyklinę, albo też stosujemy schemat bez antracyklin, bo wtedy mamy mniejsze ryzyko wystąpienia objawów kardiotoksycznych. I w takim wypadku stosujemy desetaksę, karboplatynę, i trastuzumab albo podwójną blokadę, czyli pertuzumab z trasuzumabem.

**Iwona Schymalla: Powiedziała Pani, jak istotne jest zastosowanie u pacjentek leczenia przedoperacyjnego. Proszę o przedstawienie sekwencji terapii, której powinna być poddana pacjentka z rakiem piersi HER2+, żeby mogła odnieść jak największą korzyść. Zakładamy, że ta**

## **sekwencja jest zgodna z rekomendacjami europejskimi i polskimi.**

**Dr Barbara Radecka:** Leczenie, o którym wspomniała dr Gruszfeld jest w tej chwili obowiązującym standardem. W tym leczeniu powinno się zastosować chemioterapię z jednym lub z dwoma przeciwciałami. Jaką chemioterapię wybierzemy oraz czy zastosujemy jedno czy dwa przeciwciała zależy od kilku czynników klinicznych, m.in. wielkości guza, obecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych czy ekspresji receptorów estrogenowych. Celem tego leczenia jest m.in. zniszczenie mikroprzerzutów. Pacjentka, która otrzyma optymalne leczenie przedoperacyjne, chemioterapię z terapią anti-HER2 (dla większości pacjentek są to jednak dwa przeciwciała, zgodnie z obowiązującym standardem) i uzyska patomorfologiczną kompletną odpowiedź, może kontynuować leczenie pooperacyjne wyłącznie trastuzumabem. Czas leczenia anti-HER2 powinien trwać rok (okres przed i po operacji). Natomiast jeżeli nie uzyska się patomorfologicznej całkowitej odpowiedzi pod wpływem leczenia, czyli nie nastąpi pełna eradykacja tego inwazyjnego raka przedoperacyjnego (a dotyczy to ponad połowy chorych, co jest istotnym problemem klinicznym), wówczas rekomenduje się bardziej intensywną terapię niż tylko samo stosowanie trastuzumabu. Obecnie obowiązującym standardem jest podanie trastuzumabu emtanzyny, a więc leku, który jest połączeniem (koniugatem) przeciwciała trastuzumab z cytostatykiem emtanzyną. To jest lek z grupy tzw. koni trojańskich – przeciwciała łączy się z receptorem na powierzchni komórki i zostaje do jej wnętrza wprowadzone. Wraz z nim wchodzi cytostatyk. W tej chwili w medycynie podobnych leków, „koni trojańskich” pojawia się coraz więcej. One łączą różne przeciwciała z różnymi cytostatykami. To bardzo intensywnie badany kierunek terapii innowacyjnych. A zatem wybór i optymalna sekwencja zależy od wyjściowego zaangażowania i od tego, co udaje nam się uzyskać w drodze tego leczenia. Obecnie toczy się wiele badań, które oceniają zarówno mniej intensywne jak i bardziej intensywne leczenie okołoperacyjne. Dobrze wiemy, że możliwości personalizacji zwiększają się w przypadku pacjentek, u których stwierdzono szczególnie małe guzki i można zastosować mniej intensywną terapię. Oceniamy również krótsze leczenie trastuzumabem niż leczenie roczne. Do dziś nie wykazano, aby było ono równie skuteczne. Oceniano również leczenie dwuletnie, które też nie okazało się lepsze niż roczne. W tej chwili najbardziej udokumentowane leczenie to podanie trastuzumabu emtanzyny, po operacji pacjentek, które nie uzyskały patomorfologicznej kompletnej odpowiedzi. Także podawanie dodatkowego leczenia anti-HER2 w postaci tabletek w wybranych grupach pacjentek.

