

Poradnik leczenia potrójnie ujemnego raka piersi nowe metody leczenia

Poradnik przygotowała

Dr hab. n. med. Elżbieta Senkus-Konefka



Wstęp	3
Potrójnie ujemny rak piersi - charakterystyka ogólna	7
Diagnostyka potrójnie ujemnego raka piersi	9
Leczenie raka potrójnie ujemnego	11
Leczenie wczesnego raka potrójnie ujemnego	12
Chemioterapia	13
Immunoterapia	15
Inhibitory PARP	16
Leczenie zaawansowanego raka potrójnie ujemnego	17
Chemioterapia	17
Immunoterapia	18
Inhibitory PARP	19
Leczenie nawrotu raka potrójnie ujemnego	20
Koniugaty przeciwciał monoklonalnych i cytostatyków	20
Pozostałe metody	21
Gdzie szukać ogólnych informacji na temat raka piersi?	23

Niniejszy poradnik kierujemy w ręce kobiet, które chorują na potrójnie ujemnego raka piersi oraz ich bliskich. Jest to choroba poważna i uznaliśmy, że pacjentki z tym typem nowotworu wymagają szczególnego zaopiekowania. Obecnie dokonuje się dużo pozytywnych zmian związanych z leczeniem tego typu nowotworu. Uważamy, że warto abyś o nich wiedziała. Dlatego stworzyliśmy poradnik, w którym zamieściliśmy sprawdzone informacje o diagnostyce i leczeniu raka trójujemnego piersi, przedstawione w jasny i zrozumiały sposób. Cieszymy się, że możemy przekazać go w Twoje ręce.

Działalność naszego stowarzyszenia zaczęliśmy od wspierania pacjentek z rakiem piersi, dziś pragniemy wspierać wszystkie pacjentki i pacjentów onkologicznych i zapewnić dostęp im do rzetelnej, sprawdzonej i aktualnej wiedzy na temat leczenia. W tym celu stworzyliśmy portal internetowy www.centrumkryzysowe.org.pl, gdzie można znaleźć wszystkie niezbędne informacje na temat diagnostyki i leczenia raka piersi, a także innych nowotworów.

Wracając do naszego poradnika - mamy nadzieję, że poprowadzi Cię krok po kroku przez ścieżkę diagnostyki i leczenia potrójnie ujemnego raka piersi, abyście Ty oraz Twoi bliscy mogli poczuć się bezpieczniej i zadbać o to, by terapia przebiegała jak najskuteczniej. Pamiętaj, wiedza jest dla Ciebie ogromnym wsparciem - im bardziej świadoma jesteś, tym lepiej możesz o siebie zadbać.

Elżbieta Kozik,
prezeska Stowarzyszenia
Polskie Amazonki Ruch Społeczny



Poradnik leczenia potrójnie ujemnego raka piersi nowe metody leczenia



Poradnik przygotowała

Dr hab. n. med. Elżbieta Senkus-Konefka

Potrójnie ujemny rak piersi charakterystyka ogólna



Rak potrójnie ujemny jest najrzadszym typem raka piersi. Określa go brak ekspresji receptora estrogenowego i progesteronowego, oraz brak nadekspresji lub amplifikacji HER2.

Oznacza to, że nowotwór ten nie posiada żadnych cech, które są dla niego specyficzne i jest zdefiniowany przez brak właściwości, które określają inne typy raka piersi, takie jak rak hormonozależny czy rak HER2-dodatni. Znaczy to również, że rak potrójnie ujemny, to nie jeden nowotwór, a cała grupa nowotworów pozbawionych receptorów hormonalnych i nadekspresji HER2. Mogą się one charakteryzować różną biologią i różnym przebiegiem klinicznym. W praktyce oznacza to również, że nowotwory te są pozbawione celów molekularnych (czyli specyficznych punktów uchwytu), które umożliwiają zastosowanie leczenia celowanego, takiego jak np. hormonoterapia lub leczenie anty-HER2. Ponieważ większość z tych nowotworów charakteryzuje się agresywnym przebiegiem klinicznym, podstawą ich leczenia pozostaje chemioterapia. W ostatnich latach pojawiły się jednak dodatkowe opcje leczenia także dla tego typu nowotworu.

