

Sistemsko zdravljenje zgodnjega raka dojk

Doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

Povzetek

Sistemsko zdravljenje zgodnjega raka dojk se izvaja kot neoadjuvantno (preoperativno) sistemsko zdravljenje ali kot dopolnilno (pooperativno) sistemsko zdravljenje. Cilj neoadjuvantnega zdravljenja je zmanjšanje obsega bolezni, po možnosti tudi popolna remisija bolezni (pričakovana pri tretjini bolnic s trojno negativnim rakom dojk in skoraj polovici s HER2-pozitivnim), in s tem zmanjšanje obsega operacije dojke in pazdušnih bezgavk ter tudi preprečevanje oddaljenih zasevkov. Adjuvantno sistemsko zdravljenje je namenjeno preprečevanju ponovitve raka pri bolnicah po že opravljeni operaciji. Glede na podtip raka se odločimo o najprimernejšem sistemskem zdravljenju: s kemoterapijo, hormonskim zdravljenjem in/ali anti-HER2 zdravljenjem. Poleg podtipa raka na odločitve o zdravljenju vpliva še stadij bolezni in splošno stanje bolnice.

Uvod

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah. Zdravljenje je multimodalno (kirurško, sistemsko in obsevalno). Vrstni red zdravljenja (pričetek zdravljenja s sistemskim ali kirurškim zdravljenjem) je odvisen od značilnosti raka, pridobljenih z debeloigelnno biopsijo, in razširjenosti raka.

Neoadjuvantno in adjuvantno sistemsko zdravljenje

Neoadjuvantno zdravljenje ima dva cilja: prvi je manj obsežno kirurško zdravljenje (pri večjih tumorjih dojke in/ali prisotnosti zasevkov v pazdušnih bezgavkah), drugi pa je enak kot pri adjuvantnem sistemskem zdravljenju: preprečevanje sistemske ponovitve raka.

Klinični podtipi raka dojk

Tabela 1. Štirje glavni podtipi raka dojk in možno sistemsko zdravljenje

Podtip raka dojk	Značilnosti	Možna terapija
Trojno negativen	ER-, PR-, HER2-	KT
HR- in HER2+	HER2+, ER-, PR-	KT, anti-HER2 th
HR+ in HER2+	HER2+, ER+/PR+	KT, anti-HER2 th, HZ
HR+ in HER2- – podoben luminalnemu A podtipu – podoben luminalnemu B podtipu – vmesni podtip	visoki ER/PR, nizek MIB-1 ali G1 nizki ER/PR, visok MIB-1, G3 ostali ER/PR +, HER2	HT KT+HT Vedno HZ, KT glede na genski podpis ali druge dejavnike

HR: hormonski receptorji; ER: estrogenski receptorji; PR: progesteronski receptorji; HER2: receptor za epidermalni rastni dejavnik tipa 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); MIB-1: označevalec celične proliferacije; HZ: hormonsko zdravljenje; KT: kemoterapija; anti-HER2 th: monoklonska protitelesa, usmerjena proti receptorju HER2

Izbira bolnikov za neoadjuvantno sistemsko zdravljenje

Pred odločitvijo o načinu zdravljenja je treba določiti razširjenosti bolezni: CT vratu, prsnega koša in trebuha, scintigrafija okostja, MR dojk, UZ-vodena debeloigelna biopsija tumorja v dojki in vstavev klipa v center tumorja ter UZ pazduh s citološko potrditvijo pazdušnih bezgavk. Rak dojk pričnemo zdraviti z neoadjuvantno kemoterapijo pri bolnicah s trojno negativnim, HER2-pozitivnim rakom in rakom z značilnostmi luminalnega B podtipa, pri velikostih tumorja nad 2 cm in/ali zasevkih v pazdušnih bezgavkah ter pri nerazsejanem vnetnem raku dojk ne glede na podtip raka. Kemoterapevtske sheme vsebujejo 6–8 ciklov terapije (3- do 4-krat antraciklini, 3- do 4-krat taksani, redko druge sheme). Pri HER2-pozitivnih rakih ob taksanih pričnemo z anti-HER2 zdravlili (trastuzumab, pri visokorizičnih trastuzumab + pertuzumab). Cilj neoadjuvantnega zdravljenja je zmanjšanje anatomskega obsega bolezni (*angl. down-staging*), po možnosti tudi popolna remisija bolezni (pričakovana pri četrtini bolnic z rakom dojk, podobnim luminalnemu B podtipu, pri tretjini bolnic s

