

# Sistemsko zdravljenje razsejanega raka dojk

Mag. Erika Matos, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

---

## Povzetek

Razsejani rak dojk je neozdravljiva bolezen, ki ima kljub številnim novim spoznanjem in novim oblikam zdravljenja še vedno slabo prognozo. Ob ustreznem zdravljenju pa nekatere bolnice lahko dosežejo dolgotrajno remisijo bolezni, dobro kakovost življenja in večletno preživetje. Uspešnost zdravljenja je večja pri tistih bolnicah, ki imajo možnost tarčnega zdravljenja, to so bolnice s hormonsko odvisnim in/ali HER2-pozitivnim rakom dojk, medtem ko je izid zdravljenja večine bolnic z razsejanim, trojno negativnim rakom dojk slab. Potekajo raziskave novih načinov zdravljenja. Zavedanje, da je bolezen neozdravljiva, za bolnice in njihove svojce predstavlja veliko psihično breme in stigmo.

## Uvod

V nasprotju z zgodnjim rakom dojk (RD) je razsejani RD neozdravljiva bolezen. Preživetje teh bolnic je kljub številnim novim spoznanjem in novim oblikam zdravljenja še vedno zelo slabo in se v zadnjih desetih letih ni pomembno podaljšalo. Le približno ena četrtnina jih živi pet let od postavitve diagnoze, približno 5 % jih ima možnost dolgotrajnega preživetja. Bolnice, ki imajo že ob postavitvi diagnoze prisotne zasevke, imajo v primerjavi s tistimi, pri katerih do razsoja pride kasneje, nekoliko boljše preživetje, čeprav še vedno slabo. Odstotek bolnic s primarno razsejanim RD je nižji v bolj razvitih deželah in višji v deželah v razvoju. V Sloveniji je po podatkih Registra raka Republike Slovenije v zadnjih desetih letih število stabilno, okrog 90 bolnic letno, kar predstavlja slabih 10 % vseh bolnic z novo odkritim invazivnim RD.

Glede na navedeno je zelo pomembna odkrita komunikacija med zdravnikom in bolnico ter njenimi svojci, ki jim je treba že na začetku jasno povedati, da je bolezen neozdravljiva. Ti pogovori so pogosto za bolnico, svojce in tudi za

zdravnika psihično naporni. Mnogi zdravniki in zdravstveni delavci se zato temu izogibajo z izgovorom, da takšna dejstva za bolnico predstavlja preveliko psihično breme, kar je velika napaka.

## **Priporočila za zdravljenje razsejanega RD**

Bolnice z razsejanim RD potrebujejo od vsega začetka multidisciplinarno obravnavo, ki mora biti v skladu s smernicami in mora hkrati upoštevati tudi želje bolnice. Razsejan RD je heterogena skupina bolezni, ki ima različen potek, prognozo in način zdravljenja. Zdravljenje je praviloma bolj učinkovito, če je usmerjeno, to je, če deluje na določeno tarčo v/na tumorski celici. Glede na to priporočila lahko razdelimo v tri skupine: zdravljenje luminalnega RD, zdravljenje trojno negativnega RD (TNRD) in zdravljenje HER2-pozitivnega RD.

### *Zdravljenje luminalnega RD (pozitivni hormonski receptorji in negativen HER2)*

Standardno zdravljenje razsejanega, hormonsko odvisnega RD je HT. To velja tudi za bolnice z zasevki v visceralnih organih. Izjema so bolnice v »visceralni krizi«, to so bolnice z velikim bremenom bolezni v visceralnih organih, pri katerih je potreben hiter odgovor na zdravljenje. Zdravljenje s HT se nekoliko razlikuje glede na to, ali je bolnica pred- ali postmenopavzna.

