

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJK

dr. Simona Borštnar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

IZVLEČEK

Invazivni rak dojk je sistemska bolezen, ki je ne zdravimo le lokalno, z operacijo in obsevanjem. Večina bolnikov s to boleznijo potrebuje eno ali več vrst zdravljenja z zdravili. Uvedba sistemskega zdravljenja raka dojk pred desetletji ter stalno odkrivanje in uvajanje novih zdravil je privedlo do izrazitega povečanja deleža ozdravljenih bolnic ter do daljšega preživetja bolnikov z razširjenim rakom. Zdravila, ki jih v onkologiji uporabljamo za uničevanje rakavih celic, so citostatiki, hormonska terapija in tarčna zdravila, usmerjena proti receptorju HER-2. Sistemsko zdravljenje lahko bolnice prejmejo pred operacijo (neoadjuvantno zdravljenje) ali po operaciji (adjuvantno zdravljenje).

Pri šestih odstotkih bolnic je že ob postavitvi diagnoze bolezen razširjena v oddaljene organe, pri približno četrtini bolnic pa pride do razsoja bolezni kljub dopolnilnemu zdravljenju. Bolnice z razširjeno boleznijo zdravimo z zaporedjem več različnih sistemskih zdravljenj, s katerimi skušamo izboljšati kvaliteto življenja, preprečevati ali lajšati simptome bolezni in podaljšati preživetje.

Ključne besede: rak dojk, sistemsko zdravljenje, citostatiki, hormonska zdravila, tarčna zdravila.

UVOD

Raka dojk v grobem ločimo na neinvazivnega (t. i. karcinomi in situ) in invazivnega. Več kot devetdeset odstotkov bolnic ima ob postavitvi diagnoze invazivnega raka. To pomeni, da je rak že prodrl prek bazalne membrane in ima sposobnost prodiranja v okolno tkivo in zasevanja v oddaljene organe. Velika je torej verjetnost, da so že ob postavitvi diagnoze prisotni mikrozasevki v telesu, zato invazivnega raka dojk obravnavamo kot sistemsko bolezen. Lokalno zdravljenje z operacijo in obsevanjem, s katerima lahko nudimo samo lokalno kontrolo bolezni, zato ne zadostujeta. Večina bolnic z invazivnim rakom dojke, ki jih je v Sloveniji vsako leto na novo že okoli 1200, potrebuje eno od oblik sistemskega zdravljenja.

Rak dojke je heterogena bolezen z različnimi biološkimi značilnostmi in različnim potekom bolezni. Pred desetletjem je bil najpomembnejši dejavnik za odločitev o sistemskega zdravljenju obseg bolezni, kar poleg velikosti tumorja določa tudi zajetost pazdušnih bezgavk z zasevki. A že dolgo ni več tako. Katere vrste zdravljenja prejmejo oboleli, je odvisno predvsem od bioloških značilnosti tumorja; te so stopnja malignosti (gradus), hormonska odvisnost tumorja, ki jo določata prisotnost estrogenskih (ER) ali progesteronskih receptorjev (PR) v jedru tumorskih celic, pomnoženost gena oz. izraženost receptorja HER-2 na membrani rakave celice, dejavniki, ki odražajo proliferacijske značilnosti rakave celice (Ki 67, uPA, PAI-1 in drugi), genski podpis in druge.

IZBOR SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Odločitev o najprimernejšem zdravljenju ni preprosta. Poznati je treba, kaj vsaka od značilnosti raka predstavlja v samem delovanju rakave celice in katero je tisto zdravilo, ki bo določen proces v celici ustavilo in jo s tem uničilo. Primer so hormonski receptorji in gen/receptor HER-2. Prisotnost ER in PR v rakavih celicah napoveduje uspešnost zdravljenja s hormonsko terapijo. Pomnožitev gena HER-2 ali prekomerna izraženost receptorja HER-2 v rakavih celicah napoveduje dober odgovor na terapijo z monoklinalnim protitelesom trastuzumabom ali malo molekulo lapatinibom.

Novejša delitev invazivnega raka dojke temelji na molekularnih značilnostih. Na osnovi genskega podpisa delimo raka dojke v štiri osnovne podtipe: luminalni A, luminalni B, HER-2 prekomeren in bazalni (Perou et al., 2000). Tej klasifikaciji je prilagojena kliničnopatološka razdelitev, ki se uporablja v klinični praksi in temelji na proliferacijski aktivnosti ter statusu hormonskih receptorjev in receptorja HER-2 (Tabela 1) (Goldhirsch et al., 2011).

Bolnice s podtipom luminalni A načeloma potrebujejo le hormonsko terapijo, ki je del zdravljenja tudi pri podtipu luminalni B. Kemoterapija je potrebna pri večini bolnic s podtipom luminalni B, HER-2 pozitivnemu podtipu in trojno negativnih rakih. Pri HER-2 pozitivnih rakih je poleg kemoterapije potrebno tudi anti-HER-2 zdravljenje s trastuzumabom (Tabela 1) (Goldhirsch et al., 2011).