trojno negativnim podtipom in pri polovici s HER2-pozitivnim podtipom) in s tem zmanjšanje obsega operacije dojke in pazdušnih bezgavk ter tudi preprečevanje oddaljenih zasevkov. Prednost neoadjuvantnega zdravljenja je zgodnja ocena učinkovitosti zdravljenja ('in vivo') in ob neodzivnosti tumorja možnost prilagoditve (zamenjave) sistemskega zdravljenja ali takojšnje kirurško zdravljenje, medtem ko pri adjuvantnem zdravljenju uporabljamo standardne sheme, trenutno še brez možnosti ocenjevanja učinkovitosti zdravljenja (v bodočnosti bo to morda možno s pomočjo spremljanja cirkulirajočih tumorskih celic ali cirkulirajoče tumorske DNA). Popolna remisija bolezní je neodvisen prognostični dejavnik za čas do napredovanja bolezní in preživetje pri trojno negativnem in HER2-pozitivnem podtipu raka dojke. Pri nepopolni remisiji nam ostanek tumorja (angl. *residual cancer burden*) napove večje tveganje ponovitve bolezní in potrebo po še dodatnem dopolnilnem sistemskega zdravljenju. Pri trojno negativnem raku se na podlagi ostanka odločamo tudi o dopolnilni kemoterapiji s kapecitabinom, pri HER2-pozitivnih rakih pa o zdravljenju s T-DM1 namesto samo z anti-HER2 zdravljenjem. Redko, ko neoadjuvantno zdravljenje ni učinkovito, lahko tumor postane inoperabilen ali pride vmes do sistemskega razsoja, zato je treba spremljati odziv tumorja med neoadjuvantnim zdravljenjem.

Pri hormonsko odvisnih rakih dojke je možno uporabiti neoadjuvantno hormonsko zdravljenje. Pri nas se zanj odločamo predvsem pri starejših bolnicah z lokalno napredovalimi tumorji oz. pri bolnicah, ki imajo veliko tveganje perioperativnih zapletov.

Odločitev o adjuvantnem zdravljenju temelji na oceni tveganja ponovitve raka

Kadar je prvo zdravljenje kirurško, se za dopolnilno sistemskega zdravljenje odločamo na podlagi patohistološkega izvida (podtipa raka). Pri odločitvi o dopolnilnem zdravljenju so pomembni še: starost, pridružene bolezni in pričakovanja bolnice. Dejavniki, ki jih upoštevamo pri oceni tveganja za ponovitev bolezní, so podani v Tabeli 2.

Tabela 2. Dejavniki tveganja za ponovitev raka dojk

Dejavniki		Pomen
Stadij raka	Velikost tumorja (stadij T) Zasevki v pazdušnih bezgavkah (stadij N)	Prognoza bolezni!
Biološke značilnosti raka	Gradus MIB-1 (Ki-67) – delež rakavih celic v delitvi Estrogenski receptorji Progesteronski receptorji Status HER-2 Limfovaskularna invazija	Podtipi raka! Prognoza bolezni + tarče za zdravljenje!
Značilnosti bolnice	Starost, menopavzni status Splošna kondicija (angl. <i>performans status</i>) Spremljajoče bolezni (srčna funkcija, osteoporoz, depresija ...) Pričakovanja bolnice	Ocena sposobnosti za sistemsko zdravljenje! Individualna odločitev bolnice po pogovoru z onkologom (privolitev)!