**Iwona Schymalla: Proszę jeszcze o doprecyzowanie pojęcia „patomorfologiczna kompletna odpowiedź”. Kiedy mówimy o tym, że pacjentka dobrze zareagowała na leczenie przedoperacyjne, czy to jest badanie mikroskopowe? Jak przebiega to badanie i na jakiej podstawie wyciągamy wnioski?**

**Dr Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld:** Wniosek o tym, że pacjentka osiągnęła sukces w leczeniu przedoperacyjnym wyciągamy na podstawie szczegółowego badania mikroskopowego wybranego fragmentu piersi, albo całej piersi. W zależności od tego pacjentka jest zakwalifikowana do usunięcia tylko guzka z piersi i węzłów chłonnych, albo do mastektomii. Następnie ocenia się materiał pooperacyjny i na podstawie badania histopatologicznego patolog w ocenie mikroskopowej opisuje, czy znalazł komórki nowotworowe, czy też nie. Jeżeli nie ma w materiale komórek nowotworowych, to należy powiedzieć, że osiągnęliśmy całkowitą remisję patomorfologiczną.

**Iwona Schymalla: Pani dr Radecka powiedziała o możliwościach leczenia pooperacyjnego pacjentek z chorobą resztkową. Rozumiem, że o chorobie resztkowej mówimy, gdy nie nastąpiła całkowita odpowiedź patomorfologiczna. Czy może Pani wskazać, jakie korzyści, w sensie długości i jakości życia, płyną dla pacjentki z chorobą resztkową, u której zastosowano systemowe, nowoczesne i spersonalizowane leczenie pooperacyjne?**

**Dr Barbara Radecka:** Jeżeli sięgniemy po bardziej intensywne leczenie pooperacyjne u pacjentek, u których pozostaje choroba resztkowa, warto pamiętać, że ich rokowanie jest znacząco gorsze w

porównaniu do pacjentek, u których choroba okazała się na tyle wrażliwa na leczenie przedoperacyjne. Gdy mamy taką niekorzystną sytuację, to wówczas zastosowanie leczenia intensywniejszego niż sam trastuzumab (mam na myśli przede wszystkim trastuzumab emtanzyny) pozwala poprawić odsetek przeżyć wolnych od nawrotu inwazyjnego o około 10-11 procent. Trudno to dziś przełożyć na wydłużenie życia w sensie jednostki czasu, mówimy bowiem o pacjentkach, u których ocena długości życia wymaga długich obserwacji. Dane, na podstawie których oceniano trastuzumab emtanzyny, nie są jeszcze pełne. Nie mamy też informacji o przeżyciu ogólnym. Na te dane czekamy. Wszyscy chcielibyśmy wiedzieć od razu, jaka będzie skuteczność leczenia, ale może być ona oceniona dopiero po pewnym czasie. To, co wiemy dziś, to fakt, że stosowanie trastuzumabu emtanzyny bardzo znacząco zmniejsza ryzyko inwazyjnego nawrotu choroby. Zmniejsza również ryzyko rozsiewu do narządów odległych, który nie zawsze może być skutecznie leczony. Jaka jest jakość życia pacjentek? Onkologia polska zna trastuzumab emtanzyny - nowy lek o typie „konia trojańskiego”, ponieważ stosujemy go w ramach programu lekowego u pacjentek z chorobą zaawansowaną. Polscy onkolodzy dobrze go oceniają. Jest on względnie dobrze tolerowany. Owszem, występują nudności, spadki poziomu płytek, objawy neuropatii obwodowej, czyli przejściowego uszkodzenia nerwów. Te działania niepożądane są nam dość dobrze znane i potrafimy nimi zarządzać. Oceniam jakość życia pacjentek, które stosują ten lek w chorobie przerzutowej, jako względnie dobrą. Ale zależy ona przede wszystkim od obrazu choroby, a nie od toksyczności trastuzumabu/emtanzyny.

### **Iwona Schymalla: Czy trastuzumab emtanzyny jest dostępny w Polsce dla pacjentek z wczesnym rakiem piersi w leczeniu pooperacyjnym?**

**Dr Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld:** Obecnie, niestety, nie mamy takiej refundacji. Generalnie rzecz biorąc, lek jest na rynku, pacjentka może go zakupić we własnym zakresie, ale ze względu na wysoką cenę rzadko może sobie na to pozwolić. Tylko pojedyncze osoby kupują sobie trastuzumab/emtanzynę w leczeniu uzupełniającym. Oczekujemy całej sprawy na decyzję MZ w tej sprawie. Być może wkrótce to się zmieni.