Diagnostyka potrójnie ujemnego raka piersi



Ponieważ większość raków potrójnie ujemnych to nowotwory o agresywnym przebiegu i wysokim ryzyku przerzutów odległych, w momencie rozpoznania zwykle konieczne jest wykonanie badań, które wykluczą obecność rozsiewu choroby. Może to być:



tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy,



rentgen klatki piersiowej i badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej,



w wielu przypadkach wykonuje się również scyntygrafię kości (badanie, które pozwala zdiagnozować ewentualne przerzuty do kości).

Dodatkowo, ponieważ raki potrójnie ujemne częściej niż inne typy raka piersi są związane z obecnością mutacji genu *BRCA1*, zwykle zlecane są również badania genetyczne. Ich wynik może mieć wpływ na decyzję odnośnie rozległości zabiegu operacyjnego w obrębie piersi oraz na ewentualne zastosowanie leczenia celowanego lekami z grupy inhibitorów PARP. Stwierdzenie obecności germinalnej (dziedzicznej) mutacji *BRCA* może też oznaczać podwyższone ryzyko nowotworów u członków rodziny – szczegółowe poradnictwo w tym zakresie jest prowadzone przez poradnie genetyczne.

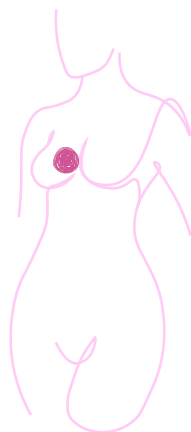
Leczenie raka potrójnie ujemnego



LECZENIE WCZESNEGO RAKA POTRÓJNIE UJEMNEGO

Jak w przypadku każdego wczesnego, czyli operacyjnego raka piersi, zabieg operacyjny jest niezbędnym elementem leczenia. Podobnie jak w innych typach raka piersi, w zależności od wskazań stosowana jest również radioterapia. Zasady leczenia miejscowego, czyli chirurgii i radioterapii, nie różnią się od stosowanych w innych podtypach raka piersi.

W przypadku raków potrójnie ujemnych, ze względu na ich dużą wrażliwość na chemioterapię, leczenie rozpoczyna się zwykle od leczenia systemowego. Pozwala to na zmniejszenie wielkości nowotworu, co może umożliwić mniej rozległy zabieg operacyjny w obrębie piersi (np. leczenie oszczędzające zamiast amputacji piersi) lub pachy (biopsja węzła wartownika zamiast usunięcia wszystkich pachowych węzłów chłonnych). Ponadto zastosowanie chemioterapii w okresie przedoperacyjnym umożliwia ocenę jej skuteczności, co ma bardzo duże znaczenie rokownicze oraz umożliwia podjęcie decyzji o ewentualnym dodatkowym leczeniu (tzw. post-neoadjuwantowym).



Brak celów molekularnych dla leczenia celowanego, takich jak receptor estrogenowy czy HER2, do niedawna oznaczał, że jedyną opcją leczenia w przypadku raków potrójnie ujemnych była chemioterapia. Sytuacja ta uległa zmianie w ostatnich latach dzięki pojawieniu się możliwości zastosowania immunoterapii i leczenia inhibitorami PARP (w przypadku obecności mutacji *BRCA1* lub *BRCA2*).

Chemioterapia



Podobnie jak w innych podtypach raka piersi, chemioterapia opiera się na zastosowaniu schematów zawierających antracykliny (antybiotyki o działaniu przeciwnowotworowym, tzw. „czerwona chemia”) i taksany (grupa cytostatyków do której należą m.in. paklitaksel i docetaksel). Leczenie takie jest podawane w postaci wlewów dożylnych, co 1-3 tygodnie i zwykle trwa łącznie 5-6 miesięcy.