HER2: receptor za epidermalni rastni dejavnik tipa 2 (*ang. human epidermal growth factor receptor 2*)

Izbira dopolnilnega sistemskega zdravljenja

Med **dopolnilno sistemsko zdravljenje** prištevamo kemoterapijo (KT), hormonsko zdravljenje (HZ), anti-HER2 zdravljenje (tarčno zdravljenje, usmerjeno proti receptorju HER2) ter antiresorpcijsko zdravljenje za kosti. O učinkovitosti dopolnilnega sistemskega zdravljenja sklepamo iz rezultatov velikih randomiziranih raziskav in metaanaliz, narejenih iz teh raziskav (podatki na več kot 10.000 bolnicah).

Dopolnilna kemoterapija zmanjša relativno tveganje za ponovitev raka za tretjino. Učinkovita je predvsem pri tumorjih, ki imajo visok gradus in/ali visok delež celic v delitvi (visok MIB-1). Hrbtenica zdravljenja (kot pri neoadjuvantni KT) so antraciklini in taksani, redko druge sheme CMF (ciklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracil), kombinacija docetaksela in karboplatina. Antraciklini (sheme AC, EC, FEC, CEF) lahko povzročijo okvaro srca in imajo določen kumulativni odmerek. Za tovrstno zdravljenje so primerne le bolnice z ohranjeno srčno funkcijo (potreben je UZ srca ali izotopna ventrikulografija). Taksani (docetaksel, paklitaksel, shema docetaksel v kombinaciji s ciklofosfamidom ali karboplatinom) lahko povzročijo sklepno-mišične bolečine in

periferno polinevropatijo. Tako antraciklini kot taksani povzročajo popolno alopecijo, medtem ko pri shemi CMF ne pride do popolne alopecije. Trajanje dopolnile KT je različno: 4-6-8 ciklusov, odvisno od stadija bolezni, podtipa raka, pridruženih bolezni in želje bolnice. Cikli KT se ponovijo na 3 tedne (sheme FEC 100, docetaksel 100 ...) ali 4 tedne (CMF), razen pri dozno intenzivnih shemah, kjer se ponovijo na 2 tedna (AC-paklitaksel) in je zato za njihovo izvedbo potrebna primarna profilaksa z rastnimi dejavniki za granulocite.

KT je nujen del zdravljenja pri trojno negativnih in HER2-pozitivnih rakah dojck (Tabela 1). Pri trojno negativnih rakah dojck je KT edino učinkovito zdravljenje, ki je trenutno na razpolago. Pri HER2-pozitivnih rakah KT kombiniramo s tarčnimi anti-HER2 zdravili. Antraciklinov ne uporabljamo sočasno s trastuzumabom in pertuzumabom zaradi sinergističnih nevarnih učinkov na srce (srčno popuščanje). Pri hormonsko pozitivnih luminalnih B rakah tudi pri nizkem stadiju bolnicam predlagamo KT, nato pa sledi dopolnilno HZ. Pri luminalnih A rakah predlagamo večinoma samo zdravljenje s HZ, razen pri bolnicah z rakom visokega stadija z veliko pozitivnih pazdušnih bezgavk.

Pri odločitvi, ali bolnice s HR+ in HER2- raki potrebujejo zdravljenje z dopolnilno KT, si lahko pomagamo z genskimi podpisi (MammaPrint, Oncotype Dx, Prosigna). Iz prospektivne raziskave MINDACT (uporabljen je bil genski podpis MammaPrint) je znano, da pri bolnicah z majhnim kliničnim tveganjem ponovitve bolezni (specifično 10-letno preživetje >88-%, vir: Adjuvant online) ni smiselno testirati, kakšno je njihovo genomsko tveganje relapsa, saj je izid bolezni pri klinično nizkem tveganju/genomsko visokem tveganju enak (visoko preživetje), ne glede na to, ali prejmejo KT in ne. Genski podpis Oncotype Dx (temelječ na izsledkih raziskave TAILORx) identificira bolnice z zelo majhnim tveganjem za ponovitev (*ang. recurrence score*<16), ki imajo odlično prognozo le z dopolnilnim hormonskim zdravljenjem in kemoterapijo ne doprinese k preživetju, povzroča pa neželene učinke.

