



Zastosowanie trastuzumabu w leczeniu raka piersi u pacjentów z nadekspresją receptora HER2

The use of trastuzumab in the breast cancer treatment among patients with HER2 overexpression

Weronika Jaźwiec¹, Grzegorz Jędrozka², Martyna Rychlewska³

¹ Kaliskie Centrum Rehabilitacji Krystalska S.J., ul. Prymasa Stefana Wyszyńskiego 1A, 62-800 Kalisz, tel. +48 728 481 923, e-mail: weronika.jazwiec07@gmail.com

² Zakład Radioterapii III w Kaliszu – Filia Wielkopolskiego Centrum Onkologii, ul. Kaszubska 12, 62-800 Kalisz

³ Centrum Profilaktyki Leczenia i Opieki „Medico” NZOZ Sp. z o.o., ul. Odrodzenia 9, 41-209 Sosnowiec

Wprowadzenie

Nowotwory piersi są najczęstszym problemem onkologicznym wśród mieszkanki krajów wysokocywilizowanych. Nowotwór złośliwy rozwija się z komórek gruczołu piersiowego i stanowi ok. 23% ogólnych zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet. Najczęściej lokalizuje się w zraziku lub w przewodzie mlecznym. W zależności od właściwości molekularnych guza, wyróżniamy podtypy raka piersi, m.in.: rak hormonozależny, rak HER – dodatni i rak potrójnie ujemny. Podstawą dobrania odpowiedniego

leczenia jest określenie podtypu raka. Diagnozowany u ok. 20% pacjentek rak HER2 – dodatni wykazuje nadekspresję lub amplifikację i w rezultacie odpowiada za agresywny przebieg oraz zwiększoną zdolność do przerzutowania. W przypadku potwierdzenia nadekspresji receptorów możliwe jest wdrożenie leczenia celowanego (systemowego), stosowanego w przypadku amplifikacji genu lub stwierdzenia mutacji w jego obrębie. We wczesnym i zaawansowanym stadium raka piersi stosuje się lek trastuzumab – przeciwciało monoklonalne, które jest skuteczne w leczeniu zarówno przerzutów, jak i wznowy nowotworowej.

262

Streszczenie

Nowotwór piersi to najgroźniejszy złośliwy nowotwór występujący wśród kobiet w Polsce. Znajduje się na pierwszym miejscu zachorowań na nowotwory wśród kobiet, a także jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów z powodu nowotworów u kobiet. Pacjentki z inwazyjną postacią raka, u których potwierdzono nadekspresję białka receptorowego HER2, przechodzą wyjątkowo agresywny przebieg choroby. W artykule przedstawiono proces leczenia kobiet przy zastosowaniu przeciwciała monoklonalnego – trastuzumabu, dzięki któremu odnotowano znaczące korzyści w trakcie leczenia prowadzące do degradacji HER2. Należy zaznaczyć, że artykuł nie odzwierciedla w pełni złożoności tematu, ale daje spojrzenie na współczesne zastosowanie przeciwciała monoklonalnego w terapii, co pozwala na całkowitą lub częściową regresję choroby nowotworowej oraz zwiększenie czasu przeżycia pacjentek z nadekspresją receptora HER2.

Abstract

Breast cancer is the most dangerous malignant tumor occurring among women in Poland. It is in the first place of cancer cases and also, is one of the most common causes of cancer deaths among women. Patients with invasive form of cancer in whom the expression of HER2 receptor protein has been confirmed, under go extremely aggressive course of the disease. Therefore this article is a treatment presentation including monoclonal antibody – trastuzumab, thanks to which significant benefits during treatment leading to HER2 degradation have been reported. It should be noted that this article does not fully reflect the complexity of the topic, but gives a look at the contemporary use of monoclonal antibody for therapy, which allows to complete or partially regress the cancer and increase the survival of patients with HER2 over expression.

otrzymano / received:

23.03.2021

poprawiono / corrected:

29.03.2021

zaakceptowano / accepted:

31.03.2021

Słowa kluczowe: nowotwór piersi, HER2, trastuzumab

Key words: breast cancer, HER2, trastuzumab



Rak piersi – epidemiologia, czynniki ryzyka, objawy, leczenie

Nowotwór piersi jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem u kobiet, jeśli chodzi o zachorowalność, i drugą u kobiet, po raku płuca, najczęstszą przyczyną zgonów, które spowodowane są poprzez chorobę nowotworową. Wśród Polek statystycznie już blisko jednej na cztery stawianych rozpoznań onkologicznych jest nowotwór piersi. Co roku odnotowane zostaje 16,5 tysiąca nowych zachorowań na raka piersi. Nowotwór ten najczęściej zostaje rozpoznawany u kobiet w wieku 50-69 lat, jednak nie oznacza to, że jest to choroba dotycząca tylko grupy dojrzałych kobiet. Nowotwór piersi coraz częściej zostaje diagnozowany u młodych kobiet – w wieku 20-49 lat. Na przestrzeni ostatnich 30 lat zachorowalność na raka piersi wzrosła prawie dwukrotnie, co oznacza, że choroba ta staje się nie tylko chorobą kobiet dojrzałych, ale również kobiet młodych, będących w pełni aktywnych w swoim życiu zawodowym, rodzinnym, jak i społecznym [1, 2].

Piersi dorosłej kobiety są zbudowane ze skóry, tkanki podskórnej, mięszu gruczołu piersiowego. Są one zlokalizowane na ścianie przedniej klatki piersiowej, mieszczą się między trzecim a szóstym lub siódmym żebrzem, od strony przyśrodkowej ogranicza je brzeg mostka, a od bocznej – linia pachowa środkowa. Gruczoły piersiowe stanowią kilkanaście segmentów rozchodzących się promieniście od brodawki piersiowej, a każdy z tych segmentów jest złożony z przewodu zakończonych pęcherzykowymi strukturami. Układ zrazików i przewodów otoczony jest tkanką tłuszczową, w której znajdują się naczynia krwionośne, odpowiadające za doprowadzenie krwi i produktów odżywczych, oraz naczynia limfatyczne, odpowiadające za odprowadzenie produktów przemiany materii. Tkanka tłuszczowa otacza i chroni zraziki oraz przewody, tym samym nadając kształt piersi [3, 4].

Szacuje się, że połowa kobiet, u których zostanie zdiagnozowany nowotwór piersi, będzie znajdować się w grupie ryzyka związanej z wiekiem oraz płcią. Niewątpliwie takie czynniki jak: czynniki środowiskowe, pasywny styl życia, wysokotłuszczowa dieta, czynnik reprodukcyjny, hormony – mają potężny wpływ na wzrost ryzyka związanego z rozwojem raka. Co więcej, czynniki osobowościowe – jak gęstość piersi, wiek pierwszej i ostatniej miesiączki, napromienienie piersi, brak potomstwa lub późny wiek urodzenia pierwszego dziecka, doustne zażywanie antykoncepcji hormonalnej, przyjmowanie używek czy dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka piersi oraz obecność łagodnych nowotworów piersi stanowią dodatkowe czynniki ryzyka występowania choroby [5].

Objawy raka piersi zależą od zaawansowania. W okresie początkowego rozwoju może przebiegać bezobjawowo, jednak zaawansowany nowotwór piersi daje widoczne znaki – ich przykładem są – występowanie owrzodzenia skóry, ból odczuwalny przy dotyku brodawki i zmiana jej wyglądu poprzez wciągnięcie, owrzodzenie, wyciek, zmiany skórne wokół brodawki, asymetria piersi, powiększenie węzłów chłonnych pachowych, wyczuwalny guzek w mięszu piersi, widoczny obraz skórki pomarańczy [3].

Walka z nowotworem piersi to przede wszystkim programy skriningowe, wczesne wykrywanie i diagnostyka, ponieważ dopiero w potężeniu działania te dają pozytywne efekty. W skład badań diagnostycznych wykonywanych w celu wykrycia raka piersi wchodzi: badania mammograficzne, również rozszerzone o mammografię 3D z tomosyntezą, badania ultrasonograficzne, rozszerzone o elastografię piersi, rezonans magnetyczny piersi, badania genetyczne czy oznaczenie markerów nowotworowych. Istotną rolę profilaktyki w nowotworze piersi jest regularne wykonywanie samobadania piersi [6].

