

Nina Fokter Dovnik¹, Darja Arko², Iztok Takač³

Napovedni dejavniki poteka bolezni pri bolnicah z rakom dojk v zgodnjem stadiju

Prognostic Factors in Early-stage Breast Cancer Patients

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak dojk, dopolnilno zdravljenje, napovedni dejavniki, preživetje

Enega izmed največjih izzivov pri zdravljenju raka dojk v zgodnjem stadiju predstavlja izbor bolnic s predvidenim agresivnejšim potekom bolezni, ki potrebujejo dopolnilno sistemsko zdravljenje, medtem ko lahko drugim neželene učinke takšnega zdravljenja prihranimo. O dopolnilnem zdravljenju se odločamo na podlagi različnih napovednih dejavnikov, kot so status pazdušnih bezgavk, velikost tumorja, stopnja diferenciacije, invazija v krvne in limfne žile, starost bolnic, status hormonskih receptorjev, status receptorja humanega epidermalnega rastnega dejavnika 2, antigen Ki-67 in proteazi urokinazni aktivator plazminogena ter inhibitor aktivatorja plazminogena 1. V pomoč so nam smernice in računalniške aplikacije, ki upoštevajo najpomembnejše napovedne dejavnike. V prihodnosti pa si veliko obetamo od analize diferencialne ekspresije genov, ki pomembno vplivajo na potek bolezni.

ABSTRACT:

KEY WORDS: breast cancer, adjuvant treatment, prognostic factors, survival

The choice of patients with an expected aggressive course of the disease who need adjuvant systemic therapy while others can be spared the adverse effects of such therapy represents one of the main challenges of early stage breast cancer treatment. Prognostic factors, such as lymph node status, tumour size, grade, lymphovascular invasion, patient age, hormone receptor status, human epidermal growth factor receptor 2 status, antigen Ki-67, and the proteases urokinase plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1, are used to guide this decision. Guidelines and computer applications incorporating the most important prognostic factors are very helpful. In the future, we expect to be able to get even more detailed information from genetic profiling.

¹ Nina Fokter Dovnik, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; nfokter@gmail.com

² Doc. dr. Darja Arko, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

³ Prof. dr. Iztok Takač, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

Rak dojk je tako v svetu kot pri nas najpogostejši rak pri ženskah, katerega pogostnost še vedno narašča. V Sloveniji je leta 2009 za rakom dojk zbolelo 1.128 bolnic, kar daje grobo incidenčno stopnjo 109,5/100.000 prebivalcev (1). Starostno standardizirana incidenčna stopnja raka dojk pri nas v zadnjih desetih letih povprečno raste za 1 % letno (2). Po projekcijah evropskega statističnega urada Eurostat se bo v Sloveniji podobno kot v drugih razvitih državah delež populacije, starejše od 65 let, s 16,6 % iz leta 2010 dvignil na 25,3 % do leta 2030 (3). V skladu s staranjem prebivalstva je trend naraščanja incidence raka dojk pričakovati tudi v prihodnje.

Izjemen napredek onkološkega zdravljenja je v zadnjih desetletjih omogočil bistveno izboljšanje preživetja bolnic s primarnim rakom dojk. Pri nas je petletno relativno preživetje v obdobju 2005–2009 doseglo že 88,1 %, kar 6,3 % več kot v predhodnem petletnem obdobju 2000–2004 (1). Poleg tega tako v Sloveniji kakor tudi v večini drugih evropskih držav s izjemo nekaterih delov Vzhodne in Južne Evrope v zadnjih tridesetih letih ugotavljajo pomemben trend upadanja smrtnosti zaradi raka dojk, kar je še posebej očitno v skupini žensk srednjih let (4, 5). Enega izmed največjih izzivov pri odločanju o zdravljenju raka dojk v zgodnjem stadiju sedaj predstavlja izbor bolnic s predvidenim agresivnejšim potekom bolezni, ki potrebujejo intenzivno dopolnilno zdravljenje, medtem ko želimo bolnicam z manj agresivno boleznijo neželene učinke takšnega zdravljenja prihraniti. Dilema je še posebej aktualna v času gospodarske krize, ko se skrbi za dobrobit bolnic jasneje pridruži še želja po čim večji stroškovni učinkovitosti. Tudi stroškovna učinkovitost dopolnilnega zdravljenja je namreč močno odvisna od prognoze bolezni (6).

NAPOVEDNI DEJAVNIKI

Bolnice z rakom dojk v zgodnjem stadiju so po uspešni operaciji brez očitnega ostanka

bolezni. Kljub temu pride pri precejšnjem deležu teh bolnic sčasoma do pojava metastatske bolezni, zato se je razvilo prepričanje, da je maligna bolezen po primarnem kirurškem zdravljenju lahko še vedno prisotna v obliki mikrozasevkov (7). Namen dopolnilnega zdravljenja je uničenje morebitnih mikrozasevkov in s tem zmanjšanje verjetnosti za ponovitev bolezni.