W ostatnich latach poszerzyła się wiedza na temat optymalnego zastosowania chemioterapii. W pierwszej kolejności zaczęto stosować tak zwane schematy „*dose-dense*”, w których standardowa chemioterapia podawana jest w mniejszych odstępach czasowych, to znaczy co 2 zamiast co 3 tygodnie. Powoduje to, że guz nowotworowy ma mniej czasu na naprawę, co przekłada się na większą skuteczność leczenia.

Aby takie stosowanie chemioterapii było możliwe, konieczne jest użycie tzw. czynników wzrostu granulocytów (leki zawierające rekombinowaną postać ludzkiego G-CSF, naturalnego czynnika wzrostu granulocytów). Jednak ogólnie, mimo skrócenia całkowitego czasu leczenia, nie wiąże się ono z gorszą tolerancją, ani większym ryzykiem powikłań.

Innym ważnym osiągnięciem chemioterapii raka potrójnie ujemnego jest zastosowanie pochodnych platyny: cisplatyny lub karboplatyny. Oba te leki, uważane do niedawna za mało aktywne w raku piersi, wykazują się szczególną aktywnością w przypadku raków potrójnie ujemnych. Ze względu na mniejszą toksyczność w przypadku raka piersi najczęściej stosowana jest karboplatyna. Dodanie jej do standardowej chemioterapii pozwala na zwiększenie liczby przypadków, kiedy nowotwór całkowicie znika (określanej jako całkowita remisja patologiczna), a także na zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby. Karboplatyna jest zwykle stosowana w połączeniu z taksanami (paklitaksel lub docetaksel). Dołączenie pochodnych platyny do chemioterapii wiąże się niestety ze zwiększeniem jej toksyczności. Nie ma również dowodów, aby we wczesnym raku piersi pochodne platyny były bardziej skuteczne u nosicieli mutacji *BRCA*, w porównaniu z ogółem raków potrójnie ujemnych.



U chorych, u których po przedoperacyjnej chemioterapii nie doszło do całkowitej remisji patologicznej, ryzyko nawrotu raka jest zdecydowanie wyższe, niż kiedy nowotwór całkowicie zniknie.

Z tego powodu, w przypadku braku całkowitej remisji patologicznej, stosuje się jeszcze dodatkowo leczenie kapecytabiną, która jest formą chemioterapii stosowaną doustnie. Leczenie takie trwa zwykle 5-6 miesięcy.

Immunoterapia



W ostatnich latach wykazano też, że wyniki leczenia wczesnego raka potrójnie ujemnego można poprawić dzięki połączeniu chemioterapii z immunoterapią. Powoduje ona pobudzenie własnych mechanizmów obronnych do walki z nowotworem. **Zastosowanie leku o nazwie pembrolizumab pozwala na zwiększenie częstości całkowitych remisji patologicznych i zmniejszenie ryzyka nawrotu raka. Jest on stosowany łącznie z chemioterapią przedoperacyjną, a następnie przez około 6 miesięcy w okresie pooperacyjnym.** Immunoterapia jest zazwyczaj dobrze tolerowana, jednak w przeciwieństwie do chemioterapii, jej działania uboczne są całkowicie nieprzewidywalne. Ze względu na mechanizm działania, polegający na aktywacji własnych mechanizmów immunologicznych (obronnych) może dojść do uszkodzenia praktycznie każdego organu. Jednak najczęściej działania niepożądane dotyczą

układu wydzielniczego (endokrynnego) i łatwo im zaradzić poprzez stosowanie odpowiednich leków hormonalnych. Większość działań skierowanych przeciwko innym narządom również dobrze poddaje się leczeniu pod warunkiem wczesnego wykrycia i wdrożenia leczenia, stąd bardzo ważne jest, aby zgłaszać swojemu lekarzowi wszystkie niepokojące objawy. Pembrolizumab jest obecnie refundowany w leczeniu wczesnego raka potrójnie ujemnego.