Do leczenia raka piersi wykorzystuje się promieniowanie jonizujące (radioterapia), leki cytostaticzne hamujące podziały komórek (chemioterapia), hormonoterapię, leczenie polegające na regulacji wydzielania hormonów i ograniczeniu ich wpływu na gruczoł piersiowy oraz zabieg chirurgiczny, który ma na celu ograniczenie ich wpływu na gruczoł piersiowy czy zabieg chirurgiczny, który ma na celu leczenie polegające na wycięciu guza w całości i/lub węzłów chłonnych, i/lub całego gruczołu piersiowego razem z brodawką sutkową i częścią skóry. Leczenie operacyjne stanowi podstawowy element każdego schematu leczenia raka piersi [2].

Rola receptora HER2 w patogenezie raka piersi

Nadmierna ekspresja receptora HER2 w nowotworze piersi stanowi ok. 30% zachorowań. HER2 (ludzki naskórkowy czynnik wzrostu, *human epidermal growth factor*) cechuje się gwałtownym i agresywnym przebiegiem choroby oraz niekorzystnym rokowaniem. Oznaczenie receptorów HER2, estrogenowych i progesteronowych w komórkach nowotworowych jest standardem badań diagnostycznych u chorych na raka piersi. Wyróżnia się trzy główne podtypy raka piersi: rak HER2 – dodatni, rak hormonozależny i rak potrójnie ujemny. Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu HER2 należy do rodziny transbłonowych receptorów naskórkowych czynników wzrostu EGFR (*epidermal growth factor receptor family*). Do rodziny tej zalicza się także pozostałe trzy receptory (HER1, HER3, HER4), strukturalnie wszystkie są do siebie podobne. Zatopione w błonie komórkowej, silnie ze sobą związane dysponują domenami wewnątrz- i zewnątrzkomórkowymi. Domena zewnątrzkomórkowa łączy się z czynnikiem wzrostu – ligandem, a część wewnątrzkomórkowa angażuje się w przekazanie sygnału do wnętrza komórki. Receptor HER2 wykorzystywany jest między innymi do embriogenezy, a także wpływa na zakres ruchliwości komórek oraz ich współzależność [7, 10].

W niektórych przypadkach, aby określić prawdopodobieństwo korzyści terapeutycznych, ocenia się liczbę kopii genu dla HER2. Obecnie obowiązujące zasady oceny raka piersi na podstawie fenotypu w badaniu histopatologicznym i immunohistochemicznym wyróżniły następujące podtypy: luminalny A, luminalny B – HER ujemny, luminalny B – HER dodatni, HER dodatni (nieluminalny), trójujemny (bazalny). Najszybszy



biologicznie rozwój nowotworowy wykazują HER (+), następuje w nich szybszy rozwój komórek, zwiększa się angiogeneza, a zmniejsza apoptoza. Nowotwory HER (+) występują przeważnie u młodych chorych, są trudne do wykrycia we wczesnym stadium wzrostu. W badaniu mammograficznym są niewidoczne, a w mikroskopowej ocenie w komórkach nowotworowych obserwuje się większe jądra komórkowe. W przypadkach HER2 (+) dochodzi częściej do powstawania przerzutów w płucach i w wątrobie. Oceny genu dokonuje się w badaniu patomorfologicznym. W jaki sposób opracowuje się materiał diagnostyczny, ujęto w standardach Polskiego Towarzystwa Patologów – PTP. Pobrany materiał tkankowy musi zostać utrwalony za pomocą 10-procentowej formaliny nie dłużej niż 96 godzin. Następnie zanurzony jest w bloczkach parafinowych. Z powstałego materiału otrzymujemy równej grubości 3-4 mikrometrowe skrawki parafinowe, które poddane są reakcji immunohistochemicznej (IHC) według standardów podanych w protokole zaleceń producenta. W celu określenia ekspresji białka HER2 w badaniach ISH (*in situ hybridization*) oraz badaniach IHC dokonuje patolog. Wyróżniono następującą zasadę oceny ekspresji HER2, w której ujęto: wynik oceny, opis zmian i interpretację.