Ker ima vsako sistemsko onkološko zdravljenje tudi neželene učinke, ki lahko bistveno poslabšajo kakovost življenja bolnic, je izrednega pomena čim natančnejša individualna ocena tveganja, da je pri posamezni bolnici prisotna mikroskopska bolezen in bo korist dopolnilnega zdravljenja zato odtehtala njegove škodljive posledice. Zaradi narave klinično nezaznavnih mikrozasevkov se pri oceni tveganja zanašamo izključno na podatke iz kliničnih raziskav (8).

Bolnice z višjim tveganjem za ponovitev bolezni, ki jim predlagamo dopolnilno zdravljenje, običajno izberemo s pomočjo napovednih dejavnikov poteka bolezni. Prognozični ali napovedni dejavnik poteka bolezni je dejavnik, merljiv v času operacije, ki je povezan s preživetjem brez bolezni ali celokupnim preživetjem bolnic, ki niso prejemale dopolnilnega sistemskega zdravljenja, in kot takšen nosi informacijo o naravnem poteku bolezni (7). Pri izbiri vrste zdravljenja si pomagamo tudi s prediktivnimi ali napovednimi dejavniki odgovora na zdravljenje. To so merljivi dejavniki, ki so v kliničnih raziskavah izkazali povezavo z uspehom določene vrste zdravljenja, kot npr. status hormonskih receptorjev za zdravljenje s hormonskimi zdravili (7). Nekateri dejavniki spadajo tako v skupino prognozičnih kakor tudi prediktivnih dejavnikov.

Status pazdušnih bezgavk

Prizadetost pazdušnih bezgavk že desetletja velja za najpomembnejši napovedni dejavnik, ki napoveduje slabše preživetje bolnic z rakom dojk, zato bolnicam s pozitivnimi bezgavkami po operaciji svetujemo dopol-

nilno zdravljenje. Raziskave so pokazale, da ni pomembna le prisotnost ali odsotnost zasevkov v bezgavkah, temveč preživetje pada s številom pozitivnih bezgavk (9). Pri določitvi stadija po sistemu TNM (angl. *Tumor, Lymph Nodes, Metastasis*) status bezgavk v grobem izražamo z razporeditvijo v štiri skupine: N0 (brez pozitivnih bezgavk), N1 (1–3 pozitivne bezgavke), N2 (4–9 pozitivnih bezgavk), N4 (10 ali več pozitivnih bezgavk) (10). V zadnjem času pa raziskovalci vse pogosteje poudarjajo, da je glede na variabilnost pazdušne disekcije še večji napovedni pomen mogoče pripisati deležu pozitivnih bezgavk izmed vseh bezgavk, ki jih patolog pregleda (11).

Status pazdušnih bezgavk so tradicionalno določali s standardno disekcijo pazduhe, ki pa jo je danes pri bolnicah s klinično negativnimi bezgavkami v glavnem nadomestila manj invazivna odstranitev varovalne bezgavke (12). Z uporabo te metode pa so se pojavile nekatere nove dileme v zvezi z določitvijo stadija in nadaljnjim zdravljenjem, predvsem v povezavi z mikrozasevki. Splošno sprejetih smernic za primer mikrozasevkov (0,2–2 mm) ali izoliranih tumorskih celic (<0,2 mm) v varovalni bezgavki še nimamo. Odmevna randomizirana kontrolirana raziskava bolnic z invazivnim rakom dojke s kliničnim stadijem T1–T2 cN0, pri katerih so ugotovili zasevke v eni do dveh varovalnih bezgavkah, po 6,3-letnem sledenju ni pokazala razlike v celokupnem preživetju, preživetju brez bolezni in preživetju brez lokalne ponovitve med bolnicami, ki so jih po tumorrektomiji in odstranitvi varovalne bezgavke sistemsko zdravili po presoji lečečega onkologa, in tistimi, ki so jim dodatno odstranili vse pazdušne bezgavke (13). Po drugi strani pa podatki kažejo, da je tudi pri mikrozasevkih v pazdušnih bezgavkah preživetje progresivno slabše z večanjem števila prizadetih bezgavk in z večanjem deleža pozitivnih bezgavk med vsemi odstranjenimi bezgavkami (14).

Velikost tumorja

Velikost, izražena kot največji premer tumorja, poleg statusa pazdušnih bezgavk že desetletja velja za enega izmed najpomembnejših napovednih dejavnikov poteka bolezni. V raziskavi v sklopu ameriškega programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) so poročali o petletnem preživetju 24.740 bolnic z rakom dojke glede na status pazdušnih bezgavk in velikost tumorja. Ugotovili so, da so pazdušne bezgavke pogosteje prizadete pri bolnicah z večjimi tumorji, vendar sta imela omenjena dejavnika tudi neodvisno napovedno vrednost: preživetje bolnic z večjimi tumorji je bilo pomembno nižje ne glede na status bezgavk, neugoden vpliv na preživetje pa je bil očitno tudi z večanjem števila prizadetih bezgavk ne glede na velikost tumorja (15). Napovedni pomen velikosti tumorja so potrdile tudi raziskave z daljšim časom sledenja (16).

