

ХЕТЕРОГЕННОСТ НА БИОЛОГИЧНАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА МЕТАСТАЗИТЕ ПРИ **КАРЦИНОМ НА ГЪРДАТА** И ПОСЛЕДВАЩО ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МЕТАСТАЗИРАЛО ЗАБОЛЯВАНЕ

Карциномът на гърдата е най-честият злокачествен тумор сред жените както в световен мащаб, така и в Европа и България. Ракът на гърдата е заболяване, което се характеризира спрямо наличието или отсъствието на молекулярни биомаркери, според които се определя рискът за рецидив и метастазирание, видът на лечение и прогнозата на пациента за бъдеще. Ракът на млечната жлеза се категоризира в три основни подтипа според експресията на молекулярни маркери за естрогенни или прогестеронови рецептори и човешки епидермален растежен фактор 2 (ERBB2; преди HER2). Основните подтипове са: положителен хормон рецептор – ERBB2 негативен (70% от пациентите), ERBB2 (HER2) позитивен (15-20%) и тройно негативен (тумори, при които липсва експресия и на трите молекулярни биомаркера – 15%). Най-често диагностицираните карциноми на гърдата са хормонално позитивните, което налага развитието и откриването на нови молекули и терапии, с които да бъде постигнат резултат в лечението на тези заболявания и удължена обща преживяемост на пациентките с тази диагноза. По-голямата част от пациентите с метастатичен рак на гърдата имат HER2 негативно заболяване. За тази подгрупа ендокринната терапия е ключовият терапевтичен вариант. Наскоро терапевтичните възможности бяха разширени чрез въвеждане на инхибитори на циклинзависими кинази 4/6 (CDK4/6i) и PI3CA инхибитори. Всички тези нови подходи и терапевтични възможности ни дават шанс да контролираме заболяването по-дълъг период от време и да осигуряваме на пациентите си повече живот. Като златен стандарт се утвърждава напоследък ребиопсията при карцином на гърдата и повторно изследване на тумора с имунохистохимия с цел по-добро познаване на биологията на самия тумор и неговите метастази в момента, а не назад във времето. Това е метод, който ни позволява да изненадаме тумора и да сме подготвени с варианти за лечение във всеки един момент на неговата изява.



Изложение

д-р Божидара
Костова
КОЦ-Стара Загора

Карциномът на гърдата е заболяване, което представлява онкологична нозологична единица, произхождаща от една анатомична област, но с различна биологична характеристика. В практиката са въведени различни класификации на заболяването, но най-често използваната такава е според експресията на хормонални рецептори и HER2 рецептор. В рутинната практика

лечението се определя от хистологични и имунохистохимични (ИХХ) характеристики, като предиктивни за избор на лечение са следните биомаркери: вид хистология, наличие и степен на експресия на рецептори за естроген (ER), прогестерон (PR) и човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2).

Определянето на тези маркери се извършва върху туморна тъкан чрез ИХХ оценка на експресирания бел-

тък, продукт на гените, кодиращи информацията в туморното ядро. Според ИХХ карциномът на гърдата (КГ) се определя като хормонално чувствителен, HER2 позитивен и тройно-негативен (ТНKG). Освен определяне на белтъчна експресия чрез ИХХ, по-задълбочени изследвания чрез определяне експресия на гени или секвениране на туморния геном определят директно нивата на множество туморни гени. Така на базата на експресия или липса на

такава на различни гени, свързани с пролиферацията, хормоналната сигнализация и HER2 пътя, се предоставя допълнителна информация и класификация на карцинома на гърдата.

Според статуса на ER, PR и HER2 рецепторите и експресията на Ki-67 РМЖ се разделя на четири вида (Фиг. 1).

Луминален А подтип се среща при около 50% от първичните случаи на РМЖ. Той е нископролиферативен и хормонално позитивен и затова има благоприятна прогноза. Метастазира относително по-рядко от другите подвидове РМЖ, като при около 2/3 от пациентите се наблюдават разсейки в костите и едва при 1/4 в белия или черния дроб и далечните лимфни възли.

Луминален В подтип се наблюдава при 15-25% от случаите. При него е висока пролиферационната активност и ниска степента на туморната диференциация (G2-G4). Прогнозата е значително влошена спрямо луминален А подтип, като се наблюдава по-ниска средна преживяемост, по-нисък обективен отговор към хормонална и/или HER2 таргетна терапия и по-кратко време до поява на далечни метастази през първите 5 години след диагнозата. Рискът за повторна поява на заболяването при луминален В подтип до 5 години след диагнозата е близък до този при славещите се с лоша прогноза HER2 позитивен (нелуминален) и тройно негативен подвидове.

HER2 позитивен (нелуминален) подтип бива откриван при около 7% от случаите на РМЖ. Характеризира се със средна степен на туморна диференциация (G2, G3) и в около половината случаи позитивни лимфни възли. Склонен е към метастазирание в мо-



зъка, костите, черния и белите гробове особено първите 5 години след диагнозата. Прогнозата на HER2+ нелуминалните тумори е близка до тази на тройно негативните, когато лимфните възли са засегнати и много по-добра, когато не са. Това донякъде обяснява критичната роля на анти-HER2 таргетната терапия за лечението на този вид РМЖ.

