

Wieloletnie przeżycie pacjentek z zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi – opisy przypadków

Zuzanna Zajdel^{1,A,B,C,D,E} Joanna Filipow^{1,A,B,C,D,E} Monika Żeleźnicka^{1,A,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0001-8658-7054 ORCID: 0009-0002-3491-9667 ORCID: 0009-0001-4476-8201

Filip Grydź^{1,A,B,C,D,E}

Tomasz Sarosiek^{2,A,B,C,D,F}

ORCID: 0009-0001-6341-7810

ORCID: 0000-0002-1741-1733

¹ Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie;

² Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii, Szpital LUX MED Onkologia, Warszawa

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v30.2.2024/z.zajdel/j.filipow/m.zeleznicka/f.grydz/t.sarosiek



STRESZCZENIE

Wieloletnie przeżycie pacjentek z zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi – opisy przypadków

Zajdel Z.¹, Filipow J.¹, Żeleźnicka M.¹, Grydź F.¹, Sarosiek T.²

¹ Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego, Warszawa; ² Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii, Szpital LUX MED Onkologia, Warszawa

Od wielu lat rak piersi zajmuje pierwsze miejsce jeśli chodzi o zachorowania na nowotwory złośliwe wśród kobiet zarówno w Polsce, jak i na świecie. Stanowi drugą przyczynę zgonów wśród pacjentek onkologicznych. Zidentyfikowano wiele czynników zwiększających ryzyko wystąpienia raka piersi, ale także opracowano metody badań przesiewowych celem profilaktyki zachorowań w poszczególnych grupach ryzyka. Warto zaznaczyć złożoność etiologii i morfologii raka piersi oraz wagę badania histopatologicznego w planowaniu procesu terapeutycznego. Ten etap decyduje o rokowaniu oraz wyborze i intensyfikacji schematów leczenia. W tym artykule skupimy się na nowotworach HR+/HER2+, których komórki wykazują ekspresję receptorów estrogenowych (estrogen receptor, ER) i progesteronowych (progesterone receptor, PgR) oraz dodatni status receptora HER2 (human epidermal growth factor receptor 2). Wskaźnik 5-letniego przeżycia pacjentek z tym rozpoznaniem wynosi 85,7–91,5% jednak zdecydowanie się obniża (45,8%) przy obecności przerzutów odległych.

Opisane przypadki dotyczą zaawansowanego stadium choroby – u każdej z pacjentek wystąpiły przerzuty odległe. Mimo względnie niskiego wskaźnika 5-letniego przeżycia i niekorzystnego rokowania, pacjentki żyją już od diagnozy odpowiednio: 14, 8 i 10 lat.

Artykuł ma na celu podkreślenie istotności stosowania terapii spersonalizowanej oraz ukazanie celu i skutków edukacji pacjentów w temacie profilaktyki nowotworów piersi. Warto zaznaczyć ewolucję w dostępności i metodach leczenia raka piersi.

Słowa kluczowe: rak piersi, wieloletnie przeżycie, HER2, luminalny B, progresja

ABSTRACT

Long-term Survival in Patients with Advanced HER2-positive Breast Cancer – Case Reports

Zajdel Z.¹, Filipow J.¹, Żeleźnicka M.¹, Grydź F.¹, Sarosiek T.²

¹ Faculty of Medicine, Lazarski University, Warsaw, Poland; ² Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, LUX MED Oncology Hospital, Warsaw, Poland

For many years, breast cancer has been the leading cause of cancer among women, both in Poland and around the world. It is the second cause of death among women diagnosed with cancer. Many factors increasing the risk of developing breast cancer have been identified, but screening methods have also been developed to prevent the disease in specific risk groups. It is worth emphasizing the complexity of the etiology and morphology of breast cancer and the importance of histopathological examination in planning the therapeutic process. This stage determines prognosis, selection and intensification of treatment regimens. In this article, we focus on HR+/HER2+ tumors which cells express ER (estrogen receptor), PgR (progesterone receptor) and HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) receptor status. The 5-year survival rate in patients with this diagnosis ranges 85.7–91.5%, but in the presence of distant metastases it significantly decreases (45.8%).

Following cases concern an advanced stage of the disease – each patient had distant metastases. Despite the relatively low 5-year survival rate and unfavorable prognosis, patients have been living from the diagnoses for as follows: 14, 8 and 10 years.

The aim of the article is to emphasize the importance of using the role of personalized therapy and to show the purpose and effects of patient education in breast cancer prevention. It is worth paying attention to the evolution of the availability and methods of treatment of breast cancer.

Keywords: breast cancer, long-term survival, HER2-positive, luminal B, progression

Wstęp

Od wielu lat rak piersi zajmuje pierwsze miejsce jeśli chodzi o zachorowania na nowotwory złośliwe wśród kobiet zarówno w Polsce, jak i na świecie, zachowując tendencję wzrostową. W 2021 r. rak piersi był najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce – 21 079 przypadków zachorowań, co stanowiło 24,2% wszystkich zachorowań na nowotwory. Przez wiele lat rak piersi był najbardziej śmiertelnym nowotworem złośliwym u kobiet, lecz obecnie zajmuje drugie miejsce, zaraz po raku płuca. W 2021 r. zarejestrowano 6 406 zgonów z powodu raka piersi, co stanowiło 14,9% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych [1]. W porównaniu z danymi z 2020 r. nastąpił wzrost zarówno pod względem zapadalności, jak i umieralności z powodu raka piersi. W 2020 r. odnotowano 17 756 przypadków zachorowań, co stanowiło 23,7% oraz 6 957 zgonów (15,3% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych) [2]. Możliwe, że wynika to z większej świadomości populacji o istotności badań profilaktycznych oraz większej dostępności do diagnostyki.