Cilj presejalnih programov za rak dojke je diagnoza čim večjega odstotka bolezni v nizkem stadiju, torej majhnih tumorjev brez prizadetih pazdušnih bezgavk, ki pomenijo najboljšo možnost ozdravitve (17). Rezultati nedavno objavljene raziskave, v kateri so 15 let sledili 1.894 bolnicam s tumorji velikosti do pet cm, nepričakovano kažejo, da odkrivanje manjših tumorjev še precej bolj pripomore k zmanjšanju umrljivosti bolnic s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami (18). Napovedni pomen velikosti tumorja in z njim povezane koristi presejanja tako še zdaleč niso omejene le na skupino bolnic brez razsoja v bezgavke.

Kljub splošno sprejeti predpostavki, da je velikost tumorja povezana z njegovo zmožnostjo zasevanja, pa novejša spoznanja kažejo, da se nekateri podtipi raka dojke obnašajo drugače. V teh primerih opisujejo neodvisnost prognoze in statusa pazdušnih bezgavk od velikosti tumorja, kar bi lahko bila posledica agresivnejšega fenotipa tumorja in/ali večje gostote celic z metastatskim potencialom. Takšne lastnosti

imata predvsem bazalnemu podobni molekularni podtip raka dojk in rak dojk, pozitiven na gen tipa 1 dovzetnosti za raka dojke (angl. *breast cancer 1, early onset*, BRCA1), zato je upoštevanje velikosti tumorja pri odločanju o dopolnilnem zdravljenju teh vrst raka vprašljivo (19).

Stopnja diferenciacije

Stopnja diferenciacije (gradus), ki jo patologi danes najpogosteje določajo po Nottinghamskem sistemu, je močno povezana s specifičnim preživetjem in preživetjem brez bolezni, kar so dokazali tako za vse bolnice z operabilnim rakom dojk kakor tudi za vse podskupine glede na velikost tumorja in prizadetost pazdušnih bezgavk (20). Zaradi subjektivnih kriterijev je lahko pri določanju stopnje diferenciacije prisotna precejšnja variabilnost med ocenjevalci, težavo pa predstavlja tudi morfološka heterogenost tumorja (21). Pri odločanju o dopolnilnem zdravljenju nam je stopnja diferenciacije tumorja v pomoč predvsem pri bolnicah brez razsoja v bezgavke z mejno velikostjo tumorja (7).

Invazija v krvne in limfne žile

Tudi limfovaskularna invazija že desetletja velja za napovedni dejavnik poteka bolezni in se je tudi v nedavni raziskavi pri bolnicah z operabilnim rakom dojk izkazala kot neodvisen napovedni dejavnik specifičnega preživetja in preživetja brez oddaljenih zasevkov. Avtorji so zaključili, da prisotnost invazije v krvne in limfne žile pri bolnicah z negativnimi bezgavkami pomeni primerljivo slabšo prognozo, kot bi jo imele bolnice z eno do dvema pozitivnima bezgavkama ali za eno stopnjo večjim tumorjem (pT2 namesto pT1) po klasifikaciji TNM (22).

Starost

Pri mlajših bolnicah, ki zbolijo z rakom dojk, v primerjavi s starejšimi bolnicami poročajo o agresivnejših tumorjih in večjem tveganju za ponovitev bolezni (23). Anders in

sodelavci so pri bolnicah, starih 45 let ali manj, v primerjavi s tistimi nad 65 let, poročali o nižjem odstotku tumorjev s pozitivnimi estrogenskimi receptorji, večjih tumorjih, višjem odstotku na receptor humanega epidermalnega rastnega dejavnika 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) pozitivnih tumorjev, o več bolnicah s pozitivnimi bezgavkami in tumorjih nižje stopnje diferenciacije. Poleg tega so z genomsko analizo pri mlajših bolnicah prepoznali mutacije številnih genov, ki sodelujejo v onkogenih signalnih poteh, in zaključili, da gre pri mladih ženskah za posebno podvrsto raka dojk z drugačnimi biološkimi lastnostmi (24). Razlike med skupinama so opazne tudi v preživetju, ki je pri vseh histoloških podtipih in stadijih slabše pri bolnicah, mlajših od 40 let, razlika pa je še posebej očitna v zgodnjih stadijih bolezni (25, 26). Slabše preživetje bolnic, mlajših od 35 let, je opisano tudi v raziskavi, ki je vključevala le predmenopavzne bolnice (27). Napovedne vrednosti starosti torej ne moremo pripisati izključno menopavznemu statusu.