Тройно негативен (базалоиден) подтип се диагностицира при около 15-20% от пациентите с рак на гърдата и като цяло има най-лошата прогноза от всички подтипове на заболяването. Тези тумори имат като цяло най-краткото време до метастазирание от всички видове рак на гърдата и освен това най-често проявяват разсейки в мозъка, белите гробове и далечните лимфни възли.

Тази класификация на КГ ни дава ясна представа, че биологията на всеки един тумор е различна и търпи промяна във времето в зависимост от гените на индивидите и външните фактори, които също оказват много голямо значение за развитие на заболяването. Метастазиранието при КГ е често срещано във времето, макар науката и медицината да е напреднала доста в лечението на това заболяване все още е невъзможно да се предвиди кога точно заболяването ще се изяви отново

и каква ще бъде този път биологичната му характеристика. Последните стандарти на лечение на КГ налагат почти задължително при нова изява на заболяването (поява на нови метастази) да се проведе биопсия и последващо имунохистохимично изследване с цел по-добра информираност за сегашната биология на тумора и съответно вземане на най-правилното решение за лечение на заболяването, тъй като по-доброто познаване на тумора ни позволява да сме по-подготвени за неговото развитие в бъдеще.

В нашата клинична практика често се случва при пациентките с карцином на млечната жлеза да се провежда нова биопсия с цел ново имунохистохимично изследване и предприемане на нова терапевтична тактика за лечение. Показателен случай от нашата клинична практика за промяна в биологията на тумора беше жена на 58 години с хистологично доказан инвазивен дуктален карцином на млечната жлеза още 2011 г. от имунохистохимичното изследване тогава ER-7; PR-7; HER2(-), извършена квадрантектomia саксиларна лимфна дисекция, последвало лъчелечение и адювантна химиотерапия по схема 6 курса FEC, болната отказва хормонална терапия в адювантен аспект. През 2013 г. па-

циентката прави рецидив на заболяването, който е хирургично отстранен, пациентката провежда 6 курса химиотерапия по схема Доцетаксел и отново отказва хормонална терапия. През 2015 г. има нова изява на заболяването с кожни метастази в областта на лява млечна жлеза и цялата гръдна стена с деструкция и на двете млечни жлези и разязвявания.

След проведената компютърна томография се доказват ново появили се висцерални метастази по плеврата. Тогава е взето решение да започне лечебна химиотерапия Паклитаксел, Цисплатин в съответните дози, провела общо 6 курса. Продължила лечението след химиотерапията с Летрозол до 2019 г., когато отново се появяват кожни метастази по гръдната стена. Извършена е нова биопсия и имунохистохимия с резултат ER-7; PR-7; HER(-) ki67 20-25%. Тогава е взето решение да започне втори ред лечебна хормонотерапия в комбинация със CDK4-6 инхибитор Фазлогекс + Ibrance.

Провела лъчелечение за лявата гръдна стена 10x3 Грей и продължава таргетна терапия и хормонотерапия. 8 месеца по-късно кожните метастази са авансирани с разязвявания и улцерация. Извършена отново ребиопсия на кожните метастази, от IXX ER(-) PR(-) HER2(-) 5-10% "triple negative". Изследвана кръвна проба за BRCA1,2 mut негативна. Тогава е взето решение да започне лечебна химиотерапия по схема Паклитаксел + Карбоплатина, провежда 6 курса и остава на поддържащо лечение с Капецитабин в продължение на 7 месеца, след което е с КАТ данни за прогресия на заболяването с чернодробни, белодробни и плеврални метастази, извършена нова ребиопсия, от която пациентката е отново с

хормонрецептор позитивно заболяване HER2(-), но за съжаление поради напредналото заболяване и невъзможността да започне системна терапия поради така наречената висцерална криза с десеткратно завишени стойности на трансаминазите, болната почина.

Промяната в биологията на тумора и повторните ребиопсии след всяка нова прогресия и изява на заболяването ни позволи да назначим различни режими на лечение и да използваме възможностите на всички видове медикаменти с различни механизми на действие в лицето на химиотерапия, ендокринна терапия, CDK 4-6 инхибитори и да осигурим живот на пациентката в продължение на 10 години от началото на диагноза.

Заклучение

Ракът на гърдата е заболяване, което в по-голямата си част от случаите е хормонално позитивен (около 65% от всички диагностицирани). Много често обаче биологията на тумора се изменя с всяка нова изява на заболяването и характеристиката на метастазите се променя и е различна от характеристиката на основния тумор. Това налага освен хормоналната терапия, известна и прилагана дълги години като основно лечение на тази група пациенти, разработването на нови молекули, които да допълва и блокират други сигнални пътища, с цел подобряване преживяемостта на пациентките с HR(+)/HER2(-) заболяване. Такива нови молекули са CDK4-6 inh, PIK3CA инхибитори, PARB inh и други. Промяната в експресията на рецепторите на метастазите при КГ ни дава възможност за адекватно

вземане на решение за най-правилното лечение при всяка нова изява на заболяването. Както и нагледно е представено в клиничния случай, това осигурява на нашите пациенти по-дълъг период на ремисия и превръща онкологичното заболяване в хронично такова, добре контролирано, като с това осигуряваме не само продължителност на живот на нашите болни, но и едно добро качество на живот в годините. ■

Книгопис:

1. www.rochemd.bg Молекулярна класификация на рака на гърдата.
2. www.medik.bg Рак на гърдата.
3. www.biomedcentral.com Molecular biology of breast cancer metastasis Clinical implications of experimental studies on metastatic inefficiency.