### *Zdravljenje postmenopavznih bolnic*

Za zdravljenje prvega razsoja ali primarno razsejane bolezni so priporočene različne možnosti, ki so glede učinkovitosti in podprtosti z dokazi enakovredne: tamoksifen, zaviralci aromataze 3. generacije (sterodni: anastrozol, letrozol in nesteroidni: eksemestan) ali fulvestrant. Izbira je odvisna od tega, katero zdravilo je bilo predpisano v okviru dopolnilnega zdravljenja in kakšen je bil interval od uvedbe oz. zaključka dopolnilnega zdravljenja do razsoja. Zaenkrat nimamo na voljo rezultatov raziskav, ki bi kazali na prednost katerega od naštetih zdravil. Prav tako ostaja povsem nedorečen optimalen vrstni red za naslednje linije zdravljenja. Zlasti za kasnejše linije zdravljenja, ko je pogosto splošno stanje zmogljivosti bolnic slabše, je smiselno zdravljenje z megestrol acetatom. Bolnice ga večinoma dobro prenašajo, povrne jim apetit in s tem posredno tudi boljše počutje. Praviloma je vsaka naslednja linija zdravljenja učinkovita krajši čas. Po odpovedi prve linije HT bolnica dobi drugo linijo in nato tretjo itd.

Tudi za te bolnice je standardno zdravljenje HT (izjema so bolnice v visceralni krizi), ki je bodisi tamoksifen ali zaviralec aromataze. Slednjega moramo obvezno kombinirati z agonisti LH-RH (npr. goserelin), s katerimi zavremo hormonsko aktivnost jajčnikov (z zdravili povzročena menopavza ali supresija jajčnikov). Enak učinek ima tudi kirurška odstranitev jajčnikov. Če bi ženski, ki ima še funkcionalno aktivne jajčnike, predpisali zaviralec aromataze v monoterapiji, bi s tem izzvali povečano tvorbo gonadotropinov, posledično povečano tvorbo estrogenov in s tem dosegli ravno obratno od namena HT. Zato je za predmenopavzne bolnice zdravljenje z zaviralci aromataze v monoterapiji ne le neučinkovito, ampak celo škodljivo. Enako kot pri postmenopavznih bolnicah izbira HT za zdravljenje prvega razsoja temelji na vrsti HT, ki jo je bolnica prejela v sklopu dopolnilnega zdravljenja, in časa, ki je minil od uvedbe oz. zaključka dopolnilne HT, le da je zaviralec aromataze treba obvezno kombinirati z agonistom LH-RH ali pred tem kirurško odstraniti jajčnike. Podatkov o uporabi fulvestranta pri predmenopavznih bolnicah je malo. Svetuje se predpisovanje v kombinaciji z agonisti LH-RH oz. po odstranitvi jajčnikov.

Velika težava hormonsko odvisnih RD je rezistenca na HT. Ta je lahko primarna ali pa izhodiščno hormonsko odvisni RD postanejo kasneje hormonsko neodvisni (sekundarna rezistenca). Možna razlaga za ta pojav je aktivacija vzporednih signalnih pot, ki so neodvisne od aktivnosti ER. Ena od takšnih signalnih poti naj bi potekala preko mTOR in v takšnih celicah naj bi zaviralci mTOR (npr. everolimus) obnovili občutljivost tumorskih celic za HT. Kombinirano zdravljenje z everolimusom in zaviralcem aromataze (eksemestanom) je danes možen način zdravljenja bolnic s hormonsko odvisnim razsejanim RD po napredovanju bolezni ob nesteroidnem zaviralcu aromataze. Vendar strokovnjaki opozarjajo na previdnost, saj je kombinacija pomembno bolj toksična, zlasti za starejše, poleg tega dodatek everolimusa prinese le izboljšanje časa do napredovanja bolezni (PFS), ne tudi izboljšanja celotnega preživetja (OS).

Izhodiščno hormonsko odvisne tumorske celice postopoma postajajo vse manj občutljive na HT. Ko izčrpamo vse možnosti HT, te bolnice zdravimo enako kot bolnice s TNRD, to je s KT, čeprav je odziv pogosto slab.