- HER0/HER1+ wynik ujemny, brak nadekspresji receptora HER2
- HER2+ wynik niejednoznaczny, konieczne są dodatkowe badania genetyczne FISH/CISH (ocena liczby genów HER2 w komórce) w celu potwierdzenia lub wykluczenia HER2 (3+)
- HER3+ wynik dodatni, nadekspresja receptorów HER2, leczenie celowane.

Wykonanie powyższych procedur jest bardzo istotne do jednoznacznego i ostatecznego określenia wyników HER2 – dodatni lub HER2 – ujemny. Niekiedy patolog wykonuje tzw. próbę zaślepioną – jest to ponowna ocena badań IHC lub ISH z tego samego lub nowego materiału [8, 9, 11, 12].

Dzięki fluoroscencyjnej hybrydyzacji In Situ FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*), badamy umiejscowienie poszczególnych genów w obrębie chromosomu, co pozwala na wykrycie obcego materiału genetycznego, addycji chromosomowych czy identyfikację chromosomów płci. Oznaczenie ekspresji genu HER2 metodą FISA przeprowadza się poprzez poddanie materiału tkanki nowotworowej działaniu sond molekularnych połączonych z sekwencjami DNA, pozwalając na określenie położenia sondy w obrębie chromosomu. Jest to istotne dla poznania profilu molekularnego danego typu nowotworu. Inną znaną metodą jest Hybrydyzacja Chromogenna In Situ CISH (*Chromogenie in situ hybridization*) [13].

Trastuzumab – przeciwciało monoklonalne w terapii raka piersi

Przeciwciała monoklonalne (mAbs) są immunoglobulinami, które posiadają zdolność swoistego łączenia się z antygenem, a celem ich działania jest modyfikacja reakcji immunologicznych. Skutkiem tego oddziaływania jest doprowadzenie do

immunosupresji poprzez zahamowanie aktywności białek. Przeciwciała wykorzystywane w leczeniu należą do immunoglobulin G (IgG) – glikoprotein zbudowanych z łańcuchów lekkich i ciężkich, posiadających części stałe i zmienne. mAbs otrzymuje się poprzez aktywację limfocyty B przez antygen i produkowanie klonów komórek wytwarzających konkretny typ przeciwciał monoklonalnych. Wytworzenie przeciwciał monoklonalnych polega na fuzji limfocytów i komórek plazmatycznych pochodzących od wcześniej immunizowanej myszy z komórkami szpiczaka mnogiego. Powstała w ten sposób hybryda charakteryzuje się „nieśmiertelnością” i posiada zdolność produkcji homogennych przeciwciał [14-16].

Ze względu na rolę, jaką pełni receptor HER2 w patogenezie raka piersi, w terapii wykorzystuje się trastuzumab. Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko pozakomórkowej domenie receptora HER2. Jego działanie polega na zahamowaniu przekazywanych do jądra komórkowego sygnałów poprzez związanie się z zewnątrzkomórkowym fragmentem receptora. Skutkiem tego połączenia jest internalizacja oraz degradacja receptora HER2, stymulacja mechanizmu ADCC (*Dependent Cellular Cytotoxicity*) oraz układu dopełniacza. Połączenie trastuzumabu z receptorem HER2 wstrzymuje dimeryzację, co powoduje zatrzymanie komórek w fazie G1 cyklu komórkowego [15, 17-20].