V nasprotju z nekaterimi manjšimi raziskavami (28, 29) so podatki na večjih vzorcih v preteklosti večinoma poročali o neodvisni napovedni vrednosti starosti tudi ob upoštevanju drugih napovednih dejavnikov (26, 30, 31). Kljub temu danes obstaja dvom, ali je starost ob diagnozi res neodvisen napovedni dejavnik ali pa gre le za seštevek učinkov drugih neugodnih napovednih dejavnikov, pogosteje prisotnih pri mlajših bolnicah, diagnoze v času bolj napredovale bolezni in spremenjenega izražanja genov (32, 33).

Status hormonskih receptorjev

Status estrogenskih (ER) in progesteronskih receptorjev (PR) je uporaben predvsem kot napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje s hormonskimi zdravili, medtem ko je njegovo vlogo napovednega dejavnika poteka bolezni težko opredeliti, saj bi jo bilo tre-

ba ocenjevati pri bolnicah, ki ne bi prejemale sistemskega hormonskega zdravljenja (7). Starejša raziskava pri bolnicah z negativnimi bezgavkami brez sistemskega zdravljenja je pokazala relativno majhne, a statistično značilne razlike v preživetju, ki je bilo boljše pri bolnicah s pozitivnimi ER in pri tistih s pozitivnimi PR, vendar PR ob upoštevanju ER niso imeli neodvisne napovedne vrednosti (34). Drugi avtorji so za podobni skupini bolnic poročali, da so tako pozitivni ER kot PR pomembno vplivali na preživetje brez ponovitve bolezni pri predmenopavznih, ne pa tudi pri peri- ali pomenopavznih bolnicah, medtem ko so neodvisno od menopavznega statusa statistično značilno napovedno vrednost dosegli le pozitivni PR (35). V obeh omenjenih raziskavah je bil v multivariatni analizi pomembnejši napovedni dejavnik nuklearni gradus (34, 35). Boljše preživetje bolnic s pozitivnimi ER je bilo opisano tudi po daljšem, tj. 10-letnem sledenju (36).

Tudi novejša raziskava pri bolnicah z majhnimi tumorji in negativnimi bezgavkami poročajo o neodvisni napovedni vrednosti hormonskih receptorjev oz. o boljši prognozi pri luminalnih (hormonsko pozitivnih) podtipih v primerjavi s hormonsko negativnima (37, 38). Te raziskave pa so že vključevale bolnice, ki so prejemale sistemsko hormonsko zdravljenje, zato je interpretacija izključno prognostičnega vpliva hormonskega statusa težja.

Positivni ER so povezani s številnimi drugimi ugodnimi napovednimi dejavniki, kot so višja starost, nižji gradus, nižji proliferacijski indeks idr., zato nimajo zelo pomembne vloge kot neodvisni napovedni dejavnik poteka bolezni, ključnega pomena pa so pri izboru sistemskega zdravljenja (39). Tudi pozitivni PR so bolj uveljavljeni kot prediktivni dejavnik, lahko pa so nam v pomoč tudi kot napovedni dejavnik boljšega preživetja pri ER-pozitivnih bolnicah, ki prejemajo hormonsko zdravljenje (40).

Receptor človeškega epidermalnega ravnateljstva 2

Protoonkogen c-erbB-2 (HER2/*neu*) na kromosomu 17 kodira transmembranski receptor z intrinzično tirozin kinazno aktivnostjo, ki sodeluje v signalnih poteh, povezanih s celično proliferacijo, preživetjem, motilnostjo in adhezijo. Pomnožen gen ali prekomerno izražen protein HER2 je prisoten pri 10–30% invazivnih rakov dojke. HER2-pozitivni tumorji so običajno višjega gradusa, pogosteje imajo negativne hormonske receptorje, ob diagnozi pa so večkrat že prisotni zasevki v pazdušnih bezgavkah (41). Raziskave na tem področju so pripeljale do razvoja monoklonskega protitelesa trastuzumaba, ki se specifično veže na zunajcelični del HER2 in se samostojno ali v kombinaciji s kemoterapijo uporablja pri bolnicah s HER2-pozitivnim rakom dojke tako pri zdravljenju metastatske bolezni kot tudi v dopolnilnih shemah (41–44). Do danes so razvili še druga tarčna zdravila proti HER2 (45). Status HER2 najpogosteje določamo imunohistokemijsko, v primeru dvoumnega rezultata pa s pomočjo fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH) (46).

