

Sistemsko zdravljenje zgodnjega raka dojk

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

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

Izvleček

Namen sistemskega zdravljenja zgodnjega raka dojk je preprečevanje ponovitve bolezni v oddaljenih organih. Sistemska terapija se od bolnice do bolnice razlikuje. Odvisna je ne le od stadija bolezni (velikost tumorja in prizadetost pazdušnih bezgavk), temveč tudi od bioloških značilnosti tumorja (podtip raka) in značilnosti bolnice (starost, menopavzni status, pridružene bolezni, pričakovanja bolnice). Glede na vrsto sistemskega zdravljenja poznamo dopolnilno sistemske kemoterapijo, hormonsko terapijo in terapijo anti-HER2.

Uvod

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah. Pri zgodnjem raku dojk je še vedno temeljno zdravljenje kirurško. To je največkrat prvo zdravljenje, lahko pa sledi šele po zaključenem neoadjuvantnem sistemskega zdravljenju. Pri zgodnjem raku dojk kirurg v celoti odstrani primarni tumor in opravi biopsijo varovalne bezgavke in/ali odstrani pazdušne bezgavke. S tem odstrani vso bolezen ali večino makroskopske bolezni. Namen dopolnilne sistemske terapije je uničenje morebitnih mikrozasevkov, to je rakavih celic, ki so ušle iz dojke in pazdušnih bezgavk v krvožilni sistem, da preprečimo njihovo vgnezdjenje v oddaljenih organih in razvoj pravih makrozasevkov (vidnih s slikovnimi preiskavami). Razsejani rak dojk z zasevki v oddaljenih organih je namreč neozdravljiva bolezen. Namen dopolnilnega sistemskega zdravljenja je torej predvsem preprečitev sistemske ponovitve bolezni.

Ocena tveganja ponovitve raka

Rak dojk ni ‚ena‘ bolezen, temveč se razlikuje glede na stadij (razširjenost raka v dojki in pazdušnih bezgavkah) in podtipe raka (tabela 1). Patohistološki

pregled odstranjenega tumorja nam služi za opredelitev lokalne razširjenosti tumorja (stadij primarnega tumorja in regionalnih bezgavk) in bioloških značilnosti tumorja. Na podlagi tega ocenimo tveganje za ponovitev in smrt zaradi raka dojk. Ponovitev je lahko lokoregionalna (preostala dojka, mamarna regija, pazduha) ali sistemska (oddaljeni organi, najpogosteje skelet, mehka tkiva, jetra, pljuča, redkeje centralni živčni sistem). Pri odločitvi o dopolnilnem zdravljenju so pomembni še starost, pridružene bolezni in pričakovanja bolnice. Dejavniki, ki jih upoštevamo pri oceni tveganja za ponovitev bolezni, so podani v tabeli 2.

Tabela 1. Štirje glavni podtipi raka dojk in možna sistemska terapija

Podtip raka dojke	Značilnosti	Možna terapija
Luminalni A	ER+, PR+, HER2-, MIB-1 < 20 % (ponavadi < 5 %)	HT KT le pri številnih pozitivnih pazdušnih bezgavkah
Luminalni B	ER+ in/ali PR+, HER2-, MIB-1 > 20 %	KT, HT
Luminalni B, HER2-pozitivni	HER2+, ER+ in /ali PR+	KT, anti HER2 th, HT
HER2-pozitivni	HER2+, ER-, PR-	KT, anti HER2 th
Bazalni (trojno) negativni	ER-, PR-, HER2-	Samo KT

ER: estrogenski receptorji; PR: progesteronski receptorji; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; MIB-1: monoklonalna protitelesa proti Ki-67, označevalcu celične proliferacije; HT: hormonska terapija; KT: kemoterapija; anti-HER2 th: terapija usmerjena proti receptorju HER2

Izbira dopolnilne sistemske terapije

Med **dopolnilno sistemske terapijo** prištevamo kemoterapijo (KT), hormonsko terapijo (HT) in biološko terapijo (tarčna terapija, usmerjena proti receptorju HER2 – terapija anti-HER2). Učinkovitost oz. dobrobit dopolnilnega sistemskega zdravljenja poznamo iz velikih mednarodnih 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 delež celic v deli-

tvi (visok Ki-67 ali MIB-1). **Dopolnilna hormonska terapija** je učinkovita samo pri tumorjih, ki imajo izražene hormonske receptorje (hormonsko pozitivni raki). Tveganje za ponovitev zmanjša za skoraj polovico. Pri bolnicah s HER-2-pozitivnim rakom dojk **dopolnilna terapija anti-HER2** s trastuzumabom zmanjša tveganje za ponovitev raka za 40 % in tveganje za smrt za tretjino.