Trastuzumab jest wykorzystywany w monoterapii oraz chemioterapii skojarzonej (w połączeniu z paklitakselem, docetakselem, inhibitorem aromatazy, taksanem, winorelbina czy solami platyny) w leczeniu przerzutowego raka piersi z nadekspresją receptora HER2. Wykorzystanie trastuzumabu w monoterapii jest skuteczne zarówno w leczeniu przerzutów raka piersi, jak i wznowy. Monoterapia z zastosowaniem Herceptinu spowodowała całkowitą remisję choroby u 4% chorych, natomiast u 11% odnotowano remisję częściową. W połączeniu z paklitakselem średni czas przeżycia do progresji choroby wynosił 7,1 miesiąca (w monoterapii paklitakselem czas ten wynosił 3 miesiące). Większe korzyści terapeutyczne odnotowano przy zastosowaniu trastuzumabu w połączeniu z docetakselem. Wykazano, że częściową remisję odnotowano u 45% pacjentów. Po zastosowaniu trastuzumabu w połączeniu z winorelbina zaobserwowano, że remisja częściowa wynosi 84%. U pacjentek leczonych antracykliną z trastuzumabem zarejestrowano występowanie zastoinowej niewydolności serca. U 27% pacjentów, którzy otrzymali trastuzumab w połączeniu z doksorubicyną lub cyklofosfamidem rozwinęła się niewydolność serca, u 16% przewlekła niewydolność serca, a u jednej doszło do śmiertelnej niewydolności mięśnia sercowego. Antracyklinami o potencjalnie zmniejszonej kardiotoksyczności wykorzystywanymi w terapii z trastuzumabem są epirubicyna lub lizosomalna doksorubicyna. Po podaniu liposomalnego preparatu doksorubicyny TLC D-99 odnotowano odpowiedź u 8 z 14 pacjentów. Trastuzumab wykorzystywany w leczeniu uzupełniającym stosuje się po zakończeniu chemioterapii antracyklinami i taksoidem. Po 10 latach odsetek chorych, u których nie stwierdzono znamion choroby po terapii mAbs



anty-HER2 wynosił 73,7%. Również w leczeniu przedoperacyjnym zastosowanie trastuzumabu przynosi korzyści terapeutyczne [18-20, 22-24].

Leczenie Herceptinem jest dobrze znoszone przez pacjentów. Stosunkowo rzadko odnotowuje się objawy, takie jak duszności, nudności, dreszcze czy ból. Reakcje anafilaktyczne oraz zgony stanowią 0,25% powikłań. W czasie trwania leczenia trastuzumabem czynnikami ryzyka kardiotoxyczności mogą być: wady zastawek serca, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze czy istniejące już wcześniej wady lewej komory serca [22].

Podsumowanie

Rak piersi znajduje się na drugim miejscu wśród przyczyn zgonów u kobiet. Za wyjątkowo agresywny przebieg choroby odpowiada nadekspresja receptora HER2. W leczeniu pacjentek z nadekspresją tego receptora wykorzystywane jest przeciwciało monoklonalne – trastuzumab. Odnotowano znaczące korzyści terapeutyczne związane z wykorzystaniem tego przeciwciała zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. Dzięki właściwościom trastuzumabu (m.in. łączeniu z zewnątrzkomórkowym fragmentem receptora) możemy doprowadzić do degradacji HER2. Włączenie tego przeciwciała do terapii powoduje całkowitą lub częściową regresję choroby nowotworowej oraz zwiększa czas przeżycia pacjentek. Z przeprowadzonych badań wynika, że korzyści z zastosowania Herceptinu w leczeniu raka piersi znacznie przewyższają skutki uboczne w postaci niewydolności mięśnia sercowego, co spowodowało, że trastuzumab został włączony do leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z tym rodzajem raka. 