Istnieje wiele zidentyfikowanych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia raka piersi. Najistotniejszym jest wiek – ok. 80% zachorowań występuje u kobiet po 50. roku życia. Innymi, niemniej istotnymi czynnikami ryzyka raka piersi są m.in.: płeć żeńska (szacuje się, że na 100 nowych zachorowań 1 występuje u mężczyzny), wystąpienie menarche we wczesnym wieku a menopauzy w późnym, długotrwała hormonalna terapia zastępcza (HTZ), późny wiek pierwszego porodu, nadwaga i otyłość w okresie pomenopauzalnym, zmiany łagodne w piersiach z obecnością wzrostu atypowego oraz promieniowane jonizujące [3]. Bardzo istotną rolę w etiopatogenezie nowotworów piersi pełnią również predyspozycje genetyczne. Szacuje się, że ok. 3–5% nowotworów piersi ma podłoże genetyczne i jest związanych z obecnością mutacji w obrębie genów supresorowych *BRCA1* oraz *BRCA2*. W przypadku kobiet z mutacją *BRCA1* 56–84% oraz 45–85% kobiet z mutacją *BRCA2* może rozwinąć raka w ciągu życia [4].

Na podstawie danych National Cancer Institute (NCI), uwzględniając klasyfikację molekularną bez podziału na stopień zaawansowania oraz szeregując podtypy raka piersi od najczęściej do najrzadziej występującego, wskaźniki 5-letnich przeżyć prezentują się następująco: HR+/HER2– (95,1%), HR+/HER2+ (91,5%), HR–/HER2+ (85,7%), HR–/HER2– (78%), oraz status receptorów nieznany (76,1%). Jednakże w przypadku raka piersi HR+/HER2+ z przerzutami odległymi, który zdiagnozowano u opisanych pacjentek, 5-letnie przeżycie obniża się do 45,8% [5].

Nadekspresja HER2 występuje u ok. 20% chorych na raka piersi. Zwiększa ryzyko gorszego przebiegu

klinicznego poprzez nadaktywność protoonkogennych ścieżek sygnałowych, a co za tym idzie niekontrolowanego podziału komórek nowotworowych. Rak piersi HER2-dodatni charakteryzuje się zwiększonym ryzykiem wystąpienia przerzutów oraz wznowy nowotworu o nawet 50–80%. Wykazano również, że znacząco koreluje z krótszym czasem przeżycia wolnym od choroby oraz krótszym przeżyciem całkowitym [6, 7].

W leczeniu raka piersi istnieje wiele różnych schematów postępowania, a ich wybór uzależniony jest od licznych zmiennych. Aktualne zalecenia dotyczące leczenia raka piersi HR+/HER2+, który dotyczy opisanych w artykule pacjentek, rekomendują zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej w celu przygotowania do leczenia operacyjnego. Zaleca się także leczenie hormonalne tamoksifenem (przed menopauzą) lub inhibitorem aromatazy (w wieku pomenopauzalnym). Istotną rolę leczenia radykalnego odgrywa resekcja chirurgiczna z marginesem zdrowych tkanek (R0) w połączeniu z uzupełniającą radioterapią ściany klatki piersiowej, regionalnych węzłów chłonnych oraz obszaru dołu pachowego. Następnie zaleca się zastosowanie adjuwantowego leczenia systemowego. U pacjentek z zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi zaleca się chemioterapię oraz radioterapię paliatywną uzupełnioną o wlewy z kwasu zolendronowego w przypadku obecności przerzutów odległych w strukturach kostnych [8, 9].

Opisy przypadków

Przypadek 1

Pacjentka, 32 lata, zgłosiła się do lekarza z powodu szybko rosnącego guza lewej piersi (11.2014 r.). W badaniu przedmiotowym: lewa pierś znacznie większa, w całości zmieniona guzowato. W styczniu 2015 r. wykonano biopsję gruboigłową (BGI), w której otrzymano następujący wynik: rak inwazyjny gruczołu piersiowego NST (*no special type*) w stadium G2. W skali TNM (*tumor, nodules, metastases*) nowotwór oceniono na cT3N1M0 (stadium IIIA). Naciek raka obejmował niemal całą powierzchnię biopłatów. W badaniu immunohistochemicznym otrzymano: ekspresja receptorów estrogenowych (*estrogen receptor, ER*) (++) w 80% komórek raka (2 + 5 = 8 wg skali Allreda), receptorów progesteronowych (*progesteron receptor, PgR*) (++) w 50% komórek raka (2 + 4 = 6 wg skali Allreda), ekspresja genu HER2 (+++). Indeks Ki67 – 30%. W wykonanym w czasie biopsji badaniu ultrasonograficznym (USG) uwidoczono węzły chłonne pachowe o wymiarach do 18 mm średnicy z pogrubiałą otoczką korową.

