

Leczenie kobiet z zaawansowanym HER2+ rakiem piersi

Akademia Dziennikarzy Medycznych

28.05.2019

Małgorzata Talerczyk

Zachodniopomorskie Centrum Onkologii



Epidemia XXI wieku

- Najczęstszy nowotwór kobiet, w Polsce 21,9%
- 18 tys. nowych zachorowań (2000r. – 10 tys. zachorowań, 2010 r. – 13 tys. zachorowań, 2025 – wzrost zachorowań o 50%)
- 17 tys. leczonych inwazyjnie
- Chorują najczęściej kobiety po 50r.ż.,
33% kobiety 30-49 r.ż.,
dwukrotny wzrost zachorowalności kobiet 20-49 r.ż.
- Umieralność: 6 tys.



Uogólniony rak piersi

- Nowotwór rozprzestrzenił się do innych narządów (u 30% kobiet leczonych radykalnie)
- Choroba przewlekła, możliwa kontrola
- Nieuleczalna (poza izolowanymi przerzutami, które można operować)
- Możliwe leczenie wieloletnie



Leczenie przerzutowego raka piersi

ABC

- Lokalizacja i ilość zmian przerzutowych
- Dolegliwości związane z nowotworem
- HR i HER2 w ognisku przerzutowym
- Czas wolny do nawrotu po pierwotnym leczeniu
- Dynamika rozwoju zmian nowotworowych
- Rodzaj pierwotnego leczenia i odpowiedź na nie
- Wiek i stan menopauzalny
- Choroby współistniejące
- Preferencje chorej



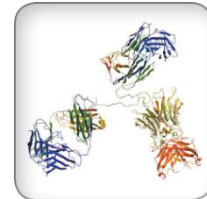
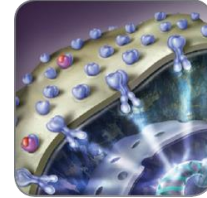
Wybór metody leczenia

- Czynniki zależne od typu raka
- Czynniki zależne od stopnia zaawansowania
- Czynniki związane z chorym



Rak piersi HER2+

- 1984 – identyfikacja genu HER2/neu
- 1992 – Trastuzumab (pierwsze humanizowane pc monoklonalne anty-HER2)
- 26 września 1998 – rejestracja Herceptyny dla przerzutowego raka piersi z nadekspresją HER2 przez EMA





Terapie innowacyjne

- Trastuzumab (1998)
- Lapatynib (2007)
- Pertuzumab (2012)
- T-DM1 (2013)



20 lat doświadczeń z herceptyną

- Doświadczenie w stosowaniu na całym świecie (ponad 2,3 miliona chorych)
- Jeden z największych programów badań klinicznych w HER2+ raku piersi (włączono ponad 18500 kobiet)
- Rejestracja w raku piersi HER2+ przerzutowym (1998), wczesnym (2006), neoadjuwantowym (2012), formy podskórnej (2016)



Trastuzumab

- Blokuje receptor HER2, hamuje nadmierną proliferację komórek
- Zaawansowany rak piersi: leczenie do progresji lub toksyczności
- Europejskie zalecenia ABC4: terapię anty HER2 prowadzić cały czas w kolejnych liniach
- W Polsce możliwe tylko 2 linie anty-HER2



Przypadek 1

- Pacjentka lat 42 z rakiem piersi prawej po amputacji (08.12.2003) pT3N0M0,
- Hist-pat: rak przewodowy, ER(-), bez leczenia uzupełniającego
- Pod kontrolą Poradni Genetycznej
- 2003/2004 rekonstrukcja piersi prawej
- 2006 wznowa w bliźnie pooperacyjnej, usunięcie wznowy



Przypadek 1 c.d.