## Zdravljenje TNRD

Edina standardna možnost zdravljenja bolnic z razsejanim TNRD je zaenkrat zdravljenje s KT. Za prvo linijo je priporočeno zdravljenje z antraciklini. Če je bolnica antracikline že dobila v okviru dopolnilnega zdravljenja, so za naslednjo linijo priporočeni taksani in ob nadaljnjih napredovanjih zaporedno eden od naštetih citostatikov: kapecitabin, gemcitabin, vinorelbin, eribulin, liposomalni doksorubicin, kombinacija CMF in drugi. Optimalen vrstni red ni poznan in je odvisen od številnih dejavnikov, ki jih je treba upoštevati pri izbiri: stanje zmogljivosti bolnice, spremljajoče bolezni, odziv in prenašanje predhodnega zdravljenja, obseg maligne bolezni, značilnost maligne bolezni (prisotnost mutacije BRCA), dostopnost do zdravljenja v okviru kliničnih raziskav, dostopnost do zdravljenja glede na oddaljenost od bivališča ter želja bolnice (terapija per os, alopecija...). Navedeni dejavniki so dinamični, zato je tudi izbira optimalnega zdravljenja dinamičen proces. Zdravljenje praviloma poteka do napredovanja bolezni oz. do pojava neželenih učinkov, ki omejujejo nadaljnje zdravljenje.

Ko govorimo o TNRD, je treba poudariti, da je to heterogena skupina bolezni. Pri odločitvi o zdravljenju je glede na današnje poznavanje te podvrste RD pomembno, ali gre za bolezen, ki je povezana z mutacijo BRCA. Raziskave so pokazale, da so ti raki bolj občutljivi na zdravljenje s KT na osnovi platine (npr. karboplatin, cisplatin).

Za bolnice, ki so prejele že več linij KT, in za tiste v slabšem splošnem stanju zmogljivosti je primerna metronomična KT. To je neprekinjeno zdravljenje z nizkimi odmerki KT. Največ je podatkov o učinkovitosti kombinacije metotreksata in ciklofosfamida. Raziskave potekajo tudi za druge kombinacije oziroma citostatike (vinorelbin, kapecitabin).

## Zdravljenje HER2-pozitivnega RD

Prihod zdravil anti-HER2 je močno spremenil naravni potek HER2-pozitivnega RD. Nekoč hitro napredujoča in agresivna bolezen je danes postala obvladljiva in bolnice z razsejanim HER2-pozitivnim RD danes lahko živijo vrsto let.

Trenutno standardno zdravljenje bolnic z razsejanim HER2-pozitivnim RD, ki predhodno še niso bile zdravljene z zdravili anti-HER2 (primarno razsejana bolezen ali prvi razsoj bolezni brez predhodnega zdravljenja anti-HER2), je kombinacija dveh zdravil anti-HER2 (pertuzumaba in trastuzumaba) in ke-

moterapije (KT) na osnovi taksanov (paklitaksel, doceteksel, nab-paklitaksel). Za bolnice s **t. i. trojno pozitivnim RD** (pozitivni estrogenski (ER) in progesteronski (PR) receptorji in pozitiven HER2) je za prvi red zdravljenja razsejana bolezn primerna kombinacija zdravila anti-HER2 in KT, po zaključenem zdravljenju s KT pa je smiselno nadaljevati s kombinacijo zdravila anti-HER2 in HT. Za izbrane bolnice (starejše in asimptomatske bolnice z majhnim bremenom bolezni) je lahko ustrezna izbira tudi samo kombinacija zdravila anti-HER2 (trastuzumab ali lapatinib) in HT (brez predhodne KT).

V naslednji liniji sistemskega zdravljenja je priporočen trastuzumab-emptanzin (ki je kombinacija citostatika in trastuzumaba; citostatik se sprosti v tumorski celici, ki prekomerno izraža HER2). Če trastuzumab-emptanzin ni dosegljiv, je priporočena kombinacija lapatiniba in kapecitabina.