Inhibitory PARP



Innym ważnym odkryciem dla części chorych na raka potrójnie ujemnego, jest potwierdzenie skuteczności olaparibu u pacjentów, którzy są nosicielami mutacji *BRCA*. Olaparib jest inhibitorem PARP. Leki te wykorzystują związane z mutacją *BRCA* uszkodzenie mechanizmów naprawy DNA, które jest nośnikiem naszego kodu genetycznego. Dzięki wykorzystaniu tego mechanizmu inhibitory wybiórczo niszczą komórki nowotworowe, przy bardzo niewielkim działaniu na pozostałe organy. **Zastosowanie olaparibu u chorych na raka potrójnie ujemnego z grupy podwyższonego ryzyka (np. jeżeli nie uzyskano całkowitej remisji patologicznej), obciążonych mutacją *BRCA*, pozwala na zmniejszenie ryzyka nawrotu raka oraz zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia.** Olaparib jest lekiem doustnym, a leczenie pooperacyjne jest prowadzone przez rok. Olaparib jest zazwyczaj dobrze

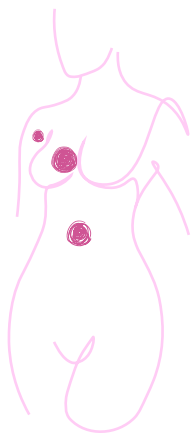
tolerowany – najczęstszym działaniem niepożądanym są nudności o niewielkim nasileniu, które można kontrolować lekami przeciwwymiotnymi i redukcją dawki olaparibu. Leczenie olaparibem jest w Polsce refundowane u chorych z grupy podwyższonego ryzyka.

LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA POTRÓJNIE UJEMNEGO

Chemioterapia



Do niedawna jedyną opcją leczenia zaawansowanego raka potrójnie ujemnego była chemioterapia. Rak potrójnie ujemny jest wrażliwy na chemioterapię, ale niestety w większości przypadków szybko dochodzi do nawrotu choroby. Schematy chemioterapii stosowane w raku potrójnie ujemnym nie różnią się zwykle od tych, używanych w innych typach raka piersi. Jedynym wyjątkiem są pochodne platyny (cisplatyna i karboplatyna). Wykazano, że karboplatyna jest w tym typie raka równie skuteczna jak standardowo stosowana chemioterapia, ale leczenie nią jest lepiej tolerowane. Szczególna korzyść z zastosowania karboplatyny dotyczy chorych z rakiem potrójnie ujemnym na tle mutacji *BRCA*. W takich przypadkach skuteczność karboplatyny jest wyższa od standardowej chemioterapii.





Obecnie, w momencie rozpoznania zaawansowanego, potrójnie ujemnego raka piersi, nie podejmujemy od razu decyzji o chemioterapii. Analizujemy, czy obecne jest PD-L1 (marker predykcyjny, kwalifikujący do immunoterapii) lub mutacja *BRCA*. W pierwszym przypadku optymalnym leczeniem będzie połączenie chemioterapii z immunoterapią, a w drugim - zastosowanie inhibitora PARP. Chemioterapia jako jedyna metoda leczenia stosowana jest w przypadku braku tych czynników. Niestety nie wiemy, która metoda jest lepsza, kiedy obecne są oba z tych czynników. Zwykle jednak w takich sytuacjach, wybierana jest chemioterapia z immunoterapią ze względu na jej korzystny wpływ na całkowity czas przeżycia, a inhibitor PARP może zostać zastosowany w kolejnych liniach leczenia.

Immunoterapia



W ostatnich latach pojawiły się nowe opcje leczenia dla chorych na zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi. Podobnie jak we wczesnym raku potrójnie ujemnym okazało się, że wyniki leczenia można poprawić dzięki połączeniu chemioterapii z immunoterapią.

W odróżnieniu od wczesnego raka potrójnie ujemnego, leczenie to nie jest jednak skuteczne u wszystkich. Stosuje się je wyłącznie w przypadku nowotworów, w których obecny jest czynnik zwany PD-L1 (marker predykcyjny, kwalifikujący do immunoterapii).

Jego obecność określa się na podstawie materiału z guza nowotworowego, podobnie jak receptory estrogenowe i HER2. Jeżeli wynik oznaczenia PD-L1 jest dodatni, podanie leków takich jak pembrolizumab lub atezolizumab wydłuża czas do progresji nowotworu i całkowity czas przeżycia. W Polsce, w przypadku raków z ekspresją PD-L1, refundowane jest leczenie pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią.