Dopolnilno hormonsko zdravljenje je učinkovito samo pri tumorjih, ki imajo izražene hormonske receptorje (estrogenske in/ali progesteronske) v vsaj 1 % tumorskih celic; tveganje za ponovitev zmanjša za skoraj polovico. Čim večji odstotek celic močno izraža hormonske receptorje, večja je dobrobit hormonskega zdravljenja. Hormonsko zdravljenje se razlikuje glede na to, ali je ženska v rodni dobi, ko se proizvaja estrogen v jajčnikih (predmenopavzna), ali zunaj rodne dobe (v menopavzi), ko je edini vir estrogena v maščevju in

nastane iz androgenov s pomočjo encima aromataze. Pri predmenopavznih ženskah uporabljamo v dopolnilnem HZ tamoksifen, goserelin + tamoksifen ali goserelin + zaviralec aromataze (ZA). Popolno blokado jajčnikov (goserelin in tamoksifen) uporabljamo pri mladih ženskah (pod 40 let) ali pri zelo visokem tveganju ponovitve bolezni (tu lahko uporabimo tudi kombinacijo gosere-lin+ZA). Goserelin reverzibilno zavre funkcijo jajčnikov, pri perimenopavznih bolnicah se lahko odločimo za kirurško odstranitev jajčnikov. Pri ZA so na voljo tri učinkovine s podobno učinkovitostjo in neželenimi učinki: anastrozol, letrozol in ekzemestan. Pomenopavzne ženske lahko zdravimo s tamoksifenom ali ZA. Pri bolnicah z višjim stadijem bolezni (npr. višji stadij bezgavk) so ZA nekoliko bolj učinkoviti kot tamoksifen. Pri bolnicah brez zasevkov v pazdušnih bezgavkah je trajanje HZ 5 let (tamoksifen ali ZA ali sekvenčno oba po 2–3 leti). Pri bolnicah z zasevki v pazdušnih bezgavkah je priporočljivo trajanje HZ vsaj 7 let (samo ZA), 7–8 let (2–3 leta tamoksifen, nato 5 let zaviralec aromataze) ali 10 let (5 let tamoksifen, nato 5 let ZA ali 10 let samo tamoksifen, npr. predmenopavzne bolnice). O trajanju dopolnilnega HZ se lahko odločimo tudi s pomočjo nekaterih genskih podpisov ali izračuna tveganja ponovitve na podlagi patohistoloških značilnosti raka.

Pri bolnicah s HER2+ rakom **dopolnilno anti-HER2 zdravljenje** s trastuzumabom zmanjša tveganje za ponovitev raka za 40 % in za smrt za tretjino.

Dopolnilno zdravljenje s trastuzumabom uporabljamo pri bolnicah s HER2+ tumorji, ki so večji od 5 mm. Trajanje zdravljenja je 1 leto. Bolnica vsake 3 tedne prejme aplikacijo trastuzumaba. Pri HER2+ tumorjih z neugodnimi progno-stičnimi dejavniki (zasevki v pazdušnih bezgavkah in hormonsko negativni raki) dvojno anti-HER2 zdravljenje (trastuzumab in pertuzumab) podaljša čas do napredovanja bolezni. Zaradi možne kardiotoksičnosti vsake 3–4 mesece spremljamo srčno funkcijo. Povzetek stranskih učinkov je v Tabeli 3. Priča-kujemo še umestitev dveh anti-HER2 zdravil v dopolnilno zdravljenje HER2+ rakov: neratiniba in T-DM1.

Dopolnilna antiresorpcijska zdravila za kosti

Dopolnilno antiresorpcijsko zdravljenje zmanjša tveganje za skeletne ponovitve in za 3,3 % zmanjša 10-letno umrljivost pri pomenopavznih bolnicah z rakom dojk. Razgovor o uvedbi dopolnilnega zdravljenja z bifosfonati priporočamo pri pomenopavznih ženskah (enako velja za premednopavzne, ki so

na ovarijski supresiji). Režim zdravljenja je ali zolendronska kislina intraven-sko na 6 mesecev 5 let ali klodronat peroralno 3 leta. Zaradi tveganje nastanka osteonekroze čeljusti je treba pred uvedbo tega zdravljenja opraviti pregled ustne votline glede stanja zobovja.