Še pred razvojem trastuzumaba so raziskovalci ugotavljali, da je status HER2 povezan s prognozo bolnic z rakom dojke. Z analizo 107 raziskav, objavljenih do leta 2009, v katerih je bilo vključenih skupno 39.730 bolnic, so Ross in sodelavci ugotovili, da je bila amplifikacija gena *HER2* oz. prekomerna ekspresija proteina HER2 v univariatnih ali multivariatnih analizah povezana s slabšim preživetjem bolnic v 88% raziskav; v večini izmed njih se je izkazala kot neodvisni napovedni dejavnik poteka bolezni (47). O negativni napovedni vlogi HER2 poročajo tudi novejša raziskava (37, 48–50). V preteklosti je status HER2 veljal za pomembnejši napovedni dejavnik pri bolnicah s prizadetimi pazdušnimi bezgavkami (7), vendar je glede na novejša raziskava povezan s slabšim izidom bolezni tudi pri bolnicah z negativnimi bezgavkami (48, 50, 51).

Tako kot pri hormonskih receptorjih je tudi interpretacija napovedne vloge HER2 otežena, ker je HER2 hkrati pomemben prediktivni dejavnik odgovora na zdravljenje s tarčnimi zdravili proti HER2, po nekaterih raziskavah pa je tudi prediktivni dejavnik odgovora na različne vrste kemoterapije in hormonskega zdravljenja (7, 52).

Protein Ki-67

Protein Ki-67 je izražen v jedrih celic, ki se nahajajo v proliferativnih fazah celičnega cikla, zato služi kot označevalec proliferacije (53). Najpogosteje ga določamo imunohistokemijsko s pomočjo monoklonskega protitelesa MIB1 (54). O povezavi med višjim odstotkom celic z izraženim proteinom Ki-67 in slabšim preživetjem pri raku dojke so poročale številne raziskave, potrdilo pa jo je tudi nekaj nedavnih metaanaliz (55–57). Po nekaterih podatkih naj bi imel Ki-67 celo večjo napovedno vrednost od gradusa, poleg tega naj bi nosil dodatne napovedne informacije tudi ob upoštevanju klasičnih histoloških napovednih dejavnikov (58–61). Kljub temu je rutinska uporaba tega napovednega dejavnika pri raku dojke še vedno vprašljiva, pri čemer je največja težava dejstvo, da mejna vrednost med nizkim in visokim Ki-67 ni jasno določena in se med raziskavami razlikuje za več 10 % (54).

Urokinazni aktivator plazminogena in inhibitor aktivatorja plazminogena 1

Urokinazni aktivator plazminogena (angl. *urokinase-type plasminogen activator*, uPA) in inhibitor aktivatorja plazminogena 1 (angl. *plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1) sta proteazi, komponenti fibrinolitičnega sistema, ki sodeluje pri rasti, invaziji in zasevanju različnih tumorjev (62). Določamo ju v vzorcih tumorskega tkiva s pomočjo metode encimskega imunskega testa, (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) (63). Številne raziskave so pokazale, da so visoke vrednosti uPA in/ali PAI-1 pri bolnicah

z rakom dojke povezane s krajšim preživetjem, kar še posebej velja, če sta hkrati povišana oba dejavnika (64). Proteazi uPA in PAI-1 sta ena izmed prvih napovednih dejavnikov, katerih klinično vrednost so potrdile raziskave z nivojem dokazov I (angl. *level of evidence I*, LOE I) (65). Čeprav sta se obe proteazi izkazali za neodvisna napovedna dejavnika ne glede na prizadetost pazdušnih bezgavk, je njuna napovedna vrednost najpomembnejša pri bolnicah brez zasevkov v bezgavkah (66, 67). Te bolnice imajo v primeru nizkih vrednosti uPA in PAI-1 odlično prognozo brez dopolnilne kemoterapije, medtem ko imajo bolnice z visokimi vrednostmi proteaz pomembno višje tveganje za ponovitev bolezni, zato je pri njih smiselno dopolnilno sistemsko zdravljenje. Uporabnost uPA in PAI-1 pri odločanju o dopolnilnem zdravljenju bolnic z negativnimi bezgavkami so potrdili tudi leta 2013 objavljeni dolgoročni rezultati prospektivne multicentrične raziskave Chemo-NO (68). Poleg njune napovedne vrednosti se uPA in PAI-1 omenjata tudi kot napovedna dejavnika odgovora na določene vrste dopolnilnega sistema zdravljenja (69, 70).