W lutym 2015 r. pacjentka zgłosiła się na Oddział Onkologii Klinicznej w celu kwalifikacji do terapii neo-

adjuwantowej HER2-dodatniego raka piersi lewej. Pacjentka miesiączkująca regularnie, bez chorób przewlekłych, nieprzyjmująca żadnych leków na stałe, oceniona w skali sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) na stopień 0, o wadze 49,5 kg, wzroście 164 cm i powierzchnia ciała wg Mostellera (*body surface area*, BSA) 1,5 m². Chora została zakwalifikowana do badania klinicznego Celltrion CT-P6 3.2 [10]. Otrzymała 4 cykle docetakselu z trastuzumabem (CT-P6, lek badany), a następnie 4 cykle w schemacie FEC (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid) z trastuzumabem. Otrzymała leki w dawkach należnych względem parametrów biometrycznych: trastuzumab – 8 mg/kg we wlewie i.v. przez 90 min w cyklu 1. (dawka nasycająca), a w kolejnych 6 mg/kg, oraz docetaksel 75 mg/m² we wlewie i.v. przez 60 min w 4 cyklach. Następnie w schemacie FEC: 5-fluorouracyl 500 mg/m² we wlewie i.v. przez 30 min, epirubicyna 75 mg/m² we wlewie i.v. przez 30 min, cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. w bolusie przez 3–5 min oraz trastuzumab 6 mg/kg we wlewie i.v. przez 90 min (10.02–8.07.2015). Leczenie przebiegało z dobrą tolerancją bezpośrednią, bez odroczeń kolejnych cykli oraz było zgodne z ówczesnymi rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), European Society for Medical Oncology (ESMO) i National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Z uwagi na epizod gorączki neutropenicznej po podaniu pierwszego cyklu z Absolute Neutrophil Count (ANC) <0,5 x 10³/l (stopień IV wg skali CTC-NCI), związanej z podaniem docetakselu, pacjentka otrzymywała filgrastym w dawce 30 ml/j. 1 x dziennie s.c. przez 5 dni po każdym cyklu z pozytywnym efektem terapeutycznym. Po dwóch cyklach chemioterapii wykonano badanie USG (9.03.2015 r.), gdzie odnotowano w lewym gruczole sutkowym zabrodawkową zmianę ogniskową o obniżonej mieszanej echogeniczności o wymiarach 72 x 70 x 28 mm – BIRADS 6, w prawym gruczole sutkowym w kwadrancie górnym zewnętrznym nasiloną dysplazję, torbiel o średnicy 6 mm oraz w lewym dole pachowym owalne, zatokowe węzły chłonne o długości do 12 mm, w jednym węźle warstwa korowa hypoechogeniczna i pogrubiała.

Kontrolne badanie USG (6.05.2015 r.) wykazało zmniejszenie guza w lewym gruczole sutkowym do wymiarów 57 x 44 x 26 mm – BIRADS 6, a w prawym gruczole sutkowym na godz. 12 torbiel o średnicy 6 mm (poprzednio tak samo). W lewym dole pachowym owalne, zatokowe węzły chłonne o długości do 11 mm (poprzednio 12 mm). Następne kontrolne badanie USG (28.07.2015 r.) o wynikach podobnych jak poprzednio.

W sierpniu 2015 r. pacjentka została poddana lewostronnej mastektomii radykalnej z wycięciem węzłów pachowych po stronie lewej, a następnie została

skierowana na radioterapię uzupełniającą. Pod koniec sierpnia pacjentka rozpoczęła leczenie adjuwantowe trastuzumabem (C9D1) w dawce 6 mg/kg we wlewie i.v. przez 90 min w cyklach co 21 dni. Zlecono tamoksifen w dawce 20 mg 1 x dziennie przez 5 lat. Leczenie przebiegało z dobrą tolerancją bezpośrednią. W marcu 2016 r. pacjentka zakończyła leczenie trastuzumabem. Do terapii tamoksifenem dołączono leuprorelinę w dawce 11,25 mg i.m. co 3 miesiące. W badaniach kontrolnych USG okolicy po mastektomii, dołu pachowego oraz piersi prawej (28.10.2016 r.), badaniach mammograficznych (8.03.2017, 03.2018, 04.2019 r.) oraz USG jamy brzusznej (03.2018 r.) nie zaobserwowano żadnych podejrzanych zmian. Uzyskano całkowitą remisję (*complete response*, CR) w oparciu o skalę RECIST 1.1.

W lipcu 2019 r. w wykonanym badaniu USG jamy brzusznej uwidoczono w wątrobie mnogie zmiany o charakterze przerzutowym (liczniejsze w prawym płacie – największa zmiana o wymiarach ok. 12,5 x 11 mm). W lewym płacie obecne 3 zmiany o tym samym charakterze (największa o wymiarach ok. 13 x 8 mm). W celu poszerzenia diagnostyki wykonano badanie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej – bez odchyłeń od normy. W sierpniu 2019 r. wykonano następujące badania: scyntygrafia kości, rezonans magnetyczny głowy, badanie echokardiograficzne oraz USG okolicy po mastektomii, dołu pachowego oraz piersi prawej – w żadnym z nich nie wykazano odchyłeń od normy. W tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy otrzymano następujący wynik: w obu płucach pojedyncze, drobne guzki (2–3 mm), poza tym płuca bez zagęszczeń. Wątroba niepowiększona, z kilkunaściami hypodensyjnymi zmianami ogniskowymi w obu płatach (maksymalna średnica do ok. 10–12 mm) – obraz sugeruje charakter przerzutowy zmian. Ze względu na progresję do stadium IV zdecydowano o zakwalifikowaniu pacjentki do chemioterapii paliatywnej I rzutu.