Tabela 3. Najpogostejši neželeni učinki sistemskega zdravljenja s kemoterapijo, hormonskim zdravljenjem in anti-HER2 zdravljenjem.

KEMOTERAPIJA	HORMONSKO ZDRAVLJENJE	ANTI-HER2 ZDRAVLJENJE
AKUTNI NEŽELENI UČINKI		
<ul style="list-style-type: none"> - slabost, bruhanje - vnetje ustne sluznice - večja dovzetnost za okužbe - febrilna nevtropenija - alopecija - periferna polinevropatija (taksani) - amenoreja 	<p>Tamoksifen: vročinski oblivi, prekomerna telesna teža, nereden menzes ali amenoreja, globoka venska tromboza (4 %), hiperplazija endometrija, katarakta in motnje vida</p> <p>Goserelin: simptomi prezgodnje menopavze:</p> <ul style="list-style-type: none"> - amenoreja, suha vaginalna sluznica - vročinski oblivi in potenje - emocionalna nestabilnost (razdražljivost, jok) - kognitivne motnje (motnje koncentracije, spomina) - nespečnost, kronična utrujenost <p>Zaviralci aromataze: vročinski oblivi, mišično-sklepne bolečine, okorelost sklepov, zvišanje lipidov, glavobol, suhost nožnice, motnje razpoloženja, nespečnost</p>	<p>Infuzijska reakcija (vročina, mrzlica) – med prvo aplikacijo</p> <p>Redko artralgiije</p> <p>Reverzibilno srčno popuščanje (2–4 %)</p> <p>driska (pertuzumab)</p>
KASNE POSLEDICE		
<ul style="list-style-type: none"> - srčno popuščanje (4 %; antraciklini) - akutna levkemija (2–3 %; antraciklini, ciklofosfamid) 	<p>Tamoksifen: rak endometrija</p> <p>Goserelin: osteoporozna in srčno-žilne bolezni</p> <p>Zaviralci aromataze: osteopenija, osteoporozna, več srčno-žilnih zapletov</p>	<p>Kardiotoksičnost (2–4 %)</p>

Zaključek

Namen (neo)adjuvantnega sistemskega zdravljenja je uničiti mikrozasevke in s tem zmanjšati tveganje ponovitve bolezni, pri neoadjuvantnem pa še zmanj-

šanje obsega bolezni 'in vivo' ter spremljanje učinkovitosti zdravljenja. O vrsti sistemskega zdravljenja se odloči internist onkolog na osnovi značilnosti tumorja, obsega bolezni, starosti, zmogljivosti in spremljajočih bolezni ter tudi želje bolnice. Z razširitvijo presejalnega programa za raka dojk (DORA) že opažamo nižje stadije zgodnjega raka, ki potrebujejo tudi manj dopolnilnega sistemskega zdravljenja.

Viri

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472):1687-717.
2. Paganí O, Regan MM, Walley BA, et al; TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(2):107-118.
3. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsky P, Gnant M, Poortmans P et al. □ Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer The St Gallen International Consensus Guidelines for the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. *Ann Oncol.* 2019 Aug 2. pii: mdz235. doi: 10.1093/annonc/mdz235. [Epub ahead of print]
4. Hyams DM, Schuur E, Angel Aristizabal J, Bargallo Rocha JE4 et al. Selecting postoperative adjuvant systemic therapy for early stage breast cancer: A critical assessment of commercially available gene expression assays. *J Surg Oncol.* 2017; 115(6):647-662. doi: 10.1002/jso.24561. Epub 2017 Feb 17.
5. Krop I, Ismaila N, Andre F, Bast RC, Barlow W et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2017; 35(24):2838-2847. doi: 10.1200/JCO.2017.74.0472. Epub 2017 Jul 10.