Tabela 1: Podtipi raka dojke in izbor zdravljenja (Goldhirsch et al., 2011)

Molekularni podtip	Kliničnopatološki podtip		Izbor terapije
LUMINALNI A	Luminalni A	ER in/ali PR pozitivni HER-2 negativni Ki-67 nizek	HT
LUMINALNI B	Luminalni B	ER in/ali PR pozitivni HER-2 negativni Ki-67 visok	HT +/- KT
	Luminalni B (HER-2 pozitivni)	ER in/ali PR pozitivni HER-2 pozitivni Ki-67 vsi	KT + trastuzumab +HT
HER-2 PREKOMEREN	HER-2 pozitivni (ne luminalni)	HER-2 pozitivni ER in PR negativni	KT + trastuzumab
BASALNI	Trojno negativni (duktalni)	ER in PR negativni HER-2 negativni	KT

ER = estrogenski receptorji, PR = progesteronski receptorji, HER-2 = receptor za epidermalni rastni dejavnik tipa 2, HT = hormonska terapija, KT = kemoterapija

SISTEMSKA KEMOTERAPIJA

Iz rezultatov metaanalize vemo, da kemoterapija pri bolnicah mlajših od petdeset let zmanjša verjetnost ponovitve bolezni za 38 %, smrti pa za trideset odstotkov. Pri starejših od petdeset let so dobrobiti manjše in sicer 19 % za ponovitev bolezni in 12 % za smrt (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, 2005).

V dopolnilnem zdravljenju že več kot deset let uporabljamo antraciklinske sheme: doksorubicin in ciklofosamid (EC), epirubicin in ciklofosamid (EC), 5-fluoruracil, doksorubicin in ciklofosamid (FAC), 5-fluoruracil, epirubicin in ciklofosamid (FEC). Bolnice z velikim tveganjem ponovitve bolezni poleg antraciklinov prejmejo tudi enega izmed taksanov, bodisi paklitaksel v tedenskih odmerkih bodisi docetaksel v intervalih na tri tedne. Terapijo s taksani prejmejo v zaporedju (sekventno) po predhodni terapiji po eni izmed

antraciklinskih shem. Kombinacija citostatikov ciklofosamid, metotreksat in 5-fluoruracil (CMF), ki je bila dolgo vodilna citostatska shema v dopolnilnem zdravljenju raka dojk, se danes uporablja redkeje. Antraciklinska terapija ima prednost, ker so relativne dobrobiti za okoli deset odstotkov večje v primerjavi s CMF (Goldhirsch, 2004).

V zdravljenju razširjene bolezni uporabljamo enake citostatike kot v dopolnilnem zdravljenju, poleg teh pa tudi kapecitabin, vinorelbin, preparate platine, gemcitabin, etopozid. Od novejših citostatikov, ki so pridobljeni z nano tehnologijo, sta na voljo liposomalni doksorubicin in na albumin vezan paklitaksel, ki imata drugačen mehanizem prehoda zdravila v rakavo celico in manj neželenih učinkov. Zadnji citostatik, ki smo ga vključili v paleto zdravljenja, je eribulin.

HORMONSKA TERAPIJA

Hormonsko zdravljenje je nepogrešljivo pri zdravljenju hormonsko odvisnega raka, kakršnega ima tri četrtine pomenopavznih in dve tretjini predmenopavznih bolnic z rakom dojk. Na podlagi metaanalize vemo, da dopolnilno hormonsko zdravljenje hormonsko odvisnega raka dojk zmanjša verjetnost ponovitve za štirideset odstotkov in smrti za 32 % ne glede na starost bolnic (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, 2005).

Tamoksifen, ki je v uporabi že več desetletij, še vedno ostaja izjemno pomembno zdravilo pri zdravljenju bolnic s hormonsko odvisnim rakom ne glede na stadij bolezni. Pri predmenopavznih bolnicah s hormonsko odvisnim rakom je še vedno osnovno standardno zdravljenje, ki mu pri mladih bolnicah lahko dodamo agoniste LH-RH (npr. goserelin) z zaviralnim delovanjem na jajčnike.

Pri pomenopavznih bolnicah so se v zadnjem desetletju dodobra uveljavili zaviralci aromataz, to so anastrozol, letrozol in eksemestan. Metaanaliza raziskav, ki so preučevale učinkovitost zaviralcev aromataz v primerjavi s tamoksifenom, je pokazala triodstotno dobrobit za zmanjšanje verjetnosti ponovitve bolezni v prid aromataznih inhibitorjev. Razlika v preživetju v metaanalizi ni bila dokazana (Dowsett et al., 2010).

Pred nekaj leti smo priporočali petletno dopolnilno hormonsko zdravljenje. Že nekaj let imamo dokaze, da imajo pomenopavzne bolnice s hormonsko odvisnimi raki dobrobit od podaljšanega zdravljenja, če po zdravljenju s tamoksifenom nadaljujejo z aromataznim inhibitorjem (Goss et al., 2008). Pri predmenopavznih bolnicah pa nedavno objavljeni rezultati raziskave ATLAS

.....
kažejo na to, da je desetletno trajanje dopolnilnega zdravljenja s tamoksifenom boljše od samo petletnega (Davies et al., 2012).

V zdravljenju razširjene bolezni pomenpavznih bolnic sta poleg tamoksifena in zaviralcev aromataze že nekaj let v uporabi tudi čisti antiestrogen fulvestrant in megestrol acetat.

TARČNO ZDRAVLJENJE

Tarčna zdravila, ki jih danes že uporabljamo v rutinski klinični praksi zdravljenja raka dojk, so usmerjena na receptor HER-2, ki je prekomerno izražen pri petini bolnic z rakom dojk. Proti HER-2 ciljata monoklonalno protitelo trastuzumab, ki ga dajemo v obliki infuzij na tri tedne, in lapatinib, ki ga bolnice jemljejo v obliki tablet.

Raki dojk s prekomerno izraženostjo HER-2 imajo agresivnejši potek in slabšo prognozo. Zdravljenje z anti HER-2 zdravili prognozo izrazito izboljša. Trastuzumab je svojo učinkovitost dokazal tako v zdravljenju razširjene bolezni kot tudi v dopolnilnem zdravljenju. V zdravljenju razširjene bolezni na monoterapijo s trastuzumabom odgovori približno trideset odstotkov bolnikov s HER-2 pozitivnim rakom dojk in dvakrat več, če ga prejmejo v kombinaciji s kemoterapijo (Slamon et al., 2001). Pet randomiziranih kliničnih raziskav pa je pokazalo, da dopolnilno zdravljenje HER-2 pozitivnega raka dojk s trastuzumabom zmanjša verjetnost ponovitve bolezni za polovico, smrti pa za trideset odstotkov (Piccart-Gebhard et al., 2005; Smith et al., 2007; Romond et al., 2005; Perez et al., 2007; Joensuu et al., 2006). Trastuzumab je, v kombinaciji s kemoterapijo, od leta 2005 del dopolnilnega zdravljenja bolnic s HER-2 pozitivnim rakom dojk. Dopolnilno zdravljenje s trastuzumabom traja eno leto. Daljše dopolnilno zdravljenje s tem zdravilom se ni izkazalo kot učinkovitejše v primerjavi z enoletnim.

Drugo tarčno zdravilo, ki ga rutinsko uporabljamo v zdravljenju HER-2 pozitivnega, razširjenega raka dojk je mala molekula lapatinib, ki deluje na receptorja HER-2 in HER-1. Registrirana uporaba je kombinacija lapatiniba s citostatikom kapecitabinom pri bolnicah, ki so bile že zdravljene s trastuzumabom (Geyer et al., 2006).

Pri bolnicah, katerih tumorji prekomerno izražajo ne le HER-2, pač pa tudi hormonske receptorje, je dokazano učinkovita kombinacija trastuzumaba ali lapatiniba z zaviralci aromataze (Johnston et al., 2009; Kaufman et al., 2009).

Novejši anti-HER-2 zdravili, ki še nista v rutinski uporabi, a sta že pokazali učinkovitost v kliničnih raziskavah faze III, sta pertuzumab in trastuzumab emtanzin. Pertuzumab se daje skupaj s trastuzumabom in kemoterapijo, kombinacija vseh treh pa se je pokazala za učinkovitejšo kot kombinacija samo trastuzumaba in kemoterapije v prvem redu zdravljenja metastatske bolezni (Baselga et al., 2009). Trenutno se preizkuša tudi v dopolnilnem zdravljenju HER2 pozitivnega raka dojk, tudi na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Trastuzumab emtanzin je konjugat trastuzumaba in zelo potentnega citostatika. Pokazal je večjo učinkovitost od kombinacije lapatiniba in kapacitabina ob hkratnem boljšem prenašanju (Verma et al., 2012).

ZAKLJUČEK

Sistemsko zdravljenje je nepogrešljiv del zdravljenja invazivnega raka dojk. Izbor zdravljenja je prilagojen vsaki posamezni bolnici in temelji predvsem na bioloških značilnostih tumorja.

LITERATURA

- Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(2): 109–19.
- Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. For the Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2012. doi:pii: S0140-6736(12)61963-1.
- Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2010; 28(3): 509–18.
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative group. 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: 1687–717.
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(26): 2733–43.
- Goldhirsch A. Breast cancer . In: Cavalli F, Hansen HH, Kay SB, eds: *Textbook of Medical Oncology*, fourth edition. London: Martin Dunitz Ltd 2004, 137–83.
- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Panel members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011; 22(8): 1736–47.
- Goss PE, Ingle JN, Pater JL, et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole

- improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2008; 26(12): 1948–55.
- Johnston S, Pippen J Jr, Pivov X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(33): 5538–46.
 - Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354(8): 809–20.
 - Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal woman with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(33): 5529–37.
 - Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406:725 – 47.
 - Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353(16): 1659–72.
 - Perez E, Romond E, Suman V, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(Suppl 18): 512.
 - Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353(16): 1673–84.
 - 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.
 - Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 369(9555): 29–36.
 - Verma S, Miles D, Gianni L, et al. EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 367(19): 1783–91.