Drugi napovedni dejavniki

Že leta 2000 so Perou in sodelavci z genetsko analizo tumorjev dojke ugotovili, da jih lahko glede na njihove molekularne značilnosti delimo na jasno ločene intrinzične podtipove, ki se močno razlikujejo po svojih bioloških lastnostih, tako da bi jih morali obravnavati kot različne bolezni z različnimi pristopi k zdravljenju (71). Razširjene analize so pokazale, da je delitev na pet intrinzičnih podtipov na osnovi ekspresije različnih genov zanesljiv napovedni dejavnik poteka bolezni (72). Ker genetska analiza tumorjev pri večini bolnic z rakom dojke ni izvedljiva, si lahko pomagamo tudi z nadomestno klinično-patološko določitvijo intrinzičnih podtipov, ki upošteva nekatere izmed zgoraj omenjenih napovednih dejavnikov. Tako tumorje delimo na luminalne

A (ER- in PR-pozitivni, HER2-negativni, Ki-67 < 20 %), luminalne B-HER2-negativne (ER-pozitivni, HER2-negativni; Ki-67 \geq 20 % in/ali PR-negativni ali nizko pozitivni [$<$ 20 %]), luminalne B-HER2-pozitivne (ER-pozitivni, HER2-pozitivni), HER2-pozitivne neluminalne (HER2-pozitivni, ER- in PR-negativni) in trojno negativne (ER- in PR-negativni, HER2-negativni). Ta delitev trenutno predstavlja osnovo za odločanje o dopolnilnem sistemskem zdravljenju (73).

Številne raziskave so preučevale tudi različne druge dejavnike, kot so DNA ploidi-ja, protein p53, katepsin D, ciklin E, mikro-zasevki v kostnem mozgu, tumorske celice v krvnem obtoku idr., vendar o njihovi napovedni vrednosti za zdaj nimamo dovolj dokazov, da bi jih bilo smiselno rutinsko uporabljati v klinični praksi (74). Več lahko pričakujemo od novejših tehnologij mikromrež za analizo diferencialne ekspresije genov, s katerimi glede na izraženo različnih genov v tumorskem tkivu pridobimo informacije o agresivnosti tumorja. Najbolj odmevna izmed komercialno dostopnih genetskih testov sta Oncotype DX[®], ki se osredotoča na tveganje ponovitve bolezni pri bolnicah z ER-pozitivnimi tumorji brez zasevkov v bezgavkah, zdravljenih s tamoksifenom, in MammaPrint[®], ki je namenjen odločanju o dopolnilnem sistemskem zdravljenju pri bolnicah z negativnimi bezgavkami, ne glede na status hormonskih receptorjev (75). Trenutno potekata dve veliki randomizirani klinični raziskavi TAILORx in MINDACT z namenom realne ocene kli-

nične uporabnosti obeh omenjenih genetskih testiranj (76, 77).

UPORABA NAPOVEDNIH DEJAVNIKOV V KLINIČNI PRAKSI

Pri tolikšnem številu napovednih dejavnikov je odločanje o dopolnilnem zdravljenju lahko zelo kompleksno, posebno v primerih, ko ne kažejo vsi dejavniki enoznačno na agresivni ali manj agresivni potek bolezni. Razvili so različna orodja, ki nam ob upoštevanju nekaterih najpomembnejših napovednih in prediktivnih dejavnikov pomagajo oceniti prognozo in dobrobit različnih oblik dopolnilnega zdravljenja za posamezno bolnico. V Evropi v ta namen najpogosteje uporabljamo smernice iz St. Gallena in računalniški program Adjuvant! Online, ki pa za zdaj še ne vsebujeta vseh zgoraj omenjenih napovednih dejavnikov. Pri uporabi takšnih orodij se moramo zavedati, da gre le za osnovno vodilo, ki ga moramo dopolniti z dodatnimi individualnimi značilnostmi bolnic in hitro napredujočim znanjem molekularne in internistične onkologije, ki mu smernice ne morejo dovolj hitro slediti (78).