### **Iwona Schymalla: Pani Anna Kupiecka reprezentuje środowisko pacjentek i zabiera ważny głos związany z dostępnością innowacyjnych terapii. Mówimy dziś o spersonalizowanym leczeniu. Jak na przestrzeni lat zmienił się dostęp do innowacyjnych terapii dla pacjentek z rakiem piersi?**

**Anna Kupiecka:** Mam szeroki i dość precyzyjny ogląd zmian w leczeniu raka piersi, a to ze względu na to, że sama byłam pacjentką HER2 dodatnią. Często mówię, że nadal nią jestem, bo wiem, jak agresywny jest ten rodzaj nowotworu i że zawsze może wrócić. Istnieje więc obawa o nawroty, przerzuty, wznowy. Od momentu mojego leczenia w roku 2012-2013 zmienił się znacznie dostęp do leków, zmieniła się też praktyka lekarska, chemioterapia, która wraz z leczeniem biologicznym podawana jest już przed operacją. To przyniosło znakomite efekty i daje pacjentkom poczucie bezpieczeństwa, że kiedy dochodzi do operacji, to guz jest już opanowany. Pojawił się trastuzumab w formie podskórnej, co dało chorym ogromny komfort funkcjonowania, zwłaszcza w monoterapii, kiedy można zaoszczędzić czas. Niezmiernie dużo w ostatnich latach się zmieniło. Uzyskujemy o wiele lepsze efekty w leczeniu, może nie w takim tempie jak w Europie, ale jednak. Również lepsza jest świadomość społeczna, jeśli chodzi o wczesną wykrywalność, zgłaszanie się na badania przesiewowe. A jak wiemy, wczesne wykrycie równa się większej skuteczności leczenia. Zmienił się również program lekowy w Polsce. Udało się uzyskać zmiany, które satysfakcjonują zarówno lekarzy, jak i pacjentki. Było wokół tego dużo szumu. Jeszcze czekamy na niewielkie poprawki, które, mam nadzieję, uda się wprowadzić. A medycyna pędzi. Co chwila pojawiają się nowe leki, które dają nadzieję na życie, spokój i poczucie bezpieczeństwa. Lekarz ma narzędzia, by chorobę zabezpieczyć w przypadku, gdy wcześniejsze podanie leków, chirurgia nie zadziałają, gdy pojawi się choroba resztkowa. Obecnie pacjentki są bardzo świadome, mają duże rozeznanie odnośnie do tego, co na świecie jest dostępne i jakie są opcje leczenia. Mają potężną wiedzę, widać to na internetowych grupach pacjenckich. One oczekują od nas wsparcia i leczenia na wysokim poziomie. A każdy nowy lek to kolejny krok na kolejne lata. Daje nam wiarę

w to, że będziemy żyły dłużej i nie pogorszy się jakość naszego życia. Trastuzumab/emtanzyna jest lekiem znanym pacjentkom od dłuższego czasu. Inaczej się dzieje, kiedy wchodzi innowacyjny specyfik, niesprawdzony w praktyce polskiej. Zabiegamy i będziemy zabiegać o nowe leki, dlatego że zarówno my, pacjenci, jak i lekarze, widzimy ich skuteczność. Problemem jest jednak nadal zbyt późne zgłaszanie się i wykrywalność raka piersi. Dodatkowo przez pandemię wiele pacjentek sprawę zaniedbało lub nie mogło się dostać w odpowiednim czasie na badanie, w związku z czym teraz zgłaszają się kobiety z bardziej zaawansowanym stadiem nowotworu. Każdego dnia do naszej fundacji dzwonią pacjentki i opowiadają, że pojawiły się u nich przerzuty, że nie wiedzą, co mają robić, a są matkami i mają małe dzieci. To są dramaty całych rodzin. Dlatego w planowaniu leczenia musimy zawsze brać pod uwagę szerszy ekonomicznie kontekst.