W sierpniu 2019 r. pacjentka, po spełnieniu kryteriów, została włączona do programu lekowego Leczenie chorych z rakiem piersi B.9 i otrzymała chemioterapię: docetaksel + pertuzumab + trastuzumab (20.08.2019 r. – obecnie). Chora w stanie ogólnym dobrym, bez istotnych dolegliwości, ECOG 0. Leczenie rozpoczęto w następujących dawkach: docetaksel 100 mg/m² we wlewie i.v., pertuzumab 840 mg (dawka nasycająca) we wlewie i.v. (następnie dawka podtrzymująca 420 mg), trastuzumab 600 mg s.c. w cyklach co 21 dni. W ramach profilaktyki gorączki neutropenicznej stosowano pegfilgrastim w dawce 6 mg s.c. Leczenie przebiegało z dobrą tolerancją bezpośrednią. W październiku 2019 r. wykonano kontrolne badanie TK: obraz płuc jak poprzednio, zmiany w wątrobie o maksymalnej średnicy do ok. 6–7 mm (poprzednio 10–12 mm). Uzyskano częściową remisję wg ska-

li RECIST 1.1. (*partial response*, PR). W styczniu 2020 r. w badaniu TK dalsza remisja choroby – zmiany w wątrobie o maksymalnej średnicy do ok. 4–5 mm (poprzednio 6–7 mm). Po 8 cyklach chemioterapii, ze względu na nasilenie neuropatii obwodowej, zdecydowano o zaprzestaniu dalszego podawania docetakselu i kontynuowano leczenie przeciwciałami monoklonalnymi: pertuzumab 420 mg i.v. oraz trastuzumab 6mg/kg i.v. co 21 dni. W kwietniu 2021 r. uzyskano stabilizację choroby w oparciu o skalę RECIST 1.1. (*stable disease*, SD), a w listopadzie 2022 r. CR.

Chora pozostaje niezmiennie w stanie ogólnym dobrym (ECOG-0). Otrzymała już ponad 60 cykli immunoterapii. Do tej pory w wykonywanych co 3 miesiące kontrolnych badaniach TK nie odnotowano nawrotu choroby.

Przypadek 2

Pacjentka, 37 lat, bez mutacji w genie *BRCA1* oraz bez obciążonego wywiadu rodzinnego zgłosiła się do lekarza na badanie USG piersi. W badaniu uwidoczono 12 mm guz lewej piersi (11.2016 r.). W czerwcu 2016 r. pacjentka miała wykonaną BGI piersi lewej i węzła pachowego, w której otrzymano następujący wynik: ekspresja PgR 90%, ER 80%, HER2 (+++). Indeks Ki67 – 50%. Badanie TK wykazało guz piersi lewej o wymiarach 18 x 14 mm.

W lipcu 2016 r. pacjentka rozpoczęła terapię neoadjuwantowej HER2-dodatniego raka piersi w schemacie: 4 x AC (daksorubicyna, cyklofosfamid) + 12 x paklitaksel (PLX) + trastuzumab podskórnym. Leczenie przebiegało z dobrą tolerancją bezpośrednią, bez odroczeń kolejnych cykli. Brak dokładnej dokumentacji dotyczącej leczenia (pacjentka na tym etapie leczyła się w innym szpitalu). W lutym 2017 r. została poddana mastektomii radykalnej z usunięciem węzłów chłonnych I i II piętra pachy, a następnie poddana zabiegowi rekonstrukcji piersi. Po operacji nie uzyskano całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR) ani w piersi, ani w węzłach chłonnych. Pacjentka przeszła uzupełniającą radioterapię w 25 frakcjach (4.05–7.06.2017 r.). Od czerwca 2017 r. przyjmuje tamoksifen 20 mg 1 x dziennie.

W marcu 2019 r. badanie TK wykazało zmiany przerzutowe w obu płucach. W badaniu PET-TK uwidoczono w obu płucach kilka przerzutów – największe do 12 mm. W maju 2019 r. pacjentka została zakwalifikowana do chemioterapii I rzutu w schemacie: pertuzumab 840 mg we wlewie i.v. przez 60 min, trastuzumab 8 mg/kg we wlew i.v. przez 80 min, docetaksel 100 mg/m² we wlewie i.v. przez 60 min w cyklach co 21 dni. Otrzymała dawki należne względem parametrów biometrycznych: masa ciała – 85 kg, wzrost – 177 cm, BSA – 2,0 m². Zaplanowane leczenie było zgodne z ówczesnymi rekomendacjami PTOK, ESMO, NCCN oraz przebiegało z dobrą tolerancją bezpośred-

nią. Ze względu na objawy neuropatii obwodowej po 6 cyklach zrezygnowano z dalszego podawania docetakselu, a immunoterapię kontynuowano.

W maju 2019 r. w kontrolnym badaniu TK uwidoczono w obu płucach kilka zmian ogniskowych o charakterze przerzutowym: 2 w prawym płucu (w segmentach 3. i 7. – 5 mm, a w lewym płucu jedną (segment 3. – 10 mm). W sierpniu 2019 r. odnotowano progresję zmian w płucach (prawe: segment 3. – 10 mm, segment 7. – 16 mm; lewe: segment 3. – 16 mm) oraz nową hyperwaskularną zmianę w wątrobie w 7. segmencie o średnicy 4 mm, przypominającą naczyniaka. W pozostałych narządach bez widocznym zmian.

W październiku 2019 r. uzyskano stabilizację choroby w oparciu o skalę RECIST 1.1., a w marcu 2023 r. CR. Aktualnie chora jest w stanie ogólnym dobrym (ECOG – 0). W marcu 2024 r. otrzymała 82. cykl chemioterapii I rzutu. Do tej pory w wykonywanych co 3 miesiące kontrolnych badaniach TK nie odnotowano nawrotu choroby.