ZAKLJUČEK

Čeprav ostajajo na področju dopolnilnega zdravljenja zgodnjega stadija raka dojk številne neznanke, ki so neusahljiv vir kliničnih raziskav, nas vsako novo spoznanje ali pripomoček prinese korak bliže bolnicam in zdravstveni blagajni prijaznemu cilju nujenja dopolnilnega zdravljenja tistim, ki ga res potrebujejo.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2013.
2. Primic Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, et al. Nekaj osnovnih podatkov in zanimivosti iz zadnjega letnega poročila Registra raka Republike Slovenije [internet]. Register raka RS 2013. [citirano 2013 Sep 20]. Dosegljivo na: http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/Rak_v_Sloveniji.pdf
3. Giannakouris K. Regional population projections EUROPOP2008: Most EU regions face older population profile in 2030 [internet]. Eurostat – Statistics in focus; 2010 [citirano 2013 Sep 20]. Dosegljivo na: http://epp.eu-rostat.ec.europa.eu/cache/ITY_OFFPUB/KS-SF-10-001/EN/KS-SF-10-001-EN.PDF
4. Bosetti C, Bertuccio P, Malvezzi M, et al. Cancer mortality in Europe, 2005–2009, and an overview of trends since 1980. *Ann Oncol.* 2013; 24 (10): 2657–71.
5. Znaor A, van den Hurk C, Primic-Zakelj M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in South Eastern Europe in the last decade: gaps persist compared with the rest of Europe. *Eur J Cancer.* 2013; 49 (7): 1683–91.
6. Williams C, Brunskill S, Altman D, et al. Cost-effectiveness of using prognostic information to select women with breast cancer for adjuvant systemic therapy. *Health Technol Assess.* 2006; 10 (34): iii–iv, ix–xi, 1–204.
7. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist.* 2004; 9 (6): 606–16.
8. Oakman C, Santarpia L, Di Leo A. Breast cancer assessment tools and optimizing adjuvant therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010; 7 (12): 725–32.
9. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer.* 1983; 52 (9): 1551–7.
10. Aebi S, Davidson T, Gruber G, et al; ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011; 22 Suppl 6: vi12–24.
11. Danko ME, Bennett KM, Zhai J, et al. Improved staging in node-positive breast cancer patients using lymph node ratio: results in 1,788 patients with long-term follow-up. *J Am Coll Surg.* 2010; 210 (5): 797–805. e1, 805–7.
12. Zarebczan Dull B, Neuman HB. Management of the axilla. *Surg Clin North Am.* 2013; 93 (2): 429–44.
13. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011; 305 (6): 569–75.
14. Truong PT, Vinh-Hung V, Cserni G, et al. The number of positive nodes and the ratio of positive to excised nodes are significant predictors of survival in women with micrometastatic node-positive breast cancer. *Eur J Cancer.* 2008; 44 (12): 1670–7.
15. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989; 63 (1): 181–7.
16. Rosen PR, Groshen S, Saigo PE, et al. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 1989; 7 (3): 355–66.
17. Nagtegaal ID, Duffy SW. Reduction in rate of node metastases with breast screening: consistency of association with tumor size. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 137 (3): 653–63.
18. Narod SA. Tumour size predicts long-term survival among women with lymph node-positive breast cancer. *Curr Oncol.* 2012; 19 (5): 249–53.
19. Foulkes WD, Reis-Filho JS, Narod SA. Tumor size and survival in breast cancer – a reappraisal. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010; 7 (6): 348–53.
20. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (19): 3153–8.
21. Komaki K, Sano N, Tangoku A. Problems in histological grading of malignancy and its clinical significance in patients with operable breast cancer. *Breast Cancer.* 2006; 13 (3): 249–53.
22. Rakha EA, Martin S, Lee AH, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2012; 118 (15): 3670–80.
23. Beadle BM, Woodward WA, Buchholz TA. The impact of age on outcome in early-stage breast cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2011; 21 (1): 26–34.
24. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (20): 3324–30.
25. Anders CK, Johnson R, Litton J, et al. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol.* 2009; 36 (3): 237–49.

26. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, et al. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg.* 2009; 208 (3): 341-7.
27. Dubsy PC, Gnant MF, Taucher S, et al. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2002; 3 (1): 65-72.
28. Yoshida M, Shimizu C, Fukutomi T, et al. Prognostic factors in young Japanese women with breast cancer: prognostic value of age at diagnosis. *Jpn J Clin Oncol.* 2011; 41 (2): 180-9.
29. Paluch-Shimon S, Wolf I, Sadetzki S, et al. Association between very young age and adverse characteristics of breast cancer at presentation amongst Israeli women. *Am J Clin Oncol.* 2011; 34 (3): 219-22.
30. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1994; (16): 35-42.
31. Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol.* 1994; 12 (5): 888-94.
32. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, et al. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis.* 2013; 5 (Suppl 1): S2-8.
33. Anders CK, Fan C, Parker JS, et al. Breast carcinomas arising at a young age: unique biology or a surrogate for aggressive intrinsic subtypes? *J Clin Oncol.* 2011; 29 (1): e18-20.
34. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol.* 1988; 6 (7): 1076-87.
35. Thorpe SM, Rose C, Rasmussen BB, et al. Prognostic value of steroid hormone receptors: multivariate analysis of systemically untreated patients with node negative primary breast cancer. *Cancer Res.* 1987; 47 (22): 6126-33.
36. Crowe JP Jr, Gordon NH, Hubay CA, et al. Estrogen receptor determination and long term survival of patients with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1991; 173 (4): 273-8.
37. Cancellato G, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Prognosis in women with small (T1mic, T1a, T1b) node-negative operable breast cancer by immunohistochemically selected subtypes. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 127 (3): 713-20.
38. Li J, Liu X, Tong Z. Clinical features and survival analysis of T1mic, a, bNOMO breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2012; 42 (6): 471-6.
39. Taneja P, Maglic D, Kai F, et al. Classical and novel prognostic markers for breast cancer and their clinical significance. *Clin Med Insights Oncol.* 2010; 4: 15-34.
40. Liu S, Chia SK, Mehl E, et al. Progesterone receptor is a significant factor associated with clinical outcomes and effect of adjuvant tamoxifen therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 119 (1): 53-61.
41. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000 - Mr tumour antigen. *Nature.* 1984; 312 (5994): 513-6.
42. Hortobagyi GN. Overview of treatment results with trastuzumab (Herceptin) in metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 2001; 28 (6 Suppl 18): 43-7.
43. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344 (11): 783-92.
44. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist.* 2008; 13 (6): 620-30.
45. Gradishar WJ. Emerging approaches for treating HER2-positive metastatic breast cancer beyond trastuzumab. *Ann Oncol.* 2013; 24 (10): 2492-500.
46. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al; American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (1): 118-45.
47. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, et al. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist.* 2009; 14 (4): 320-68.
48. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (34): 5693-9.
49. Cortesi L, De Matteis E, Cirilli C, et al. Outcome evaluation in pre-trastuzumab era between different breast cancer phenotypes: a population-based study on Italian women. *Tumori.* 2012; 98 (6): 743-50.
50. Petrelli F, Barni S. Role of HER2-neu as a prognostic factor for survival and relapse in pT1a-bNOMO breast cancer: a systematic review of the literature with a pooled-analysis. *Med Oncol.* 2012; 29 (4): 2586-93.