**Iwona Schymalla: Czego brakuje, żeby Polska dołączyła do krajów, które leczą kobiety z wczesnym rakiem piersi dysponując pełnym wachlarzem terapii, pozwalających na dobre efekty terapeutyczne?**

**Dr Barbara Radecka:** Pani prezes słusznie zauważyła, że medycyna pędzi. Możemy się spotykać co 3-4 miesiące i za każdym razem pojawiają się terapie, do których my jeszcze nie mamy dostępu. Nie mamy trastuzumabu/emtanzyny refundowanego w leczeniu pooperacyjnym. Jest również koncepcja leczenia wydłużonego anty HER2 poprzez stosowanie neratinibu w wybranych podgrupach pacjentek, szczególnie tych, które nie uzyskały patomorfologicznej kompletnej odpowiedzi. Lek jest szczególnie dobrze notowany również u pacjentek z ekspresją receptorów hormonalnych, nie tylko HER2. Nie mamy też nowych leków, które pojawiają się w chorobie przerzutowej – trastuzumab deruxtecan, czyli inny koniugat niż trastuzumab/emtanzyna, tucatinib, który stał się bardzo atrakcyjny szczególnie w trudnej populacji pacjentek z przerzutami do mózgu. Pojawiają się także nowości w zakresie innych podtypów raka piersi – sacituzumab govitecan. To już inny „koń trojański” w leczeniu raka potrójnie ujemnego. Niemal każde półrocze przynosi nowe doniesienia. Chciałam też powiedzieć, że to, co powiedziała Pani Prezes o wczesnym rozpoznaniu jest bardzo ważne. Ja również apeluję do organizacji pacjenckich, by wszędzie tam, gdzie ich głos jest słyszalny, wspominały o potrzebie badań przesiewowych, o tym, że mamy naprawdę znakomite narzędzia do rozpoznania raka piersi.

**Dr Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld:** Dzięki wczesnemu wykrywaniu raka piersi nasze wyniki leczenia w tej chwili już w niewielkim stopniu odbiegają od wyników w najbogatszych krajach europejskich. Wydaje mi się, że powoli wyrabiamy w sobie przekonanie, że rak jest chorobą, którą można wyleczyć. Lęk przed rozpoznaniem choroby nie jest już w naszym społeczeństwie tak głęboki. Choroba nowotworowa coraz częściej jest postrzegana jako jedna z wielu, z którą można żyć, a jej leczenie w wielu przypadkach kończy się sukcesem. Oczywiście, zawsze będą preparaty, które w Europie czy USA będą dostępne, a u nas nie. Ale trzeba przyznać, że mamy duże wsparcie ze strony MZ, pomimo trudnej sytuacji pandemicznej, i że naprawdę wiele procedur onkologicznych jest finansowanych na światowym poziomie. Tu wielki ukłon w stronę MZ, które naszej działki onkologicznej nie zostawiło na pastwę losu w dobie pandemii, a na którą jako społeczeństwo ponieśliśmy bardzo duże wydatki. Jestem pewna, że te terapie, które faktycznie są wskazane dla naszych pacjentek, będą wkrótce dla nich dostępne.

**Iwona Schymalla: Pani Anna Kupiecka wspomniała, jak świadomą, dostrzegającą korzyści spersonalizowanej terapii, grupą są pacjentki z rakiem piersi. Co musi się wydarzyć, by móc powiedzieć, że takie leczenie jest w Polsce stosowane?**

**Anna Kupiecka:** Żeby można było tak powiedzieć, musi się wydarzyć jeszcze bardzo dużo, chociażby w sprawie trastuzumabu/emtanzyny i innych „koni trojańskich”. Jeśli chodzi o programy profilaktyczne i o to, by pacjentki wykrywały nowotwory, przyjmuję apel pani doktor. Cały czas działamy w tym kierunku. Mamy kampanię **BreastFit** i „Wylecz raka piersi HER2+”. Inne wspaniałe organizacje pacjenckie organizują też tego typu kampanie w całej Polsce. Dużą nadzieję pokładam w Narodowej Strategii Onkologicznej i w

planowanych działaniach profilaktycznych, w programie wczesnego wykrywania. Właśnie wszedł program 40+. Liczę, że programy dotrą do społeczeństwa, bo wcześniej nie przynosiły pożądanych rezultatów. Profilaktyka i zdrowy tryb życia jest ważny, ale nie zapominajmy też o tych, którzy już chorują. Zajmijmy się tymi, którzy cierpią z powodu raka piersi, dajmy im nowoczesne rozwiązania lekowe. One, owszem, kosztują, ale jako kraj musimy zrobić wszystko, żeby onkologia była tak dofinansowana, by ci, którzy zachorowali, byli leczeni zgodnie z najnowszą wiedzą medyczną pod względem lekowym i organizacyjnym. Krótko mówiąc, byli leczeni godnie.