Przypadek 3

Pacjentka, 40 lat, zgłosiła się do lekarza z powodu wyczuwalnego w samobadaniu guzka w piersi lewej (07.2010 r.). W badaniu USG otrzymano następujący wynik: w sutku lewym część centralną wypełnia guz 50 x 33 mm, naciekający więzadło Coopera oraz powięź mięśnia piersiowego większego. W lewym dole pachowym obecne powiększone węzły chłonne do 15 mm o zmienionym kształcie, hypoechogeniczne, bez wnęki. W sierpniu wykonano MG oraz BGI. Otrzymano następujący wynik histopatologiczny: rak inwazyjny w stadium G3, B5b (obraz przemawia za rakiem przewodowym). W badaniu immunohistochemicznym: ER (+), PgR (+), HER2 (+++). W badaniu TK klatki piersiowej, brzucha i miednicy mniejszej zaobserwowano: w lewym sutku obecna guzowata zmiana 48 x 18 mm i pogrubiała skóra sutka do 7 mm, w lewym dole pachowym obecne metastatyczne węzły chłonne (największy 22 x 21 mm). W badaniu scyntygraficznym wykluczono obecność przerzutów w kościach. Stopień klinicznego zaawansowania nowotworu oceniono na T4dN1.

Pacjentka w stanie ogólnym dobrym, bez chorób przewlekłych, nie przyjmuje żadnych leków na stałe, oceniona w skali ECOG na stopień 0. W sierpniu 2010 r. rozpoczęła chemioterapię neoadjuwantową w schemacie adriamycyna (doksorubicyna)–taksan (docetaksel) (AT). Pacjentka otrzymała dawki należne względem parametrów biometrycznych: masa ciała – 63 kg, wzrost – 162 cm, BSA – 1,67 m². Leki podano w następujących dawkach: doksorubicyna 84 mg we wlewie i.v., docetaksel 125 mg we wlewie i.v. w 5 cyklach.

W styczniu 2011 r. pacjentka została poddana radykalnej mastektomii piersi lewej z radioterapią uzu-

pełniącą. Ze względu na wyjściowe zaawansowanie choroby w stadium III B nie otrzymała trastuzumabu. Otrzymywała tamoksifen i leuprorelinę przez 2 lata – tamoksifen kontynuuje do dziś. W okresowo wykonywanych badaniach kontrolnych bez zmian. Uzyskano CR w oparciu o skalę RECIST 1.1.

W październiku 2015 r. oznaczono stężenia markerów: Ca-125 (2000 U/ml przy normie 35 U/ml) oraz CEA (109,6 ng/ml przy normie <3,8 ng/ml osoba niepaląca; <5,5 ng/ml osoba paląca). Ze względu na otrzymany wynik wykonano TK jamy brzusznej, w którym zaobserwowano: guz we wnęce wątroby o wymiarach 60 mm, przylegający do głowy trzustki i żołądka, naciekający tętnicę wątrobową i śledzionową oraz lewy płąt wątroby i przewód żółciowy. Dodatkowo, obecne masywne wszczepy w otrzewnej, jajniki bez zmian, choć lewy był niejednorodny.

W listopadzie 2015 r. pacjentka została zoperowana. Makroskopowo uwidoczniło się w całej jamie otrzewnej drobnoguzkowy rozsiew (zmiany do 2 cm) obejmujący otrzewną trzewną i ścienną. Wycięto przydatki obustronnie, pobrano do badania fragment sieci większej, wykonano histerektomię oraz wycięto fragment sieci o wymiarach 15 x 7 cm. Badanie histopatologiczne wykazało obecność komórek nowotworowych o fenotypie CK7+, CK20–, ER (silny odczyn w ok. 60–70% komórek), PgR (słaby odczyn w zaledwie pojedynczych komórkach), HER2 (+++), Ki67 (ok. 30–40% komórek), co odpowiadało przerzutowi raka piersi.

Ze względu na progresję pacjentka została zakwalifikowana do chemioterapii II rzutu PTX z trastuzumabem (12.2015 r.). Zdecydowano, aby leczenie PTX rozpocząć jak najszybciej. Trastuzumab w dawce 8 mg/kg m.c. dołączono 2 tygodnie później, po wykonaniu wszystkich badań niezbędnych do zakwalifikowania do programu lekowego (C1D15). Drogę podania trastuzumabu zmieniono na podskórną, a leczenie PTX zakończono ze względu na narastające objawy neuropatii obwodowej. W październiku 2016 r. pacjentka wykonała RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej, które nie wykazały cech progresji. W grudniu 2016 r., w 57. tygodniu leczenia, badanie TK wykazało zmniejszenie rozmiarów nacieku w śródbrzuszu do wymiarów ok. 16 mm z ograniczeniem do wnęki wątroby oraz zmniejszeniem wymiarów okolicznych węzłów chłonnych. Osiągnięto częściową remisję w oparciu o skalę RECIST. Pacjentka pozostaje pod kontrolą Poradni Onkologicznej. W regularnie wykonywanych badaniach obrazowych nie uwidoczniło się wznowy choroby. Ze względu na zgłaszany ból wykonywano także badanie scyntygraficzne, które nie wykazało obecności zmian przerzutowych w kościach. W regularnie wykonywanym badaniu echokardiograficznym nie wykazano istotnych odchyłań.

W kwietniu 2017 r. uzyskano stabilizację choroby w oparciu o skalę RECIST 1.1., a w lipcu 2021 r. CR. Aktualnie chora jest w stanie ogólnym dobrym (ECOG – 0). Do tej pory w wykonywanych co 3 miesiące kontrolnych badaniach TK nie odnotowano nawrotu choroby.

Omówienie

Nowotwory piersi są najczęstszym typem nowotworu (24,2%) występującym u kobiet oraz drugą najczęstszą przyczyną zgonu wśród pacjentek onkologicznych (15%). W latach 1996–2010 odnotowano pierwszy spadek umieralności z powodu raka piersi, jednak w latach 2010–2021 nastąpiła zmiana na tendencję rosnącą [1].