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 HER2 Limfovaskularna invazija	Podtipi raka! Prognoza bolezni + tarče za zdravljenje!
Značilnosti bolnice	Starost, menopavzni status Splošna kondicija (performans status) Spremljajoče bolezni (srčna funkcija, osteoporoza, depresija...) Pričakovanja bolnice	Ocena sposobnosti za sistemsko zdravljenje! Individualna odločitev bolnice po pogovoru z onkologom(privolitev)!

MIB-1: monoklonalna protitelesa proti Ki-67, označevalcu celične proliferacije; HER2: human epidermal growth factor receptor 2

Znano je torej, kakšna je *relativna dobrobit* zdravljenja s HT, KT ali terapijo anti-HER2. Za vsako bolnico posebej pa ocenimo njeno ogroženost za ponovitev oz. smrt zaradi raka dojk s pomočjo stadija bolezni in bioloških značilnosti. Obstajajo spletni pripomočki, s katerimi lahko ocenimo tveganje za ponovitev ali smrt na podlagi konkretnih značilnosti bolnice in tumorja (npr. Adjuvant Online in Predict). Izračunajo tudi, kakšna je dobrobit določenega dopolnilnega zdravljenja. Pri nekaterih hormonsko pozitivnih rakih tudi zdravnik težko oceni, ali bolnica potrebuje dopolnilno KT ali je dovolj samo dopolnilna HT. V svetu so na voljo validirani **genski podpisi** (npr. Oncotype DX, MammaPrint...), ki pomagajo pri odločitvi o vrsti dopolnilnega zdravljenja. Zavarovalnica ne krije stroškov testa, možno pa je test naročiti samoplačniško.

Če upoštevamo tveganje ponovitve bolezni posamezne bolnice in jo zdravimo

s terapijo z znano relativno dobrobitjo, dobimo absolutno vrednost dobrobiti za to bolnico. Načeloma je absolutna dobrobit terapije večja, čim večje je tveganje ponovitve. Ali bo dopolnila terapija pri konkretni bolnici učinkovita, pa žal ne znamo napovedati, to pokaže šele čas. Učinek dopolnilne terapije traja tudi zunaj obdobja prejetja terapije (t.i. preneseni učinek – angl. carry-over effect). Tako pri 5-letnem zdravljenju s tamoksifenom zaznamo dobrobit terapije še po 15 letih (manj ponovitev in manj smrti zaradi raka).

Vrste dopolnilne sistemske terapije

Dopolnilna sistemska kemoterapija

Kemoterapija deluje predvsem na hitro deleče se celice (MIB >20 %). Ponavadi sestavlja kemoterapevtsko shemo več citotoksičnih zdravil, ki imajo prijemališča na različnih stopnjah celičnega ciklusa in nimajo prekrivajočih se stranskih učinkov. Uporabljamo različne sheme: antracikline, taksane in CMF. Antraciklini (sheme AC, EC, FEC, CEF) so kardiotoksični, zato vsem bolnicam pred uvedbo KT naročimo, da opravijo UZ srca. Taksani (docetaksel, paklitaksel, shema TC) lahko povzročijo periferno polinevropatijo. Tako antraciklini kot taksani povzročajo totalno alopecijo. Pri shemi CMF (starejša shema) ne pride do alopecije, zato je priljubljena pri podskupini bolnic, ki odklanjajo zdravljenje, ki povzroči alopecijo. Trajanje dopolnilne KT je različno: 4–6–8 ciklusov, odvisno od stadija bolezni, podtipa raka, pridruženih bolezni in želje bolnice. Cikli KT se ponovijo na tri tedne (sheme FEC 100, docetaksel 100...) ali štiri tedne (CMF), razen pri dozno intenzivnih shemah, kjer se ponovijo že na dva tedna (bolnice dobijo rastne dejavnike za granulocite).

KT je hrbtenica zdravljenja pri trojno negativnih in HER2-pozitivnih rakah dojke (tabela 1). Pri trojno negativnih rakah dojke je KT edino učinkovito zdravljenje, ki je trenutno na razpolago. Pri HER2-pozitivnih rakah KT kombiniramo s tarčnim zdravilom trastuzumab. Vedeti pa je treba, da antraciklinov ne smemo uporabljati sočasno s trastuzumabom zaradi sinergističnih nevarnih učinkov na srce (oba lahko povzročita srčno popuščanje). Pri hormonsko pozitivnih, B- luminalnih rakah tudi pri nizkem stadiju bolnicam predlagamo KT, nato pa sledi dopolnilna HT. Pri A-luminalnih rakah predlagamo večinoma samo zdravljenje s HT, razen če je bolezen visokega stadija z veliko pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami.

Dopolnilna KT ima akutne in kasne neželene učinke, nekateri od teh so podani v tabeli 3.