51. Chia S, Norris B, Speers C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (35): 5697–704.
52. Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocr Relat Cancer*. 2010; 17 (4): R245–62.
53. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, et al. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*. 1983; 31 (1): 13–20.
54. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al; International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103 (22): 1656–64.
55. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*. 2007; 96 (10): 1504–13.
56. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, et al. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast*. 2008; 17 (4): 323–34.
57. Kontzoglou K, Palla V, Karaolanis G, et al. Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis. *Oncology*. 2013; 84 (4): 219–25.
58. Wiesner FG, Magener A, Fasching PA, et al. Ki-67 as a prognostic molecular marker in routine clinical use in breast cancer patients. *Breast*. 2009; 18 (2): 135–41.
59. Matsubara N, Mukai H, Itoh K, et al. Prognostic impact of Ki-67 overexpression in subgroups categorized according to St. Gallen with early stage breast cancer. *Oncology*. 2011; 81 (5–6): 345–52.
60. Jung SY, Han W, Lee JW, et al. Ki-67 expression gives additional prognostic information on St. Gallen 2007 and Adjuvant! Online risk categories in early breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16 (5): 1112–21.
61. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 139 (2): 539–52.
62. McMahon B, Kwaan HC. The plasminogen activator system and cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2008; 36 (3–4): 184–94.
63. Lamy PJ, Romieu G, Jacot W. UPA/PAI-1: a tool for breast cancer treatment individualization. Biology, clinical implications and quantification assays]. *Bull Cancer*. 2010; 97 (3): 341–8. Francoščina.
64. Takač I, Čufer T, Gorišek B, et al. Vloga urokinaznega aktivatorja plazminogena (uPA) in njegovega inhibitorja (PAI-1) pri raku dojke. *Zdrav Vestn*. 2011; 80: 405–12.
65. Duffy MJ. Urokinase plasminogen activator and its inhibitor, PAI-1, as prognostic markers in breast cancer: from pilot to level 1 evidence studies. *Clin Chem*. 2002; 48 (8): 1194–7.
66. Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94 (2): 116–28.
67. Jänicke F, Prechtel A, Thomssen C, et al; German N0 Study Group. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93 (12): 913–20.
68. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, et al; Chemo-N 0 Study Group. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2013; 49 (8): 1825–35.
69. Harbeck N, Kates RE, Schmitt M, et al. Urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor type 1 predict disease outcome and therapy response in primary breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2004; 5 (5): 348–52.
70. Borstnar S, Sadikov A, Mozina B, et al. High levels of uPA and PAI-1 predict a good response to anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 121 (3): 615–24.
71. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000; 406: 747–52.
72. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98 (19): 10869–74.
73. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013; 24 (9): 2206–23.
74. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (33): 5287–312.
75. Dowsett M, Dunbier AK. Emerging biomarkers and new understanding of traditional markers in personalized therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2008; 14 (24): 8019–26.

76. Zujewski JA, Kamin L. Trial assessing individualized options for treatment for breast cancer: the TAILORx trial. *Future Oncol.* 2008; 4 (5): 603–10.
77. Cardoso F, Piccart-Gebhart M, Van't Veer L, et al; TRANSBIG Consortium. The MINDACT trial: the first prospective clinical validation of a genomic tool. *Mol Oncol.* 2007; 1 (3): 246–51.
78. Cufer T. Which tools can I use in daily clinical practice to improve tailoring of treatment for breast cancer? The 2007 St Gallen guidelines and/or Adjuvant! Online. *Ann Oncol.* 2008; 19 Suppl 7: vii41–5.

Prispelo 6. 10. 2013