Podatkov o optimalnem zdravljenju v nadaljnjih redih je malo. Priporočeno je nadaljevanje zdravljenja z zdravili anti-HER2 v kombinaciji z različnimi citostatiki: taksani (če niso bili predpisani že predhodno), navelbinom, kapecitabinom, cisplatinom. Ena od možnosti je tudi kombinacija samo dveh zdravil anti-HER2 brez KT (trastuzumab in lapatinib), ki je pri predhodno obsežno zdravljenih bolnicah celo izboljšala OS.

Čas trajanja zdravljenja z anti-HER2 zdravili ni dorečen. Priporočeno je zdravljenje do napredovanja bolezni, nato menjava KT oz. HT in nadaljevanje z enakim ali drugim zdravilom anti-HER2. Za bolnice, pri katerih je dosežena popolna remisija bolezni in ta traja več let, nekateri menijo, da je ena od možnosti tudi prekinitev zdravljenja, vendar le ob predpogoju, da je anti-HER2 zdravljenje možno ponovno uvesti ob ponovitvi bolezni. Pred tako odločitvijo je potreben izčrpen pogovor z bolnico, ki jo je treba seznaniti s pomanjkljivimi dokazi o varnosti takšnega ukrepa.

## **Dodatne dileme pri bolnicah z razsejanim RD**

### *Zasevki v možganih, centralnem živčnem sistemu (CŽS)*

Zasevki v CŽS so velika težava zlasti pri določenih podtipih raka: TNRD in HER2-pozitiven RD. Če ima bolnica solitaren zasevek ali oligometastatsko bolezen v CŽS, je smiselno lokalno zdravljenje: klasična operativna odstranitev zasevka ali stereotaktično obsevanje, čemur sledi obsevanje cele glave. Za bolnice s HER2-pozitivnim RD velja, da se sistemskega zdravljenje ne spreminja, če napredovanja bolezni drugje, to je zunaj CŽS, nismo potrdili. Če je CŽS prvo mesto razsoja, pa je potrebna ponovna uvedba trastuzumaba ob predhodnem/

sočasnem lokalnem zdravljenju. Takšen pristop je pokazal izboljšanje OS. Uporaba bisfosfonatov ali denosumaba («bone modifying agents») Pri bolnicah z obsežnimi skeletnimi zasevki je poleg specifičnega onkološkega zdravljenja svetovana uporaba zdravil za kostno zdravje (bisfosfonati ali denosumab). Če ni kontraindikacij, je dodatno priporočen tudi vitamin D in kalcij. Nimamo odgovora na vprašanje, kateri bisfosfonat je boljši in ali je boljša izbira bisfosfonat (npr. zolendronska kislina, ibandronat...) ali denosumab. Infuzije zolendronske kisline na tri mesece se niso pokazale za slabše v primerjavi z mesečnimi. Denosumab enkrat mesečno naj bi bil nekoliko bolj učinkovitost in zaradi podkožnega vnosa lažje prenosljiv. Optimalen čas trajanja zdravljenja zaenkrat ni znan, vendar daljše trajanje pomeni več zapletov (eden najtežjih je osteonekroza čeljusti).

## Zaključek

Razsejani RD je neozdravljiva bolezen, vendar ob ustreznem zdravljenju nekatere bolnice lahko dosežejo dolgotrajno remisijo bolezni. Uspešnost zdravljenja je večja pri tistih bolnicah, ki imajo možnost tarčnega zdravljenja, to so bolnice s hormonsko odvisnim in/ali HER2- pozitivnim RD. Kljub temu zavedanje, da je bolezen neozdravljiva, za bolnice in njihove svojce predstavlja veliko psihično breme in stigmo.

## Priporočena literatura

1. Cardoso F et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast* 2012; 21:242-52.
2. Cardoso F et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast* 2014; 23:489-502.
3. Puglisi F et al. Current challenges in HER2-positive breast cancer. *Critical reviews in Oncology/Hematology* 2016; 98:211-21.
4. Franco L et al. Current medical treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *World J Biol Chem* 2015; 6: 231-239.
5. Munzone E et al. Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12:631-44.