Inhibitory PARP



U chorych z mutacją *BRCA* możliwe jest zastosowanie inhibitorów PARP, takich jak olaparib lub talazoparib. Są one bardziej skuteczne i lepiej tolerowane niż standardowa chemioterapia.

Leczenie olaparibem i talazoparibem u chorych z mutacją *BRCA* jest refundowane.

LECZENIE NAWROTU RAKA POTRÓJNIE UJEMNEGO

Koniugaty przeciwciał monoklonalnych i cytostatyków



Nowe opcje leczenia pojawiły się także dla osób, u których dochodzi do nawrotu choroby po pierwszej linii leczenia. Tą opcją jest m.in. lek o nazwie **sacituzumab gowitekan**. Jest to połączenie przeciwciała monoklonalnego, czyli cząsteczki, która może wykrywać określone typy białek obecnych w komórkach nowotworowych oraz cytostatyku, czyli leku stosowanego w chemioterapii. Obecność przeciwciała powoduje, że ładunek toksycznego leku jest dostarczany bezpośrednio do komórek nowotworowych i ma bardzo niewielki wpływ na inne narządy. Leki z tej grupy, tzw. koniugaty, przyczyniły się w ostatnich latach do ogromnego postępu w leczeniu wielu nowotworów. W leczeniu części chorych z rakiem potrójnie ujemnym, może być również stosowany lek o nazwie trastuzumab derukstekan. Choć zwykle stosowany w rakach HER2-dodatnich, jest on również skuteczny w przypadku raków o niskiej ekspresji HER2 (tzw. *HER2-low*). Są to takie raki, w których HER2 określone jest jako „1+” lub „2+”, ujemne w badaniu ISH (FISH lub SISH). Sytuacja taka dotyczy znacznej części raków określanych jako potrójnie ujemne. Oba te koniugaty: sacituzumab gowitekan oraz trastuzumab

derukstekan są znacząco bardziej skuteczne od standardowej chemioterapii, zarówno jeżeli chodzi o czas do progresji nowotworu, jak i całkowity czas przeżycia. Najczęstsze działania uboczne sacituzumabu i trastuzumabu to biegunka i neutropenia, a trastuzumabu to nudności i wymioty oraz wypadanie włosów. Dodatkowo trastuzumab może powodować potencjalnie bardzo groźne śródmiąższowe zapalenie płuc, stąd bardzo ważne jest zgłaszanie swojemu lekarzowi wszystkich objawów ze strony układu oddechowego.

Sacituzumab jest refundowany w 2., 3. lub 4. linii leczenia zaawansowanego, potrójnie ujemnego raka piersi. Leczenie potrójnie ujemnego raka piersi trastuzumabem i derukstekanem nie jest w Polsce obecnie refundowane.

Pozostałe metody

W kolejnych liniach leczenia stosuje się różne typy chemioterapii, choć ich skuteczność jest zazwyczaj niewielka. W leczeniu zaawansowanego raka potrójnie ujemnego nie można też zapominać o takich metodach, jak paliatywna radioterapia lub leczenie wspomagające, na przykład lekami modyfikującymi metabolizm kości, takimi jak bisfosfoniary (na przykład kwas zoledronowy) lub denosumab. Zasady ich stosowania nie różnią się jednak od innych typów raka piersi.



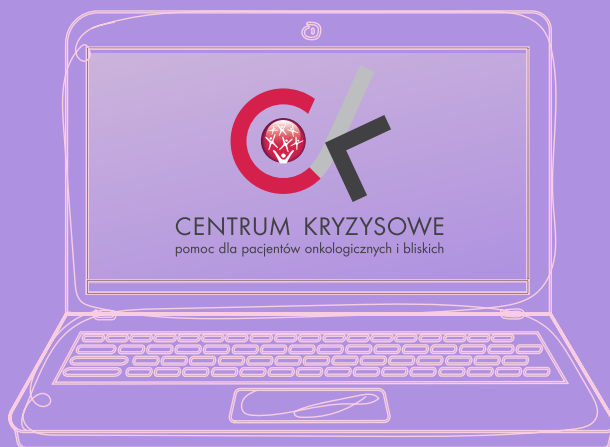
Poradnik przygotowała

Dr hab. n. med. Elżbieta Senkus-Konefka

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii

Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdzie szukać ogólnych informacji na temat raka piersi?