- CHTH – 6 x AC
- Kontrolne badanie PET: zmiana pod lewą pachą do weryfikacji
- Bac: komórki rakowe
- Limfadenektomia pachowa lewostronna: 6/10 w/chł meta ca, ER (-), PR(-), HER2=3+
- Pxl+T (6x) – Trastuzumab (od 12.03.2007)
- Regularne badania kontrolne zgodnie z PL



Przypadek 2

- Pacjentka lat 53 z rakiem piersi prawej cT2N1M0 (CS IIA)
- ZRM (2006), hist-pat: rak zrazikowy G2 (70%) i DCIS G2 (30%), 2/15 w/chł meta ca, ER (+), HER2=3+
- Leczenie uzupełniające: 6 x AC, HTH tamoxifen
- 2010 przerzut do płuca prawego, resekcja zmiany, potwierdzenie przerzutu
- HTH II linii - Letrozol



Przypadek 2 c.d.

- 2011 przerzut do płuca prawego
- Kwalifikacja do PL: Pxl + trastuzumab
- Pxl + T 8x (co tydzień), w badaniu kontrolnym SD, kontynuacja trastuzumabu w monoterapii
- W kontrolnych badaniach CR (potwierdzone w kolejnych badaniach obrazowych)
- Otrzymała 132 podania
- Tolerancja leczenia prawidłowa



Lapatynib

- Lapatynib: cytotoksyczny doustny lek z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych
- Mechanizm działania: przedostaje się do wnętrza komórki nowotworowej i hamuje dwa białka receptorowe odpowiedzialne za wzrost i proliferację guza



Lapatynib

- Lapatynib jest zarejestrowany do leczenia zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami, u pacjentów z nadekspresją receptora HER2 (2007)
- Dwulekowy program: lapatynib i kapecytabina jest skutecznym, dobrze tolerowanym sposobem leczenia chorych na uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 uprzednio leczonych trastuzumabem



Przypadek 1

- Pacjentka lat 49 z rakiem piersi prawej (cT3N2M0) CSIIIA
- Hist-pat: rak przewodowy, ER(-), HER2=3+
- ZRM styczeń 2000
- CHTH uzupełniająca 6 x AC, RT – lipiec 2000
- Czas wolny od choroby - 5 lat 2 m-ce
- Przerzuty do płuc – wrzesień 2005



Przypadek 1 c.d.

- Leczenie w PL z trastuzumabem do września 2013 (8 lat)
- Dalsza progresja choroby w płucach
- Leczenie w PL (Lapatynib + Kapecytabina) od października 2013 (5 lat 7 m-cy)
- Stan ogólny dobry, 19 lat od rozpoznania, 14 lat z chorobą uogólnioną



Przypadek 2

- Pacjentka lat 65 z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi (cT4bN3M0) CS IIIB
- Hist-pat z BG: ca ductale inv., ER(+), PR(0), HER2=3+, Ki 67=30% (grudzień 2013)
- CHTH: 8 x AT
- ZRM 26.05.2014, w hist-pat: naciekający rak przewodowy II st. B-R, 5/13 w/chł meta ca, naciekanie torebki węzłów chłonnych



Przypadek 2 c.d.

- RT pooperacyjna: zaplanowano 50Gy/T na obszar blizny, w/chł pachowych i nadobojczykowych, podano tylko 36 Gy
- Progresja choroby, kwalifikacja do PL: trastuzumab w leczeniu paliatywnym
- Otrzymała 9 x trastuzumab
- Dalsza progresja (kwiecień 2015)



Przypadek 2 c.d.

- Kwalifikacja do PL: Lapatynib + Kapecytabina (72 x), 4 lata
- Stan ogólny dobry, czas od rozpoznania 5 lat 6 m-cy



Pertuzumab

mechanizm działania

- Hamowanie dimeryzacji, czyli łączenia się receptora HER2 w pary z innymi receptorami HER (HER1, HER3 i HER4), dimeryzacja odgrywa dużą rolę w rozwoju i przeżyciu komórki nowotworowej
- Wiązanie się pertuzumabu z receptorem HER2 ułatwia układowi odpornościowemu organizmu wydzielanie naturalnych przeciwciał wspomagających proces niszczenia komórek nowotworowych
- Łącząc się z inną częścią receptora HER2, pertuzumab swoim działaniem uzupełnia działanie trastuzumabu



Pertuzumab

- Pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią (docetaksel) zarejestrowany w leczeniu kobiet chorych na HER2+ raka piersi z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, które nie były leczone wcześniej za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapią w chorobie przerzutowej (2012)
- Pertuzumab z trastuzumabem daje medianę przeżycia 5 lat w chorobie uogólnionej
- Pertuzumab otrzymał przyspieszoną rejestrację FDA w leczeniu neoadjuwantowym HER2+ wczesnego raka piersi
- EMA dopuściła do obrotu w leczeniu neo- i adjuwantowym



PRZYPADEK 1

- Pacjentka lat 48 z rakiem piersi lewej w CS IV (zmiana przerzutowa w w/chł pachowych obustronnie i lewym podobojczu) cT2N2M1
- Hist-pat BG: naciekający rak przewodowy (NST) II st.B-R, ER(+) 2% kom.2st., PR(-), HER2=3+, Ki67=21,9%
- BAC w/chł pachy lewej i prawej: komórki rakowe



PRZYPADEK 1 cd.

- Zakwalifikowana do leczenia w PL:
pertuzumab + trastuzumab + docetaxel
(22.06.2017)
- Po trzech cyklach badania kontrolne: brak zmian przerzutowych, klinicznie CR
- Kolejne 3 cykle, badania kontrolne potwierdziły kliniczne CR
- Komisja BU: ZRM lewostronna, limfadenektomia prawostronna, kontynuacja leczenia celowanego



PRZYPADEK 1 cd.

- Kontynuacja pertuzumab z trastuzumabem (bez Dxl) od 7 cyklu
- ZRM 06.12.2017 (ypTONOMx, LV0), tkanka gruczołowa z obrazem zmian włóknisto-torbielowatych
- Limfadenektomia pachowa prawostronna: 17.01.2018
- Hist-pat: 0/23 w/chł bez zmian



Przypadek 1

- Rekonstrukcja piersi lewej 22.03.2019
- Dalsze leczenie celowane (aktualnie otrzymała 33 cykle)
- Stan ogólny dobry, czas od diagnozy 2 lata



PRZYPADEK 2

- Pacjentka lat 46 z obustronnym rakiem piersi w stadium uogólnienia (meta do płuc, kości, skóry, tkanki podskórnej, w/chł szyjnych L, nadobojczykowych L, pachowych L i P, jajników, wszczepy otrzewnowe)
- Hist-pat BG: pierś lewa naciekający rak przewodowy (NST) II st. B-R, ER(+) 99% kom. st.3, PR(+) 99%kom.3st., HER2=3+, Ki67=21,7% pierś prawa jw., Ki67=19,2%



PRZYPADEK 2 c.d.

- BAC w/chł i tk. podskórnej: komórki rakowe
- Komisja BU: kwalifikacja do PL
(Dxl + Pertuzumab + Trastuzumab)
- Leczenie w PL od 17.08.2017 (do tej pory 30 cykli)
- Otrzymuje kwas zoledronowy



PRZYPADEK 2 c.d.

- Ocena po 3 cyklach: USG piersi bez zmian (w prawej obecne torbiele), w/chł nadobojczykowe, pachowe, szyjne - bz, RTG klatki piersiowej regresja zmian meta, zmiany w skórze i tkance podskórnej wypłaszczone, zmiany w obu jajnikach mniejsze, mniejszy rozsiew wewnątrztrzewnowy i mniejsze zmiany meta w kościach (w obrazie KT j.b. i m.m.)



PRZYPADEK 2 c.d.

- Ocena po 6 cyklach: USG piersi i w/chł obwodowych bez zmian, RTG klatki piersiowej znaczna regresja zmian meta, klinicznie zmiany w skórze cofnęły się, scyntygrafia kośćca – remisja zmian przerzutowych, KT jamy brzusznej i miednicy małej: zmniejszenie wymiarów jajników (L jajniki prawidłowy), zmniejszenie zmian otrzewnowych



PRZYPADEK 2 c.d.

- Toksyczność leczenia: gorączka neutropeniczna, wprowadzono profilaktykę wtórną czynnikami wzrostu od 2.cyklu do 7.
- Od 8. cyklu trastuzumab i pertuzumab bez Dxl
- Ocena po 9 cyklach: klinicznie dalsza regresja zmian przerzutowych, potwierdzenie w badaniach obrazowych
- 30.03.2019 histerektomia z przydatkami, hist-pat: bliznowata tkanka łączna



Trastuzumab emtazyny T-DM1

- Nowy lek do zastosowania w HER2+ raku piersi w stadium uogólnienia uprzednio leczonych trastuzumabem, inną terapią anty-HER2 i taksanami
- Trastuzumab emtazyny to trastuzumab podłączony do leku DM1, który zakłóca wzrost komórek raka
- Rejestracja w UE 15 listopada 2013



T-DM1

- Trastuzumab rozpoznaje i wiąże białka HER2 na powierzchni komórek nowotworowych, aktywuje układ odpornościowy, który zabija komórki nowotworowe, zapobiega również pobudzaniu wzrostu komórek nowotworowych przez białko HER2
- DM1 aktywacja po wnikięciu do komórek nowotworowych, połączenie z tubuliną, zatrzymanie podziału i wzrostu komórek npl



T-DM1

- Znacząco opóźnia postęp choroby, przedłuża życie (średni czas przeżycia 31m-cy)
- Działania niepożądane: nudności, zmęczenie, bóle głowy, krwawienia, gorączka, duszność, bóle mięśni i kości, trombocytopenia, bóle brzucha, wymioty



Przypadek 1

- Pacjentka lat 37 z rakiem piersi lewej (cT2N3M0) (IIIC)
- Hist-pat z BG: rak przewodowy II st.B-R, ER(0), PR (0), HER2= 3+, Ki67= 46,7%
- CHTH przedoperacyjna: 6xAT
- ZRM (06.09.2013)
- RT odstąpiono, w trakcie planowania stwierdzono guzki w płucach <1 cm



Przypadek 1 c.d.

- CHTH paliatywna: NF1 6x
- PD czerwiec 2014 (w KT powiększenie zmian w płucach)
- Kwalifikacja do PL z trastuzumabem (6x z Pxl, 18 x trastuzumab)
- Dalsza progresja w płucach
- Kwalifikacja do PL lapatynib + kapecytabina od września 2015



Przypadek 1 c.d.

- Dalsza progresja (luty 2017)
- Łącznie otrzymała 24 cykle
- CHTH kolejnego rzutu gemcytabina + karboplatyna 9 x
- Luty 2018 kolejna progresja w płucach
- 10.04.2018 pobranie zmiany z płuc celem oceny heterogenności guza (przerzut raka piersi, ER(0), PR(0), HER2=3+)



Przypadek 1 c.d.

- Opinia konsultanta wojewódzkiego: brak innych opcji terapeutycznych poza leczeniem ukierunkowanym anty-HER2 (Kadcyla)
- Wystąpienie o zgodę do MZ na terapię ratunkową
- Kadcyla od 20.07.2018 (9x)
- PD, zmiany wtórne w kościach
- Stan ogólny dobry, czas od diagnozy 6 lat



THM

- HER2+ rak piersi agresywna postać choroby (około 20% pacjentów)
- W ciągu ostatnich 20 lat możliwości dla kobiet z HER2+ rakiem piersi poprawiły się
- U kobiet leczonych innowacyjnymi lekami obserwuje się lepsze wyniki leczenia niż u kobiet chorujących na mniej agresywne podtypy nowotworu piersi



Terapie innowacyjne

- Trastuzumab (1998)
- Lapatynib (2007)
- Pertuzumab (2012)
- T-DM1 (2013)



Poprawa wyników

- Podwójna blokada HER2 (trastuzumab + lapatynib) z inhibitorem aromatazy vs. trastuzumab + IA dla chorych na raka piersi z przerzutami HER2+/HR+
- Pembrolizumab + trastuzumab dla chorych na zaawansowanego, opornego na trastuzumab, PD-L1 dodatniego, HER2+ raka piersi



Wytyczne NCCN 2019

- Preferowany schemat dla HER2 + raka piersi: skojarzenie docetaxelu z trastuzumabem i pertuzumabem
- Brak dostępności do takiego leczenia w Polsce dla wczesnych postaci raka piersi HER2+



HER2+ zaawansowany rak piersi

- Choroba przewlekła
- Kontrola objawów
- Wydłużenie czasu przeżycia
- Opóźnienie progresji
- Poprawa jakości życia



Dziękuję