Dopolnilna hormonska terapija

Pri tem zdravljenju preprečujemo, da bi estrogeni (ženski spolni hormoni) spodbujali rast mikrozaspekov ali spečih tumorskih celic. HT je učinkovita je le pri tumorjih, ki izražajo hormonske receptorje (estrogenske in/ali progesteronske) v vsaj 1 % tumorskih celic. Čim več celic močno izraža hormonske receptorje, večja je dobrobit hormonske terapije. Hormonska terapija se razlikuje glede na to, ali je ženska v rodni dobi (predmenopavzna) ali v menopavzi. Ženske v rodni dobi proizvajajo estrogene v jajčnikih. Pri teh ženskah uporabljamo kot HT tamoksifen (antiestrogen). Pri zelo mladih ženskah (pod 40 let) lahko uporabljamo popolno blokado jajčnikov (sočasno goserelin in tamoksifen). Goserelin je agonist za spodbujanje luteinizirajočega hormona, ki sicer sprva spodbuja nastajanje estrogenov, vendar stalno prekomerno spodbujanje povzroči zavoro tvorbe estrogenov v jajčnikih. Pri ženskah v menopavzi jajčniki ne delujejo več, tako da je edini vir estrogenov maščevje. Tu nastajajo estrogeni iz androgenov s pomočjo encima aromataze. Skupina zdravil, ki zavirajo encim aromatazo, se imenuje aromatazni inhibitorji. Uporabljamo tri učinkovine: anastrozol, letrozol in eksemestan. Pri postmenopavznih ženskah lahko predpišemo ali tamoksifen ali aromatazne inhibitorje. Slednji so se izkazali nekoliko bolj učinkoviti kot tamoksifen. Pri bolnicah z negativnimi pazdušnimi bezgavkami je trajanje HT pet let (tamoksifen ali aromatazni inhibitor ali sekvenčno oba po 2–3 leti). Pri bolnicah s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami je trajanje je HT pet let (samo aromatazni inhibitor), 7-8 let (2–3 leta tamoksifen, nato pet let AI) ali deset let (pet let tamoksifen, nato pet let aromatazni inhibitor ali deset let samo tamoksifen, npr. predmenopavzne bolnice).

Raziskava SOFT je pokazala, da je eksemestan v kombinaciji z goserelinom (slednji zavre funkcijo jajčnikov) varen in morda bolj učinkovit pri predmenopavznih ženskah z visokim stadijem bolezni kot kombinacija goserelina in tamoksifena.

Tudi HT ima neželene učinke, ki so povzeti v tabeli 3.

Dopolnilna terapija anti-HER2

Dopolnilno terapijo s trastuzumabom uporabljamo le pri bolnicah s HER2-pozitivnimi tumorji, ki so večji od 5 mm. Trajanje terapije je eno leto. Bolnica vsake tri tedne prejme aplikacijo trastuzumaba. Zadnja leta je zdravilo na voljo v obliki, ki omogoča subkutano aplikacijo, pred tem pa so prejemale enourno i.v. infuzijo. Med zdravljenjem s trastuzumabom spremljamo srčno funkcijo

(UZ srca na 3–4 mesece). Bolnice ponavadi nimajo stranskih učinkov, včasih pa tožijo za artralgijami. Povzetek stranskih učinkov je v tabeli 3.

Tabela 3. Najpogostejši neželeni učinki sistemskega zdravljenja s kemoterapijo, hormonsko terapijo in terapijo anti-HER2.

KEMOTERAPIJA	HORMONSKA TERAPIJA	ANTI-HER2 TERA-PIJA
AKUTNI NEŽELENI UČINKI		
<ul style="list-style-type: none"> - slabost, bruhanje - vnetje ustne sluznice - večja dovzetnost za okužbe - febrilna nevtropenija - alopecija - periferna polinevro-patija (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>Aromatazni inhibitorji: 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 artralgije</p> <p>Reverzibilno srčno popuščanje (2-4 %)</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: osteoporoza in kardiovaskularne bolezni</p> <p>Aromatazni inhibitorji: osteopenija, osteoporoza, več srčnožilnih zapletov</p>	<p>Kardiotoksičnost (2-4 %)</p>

Zaključek

Namen dopolnilnega sistemskega zdravljenja je znižati tveganje ponovitve bolezni. Po pogovoru z zdravnikom se bolnica odloči, ali in katero vrsto dopolnilnega zdravljenja bo sprejela. Z razširitvijo presejalnega programa za raka dojk (DORA) že opažamo nižje stadije zgodnjega raka, ki potrebujejo tudi manj dopolnilnega sistemskega zdravljenja.

Viri

1. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Panel members Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015, *Ann Oncol* 2015; 26 (8): 1533-1546. doi: 10.1093/annonc/mdv221
2. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. On behalf of the ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26 (Supplement 5): v8–v30. doi:10.1093/annonc/mdv298
3. 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.
4. Pagani 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.
5. <http://www.predict.nhs.uk/predict.html>; <https://www.adjuvantonline.com/>