Piśmiennictwo

1. A. Jemal, R. Siegel, E. Ward et al.: *Cancer statistics*, Cancer J Clin., 56, 2006.
2. A. Smaga, M. Mikułowska, A. Komorowska, B. Falkiewicz, J. Gryglewicz: *Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja*, Sequence, 2014.
3. W.T. Olszewski: *Rak piersi – informacje dla kobiet*, [w:] M. Pawlicki (red.): *Rak piersi - nowe nadzieje i możliwości leczenia*, Bielsko-Biała, 2011.
4. A. Bartczak, M. Dziedziczak-Buczyńska: *Wybrane zagadnie z epidemiologii, anatomii i terapii raka piersi*, Journal of Public Health, Nursing and Medical Resuce, 2, 2012.
5. S. Cabot, M. Jasinska: *Jak zapobiegać rakowi piersi*, Warszawa, 2012.
6. K. Spachowska: *Profilaktyczna opieka w nowotworach piersi*, Mag. Pielęg. Położ., 1(2), 2016.
7. D. Slamon, G. Clark, S. Wong et al.: *Human Breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification on the HER2/neu oncogene*, Science, 235, 1987, 177-182.
8. A. Marszałek, M. Krzakowski: *Recomendations for evaluation of predictive marker HER2 in patients with invasive Breast cancer*, OncolClinPract, 14, 2018.
9. K. Lacky: *Lessons from the drug Discovery of lapatinib, a dual tyrosine kinase inhibitor*, Curr. Top. Med. Chem., 355, 2006, 2733-2743.
10. S.E. Jackson, J.D. Chchester: *Personalised cancer medicine*, Int. J. Cancer, 137, 2015, 262-266.
11. S. Taucher, M. Rudas, R.M. Mader, M. Gnant, P. Dubsy, T. Bachleitner, S. Roka, F. Fitzal, D. Kandioler, E. Sporn, J. Friedl, M. Mittlböck, R. Jakesz: *Do we need HER2/ neu testing for All patients with primary Breast carcinoma?*, Cancer, 98, 2003, 2547-2553.
12. L. Skuza, R. Słomińska-Walkowiak, E. Filip, M. Achrem, A. Kalinka: *Wybrane metody biologii i cytogenetyki molekularnej*, Wydawnictwo Uniwersytetu Szczecińskiego, Szczecin 2008.
13. B. Powroźniak, P. Kubowicz, E. Pękala: *Przeciwciała monoklonalne w terapii celowanej*, Postępy Hig Med. Dosw., 66, 2012, 663-673.
14. A. Borek: *Terapie przeciwnowotworowe w oparciu o przeciwciała monoklonalne oraz koniugaty przeciwciał z cytostatykami*, [w:] M. Kuczera (red.), K. Piech: *Zagadnienia aktualnie poruszane przez młodych naukowców 2*, CREATIVETIME Kraków, 2015, 23-26.
15. Z. Gliński, A. Żmuda: *Przeciwciała monoklonalne nową grupą leków biologicznych*, Życie Weterynaryjne, 94(2), 2019, 117-125.
16. G.D.L. Philips, G. Li, D.L. Dugger, L.M. Crocker, K.L. Parsons, E. Mai, W.A. Blattler, J.M. Lambert, R.V.J. Chari, R.J. Lutz, W.L.T. Wong, F.S. Jacobson, H. Koeppen, R.H. Schwall, S.R. Kenkarte-Mitra, S.D. Spencer, M.X. Sliwkowski: *Targeting HER2 – Positive Breast Cancer with Trastuzumab – DM1, an Antibody – Cytotoxic Drug Conjugate*, Cancer Res., 68(22), 2008, 9280-9291.
17. A.H. Boekhout, J.H. Beijnen, J.H.M. Schellens: *Trastuzumab*, The Oncologist, 16, 2011, 800-810.
18. J.J. Gemmete, S.K. Mukherji: *Trastuzumab (Herceptin)*, AJNR Am J Neuroradiol., 32, 2011, 1373-1374.
19. G. Charliński, P. Boguradzki: *Zastosowanie trastuzumabu w leczeniu guzów litych*, Współczesna Onkologia, 7(1), 2003, 39-44.
20. G.N. Hortobagyi: *Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer*, The New England Journal of Medicine, 353(16), 2005, 1734-1736.
21. A.L. Zygułska, K. Krzemieniecki: *Długoletnie leczenie trastuzumabem chorej na raka piersi z przerzutami do skóry – opis przypadku*, Onkol. Prak. Klin., 6(3), 2010, 113-115.
22. M. Harries, I. Smith: *The development and clinical use of trastuzumab (Herceptin)*, Endocrine – Related Cancer, 9, 2002, 75-85.
23. J. Hysing, E. Wist: *Cardiotoxic effects of trastuzumab*, Tidsskr Nor Legeforen, 131(22), 2011, 2239-2241.
24. K. Pogoda, A. Niwińska: *Trastuzumab podawany podskórnie – najnowsze doniesienia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia chorych na HER2 – dodatniego raka piersi*, Onkologia w Praktyce Klinicznej, 11(2), 2015, 93-99.