Centrum Kryzysowe, www.centrumkryzysowe.org.pl to unikalna platforma internetowa stworzona przez nasze stowarzyszenie, by prowadzić pacjentów onkologicznych i ich bliskich przez wszystkie etapy leczenia choroby nowotworowej.

Na stronie Centrum Kryzysowe znajdziesz także aktualną wiedzę na temat raka piersi, przedstawioną w formie interaktywnej „ścieżki pacjenta”, zbudowanej z merytorycznych tekstów i materiałów wideo. Ścieżka omawia krok po kroku wszystkie etapy i aspekty choroby takie jak:

- **diagnostyka** - wyjaśniamy jakie objawy powinny zaniepokoić, jakie badania trzeba wykonać by potwierdzić chorobę, jak sprawdzić stopnie jej zaawansowania;
- **wybór ośrodka leczącego** - na stronach Centrum Kryzysowego znajdują się mapy z listami ośrodków, które specjalizują się w leczeniu raka piersi. Pomagamy pacjentom trafić tam, gdzie jest odpowiednie zaplecze diagnostyczne, doświadczony personel, stosuje się aktualne standardy leczenia;
- **metody leczenia danego nowotworu** - w jasny i zrozumiały sposób przedstawiamy wszystkie dostępne możliwości leczenia,

- **opieka paliatywna** - wyjaśniamy co mieści się pod tym pojęciem, jak ją uzyskać, gdzie znaleźć ośrodek;
- **możliwość uzyskania wsparcia psychologicznego i socjalnego**
 - publikujemy informacje o możliwościach skorzystania z pomocy psychologicznej i socjalnej.

Treści publikowane w Centrum Kryzysowym powstają we współpracy z lekarzami onkologami i są autoryzowane przez rady naukowe złożone z wybitnych naukowców. Aktualizujemy je na bieżąco!



INFOLINIA CENTRUM KRYZYSOWEGO: 22 105 55 30
- dzwoniąc pod ten numer możesz otrzymać pomoc i wsparcie. Infolinia działa od poniedziałku do piątku w godz. 17:00-19:00. Osoby w niej pracujące mają przygotowanie psychologiczne.

Centrum Kryzysowe ma za zadanie:

- prowadzić pacjentów i ich bliskich przez kolejne etapy choroby,
- zmniejszać poczucie zagubienia w systemie opieki zdrowotnej,
- popularyzować obowiązujące standardy leczenia,
- pomóc w dotarciu do sprawdzonego ośrodka leczącego,
- pomóc w uzyskaniu wsparcia psychologicznego i socjalnego.

Odwiedź stronę <https://centrumkryzysowe.org.pl/> aby otrzymać najważniejsze informacje dla pacjentek z rakiem piersi i ich bliskich!

Wesprzyj nas!

Każda złotówka ma dla nas znaczenie i pozwala nam na aktualizację ważnych informacji, współpracę z ekspertami medycznymi i ulepszanie tej strony.

Jeśli masz ochotę nam pomóc, możesz wpłacić dowolną kwotę lub przekazać nam 1,5% z podatku.



KRS 0000346788

Przekaż 1,5% na 

CENTRUM KRYZYSOWE
pomoc dla pacjentów onkologicznych i bliskich

Wydawca poradnika:



2023

Polskie Amazonki Ruch Społeczny

biuro: ul. Wiejska 12a

00-490 Warszawa

Tel. 601 755 301

siedziba: Narodowy Instytut Onkologii - PIB

ul. Roentgena 5,

Warszawa 02-781

www.ruchspoleczny.org.pl

Opracowanie merytoryczne: Dr hab. n. med. Elżbieta Senkus-Konefka

Redakcja: Anna Frątczak

dowiedz się więcej na: www.centrumkryzysowe.org.pl



Poradnik wydany dzięki wsparciu:

