

Prognoza netipljivih invazivnih rakov dojke

Tanja Čufer

Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut, Ljubljana, Slovenija

Izhodišča. Neodvisni napovedni dejavniki poteka raka dojk na podlagi katerih danes načrtujemo dopolnilno sistemsko zdravljenje so prizadetost pazdušnih bezgavk, velikost tumorja, patohistološki tip tumorja in stopnja malignosti tumorja. Z ozaveščanjem in z uvedbo presejalnih programov se odkriva vse več majhnih, netipljivih rakov dojk. Medtem ko so napovedni dejavniki poteka tipljivih rakov dojk dobro znani, so napovedni dejavniki poteka netipljivih invazivnih rakov dojk veliko manj raziskani.

Zaključki. Sistemskih analiz napovednega pomena posameznih lastnosti tumorjev pri netipljivem invazivnem raku dojk praktično ni. Napovedni pomen za ponovitev bolezni in za preživetje ima še vedno velikost tumorja in biološka lastnost tumorja, stopnja malignosti. Tudi prisotnost mikrozasovkov v pazdušnih bezgavkah, glede na omejene podatke, verjetno napoveduje slabo prognozo. Starost in prisotnost hormonskih receptorjev se zaenkrat nista izkazala za neodvisen napovedni dejavnik poteka bolezni pri majhnih tumorjih.

Da bi bolje opredelili prognozo bolnic z majhnimi, netipljivimi raki dojk in jih ustrezneje zdravili, je nujna razpoznavna dodatnih bioloških značilnosti raka dojk. Genska karta tumorja določena s tehnologijo mikromrež je obetavna metoda, ki omogoča širok vpogled v biologijo vsakega posameznega raka dojke.

Ključne besede: rak dojk, netipljivi invazivni rak, prognoza

Uvod

Rak dojk je najpogostejši rak žensk v razvitih deželah. Incidenca bolezni v Evropi in v vsem razvitem svetu narašča, cenijo da letno zbolijo za to boleznijo že več kot milijon žensk širom po svetu.¹ Rak dojk je tudi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Umrljivost zaradi raka dojk je še vedno visoka in znaša v razvitih

deželah okoli 40/100.000 žensk.² Razveseljivo pa je podatek, da se je smrtnost zaradi te bolezni v nekaterih razvitih deželah, kjer je te bolezni največ, začela zmanjševati.³ Razloga za to sta v boljšem zgodnjem odkrivanju bolezni s presejanjem (screeningom) in v učinkovitejšem zdravljenju bolezni. S presejanjem je moč odkriti rak dojk v zgodnjem stadiju, ko še ni tipen in so možnosti ozdravitve velike. Izpopolnjeni načini zdravljenja so v zadnjem desetletju še izboljšali ozdravljivost raka dojk. Tako imajo bolnice z operabilnim rakom dojk, ki so zdravljene v skladu z najnovejšimi spoznanji, okoli 70% možnosti, da se bolezen v petih letih ne bo ponovila niti lokalno niti v

Avtorjev naslov: prof. dr. Tanja Čufer, dr. med., Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija; telefon: +386 1 5879 286; faks: +386 1 5879 400; e-pošta: tcufer@onko-i.si

obliki oddaljenih zasevkov, kar pomeni, da so zelo verjetno ozdravljene.

Dopolnilno sistemsko zdravljenje s hormonskim zdravili in/ali citostatiki ob radikalnem lokalnem zdravljenju za tretjino zmanjša verjetnost ponovitve bolezni in posledične smrti zaradi raka dojk. Da bi lahko bolje opredelili prognozo bolnic z majhnimi, netipljivimi raki dojk je nujna razpoznavna dodatnih bioloških značilnosti raka dojk. Razpoznavna dodatnih bioloških lastnosti bo nudila bolnicam z biološko agresivnimi majhnimi tumorji možnosti dopolnilnega sistema zdravljenja in boljšega preživetja, bolnicam z biološko manj agresivnimi tumorji pa bo omogočila prihranitev sistema zdravljenja ter boljšo kvaliteto življenja ob enakih možnostih ozdravitve.

Napovedni dejavniki poteka raka dojk

Najpomembnejši napovedni dejavniki poteka raka dojk so prizadetost pazdušnih bezgavk, velikost tumorja, patohistološki tip tumorja in stopnja malignosti (gradus, G) tumorja.⁴ Te lastnosti vsakega posameznega tumorja so se v številnih retrospektivnih ter prospektivnih kliničnih opazovanjih izkazale za nesporen neodvisen napovedni dejavnik poteka bolezni. Bolnice z rakom dojk značilno pogosteje doživijo ponovitev bolezni lokoregionalno ali v oddaljenih organih in značilno pogosteje umirajo zaradi raka dojk, če so ob postavitvi diagnoze ugotovljeni zasevki v pazdušnih bezgavkah, če imajo večji tumor in kadar je njihov tumor patohistološko duktalnega tipa ter visoke malignostne stopnje.

Poleg teh klasičnih kliničnih patoloških lastnosti tumorja, ki napovedujejo potek bolezni in na podlagi katerih so narejena trenutna priporočila za zdravljenje raka dojk, poznamo še druge lastnosti tumorja, ki napovedujejo potek bolezni. Te so proliferativna aktivnost tumorja, določena z deležem celic v s fazi celičnega ciklusa, invazija tumorskih celic v oži-

lje v okolici tumorja ter vsebnost serinske proteaze uPA in njenega inhibitorja PAI-1 v tkivu tumorja. Številne raziskave so potrdile, da imajo bolnice, katerih tumorji izkazujejo visoko stopnjo proliferacije, značilno slabšo prognozo, enako velja za žilno invazijo.⁵ Serinska proteaza uPA in njen inhibitor PAI-1 sta proteolitična encima, ki sodelujeta pri razgradnji medceličnine ter tvorbi novega žilja in sta pomembna dejavnika pri lokalni invaziji in zasevanju tumorskih celic. V številnih individualnih raziskavah je bil brez izjeme dokazan njun napovedni pomen za potek bolezni. Bolnice z visoko vsebnostjo uPA in /ali PAI-1 imajo značilno slabšo prognozo od bolnic z nizkimi vsebnostmi teh dveh proteaz v prvotnem tumorju. Neodvisen napovedni pomen uPA in/ali PAI-1 za ponovitev bolezni ter za preživetje je bil dokazan tudi v obsežni metaanalizi, ki je zajela več kot 8000 bolnic iz 18 centrov.⁶

Določanje dodatnih napovednih dejavnikov poteka bolezni in načrtovanje zdravljenja glede na njihovo prisotnost je odvisno od izkušenosti in zmožnosti posameznega centra. Prav gotovo pa določanje dodatnih dejavnikov izboljša možnosti napovedi poteka bolezni in na to vezanega optimalnega izbora zdravljenja za vsako posamezno bolnico.

Nakazujejo se še druge biološke lastnosti tumorjev, na podlagi katerih bi lahko bolje napovedali potek bolezni in izbrali najprimernejše zdravljenje za vsako posamezno bolnico. Med te dejavnike sodijo receptor za rastni dejavnik HER2, mutacije gena p53, kalikreini ter katepsini. Napovedni pomen teh dejavnikov še ni nesporno dokazan, zato njihove uporabe v vsakodnevni klinični praksi še ne moremo priporočati.

Izbor dopolnilnega sistema zdravljenja

Klasični klinični-patološki napovedni dejavniki raka dojk so tisti, na podlagi katerih se danes odločamo o uvedbi dopolnilnega si-

stemskega zdravljenja pri vsaki posamezni bolnici. Najobsežnejši podatki o učinkovitosti dopolnilnega sistemkega zdravljenja raka dojk prihajajo iz Oxforda, kjer skupina strokovnjakov (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) od leta 1992 dalje sistematično, v obliki metaanalize obdeluje podatke pridobljene v okviru individualnih kliničnih raziskav. Na podlagi opažanj več kot 75.000 bolnic z rakom dojk, dopolnilno hormonsko zdravljenje s tamoksifenom zmanjša verjetnost ponovitve bolezni v petih letih za 47%, dopolnilna kemoterapija pa za 35%. Verjetnost smrti zaradi raka dojk se v petih letih z dopolnilnim hormonskim zdravljenjem zmanjša za 26%, z dopolnilno kemoterapijo pa za 15%.^{7,8}

Dobrobit hormonskega zdravljenja je vezana na bolnice s prisotnimi hormonskimi receptorji v prvotnem tumorju (samo te bolnice imajo dobrobit od hormonskega zdravljenja). Relativna dobrobit sistemkega dopolnilnega zdravljenja je velika in v povprečju za tretjino zmanjša verjetnost ponovitve bolezni in smrti zaradi raka dojk pri vseh bolnicah z operabilnim rakom dojk. Absolutna dobrobit sistemkega zdravljenja pa je odvisna od tveganja ponovitve bolezni. Absolutna dobrobit sistemkega zdravljenja je pri bolnicah z ugodnimi kliničnimi patološkimi lastnostmi relativno majhna. Pri teh bolnicah se postavlja smiselnost dopolnilnega sistemkega zdravljenja in z njim povezanih neželenih učinkov. Zlasti kasni neželeni učinki kot so utrujenost, kognitivne motnje, srčno popuščanje in še druge so velikega pomena za bolnice.

Danes imamo na voljo že računalniške programe, ki na podlagi modela narejenega na opažanjih ogromnega števila bolnic izračunajo verjetnost ponovitve bolezni in pričakovano korist dopolnilnega sistemkega zdravljenja za vsako posamezno bolnico. Dodatno so nam v pomoč pri odločitvi o uvedbi dopolnilnega sistemkega zdravljenja evropske smernice, katere vsako drugo leto na srečanju v St.Gallenu obnovijo vodilni evropski strokovnjaki.⁹ Na podlagi trenutno veljavnih

smernic se dopolnilno sistemsko zdravljenje priporoča vsem bolnicam, katerih tveganje ponovitve bolezni je glede na klasične klinične patološke dejavnike večje od 10%. Manjše tveganje naj bi imele samo bolnice, ki imajo istočasno tumor manjši od 2 cm, stopnje malignosti I, pozitivne hormonske recetorje in so starejše od 35 let. Glede na te kriterije večini bolnic danes svetujemo dopolnilno sistemsko zdravljenje.

Potek in prognoza netipljivih rakov

Z ozaveščanjem in z uvedbo presejalnih programov se odkriva vse več majhnih, netipljivih rakov dojk. Medtem ko so napovedni dejavniki poteka tipljivih rakov dojk dobro znani in opredeljeni in nam dobro služijo pri izboru dopolnilnega sistemkega zdravljenja, pa so napovedni dejavniki poteka netipljivih invazivnih rakov dojk veliko manj raziskano področje. Sistemskih analiz napovednega pomena posameznih lastnosti tumorjev pri netipljivem invazivnem raku dojk praktično ni. Vpogled v to področje pa nam nudijo predvse tri velike raziskave oziroma analize poteka bolezni, temelječe na podatkih regionalnih ali bolnišničnih registrov raka: kanadska BCCA raziskava (British Columbia cancer Agency), v katero je bilo zajetih 1187 bolnic,¹⁰ ameriška SEER (Surveillance, Epidemiology and End-Results database) raziskava z več kot 20.000 bolnicami¹¹ in raziskava onkološkega centra MSK (Memorial Sloan Kettering) iz Amerike narejena na 767 bolnicah.¹² V te analize so bile zajete bolnice s tumorji manjšimi od 5 cm in z negativnimi pazdušnimi bezgavkami.

Izsledki teh opažanj kažejo, da sta velikost tumorja in stopnja malignosti neodvisen napovedni dejavnik poteka bolezni pri bolnicah z neprizadetimi pazdušnimi bezgavkami. Dodatno pa nam te analize povedo, da je prognoza bolnic z tumorjem manjšim od 2 cm načeloma dobra. Petletno na raka dojk veza-

no specifično preživetje bolnic s tumorjem manjšim od 2 cm je bilo v kanadski in ameriški raziskavi visoko, okoli 96%.^{10,11} Zanimivo pa je opažanje kanadske skupine, ki ob daljšem opazovalnem času 10 let kaže precej slabše, 89% specifično preživetje.¹⁰ Ta izsledek in še izsledki posameznih manjših raziskav nam povedo, da se bolezen pri majhnih tumorjih pogosto razmeroma kasno ponovi in da desetletna preživetja še zdaleč niso tako dobra kot petletna. Verjetnost ponovitve bolezni je po izsledkih kanadske in MSK raziskave pri tumorjih večjih od 1 cm po desetih letih opazovanja kar 25%.^{10,12}

Velikega pomena za potek bolezni je pri vseh invazivnih rakah dojk, še zlasti pa pri majhnih tumorjih stopnja malignosti tumorja. Kljub temu, da gre za subjektivno določen dejavnik, je njegova napovedna vrednost velika. Izsledki kanadske raziskave kažejo na velik pomen stopnje malignosti prav pri tumorjih manjših od 2 cm.¹⁰ Pri tako majhnih tumorjih ima gradus neodvisen napovedni pomen tako za ponovitev bolezni kot za preživetje. Desetletno preživetje brez ponovitve bolezni je bilo pri bolnicah s tumorjem manjšim od 1 cm značilno odvisno od gradusa in je znašalo 88% za bolnice z G1 in le 74% za bolnice z G3. Tudi pri nekoliko večjih tumorjih, velikih do 2cm je bilo petletno preživetje brez ponovitve bolezni pri bolnicah z G1 zelo dobro, 89%, medtem ko je bilo preživetje bolnic z višjimi stonji malignosti, G2 ali G3 značilno slabše, 74% in 71%.

Pomembni podatki o pomenu stopnje malignosti majhnih tumorjih prihajajo tudi iz našega inštituta. Opažanja pri 270 bolnicah s tumorjem manjšim od 2 cm in negativnimi pazdušnimi bezgavkami kažejo na neodvisen napovedni pomen stopnje malignosti, še več: Frkovič-Grazio s sodelavci je ločeno obdelala napovedni pomen treh komponent, ki opredeljujejo patohistološko stopnjo malignosti, pleomorfizem jeder, tvorbo tubulov in mitotški indeks. Ugotovila je, da imata neodvisen napovedni pomen za potek majhnih tumorjev

tvorba tubulov in mitotški indeks, medtem ko je pleomorfizem izpadel.¹³

Zaenkrat se starost in prisotnost hormonskih receptorjev nista izkazala za neodvisen napovedni dejavnik poteka bolezni pri majhnih tumorjih. Glede hormonskih receptorjev ugotovitev ne preseneča, kajti hormonski receptorji so, kot vemo danes, napovedni dejavnik odgovora na hormonsko zdravljenje in ne poteka bolezni same. Glede starosti pa ostaja vprašanje ali imajo mlajše bolnice z majhnimi tumorji res enako dobro prognozo kot starejše. Spoznanja zadnjih let jasno kažejo, da imajo mlajše bolnice z rakom dojk na sploh slabšo prognozo. Glede prisotnosti mikrometastaz v pazdušnih bezgavkah še ni povsem jasno ali pomenijo slabšo prognozo ali ne. Vendar pa kar nekaj opažanj tudi na našem inštitutu kaže na to, da se pri bolnicah z mikrometastazami bolezen pogosteje ponovi v obliki oddaljenih zasevkov.¹⁴

Obstajajo tudi podatki dveh dolgoletnih opazovanj bolnic, pri katerih je bil rak dojk ugotovljen v okviru presejalnih programov. Tako v okviru švedskega¹⁵ kot ameriškega¹⁶ presejalnega programa odkrite bolnice so imele zelo dobro prognozo. V obeh serijah so imele bolnice s tumorji manjšimi od 1,9 cm več kot 90% 10-letna preživetja. Na podlagi teh opažanj se zdi, da so preživetja bolnic z malimi raki dojk, odkritimi v okviru presejanja, zelo dobra, mogoče še boljše kot preživetja bolnic z enako velikimi tumorji odkritimi izven presejalnih programov. Razlog za to bi lahko bil v drugačni biologiji tumorjev odkritih s presejanjem.

Čeprav so klasični napovedni dejavniki raka dojk, kot sta velikost in stopnja malignosti, zelo dobri in pomembni napovedni dejavnik poteka bolezni pa vedno bolj spoznavamo, da rak dojk ni ena bolezen in da potrebujemo za ustrežnejši izbor zdravljenja več podatkov o biologiji bolezni. To še zlasti velja za majhne, netipljive rake. V primeru, da je bolezen odkrita zelo zgodaj in je tumor manjši od 1 cm, se bolezen ponovi pri desetih od sto bolnic. Kako prepoznati teh deset bolnic, jih

ločiti od ostalih devetdeset in ustrežnejše zdraviti, je eden glavnih izzivov na področju raskav raka dojk danes. Zdraviti vseh sto bolnic, da koristimo le manjšini, se ne zdi sprejemljivo. Zato intenzivno raziskujejo nove biološke dejavnike, na podlagi katerih bi bolje napovedali maligni potencial vsakega posameznega tumorja in prognozo posamezne bolnice. Razpoznava genske karte tumorja, katero omogoča hitro se razvijojča tehnologija mikromrež, je obetavna. Danes vemo, da genski zapis zelo dobro opredeli skupine bolnic z različnim potekom bolezni. V grobem genski zapis loči med prognostično ugodnejšimi luminalnimi in prognostično neugodnimi bazalnimi raki dojk. Obe kategoriji pa se na podlagi genskega zapisa še nadalje delita na dve do tri prognostično različne podskupine.¹⁷ Genski zapisi temelječi na analizi določenega števila genov (kot je genski zapis temelječ na analizi 70-genov, proučen s strani nizozemskih raziskovalcev) imajo dobro napoveno vrednost in prvi izsledki kažejo, da bi na podlagi tega zapisa lahko prihranili dopolnilno sistemsko kemoterapijo 40% bolnic z negativnimi pazdušnimi bezgavkami.

Zaključki

Glede na sicer skope podatke in opažanja je prognoza majhnih invazivnih rakov dojk še vedno odvisna od velikosti tumorja. Velikega pomena pa so prav pri majhnih rakah značilnosti, ki zrcalijo biologijo tumorja, kot je stopnja malignosti. Da bi lahko bolje opredelili prognozo bolnic z majhnimi, netipljivimi raki dojk, je nujna razpoznavna dodatnih bioloških značilnosti raka dojk. Razpoznavna dodatnih bioloških lastnosti bo bolnicam z biološko agresivnimi majhnimi tumorji nudila možnosti dopolnilnega sistema zdravljenja in boljšega preživetja, bolnicam z biološko manj agresivnimi tumorji pa bo prihranila sistemsko zdravlje ter nudila boljšo kvaliteto življenja ob enakih možnostih ozdravitve.

Literatura

1. Globocan 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 1.0. IARC CancerBase No.5. Lyon: IARC Press; 2001.
2. Sasco AJ. Epidemiology of breast cancer: an environmental disease? *APMIS* 2001; **109**: 321-32.
3. Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Beral V. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years. *Lancet* 2000; **355**: 1822.
4. McGuire WL. Prognostic factors for recurrence and survival in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1987; **10**: 5-9.
5. Kallioniemi OP, Blanco G, Alavaikko M, Hietanen T, Mattila J, Lauslahti K, et al. Improving prognostic value of DNA flow cytometry in breast cancer by combining DNA-index and S-phase fraction. *Cancer* 1988; **62**: 183-90.
6. Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C, et al. Pooled analysis of prognostic impact of uPA and PAI-1 in 8,377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002; **94**: 116-28.
7. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; **352**: 930-42.
8. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; **351**: 1451-67.
9. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting Highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 3357-65.
10. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, Hayes MM, Olivetto IA. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 1630-37.
11. Carter CL, Allen C, Henson De. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1998; **63**: 181-7.
12. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node negative breast carcinoma: Analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; **11**: 2090-100.

S110

Čufer T / Prognosa raka dojke

13. Frkovic-Grazio S, Bracko M. Long term prognostic value of Nottingham histological grade and its components in early (pT1N0M0) breast carcinoma. *J Clin Pathol* 2002; **55**: 88-92.
14. Susnik B, Frkovic-Grazio S, Bracko M. Occult micrometastases in axillary lymph nodes predict subsequent distant metastases in stage I breast carcinoma: A case-control study with 15-year follow-up. *Ann Surg Oncol* 2004; **11**: 568-72.
15. Tabar L, Fagerberg G, Day NE, Duffy SW.. New insights from results of screening. *Lancet* 1992; **339**: 412-4.
16. Smart CR, Hartmann WH, Beahrs OH, Garfinkel L.. Insights into breast cancer screening of younger women. *Cancer* 1993; **72**: 1449-56.
17. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; **100**: 10393-8.