Pod względem histologicznym nowotwory piersi dzieli się na nabłonkowe, które wywodzą się z przewodów sutka (nabłonek jednowarstwowy gruczołowy sześcienny) lub zrazików (nabłonek gruczołowy walcowaty), oraz nienabłonkowe (np. mięsaki). Najczęściej występują nowotwory nabłonkowe, które dodatkowo podzielić można na raki przedinwazyjne oraz inwazyjne. Zmiany przedinwazyjne obejmują nienaciekającą neoplazję zrazikową, w której skład wchodzi atypowa hiperplazja zrazikowa i rak zrazikowy *in situ* bliżej nieokreślony (*lobular carcinoma in situ not otherwise specified*, LCIS NOS), oraz raka przewodowego nienaciekającego (*ductal carcinoma in situ*, DCIS), który jest najczęstszym nieinwazyjnym nowotworem piersi. Do inwazyjnych (naciekających) nowotworów piersi zalicza się raka naciekającego przewodowego NOS (wcześniej określany jako NST – *no special type*, a jeszcze wcześniej jako przewodowy), który stanowi ok. 75% przypadków, oraz raka zrazikowego (ok. 10% przypadków) i inne rzadsze podtypy raka, m.in. raka cewkowego, gruczolakoraka śluzowego, raka sitowatego NOS, gruczolakoraka apokrynowego czy raka metaplastycznego NOS [11]. Wśród raków naciekających najczęściej występuje rak naciekający przewodu NOS i stanowi 70–80% przypadków. Drugim pod względem częstości występowania jest rak zrazikowy i występuje w ok. 10% przypadków. Nie należy pominąć faktu występowania rzadkich, ale równie agresywnych raków piersi, takich jak: rdzenia-ty, cewkowy czy śluzowy, które stanowią 2–5% rozpoznanych nowotworów piersi. Każde podejrzenie należy różnicować z chorobami nienowotworowymi piersi – stanami zapalnymi zarówno pochodzenia nowotworowego (w tym z chorobą Pageta czy guzem liściastym) i nienowotworowego [12, 13, 14].

Opracowano wiele schematów leczenia nowotworów piersi, jednak do osiągnięcia maksymalnych efektów niezbędne jest dokładne rozpoznanie histopatologiczne. Zaplanowanie postępowania terapeutycznego

Tabela 1. Podział molekularny podtypów raka piersi na podstawie oceny immunohistochemicznej według zaleceń konferencji St. Gallen 2013

Podtyp	ER	PgR	Ki-67	HER2
Luminalny A	+	≥20%	<mediany dla ośrodka	–
Luminalny B HER2-dodatni	+	dowolne	dowolne	+
Luminalny B HER2-ujemny	+	<20%	≥mediany dla ośrodka	–
HER2-dodatni Nieluminalny	–	–	dowolne	+
Basal-like (potrójnie ujemny)	–	–	dowolne	–

Źródło: opracowanie własne.

w raku piersi jest silnie uzależnione od oceny immunohistochemicznej tkanki guza pobranej przez BGI lub biopsję chirurgiczną piersi. Podział molekularny raka piersi uwzględnia ocenę ekspresji ER i PgR, status receptora HER2 oraz ekspresję Ki-67, która jest markerem proliferacji komórek. Stan receptora HER2 ocenia się w skali 4-stopniowej: 0, 1+, które oznaczają wynik ujemny, 2+ (wynik graniczny, który stanowi wskazanie do poszerzenia diagnostyki o badanie *fluorescent in situ hybridization* – FISH – lub *chromogenic in situ hybridization* – CISH) oraz 3+, czyli wynik dodatni. Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu *HER2* jest wskazaniem do zastosowania terapii anty-HER2. Na podstawie ekspresji genów wyróżnia się 5 biologicznych podtypów raka piersi: luminalny A, luminalny B HER2-dodatni, luminalny B HER2-ujemny, HER2-dodatni Nieluminalny oraz *basal-like* „potrójnie ujemny” (tabela 1). Rak potrójnie ujemny jest najgorzej rokującym typem raka z uwagi na szczególnie agresywny przebieg [4].

W leczeniu raka piersi istnieje wiele różnych schematów postępowania, a ich wybór wymaga uwzględnienia wielu zmiennych. W tej pracy skupimy się na omówieniu procesu terapeutycznego jedynie opisanych wcześniej przypadków ze względu na obszerność tematyki. U opisanych pacjentek rozpoznano raka piersi HER2-dodatniego z dodatkową ekspresją ER i PgR (rak luminalny B z HER2).

Aktualne zalecenia dotyczące raka piersi HR+/HER2+ rekomendują zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej w celu przygotowania do leczenia operacyjnego. Zaleca się także leczenie hormonalne tamoksifenem (przed menopauzą) lub inhibitorem aromatazy (w wieku pomenopauzalnym). Schematy chemioterapii neoadjuwantowej są tożsame ze schematami adjuwantowego leczenia systemowego. Obejmują przede wszystkim leczenie ukierunkowane na podwójną blokadę ekspresji genu *HER2*, w oparciu o terapię trastuzumabem i pertuzumabem. Zalecane schematy chemioterapii obejmują leczenie PTX 80 mg/m² i.v. co tydzień przez 12 tygodni oraz trastuzumabem w dawce 4 mg/kg i.v. podawanym z pierwszą dawką PTX. Następnie leczenie obejmuje trastuzumab 2 mg/kg i.v. raz w tygodniu przez rok. Alternatywnie, po zakoń-

czeniu leczenia PTX można zastosować trastuzumab w dawce 6 mg/kg i.v. co 21 dni w celu uzupełnienia 1. roku leczenia trastuzumabem. Alternatywą jest schemat TCH, polegający na podawaniu docetakselu w dawce 75 mg/m² i.v. w dzień 1., karboplatyny AUC 6 i.v. w dzień 1. cyklicznie co 21 dni przez 6 cykli. Dodatkowo schemat należy uzupełnić o trastuzumab 4 mg/kg i.v. w 1. tygodniu, a następnie kontynuować podawanie w dawce 2 mg/kg i.v. przez 17 tygodni oraz 6 mg/kg i.v. cyklicznie co 21 dni do zakończenia 1. roku terapii. Do schematu TCH można dodać pertuzumab, modyfikując dawkowanie trastuzumabu do 8 mg/kg i.v. w dzień 1. z pertuzumabem w dawce 840 mg i.v. w dzień 1. przez 6 cykli i kontynuować do zakończenia 1. roku leczenia w dawkach: trastuzumab 6 mg/kg i.v. w dzień 1. i pertuzumab 420 mg/kg w dzień 1. co 21 dni. U pacjentów z dodatnią ekspresją genu *HER2* oraz wysokim ryzykiem nawrotu należy rozważyć wydłużenie leczenia adjuwantowego poprzez podawanie neratinibu. U pacjentek po chemioterapii neoadjuwantowej, które nie uzyskały pCR, zaleca się zastosowanie trastuzumabu emtazyny. Należy jednak podkreślić, że nadal resekcja chirurgiczna z marginesem zdrowych tkanek (R0) jest podstawową i docelową metodą leczenia radykalnego. Okres pooperacyjny powinien uwzględniać radioterapię ściany klatki piersiowej i kompleksowe regionalne naświetlanie węzłów chłonnych z objęciem obszaru dołu pachowego. National Comprehensive Cancer Network rekomenduje zastosowanie zwiększenia dawek naświetlania w obszarze blizny ściany klatki piersiowej o 10–16 Gy/fx przy 1,8 do 2,0 Gy/fx łącznie 5–8 frakcji można podać z bolusem lub bez niego, za pomocą elektronów lub fotonów. Rekomendowana dawka radioterapii ściany klatki piersiowej wynosi 45–50,4 Gy przy 1,8–2 Gy/fx w 25–28 frakcjach. Pacjentki niepoddawane rekonstrukcji piersi mogą alternatywnie otrzymać 40 Gy przy 2,67 Gy/fx lub 42,5 Gy przy 2,66 Gy/fx [8].

Niezmierne istotne jest monitorowanie pacjentek w okresie pooperacyjnym oraz po zakończeniu leczenia adjuwantowego. Zalecane jest kontynuowanie leczenia ambulatoryjnie w poradni onkologicznej. Wizyta obejmująca wywiad i badanie fizykalne powinna odbywać się 1–4 razy w roku (w zależności od

stanu klinicznego pacjentek) przez 5 lat, a następnie raz w roku. Zalecane jest wykonywanie okresowych badań przesiewowych oraz skierowanie do poradni genetycznej. Należy zwrócić uwagę na pooperacyjne monitorowanie oraz leczenie obrzęku limfatycznego. Należy wykonywać mammografię co 12 miesięcy, zaczynając po 6 miesiącach od zabiegu operacyjnego. W przypadku braku objawów klinicznych sugerujących nawrót choroby nie ma wskazań do badań laboratoryjnych i obrazowych badań przesiewowych w kierunku przerzutów. Zgodnie z wytycznymi NCCN zalecane jest monitorowanie kardiotoxyczności u pacjentów otrzymujących antracykliny, terapię ukierunkowaną na HER2 i radioterapię [8].

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej rekomenduje leczenie neoadjuwantowe w przypadku braku możliwości operacyjnego leczenia oszczędzającego. Zalecana jest radioterapia pooperacyjna fotonami o energii 4–6 MeV w dawce 40 Gy w 15 frakcjach w ciągu 3 tygodni. Podobne wyniki można także uzyskać podając 26 Gy w 5 frakcjach w ciągu tygodnia. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej rekomenduje chemioterapię adjuwantową w schemacie: dokсорubicyna w dawce 60 mg/m² i.v. lub epirubicyna 75–90 mg/m² i.v. podawana w dzień 1. oraz cyklofosfamid w dawce 600 mg/m² i.v. podawany w dzień 1. co 21 dni a następnie docetaksel w dawce 75–100 mg/m² i.v. w dzień 1. i trastuzumab w dawce 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) podawana w dzień 1., następnie 6 mg/kg i.v. (dawka podtrzymująca) podawana w dzień 1. co 21 dni. Alternatywą jest schemat z pertuzumabem, polegający na podawaniu trastuzumabu w dawce 600 mg s.c. w dzień 1. co 21 dni i opcjonalnie dodaniu pertuzumabu w dawce 840 mg (dawka nasycająca) w dzień 1., a w kolejnych cyklach w dawce 420 mg (dawka podtrzymująca) i.v. w dzień 1. Schemat polega na podaniu 4 cykli co 21 dni, z wyjątkiem immunoterapii – trastuzumab należy podawać łącznie przez rok, pertuzumab przez 3–6 cykli jedynie w leczeniu przedoperacyjnym. Rekomendowana jest hormonoterapia z zastosowaniem tamoksyfenu (przed okresem menopauzy) lub inhibitorem aromatazy (po menopauzie potwierdzonej biochemicznie) [14].

Zgodnie z wytycznymi ESMO u pacjentek z zaawansowanym (stadium III nieoperacyjne lub stadium IV) HER2-dodatnim rakiem piersi zaleca się podanie chemioterapii paliatywnej. W leczeniu pierwszego rzutu zaleca się schemat trastuzumab–pertuzumab–taksan. Schematem drugiej linii są tukatynib–kapecytabina–trastuzumab, koniugat trastuzumab z derukstecanem lub trastuzumab z emtanzyną. Równolegle stosuje się paliatywną radioterapię i wlewy z kwasu zoledronowego / iniekcje z denosumabu, co uzależnione jest od obecności przerzutów odległych w strukturach kostnych [9].

Wnioski

Opisane pacjentki otrzymały rozpoznanie raka inwazyjnego o podtypie luminalnym B z dodatnią ekspresją HER2. Pacjentki zostały jednak zdiagnozowane w różnym czasie (2010, 2015, 2017 r.). Każda została poddana chemioterapii neoadjuwantowej, zgodnej z ówczesnymi zaleceniami, jednak ze względu na postęp w leczeniu nowotworów piersi każda pacjentka otrzymała leczenie w innym schemacie. Przytoczone wcześniej schematy leczenia, zalecane w momencie publikacji tej pracy, również różnią się od tych zastosowanych u opisanych pacjentek. Warto zaznaczyć, że leczenie zastosowane w ramach programów lekowych/badawczych jest teraz rekomendowane jako leczenie standardowe. Należy podkreślić czas przeżycia wolnego od progresji choroby u każdej z kobiet. Wskaźnik 5-letniego przeżycia u pacjentek z tym rozpoznaniem wynosi 85,7–91,5%, jednak zdecydowanie się obniża (45,8%) przy obecności przerzutów odległych. Tymczasem opisane wyżej pacjentki żyją już odpowiednio 14, 8 i 10 lat bez nawrotu choroby. W literaturze opisywane są przypadki długoletniego przeżycia u chorych zdiagnozowanych na raka piersi HER2-dodatniego i są ściśle związane z zastosowaniem trastuzumabu [15, 16], jednakże nie można jednoznacznie stwierdzić, dlaczego u niektórych pacjentów lek nie daje pożądanego efektu. Wykazano, że monoterapia trastuzumabem prowadzi do regresji choroby tylko w ok. 30% przypadków. Z tego względu w uogólnionym HER2-dodatnim raku piersi rutynowo zaleca się połączenie trastuzumabu z klasyczną chemioterapią, co wykazuje dużo wyższą odpowiedź na leczenie niż monoterapia [17]. W tym miejscu warto również podkreślić rolę medycyny spersonalizowanej, skoordynowanej opieki nad pacjentem, a także konieczność edukacji lekarzy prowadzących na temat nieustannie rozwijających się metod leczenia i możliwości badań klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J.A., Wojciechowska U., Barańska K. i in.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku. Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów; 2023.
2. Wojciechowska U., Barańska K., Michałek I. i in.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów; 2022.
3. Łukasiewicz S., Czeczeliński M., Forma A. i in.: Breast cancer-epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies-an updated review. *Cancers* 2021; 13(17): 4287.
4. Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i in.: Rak piersi. W: Jassem J., Krzakowski M. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Onkol Prakt Klin Edu* 2020; 6(5): 297–352.
5. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtype. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html> (dostęp 06.06.2024).
6. Orrantia-Borunda E., Anchondo-Núñez P., Acuña-Aguilar L.E. i in.: Subtypes of breast cancer. W: Mayrovitz H.N., red.

- Breast Cancer [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 Aug 6. Chapter 3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/> (dostęp 18.07.2024).
7. Krishnamurti U., Hammers J., Atem F. i in.: Poor prognostic significance of unamplified chromosome 17 polysomy in invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2009; 22: 1044–1048.
 8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer, (Version 3.2024) June 17, 2024; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (dostęp 20.06.2024).
 9. Gennari A., André F., Barrios C.H. i in.: ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32(12): 1475–1495.
 10. Stebbing J., Baranau Y., Baryash V., i in.: Six-year survival outcomes for patients with HER2-positive early breast cancer treated with CT-P6 or reference trastuzumab: Observational follow-up study of a phase 3 randomised controlled trial. *Bio Drugs* 2023; 37(3): 433–440.
 11. Smoter M.: Nowotwory piersi. W: Stec R., Smoter M., Deptała A., red. *Onkologia*. Gdańsk: AsteriaMed; 2021. 154–170.
 12. Sharma G.N., Dave R., Sanadya J. i in.: Various types and management of breast cancer: An overview. *J Adv Pharm Technol Res* 2010; 1(2): 109–126.
 13. Ellenson L.H., Lester S.C.: Żeński układ płciowy i piers. W: Olszewski W., red. Robbins. *Patologia*. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. 860–872.
 14. Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i in.: Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16(5): 207–260.
 15. Syrios J., Dokou A., Tsavaris N.: Sustained complete remission of human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer in the liver during long-term trastuzumab (Herceptin) maintenance therapy in a woman: A case report. *J Med Case Reports* 2010; 4: 401.
 16. Yan M., Lv H.M., Zhang M.W. i in.: Maintenance treatment of trastuzumab for patients with advanced breast cancer to achieve long term survival: two case reports and literature review. *Chin J Cancer Res* 2014; 26(4): 486–492.
 17. Singer C.F., Köstler W.J., Hudelist G.: Predicting the efficacy of trastuzumab-based therapy in breast cancer: Current standards and future strategies. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1786(2): 105–113.

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Tomasz Sarosiek
Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii,
Szpital LUX MED Onkologia, Warszawa
01-748 Warszawa
ul. Szamocka 6
e-mail: tomasz.sarosiek@tomaszsarosiek.pl
